



# **Bases de Inmuno-Terapia**

---

para oncólogos

Rafael Morales Chamorro  
Sección de oncología médica  
Hospital La Mancha-Centro



# **Bases de Inmuno-Terapia**

---

**1.- Sistema Inmune**

**2.- Cáncer y Sistema Inmune**

**3.- Terapia Inmunogénica**



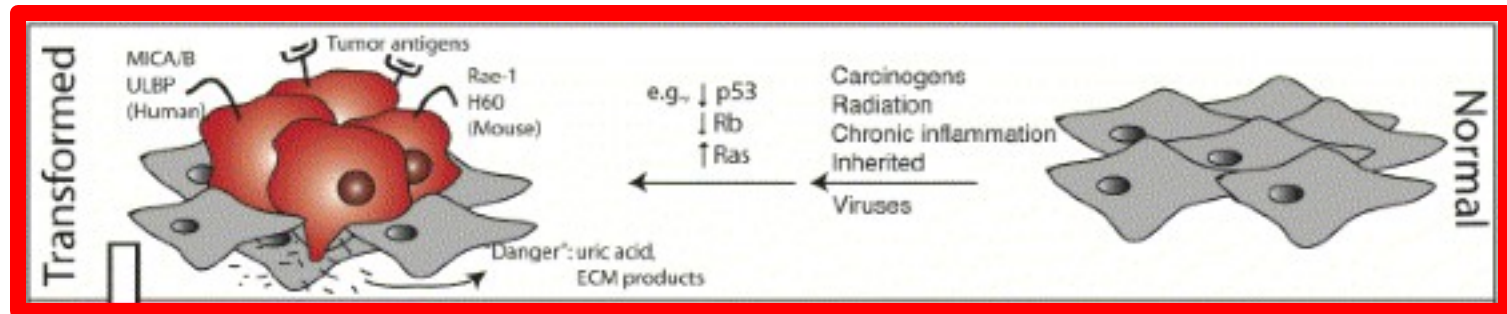
# **Bases de Inmuno-Terapia**

---

**1.- Sistema Inmune**

2.- Cáncer y Sistema Inmune

3.- Terapia Inmunogénica



Independencia de factores de crecimiento

Insensibilidad frente a señales inhibitorias de crecimiento

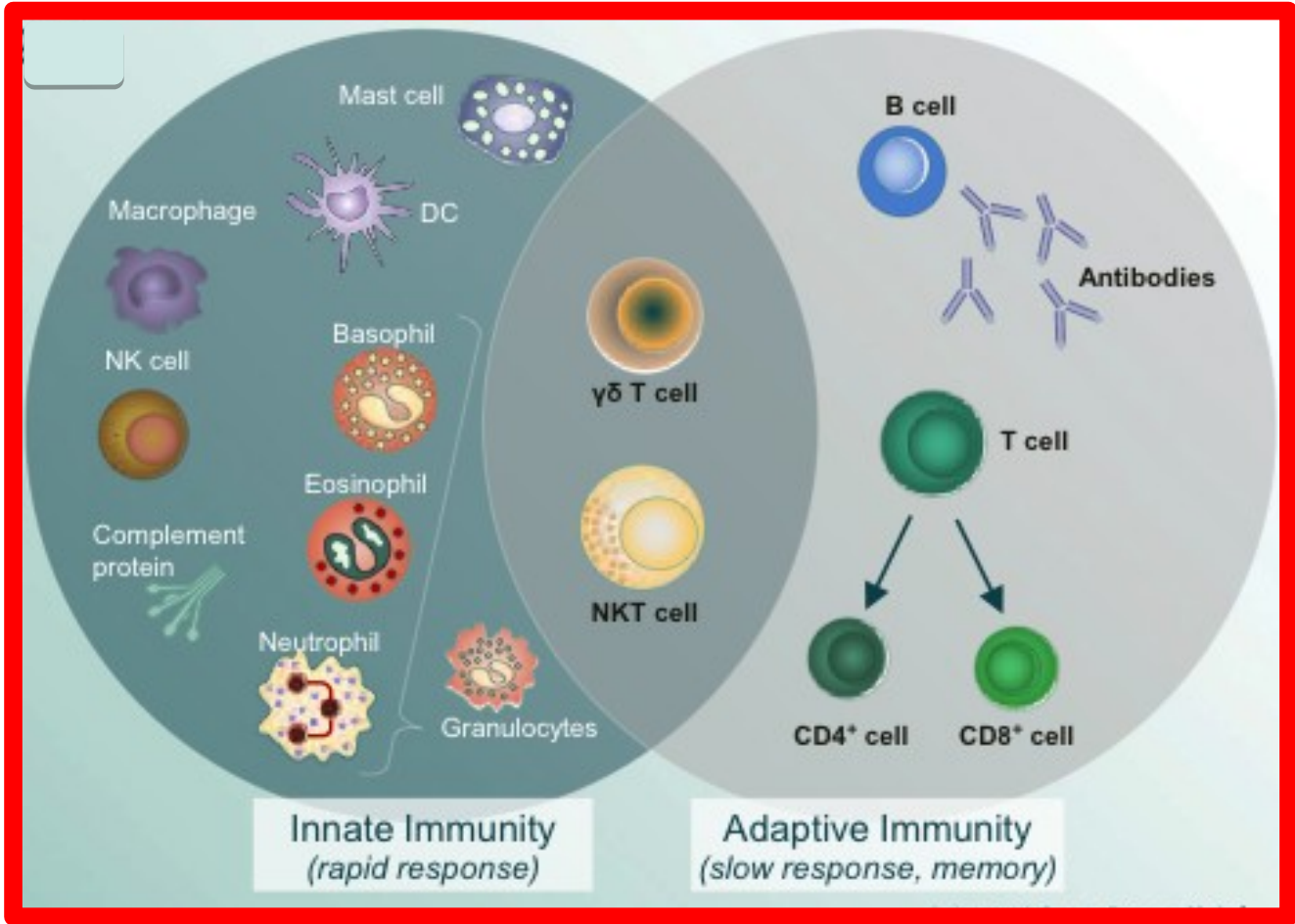
Evasión de la muerte celular programada

Potencial replicativo indefinida

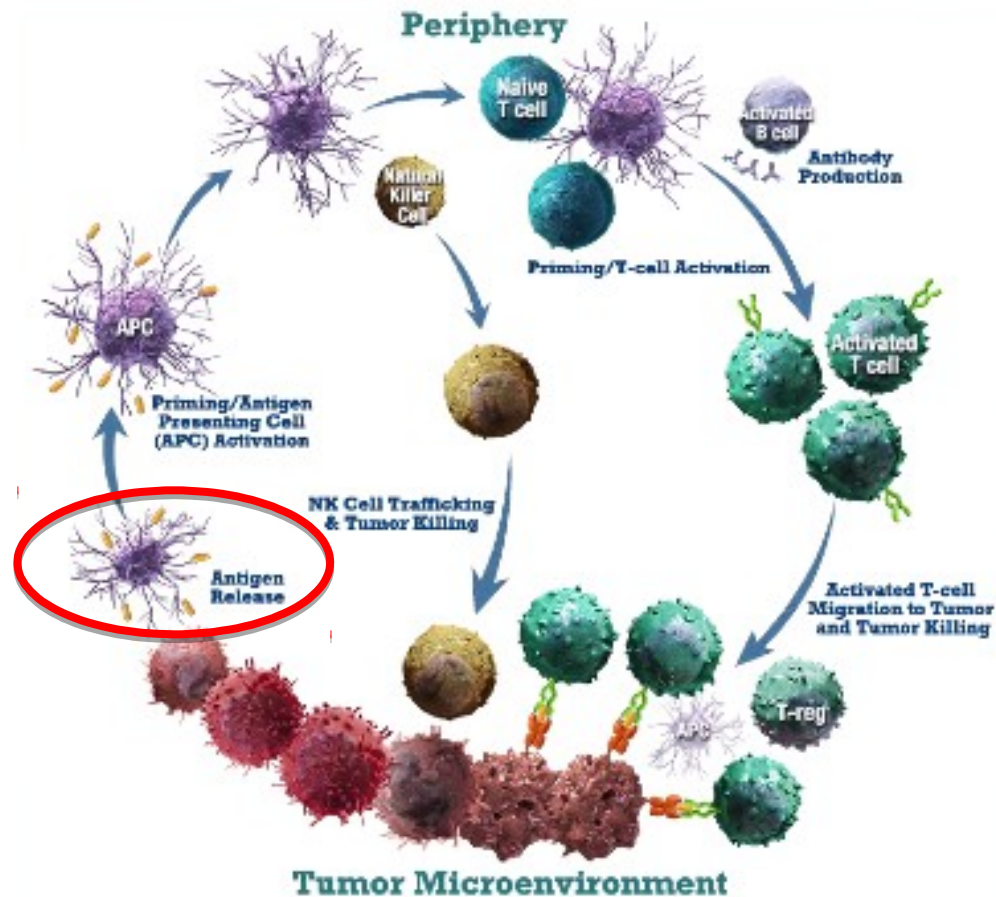
Capacidad angiogénica

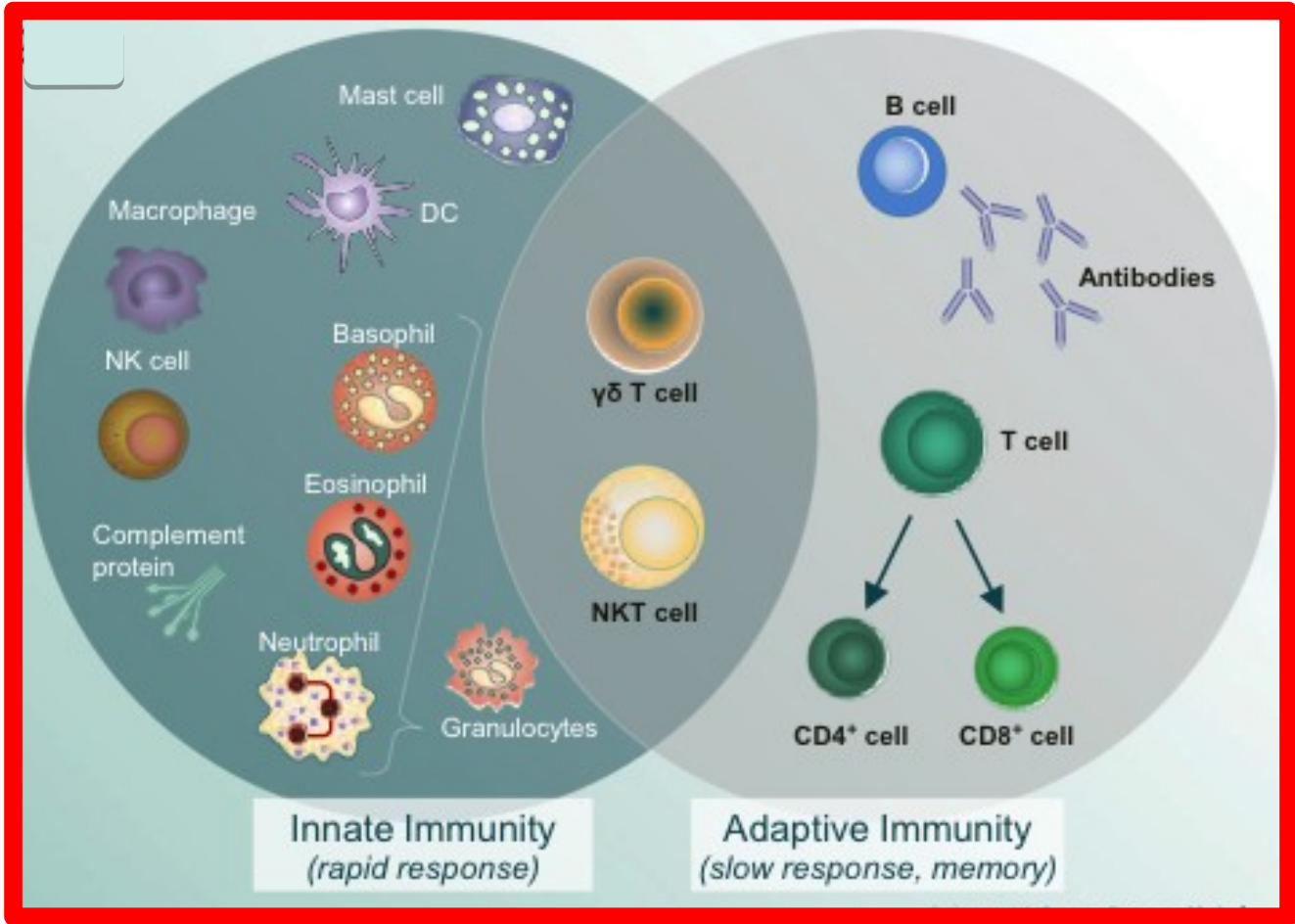
Invasión de tejidos y metástasis

**Evitar la vigilancia inmunológica**

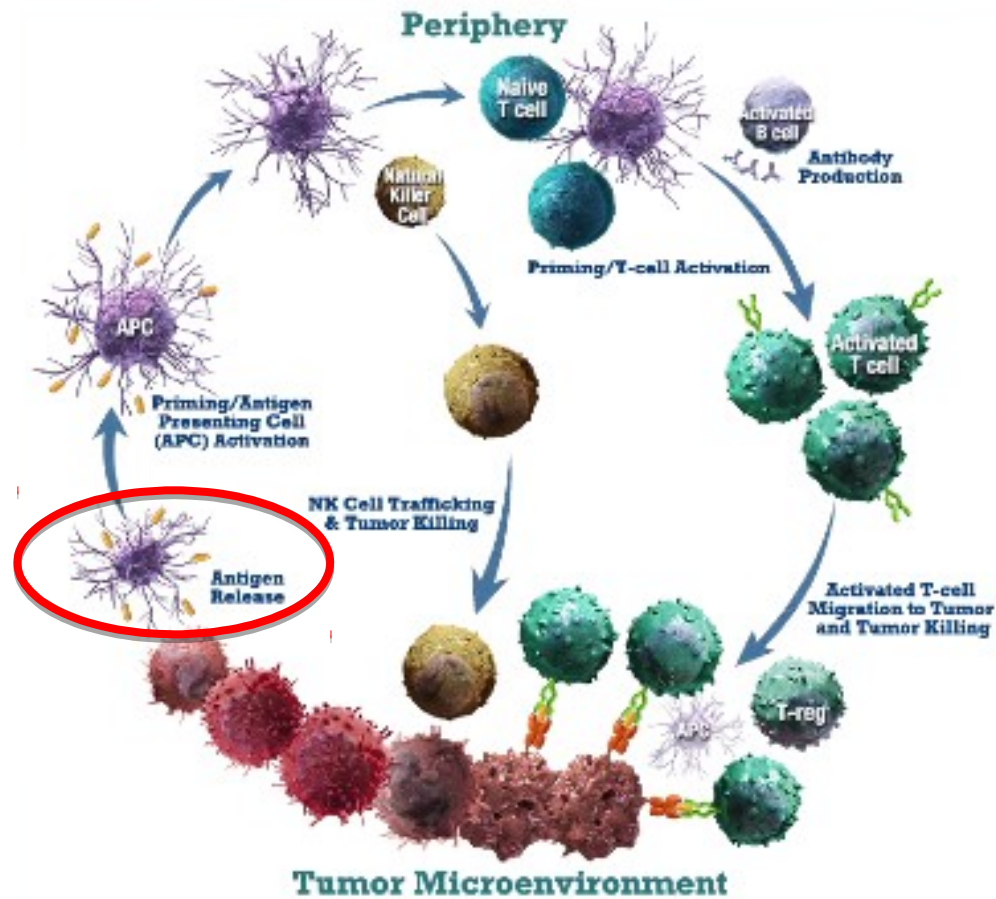


**El sistema inmune ofrece una respuesta natural al cáncer, identificando y eliminando las células tumorales, basándose en el reconocimiento de antígenos.**





