



FACULTAD DE
MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

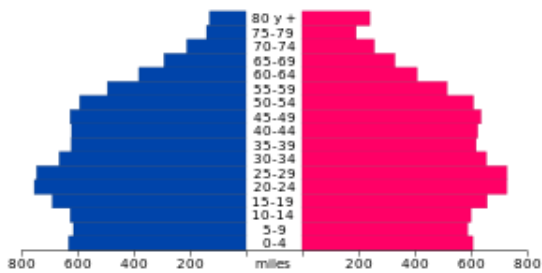
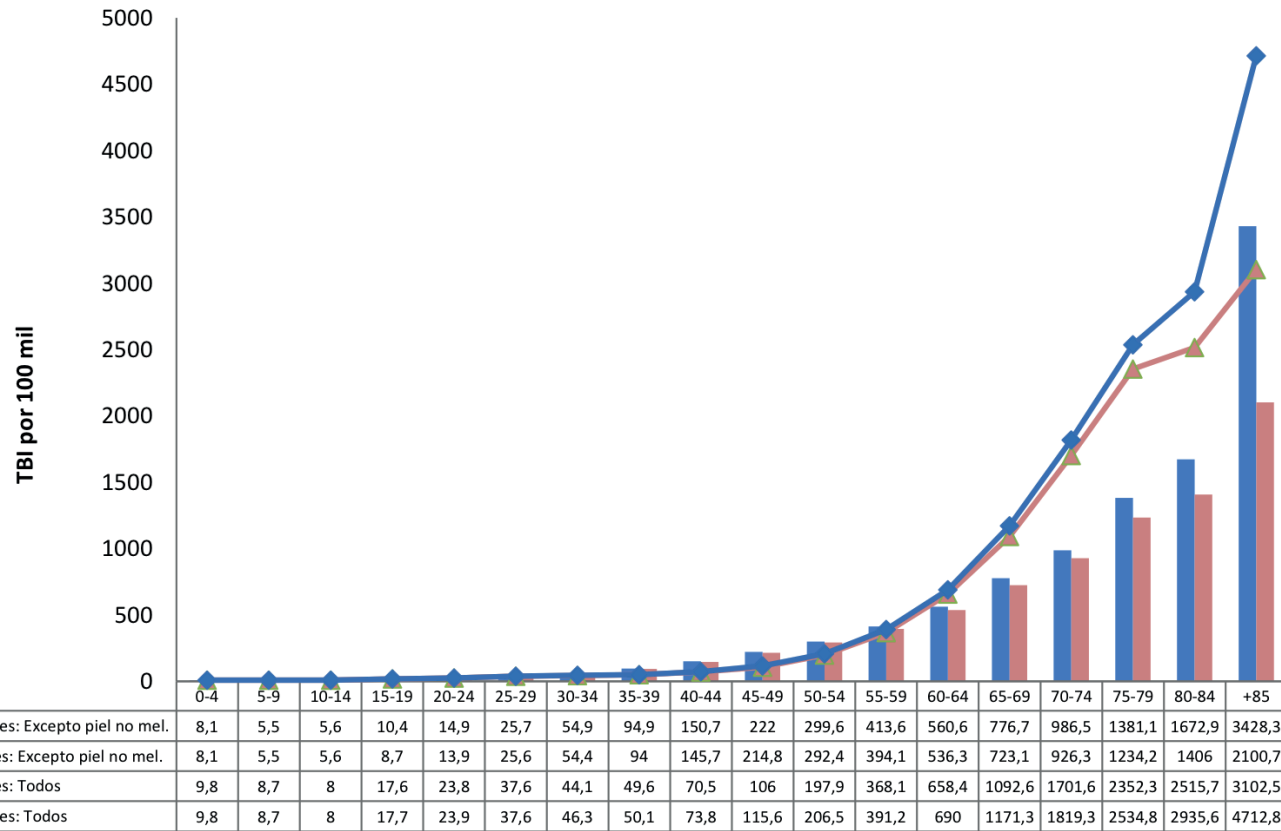
Inmunología del cáncer

Mercedes López N.

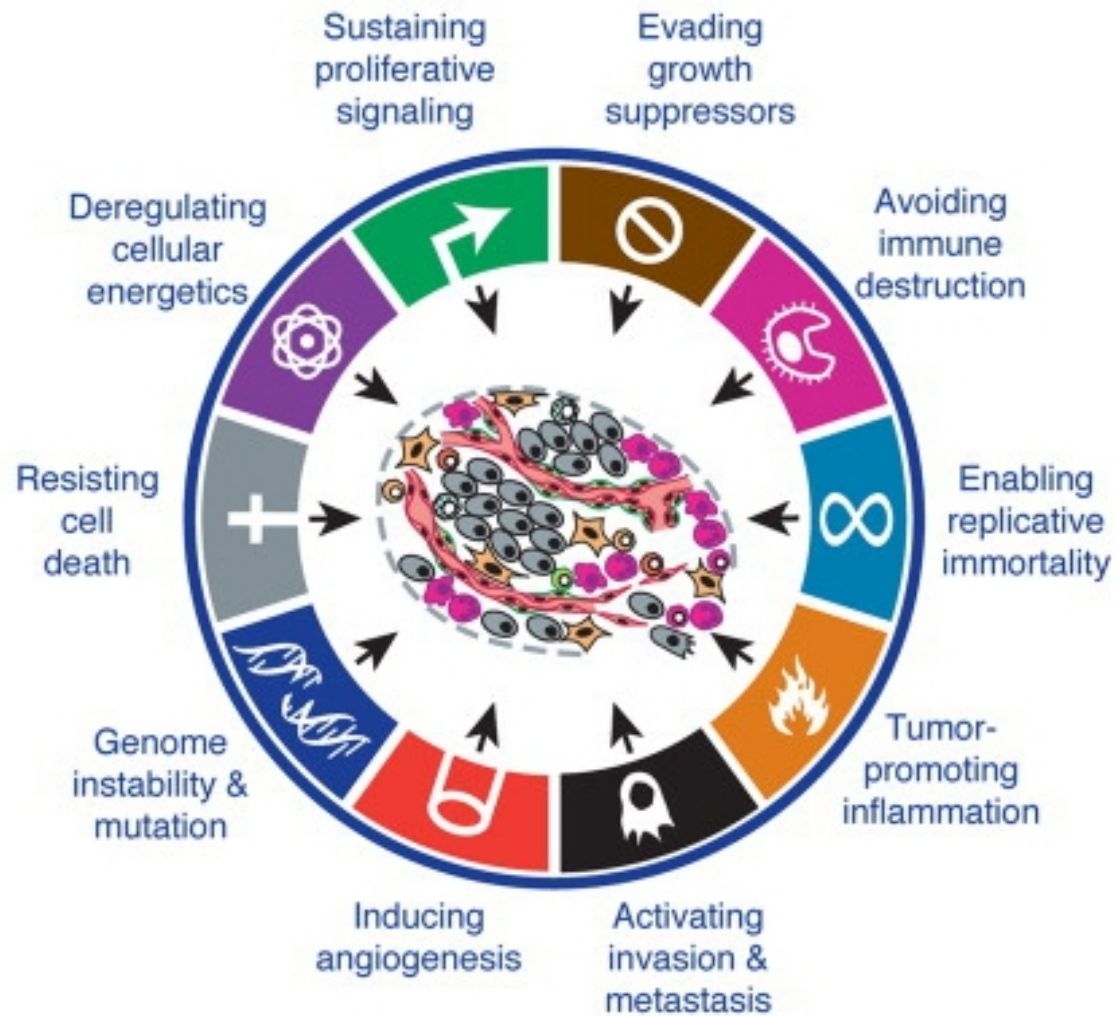
Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

GRÁFICO 5. ESTIMACIONES DE INCIDENCIA DE CÁNCER EN HOMBRES Y MUJERES SEGÚN EDAD. CHILE 2003-2007. (TBI POR 100.000)

**Mientras más
vieja la
población
mayor
incidencia de
cáncer**

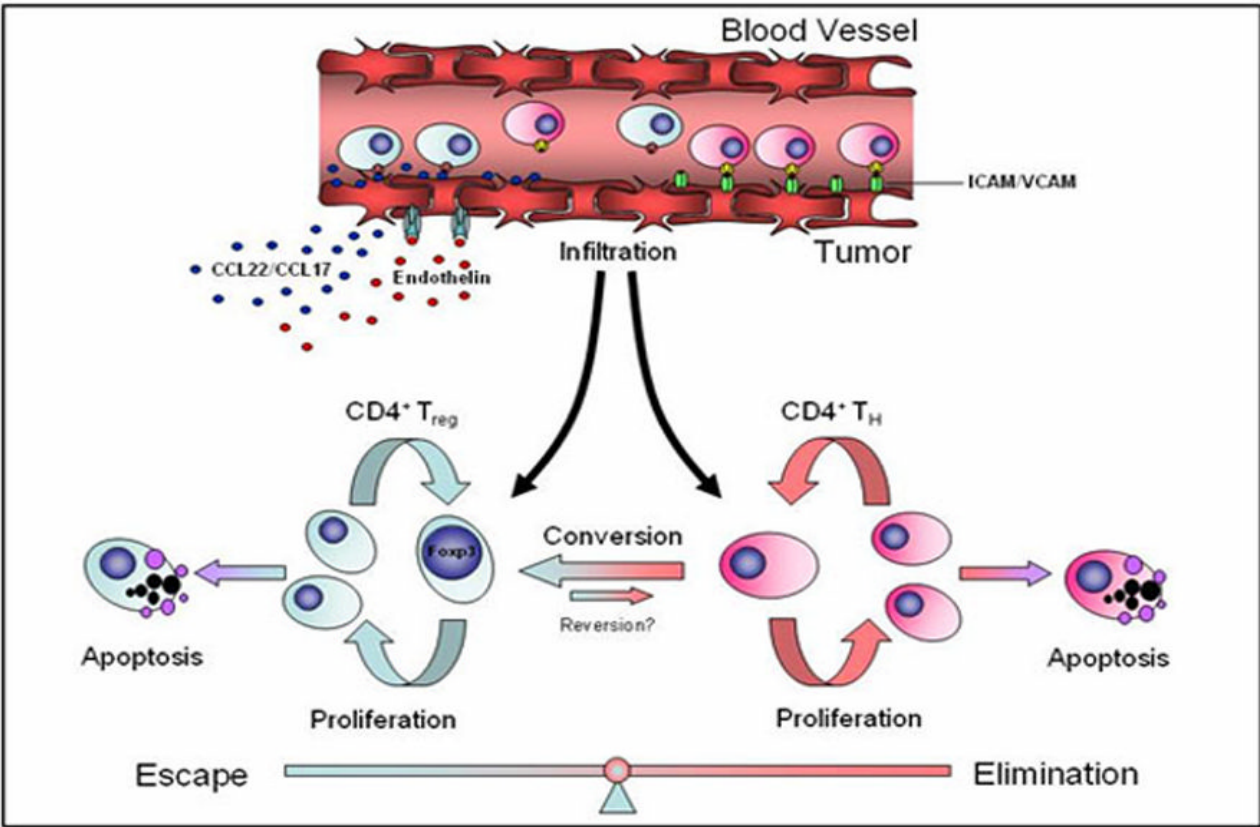


Biología del cáncer



Modificado de Hanahan, D. Cell, 2000.

Teoría de la inmunoedición del cáncer



WILLIAM BRADLEY COLEY
(1862 – 1936) NUEVA YORK,
ESTADOS UNIDOS



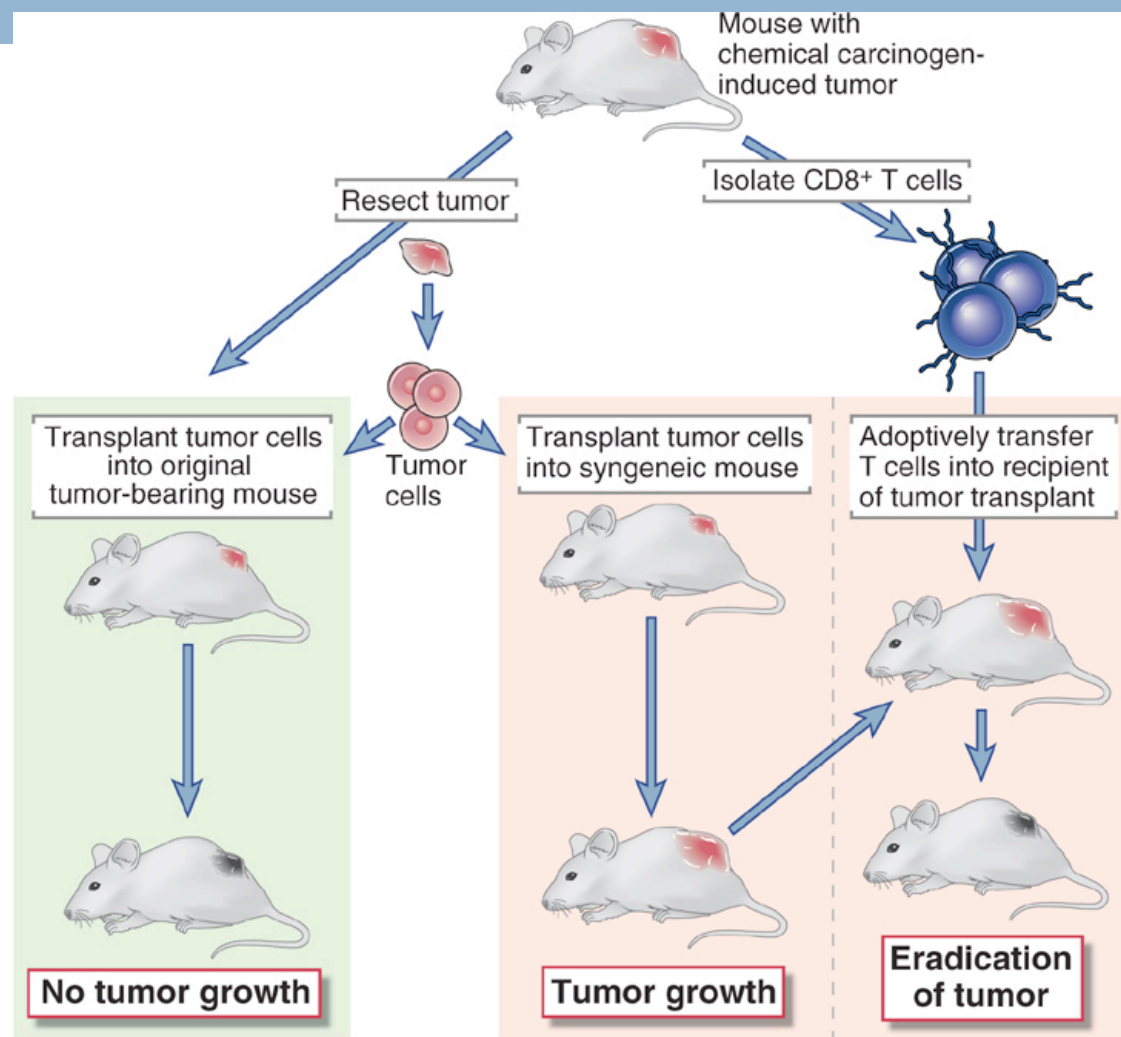
En 1891 inyectó bacterias de erisipela (*Streptococcus pyogenes*) a un paciente de cáncer directamente en el tumor.

El paciente sobrevivió 8 años más.

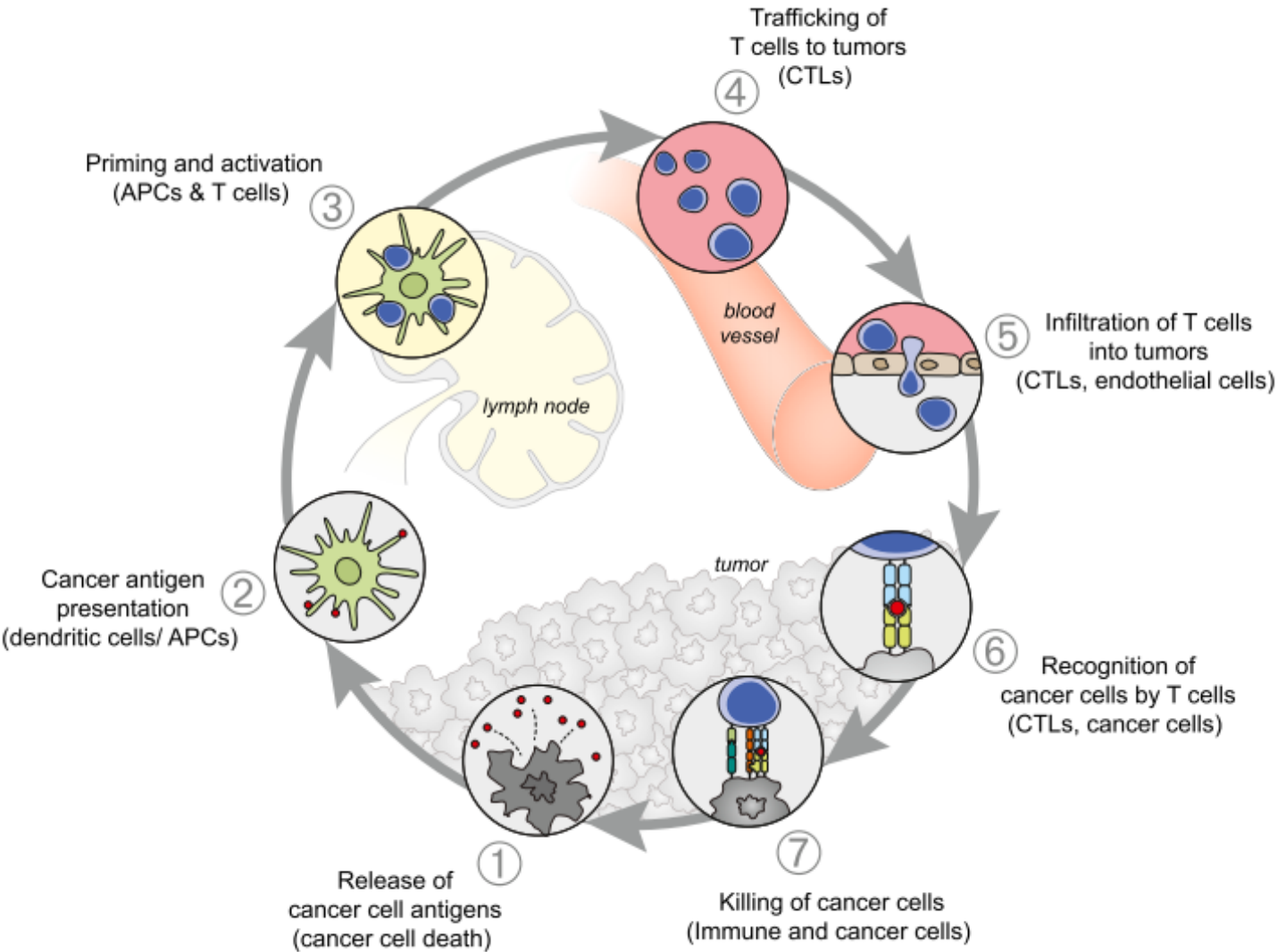
Más tarde Coley la **toxina de Coley**, una mezcla de bacterias muertas de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens*, junto con endotoxinas activas en los tumores.

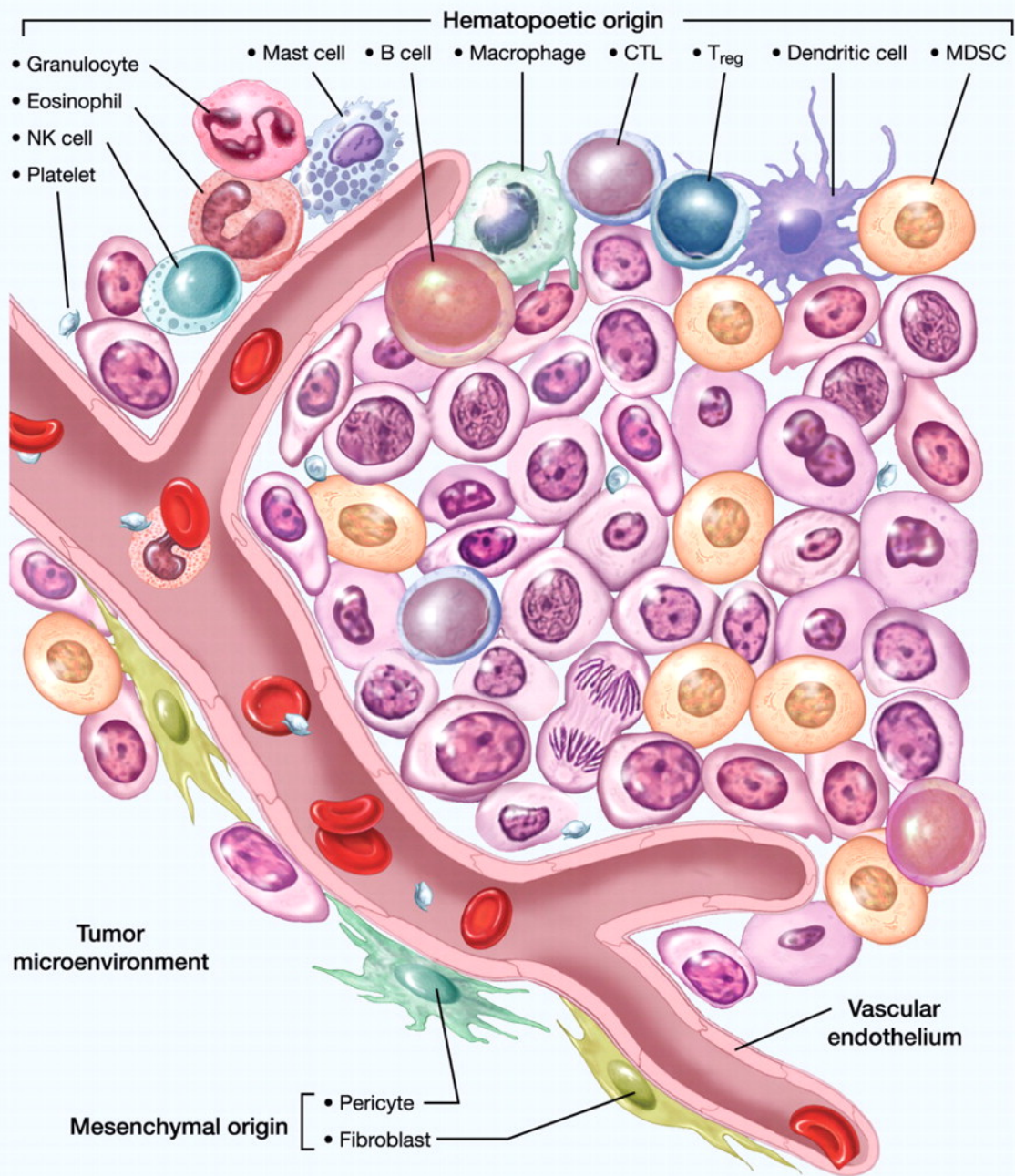
En los casos de sarcoma de tejido blando Coley alcanzó con su método una tasa de éxito del 10%

Los tumores pueden ser inmunogénicos:



Antitumoral Immune Response





Suppressive mechanisms

MDSC cell

- Secretion of NO, arginase and ROS
- Sequestration of cysteine
- Impaired differentiation
- Defective antigen presentation

T_{reg} cell

- Secretion of suppressive cytokines (TGF-β, IL-10)
- Sink for IL-2, IL-7, IL-12, and IL-15
- Impaired activation of CTLs

Macrophage

- M2 differentiation/cytokine profile
- Defective antigen presentation
- Lack of costimulation for T cells
- Impaired tumoricidal activity

Dendritic cell

- IDO expression; induction of Tregs
- Impaired maturation
- Defective antigen presentation
- Lack of costimulation for T cells

Cancer cell

- Loss of MHC class I and antigen processing machinery
- Antigen loss variants
- Secretion of VEGF, GM-CSF, G-CSF and gangliosides

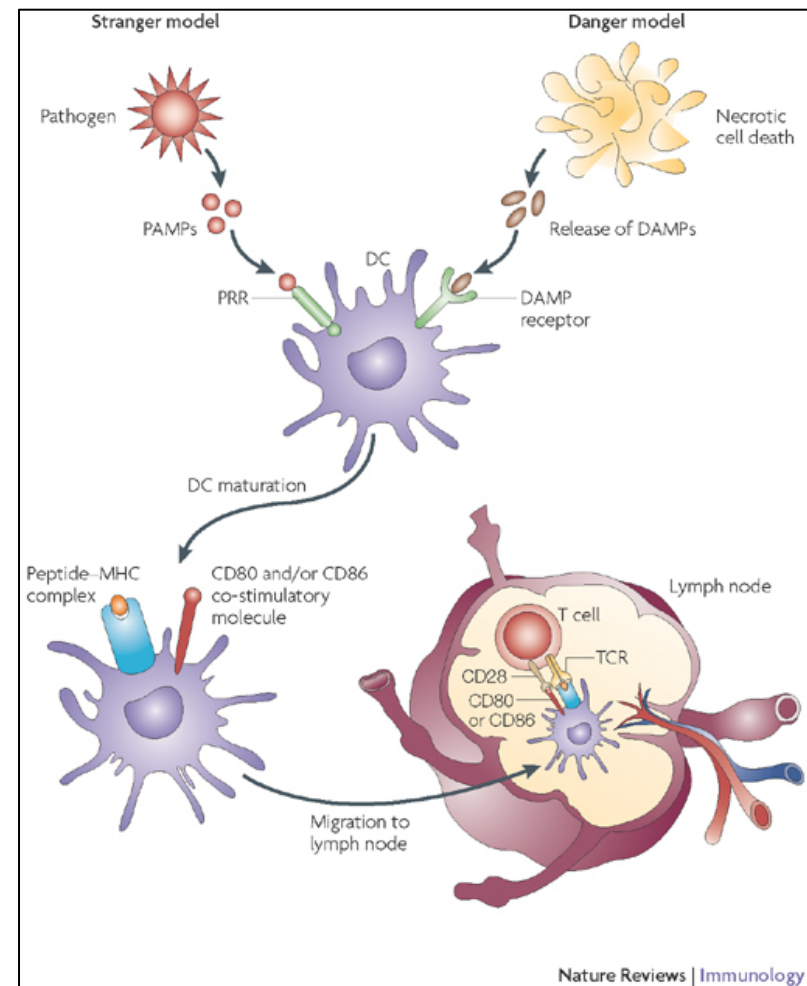
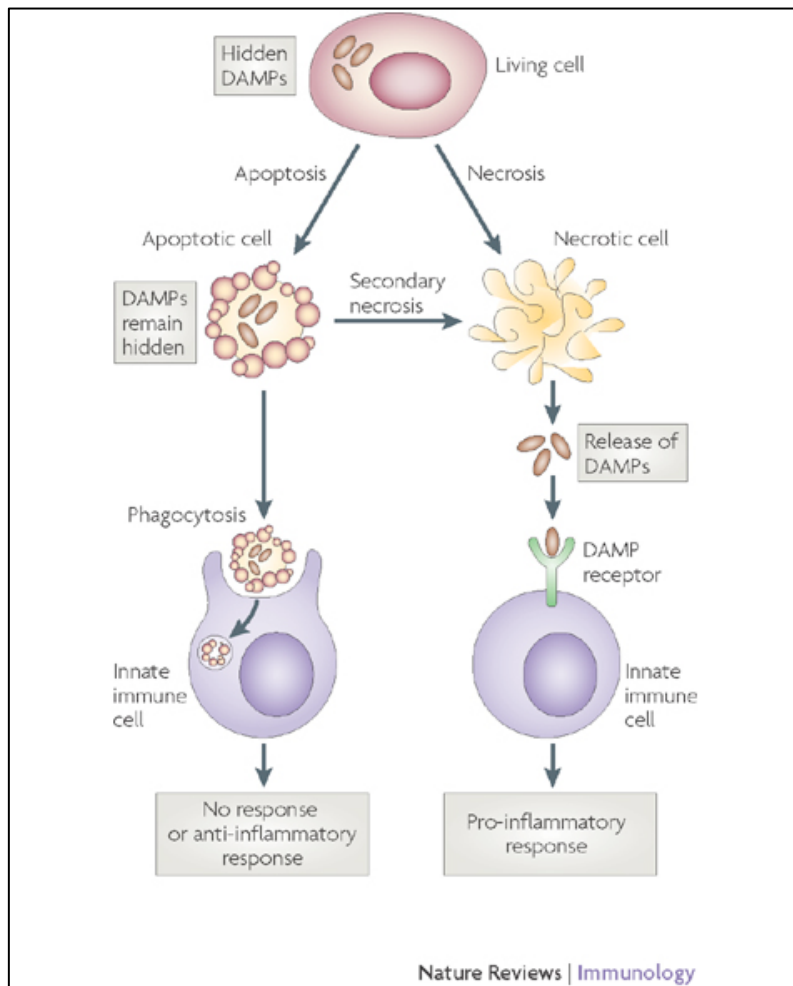
Tolerancia



