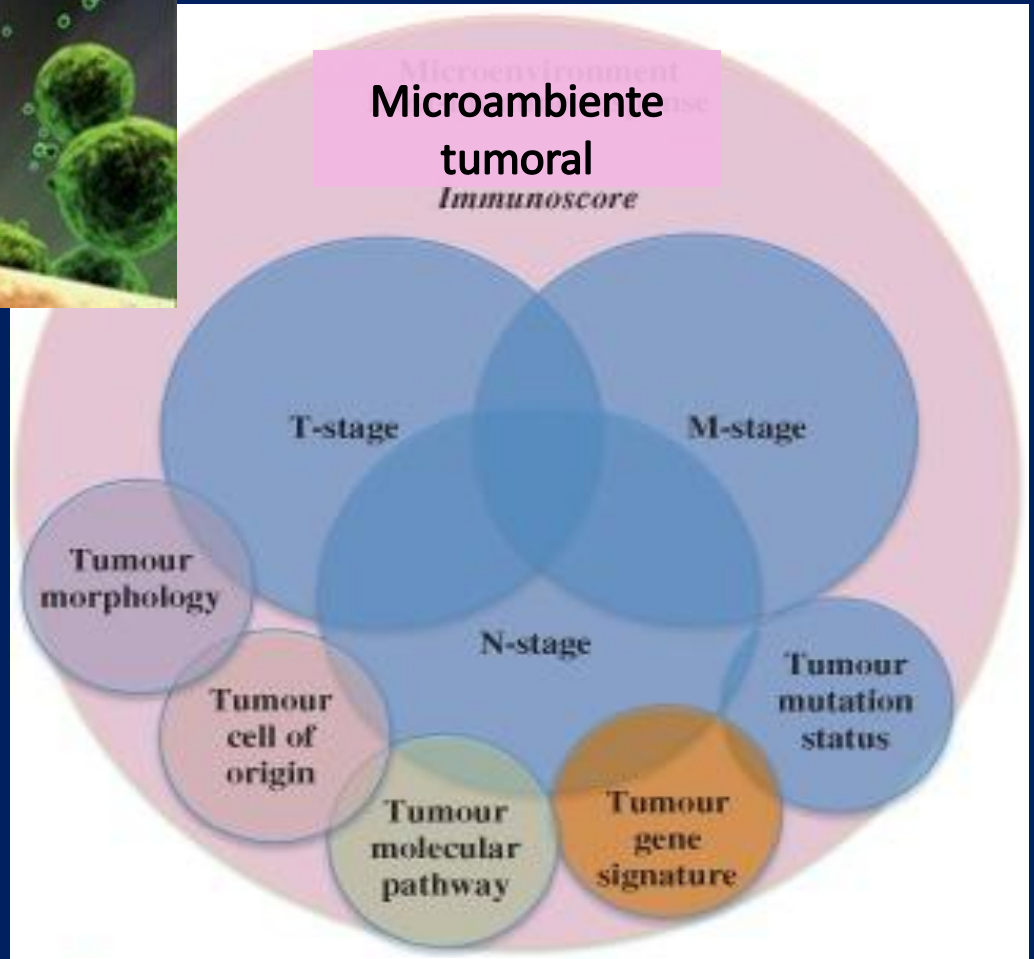


TUMOR →

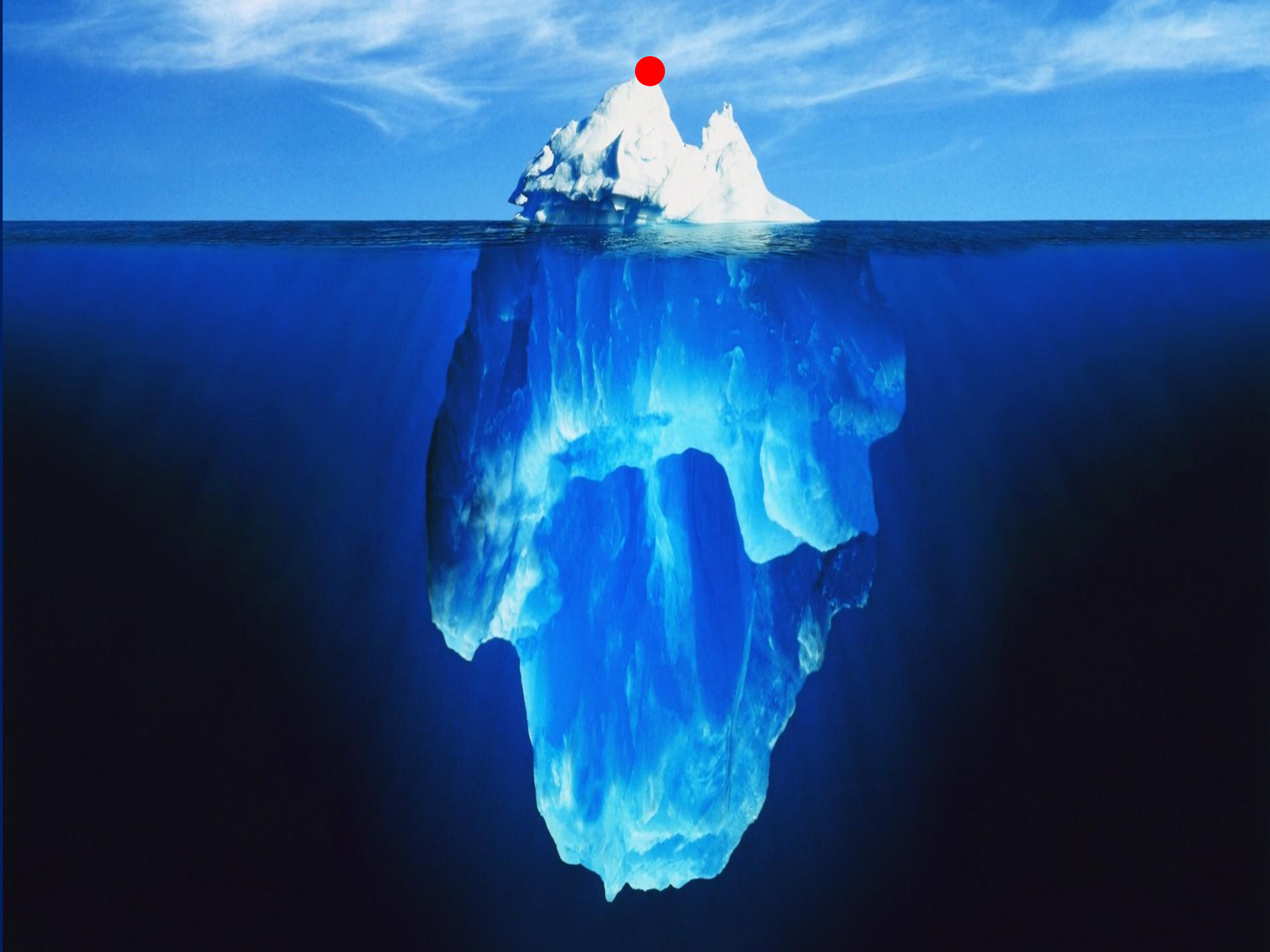


EL “ INMUNOGRAMA” EN EL CANCER

“El parte de guerra” de la interrelación
entre el cáncer y el sistema
inmunitario”



