

Antecedentes La transferencia adoptiva de células con células T modificadas genéticamente es muy prometedora para el tratamiento de tumores sólidos. Hasta la fecha, las investigaciones clínicas de las terapias con células T-TCR se han direccionado a un antígeno a la vez y han producido tasas de respuesta alentadoras en el rango entre el 30 y el 50 %. Desafortunadamente, las respuestas completas han sido poco frecuentes y, a menudo, a menudo las mismas son de corta duración. Una posible razón por la que los pacientes recaen rápidamente es que sus tumores presentan una heterogeneidad sustancial en la expresión de antígenos: no todas las células cancerosas dentro de un tumor expresan la diana de una monoterapia con TCR e, incluso cuando lo hacen, la diana se expresa en niveles variables entre las distintas células tumorales individuales. Esto sugiere que las T-TCR dirigidas a un antígeno podrían permitir que las células que carecen del antígeno tratado sobrevivan y provoquen una recaída.

Estrategia TScan Para abordar la heterogeneidad antigénica, estamos desarrollando una terapia con células T-TCR en multiplex en la que se trata a un paciente con múltiples productos de células T-TCR, elegidos a partir de una colección de TCR altamente activos y compatibles con los antígenos tumorales y el tipo de HLA del paciente. Uno de estos antígenos, MAGE-A1, fue identificado como la diana de las células T infiltrantes de tumor expandidas de un paciente con cáncer de cabeza y cuello utilizando la tecnología de detección de TScan. El otro, PRAME, está altamente expresado en una variedad de cánceres. Usando nuestra plataforma ReceptorScan, desarrollamos dos TCR de alta afinidad que reconocen epítopes restringidos a HLA-A*02:01 de MAGE-A1 y PRAME y evaluamos los beneficios de combinar estos dos productos de células T-TCR usando una variedad de modelos preclínicos.

Resultados La estrategia de células T-TCR en multiplex imita la respuesta natural de las células T oligoclonales contra el cáncer y proporciona una forma de abordar la heterogeneidad de los tumores sólidos. Individualmente, ambos TCR muestran una fuerte actividad citotóxica *in vitro* cuando se cocultivan con líneas de células cancerosas de HLA compatible que expresan MAGE-A1 y PRAME endógenos. Además, en modelos de ratón con xenoinjerto, cada TCR pudo controlar el crecimiento de tumores que expresaban sus antígenos asociados. Para probar si los dos TCR exhiben actividad aditiva o sinérgica, se cultivó una mezcla de dos líneas celulares diferentes que expresan MAGE-A1 o PRAME como tumores de xenoinjerto en ratones, imitando la heterogeneidad observada de estas dianas en tumores humanos. En particular, cuando se trataron con células T-TCR mutiplexados contra MAGE-A1/PRAME, los ratones lograron un control tumoral más duradero en comparación con el tratamiento en singleplex solo. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que las células T-TCR en multiplex tienen el potencial de superar la heterogeneidad antigénica, lo que puede contribuir a la falta de durabilidad observada en los ensayos clínicos de la terapia con células T-TCR en singleplex.

Aplicación clínica Para abordar la heterogeneidad de los tumores sólidos en la clínica, estamos construyendo un Banco Inmunológico de TCR terapéuticos que reconocen diferentes dianas presentadas en diferentes alelos HLA. Afirmamos que la selección de células T-TCR en multiplex que se dirigen contra antígenos intactos y alelos HLA en los tumores de los pacientes debería superar sinérgicamente la heterogeneidad de los tumores sólidos, y estamos diseñando ensayos para probar esta hipótesis clínicamente.

Figura 6

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)