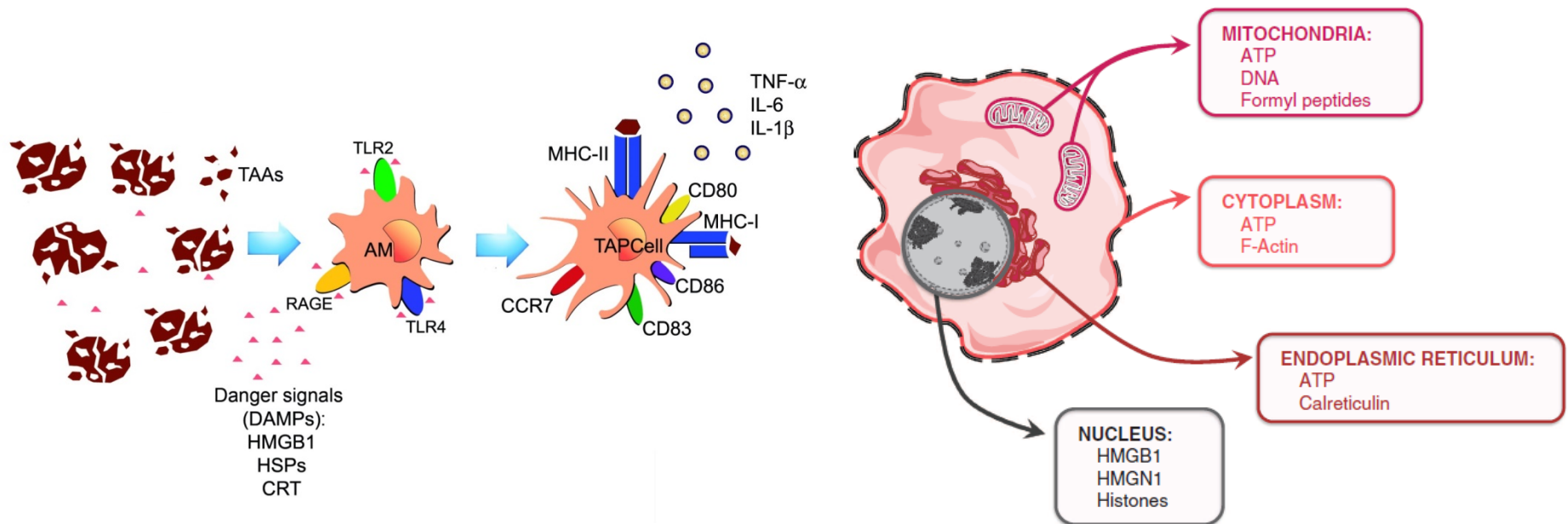
Activación

¿Cómo se reconoce el cáncer?

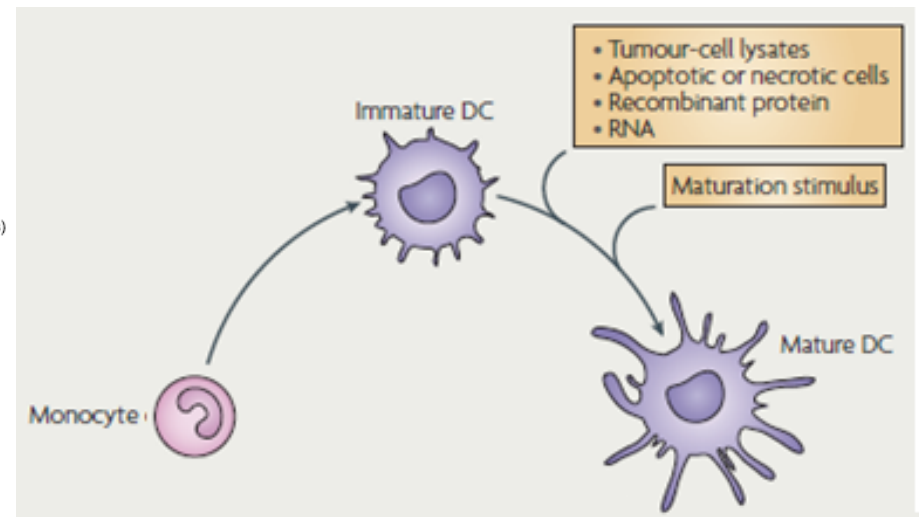
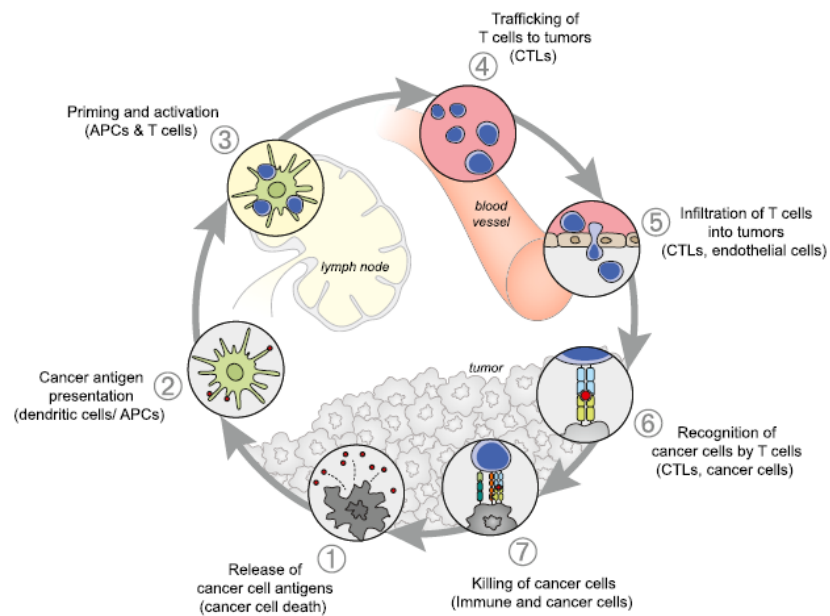
Patrones Asociados a Daño: DAMPS



DAMPs presentes en lisados celulares inducen la maduración de células dendríticas



LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS INDUCEN RESPUESTAS INMUNES ANTITUMORALES

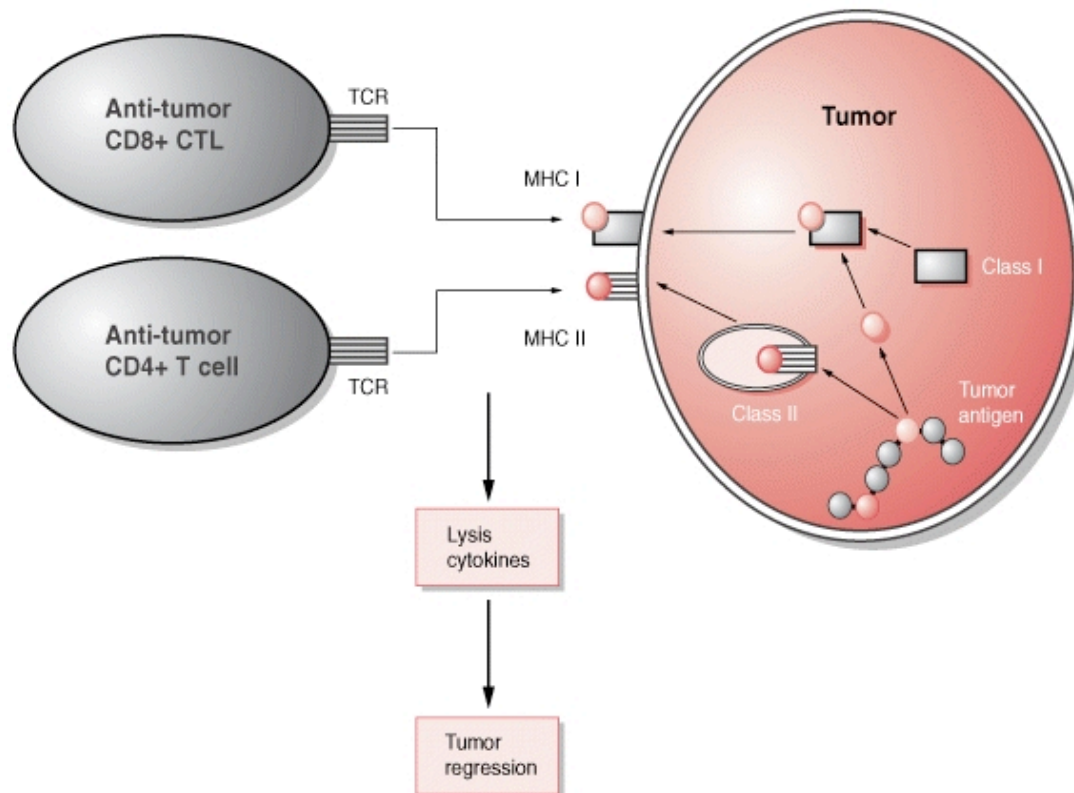


Modificado de Tacke P *et al.* Nat Rev Immunol 7:790-802, 2007

Chen D *et al.* Immunity 39: 1-10, 2013

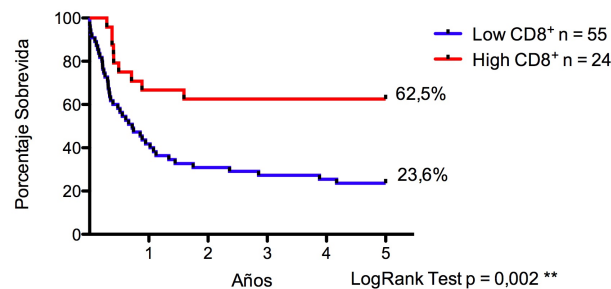
¿Cómo se reconocen los Tumores?

ANTIGENOS

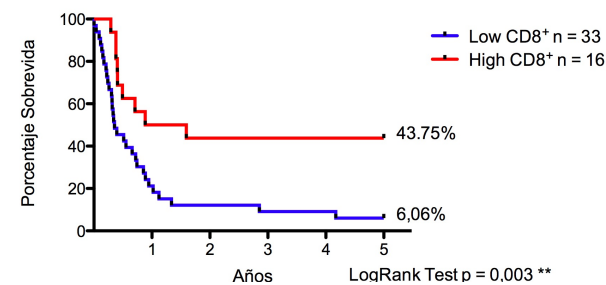


Los pacientes con cáncer de vesícula biliar con mayor infiltración por LT CD8⁺ en sus muestras tumorales presentan un mejor pronóstico.

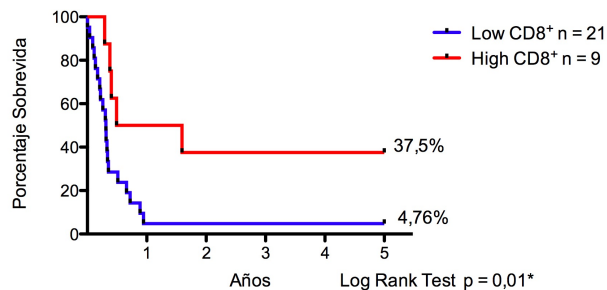
Sobrevida Pacientes con Cáncer de Vesícula Biliar, según infiltración por células CD8⁺.



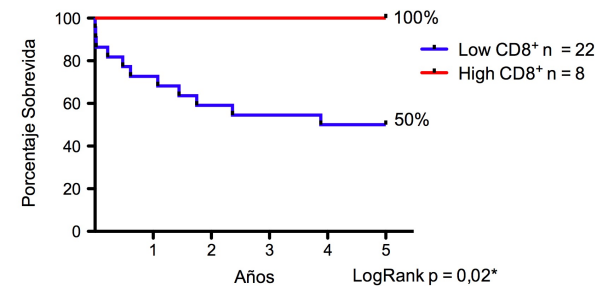
Sobrevida Pacientes con Cáncer de Vesícula Biliar, Estadios III y IV, según infiltración por células CD8⁺.



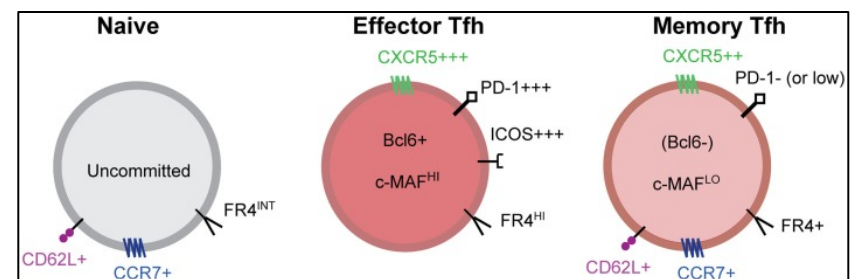
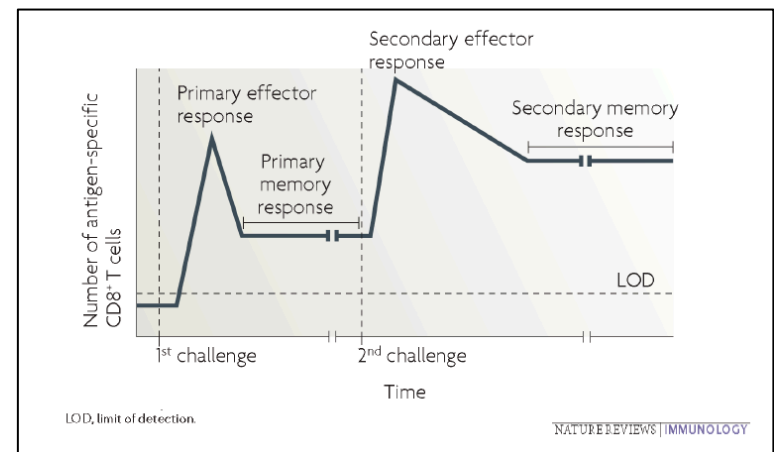
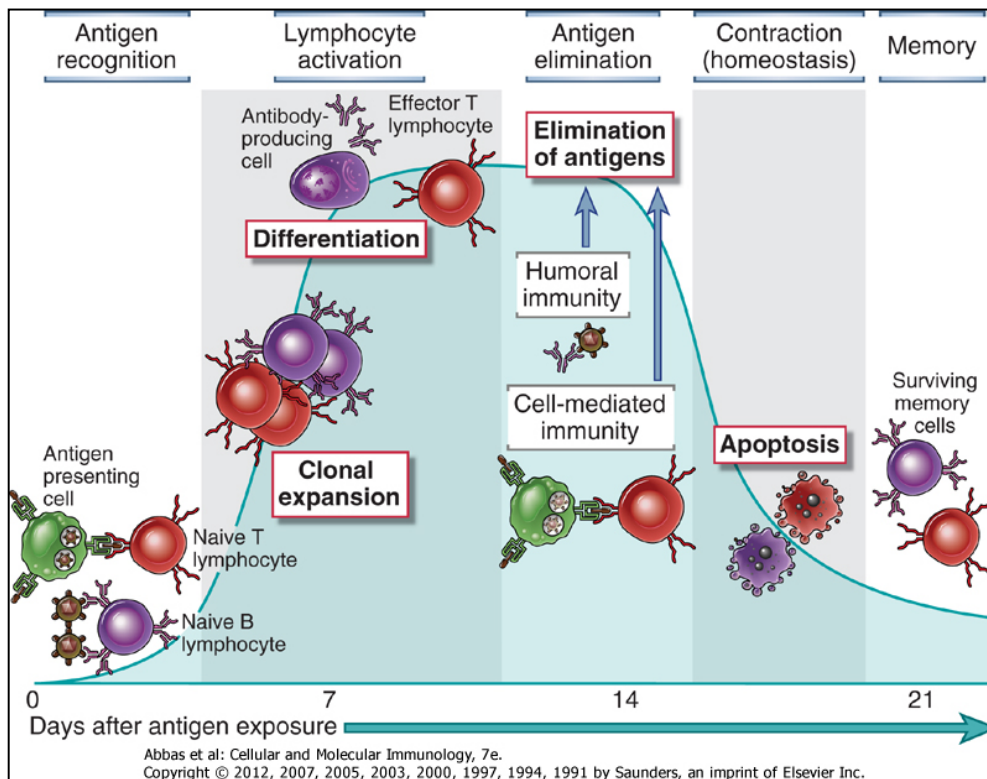
Sobrevida Pacientes con Cáncer de Vesícula Biliar, Estadios IIIA, según infiltración por células CD8⁺.



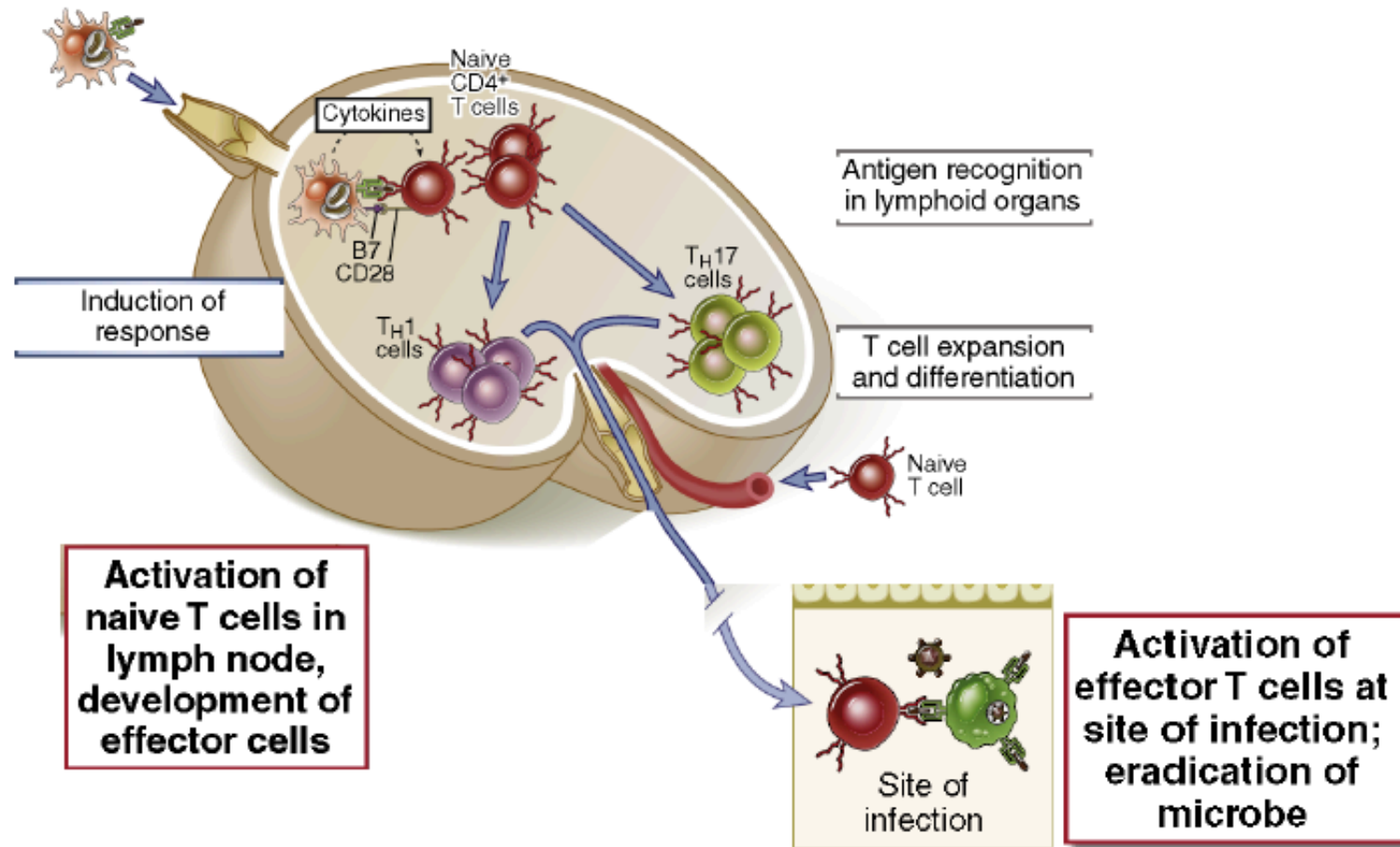
Sobrevida Pacientes con Cáncer de Vesícula Biliar, Estadios 0, I y II, según infiltración por células CD8⁺.



Respuesta inmune adaptativa celular: FASES



Los antígenos provienen de la periferia y son transportados por las CD hacia los órganos linfoides secundarios para activar a LT naive



Linfocitos T: Reconocimiento y activación

**Célula dendrítica
activada**



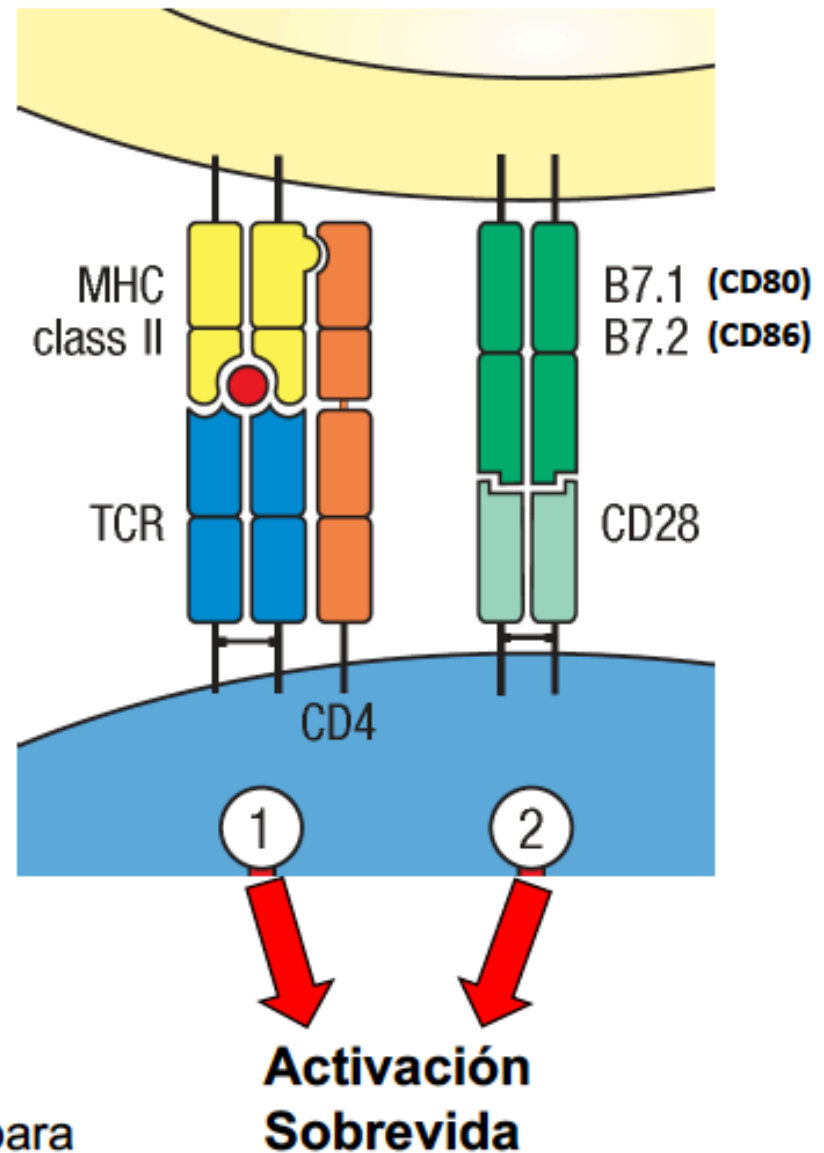
Señal 1: interacción péptido-
MHC con TCR

