

Nádorové mikroprostředí jako cesta k precizní onkologii

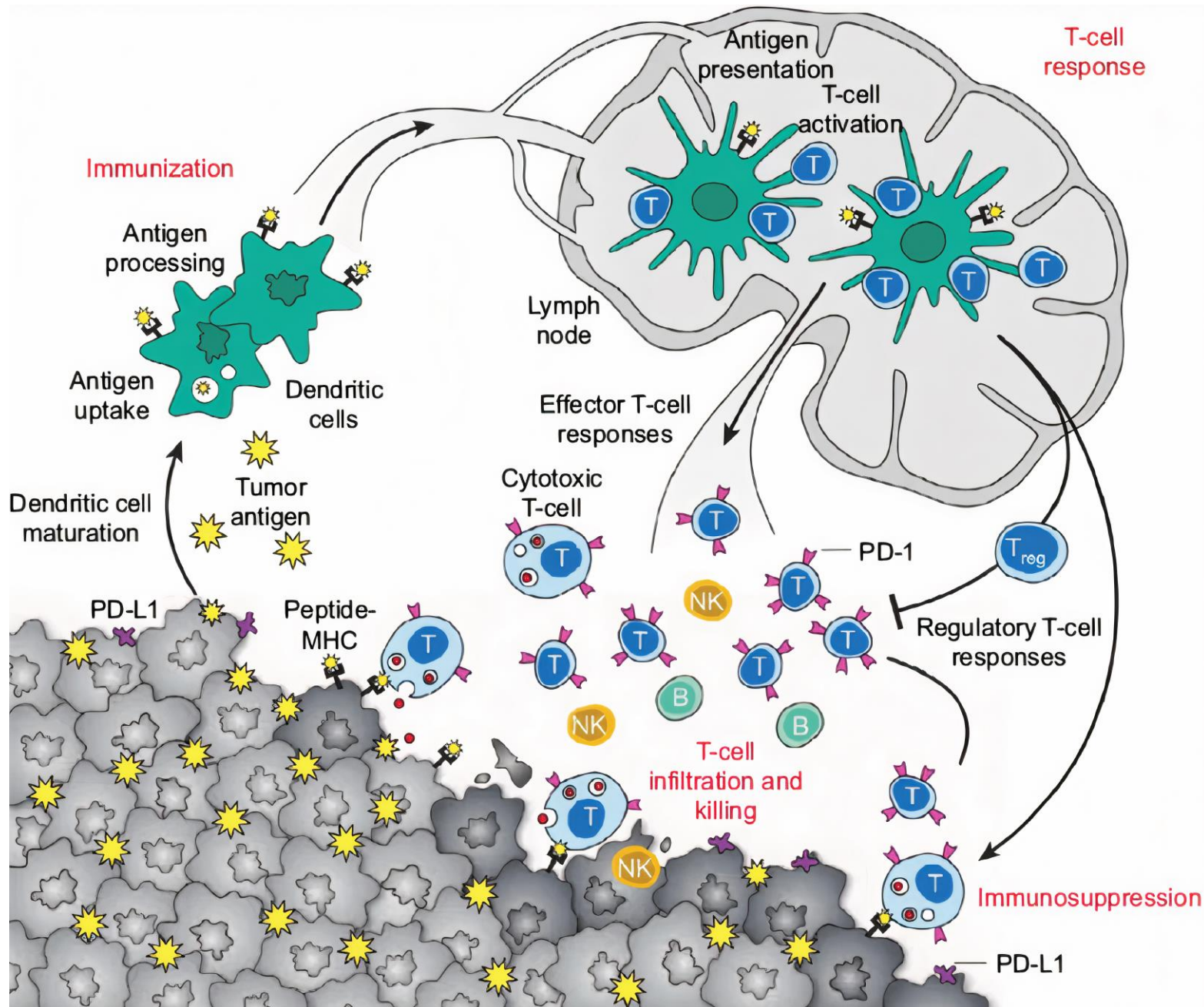
Iva Benešová

Faculty of medicine Carl Gustav Carus

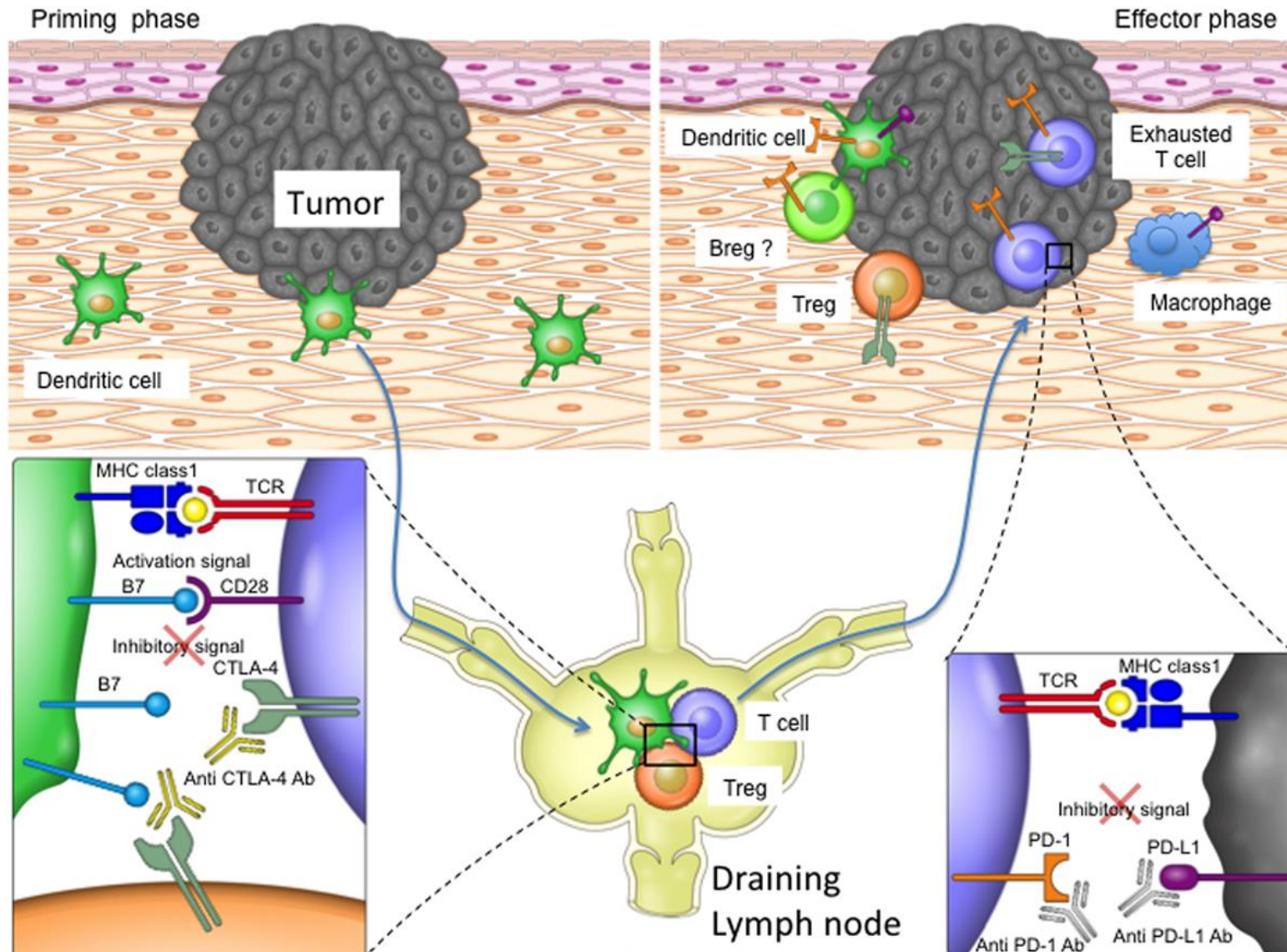
Institute of Immunology

AG Schmitz

Prohlašuji, že v souvislosti s příspěvkem, jehož
jsem autorem, nejsem v žádném střetu zájmů.