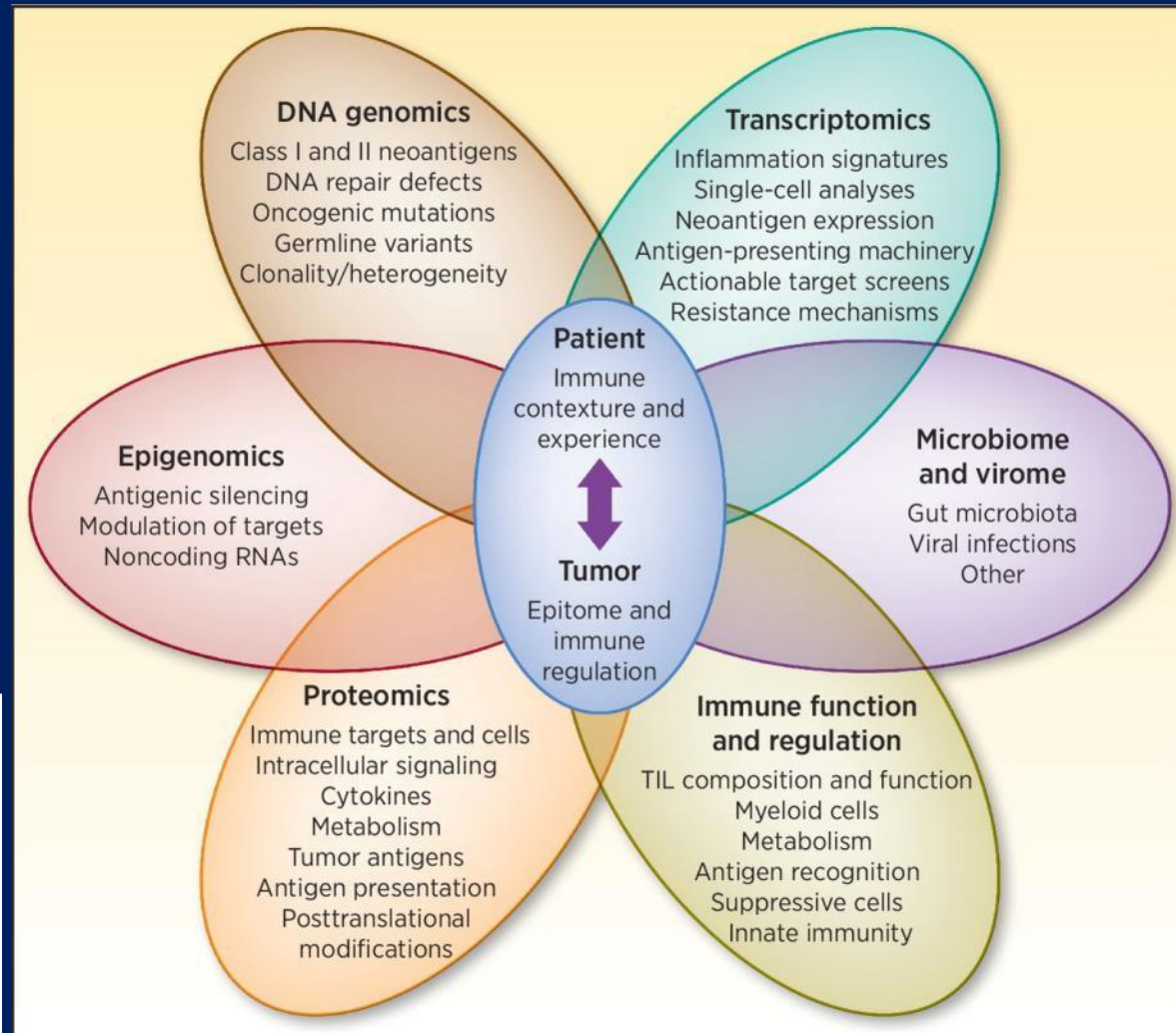
J. Sola*, JA.Ruíz*, A.Moreno **
Laboratorio de Patología Romea *
Unidad de Virología **
Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca



Vista translacional de las complejas interacciones entre el tumor y el sistema inmune



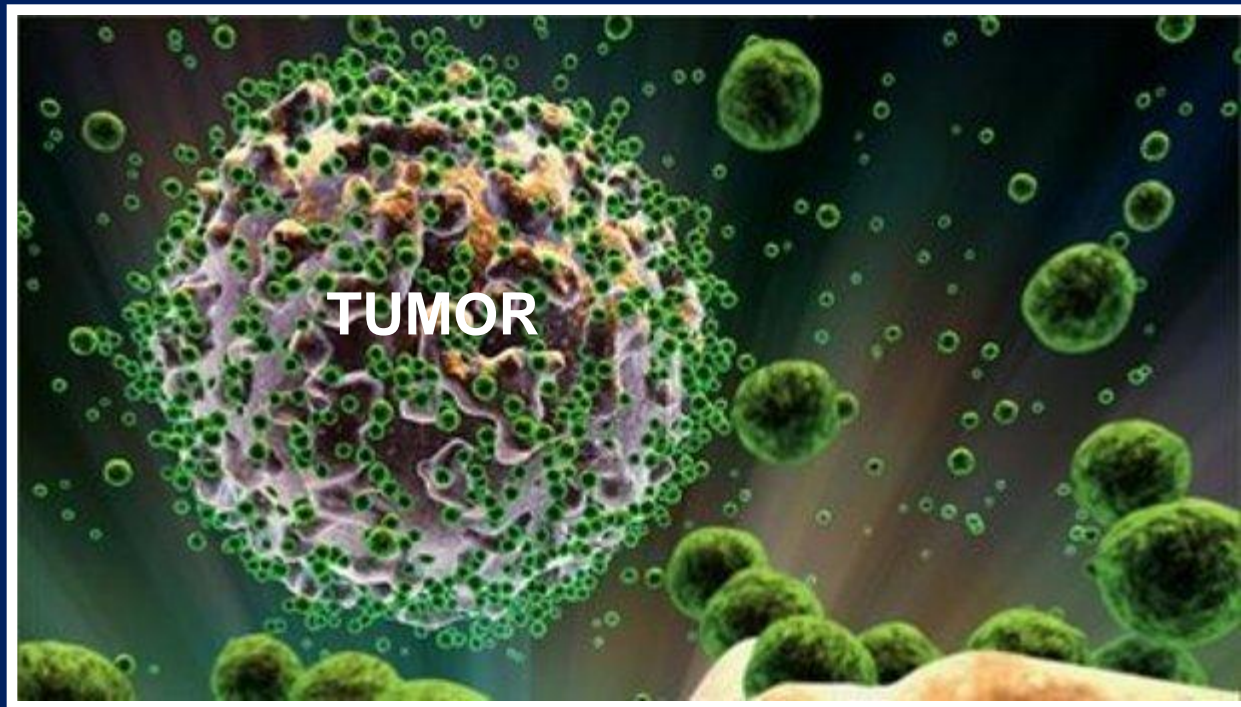
Patólogo Director del
laboratorio de Inmuno-
oncología translacional
Yale University