Señal 2: moléculas co-
estimuladoras



LT: activación, sobrevida

Los linfocitos T requieren de 2 señales para
activarse



Linfocitos T: Proliferación

**Célula dendrítica
activada**



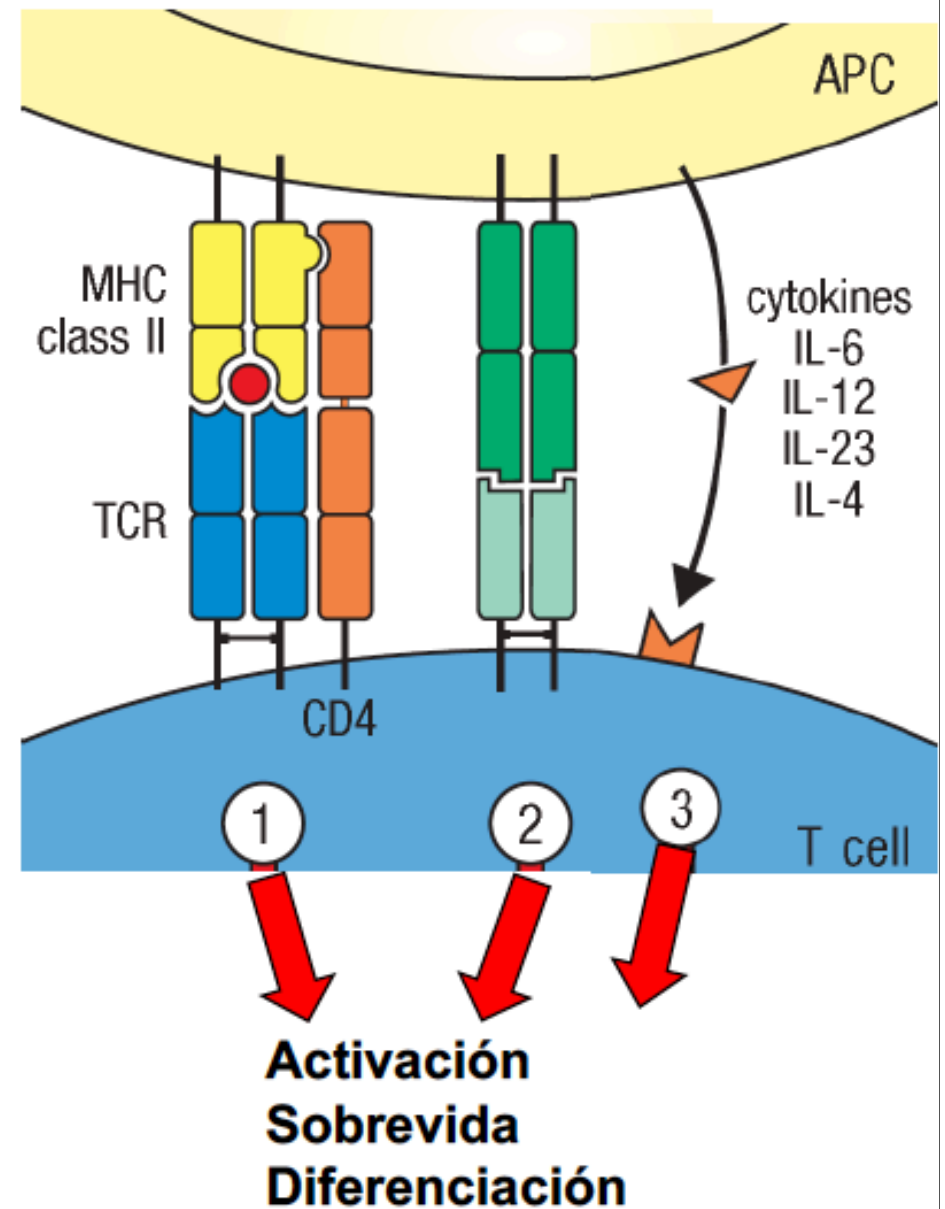
Señal 1: interacción péptido-
MHC con TCR

Señal 2: moléculas co-
estimuladoras

Señal 3: citoquinas

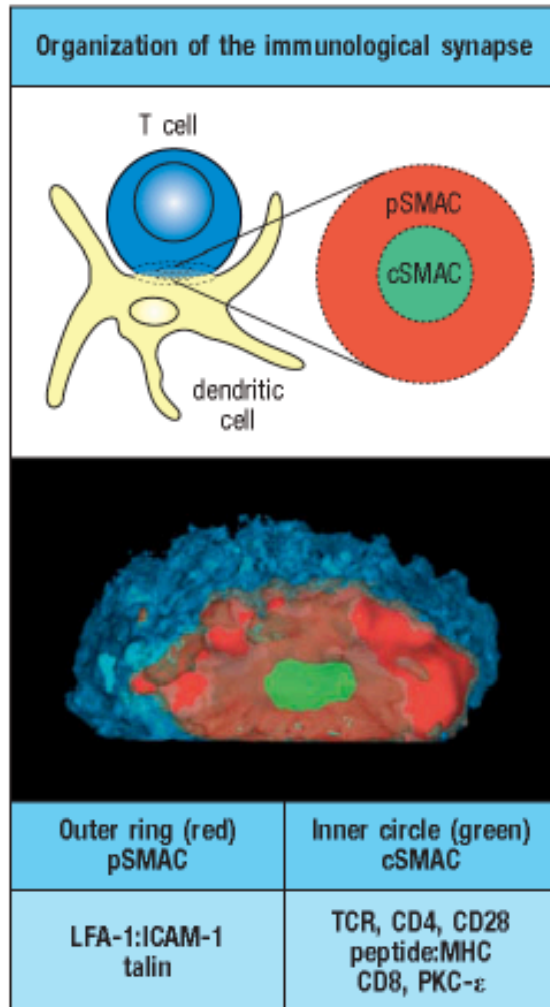


**LT: activación, sobrevida,
proliferación y diferenciación**



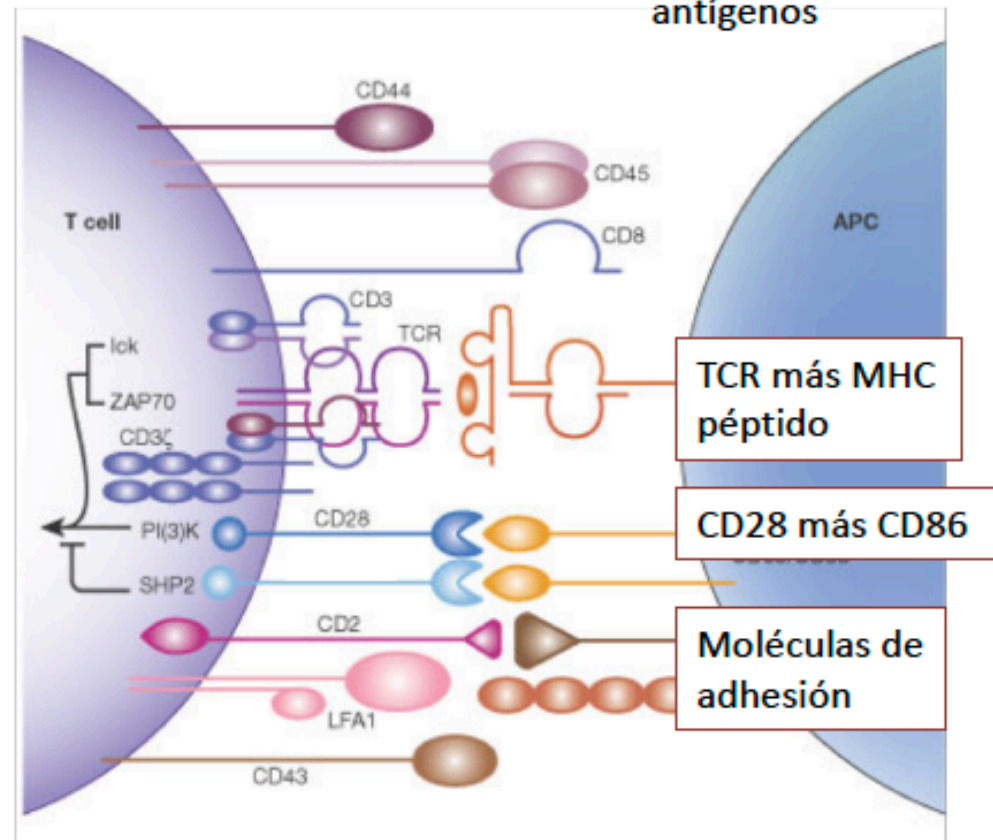
Sinapsis inmunológica:

Interacción biológica que ocurre entre dos células inmunes

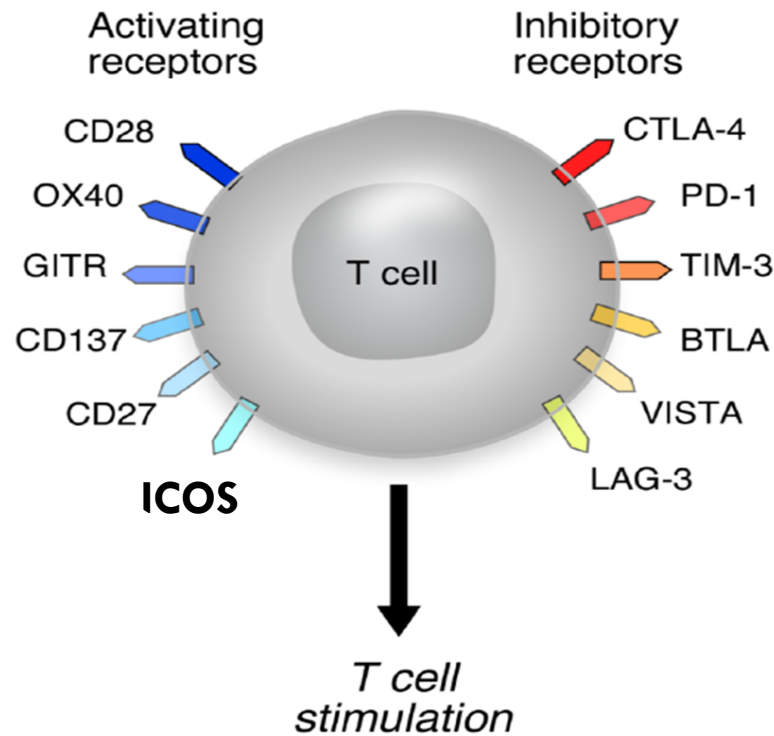


Linfocito T

célula presentadora de antígenos

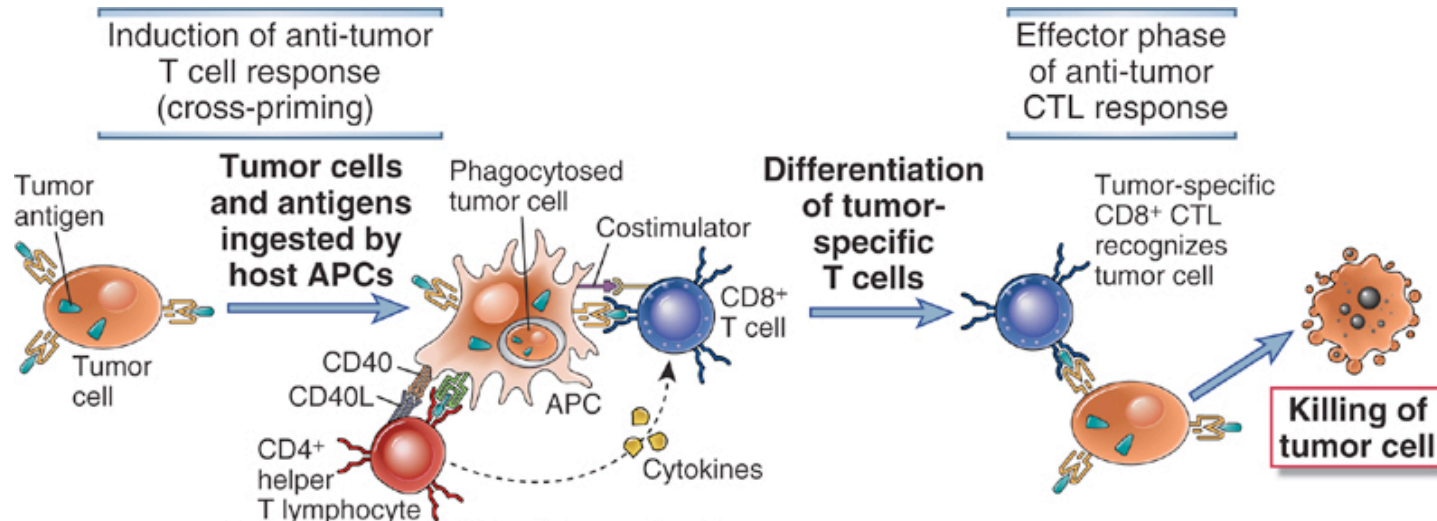


Immune modulatory receptors controlling T cell activation and function



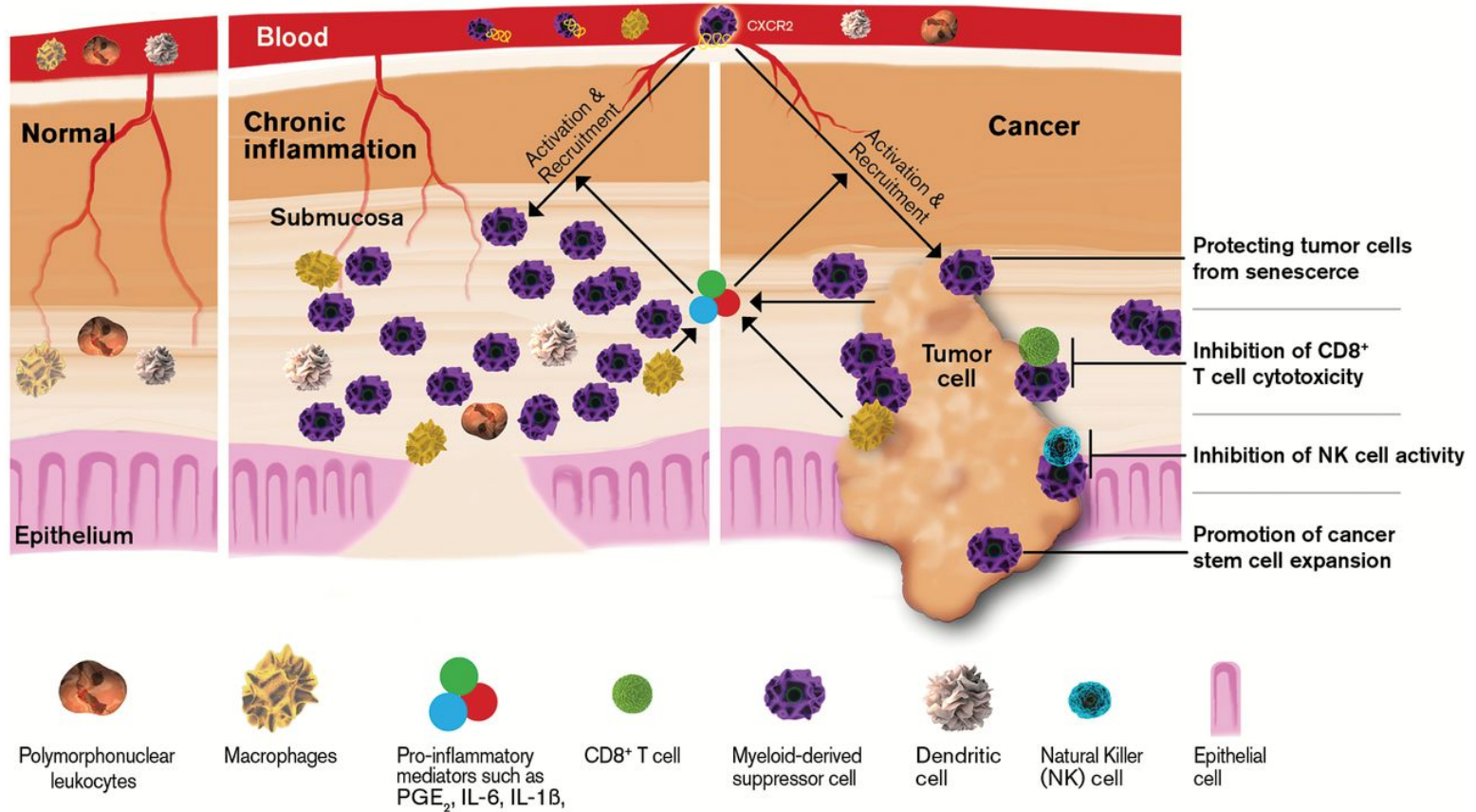
T cell Targets for Immunoregulatory Antibody Therapy

LTCD8 son las principales células que atacan los tumores



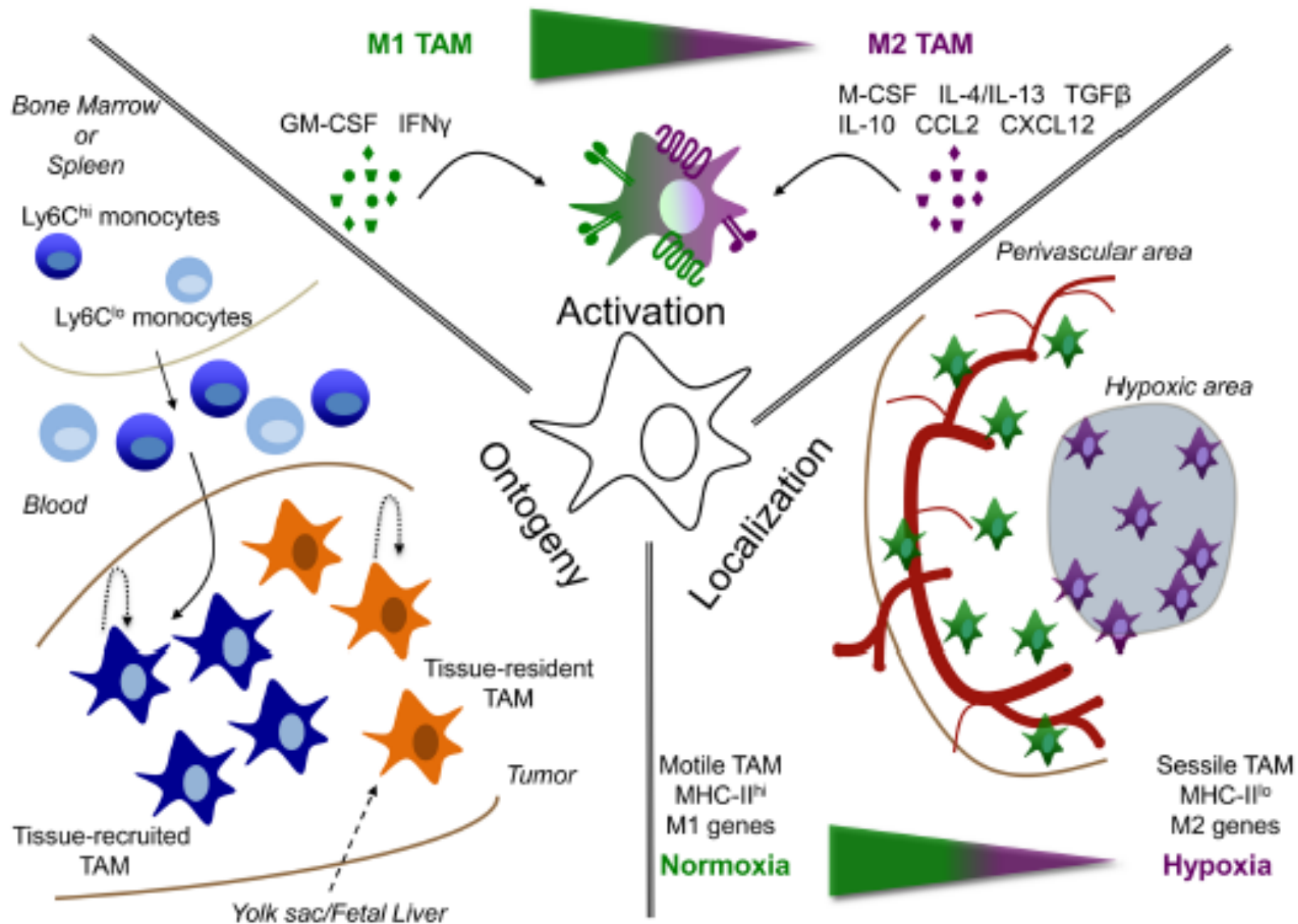
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

The role of MDSCs in chronic inflammation and cancer.

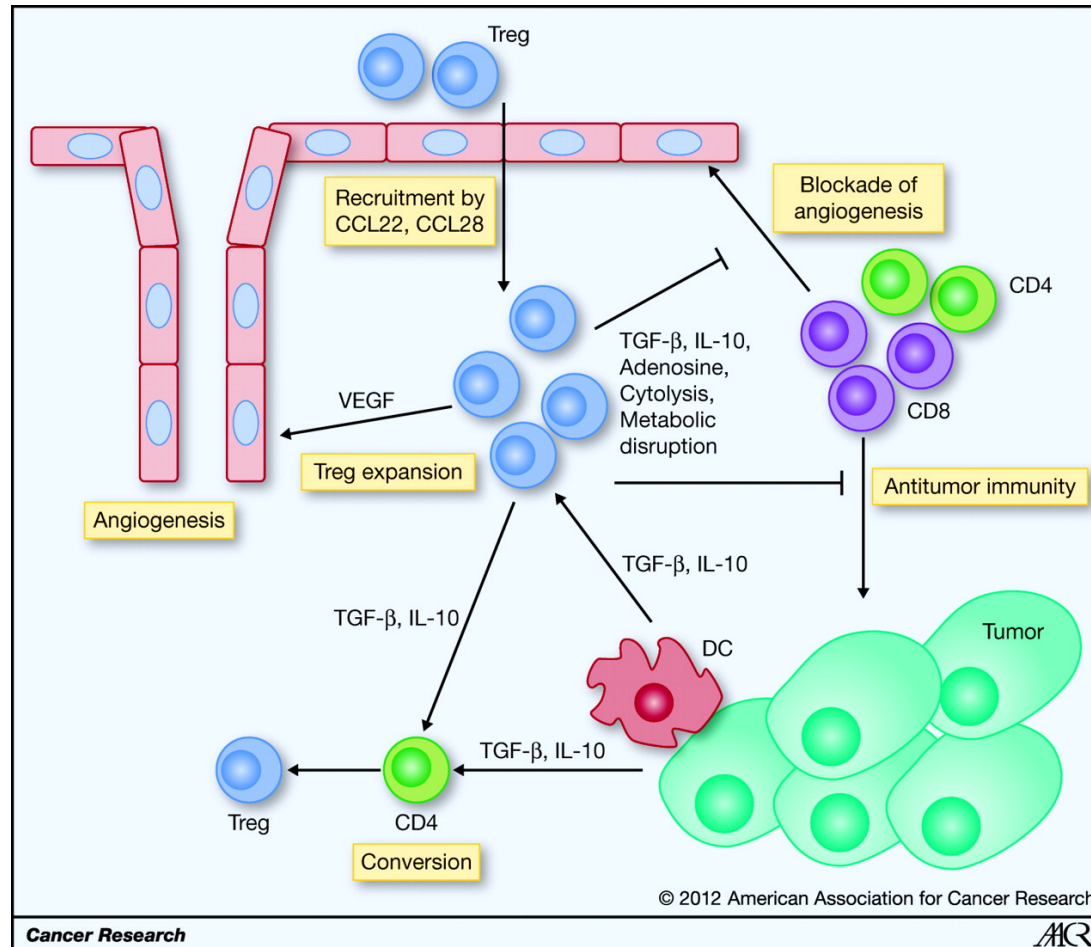


Dingzhi Wang, and Raymond N. DuBois *Carcinogenesis* 2015;carcin.bgv123

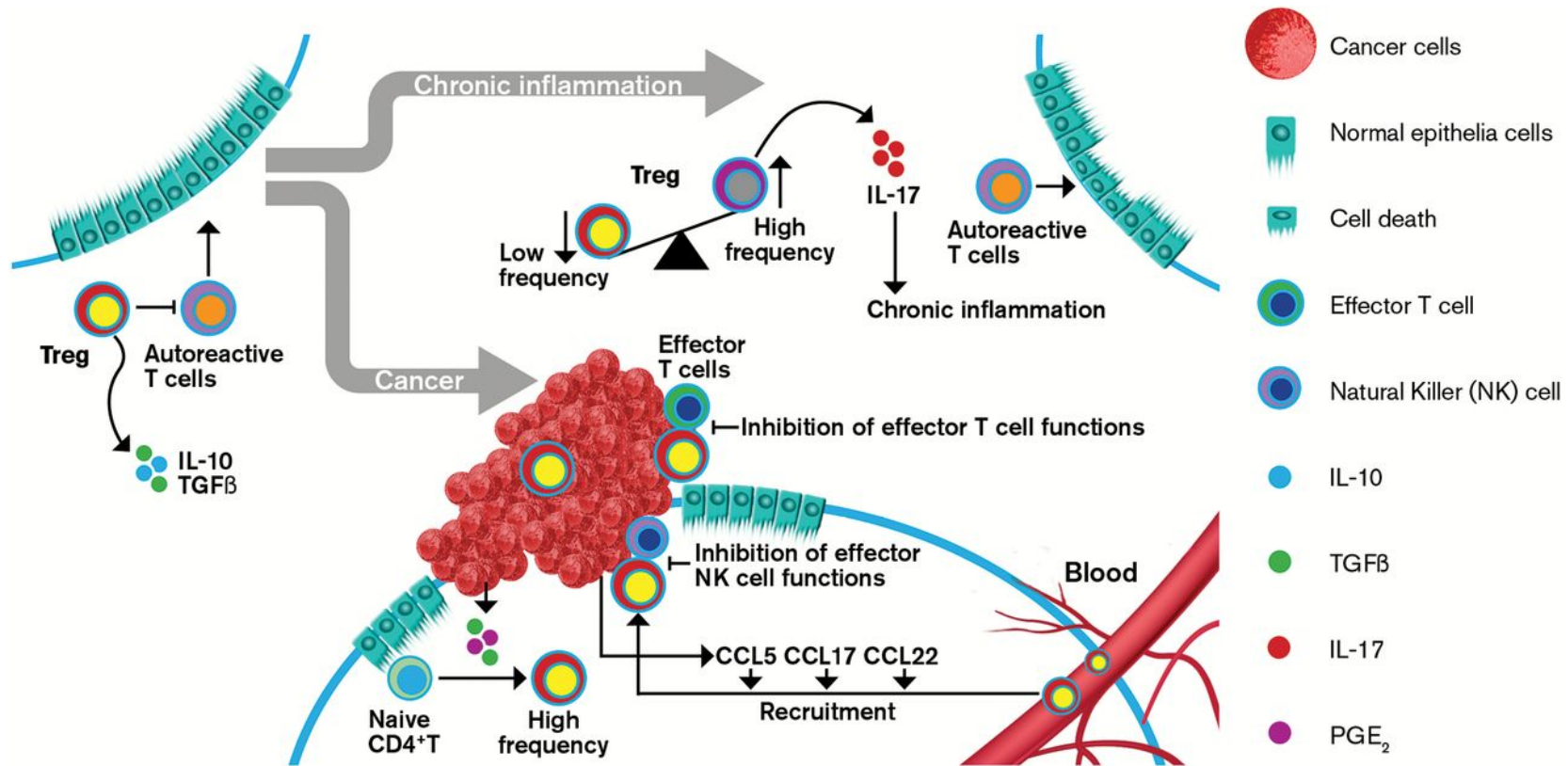
© The Author 2015. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