**El sistema inmune** ofrece una respuesta natural al cáncer, identificando y eliminando las células tumorales, **basándose en el reconocimiento de antígenos.**





**Antígenos Asociados al Tumor (TAA)**

**Antígenos Específicos del Tumor (TSA)**

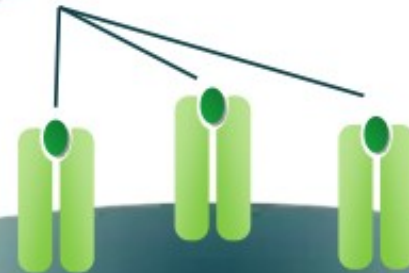
**Antígenos Individuales del Tumor (TSA clonal)**

Tumor antigen

Microbial proteins/  
mutated proteins/fusion  
proteins

Aberrantly self  
antigens

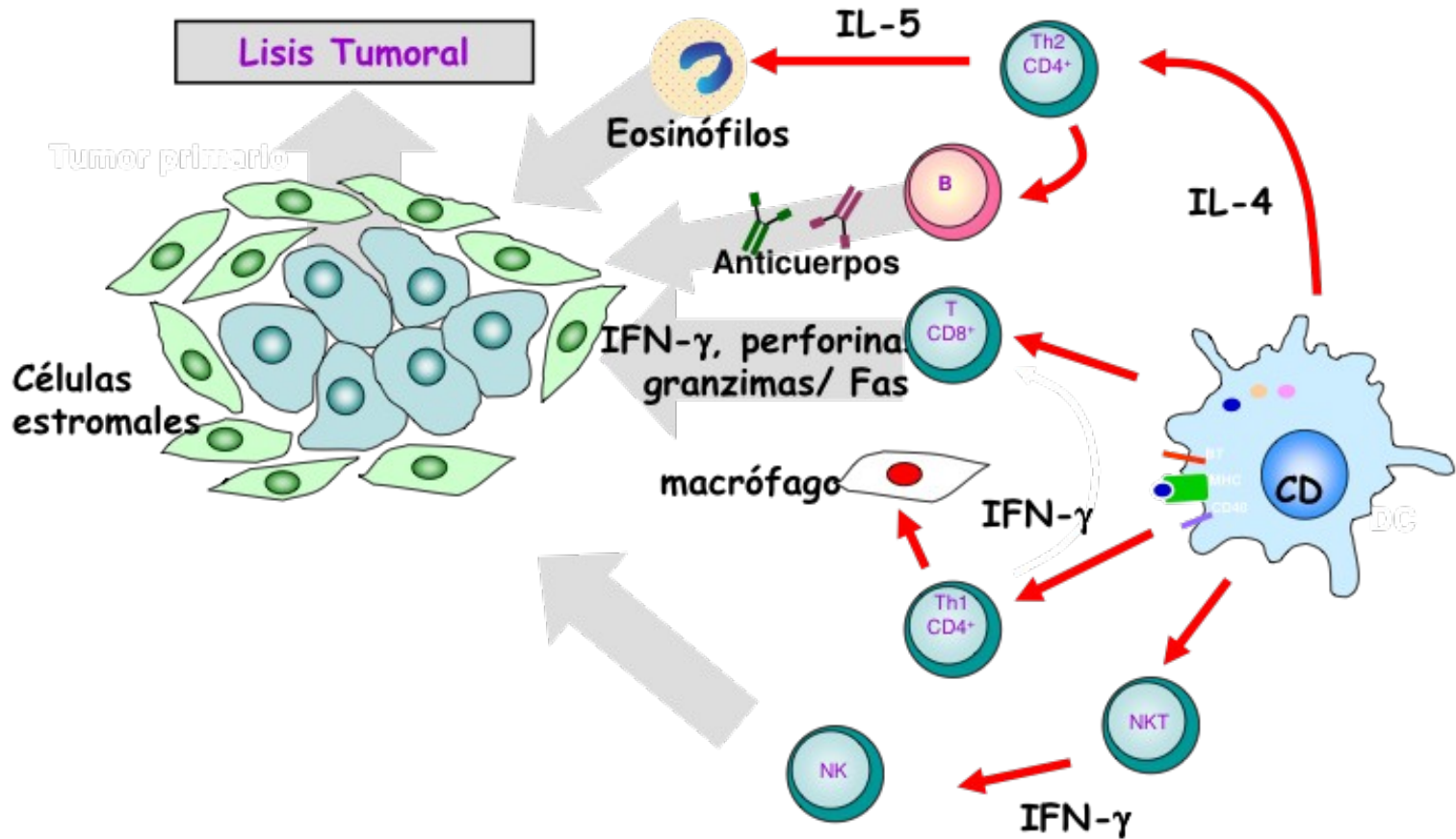
Self proteins



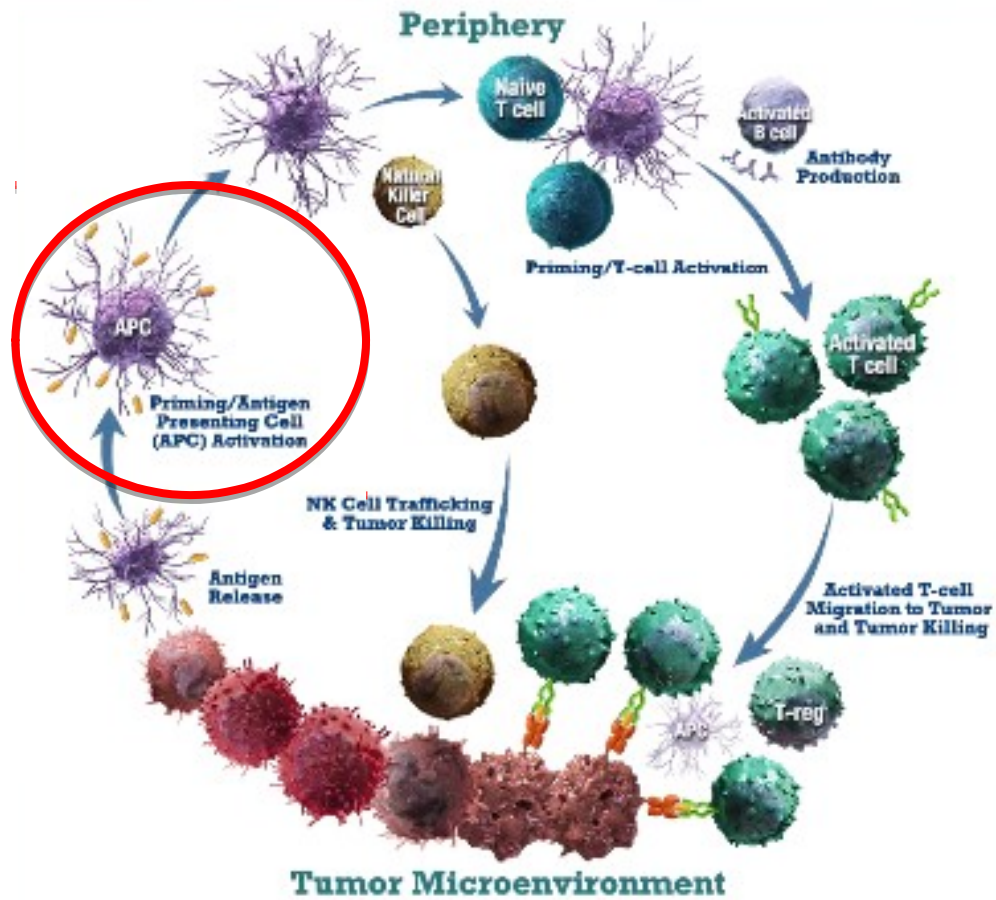
Tumor cell

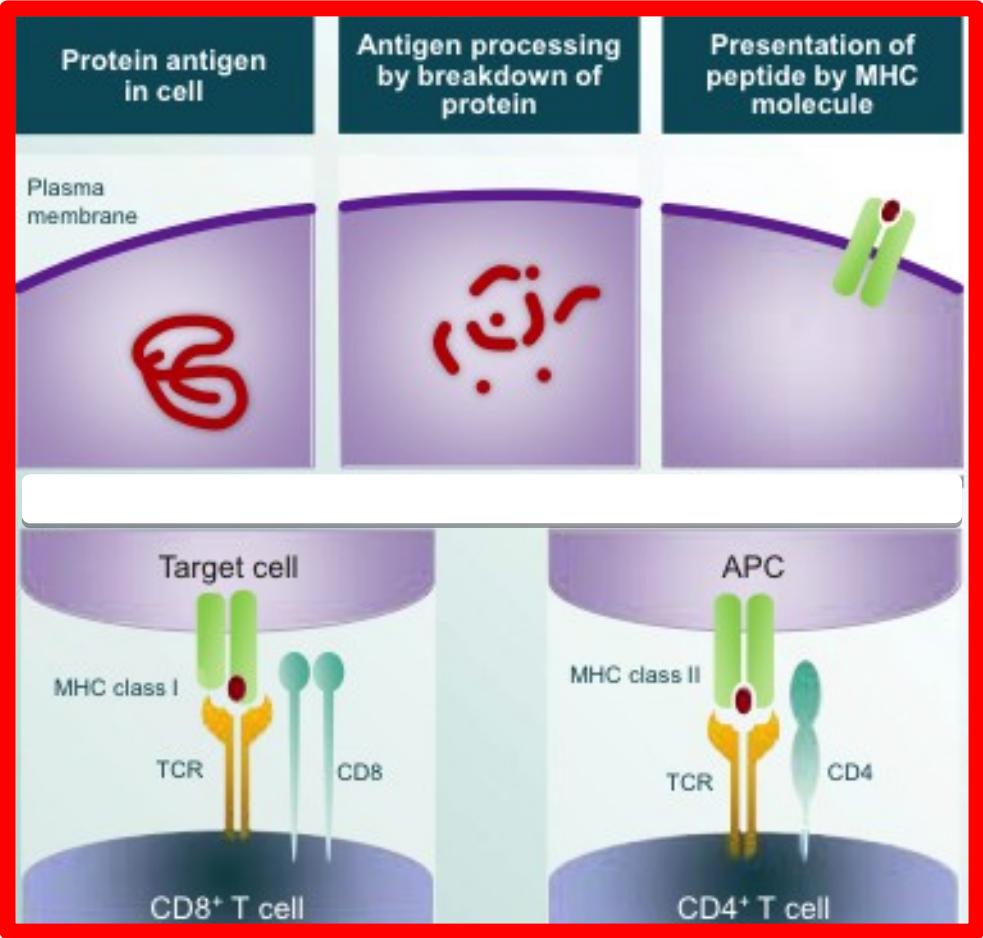
Tumor cell

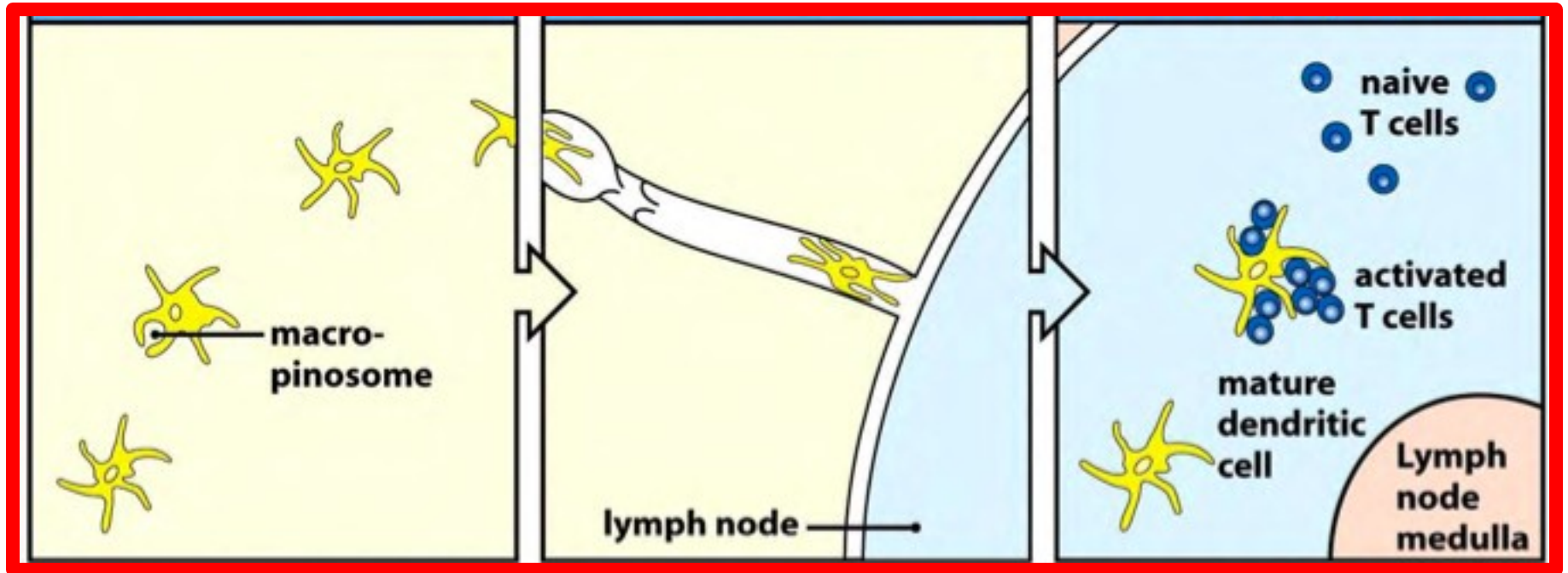
# Las células dendríticas cumplen un rol fundamental en la iniciación y control de la respuesta inmune innata y adquirida.