Clin Cancer Res 2016; 22: 2102
Kurt Schalper

EL SISTEMA INMUNE

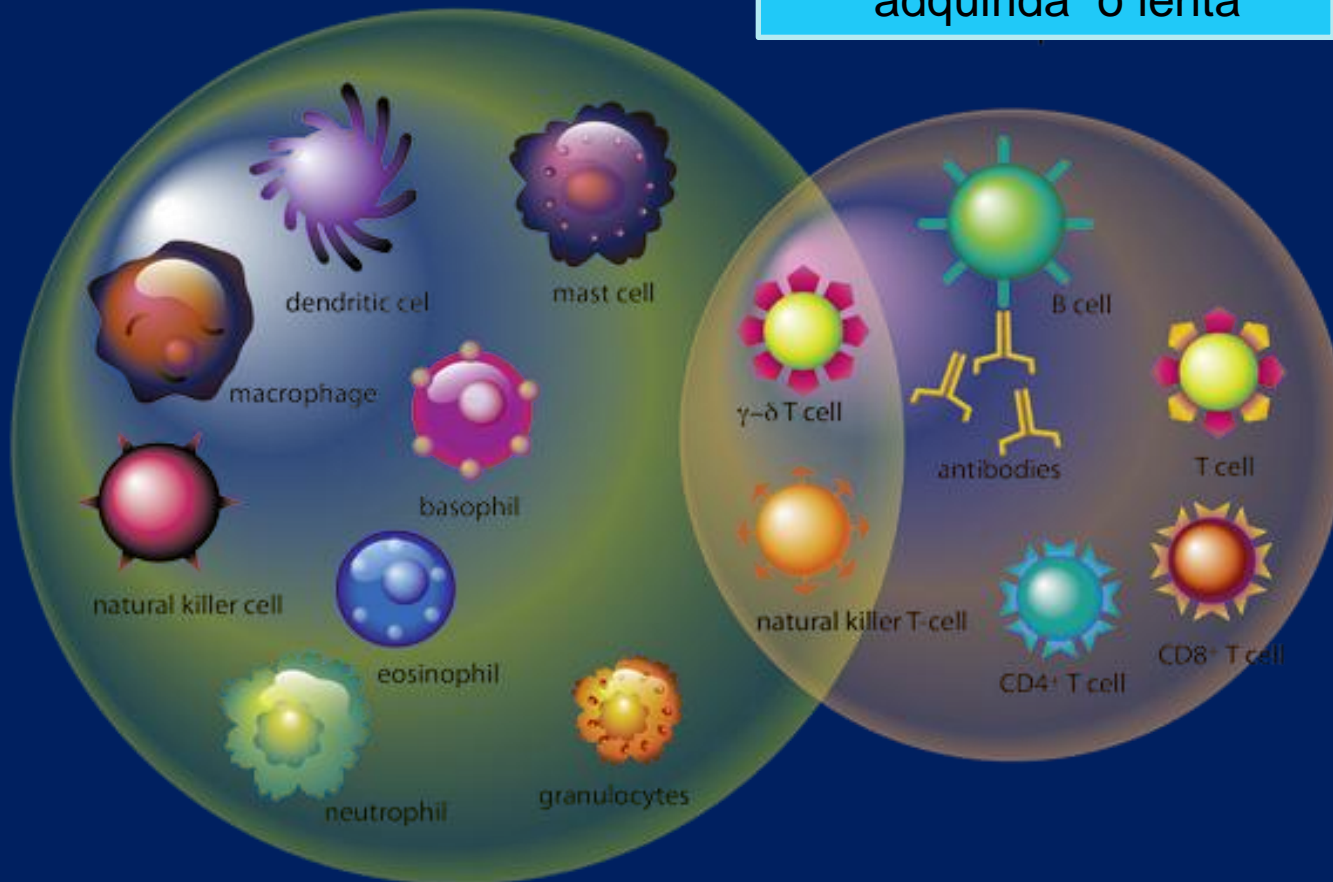
Es una distribución compleja de células y moléculas que preservan la integridad del organismo, eliminando o tolerando todos los elementos perjudiciales, retornando el sistema a su estado basal