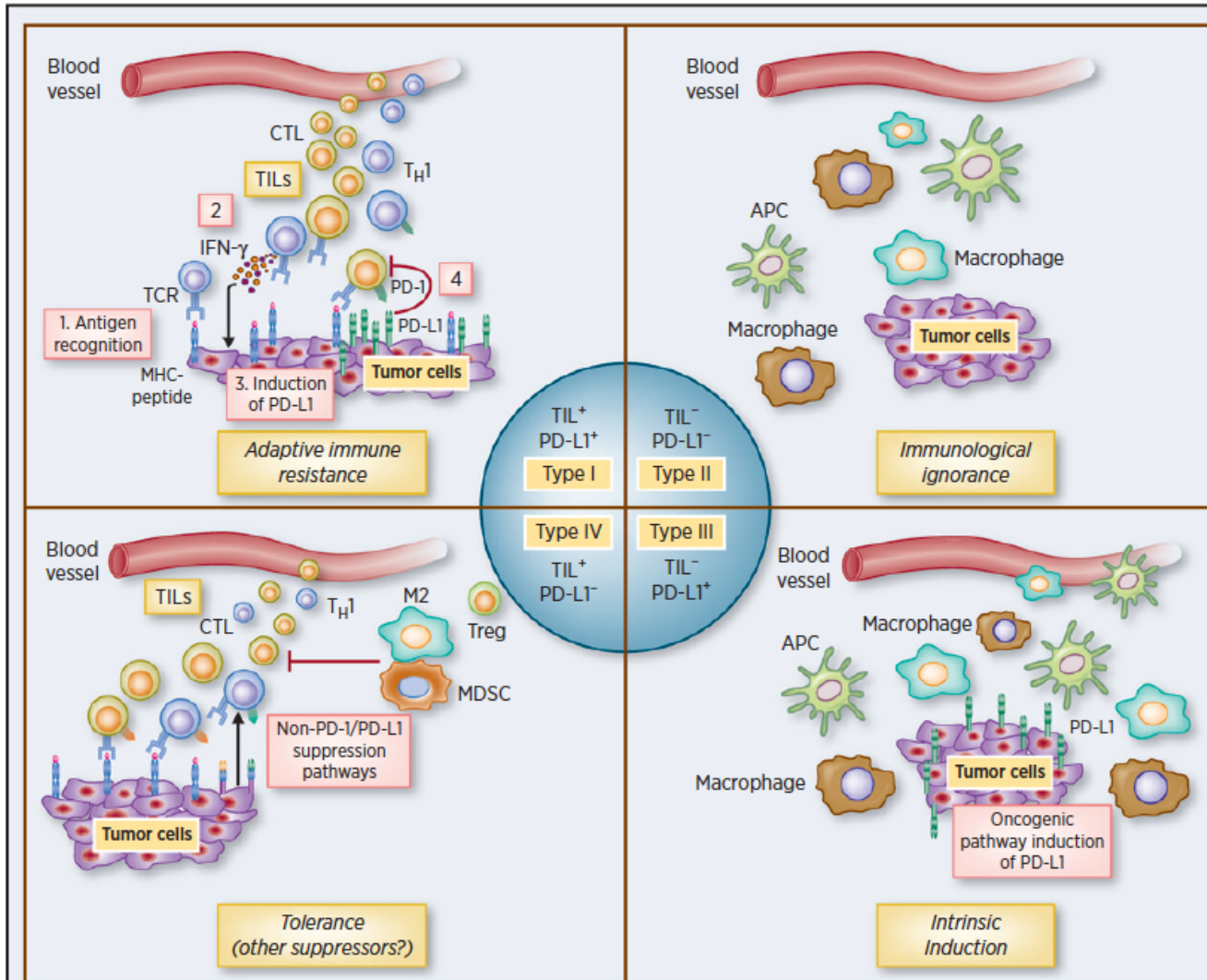


Las células T regulatorias inhiben la respuesta inmune antitumoral y favorecen la angiogénesis

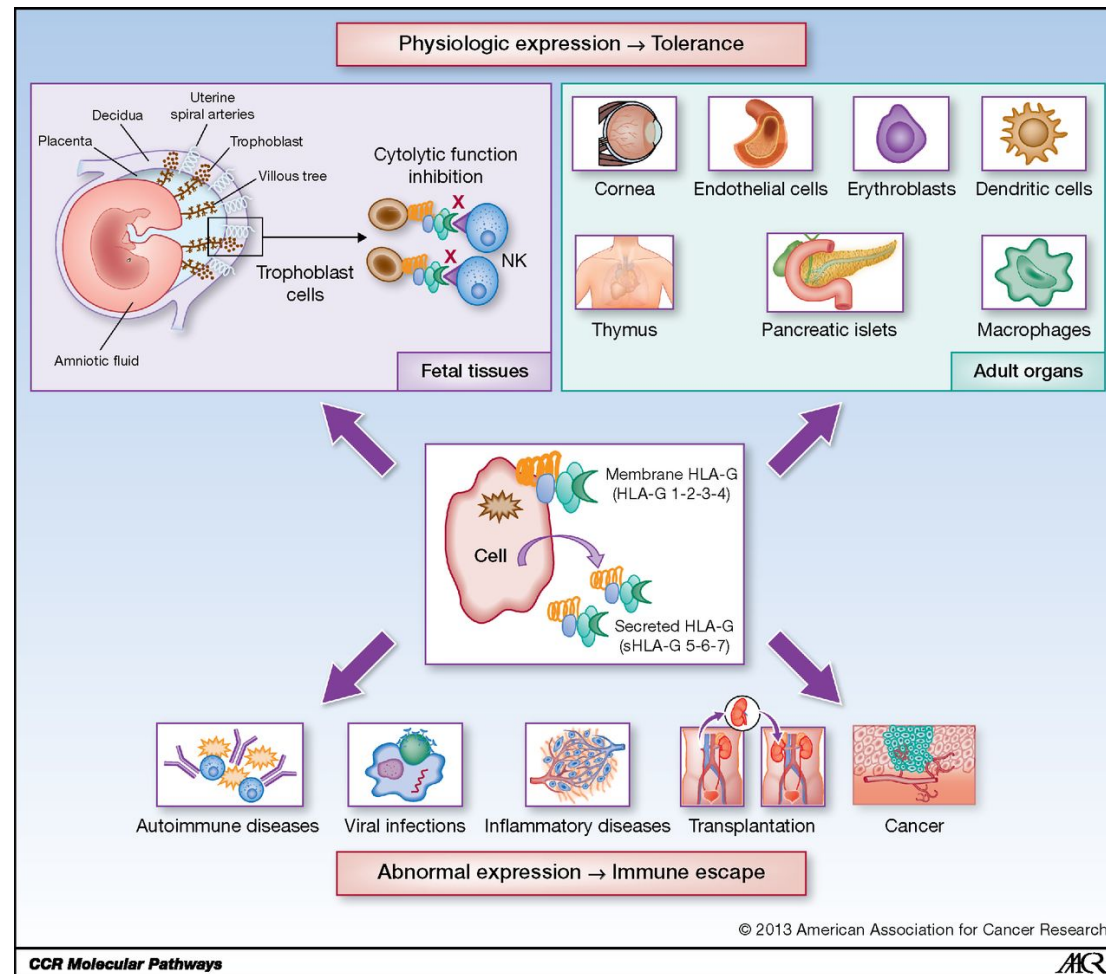


The role of Tregs in chronic inflammation and cancer.



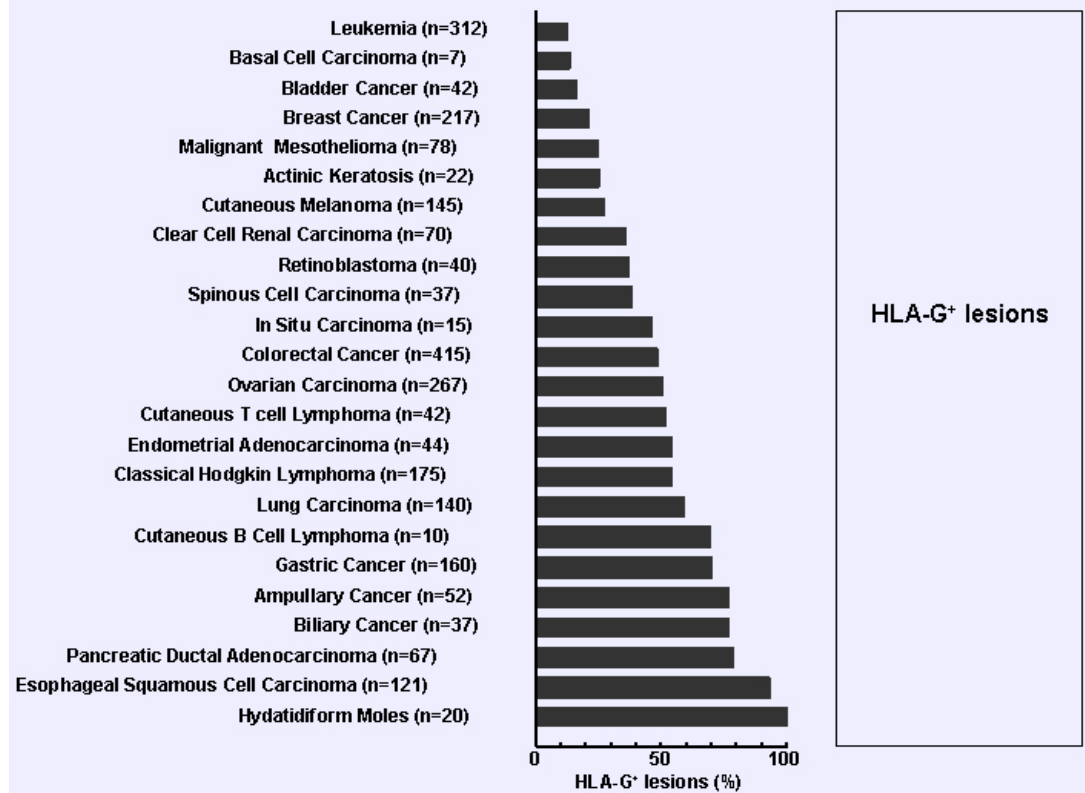


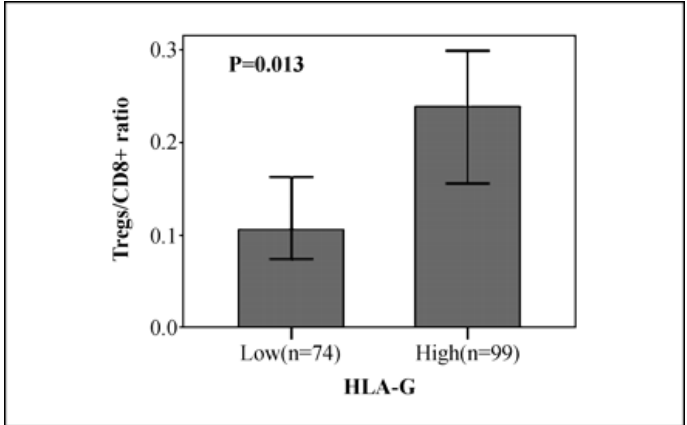
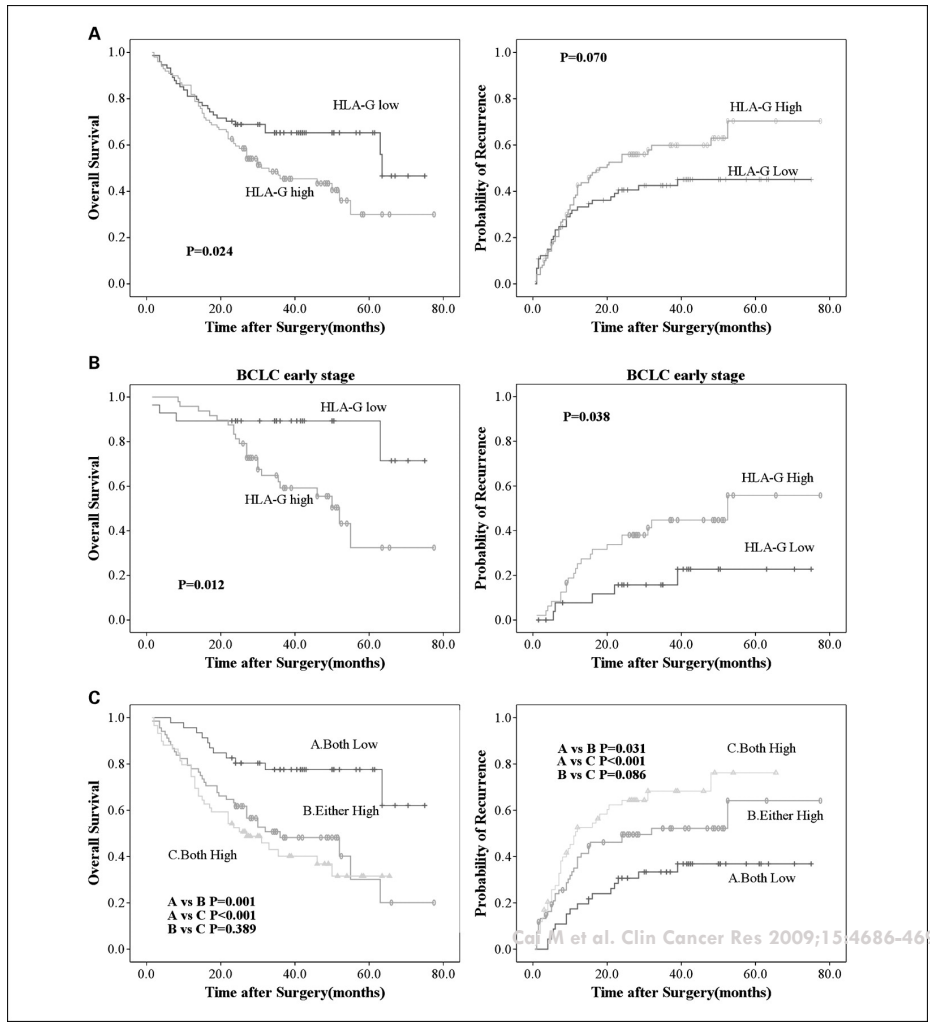
La expresión de HLA-G es un importante mecanismo de escape del sistema inmune de los tumores

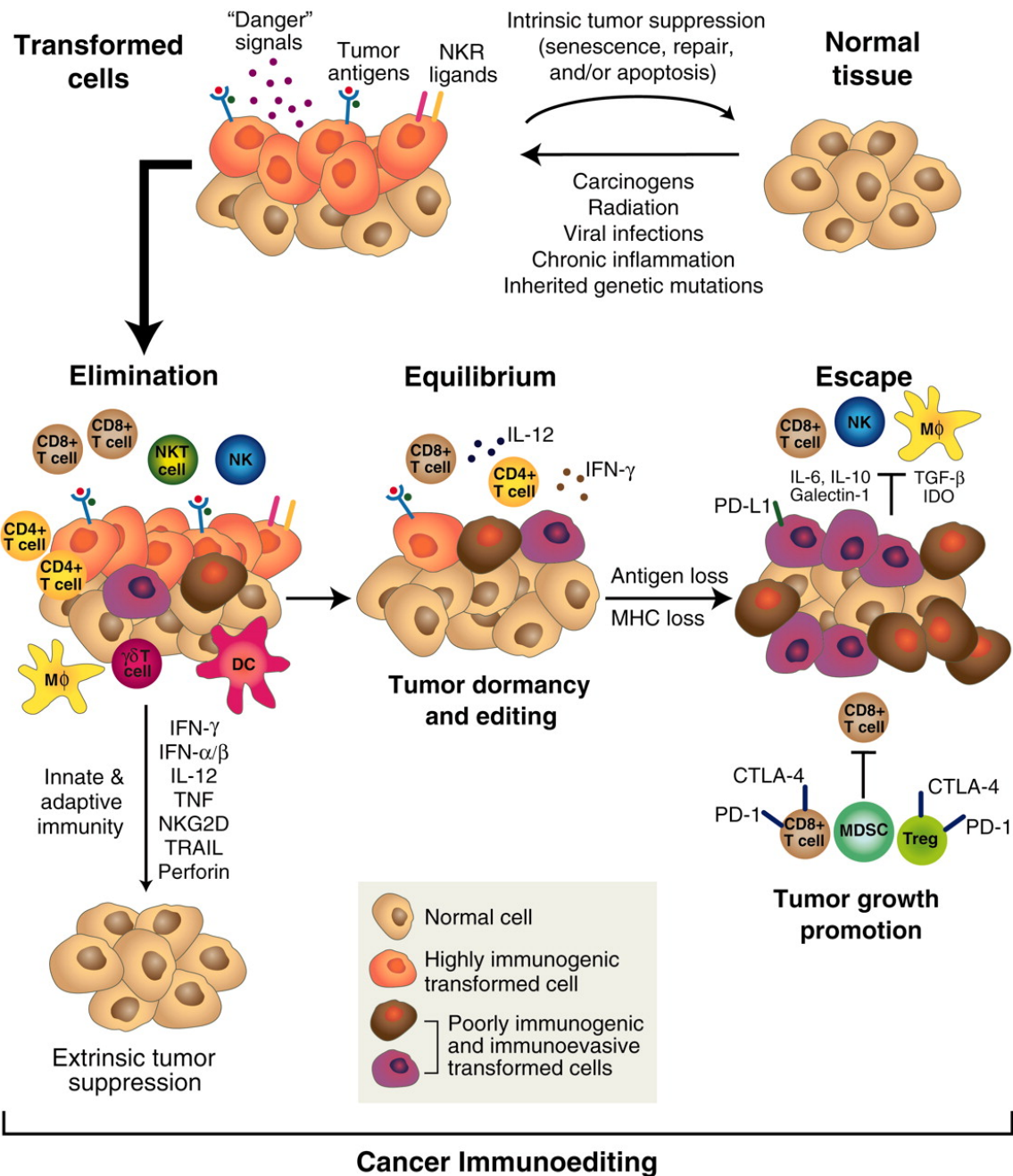


Cómo escapan al reconocimiento: HLA-G es expresado en muchos cánceres tanto linfoides como epiteliales

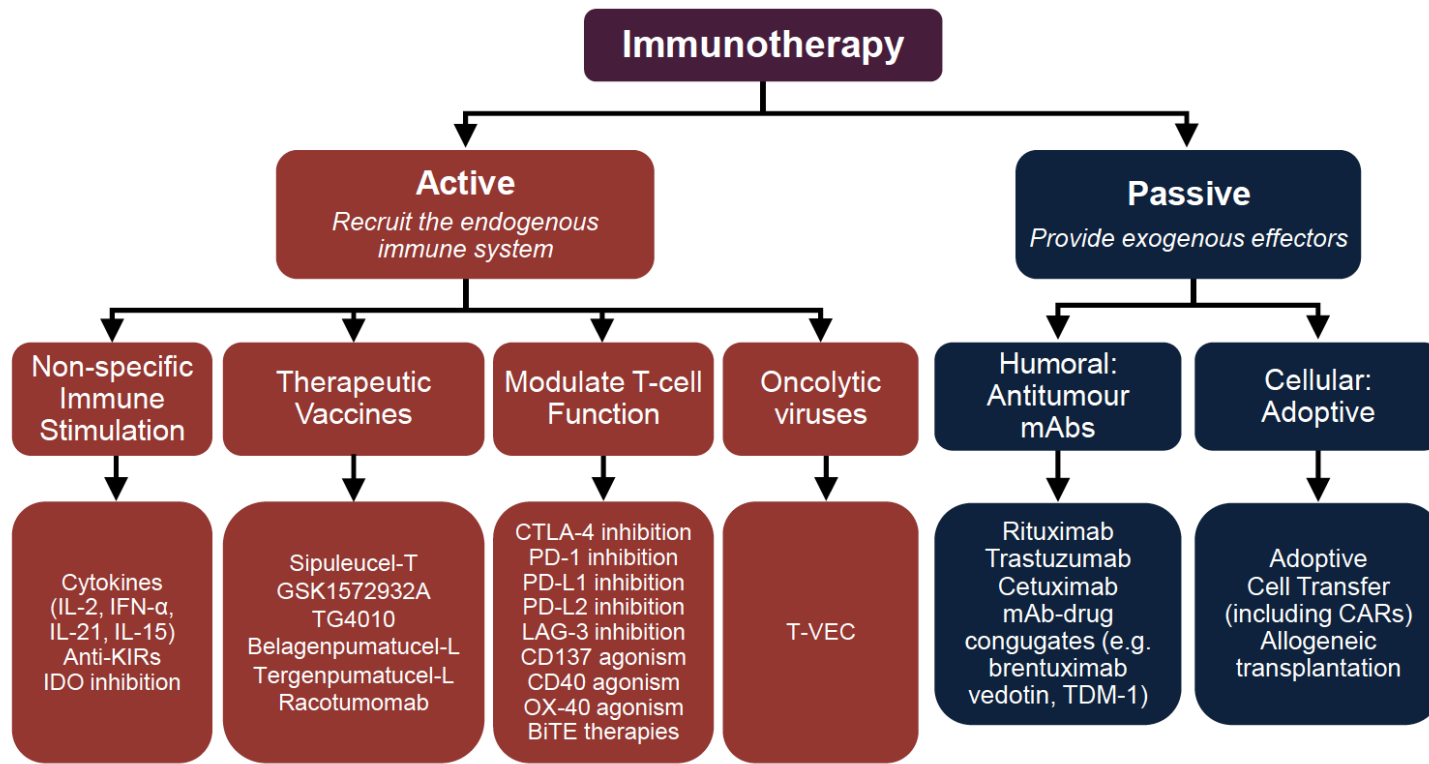
Figure 3 – HLA-G expression in tumor lesions







