

Simposio Internacional: Inmunología e inmunoterapia del cáncer

*International Symposium:
Immunology and
immunotherapy
of cancer*

Pamplona,
16 y 17 de enero de 2007



cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN
MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA



Clínica Universitaria
Universidad de Navarra



Introducción

La terapia convencional del cáncer se basa en la cirugía, en fármacos con efectos tóxicos selectivos para las células en división y en la irradiación con rayos gamma. En los últimos años se han introducido algunas terapias biológicas. Éstas incluyen agentes que interfieren con los factores de crecimiento necesarios para las células malignas y agentes que bloquean la neovascularización del tumor. De entre los anticuerpos monoclonales que se han aprobado con estas indicaciones, la mayoría ejerce su efecto a través de estos mecanismos indirectos mientras que una minoría actúa dirigiendo mecanismos naturales o artificiales de destrucción celular. Algunos de estos anticuerpos interactúan con moléculas del sistema inmunitario incrementando la respuesta inmunitaria celular frente al tumor (anticuerpos monoclonales inmunoestimuladores).

La inmunoterapia se entiende como un conjunto de intervenciones encaminadas a incrementar la inmunidad frente al cáncer. Se trata de una disciplina principalmente experimental que todavía no ha fructificado en terapias eficaces de uso general. Sin embargo, varias aproximaciones que incluyen la inducción de inmunidad frente a las células malignas o componentes críticos del estroma, tales como la vasculatura o el tejido conectivo, han inducido un profundo efecto terapéutico sobre diferentes modelos de cáncer en ratones.

La vacunación terapéutica frente al cáncer se ha intentado de múltiples maneras. La fuente de inmunógeno puede consistir en células malignas autólogas o alogénicas formuladas o modificadas de forma que sean más inmunogénicas. La transferencia génica de citoquinas u otras moléculas inmunopotenciadoras *ex-vivo* o *in-vivo* constituye una estrategia prometedora. Alternativamente muchos protocolos experimentales en clínica se basan en el cultivo de células dendríticas que son manipuladas de manera que presenten artificialmente los antígenos tumorales. Los resultados prometedores obtenidos en los modelos de ratón contrastan con bajos porcentajes de respuestas clínicas objetivas en ensayos clínicos. A pesar de este resultado desalentador, se han documentado incrementos en el número y función de linfocitos reactivos frente a los antígenos presentes en la vacuna. Desafortunadamente estos incrementos no alcanzan por 1-2 órdenes de magnitud los niveles que se alcanzan en una infección viral aguda.

Un caso particular entre las vacunas tumorales son aquellas que buscan incrementar la inmunidad frente a determinantes antigénicos de la molécula de anticuerpo expresada en exclusividad por una neoplasia monoclonal de células B (vacunas idiotípicas). La inmunización con la inmunoglobulina relevante es el primer ejemplo de una vacuna tumoral capaz de proporcionar un beneficio clínico en humanos.

La transferencia pasiva de los elementos efectores activados del sistema inmunitario es otra área de gran actividad. De hecho, la terapia celular adoptiva con linfocitos T activados alcanza mayores niveles de células T antitumorales circulantes que los protocolos de vacunación. Estas técnicas se basan en la reactivación y expansión en cultivo de linfocitos reactivos frente al tumor. Después del cultivo las células T se reinfunden al paciente en números elevados junto con Interleuquina-2. Los linfocitos T modificados genéticamente para expresar receptores que reconocen antígenos tumorales constituyen una alternativa con resultados clínicos prometedores.

La incompatibilidad entre la quimioterapia y la inmunoterapia es un paradigma que está perdiendo su vigencia en el tratamiento del cáncer. Se discutía que si la respuesta inmunitaria requiere la expansión del número de linfocitos específicos, entonces la inmunoterapia activa o adoptiva no se podría usar en combinación con fármacos que destruyen las células en división. Una serie de líneas experimentales recientes indican que esto ocurre de otro modo. De hecho, hay varios mecanismos que permiten efectos aditivos e incluso sinérgicos: (i) Destrucción de células tumorales que hacen disponibles a los antígenos tumorales para que puedan ser presentados por células dendríticas, (ii) disminución del número de linfocitos T reguladores/supresores, (iii) disminución de la competición por factores de crecimiento homeostáticos para células T durante la inmunización. La destrucción local de células malignas seguida de la inyección de sustancias pro-inflamatorias es una estrategia muy prometedora según los datos preclínicos, y probablemente representa el procedimiento más simple para convertir a los tumores en vacunas.