Imunitní checkpoint inhibitory (ICI)



Ipilimumab α CTLA-4

Cemiplimab α PD-1
Pembrolizumab α PD-1
Nivolumab α PD-1

Atezolizumab α PD-L1
Avelumab α PD-L1
Durvalumab α PD-L1

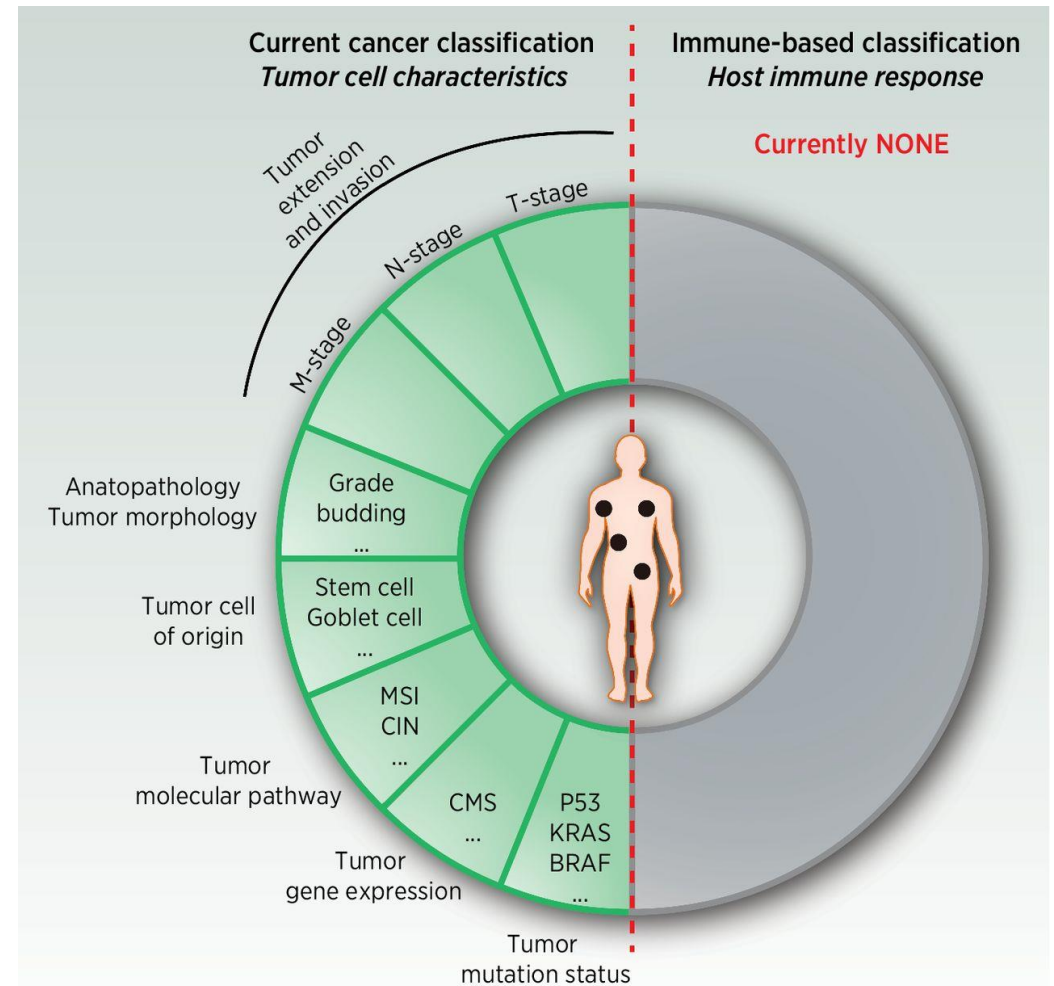
Seidel, J. A. et al. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Frontiers in Oncology* (2018)

Nádorová klasifikace & imunitní systém (IS)

- **TNM** → odráží stav IS (efektivita x únik)

- **Mikrosatelitová nestabilita (MSI)** → akumulace somatických mutací → vznik neoantigenů (↑ imunogenicita)
 - Anti-PD-1 terapie schválena FDA u nádorů s ↑ MSI nezávisle na umístění nádoru¹
- **Nádorové mutace** → neoantigeny/imunitní buňky ovlivněny mutacemi
- **Specifická genová exprese** → tumor specifické antigeny + antigeny asociované s nádory

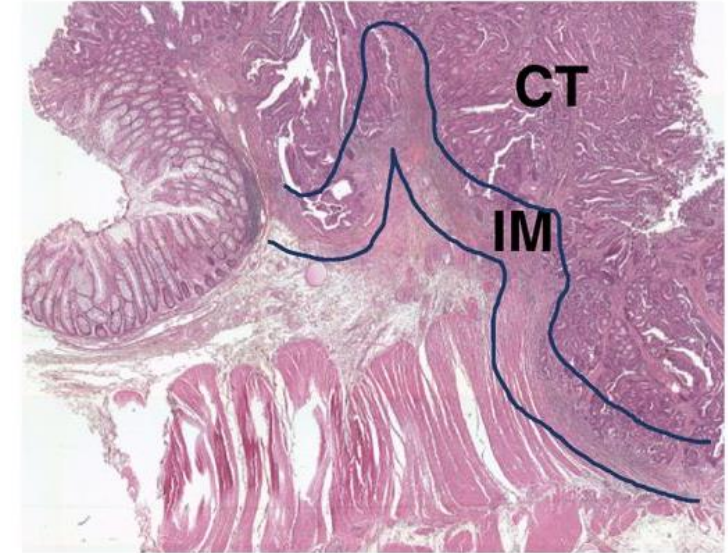
➔ **ovlivnění IS**
(všechny fáze: iniciace-progrese-metastáze + terapie)



Angell HK *et al.* **The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond.** *Clinical Cancer Research* (2020)
Bruni, D. *et al.* **The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy.** *Nature Reviews Cancer* (2020)
¹ Marcus, L. *et al.* **FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden–High Solid Tumors.** *Clinical Cancer Research* (2021)

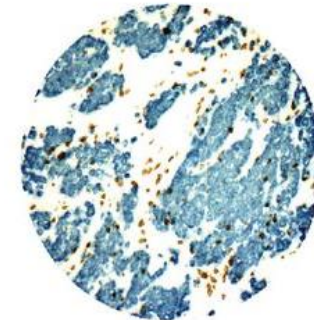
Predikce prognózy na základě stavu IS

Imunoskóre, imunogram



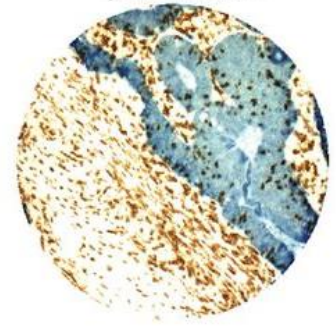
TMA spot: CT region
CD3 staining

patient #1



Lo

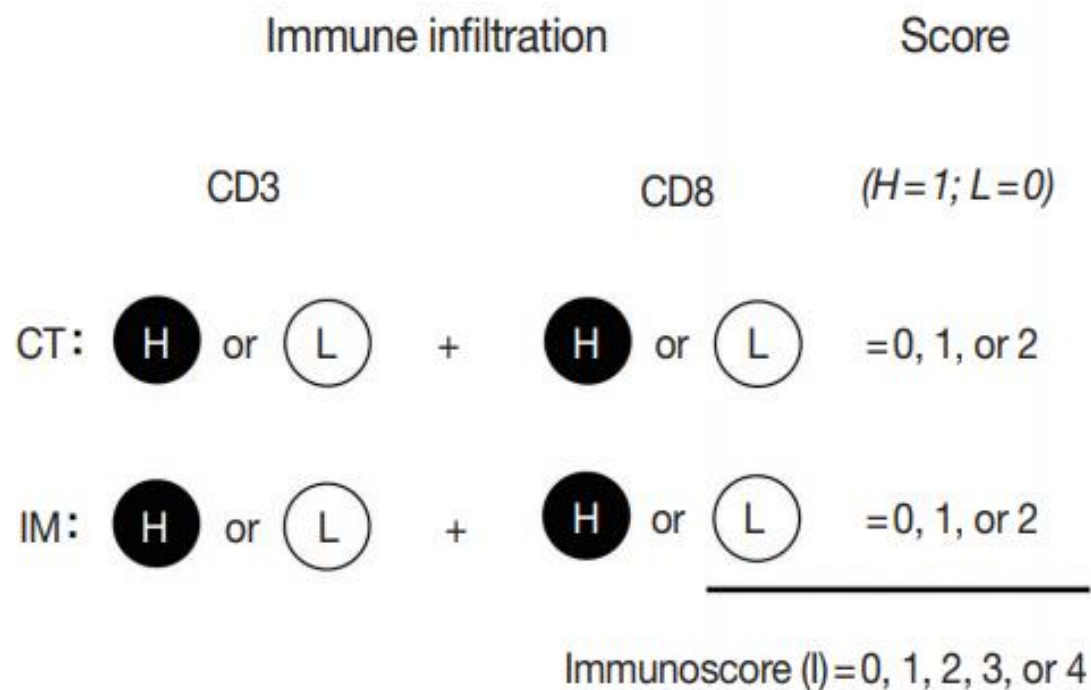
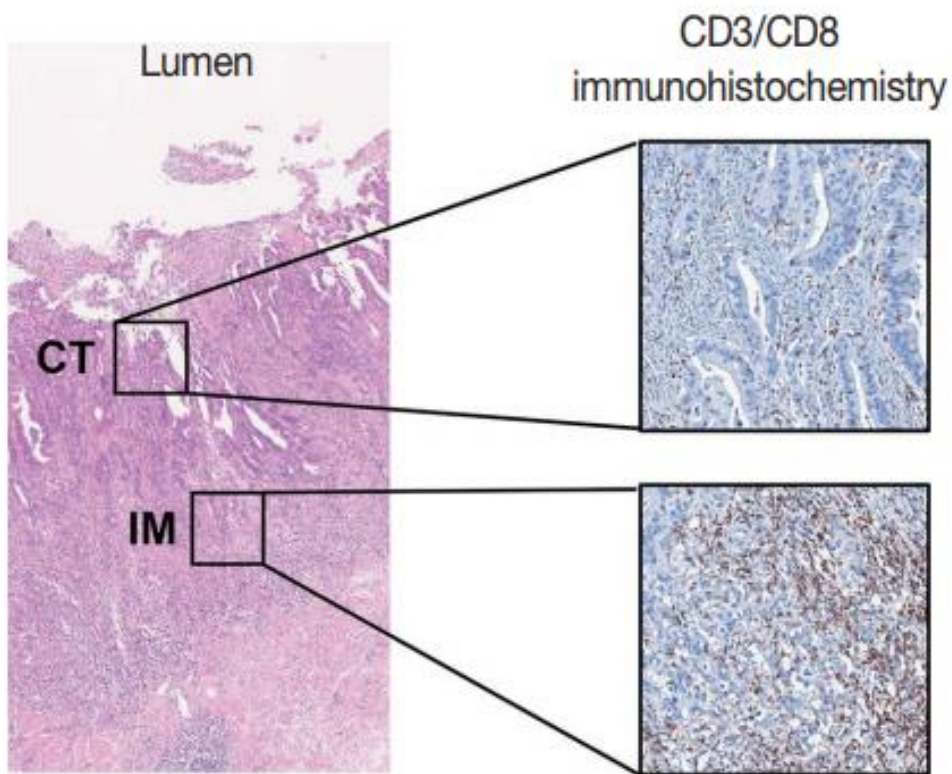
patient #2