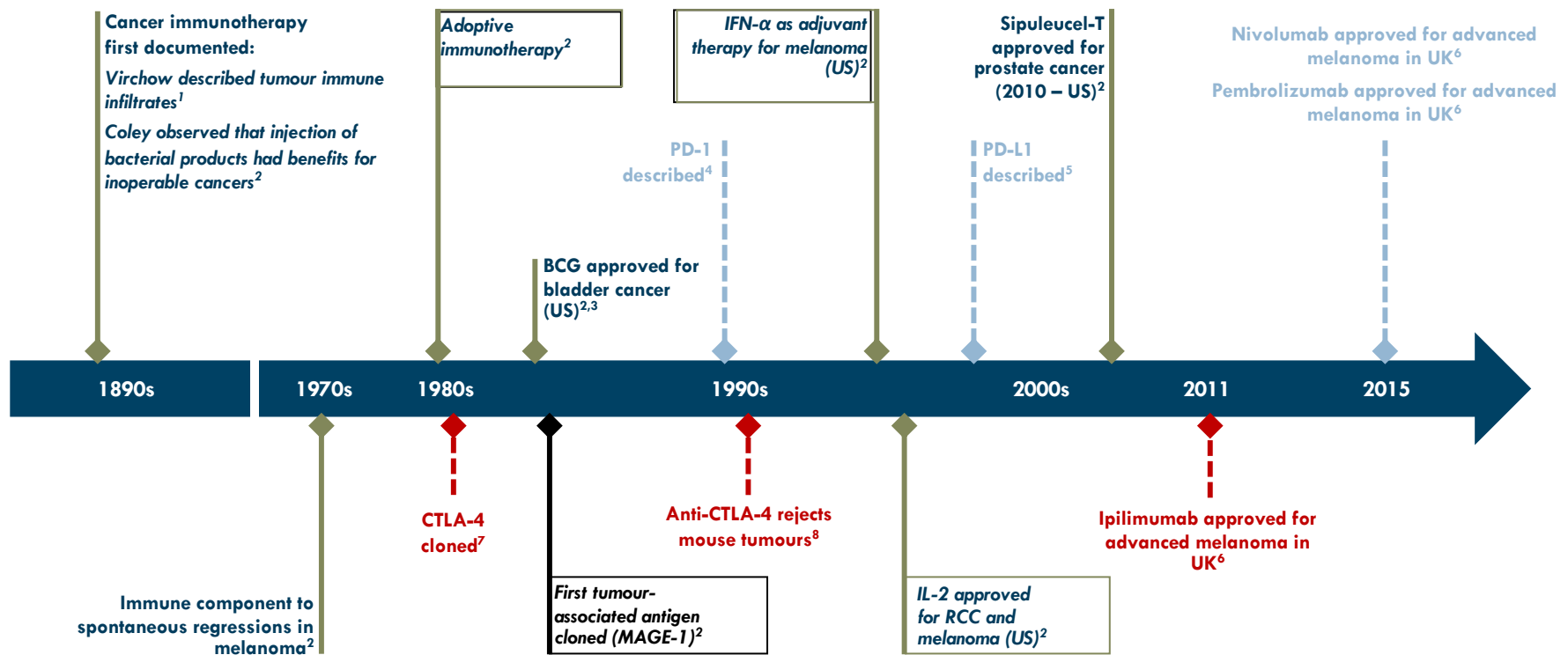
Beyond Today's Topic

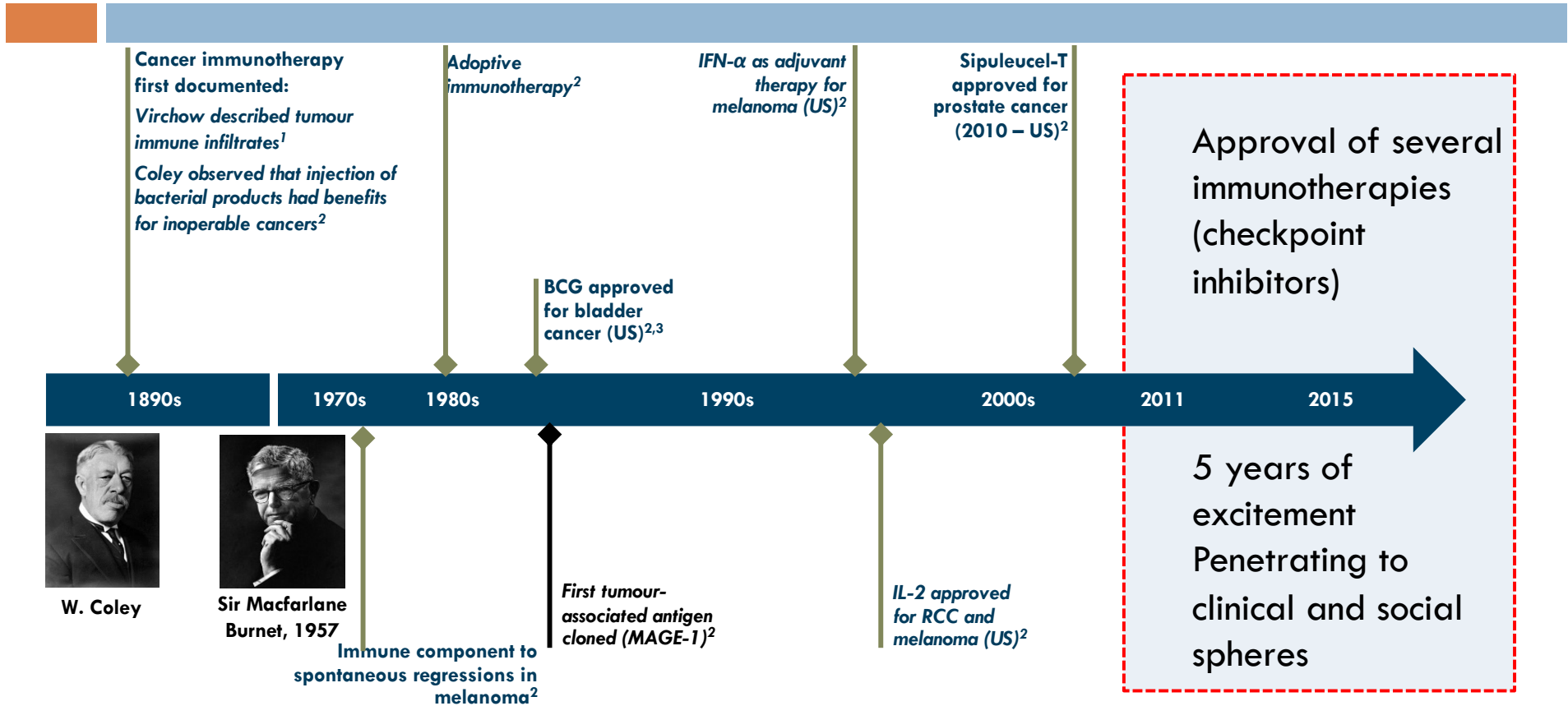


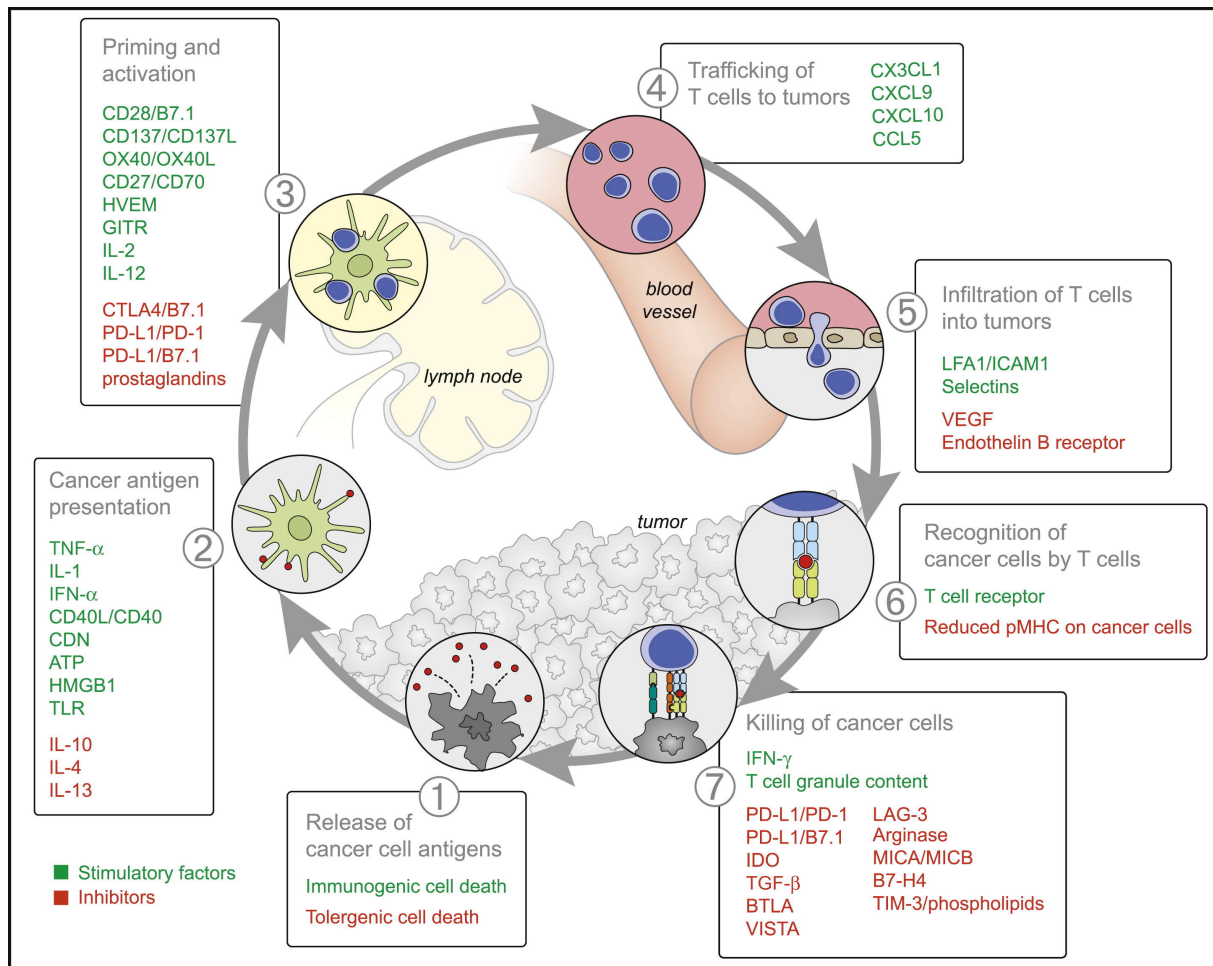
^aSelected examples of approved immunotherapies or immunotherapies under evaluation for cancer.

www.clinicaltrials.gov. Accessed October 2014

Brief history of cancer immunotherapy

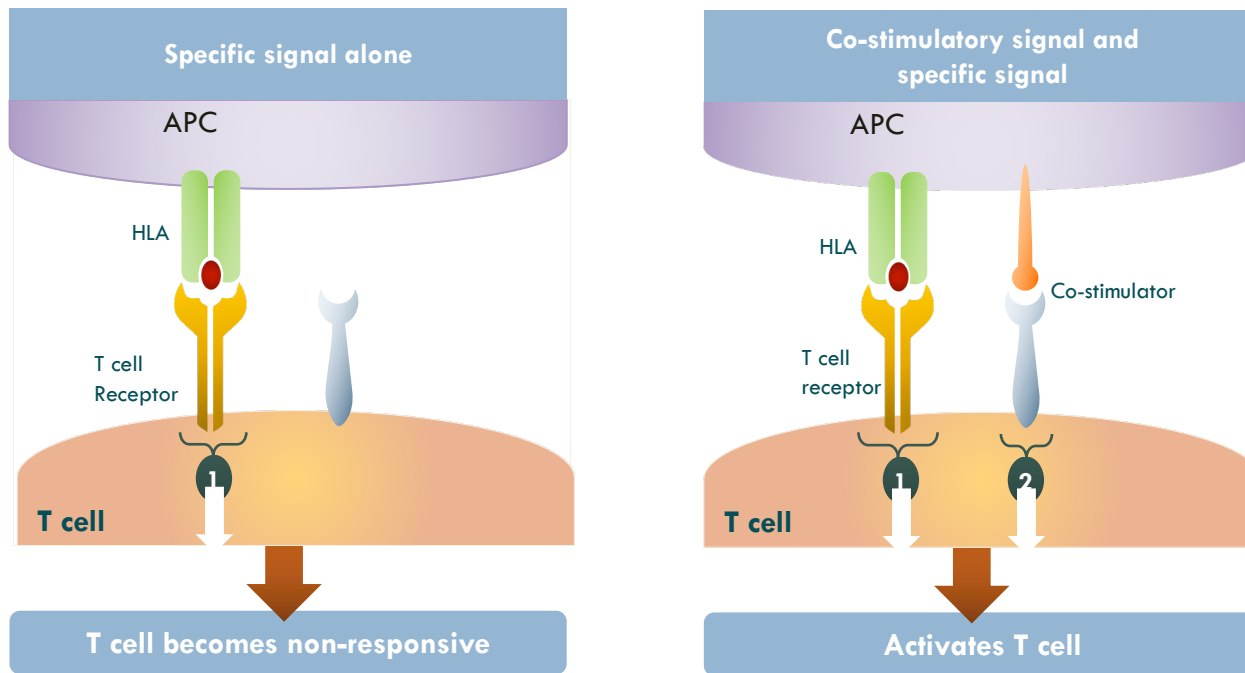






The rules of engagement

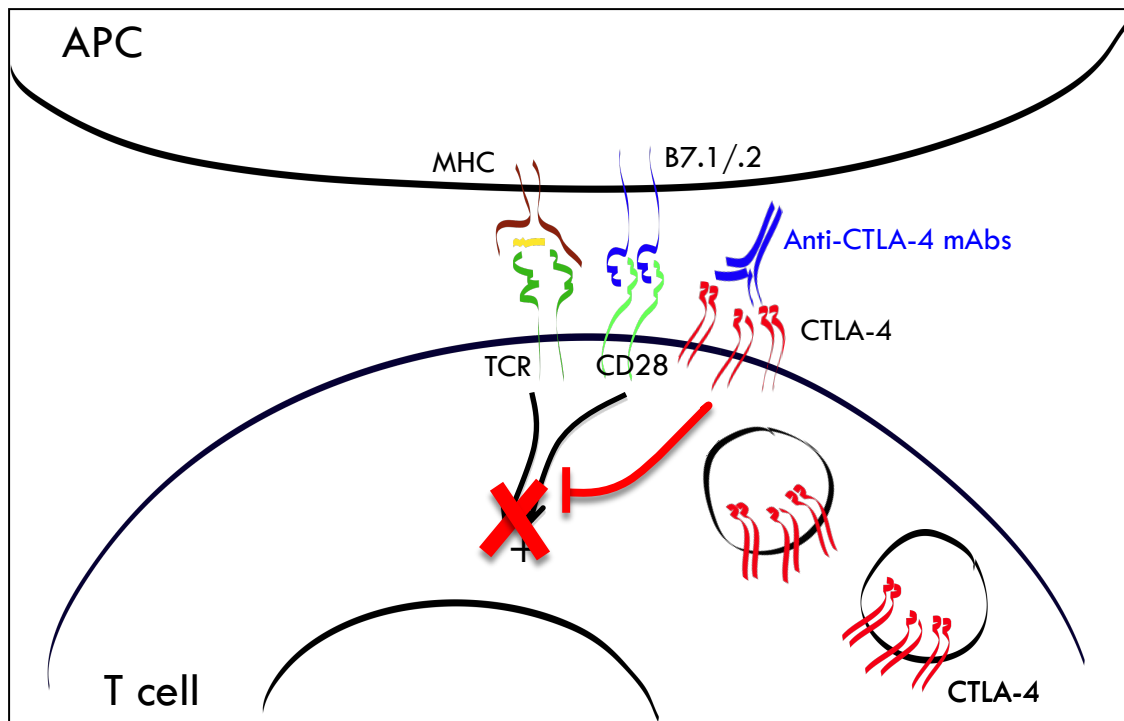
T cells require multiple signals to become fully activated



1. Janeway CA, et al. *Immunobiology* 2008;
2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–264

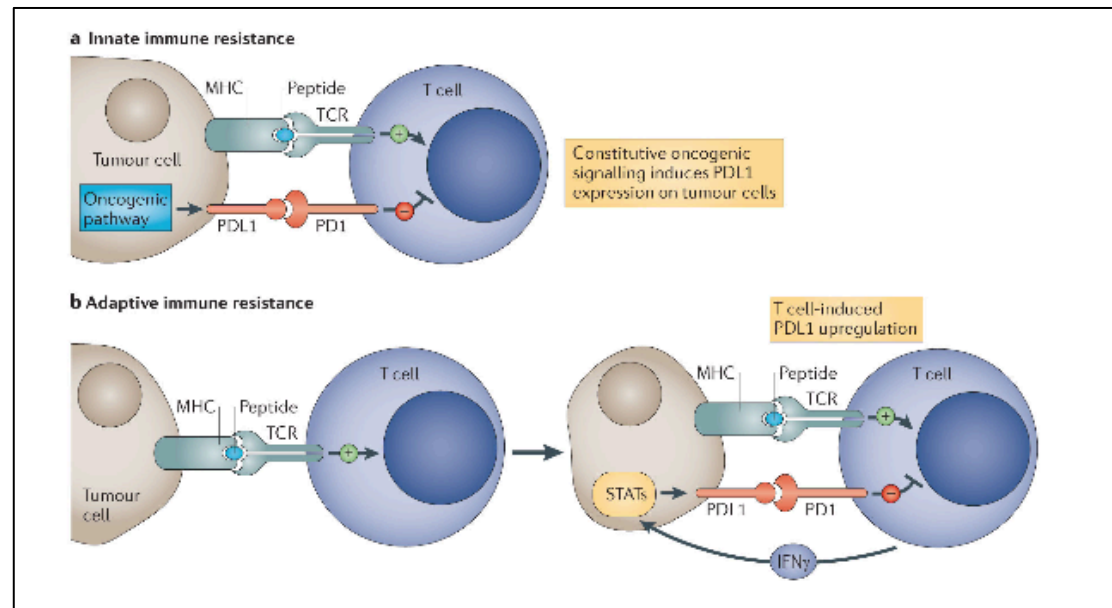
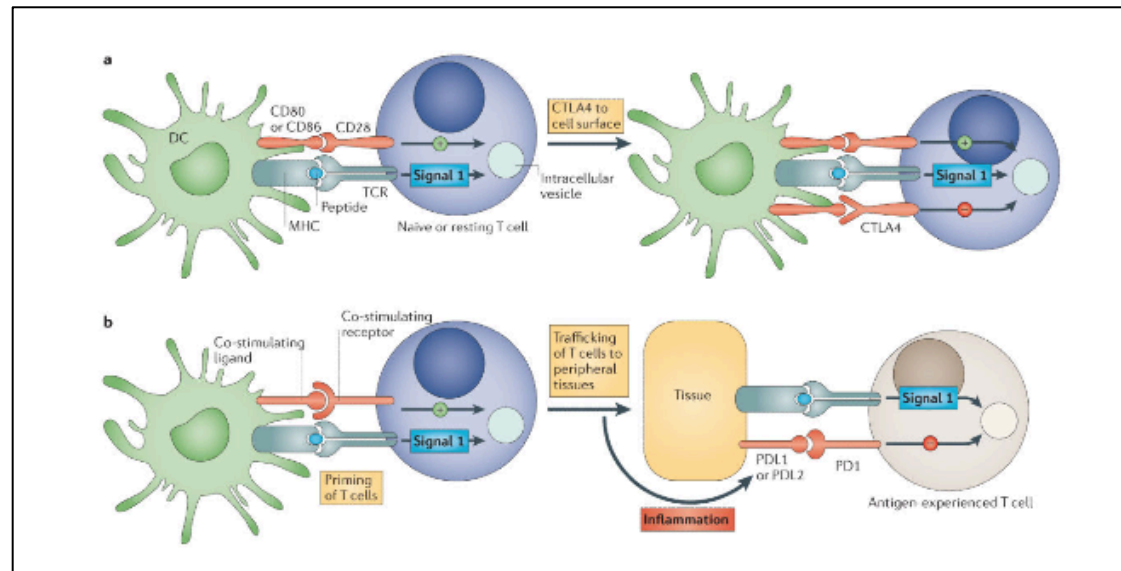
Releasing the brakes through CTLA-4 blockade

The birth of immune-checkpoint blockade

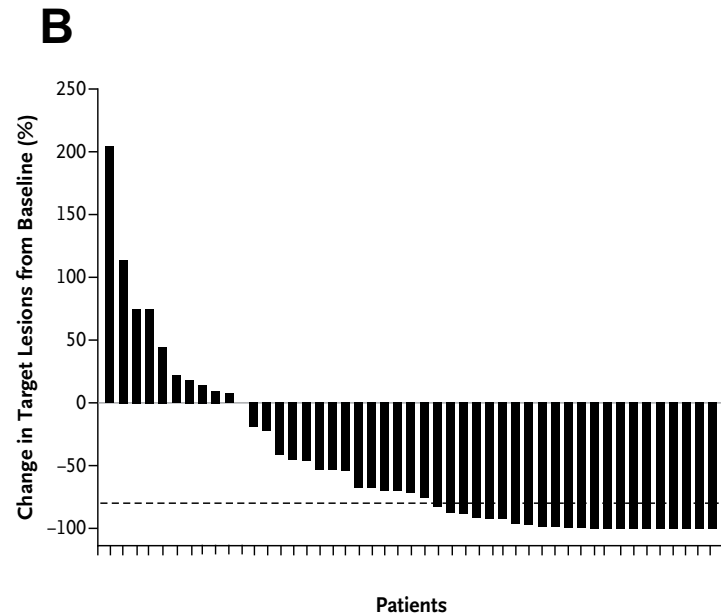
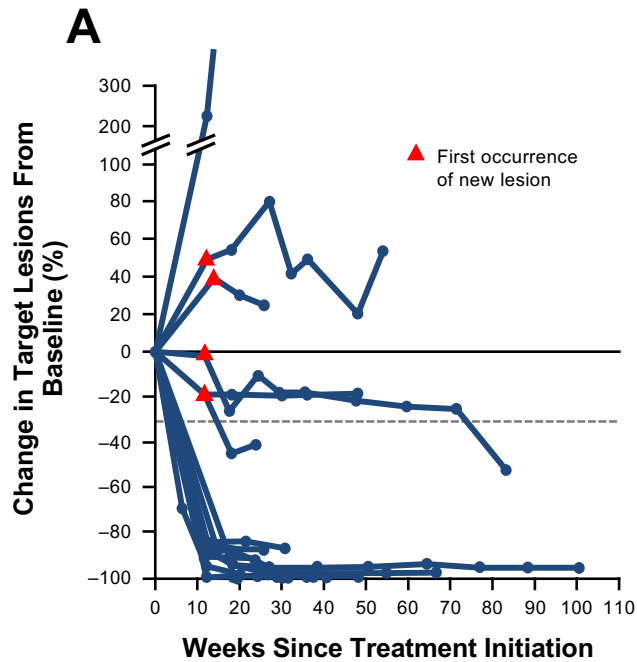


mAbs = monoclonal antibodies.

Releasing the brakes through CTLA-4 and PD1 blockade



Combination checkpoint blockade against late stage human melanoma (anti CTLA4 + anti PD1)

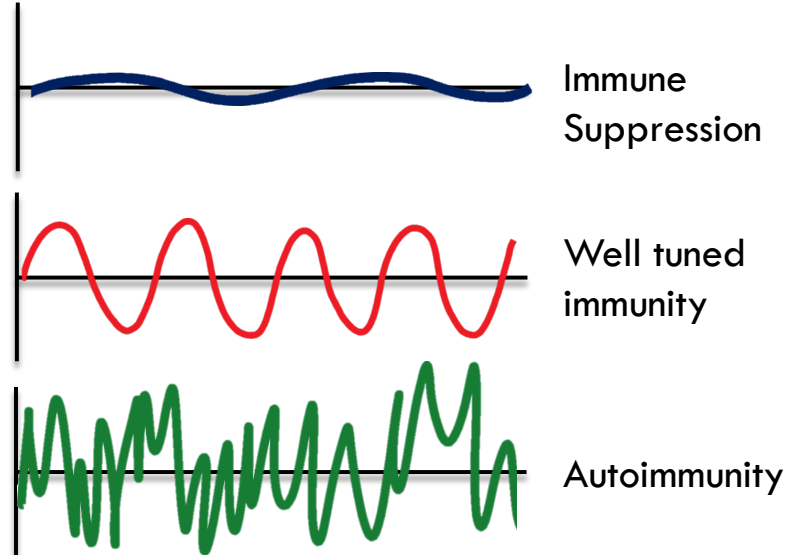


^aData shown are from patients who received IPI + NIVO in a concurrent combination regimen (A: n = 17; B: n = 47).

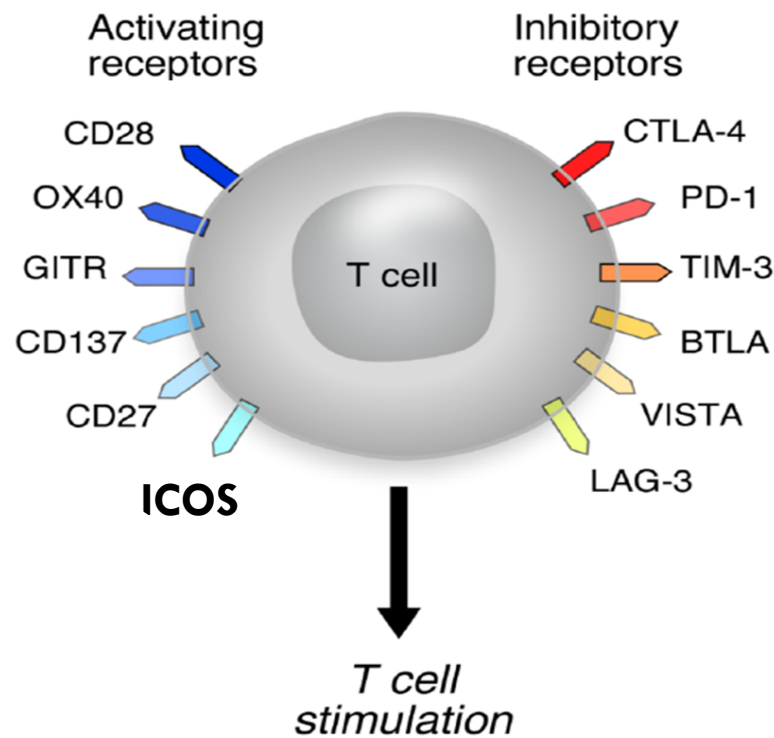
IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab.

Adapted from Wolchok JD, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:122-133.

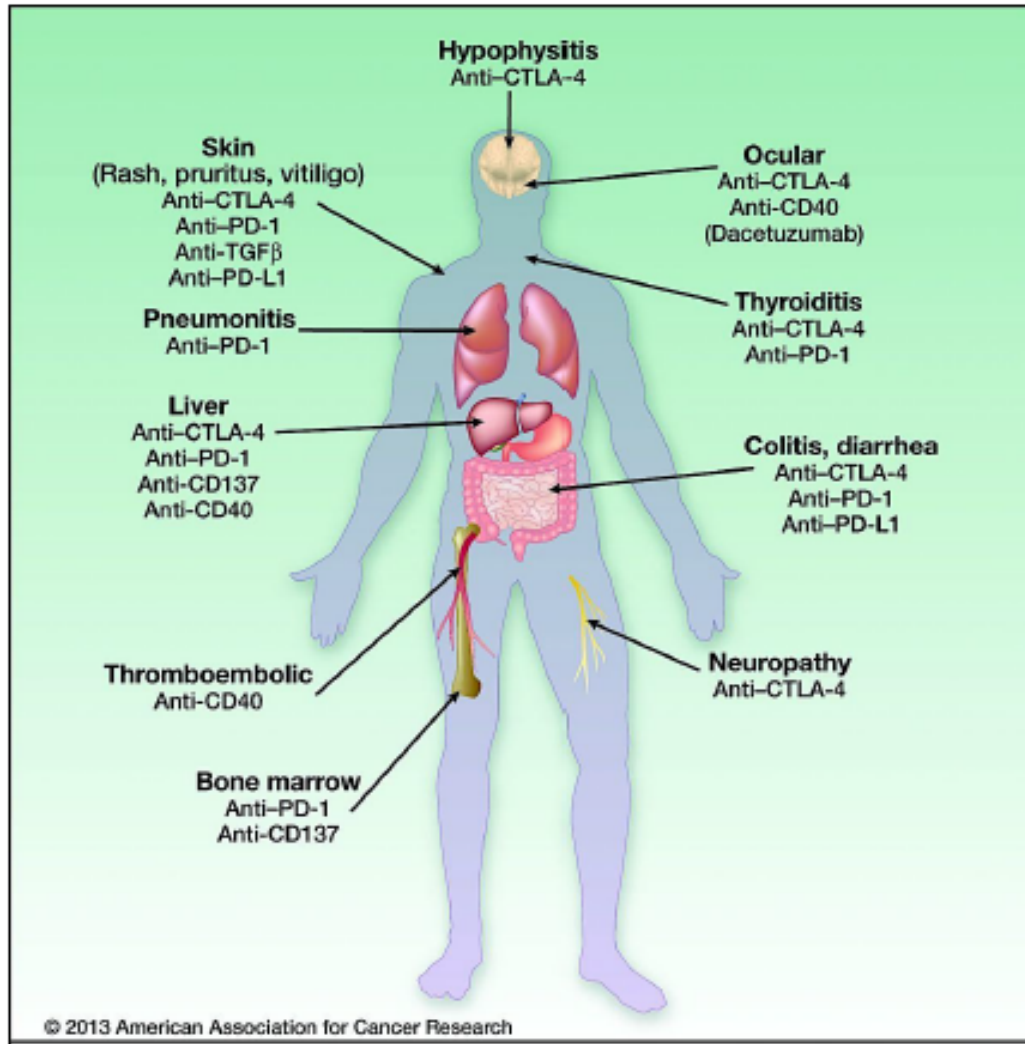
The combination of activating and inhibitory signals defines the direction and potency of immune responses



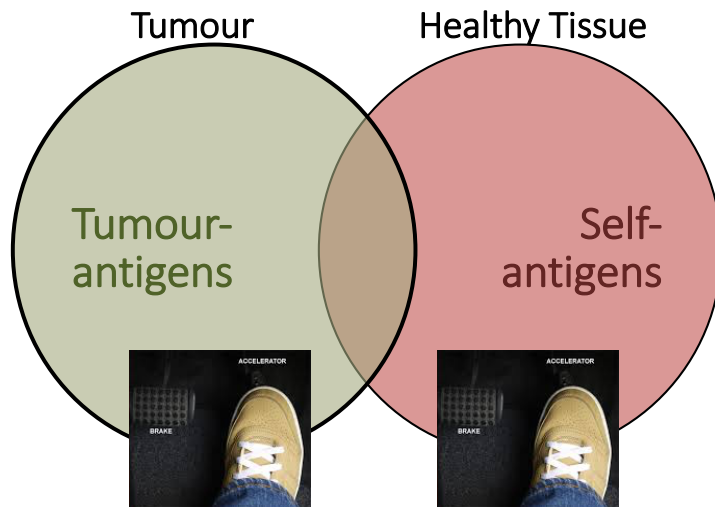
T cell Targets for Immunoregulatory Antibody Therapy



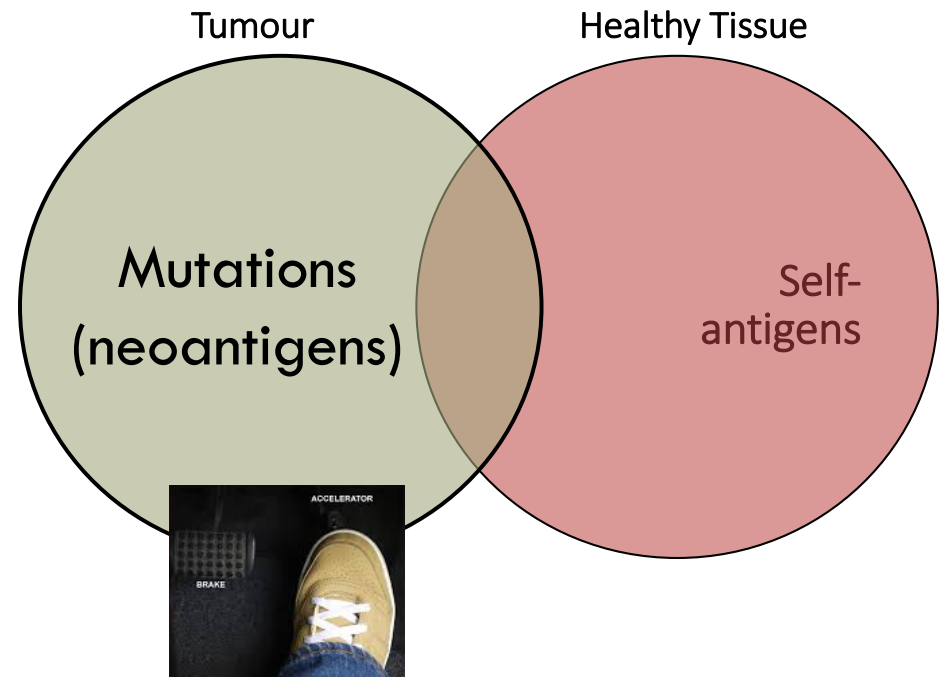
However, good tumour control comes at a cost