La presión inmunitaria sobre el tumor da lugar a mecanismos de escape o adaptación que incluyen no sólo pérdidas del antígeno o de los mecanismos de presentación antigénica, sino también la síntesis activa de sustancias inmunosupresoras. Las estrategias moleculares para interferir estos mecanismos constituyen una fértil área de investigación. No obstante, un buen número de técnicas inmunoterapéuticas se encuentran en desarrollo clínico en la actualidad y varias estrategias están maduras para recoger pronto una cosecha de nuevas terapias para las enfermedades malignas.

Introduction

Conventional therapy of cancer is based on surgical removal, drugs with selective toxic effects for dividing cancer cells and localized gamma irradiation. Only recently, biological therapies have been introduced. These include agents that interfere with the necessary growth factors for malignant cells and agents that block tumor neovascularization. Among the monoclonal antibodies that have been approved for a number of indications, most operate via these indirect mechanisms, while only a minority act targeting natural or artificial mechanisms of cell destruction. As a novel mode of action, some of these antibodies tamper with molecules of the immune system to increase the antitumor immune response (immunostimulatory monoclonal antibodies).

Active immunotherapy, understood as interventions to increase anti-cancer immunity, is mainly an experimental discipline that has not delivered standard efficacious therapies yet. However, several approaches inducing and redirecting immunity either to malignant cells or to critical components of the tumor stroma, such as the vasculature or the connective tissue, has been shown to profoundly impact evolution of mouse models of cancer.

Therapeutic cancer vaccination has been tried in multiple fashions. The immunogen source can consist in autologous or allogeneic malignant cells formulated or modified so they would become more immunogenic. Ex-vivo or in vivo gene transfer of cytokines and/or other immune-potentiating molecules is a promising strategy. Alternatively, many experimental protocols in the clinic rely on the in vitro culture/differentiation of dendritic cells manipulated in such a way that they artificially present tumor antigens. Promising results in mouse models are challenged by low percentages of objective response in clinical trials. In spite of this setback, there is ample biological evidence for increased numbers and function of lymphocytes against the vaccine antigens in patients. Unfortunately, such increases fail to reach the levels of T cell immunity observed against viral infections by 1-2 logs.

A particular case among tumor vaccines is represented by those that seek to raise immunity towards the antigenic determinants of an antibody molecule expressed only by a monoclonal B cell neoplasia (idiotype vaccines). Immunization with the relevant immunoglobulin is the first example of a tumor vaccine able to yield clinical benefit in humans.

Passive transference of the activated effector elements of the immune system is another area of extensive work. In fact, adoptive T-cell therapy with activated T lymphocytes reaches higher levels of circulating anti-tumor T cells than vaccination. These techniques are based on ex-vivo reactivation and expansion of cloned or polyclonal tumor-reactive T cells. After culture, T cells are reinfused to the patient in large numbers along with Interleukin-2. Gene-modified T lymphocytes expressing receptors for tumor antigens constitute an alternative with promising clinical results.

Incompatibility of chemotherapy and immunotherapy is a fading paradigm in cancer treatment. It used to be argued that if T cell responses require cell expansion, then active or adoptive immunotherapy could not be used in combination with chemotherapy drugs selectively toxic for dividing cells. A variety of recent lines of experimental evidence suggest otherwise. In fact, there are several mechanisms that define additive and synergistic effects: (i) tumor cell destruction making tumor antigens available for cross-presentation by dendritic cells, (ii) suppressor/regulatory T cell decrease and (iii) lessening competition for T-cell homeostatic growth factors during/after active immunization. Local destruction of tumors followed by injection of pro-inflammatory substances holds much promise according to preclinical data, and probably represents the simplest procedure to convert tumors into tumor vaccines.