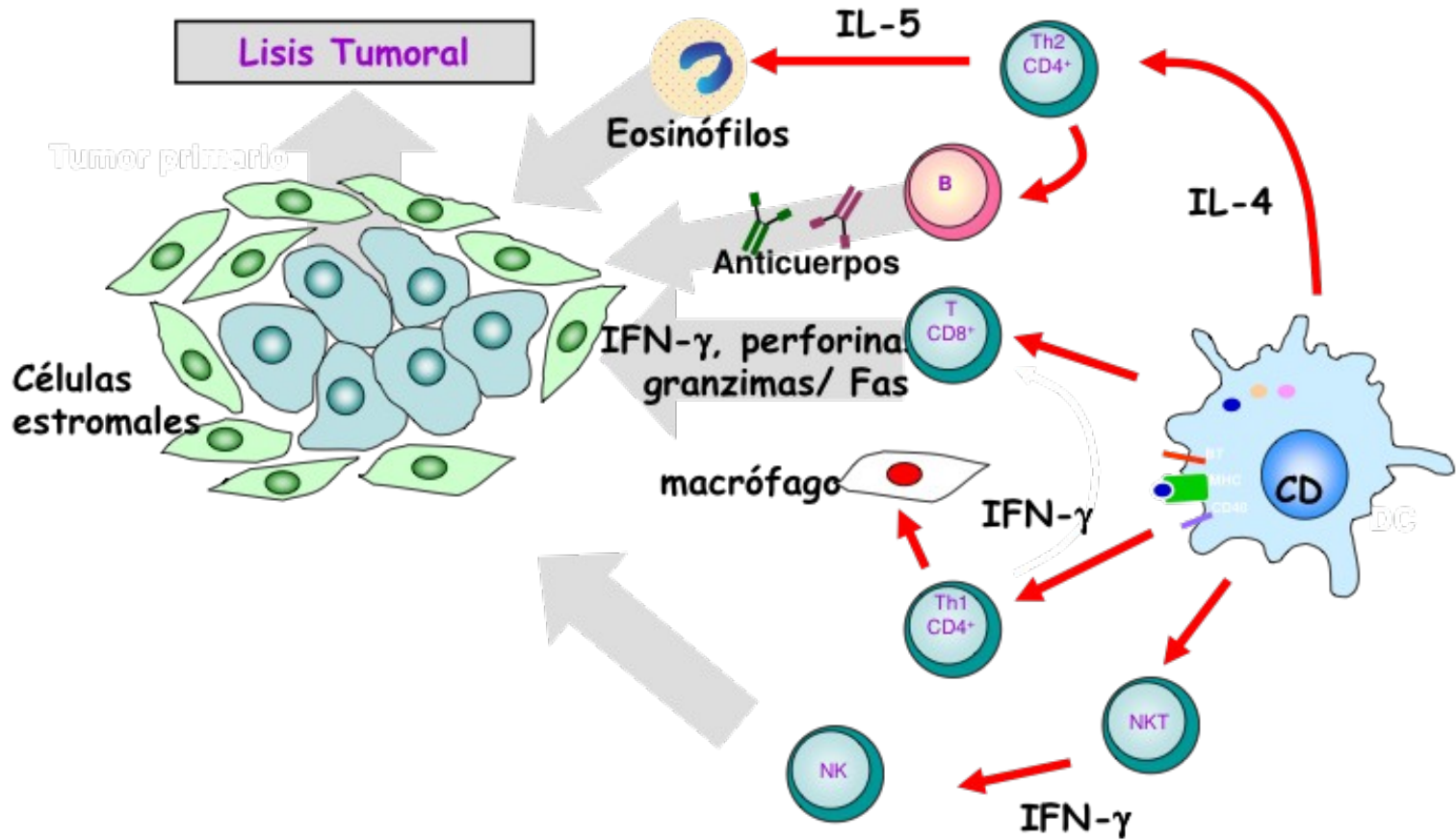


**Células dendríticas**  
**Macrófagos**  
**Linfocitos B**



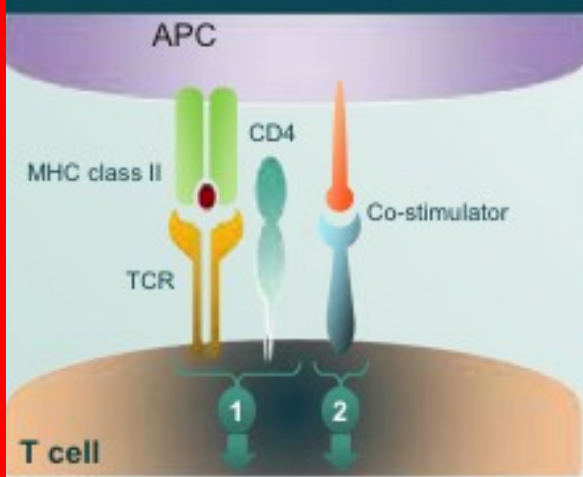






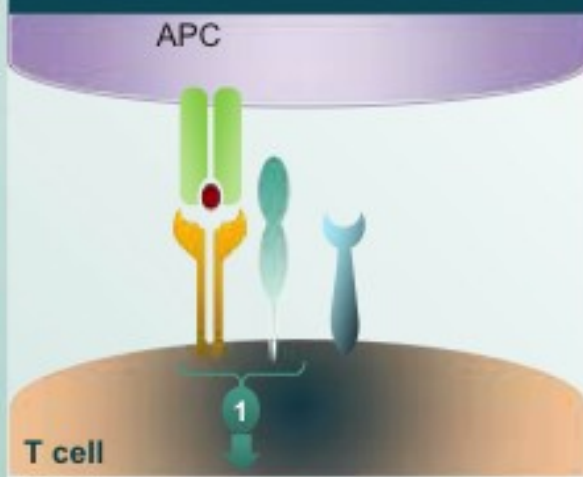


**Co-stimulatory signal and specific signal**



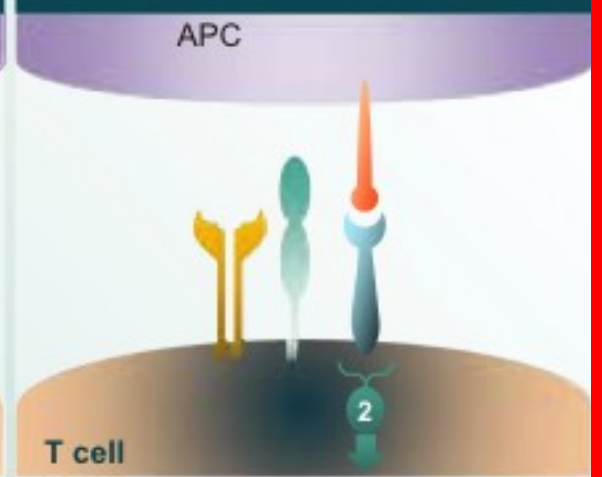
**Activates T cell**

**Specific signal alone**



**T cell becomes anergic<sup>a</sup>**

**Co-stimulatory signal alone**



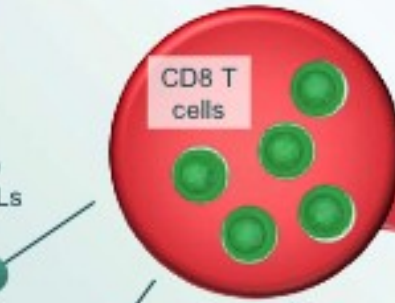
**No effect on T cell**

### Failure to prime effector T cells

Tumor-induced tolerogenic DCs are unable to activate CTLs and induce Tregs



DC

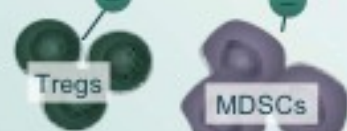


CD8 T cells



Tumor

- Tumor-derived factors
- Cytokines/chemokines
  - Metabolites
  - Exosomes
- Tumor-derived conditions
- Hypoxia
  - Acidosis



Tregs



MDSCs

### Blockade of systemic effector CTL

Systemic tumor-derived factors can, via the induction of Tregs and MDSCs, impair CTL function

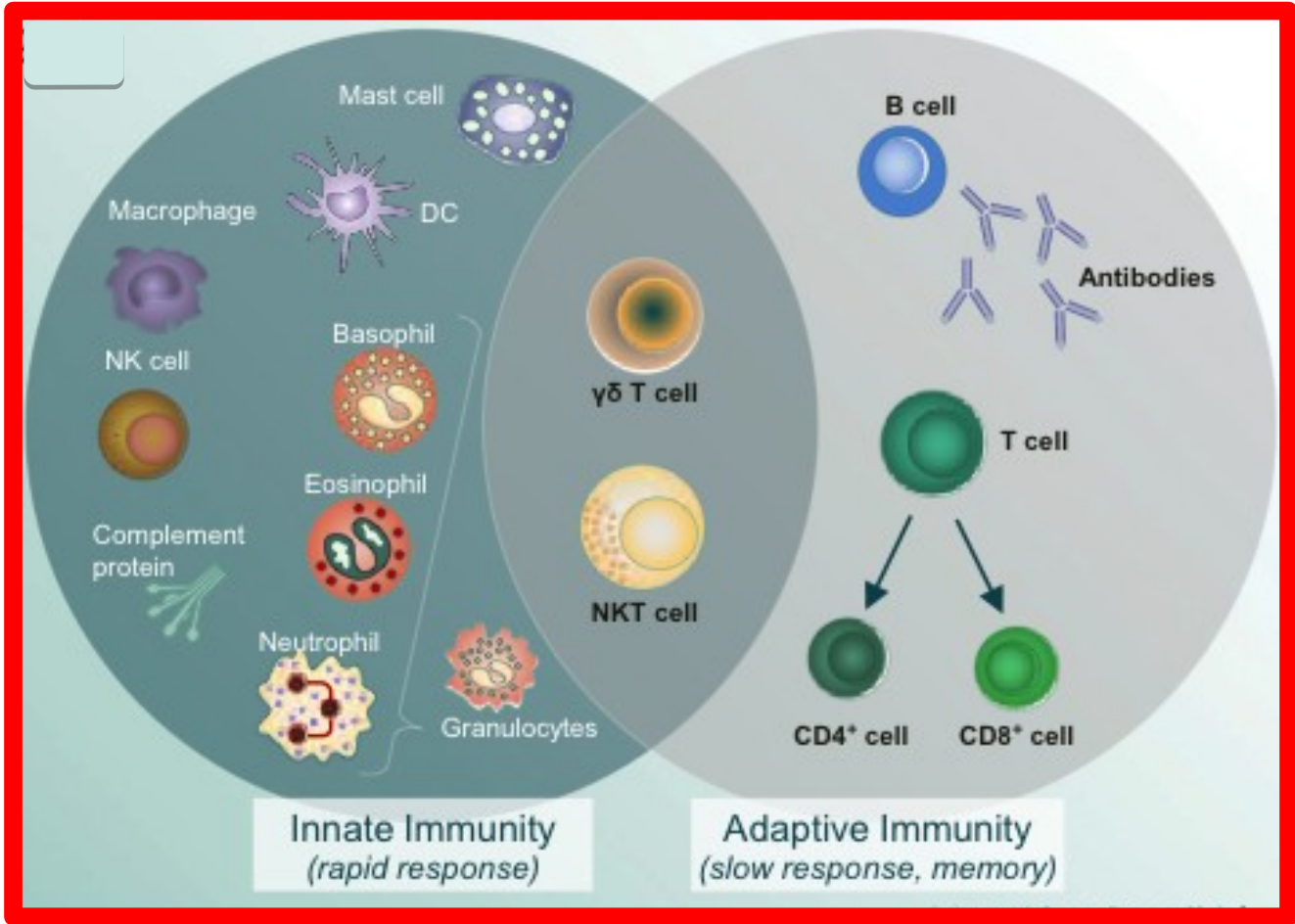
TILs are inhibited by direct contact with tumor cells and/or their secreted factors, Tregs, MDSCs