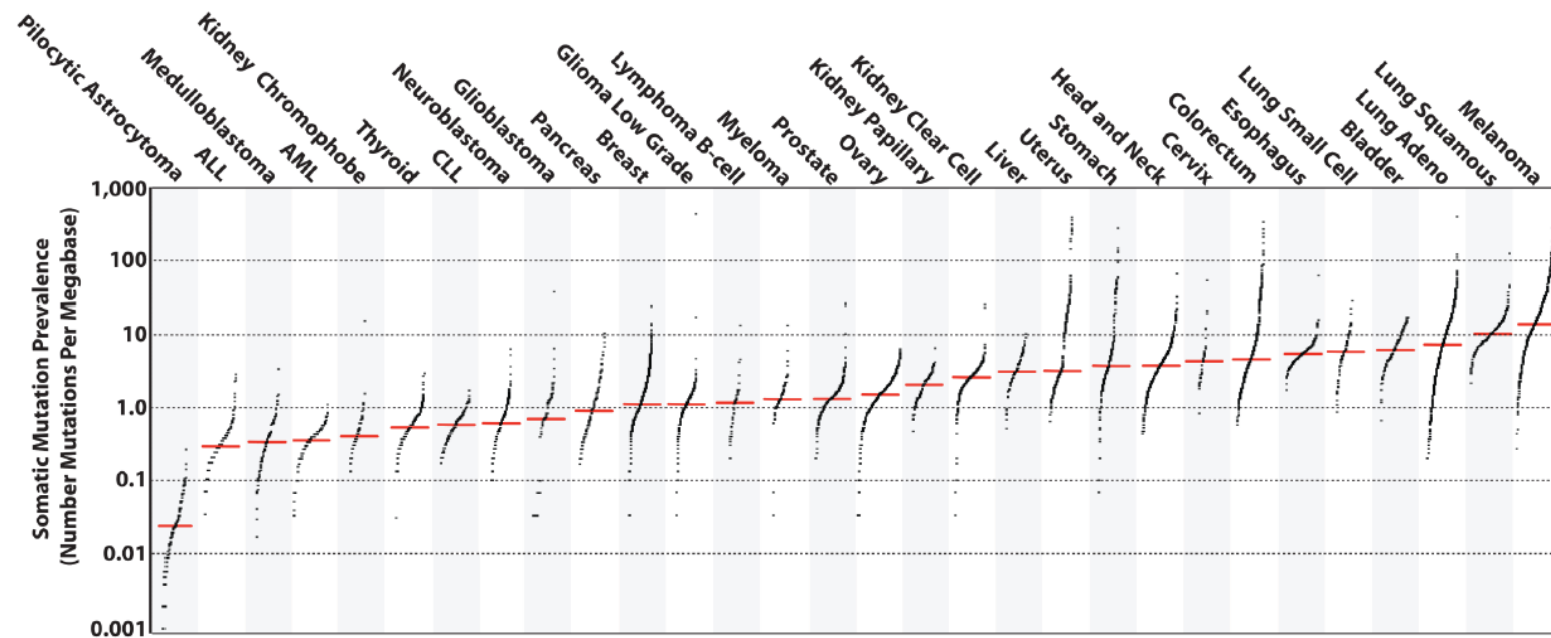
The ideal scenario would be to mobilize only tumour-specific T cells while avoiding healthy tissue



Results in autoimmunity



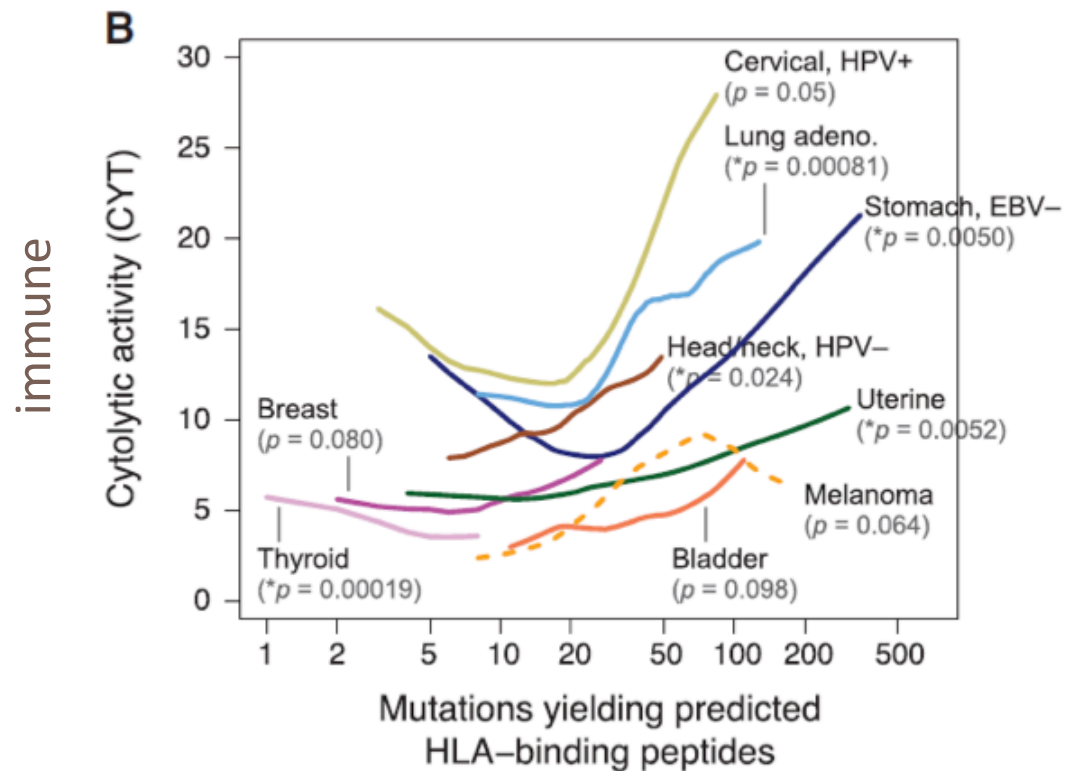
Mutations are the Enabling/Driving Force Behind Cancer¹



ALL, acute lymphocytic leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia; CLL, chronic lymphocytic leukaemia.

1. Adapted from Alexandrov LB, et al. *Nature*. 2013;500:415-421.

Neo-antigenic burden correlates with immune activation at the tumour site



Cell

Cell, 2015

Molecular and Genetic Properties of Tumors Associated with Local Immune Cytolytic Activity

Michael S. Rooney,^{1,2} Sachet A. Shukla,^{1,3} Catherine J. Wu,^{1,3,4} Gad Getz,^{1,5} and Nir Hacohen^{1,4,6,*}

¹The Broad Institute, Cambridge, MA 02142, USA

²Harvard/MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, MA 02141, USA

³Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115, USA

⁴Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

⁵Massachusetts General Hospital Cancer Center and Department of Pathology, Charlestown, MA 02129, USA

Mutation signature associated with response to anti CTLA-4 in human melanoma

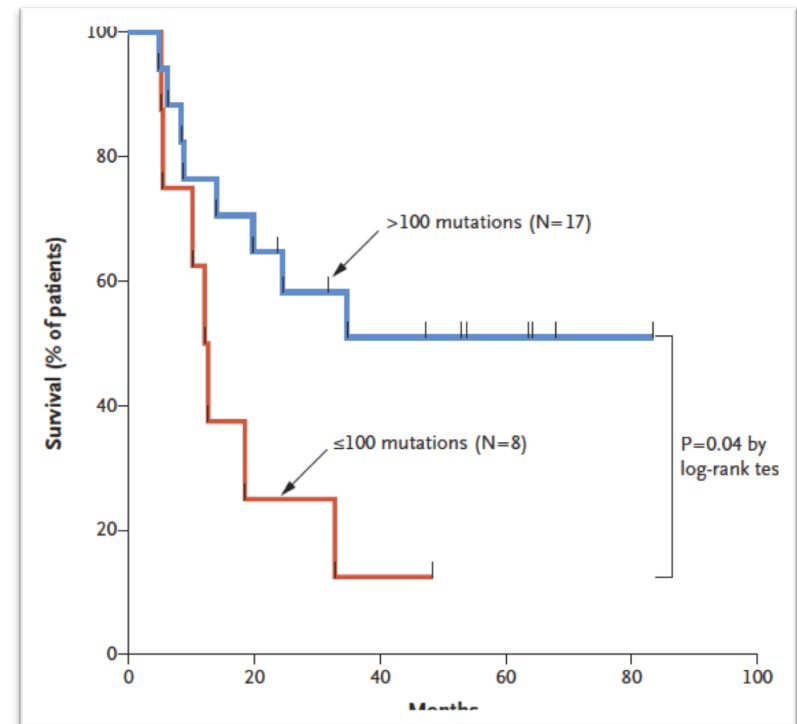
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma

Alexandra Snyder, M.D., Vladimir Makarov, M.D., Taha Merghoub, Ph.D., Jianda Yuan, M.D., Ph.D., Jesse M. Zaretsky, B.S., Alexis Desrichard, Ph.D., Logan A. Walsh, Ph.D., Michael A. Postow, M.D., Phillip Wong, Ph.D., Teresa S. Ho, B.S., Travis J. Hollmann, M.D., Ph.D., Cameron Bruggeman, M.A., Kasthuri Kannan, Ph.D., Yanyun Li, M.D., Ph.D., Ceyhan Elipenahli, B.S., Cailian Liu, M.D., Christopher T. Harbison, Ph.D., Lisu Wang, M.D., Antoni Ribas, M.D., Ph.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., and Timothy A. Chan, M.D., Ph.D.

ABSTRACT



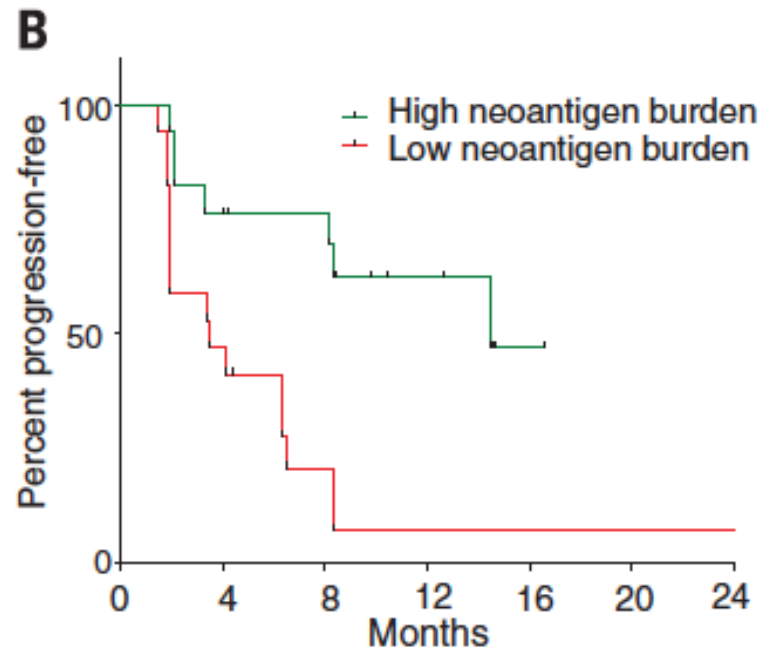
The neo-antigenic landscape is relevant to the outcome of PD-1 blockade in NSCLC

Science, April 2015

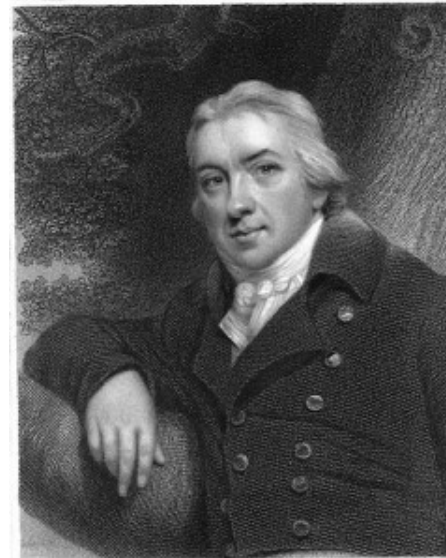
CANCER IMMUNOLOGY

Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer

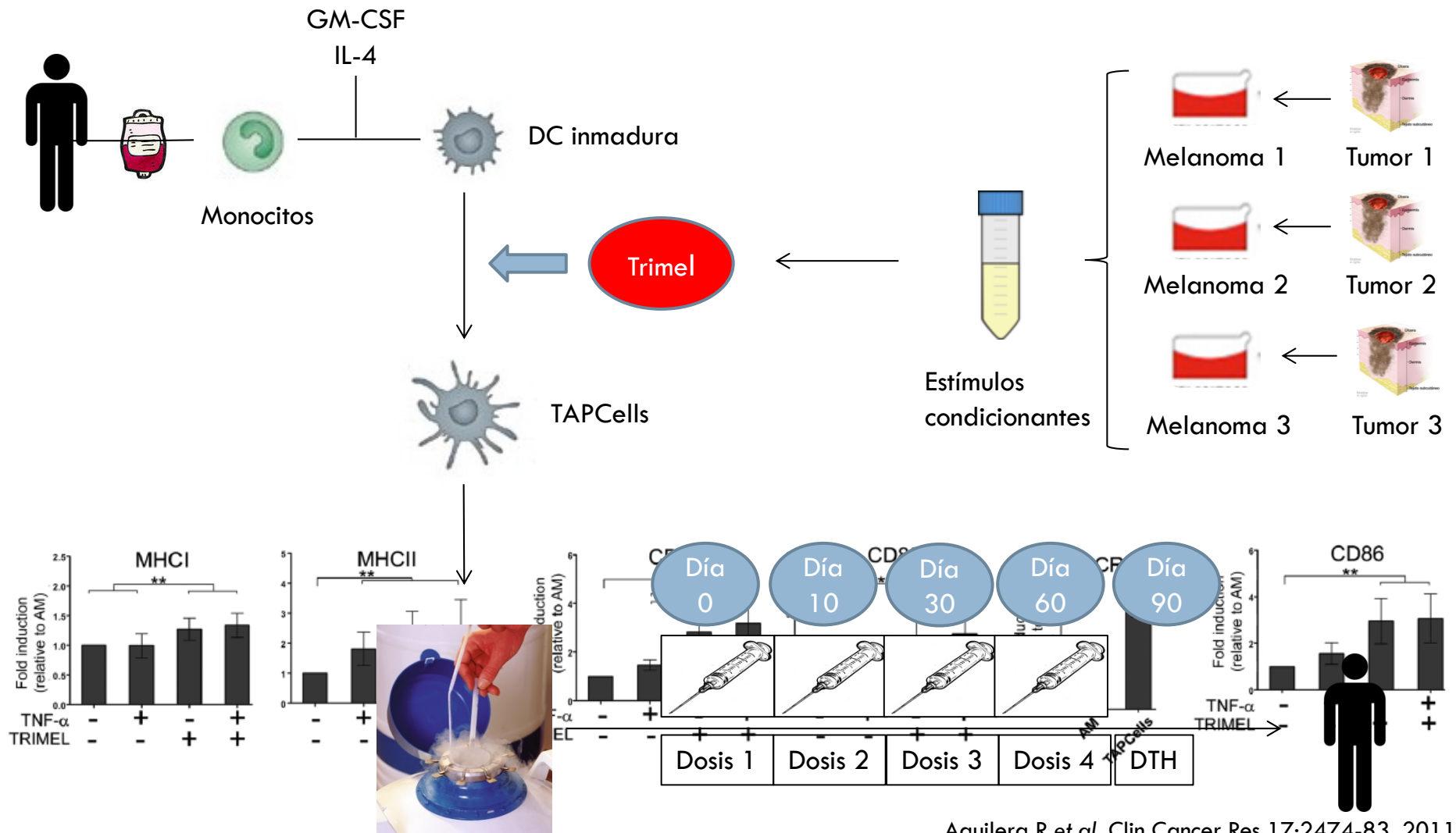
Naiyer A. Rizvi,^{1,2,*†} Matthew D. Hellmann,^{1,2,*} Alexandra Snyder,^{1,2,3,*} Pia Kvistborg,⁴ Vladimir Makarov,³ Jonathan J. Havel,³ William Lee,⁵ Jianda Yuan,⁶ Phillip Wong,⁶ Teresa S. Ho,⁶ Martin L. Miller,⁷ Natasha Rektman,⁸ Andre L. Moreira,⁸ Fawzia Ibrahim,¹ Cameron Bruggeman,⁹ Billel Gasmı,¹⁰ Roberta Zappasodi,¹⁰ Yuka Maeda,¹⁰ Chris Sander,⁷ Edward B. Garon,¹¹ Taha Merghoub,^{1,10} Jedd D. Wolchok,^{1,2,10} Ton N. Schumacher,⁴ Timothy A. Chan^{2,3,5,†}

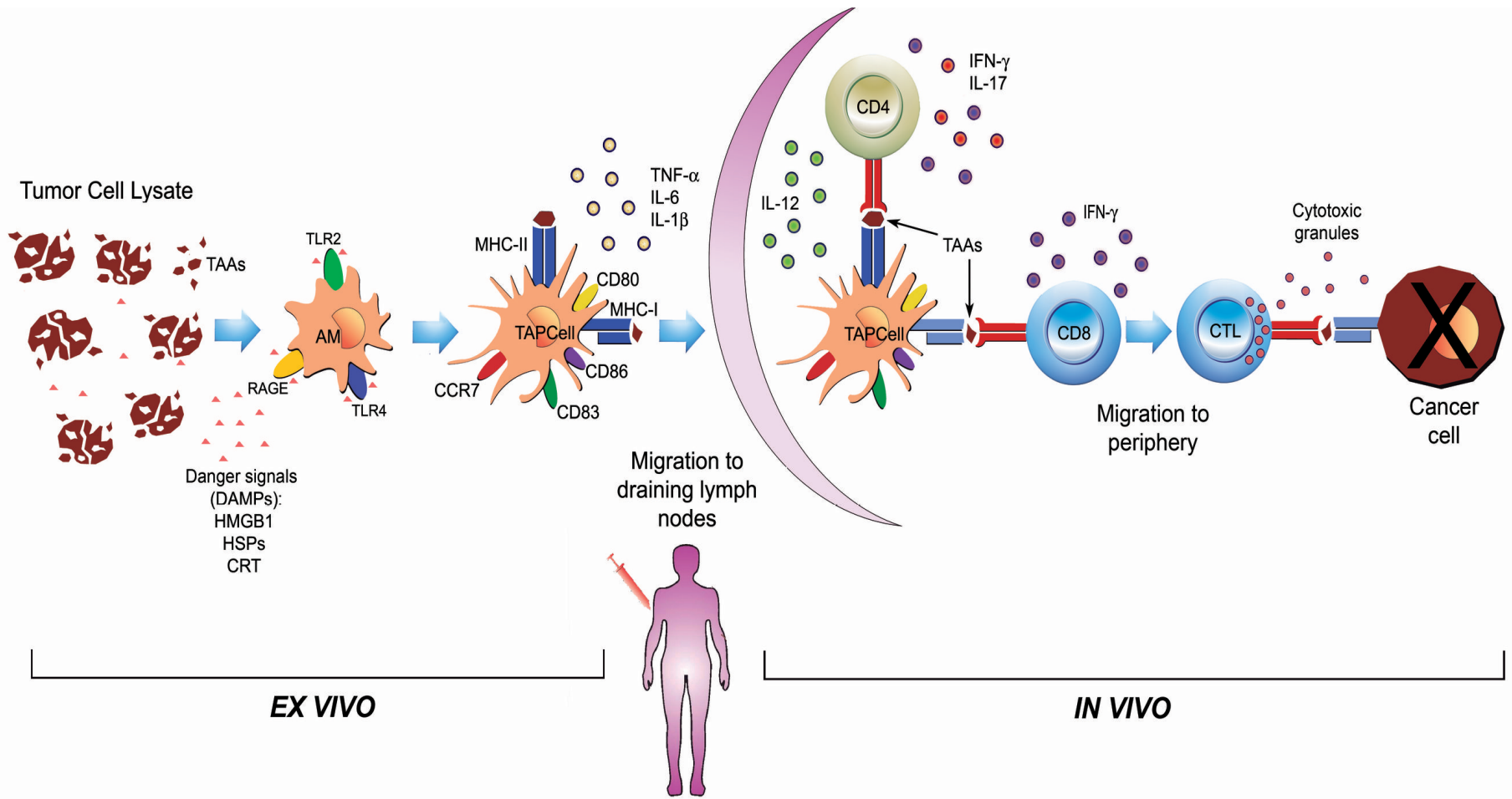


Inmunizar: Conferir Protección



Inmunoterapia con células dendríticas para el tratamiento de melanoma maligno

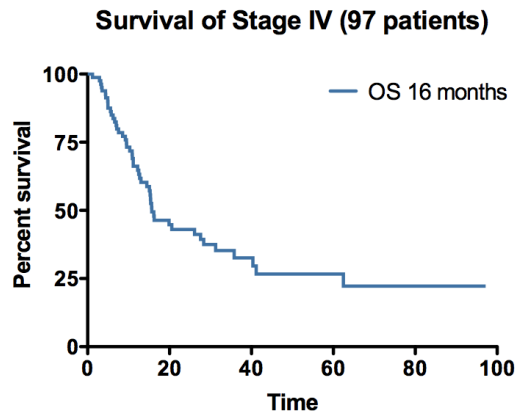




Características generales de los pacientes ingresados a protocolo

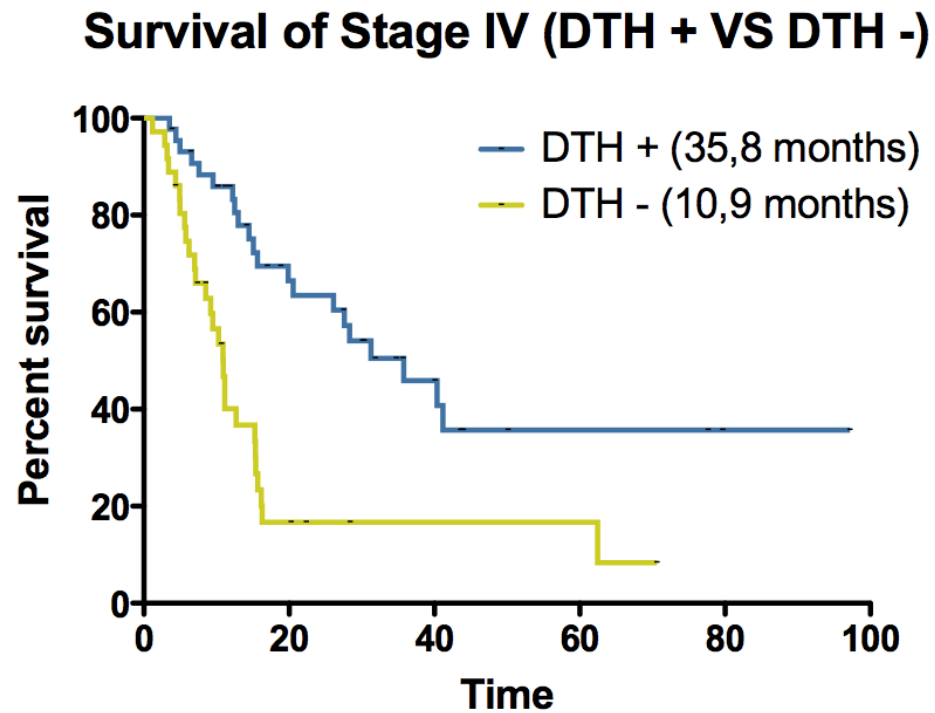
- Hasta la fecha se han reclutado alrededor de 300 pacientes
- Hemos inmunizado a pacientes con melanoma avanzado (melanoma etapa IV y IIIc) y cáncer de próstata resistente a la castración.
- Tenemos una mediana de seguimiento de estos pacientes de 80 meses
- RAM a la terapia son leves y ocasionales e incluyen, dolor y eritema en la zona de inoculación de la vacuna, vitiligo centrofacial en pacientes con melanoma
- En un grupo limitado de pacientes con carcinoma de próstata se ha observado aumento leve de la presión arterial transitoria.