Hi

Imunoscóre a kolorektální karcinom (CRC)

- Cíle: zpřesnění predikce prognózy + rozdělení pacientů vhodných k monoterapii (ICI/chemo/radio) nebo kombinaci



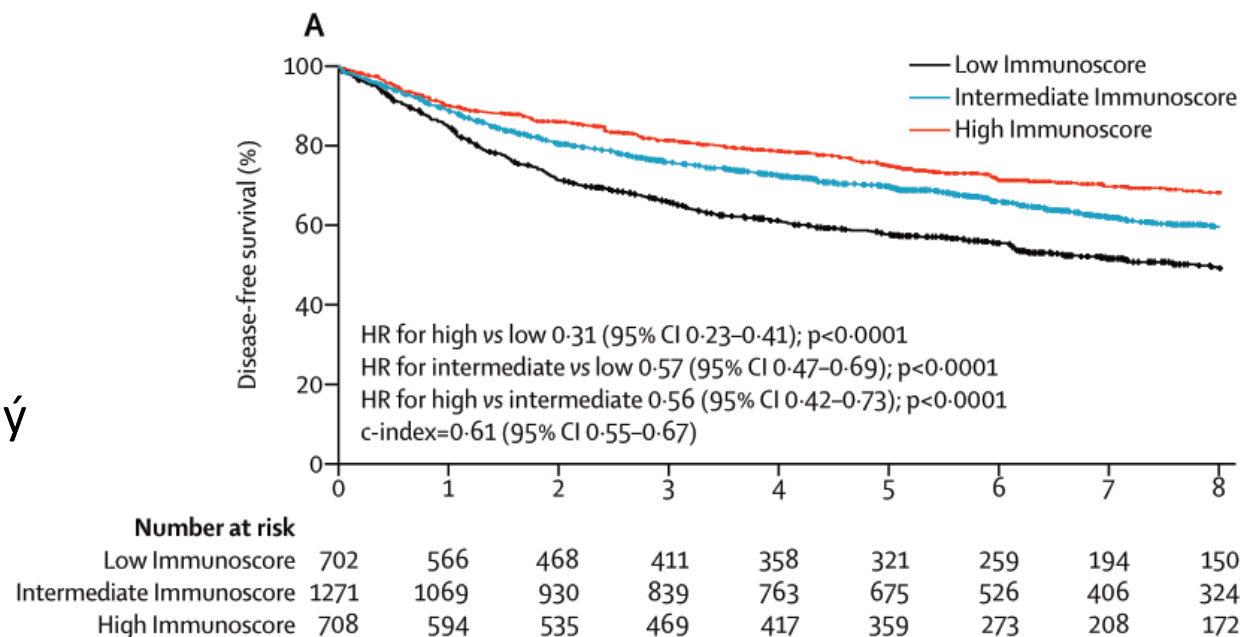
Bae, J. M. *et al.* Immune landscape and biomarkers for immuno-oncology in colorectal cancers. *Journal of Pathology and Translational Medicine* (2020)

Bruni, D. *et al.* The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nature Reviews Cancer* (2020)

Závadová *et al.* Immunoscore and Its Predictive Value for Colorectal Cancer. *Klinická onkologie* (2015)

Mezinárodní konsorcium & imunoscóre a nádor colon

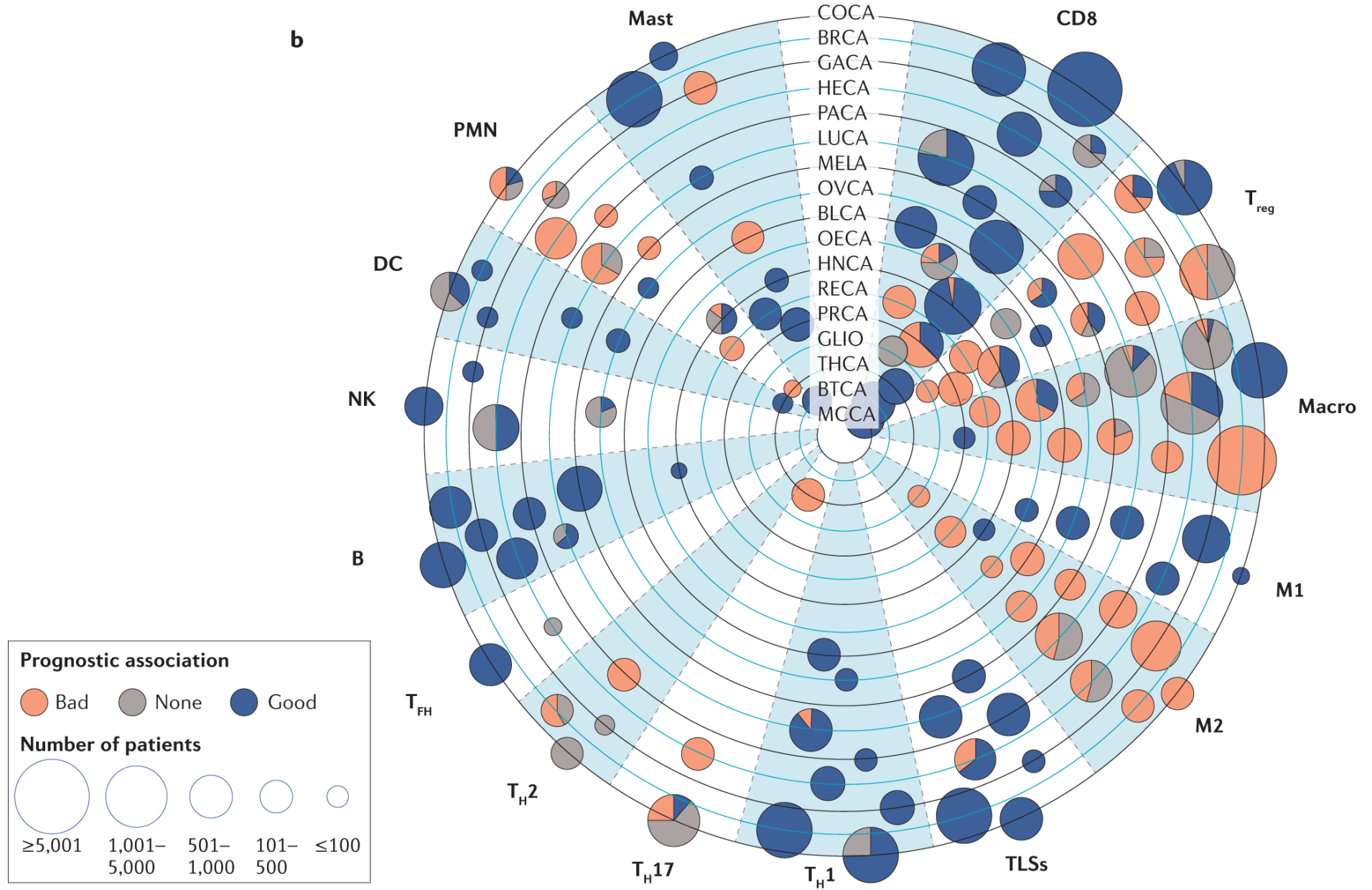
- 13 zemí včetně ČR (Institut patologie 1. LF v Praze, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze)
- přes 2600 pacientů s TNM stádiem I-III
- Vysoký stupeň reprodukovatelnosti napříč pracovišti ($r=0.97$ pro centrum nádoru; $r=0.97$ pro invazivní hranici; $p<0.0001$)
- Imunoscóre – prognostický biomarker nezávislý na věku, pohlavní, TN stádiu, mikrosatelitové nestabilitě a existujících prognostických faktorech ($p<0.0001$)