TILs

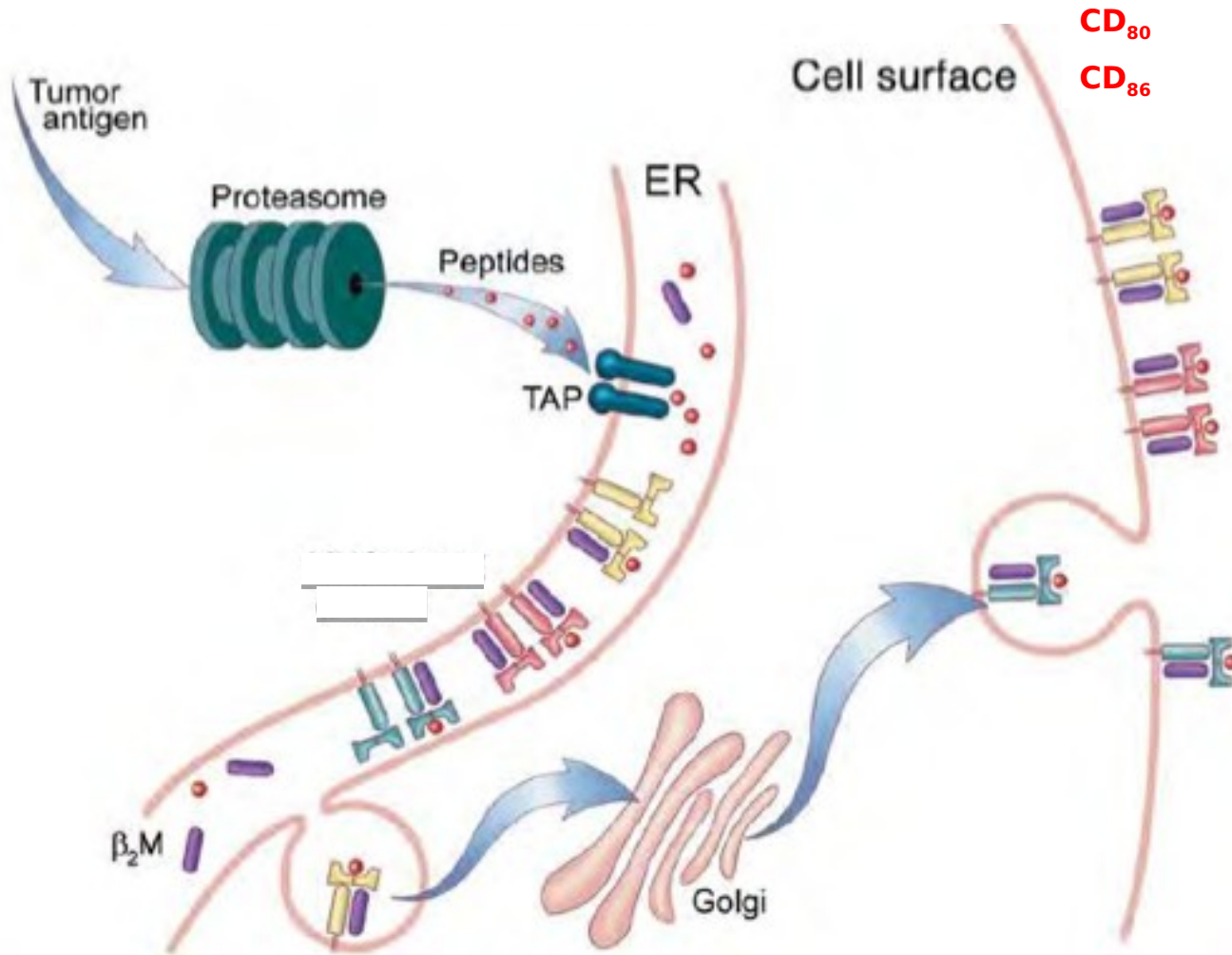
### Blockade of local effector TILs





## MHC class II

### Moléculas co-estimatorias

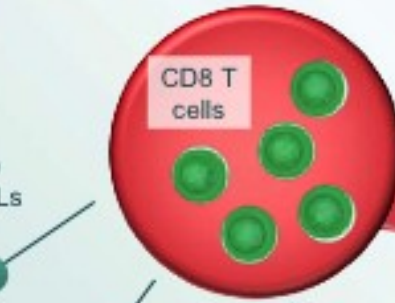


### Failure to prime effector T cells

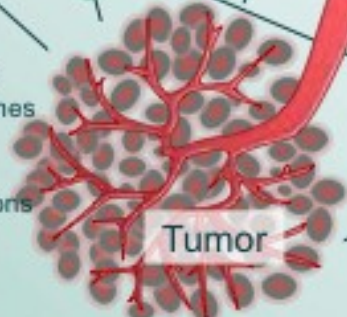
Tumor-induced tolerogenic DCs are unable to activate CTLs and induce Tregs



DC



CD8 T cells



Tumor

- Tumor-derived factors
- Cytokines/chemokines
  - Metabolites
  - Exosomes
- Tumor-derived conditions
- Hypoxia
  - Acidosis



Tregs



MDSCs

### Blockade of systemic effector CTL

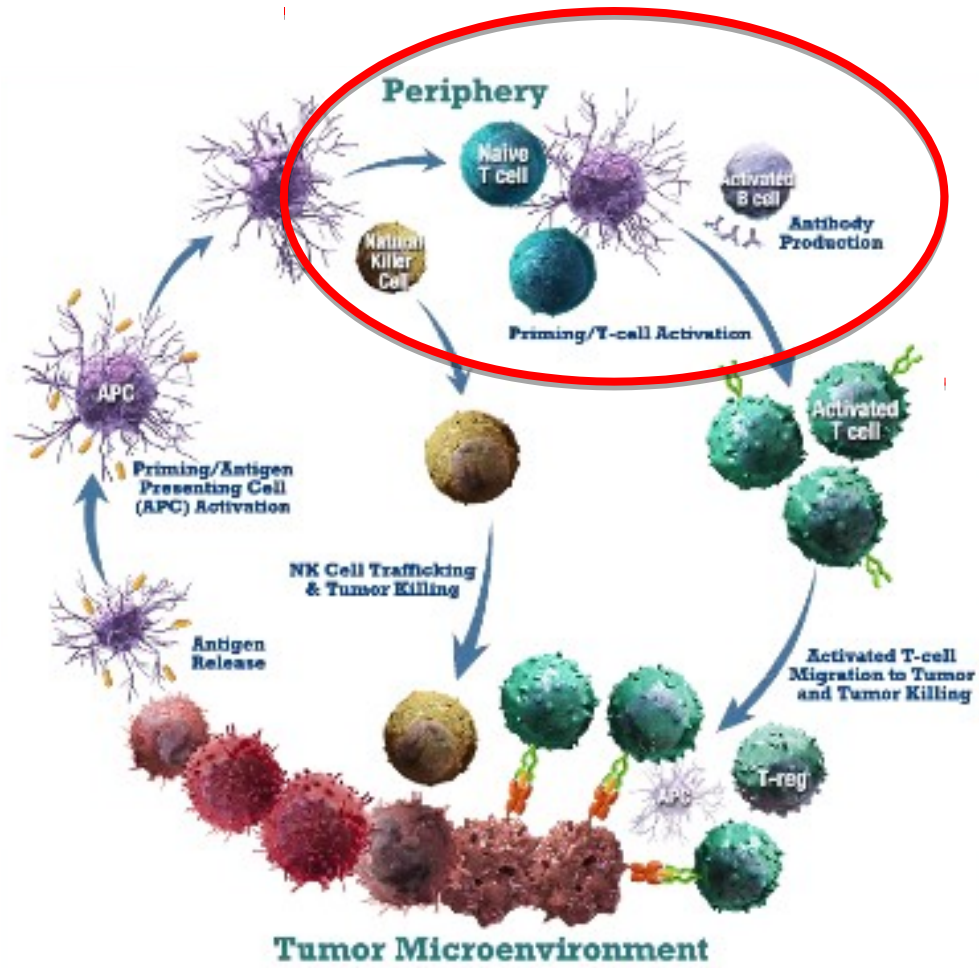
Systemic tumor-derived factors can, via the induction of Tregs and MDSCs, impair CTL function

TILs are inhibited by direct contact with tumor cells and/or their secreted factors, Tregs, MDSCs

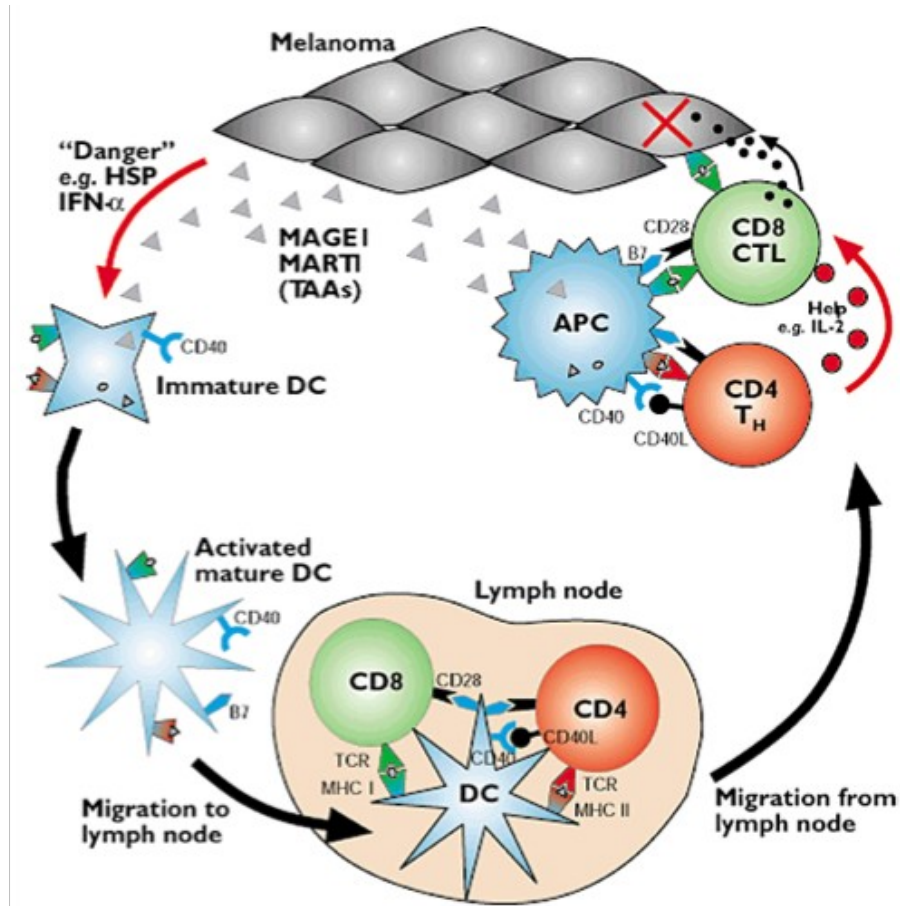


TILs

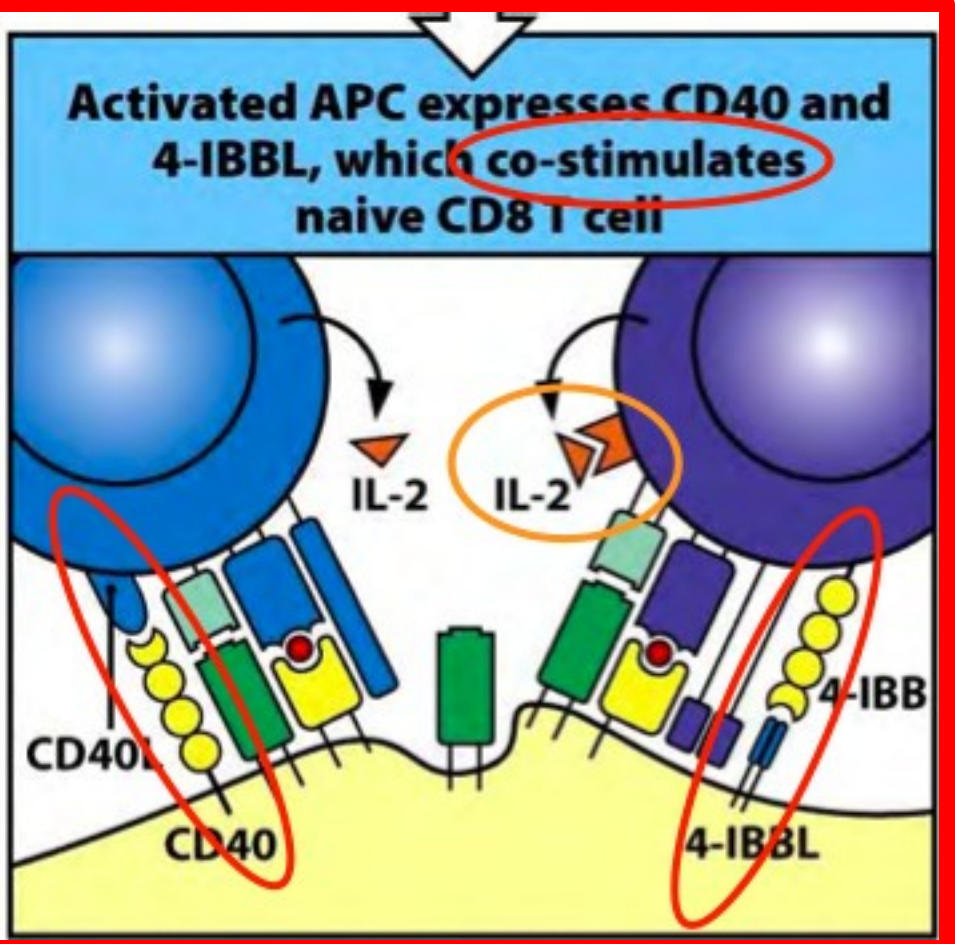
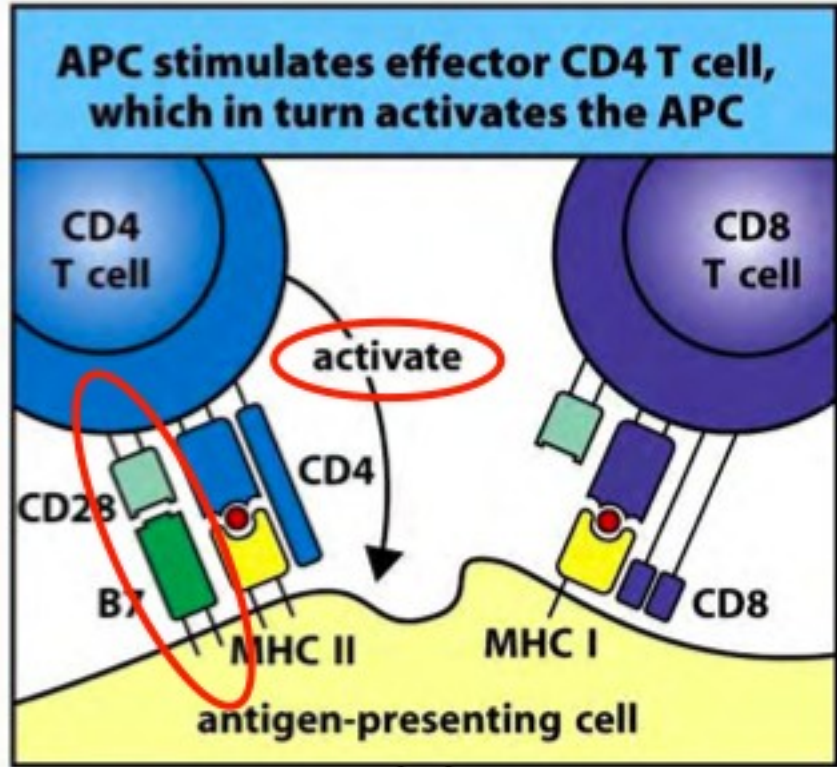
### Blockade of local effector TILs