The immune pressure on the tumor cells can give rise to escape or adaptation mechanisms that involve not only loss of antigen or antigen presentation, but also active synthesis of local and systemic immunosuppressive molecules. Artificial interference with such mechanisms is an active field of research. Nonetheless, a number of immunotherapeutic approaches are in clinical trials, and the time is reaping to harvest a crop of novel therapies for malignant diseases.

Programa científico

Scientific Program

Organizadores/Organizers:

Ignacio Melero

Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)
y Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Pamplona.

Maurizio Bendandi

Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)
y Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Pamplona.

Martes/Tuesday, 16

8.15 h

Presentación/Presentation:

Ignacio Melero

Maurizio Bendandi

Julio R. Villanueva

Consejo Científico.

Fundación Ramón Areces.

Moderadores/Chairmen:

Maurizio Bendandi

Mario P. Colombo

Unidad de Terapia Génica.

Instituto Nacional de Tumores. Milán. Italia.

8.30 h

**Terapias combinadas del cáncer utilizando
vacunas activadoras de células dendríticas
e inhibidores de puntos críticos de
inmunorregulación**

***Combinatorial cancer immunotherapy
using dendritic cell activating vaccines and
immune checkpoint inhibitors***

Drew M. Pardoll

Centro Comprensivo del Cáncer Sydney Kimmel.
Facultad de Medicina. Universidad Johns
Hopkins. Baltimore. EE.UU.

9.15 h **Atacando a los mecanismos de
inmunoescape en inmunoterapia del cáncer**
*Targeting immune evasion in cancer
immunotherapy*

Eli Gilboa

Departamento de Inmunología y Microbiología.
Universidad de Miami. EE.UU.

10.00 h **Mecanismos de la respuesta antitumoral
inducida por anticuerpos monoclonales
bloqueantes de CTLA-4**
*Mechanisms of antitumor response using
CTLA4 blocking antibodies*

Antoni Ribas

Departamento de Medicina.

División de Hematología/Oncología. Universidad
de California. Los Ángeles. EE.UU.

10.45 h **Descanso/Break**

Moderadores/Chairmen:

Eli Gilboa

Freda K. Stevenson

Grupo de Inmunología Molecular.

Universidad de Southampton. Reino Unido.

11.00 h **Inmunoterapia con células dendríticas e
immunomonitorización en cáncer**
*Dendritic cell immunotherapy and
immunomonitoring in cancer*

Carl G. Figdor

Departamento de Inmunología Tumoral.

Centro de Nimega para las Ciencias Moleculares
de la Vida (NCMLS). Países Bajos.

11.45 h **Desarrollando nuevas estrategias
combinadas de inmunoterapia frente a
enfermedades malignas**
*Developing new combination strategies
for immunotherapy of malignant diseases*

Ignacio Melero

- 12.30 h** **Citomegalovirus y trastornos monoclonales de linfocitos grandes granulares T**
Cytomegalovirus and monoclonal T-large granular lymphocyte disorders
- Alberto Orfao
Centro de Investigación del Cáncer.
Universidad de Salamanca.
- 13.15 h** **Descanso/Break**
- Moderadores/Chairmen:**
Miguel López Botet
Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.
África González
Departamento de Inmunología.
Universidad de Vigo.
- 15.00 h** **Optimización de anticuerpos para el tratamiento del cáncer**
Optimising antibodies for the treatment of cancer
- Martin Glennie
Unidad de Oncología Médica. Universidad de Southampton. Reino Unido.
- 15.45 h** **Ingeniería de anticuerpos: una revolución en marcha en inmunoterapia del cáncer**
Antibody engineering: an ongoing revolution in cancer immunotherapy
- Luis Álvarez Vallina
Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro.
Madrid.
- 16.30 h** **Descanso/Break**
- Moderadores/Chairmen:**
Carl G. Figdor
Melchor Álvarez de Mon
Departamento de Medicina.
Universidad de Alcalá de Henares.