Imunoskóre & další nádory

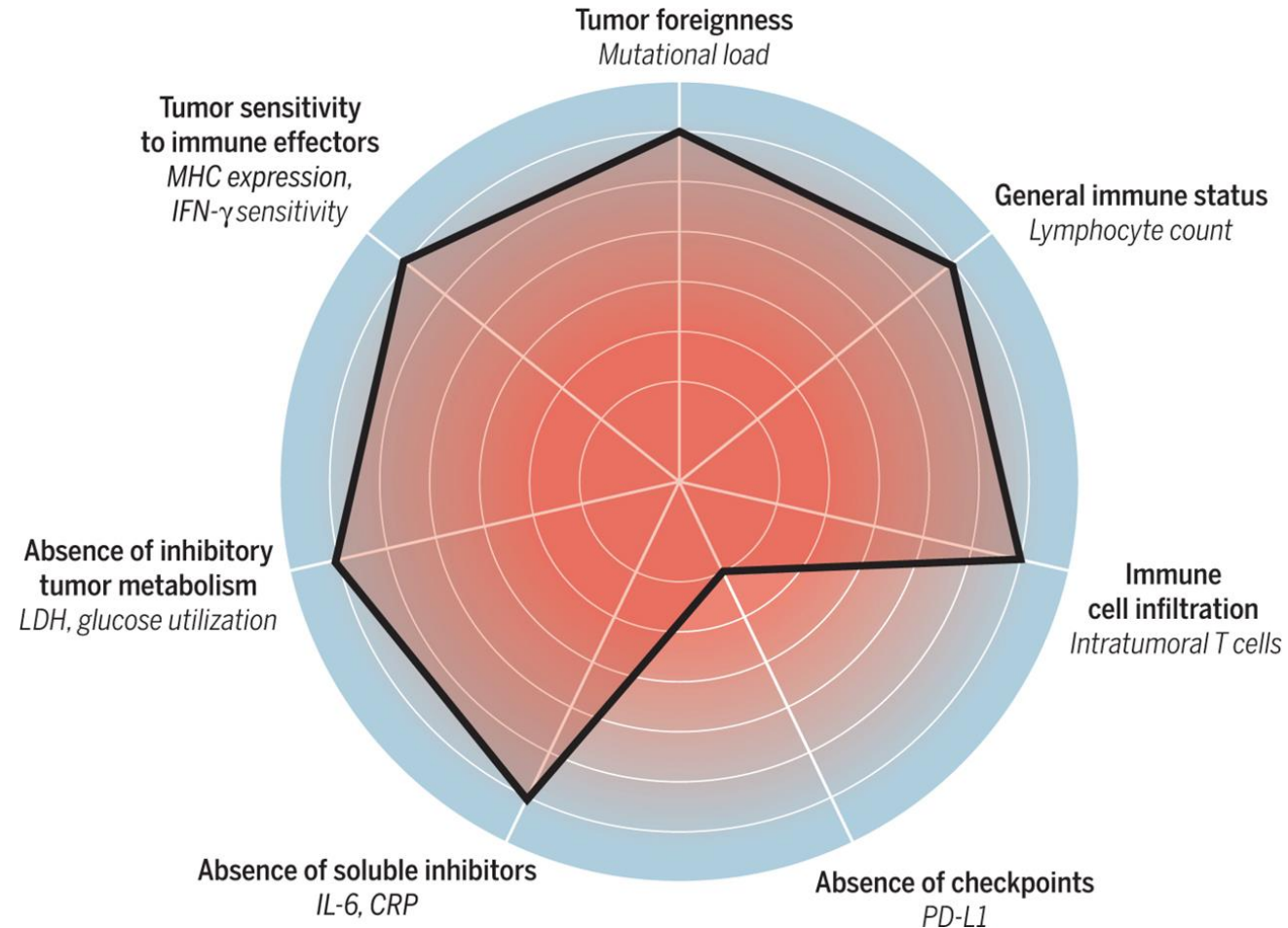
- Efektivnější než současný TNM systém ve stratifikaci pacientů dle jejich prognózy
- Predikce odpovědávosti k neoadjuvantním terapiím
 - Dostatečná predikce u uroteliálního karcinomu a svalově-invazivního karcinomu močového měchýře (n=117), triple negativního karcinomu prsu (n=103), pokročilých nádorů hlavy a krku (n=110), pokročilého rektálního karcinomu (n=131, n=119)

b



Imunogram

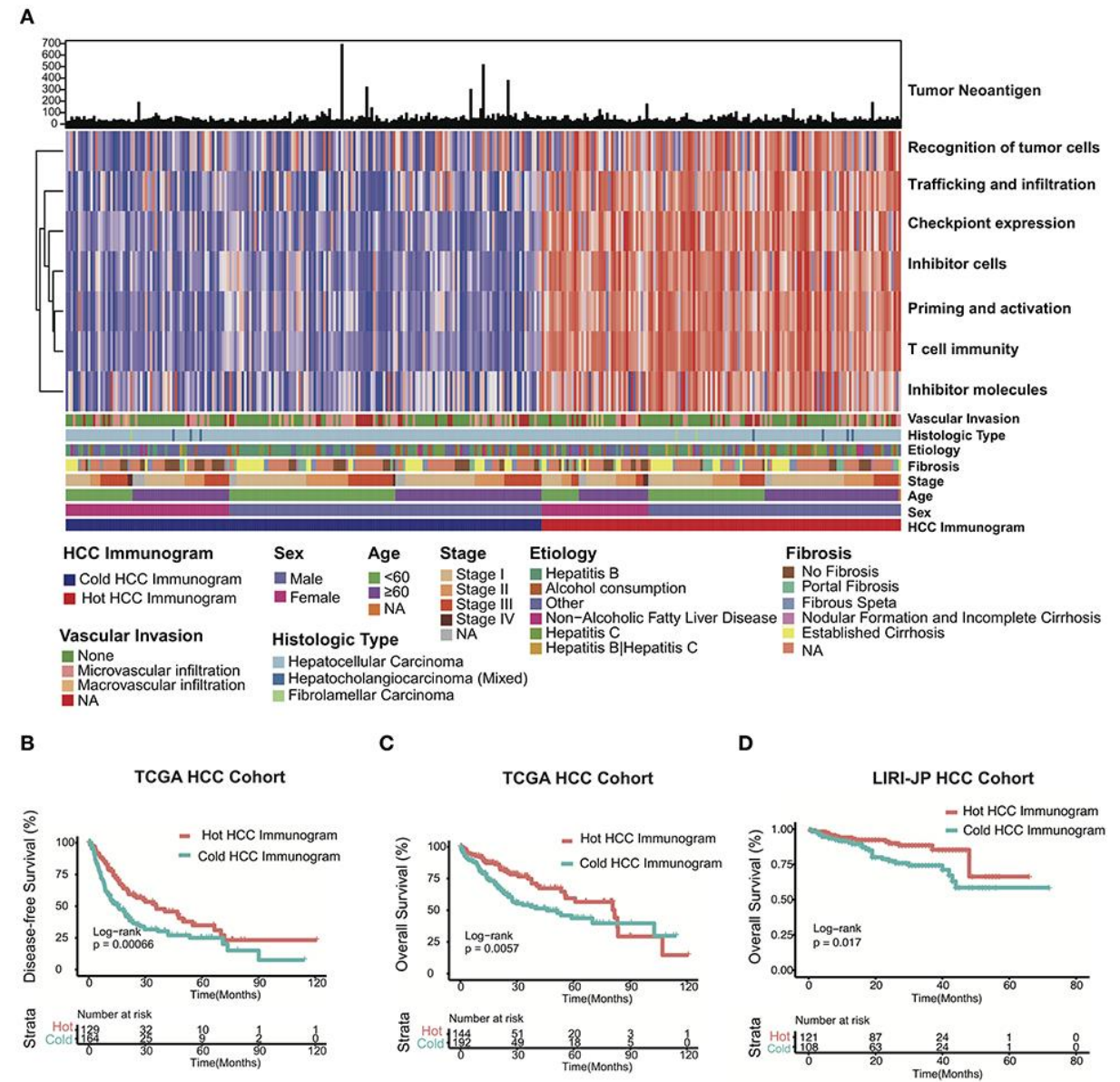
- Možné směřování v budoucnosti
- Využití metody sekvenování (WES, RNA-seq)
- Rozdělení nezávislé na věku, pohlaví a původu, vaskularizaci, fibróze, histologickém typu a stádiu nádoru



Blank, C. U. *et al.* The “cancer immunogram.” *Science* (2016)
Hu, Y. *et al.* An Immunogram for an Individualized Assessment of the Antitumor Immune Response in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology* (2020)