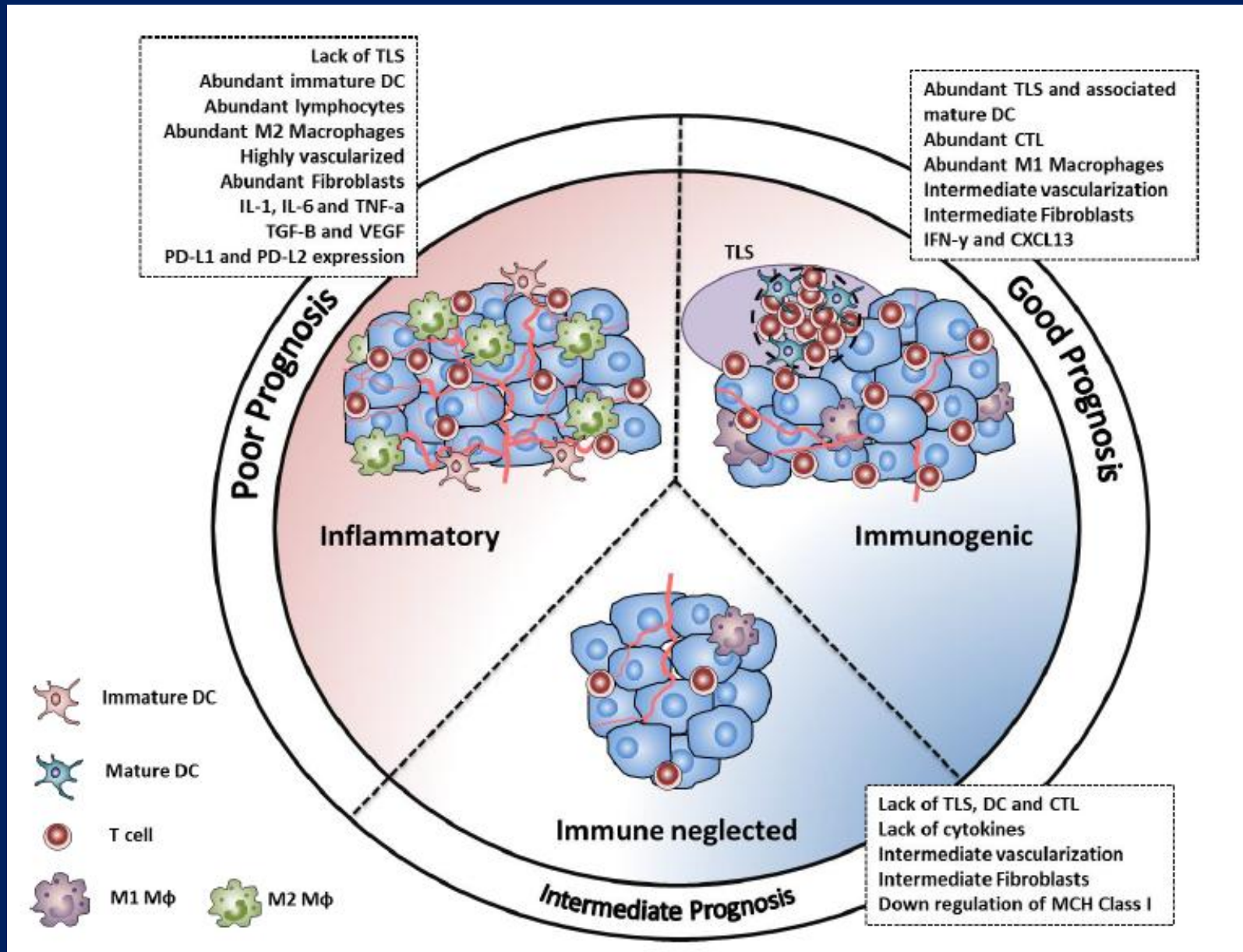
EL SISTEMA INMUNE

Respuesta inmune
innata o rápida

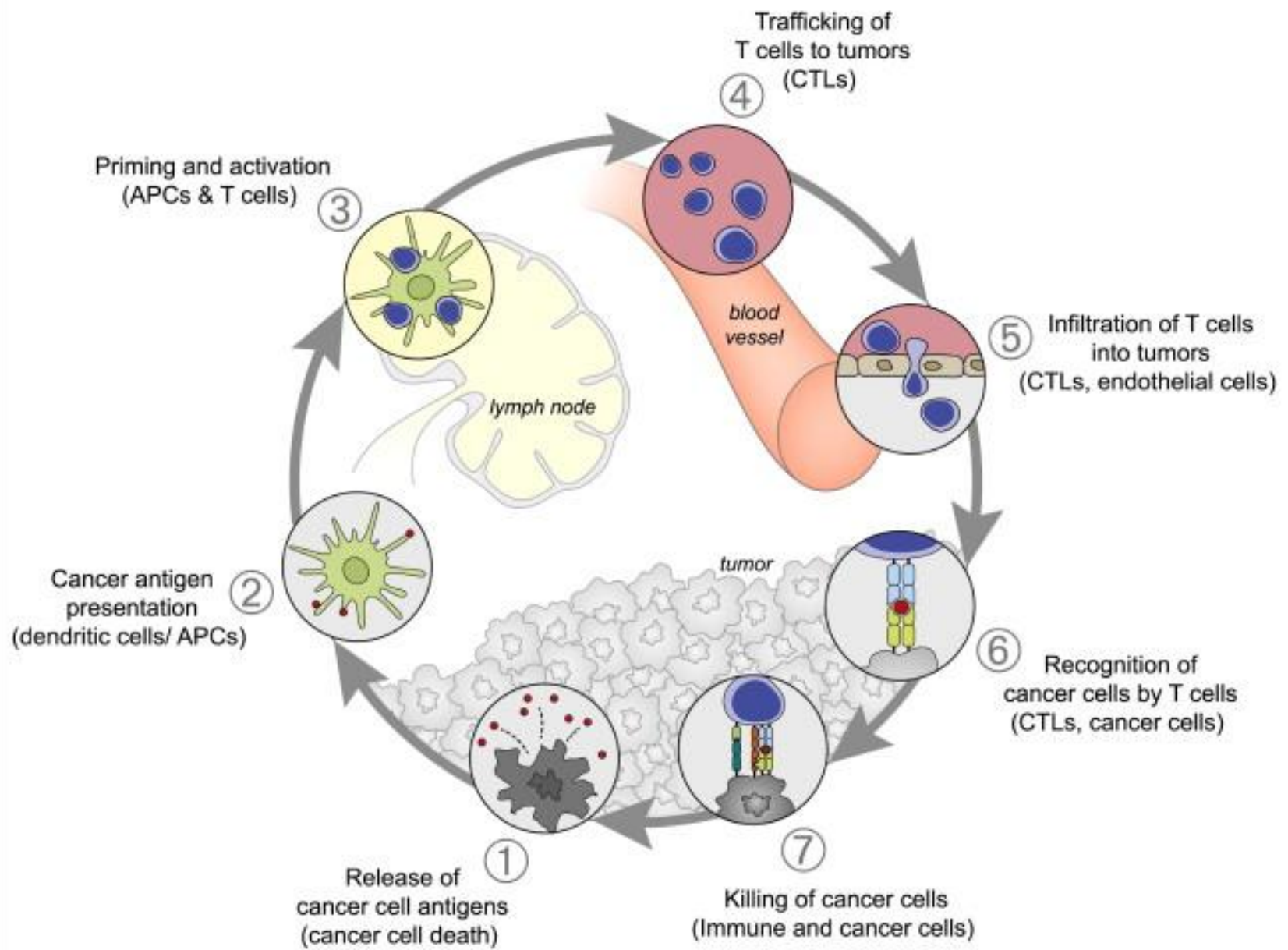
Respuesta inmune
adquirida o lenta



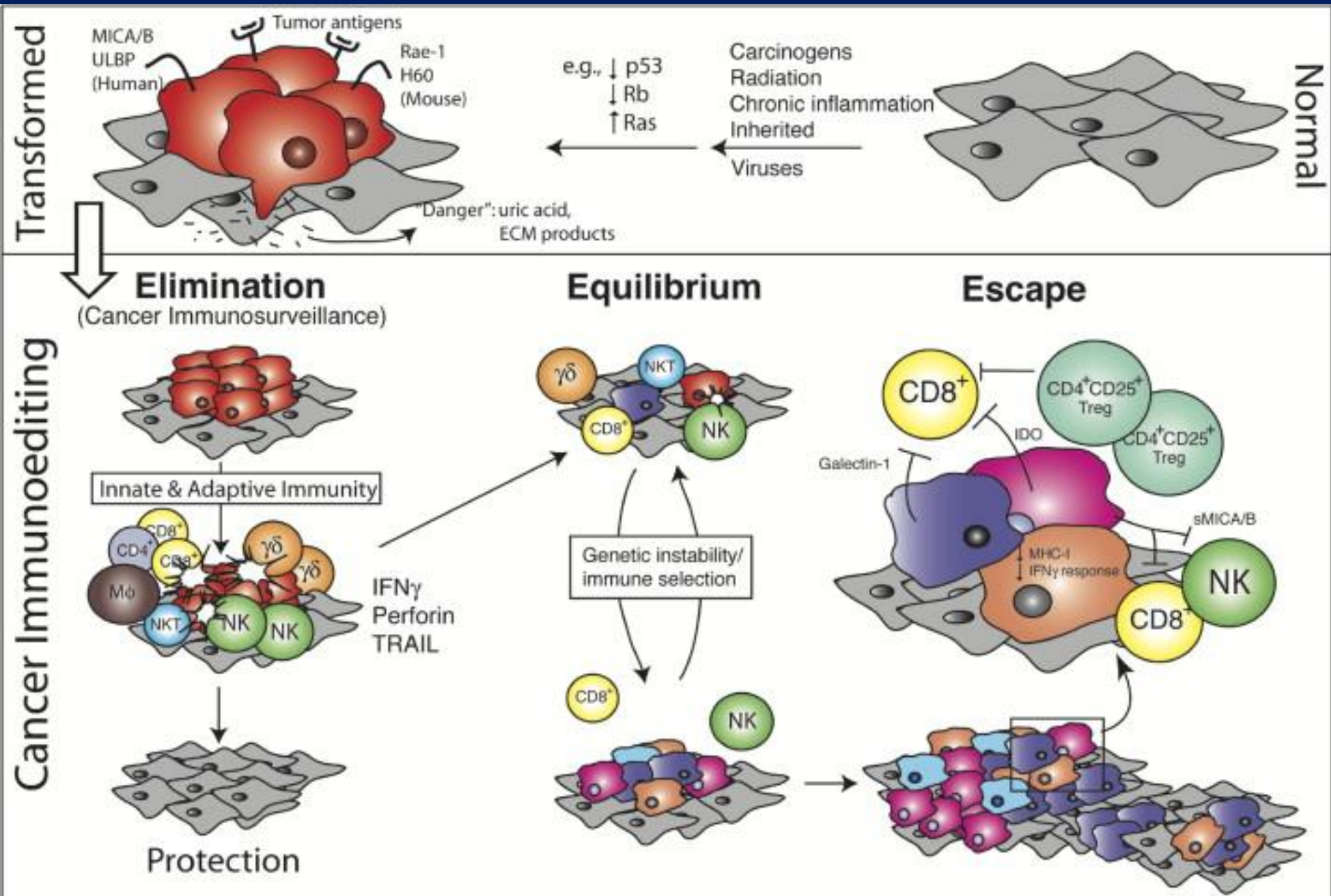
Clasificación inmunógena tumoral



EL CICLO INMUNE DEL CANCER



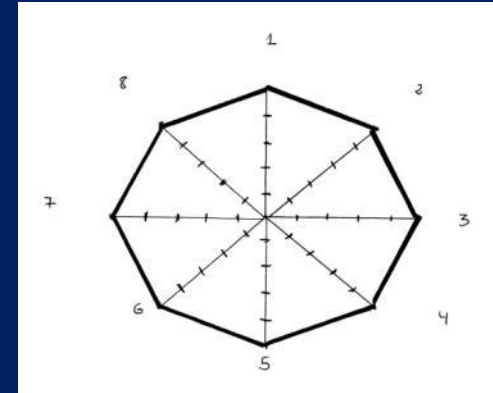
Inmunoección tumoral



The Cancer Immunogram