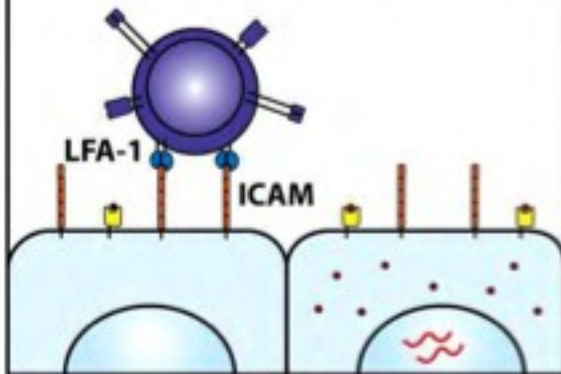
**El linfocito T para activarse necesita percibir 2 señales diferentes: el reconocimiento a través del TCR del péptido antigénico presentado por MHC y las moléculas co-estimulatorias expresadas por las CPAs.**



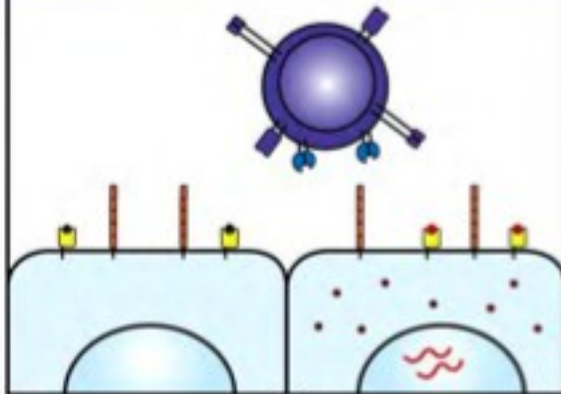




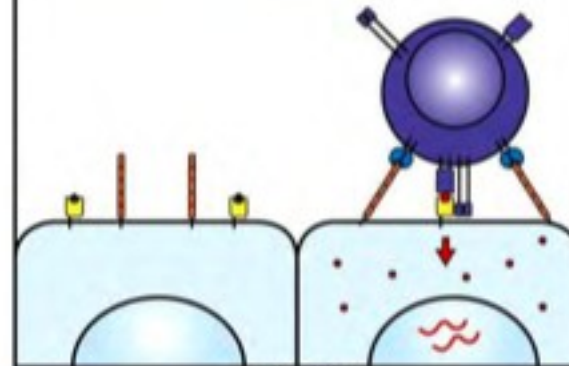
**The initial interaction of CD8 cell with target is made by nonspecific adhesion molecules**



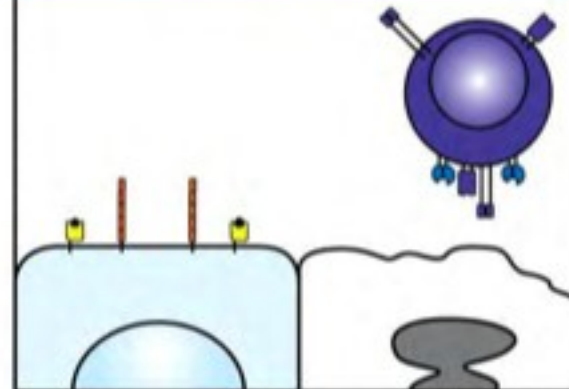
**No antigen-specific interaction: cells separate**

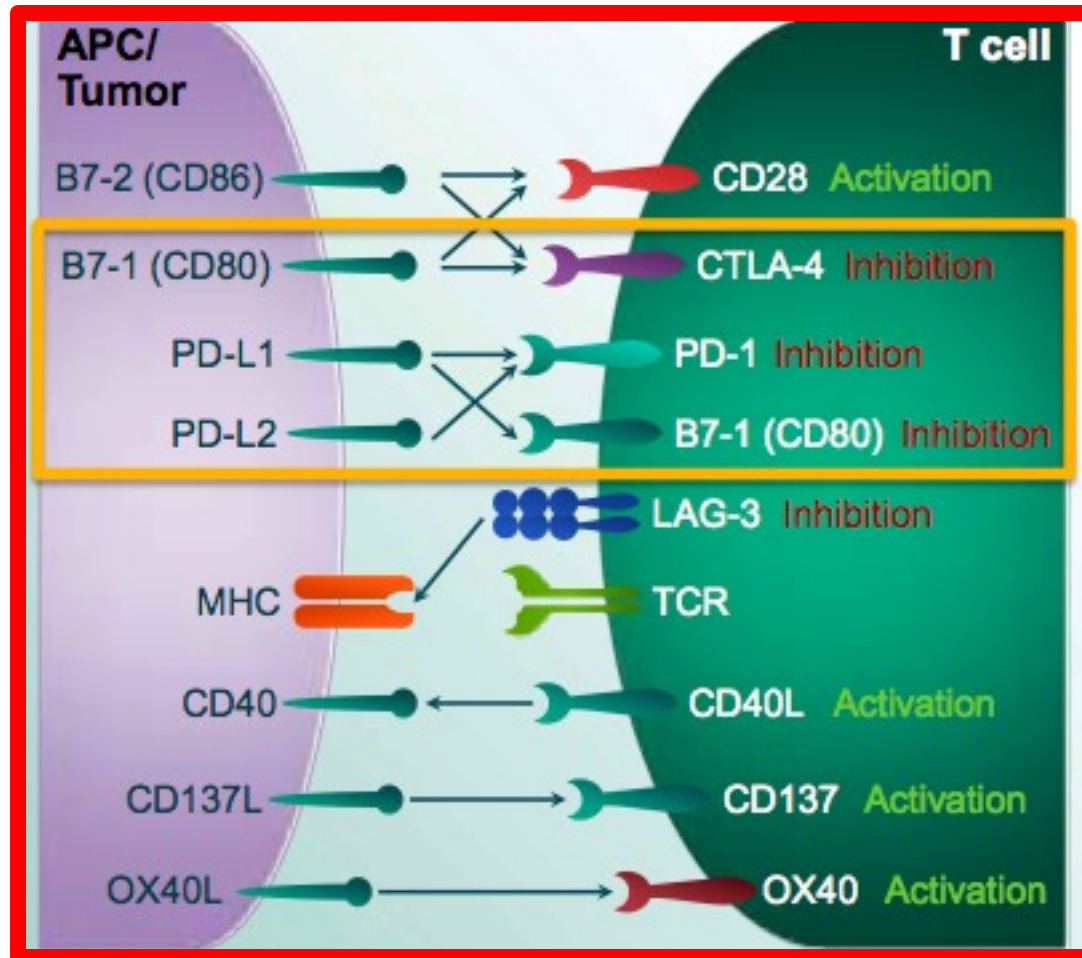


**Antigen-specific recognition: stable pairing and focused release of effector molecules**

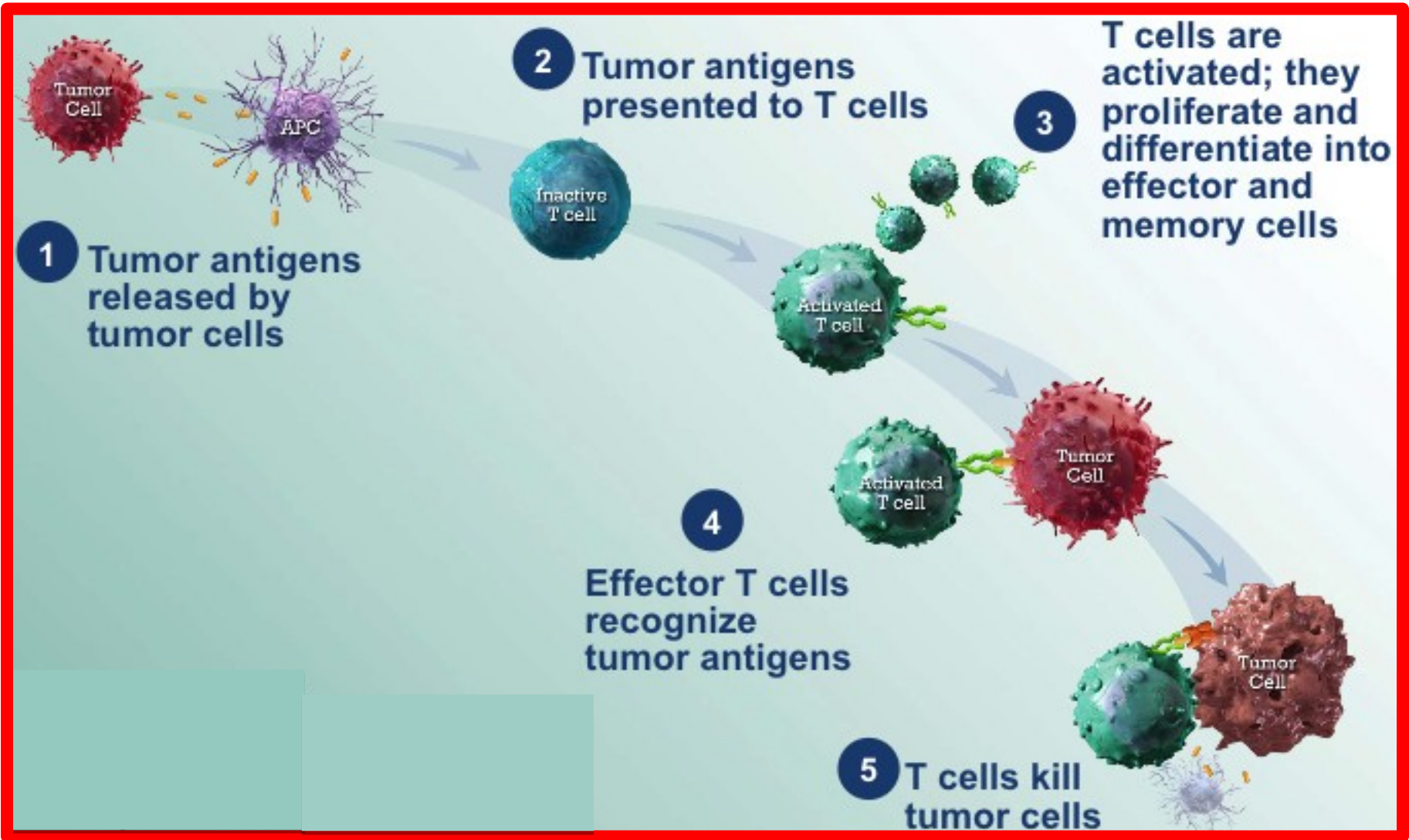


**Death of target and release of the CD8 T cell**



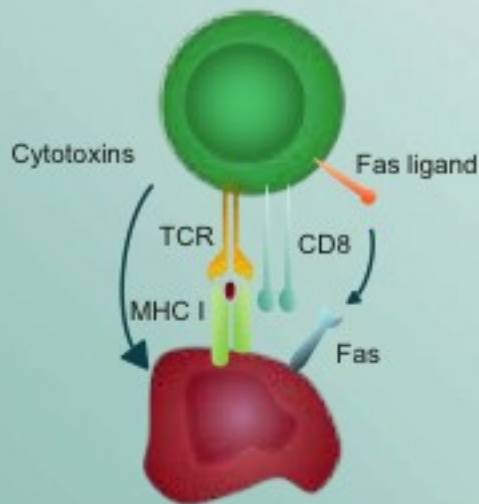






### CD8<sup>+</sup> Effector T cells<sup>1</sup>

Destroy tumor cells

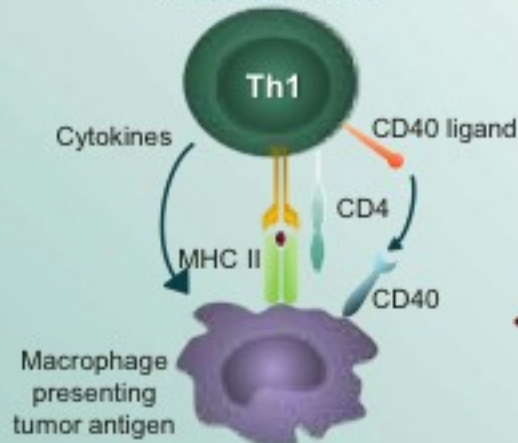


#### Key cytotoxic effector molecules

Perforin  
Granzymes  
Granulysin  
Fas ligand

### Th1 CD4<sup>+</sup> Helper T cells<sup>1,2</sup>

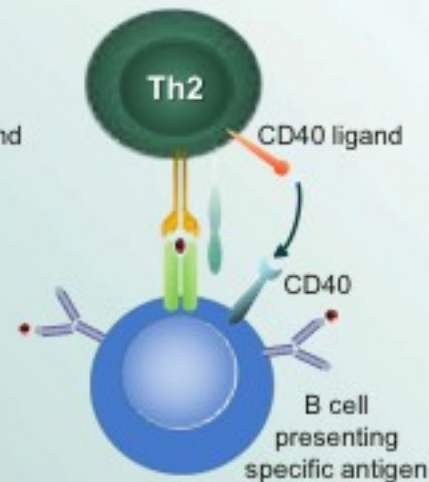
Produce cytokines that mediate inflammatory and effector responses; modulate CTLs