Imunogram

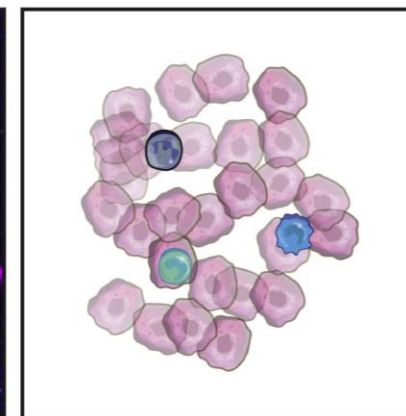
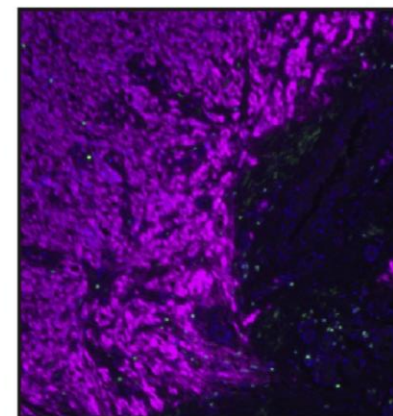
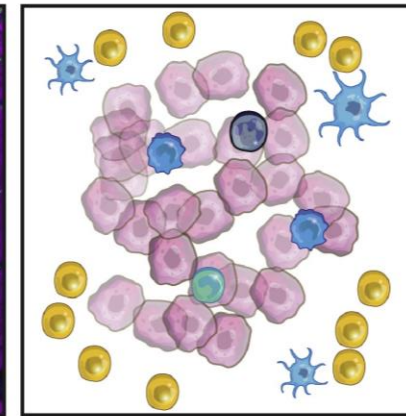
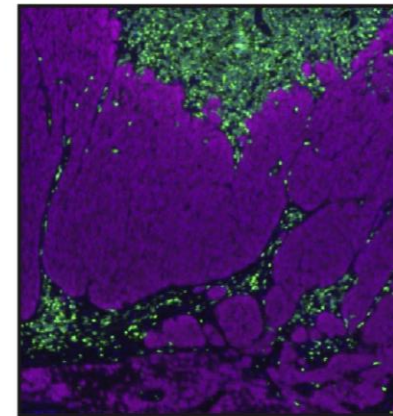
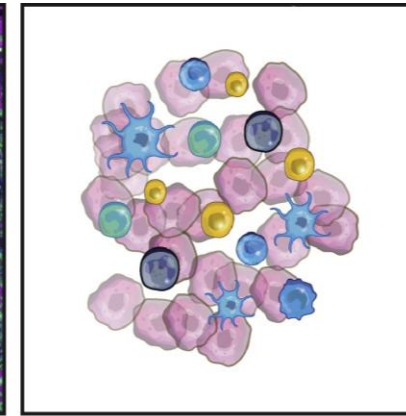
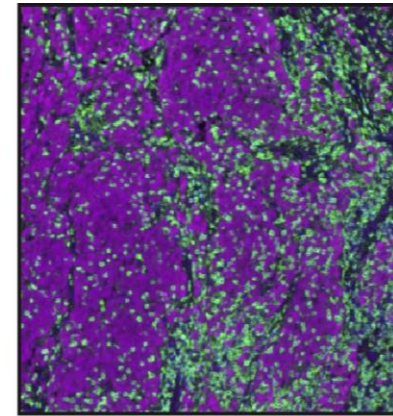
- Možné směřování v budoucnosti
- Využití metody sekvenování (WES, RNA-seq)
- Rozdělení nezávislé na věku, pohlaví a původu, vaskularizaci, fibróze, histologickém typu a stádiu nádoru
- Testováno na vzorcích hepatocelulární karcinomu a nemalobuněčného karcinomu plic



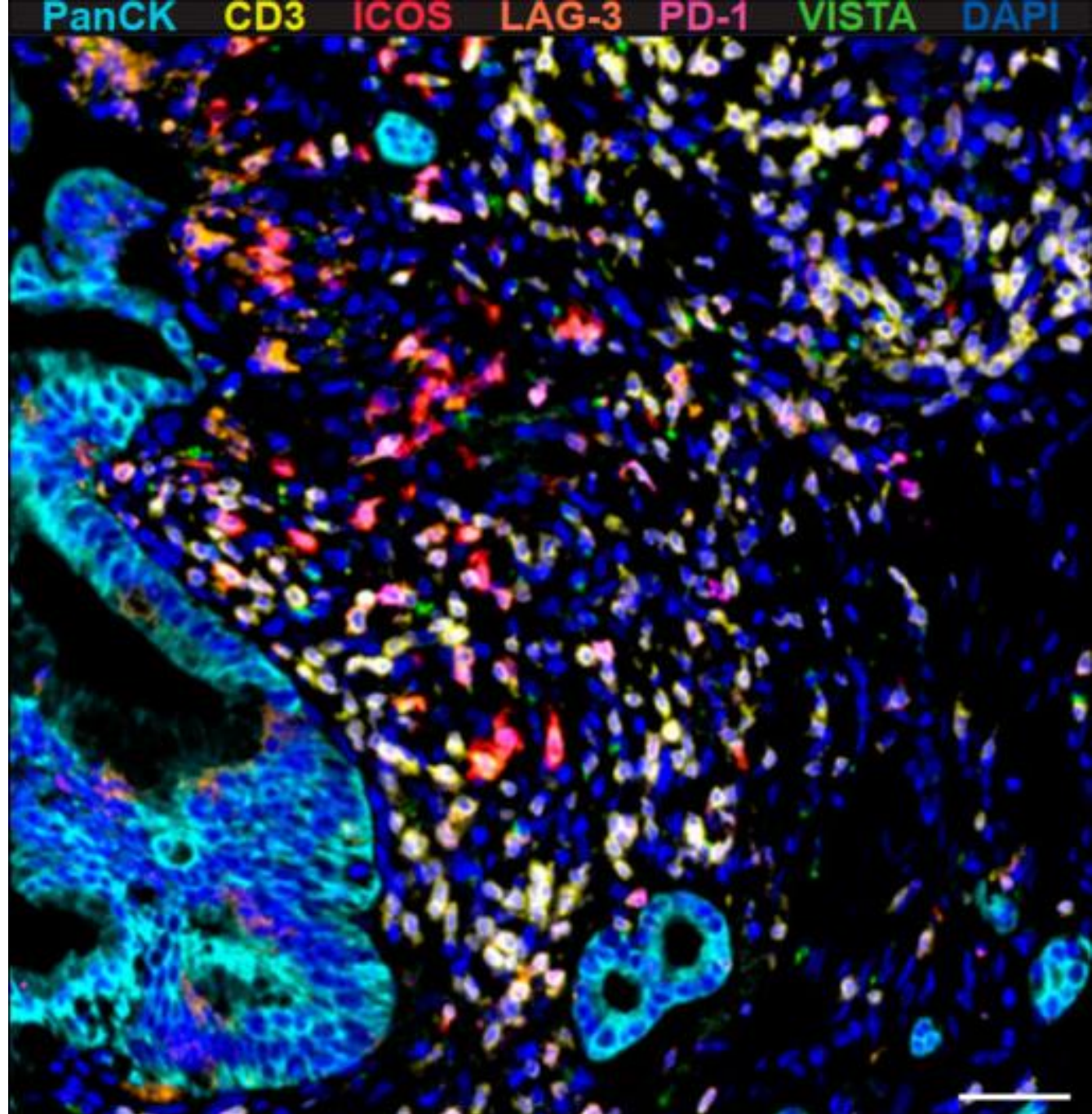
Blank, C. U. *et al.* The “cancer immunogram.” *Science* (2016)
 Hu, Y. *et al.* An Immunogram for an Individualized Assessment of the Antitumor Immune Response in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology* (2020)
 Karasaki, T. *et al.* An Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle: Towards Personalized Immunotherapy of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* (2017)

Imunitní kontext a možnosti léčby

- Léčba na základě typu nádoru (hot, cold, excluded, immunosuppressed)
- Jak lze upravit nádorové mikroprostředí, aby došlo k nejlepšímu klinickému výsledku