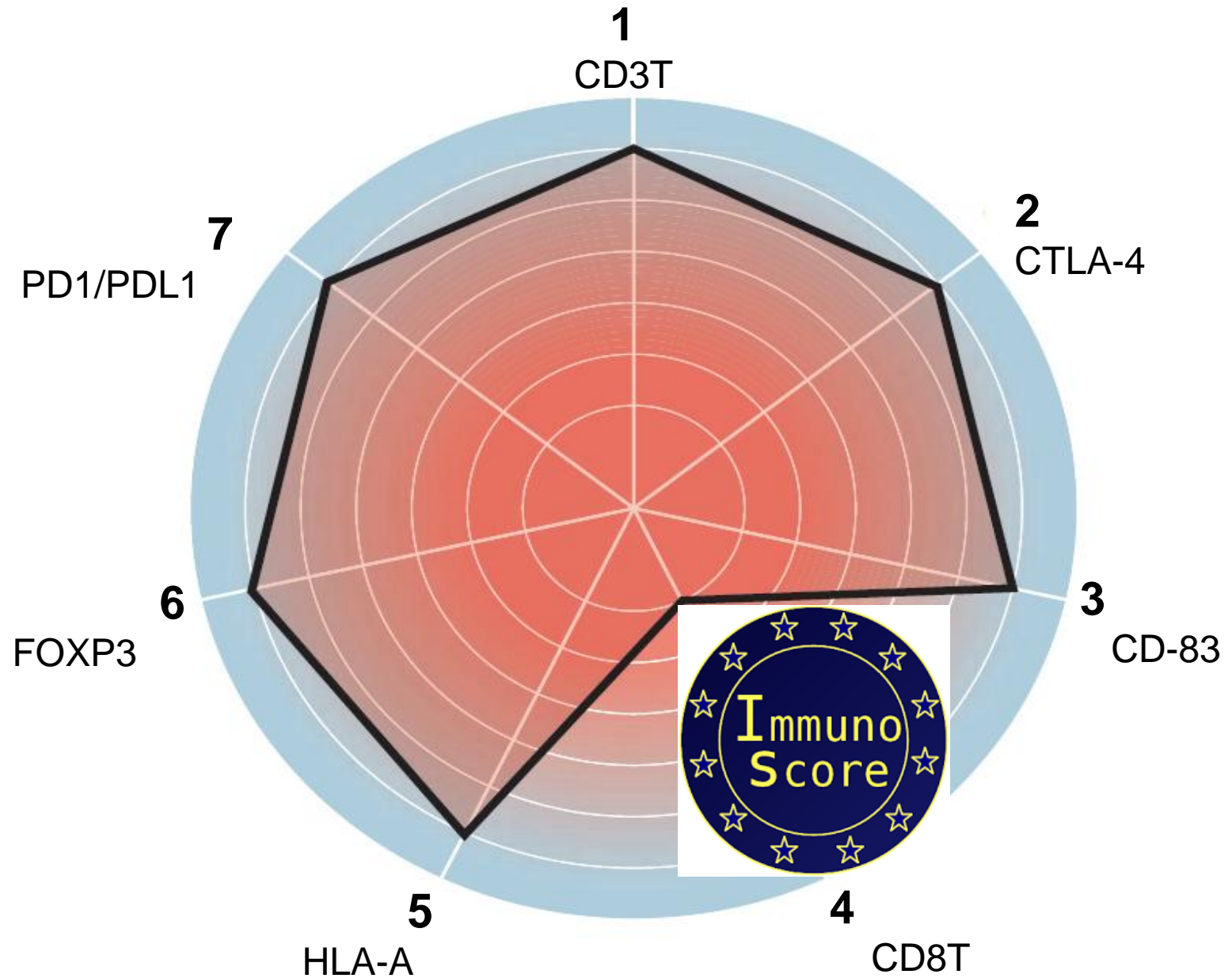
Cristiam V. Blank et al.

Science 2016: 352;658



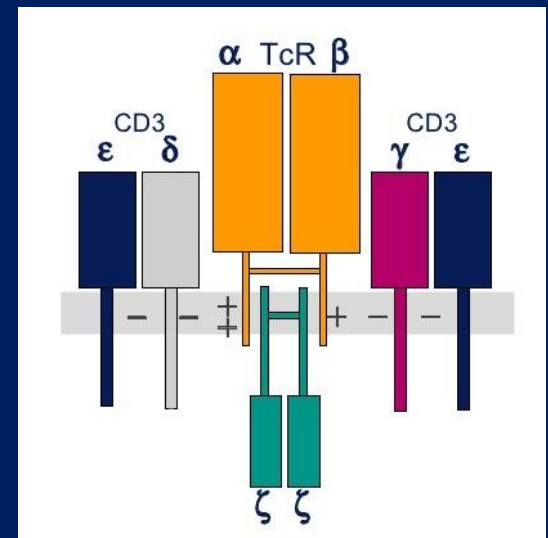
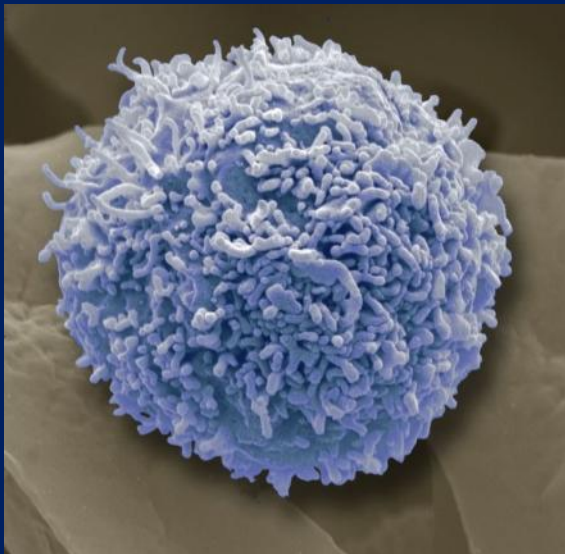
EL INMUNOGRAMA es la representación gráfica de un entramado celular que ayuda a describir la interacción entre el cáncer y el sistema inmune de forma personalizada

Inmunograma



LINFOCITO CD3 T