La inducción de respuesta inmune por células dendríticas esta asociada a un aumento de la sobrevida

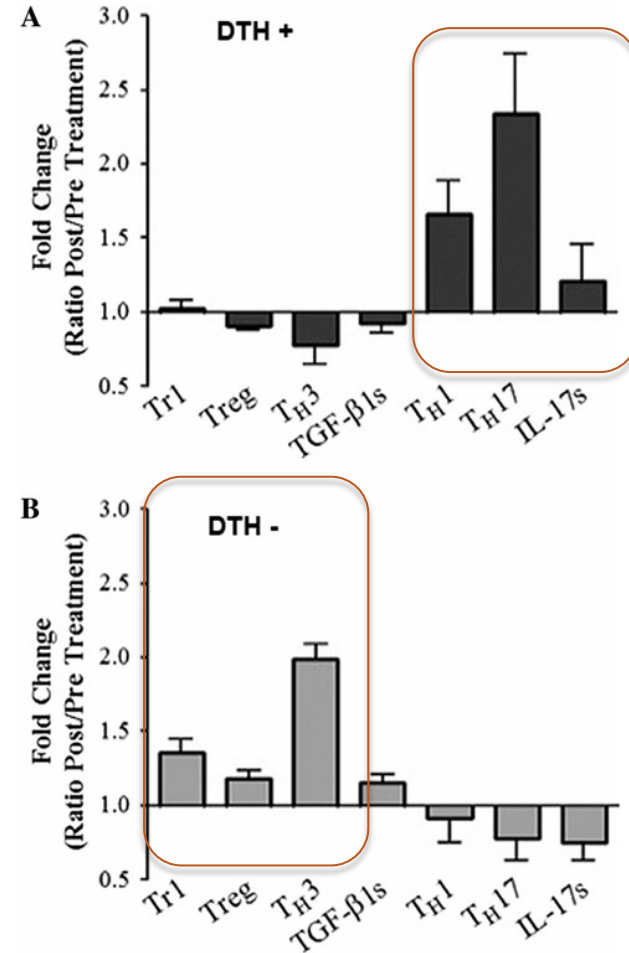
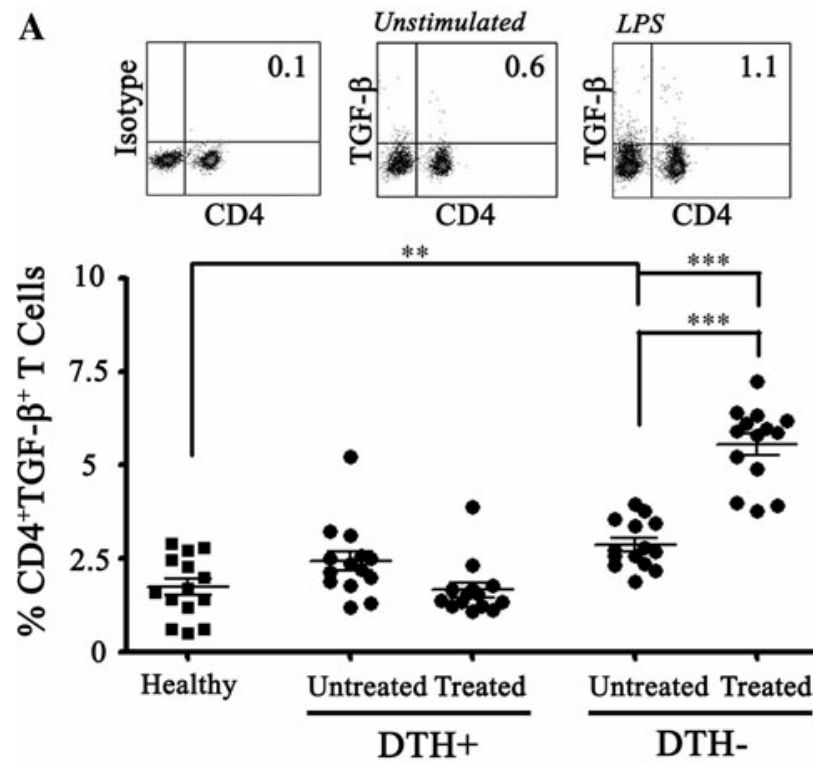


Five-years Survival

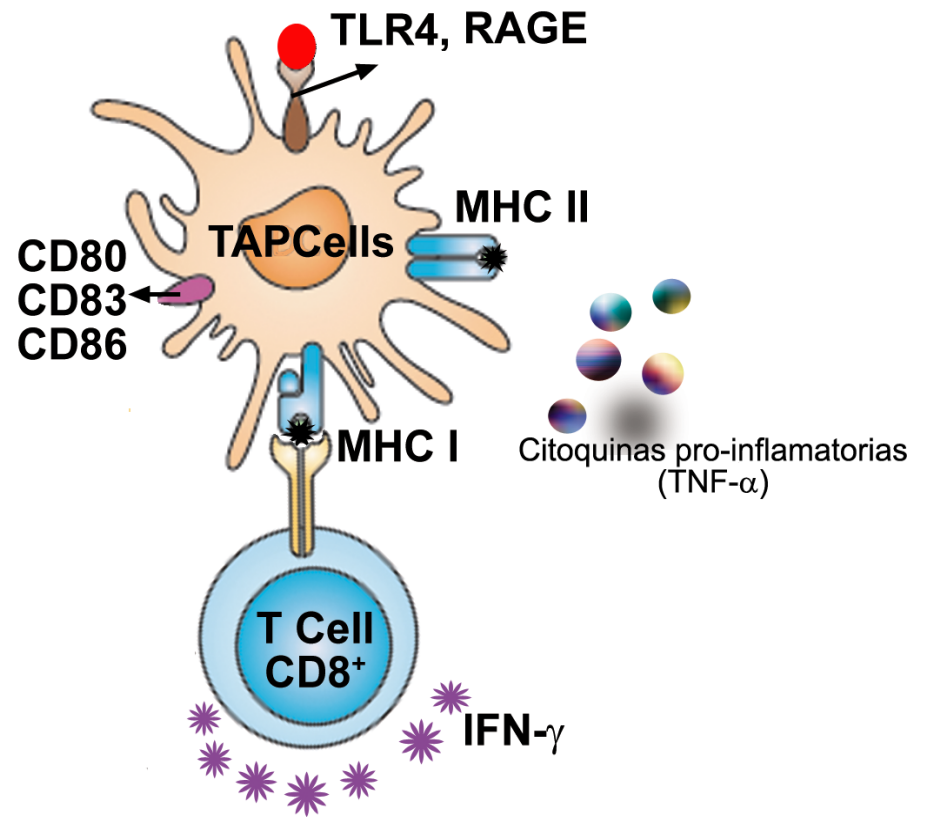
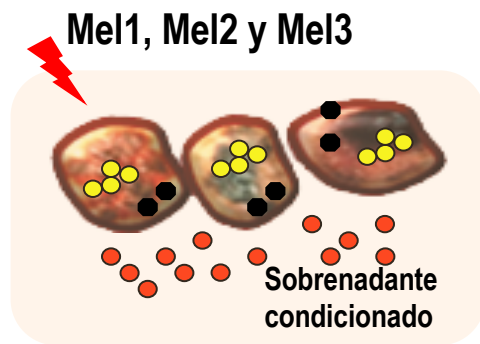
	%
Stage IV total	22.6
Stage IV DTH+	33.1
Stage IV DTH-	10.7
Stage III	71.8



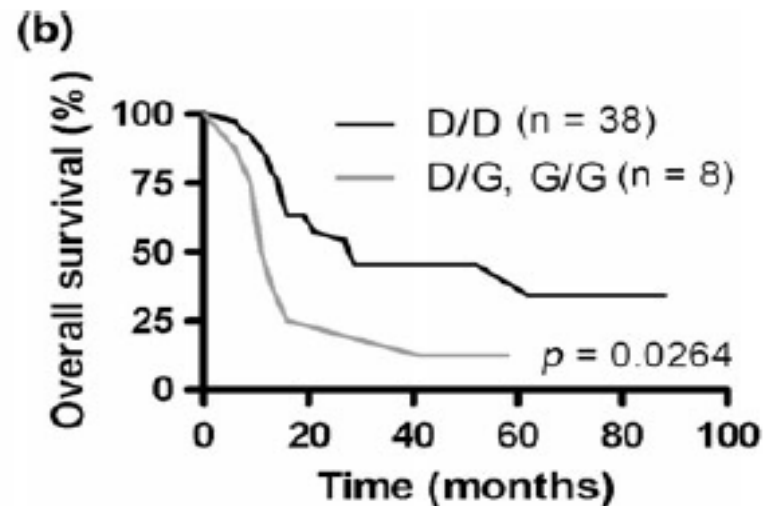
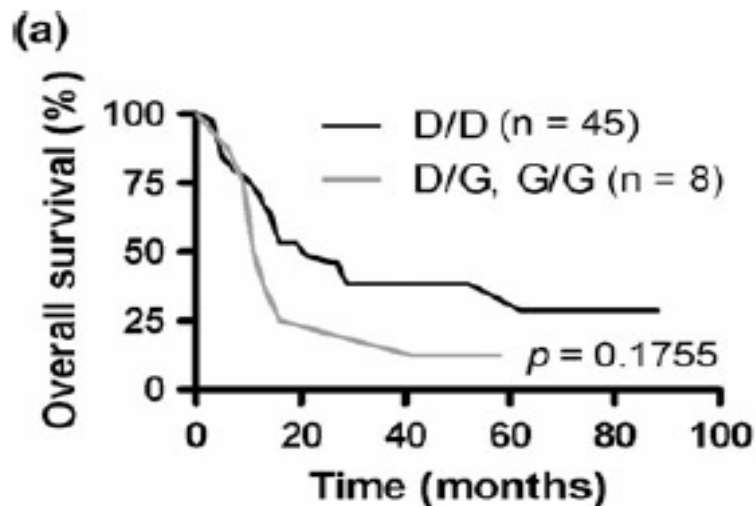
LT regulatorios se correlaciona con baja respuesta clínica e inmunológica en pacientes tratados con inmunoterapia basada en CD



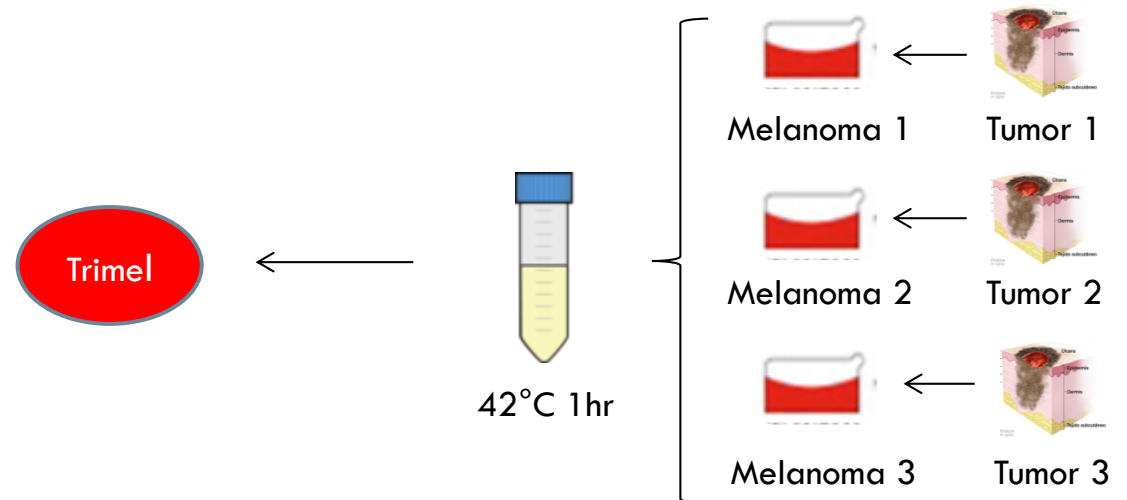
Modelo propuesto



Curvas de sobrevivencia en pacientes con melanoma tratados con células dendríticas TLR4 DD y DG/GG



Inmunoterapia con células dendríticas para el tratamiento de melanoma maligno



TRIMEL

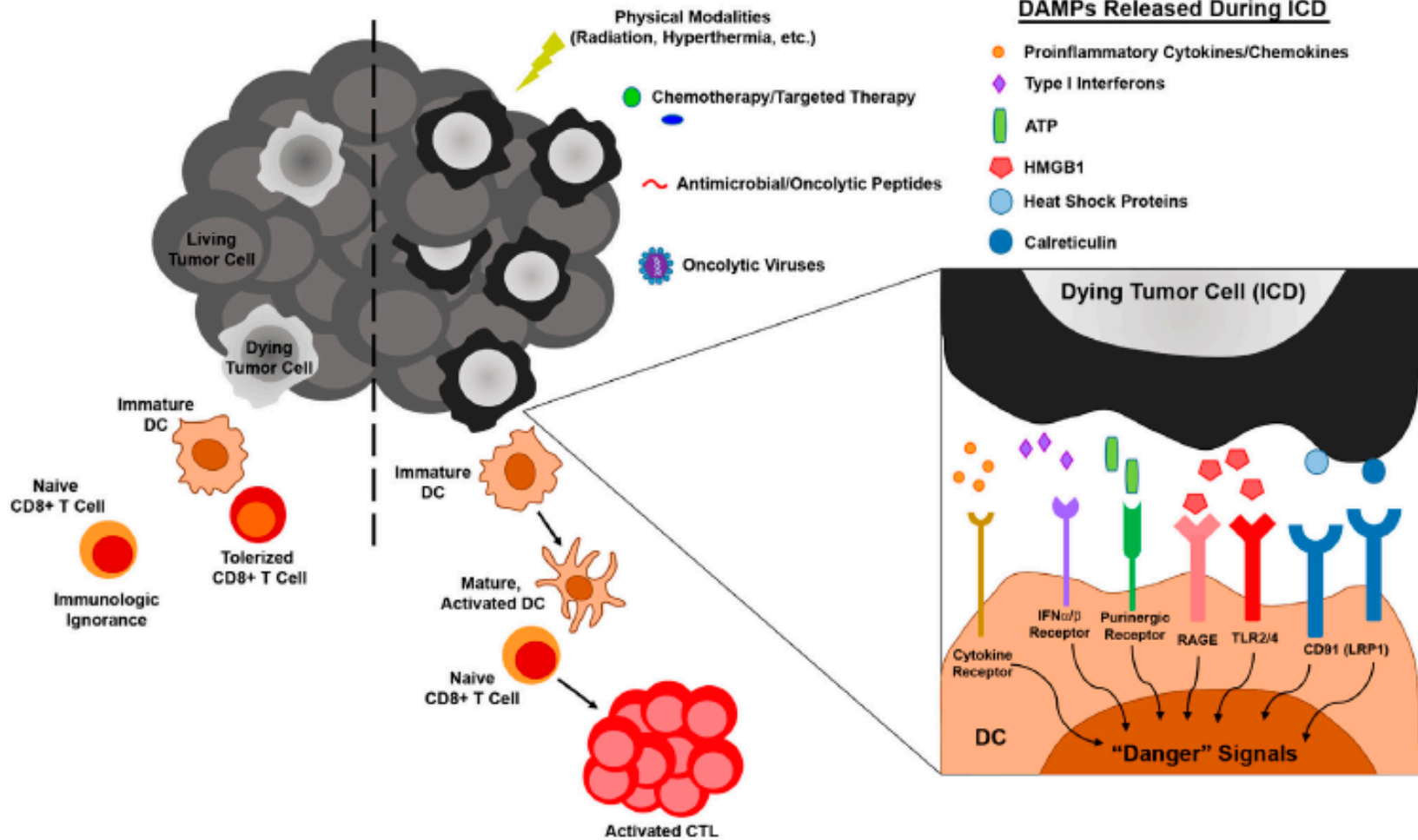


- Lisado tumoral alogénico derivado de tres líneas celulares tratadas con un shock térmico.
- Promueve la óptima maduración de células dendríticas (expresión de DAMPs) y la presentación de antígenos asociados a melanoma.
- Key factor para la efectividad de la inmunoterapia TAPCells.

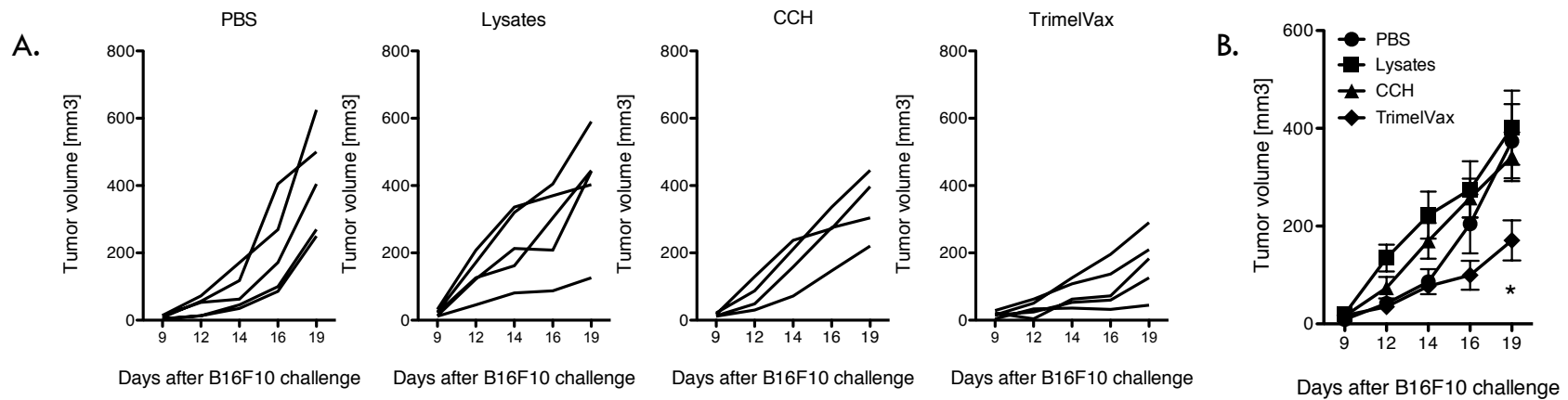
**ES POSIBLE UTILIZAR LISADOS TUMORALES CONDICIONADOS
COMO UNA VACUNA CONTRA EL MELANOMA?**

Non-immunogenic Cell Death

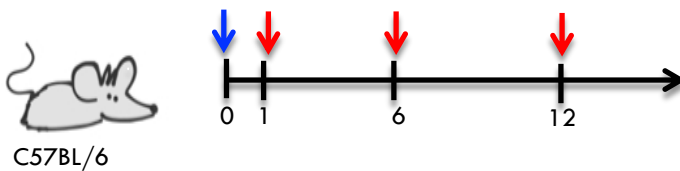
Immunogenic Cell Death



TRATAMIENTO TERAPEUTICO CON TRIMELVAX INHIBE CRECIMIENTO TUMORAL DE LA LINEA DE MELANOMA MURINO B16F10



0,25x10⁵ B16F10 (s.c)



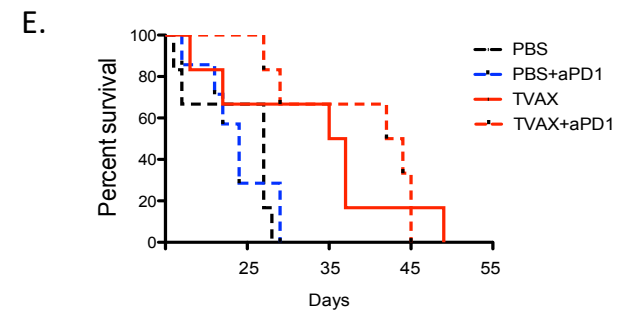
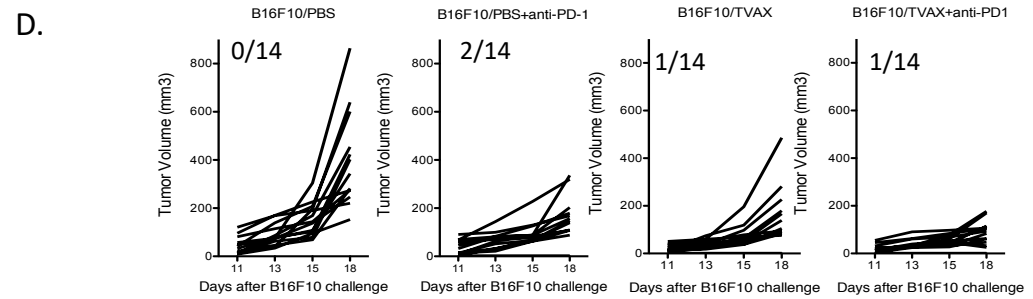
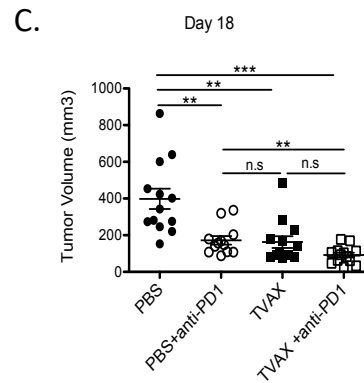
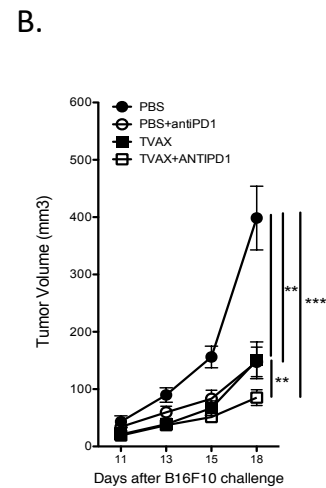
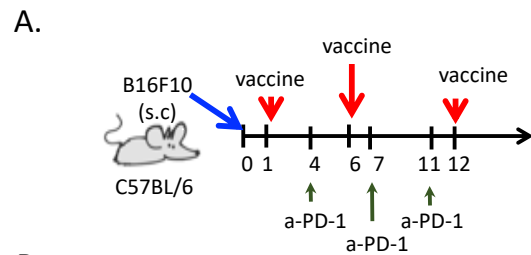
Ratones hembras C57BL/6 fueron desafiados con 2,5x10⁴ células de melanoma murino B16F10 y a los días 1, 6 y 12 se les inmunizó s.c con tres dosis de la vacuna TrimelVax. Se realizaron mediciones del crecimiento tumoral por 19 días. Los grupos experimentales fueron: PBS, Lisados tumorales condicionados con calor, hemocianina de loco (CCH), y la vacuna TrimelVax (Lisados tumorales condicionados con calor + CCH). Se realizaron dos experimentos independientes, cada uno con n=5.

A) Curvas individuales de crecimiento tumoral para cada animal de los cuatro diferentes tratamientos para uno de los experimentos.

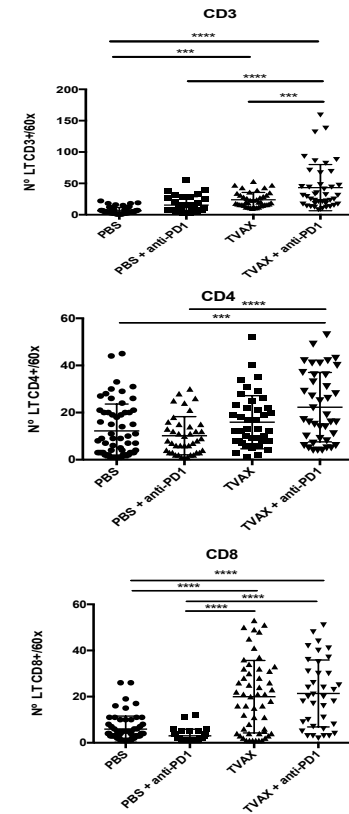
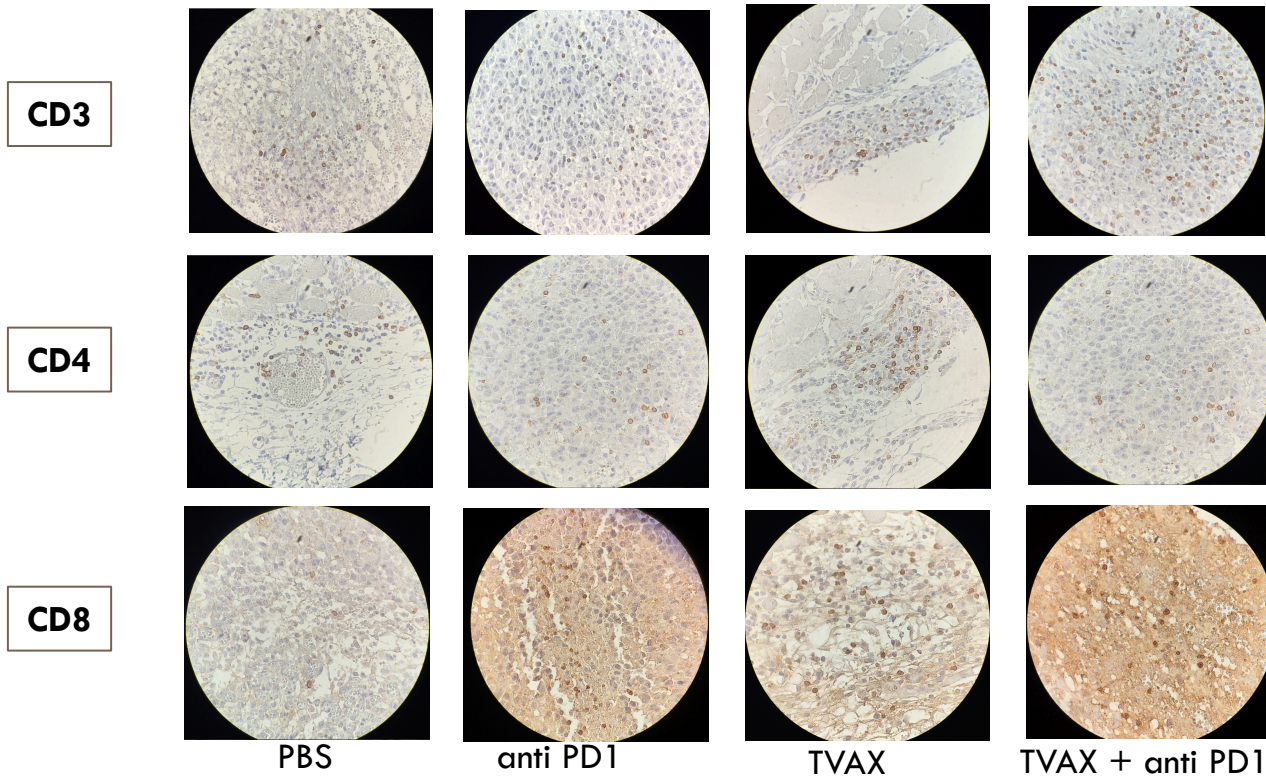
B) Curvas de crecimiento tumoral promedio por grupo para uno de los experimentos.

Análisis estadístico utilizando ANOVA con dos vías y corrección de Bonferroni. * p < 0.05.

EL TRATAMIENTO COMBINADO DE TRIMELVAX CON ANTICUERPOS ANTI-PD-1 RETARDAN CRECIMIENTO TUMORAL EN MODELO TERAPEUTICO DE MELANOMA B16F10



TTvax y Ttvax/anti-PD-1 induce un aumento de linfocitos T CD8+ tumorales



CONCLUSIÓN



- La nueva tecnología THERMOVAX ha demostrado retardar el crecimiento *in vivo* de tumores en un modelo murino.
- El Proyecto IDEA de continuidad, apunta a implementar pruebas clínicas que permitan transferir esta tecnología a través de patentes de uso y producto.

Desafíos



- La innovación requiere del aumento importante de masa crítica que desarrolle investigación básica y preclínica, pertinente a la realidad de nuestros países
- La ciencia por sí sola no desarrollará un país, pero si el esfuerzo está dirigido a la educación, a la creación y la investigación y a la diversificación productiva, puede que lo logremos.
- La inversión en la formación de las personas desde pequeñas, es probablemente lo que dará mayor valor agregado, porque permitirá la generación de una masa crítica para el desarrollo nacional.

Agradecimientos

Laboratorio de Regulación e Inmunología del Cáncer (Fac. Medicina, Universidad de Chile)

- Mercedes López. MD., PhD.
- Cristián Falcón. MD., MSc., cPhD.
- Fabián Tempio. B.
- Ana Adelia Ribeiro. MD., cMSc.
- Carolina Behrens. cBq
- Patricia Guerrero. MD., cMSC.
- Claudio Pérez. Bq., MSc.
- Jimena Gatica. cTec. Med.