Nádorové mikroprostředí

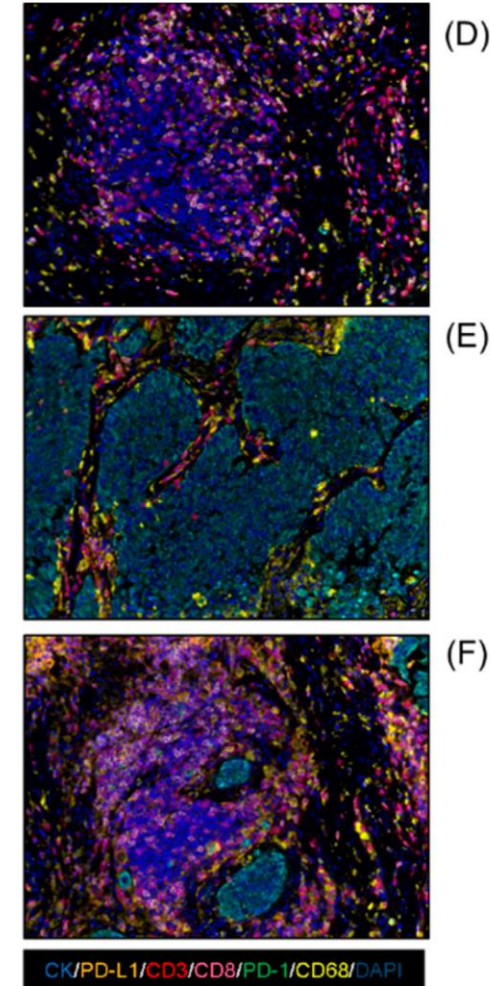
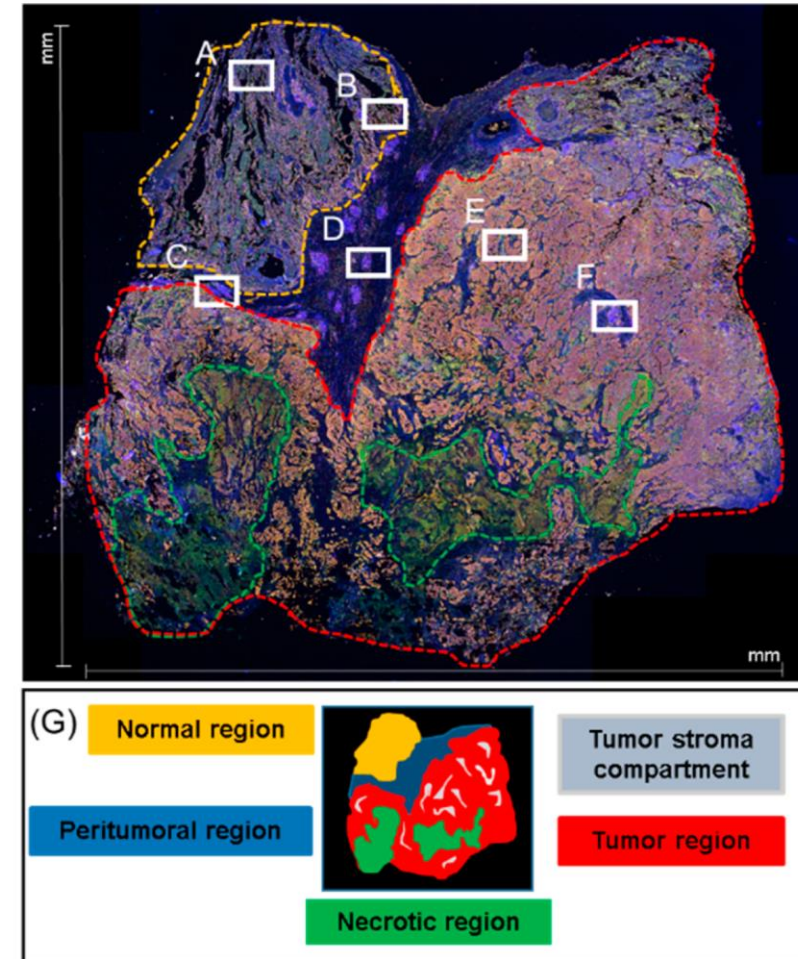
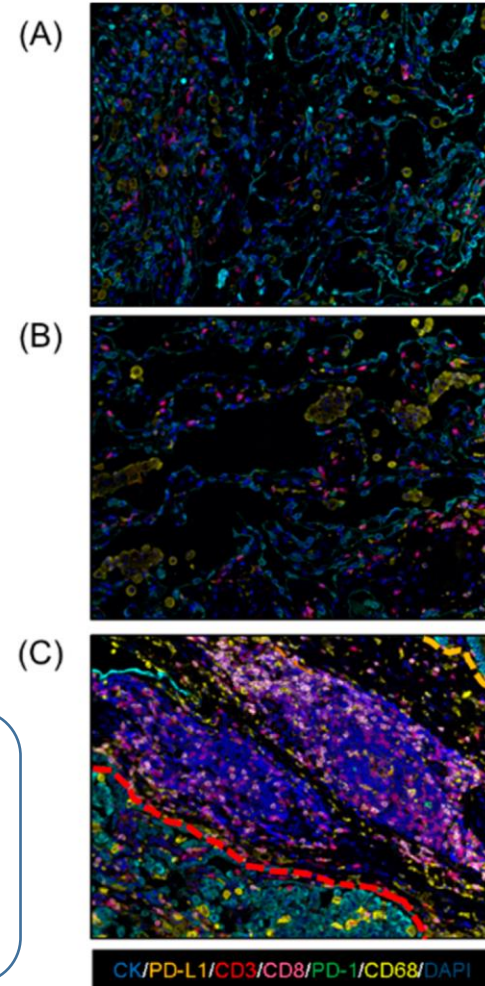


Složení a rozdělení nádorového mikroprostředí

Nádorové mikroprostředí:

- 1) Nádorové buňky
- 2) Imunitní buňky
- 3) Stromální buňky
- 4) Nebuněčné komponenty (ECM, exosomy, signální molekuly)
- 5) cévy

Liší se nejen mezi jednotlivými typy nádorů, ale i mezi samotnými pacienty. Vytváří se v čase.



Fu, T. *et al.* Spatial architecture of the immune microenvironment orchestrates tumor immunity and therapeutic response. *Journal of Hematology & Oncology* (2021)
Parra ER *et al.* Procedural Requirements and Recommendations for Multiplex Immunofluorescence and Signal Amplification Assays to Support Translational Oncology Studies. *Cancers* (2020)

Analýza:

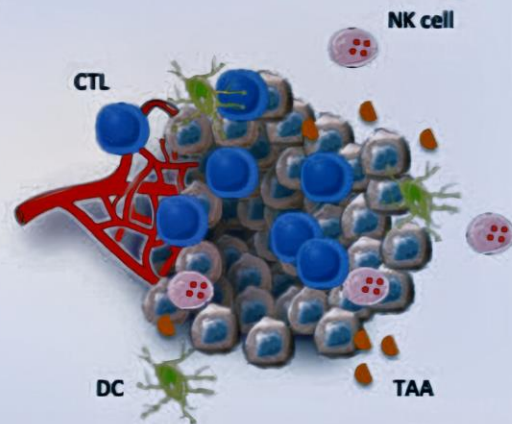
Resekce nádoru
(primární/metastáza)

RNA-seq

Biopsie

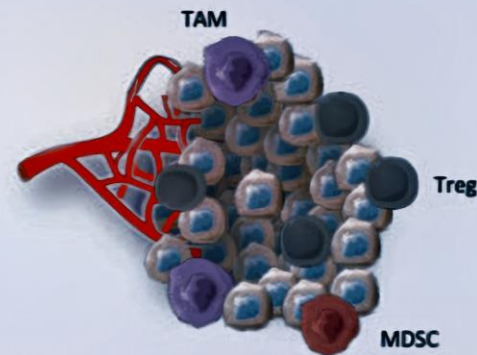
Tekutá biopsie

"HOT"



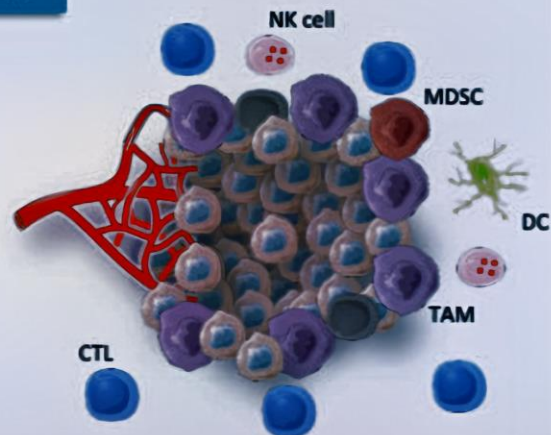
HIGHLY INFILTRATED TUMORS, IMMUNE CELLS EFFICIENTLY
RECOGNIZE AND KILL TUMOR CELLS

"COLD"



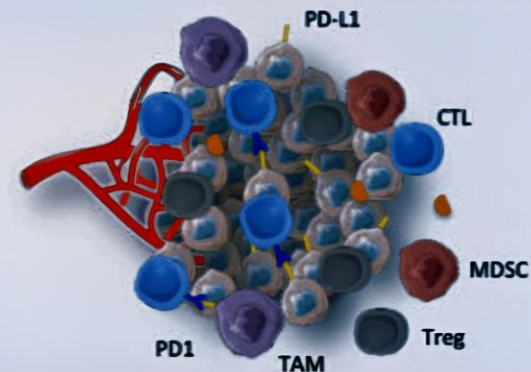
POORLY INFILTRATED TUMORS, INTERACTION BETWEEN IMMUNE
CELLS AND TUMOR CELLS DOES NOT OCCUR

"EXCLUDED"



T-CELLS HAVE ACCUMULATED, BUT CAN NOT INFILTRATE THE
TUMOR PROPERLY

"IMMUNOSUPPRESSED"