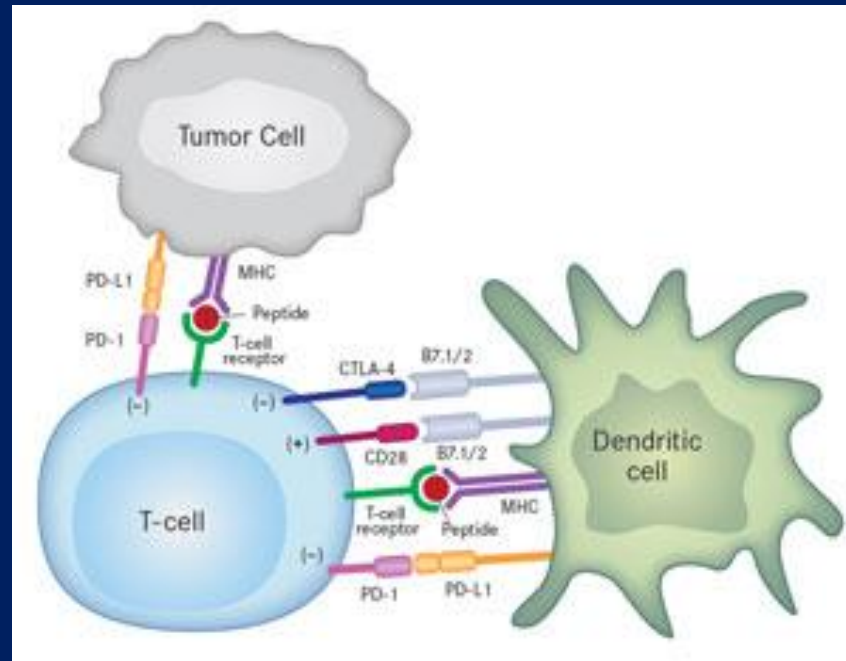
Presenta un correceptor que ayuda a activar tanto las células T citotóxicas (CD8+ nativas) como a las células T auxiliaadoras (CD4+ nativas). Esta compuesto por una proteina compleja integrada por 4 cadenas distintas que se asocian a una molecular conocida como receptor T celular (TCR) formando el complejo CD3-TCR.