#### Key effector molecules

IFN- $\gamma$   
GM-CSF  
TNF- $\alpha$   
CD40 ligand  
Fas ligand

Help B cells make antibody; modulate CTLs

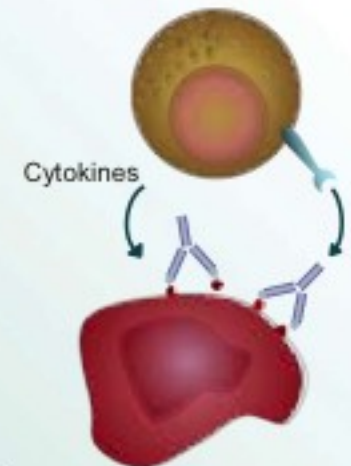


#### Key effector molecules

IL-4  
IL-5  
IL-15  
CD40 ligand

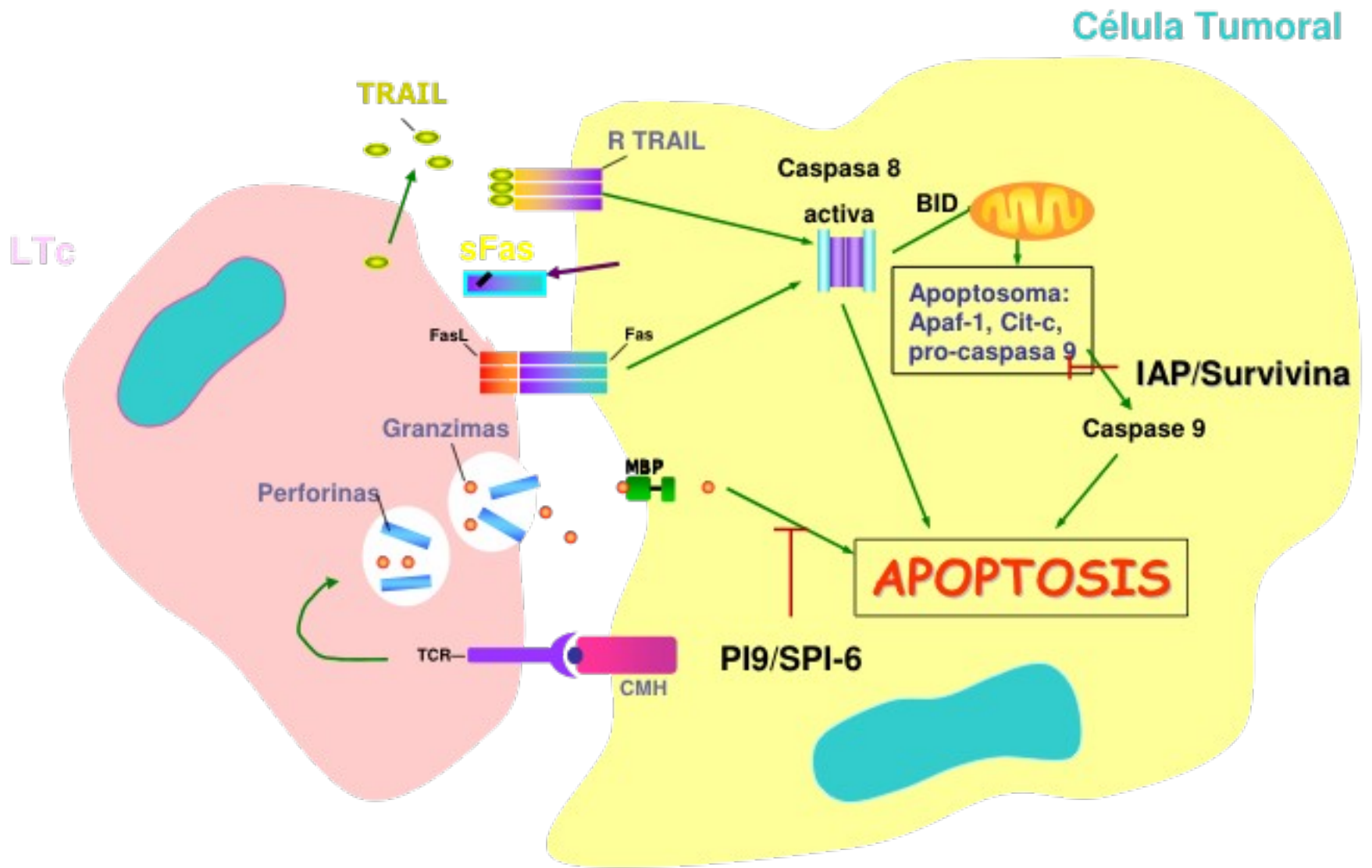
### NK cells<sup>3</sup>

Destroy antibody-coated tumor cells or tumor cells lacking MHC I



#### Key effector molecules

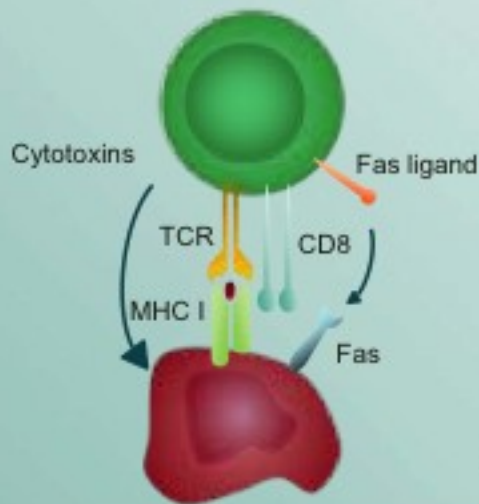
IFN- $\gamma$   
TNF- $\alpha$





### CD8<sup>+</sup> Effector T cells<sup>1</sup>

Destroy tumor cells

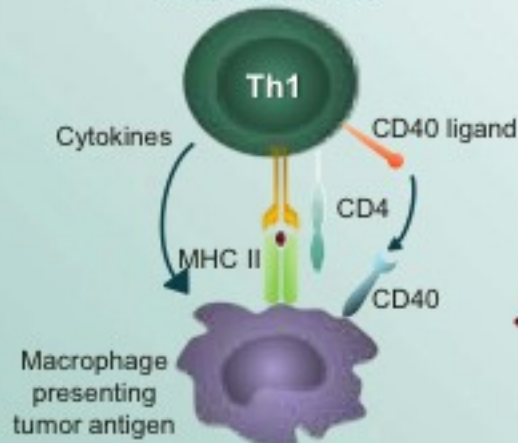


#### Key cytotoxic effector molecules

Perforin  
Granzymes  
Granulysin  
Fas ligand

### Th1 CD4<sup>+</sup> Helper T cells<sup>1,2</sup>

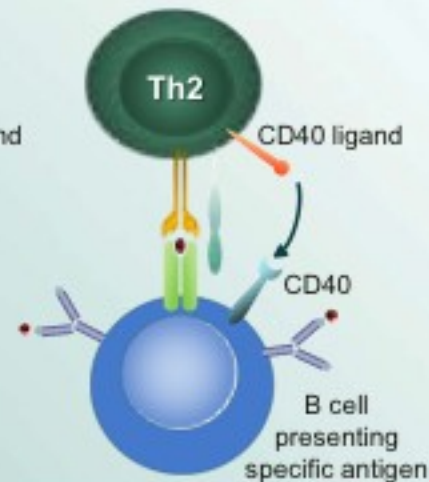
Produce cytokines that mediate inflammatory and effector responses; modulate CTLs



#### Key effector molecules

IFN- $\gamma$   
GM-CSF  
TNF- $\alpha$   
CD40 ligand  
Fas ligand

Help B cells make antibody; modulate CTLs

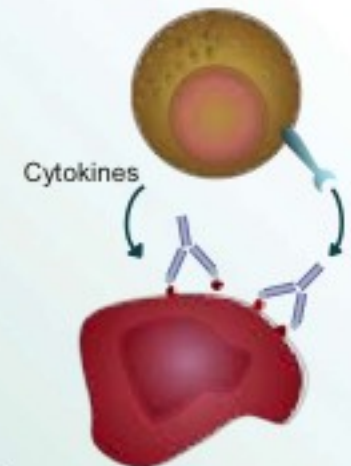


#### Key effector molecules

IL-4  
IL-5  
IL-15  
CD40 ligand

### NK cells<sup>3</sup>

Destroy antibody-coated tumor cells or tumor cells lacking MHC I



#### Key effector molecules

IFN- $\gamma$   
TNF- $\alpha$

## Mecanismos de supresión ejercidas por las células Treg

Liberación de citoquinas inhibitorias (IL-10, TNF $\beta$ , IL-35)

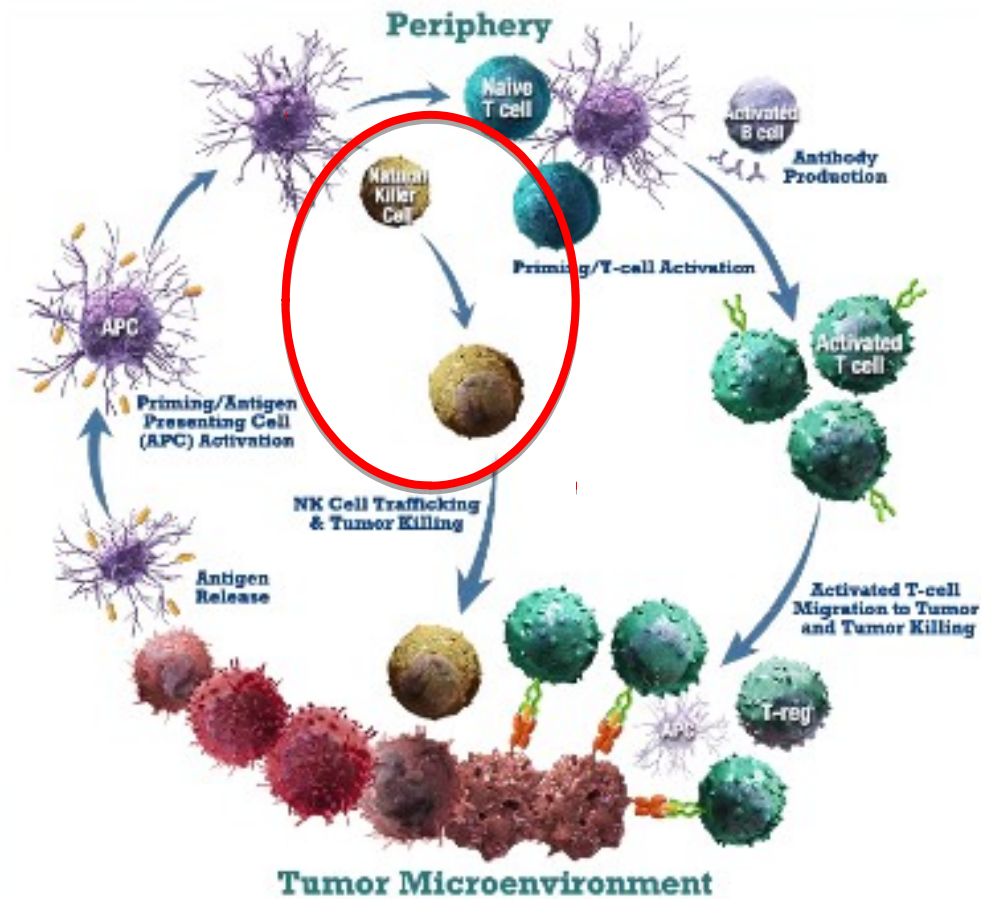
Citolisis mediante la liberación de granzyme A