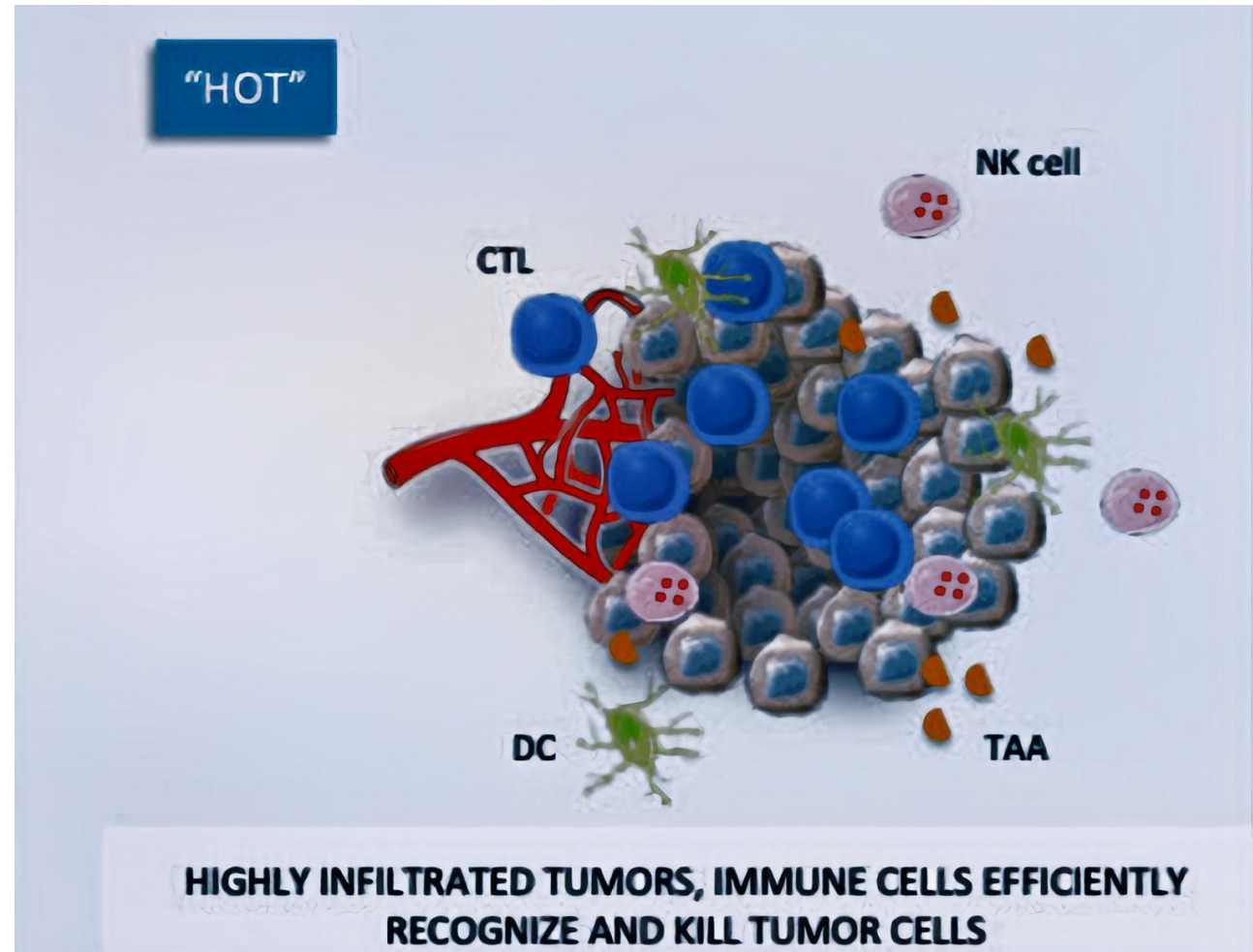


TUMOR CELL KILLING BY INFILTRATING IMMUNE CELLS IS
HAMPERED BY IMMUNOSUPPRESSIVE MECHANISMS

* Schváleno FDA, + klinické testy

Hot tumor (imunitní buňky přítomny – vyčerpané)

- ICI (mono/dual)*
- Kombinace s kostimulačními checkpoint molekulami (CD28, OX40...) +

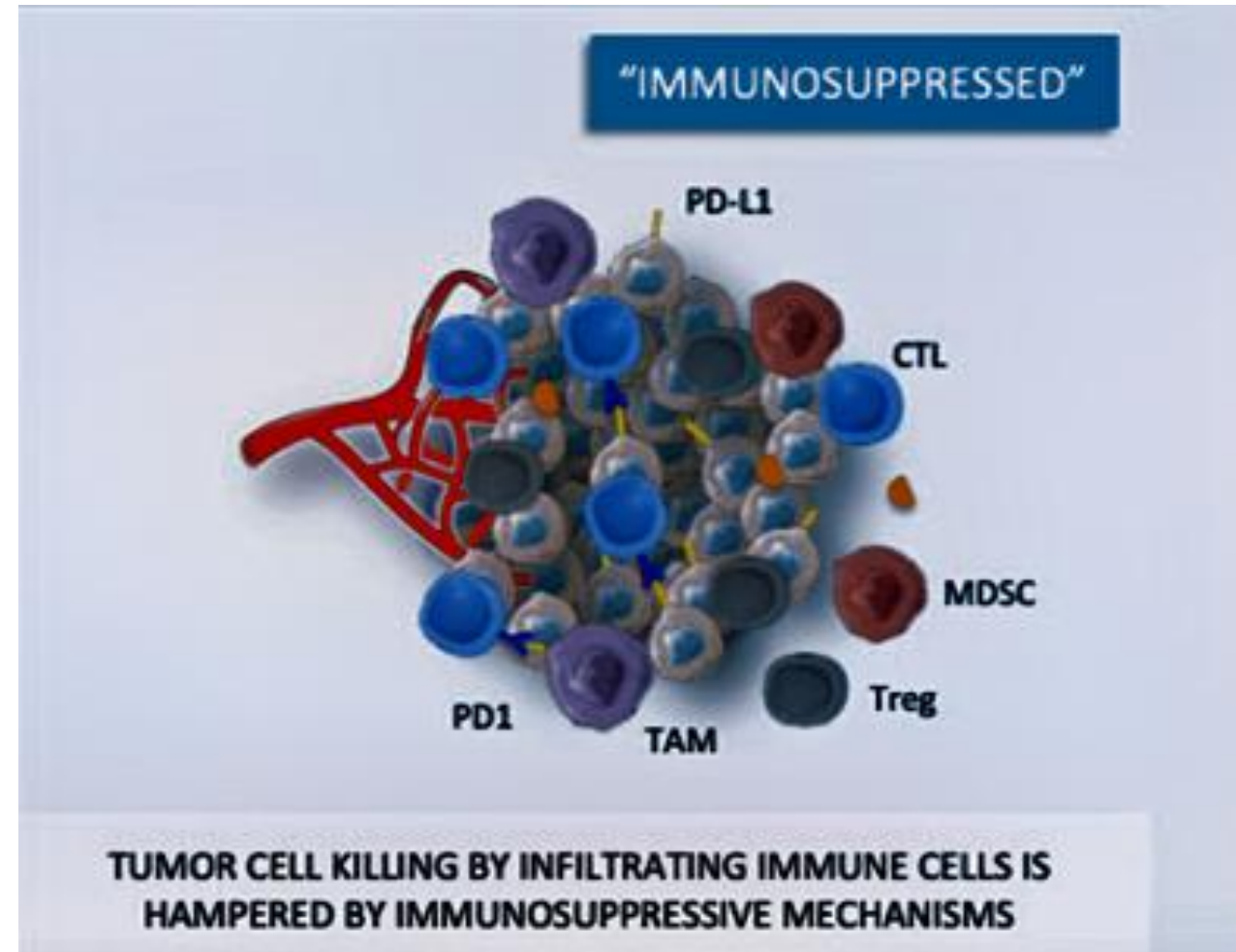


Galon J. & Bruni, D. **Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies.** *Nature Reviews Drug Discovery* (2019)
Morganti Stefania & Curigliano Giuseppe **Combinations using checkpoint blockade to overcome resistance** *ecancer* (2020)

* Schváleno FDA, + klinické testy

Immunosuppressed tumors (inhibice protinádorové imunity)

- TGF- β inhibice v kombinaci s ICI+
- Omezení MDSC \rightarrow inhibice hlavních supresivních drah (IDO, argináza)+
- Omezení makrofágů 2. typu (M2) – blokace (CSR1R)+
- Omezení Treg nelze – nejsou dysfunkční, riziko autoimunit



Galon J. & Bruni, D. **Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies.** *Nature Reviews Drug Discovery* (2019)