CTLA-4 (CD 152)

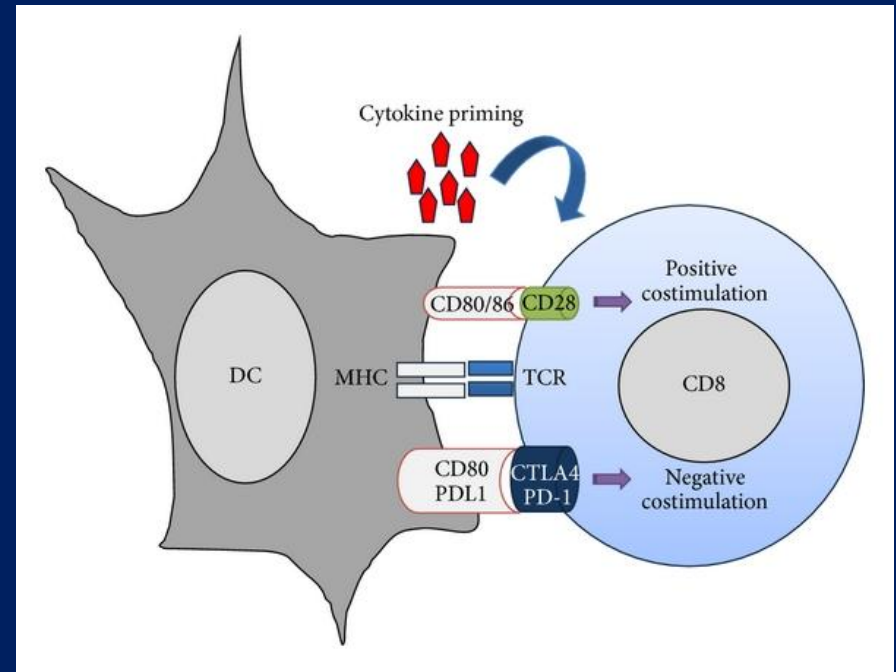
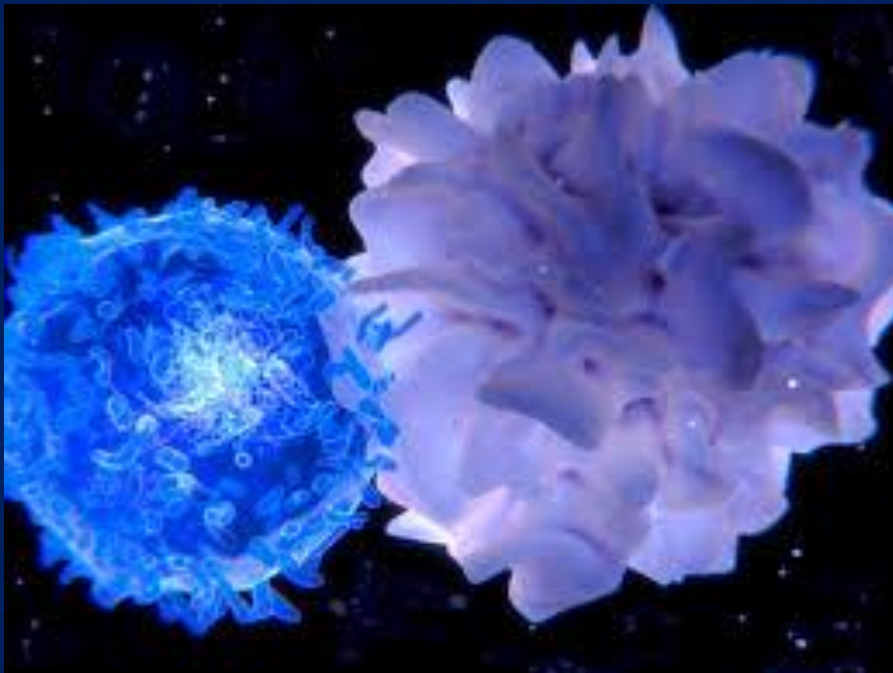
(Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico)

Es una proteína expresada en la mayoría de los linfocitos activados (antígenos tumorales), regulando la hemostasia, la tolerancia periférica inmunológica inhibiendo la activación de los linfocitos T. Cuando esta proteína se une a otra llamada B7, impide que las células T destruyan las células cancerosas)