Interferencia con funciones metabólicas de las células T

Modulación de maduración y función de las células dendríticas

Inducción de IDO en las células dendríticas

**Las NK son fácilmente activadas, pero no reconocen antígenos específicos y matan células MHC negativo.**





# Bases de Inmuno-Terapia

---

1.- Sistema Inmune

**2.- Cáncer y Sistema Inmune**

3.- Terapia Inmunogénica

El sistema inmune podría protegernos frente al cáncer



Paul Erlich

1900 1909

1950

2015

Burtneet & Thomas



Teoría de la  
inmunovigilancia



El sistema inmune podría protegernos frente al cáncer



Paul Erich

1900 1909

1950

2015

Burtnet & Thomas



Teoría de la  
inmunovigilancia

**El sistema inmunológico es fundamental para prevenir, limitar y suprimir el crecimiento neoplásico**

## Evidencia de que los tumores inducen una respuesta inmunológica

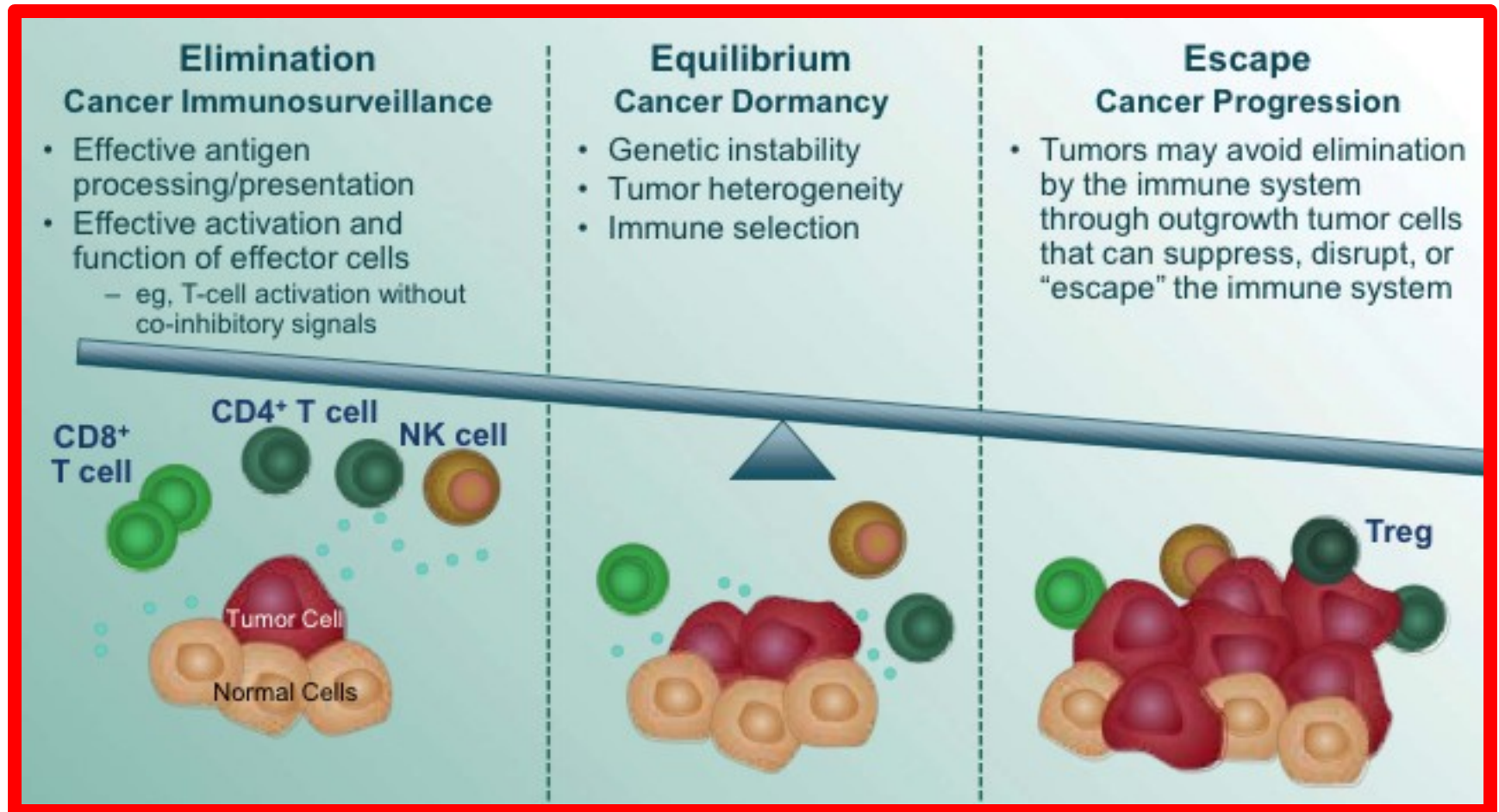
Infiltrado tumoral inmune en el tumor

Hiperplasia de los ganglios linfáticos

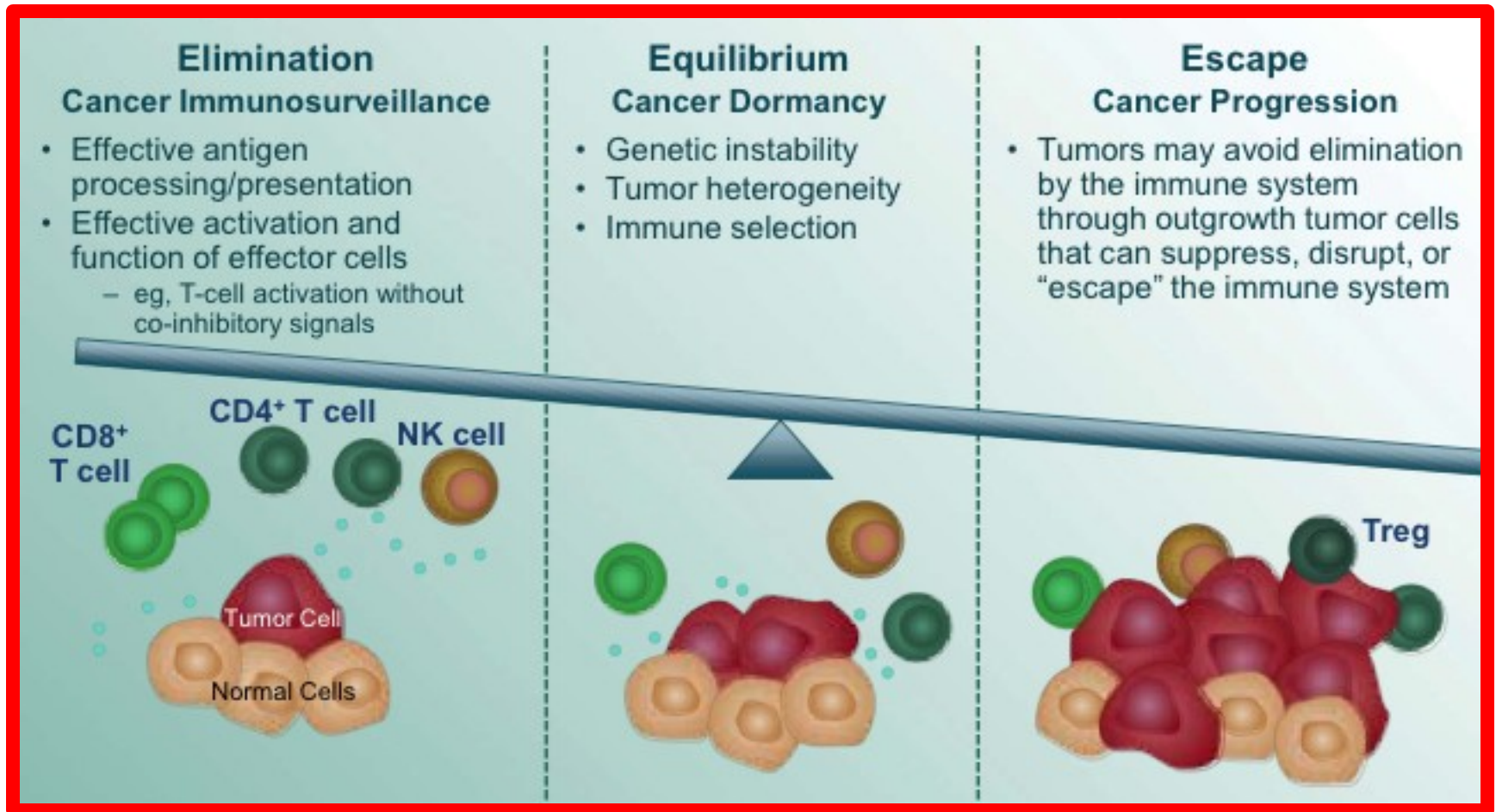
Mayor incidencia de cáncer en inmunosuprimidos e inmunodeprimidos

(neonatos, ancianos, trasplantados, AIDS)

# Teoría de la Inuno-Edición de los tumores

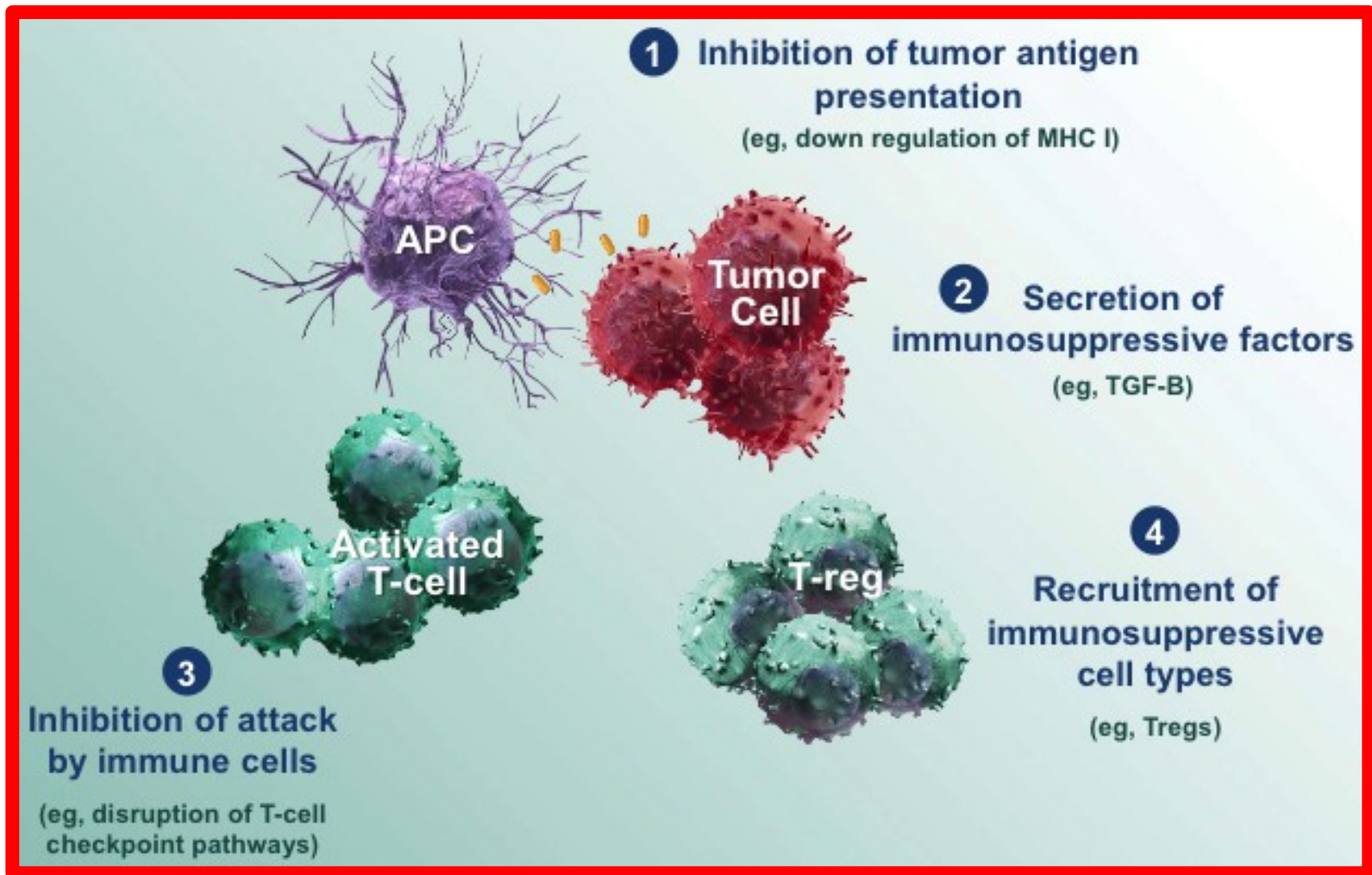


## Teoría de la Inuno-Edición de los tumores



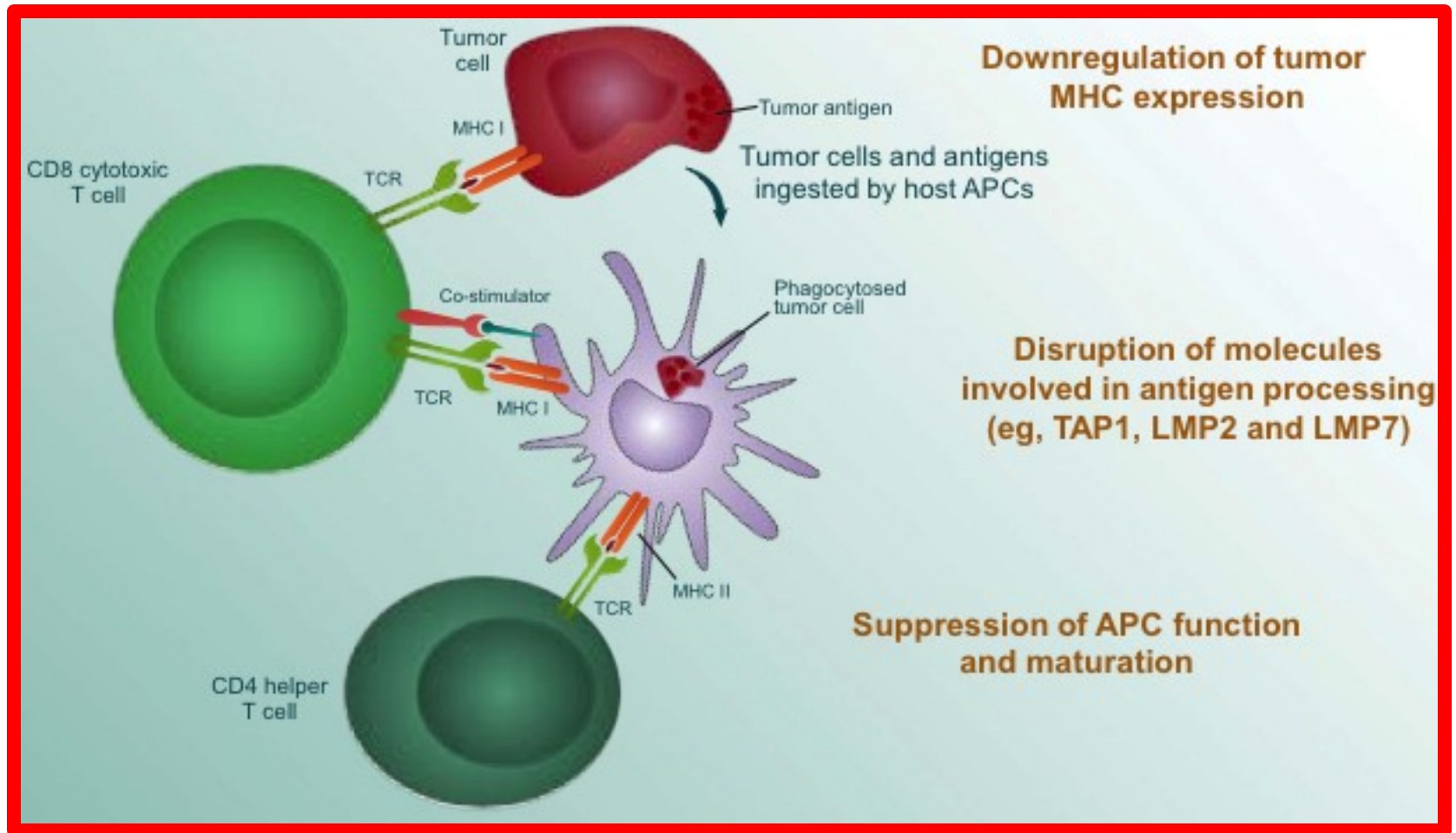
**La Inmuno-Edición del cáncer es la selección de las células tumorales más agresivas y menos inmunogénicas, como resultado de la evasión tumoral.**