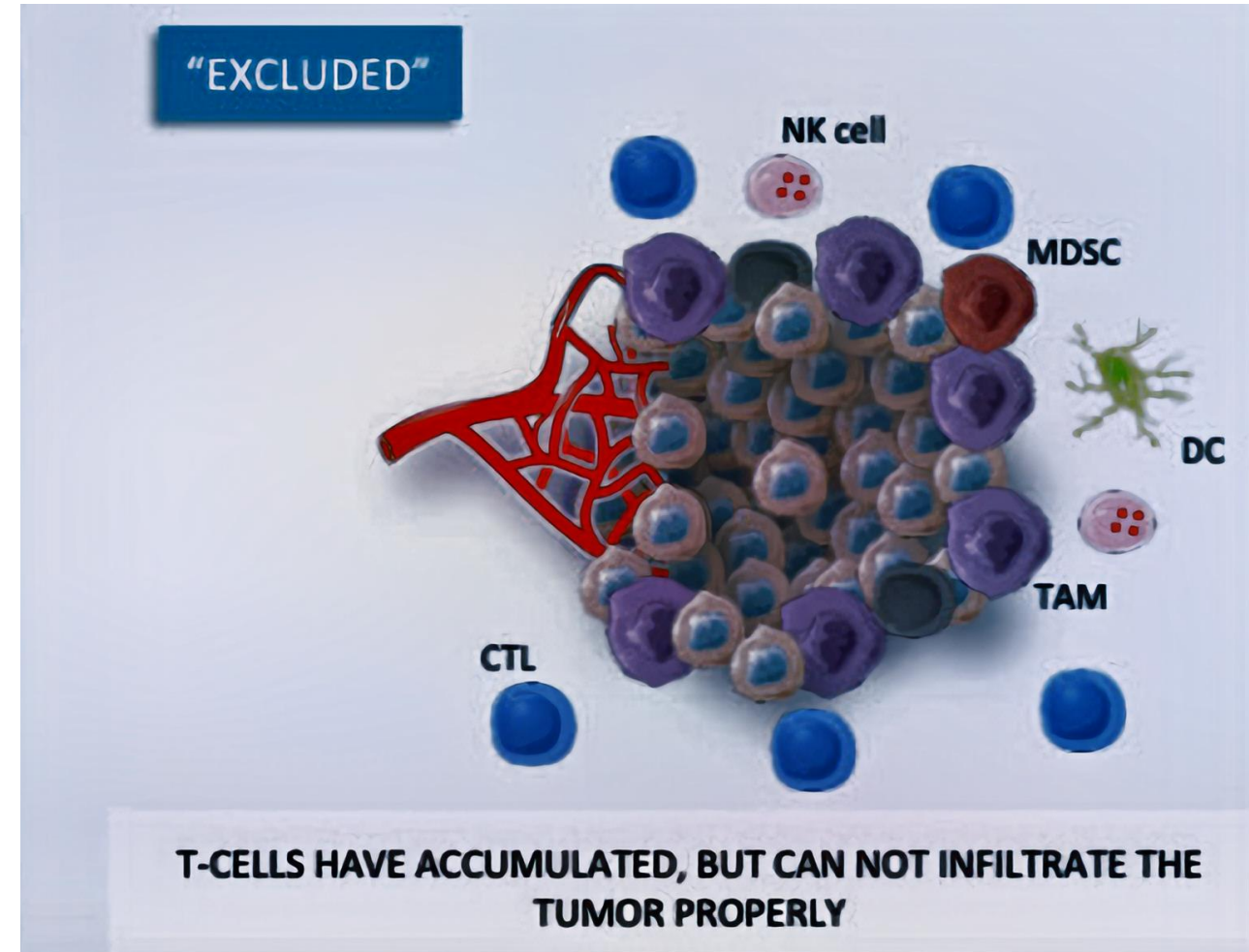
Morganti Stefania & Curigliano Giuseppe **Combinations using checkpoint blockade to overcome resistance** *ecancer* (2020)

1 Long GV *et al.* **Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study.** *Lancet Oncology* (2019)

Immune excluded tumors (imunitní buňky se nemohou dostat do nádoru)

- Nedostatek chemokinů = důsledek epigenetických modifikací^{1,2} → epigenetické modulátory[°]

- Překonání fyzických bariér = deregulované proteiny ECM → TGF- β inhibitory+ (často kombinace s ICI)⁴



Galon J. & Bruni, D. **Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies.** *Nature Reviews Drug Discovery* (2019)

Morganti Stefania & Curigliano Giuseppe **Combinations using checkpoint blockade to overcome resistance** *ecancer* (2020)

1 Peng D. *et al.* Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy. *Nature* (2015)

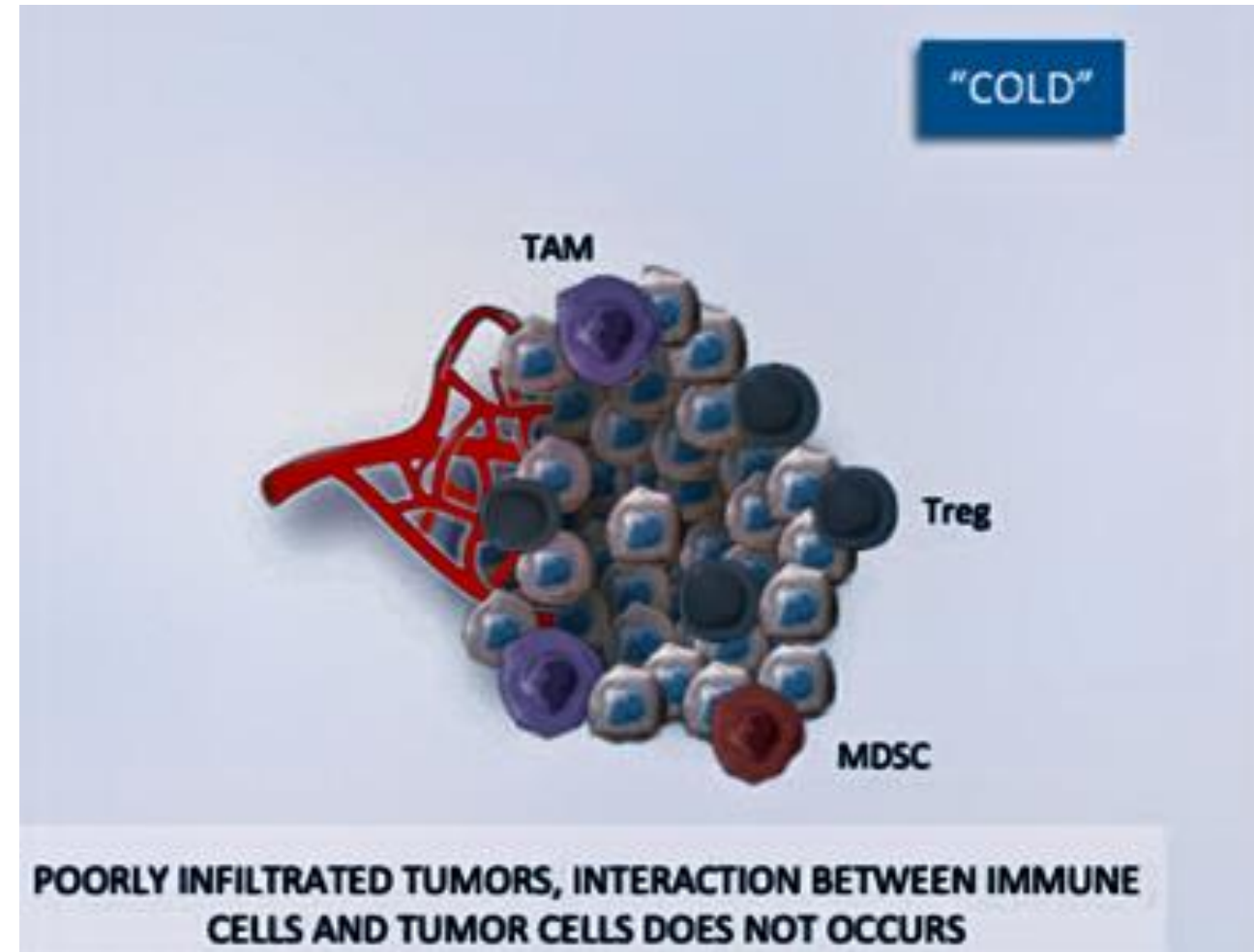
2 Nagarsheth N. *et al.* **PRC2 Epigenetically Silences Th1-Type Chemokines to Suppress Effector T-Cell Trafficking in Colon Cancer.** *Cancer Research* (2016)

3 Spranger, S. *et al.* **Melanoma intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity.** *Nature* (2015)

4 Chung, S.W. *et al.* **Overcoming physical stromal barriers to cancer immunotherapy.** *Drug Delivery and Translational Research* (2021)

Immune cold tumors (velice nízká imunitní odpověď)

- Podpora IS = terapeutické vakcíny*, adoptivní transfer+, onkolytická terapie* a ICI*/aktivace stimulačních molekul+ (sčítání vedlejších účinků)
- Radioterapie* → ↑imunogenicitu (DAMPs, imunogenní buněčná smrt)
- Chemoterapie* → ↑imunogenicitu (DAMPs, imunogenní buněčná smrt, neoepitopy)



Galon J. & Bruni, D. **Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies.** *Nature Reviews Drug Discovery* (2019)

Morganti Stefania & Curigliano Giuseppe **Combinations using checkpoint blockade to overcome resistance** *ecancer* (2020)

Shrnutí

- Klasifikace nádorů a predikce prognózy u nádorových pacientů je stanovena především na základě popisu vlastností samotných nádorových buněk, nicméně tyto vlastnosti mají přímý vliv na IS, který je klíčový v eradikaci nádorů, a proto je důležité brát v potaz i stav IS a v budoucnu zahrnout i jeho analýzu jakožto důležitý krok k precizní onkologii
- Nádorové mikroprostředí není pouze masa abnormálně proliferujících buněk, ale je to vysoce organizovaná struktura obsahující nádorové, imunitní a stromální buňky, nebuněčné komponenty a cévy
- Složení se liší, jak mezi různými typy nádorů, tak mezi jednotlivými pacienty a vyvíjí se v čase
- Léčba nádorů by měla brát v potaz imunologický kontext jedince a možnosti modulace nádorové mikroprostředí

Děkuji za pozornost

Faculty of medicine Carl Gustav Carus
Institute of Immunology
AG Schmitz

Benesova.ivka@seznam.cz