Laboratorio de Inmunología antitumoral (Fac. Medicina, Universidad de Chile)

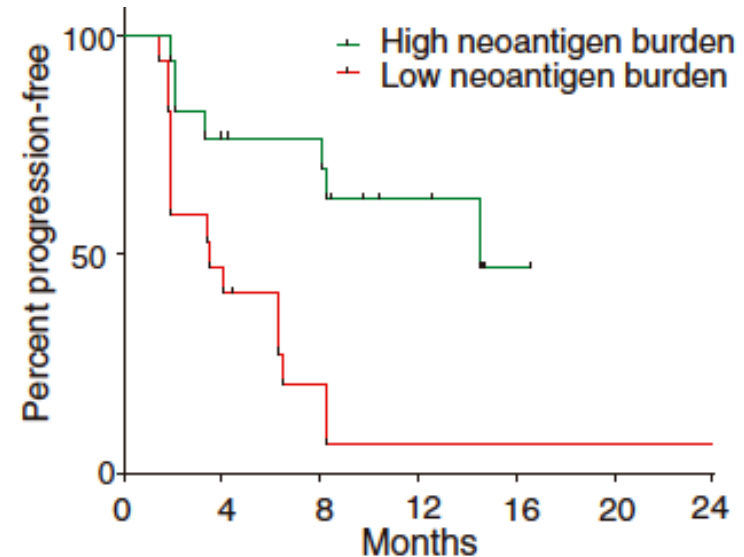
- Flavio Salazar Onfray. B., PhD.
- Cristián Pereda. Ing. B.Tech.
- Tamara García. Bq., cPhD.
- Carlos Saffie. Ing. B.Tech., cPhD.
- Andrés Tittarelli. Ing. B.Tech., cPhD.
- Israel Guerrero. cB.
- Daniela Escrig. cBq.
- Marisol Briones

Muchas gracias



Quimioterapia como inmunomodulador

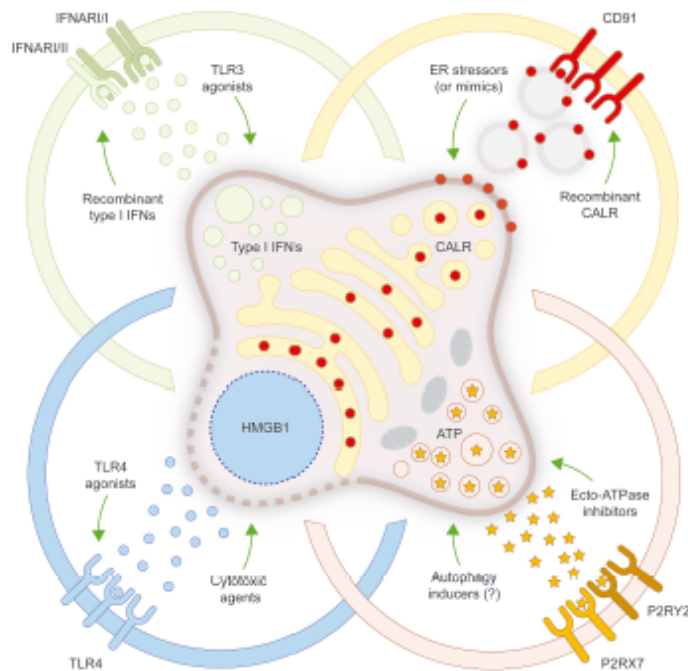
- Quimioterapia aumenta la antigenicidad a través de un aumento en la carga de mutaciones y la carga de neoantígenos.
- Se correlaciona con una respuesta mayor a los ICI



Risvi et al, Science, 2016

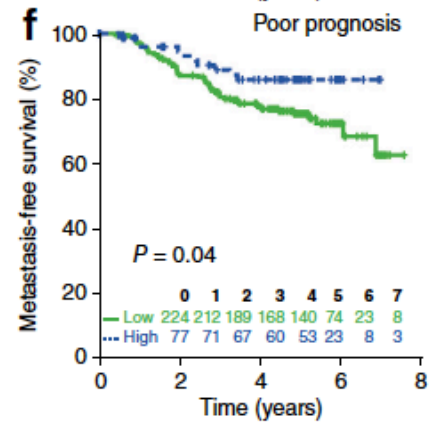
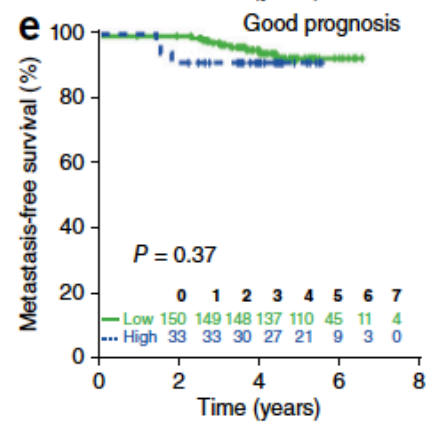
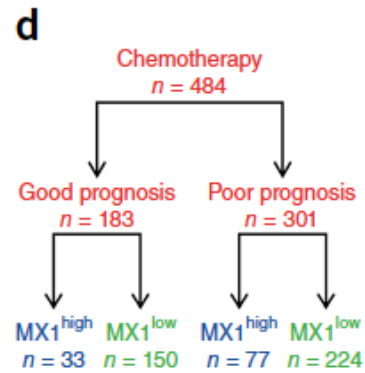
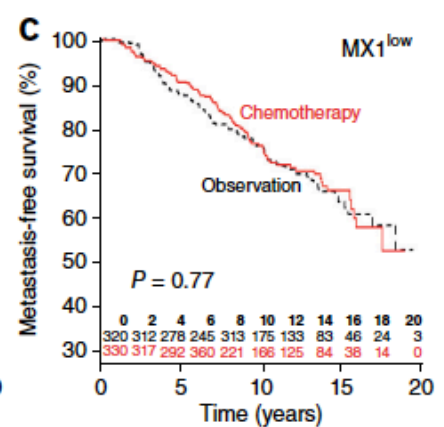
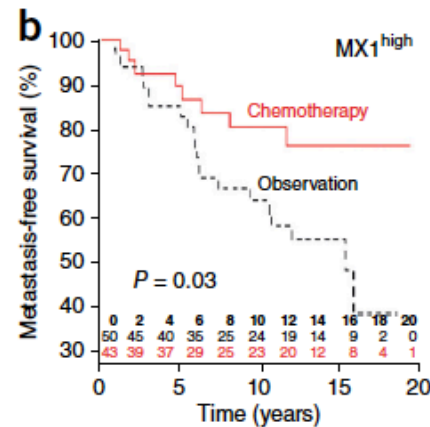
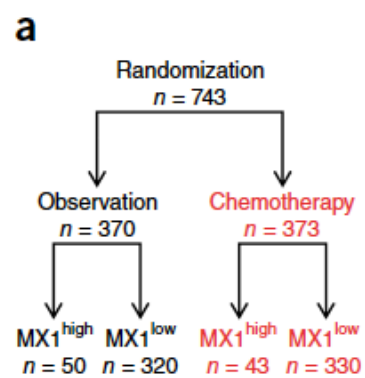
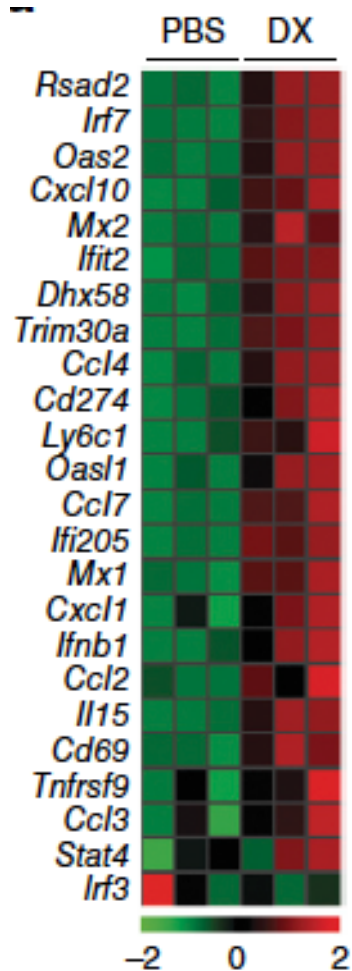
ICD

- Liberación de CRT, HMGB1, Liberación de ATP etc.....

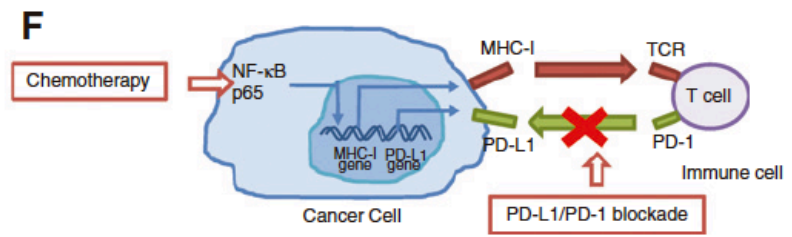
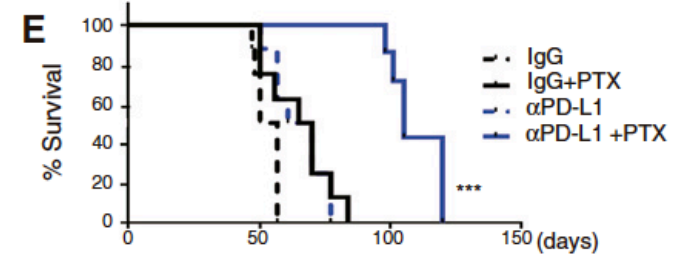
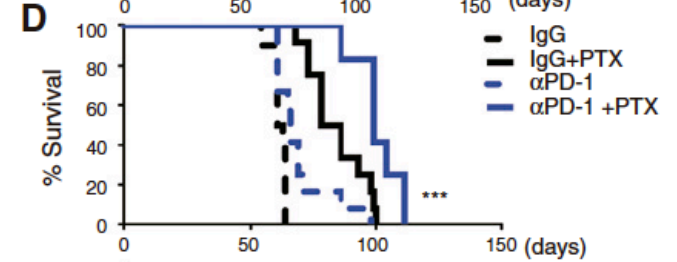
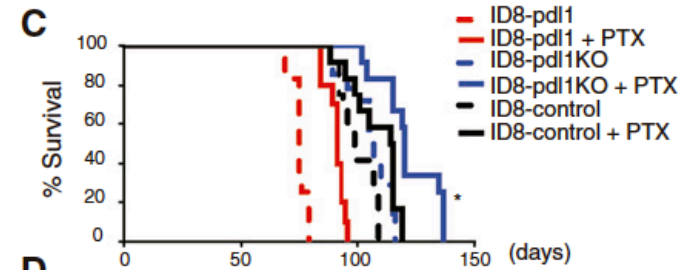
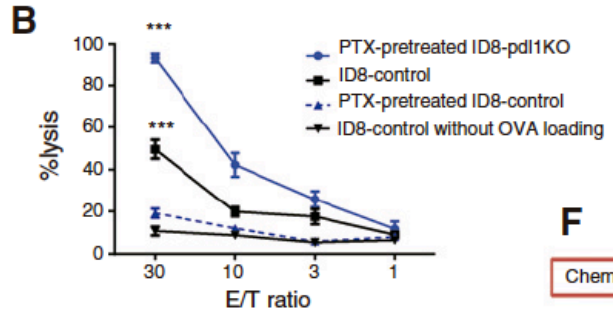
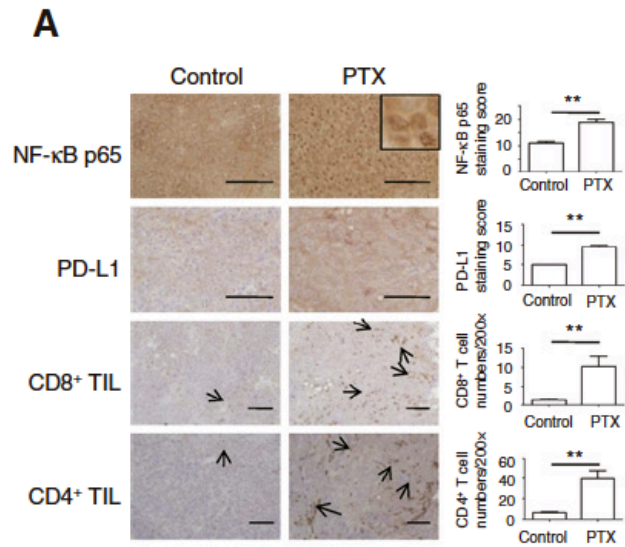


Bezu et al, Frontiers in immunology, 2015

ICD



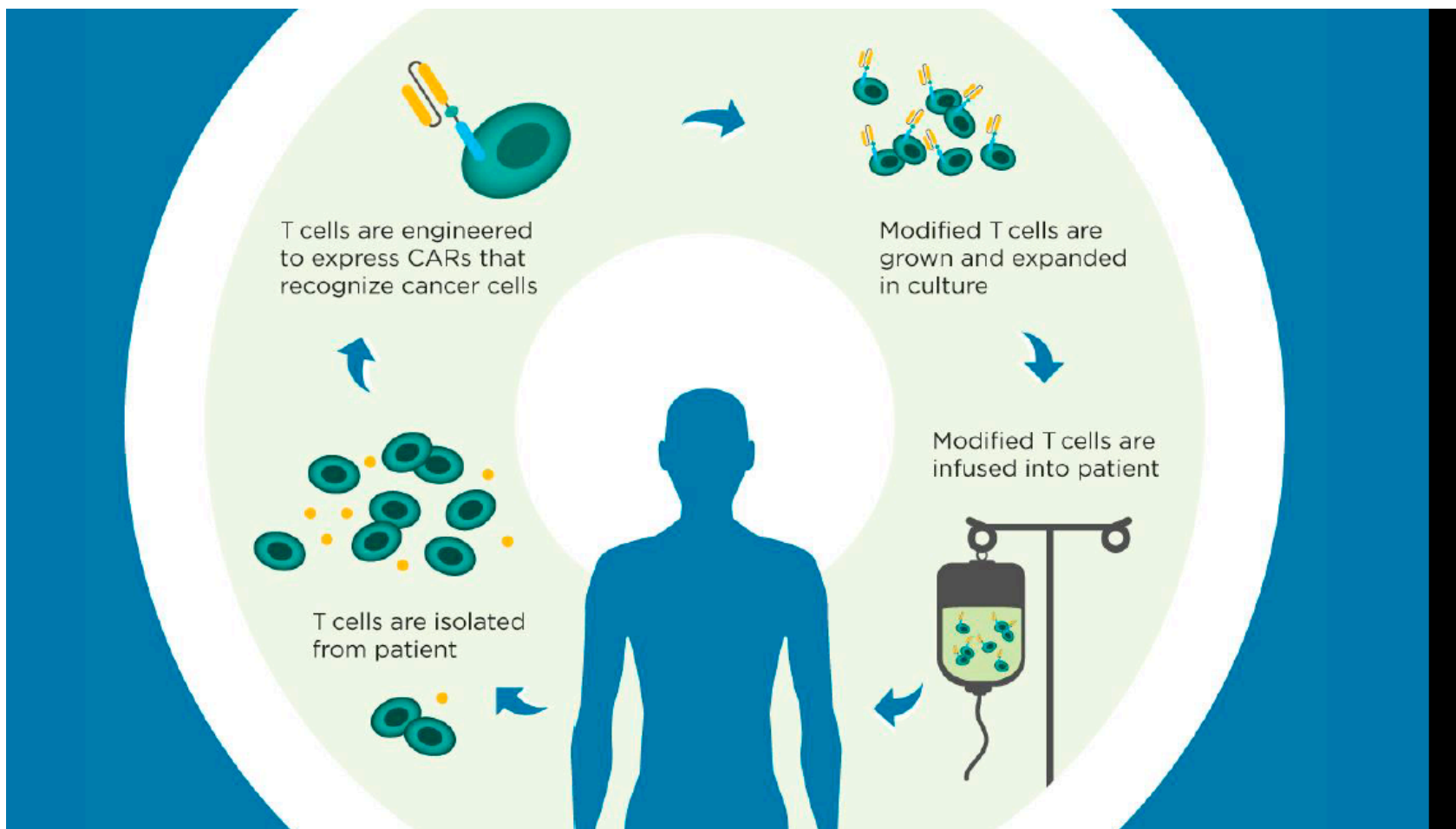
ICD



Mandai et al, cancer research, 2016

Alteración de vías inmunosupresoras de los tumores

- Linfodepleción puede potenciar las respuesta de LT específicos, aumentando la respuesta antitumoral particularmente durante la fase de recuperación.
- Linfodepleción elimina Treg, Células mieloides supresores (MDSCs) y macrófagos asociados a tumor (TAMs)
- Ciclofosfamida elimina los Treg y mejora la sobrevida
- Aumenta la activacion de células T
- Aumenta la proliferacion de células T



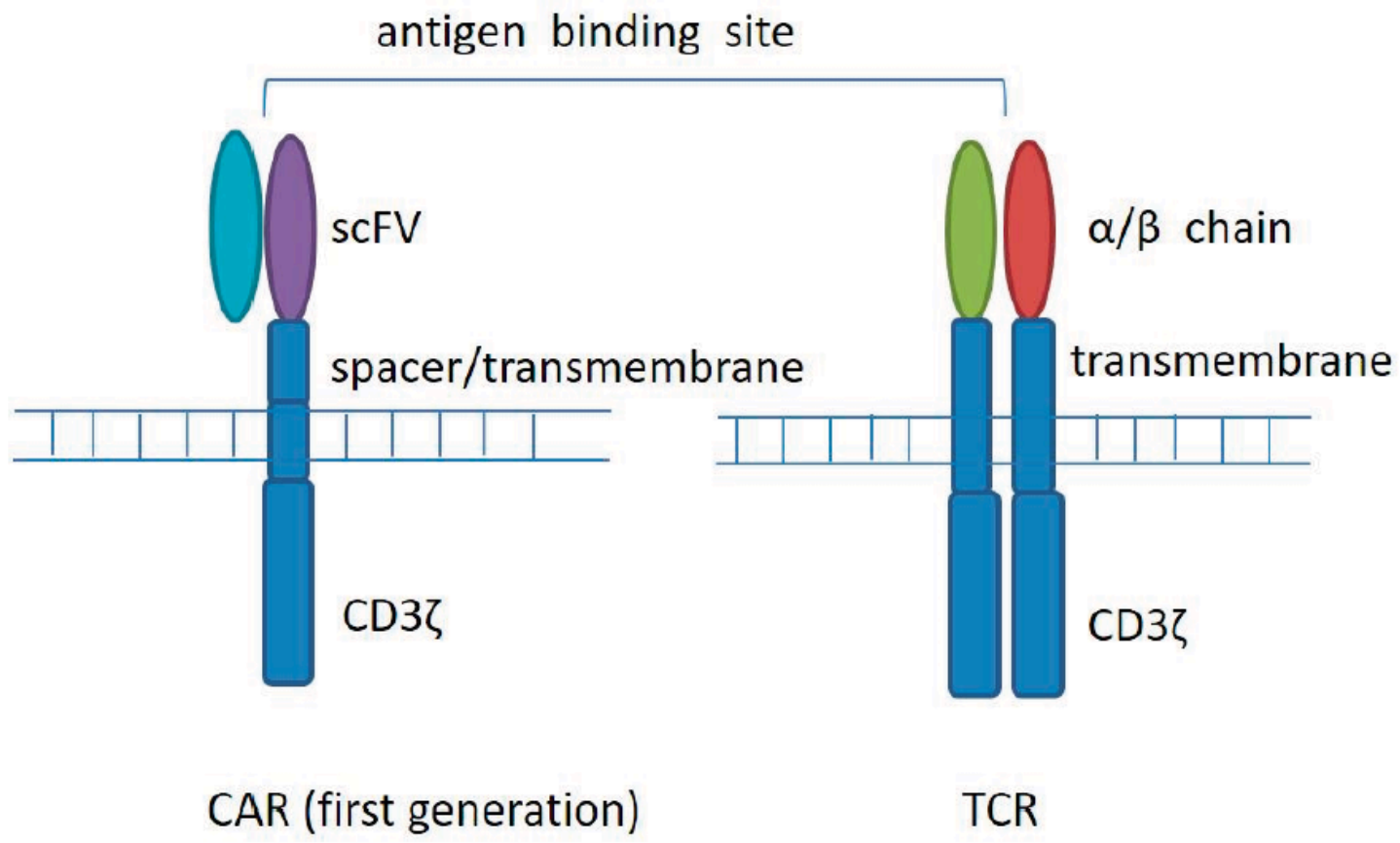
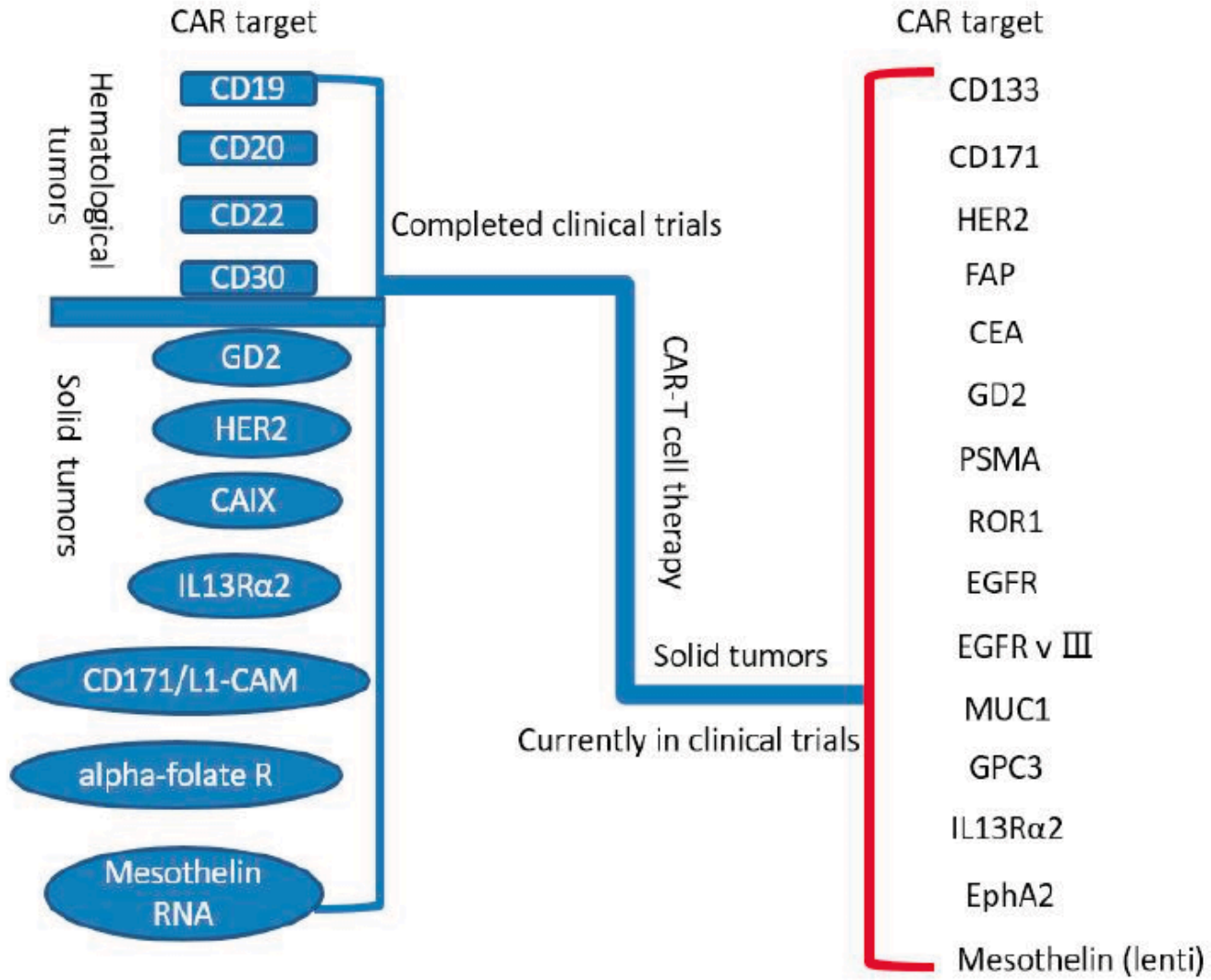
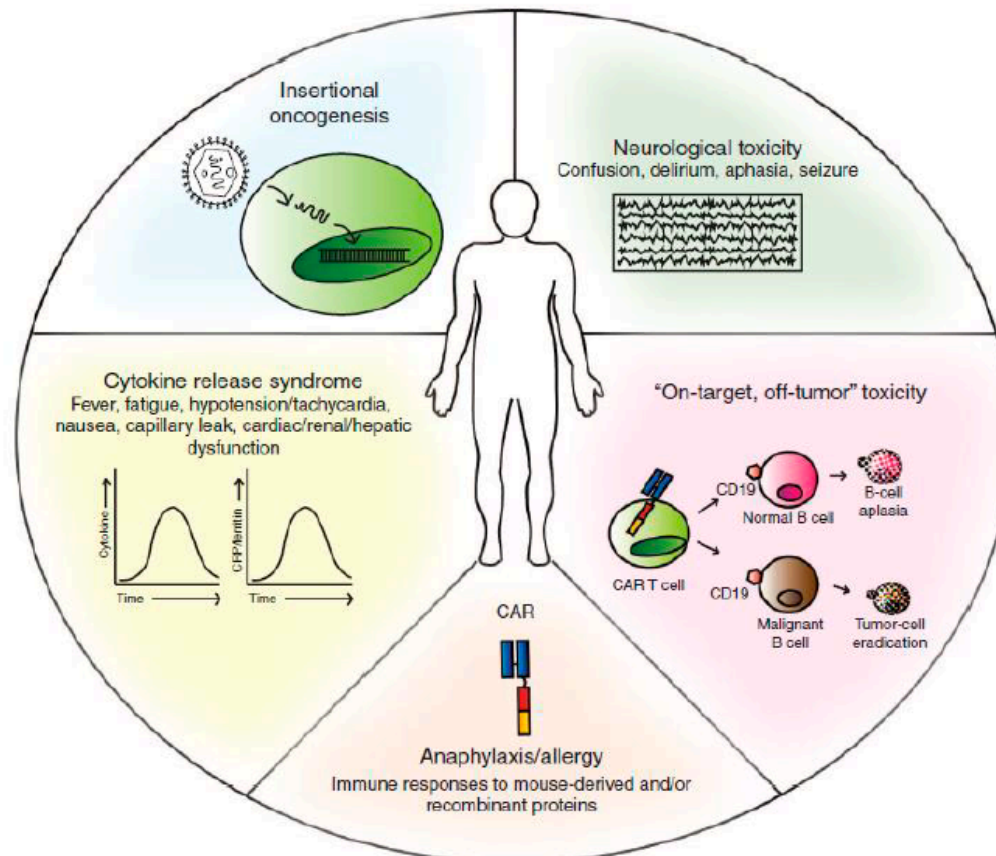


Table 1: Examples of CAR-T cell clinical trials

Target	Type of cancer	ID
CD133	Hepatocellular carcinoma, breast cancer	NCT02541370
CD171	Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma	NCT02311621
HER2	Gastric cancer, Advanced sarcoma	NCT01935843 and NCT00902044
CEA	gastric cancer, pancreatic cancer Colorectal adenocarcinoma	NCT02349724 and NCT00004178
FAP	Malignant pleural mesothelioma	NCT01722149
GD2	Neuroblastoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma and melanoma	NCT01822652 and NCT02107963
MUC1	Hepatocellular carcinoma, NSCLC, pancreatic cancer and triple-negative invasive breast cancer	NCT02617134 and NCT02587689
IL13R α 2	Glioma	NCT02208362
EGFR	Advanced glioma, EGFR positive solid tumors	NCT02331693 and NCT01869166
EGFR vIII	Glioblastoma	NCT02209376 and NCT01454596
mesothelin	Pancreatic cancer	NCT02706782



➤ Toxicity of CAR T-cell therapy :





Las instituciones tienen un deber moral y ético de hacer que la investigación científica sea más diversa y representativa. Mejorar la participación de los grupos menos representados no es simplemente más justo - podría producir una mejor investigación