# Los tumores evaden el Sistema Inmune por diferentes mecanismos

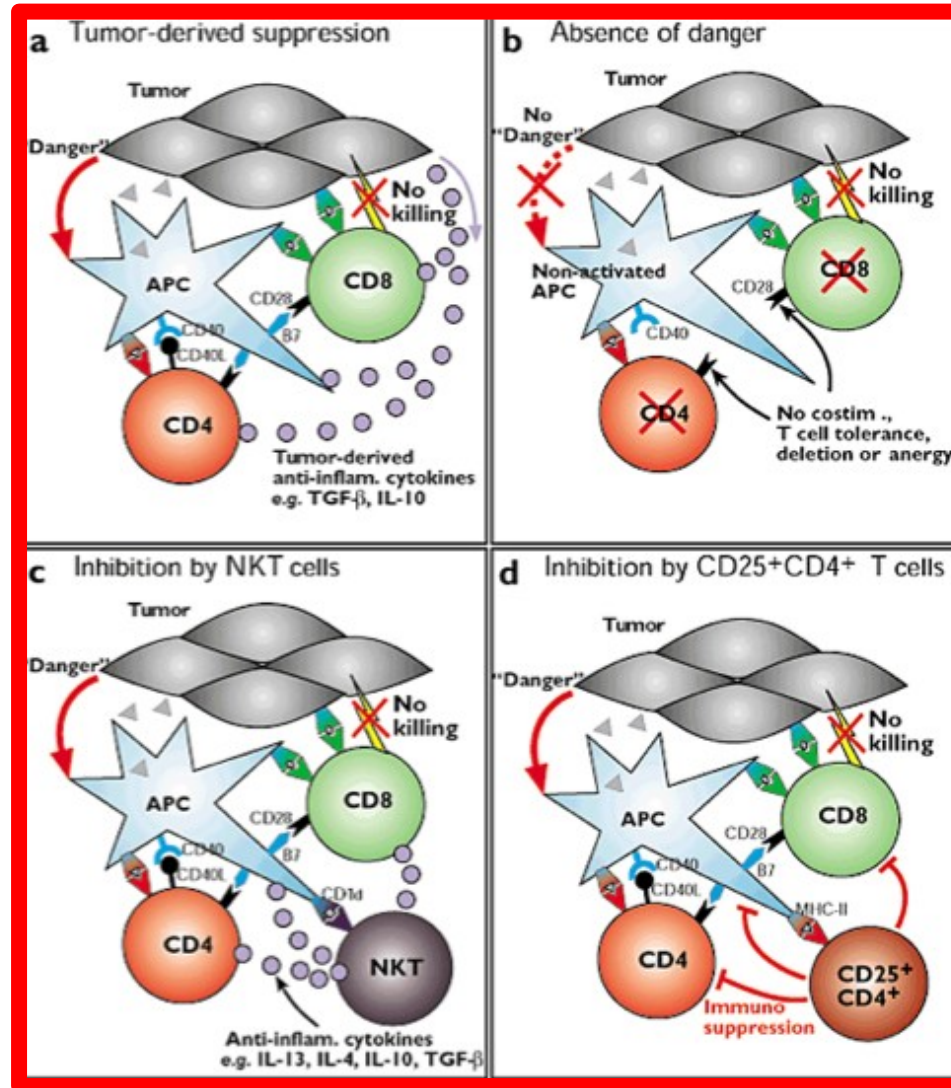




## Inhibiendo la presentación del antígeno tumoral

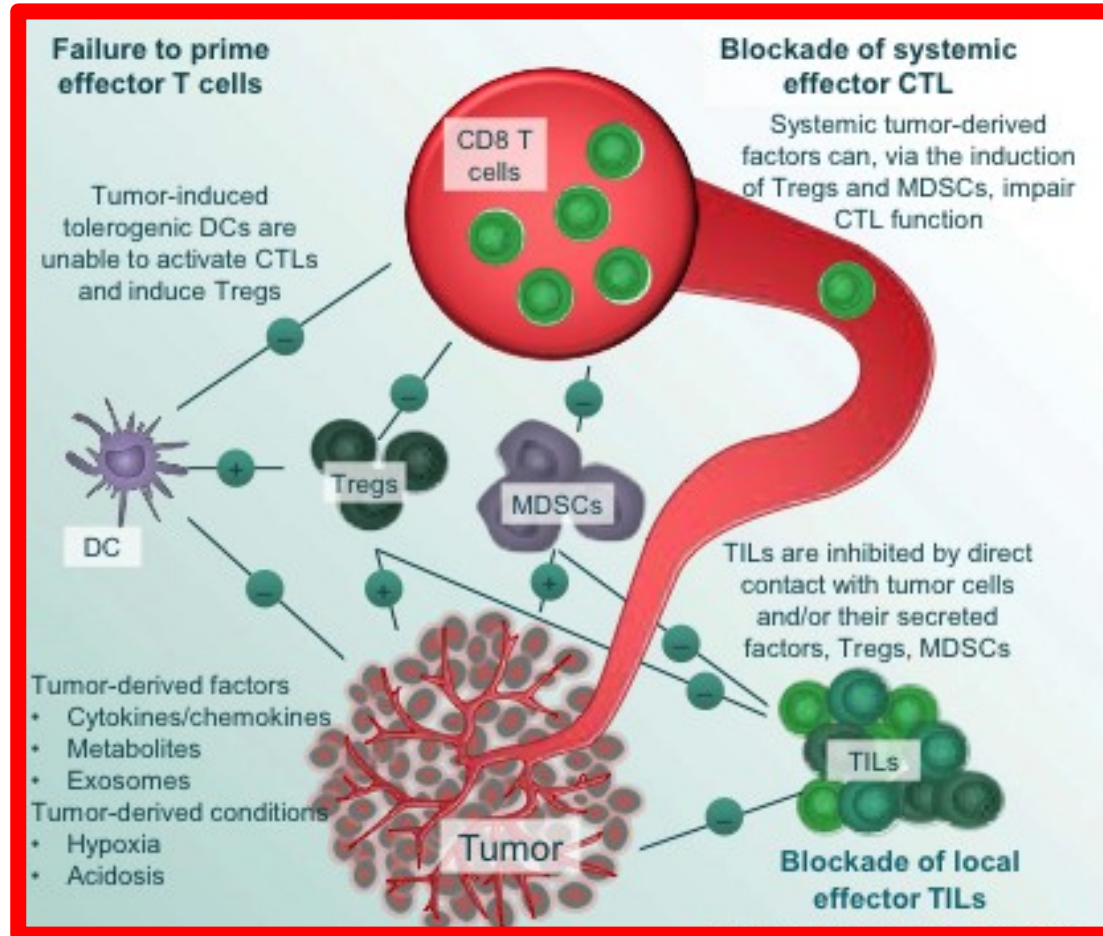


# Generando un ambiente inmuno-supresor



B<sub>7</sub>-H<sub>1</sub> / B<sub>7</sub>-H<sub>4</sub>  
VEGF  
IDO  
TGF $\beta$   
IL<sub>10</sub>  
PGE<sub>2</sub>

# Inhibiendo el ataque de las células inmunes y reclutando células inmuno-supresoras



TGF $\beta$   
IL<sub>10</sub>





# **Bases de Inmuno-Terapia**

---

1.- Sistema Inmune

2.- Cáncer y Sistema Inmune

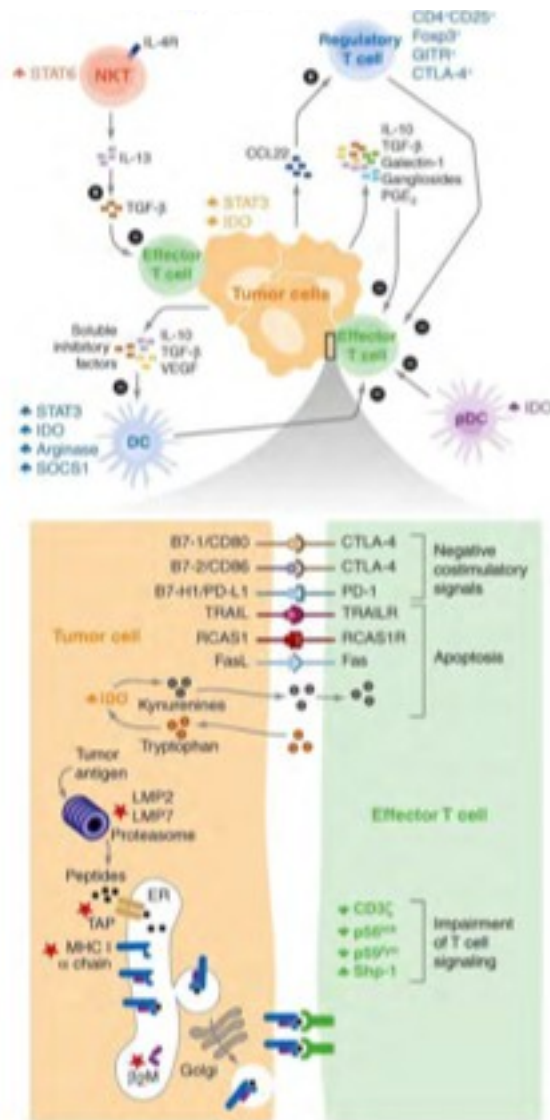
**3.- Terapia Inmunogénica**

La inmunoterapia se basa en estimular la respuesta inmune  
contra

el tumor, con la intención de lograr una erradicación o supresión  
del

crecimiento tumoral y generar una memoria inmunológica.

# Estrategias para evitar los mecanismos de evasión del sistema inmune



Revertir la inhibición de la inmunidad adaptativa

Bloquear los checkpoint de las células T (CTLA4, PD1, LAG3, ...)

Promover las vías de activación de las células T

Aumentar la funcionalidad de las células inmunológicas innatas

Potenciar la inmunidad celular

Actúa a través del propio organismo

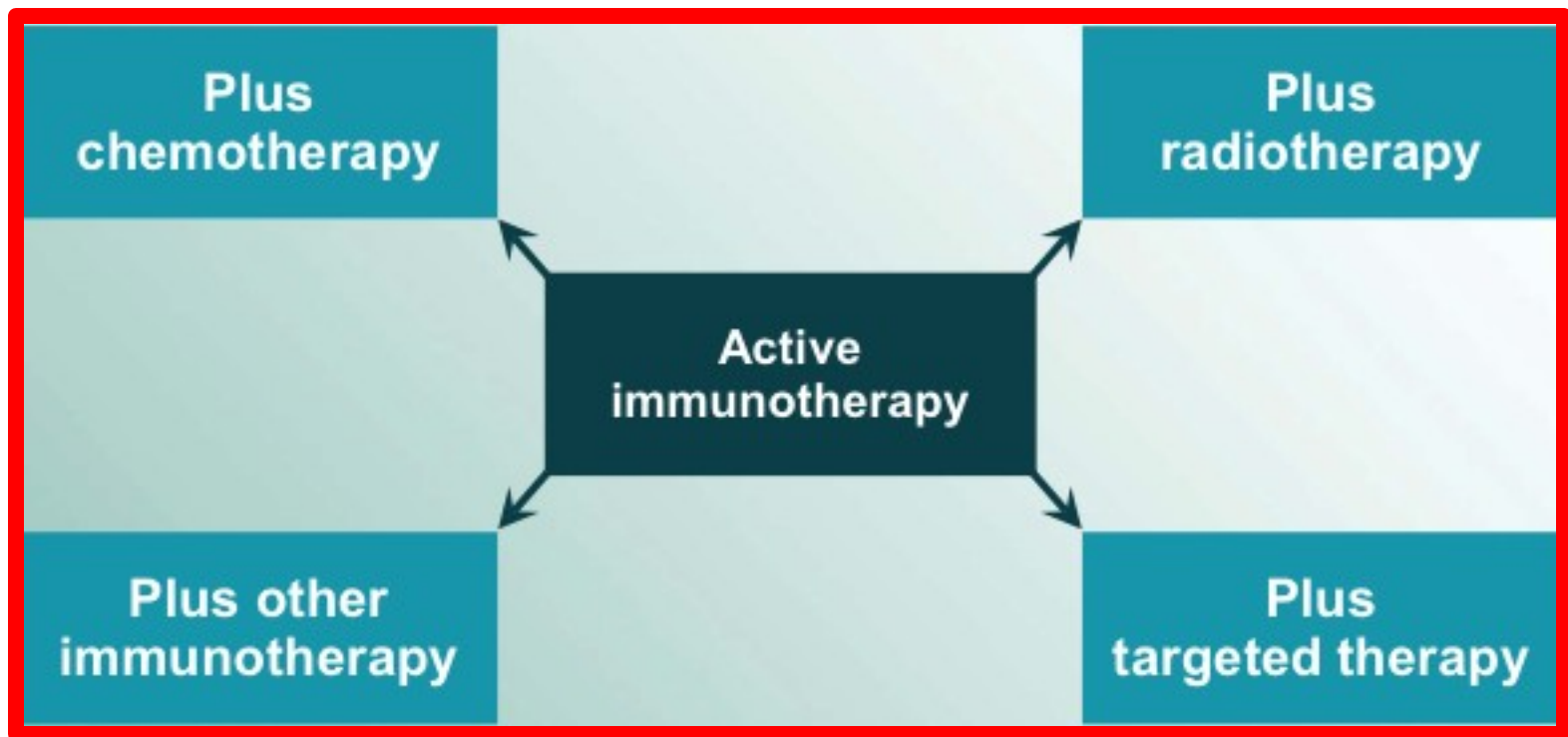
Se adapta a los cambios del tumor

Presenta memoria, el control del tumor es a largo plazo

Activa en diferentes tumores

El tumor podría evadir el sistema inmunitario

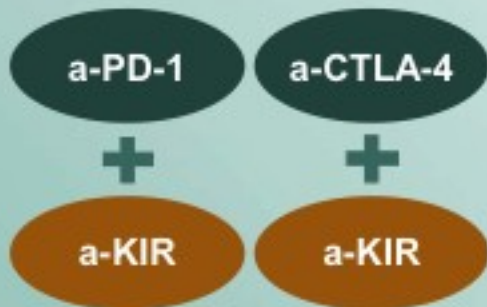
La aparición de efectos adversos inmunitarios



a-CTLA-4 + a-PD-1

a-LAG-3 + a-PD-1

- Dual T-cell checkpoint inhibition



- Checkpoint inhibition
- Designed to improve the function of innate immune cells



- Checkpoint inhibition
- Designed to switch on adaptive immunity



## Efectos adversos por activación del sistema inmune

Skin<sup>1-6</sup>

Endocrine system<sup>2,4,6,7-10</sup>

Liver<sup>2,6,11-12</sup>

Gastrointestinal tract<sup>2,6,9,13</sup>

Nervous system<sup>6,10,14,15</sup>

Eyes<sup>1,4,16-18</sup>

Respiratory system<sup>1,5,6,10,15,19</sup>

Hematopoietic cells<sup>6,9,12,20-22</sup>





# **Bases de Inmuno-Terapia**

---

para oncólogos

Rafael Morales Chamorro  
Sección de oncología médica  
Hospital La Mancha-Centro