16.45 h **Anticuerpos agonistas frente a CD137 en el tratamiento del cáncer. Caracterización preclínica y direcciones futuras**
CD137 agonistic antibodies for the treatment of cancer: preclinical characterization and future directions

Maria Jure-Kunkel
División de Oncología.
Bristol Myers Squibb. Princeton. EE.UU.

17.30 h **Anticuerpos monoclonales humanos producidos en ratones translocus**
Human monoclonal antibodies from translocus mice

África González

18.15 h **Optimización de la inmunización frente a tumores**
Optimizing immunization against tumors

Juan J. Lasarte
CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona.

Miércoles/Wednesday, 17

Moderadores/Chairmen:

Drew M. Pardoll
Maria Jure-Kunkel

8.30 h **Beneficio clínico de la vacunación idiotípica**
Clinical benefit of idiotypic vaccination

Maurizio Bendandi

9.15 h **Vacunación génica con ADN para suprimir al cáncer**
DNA fusion gene vaccination to suppress cancer

Freda K. Stevenson

- 10.00 h **Papel de los receptores activadores e inhibidores de la respuesta inmune frente a tumores y células infectadas por virus**
Role of inhibitory and activating NK cell-associated receptors in the immune response to tumour and virus-infected cells
- Miguel López-Botet
- 10.45 h **Descanso/Break**
- Moderadores/Chairmen:**
Alberto Orfao
Luis Álvarez Vallina
- 11.00 h **Expresión de antígenos del MHC y escape tumoral al sistema inmunitario**
MHC antigen expression and tumor immune escape
- Federico Garrido
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
- 11.45 h **¿Tienen culpa las células T reguladoras en el desarrollo del cáncer?**
Are T regs at fault in cancer development?
- Mario P. Colombo
- 12.30 h **Descanso/Break**
- Moderadores/Chairmen:**
Federico Garrido
Antoni Ribas
- 12.45 h **Moléculas y mecanismos del efecto injerto frente la leucemia**
Molecules and mechanisms involved in the graft versus Leukemia effect
- Stanley Riddell
División de Investigación Clínica.
Centro de Investigación en Cáncer Fred Hutchinson. Seattle. EE.UU.

13.30 h **Relevancia de la heterogeneidad individual en la respuesta inmunitaria en cáncer**
Relevance of individual heterogeneity of the immune response in cancer

Melchor Álvarez de Mon

14.15 h **Clausura/*Closing Ceremony***

INFORMACIÓN GENERAL

Sede

Aula Magna.

CIMA. Universidad de Navarra.

Avda. Pío XII, 55. 31008 Pamplona.

Comité local:

Mercedes Rodríguez-Calvillo, Susana Inogés,

Sandra Hervás-Stubbs, José L. Pérez Gracia,

Álvaro González, Luis Montuenga,

Jesús García-Foncillas y Jesús Prieto.

CIMA y Clínica Universitaria.

Universidad de Navarra. Pamplona.



SIMPOSIO INTERNACIONAL "INMUNOLOGÍA E INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER"

Pamplona, 16 y 17 de enero de 2007

HOJA DE INSCRIPCIÓN

DATOS PERSONALES

Apellidos:

Nombre:

Lugar/Fecha de nacimiento:

DNI:

Domicilio: Calle:

Ciudad:..... C. Postal:

Teléfono:..... Fax:..... e.mail:.....

DATOS ACADÉMICOS

Licenciado/a en:

Fecha de Licenciatura:

Por la Universidad de:

Doctor/a en:.....

Fecha de lectura de la Tesis:.....

Por la Universidad de:

DATOS PROFESIONALES

Centro de Trabajo:

Cargo que ocupa:

Firma:

Las personas que deseen inscribirse en este Simposio, deberán enviar esta hoja de inscripción, debidamente cumplimentada, **antes del día 12 de enero de 2007**, a:

Simposio Internacional:
INMUNOLOGÍA
E INMUNOTERAPIA
DEL CÁNCER
D^a. Cibeles Pinto
CIMA
Avda. de Pío XII, 55
31008 PAMPLONA
mcpinto@unav.es





Vitruvio, 5
28006 Madrid
Tel. 91 515 89 82
www.fundacionareces.es