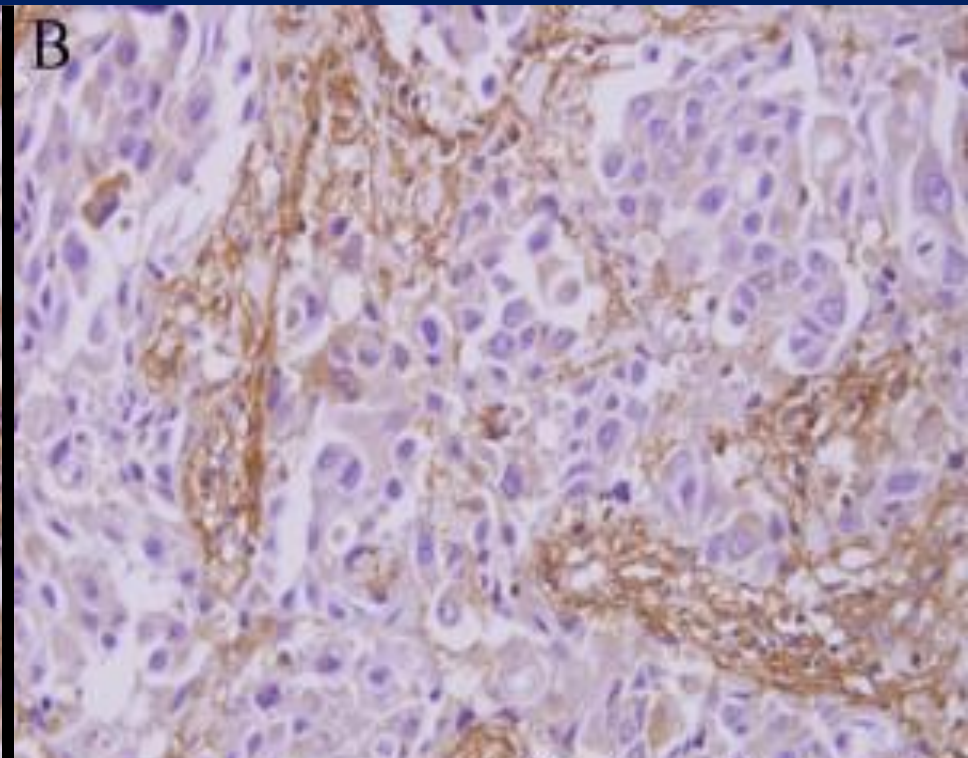
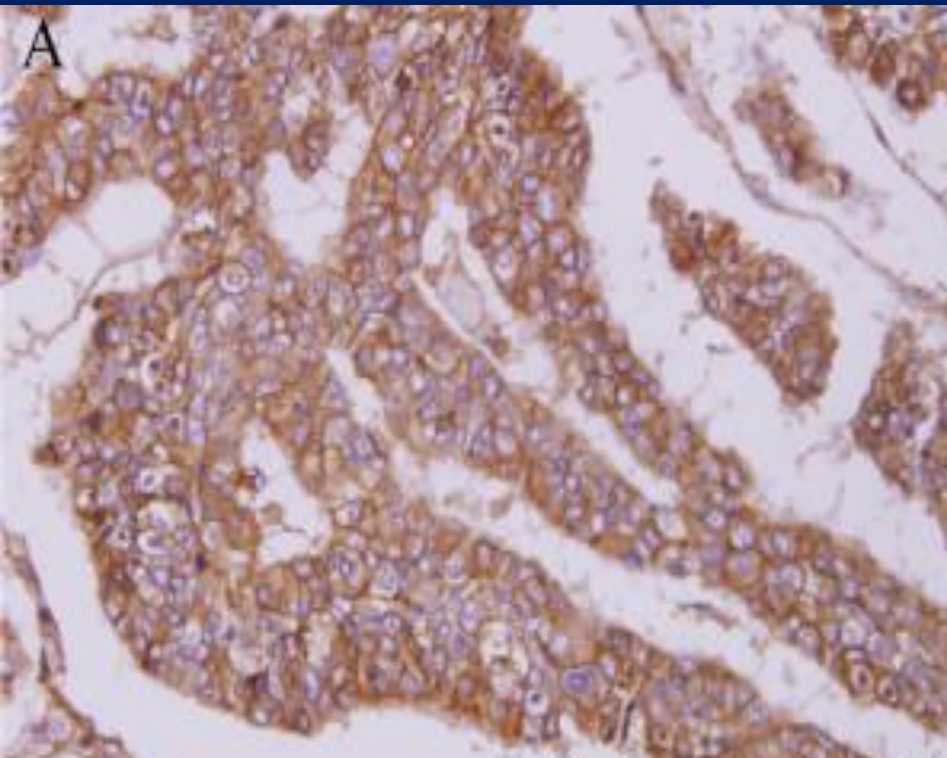
CELULAS DENDRITICAS PRESENTADORAS DE ANTIGENOS (CD83)

Estas células capturan y procesan los antígenos tumorales y los presentan a los linfocitos T a través de los receptores TCR



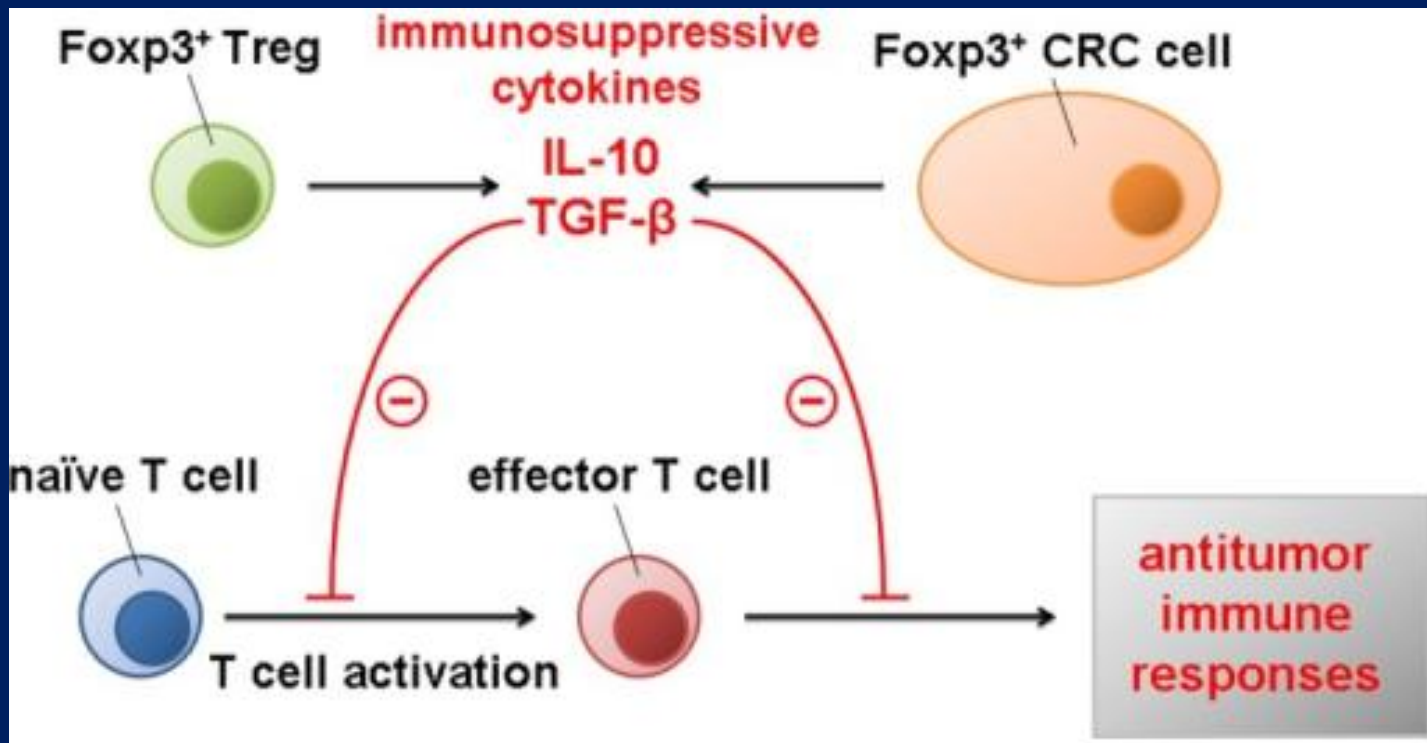
HLA-A Clase I

Presente en las células tumorales siendo uno de los sitios cruciales donde los linfocitos T citotóxicos pueden reconocer los antígenos específicos tumorales

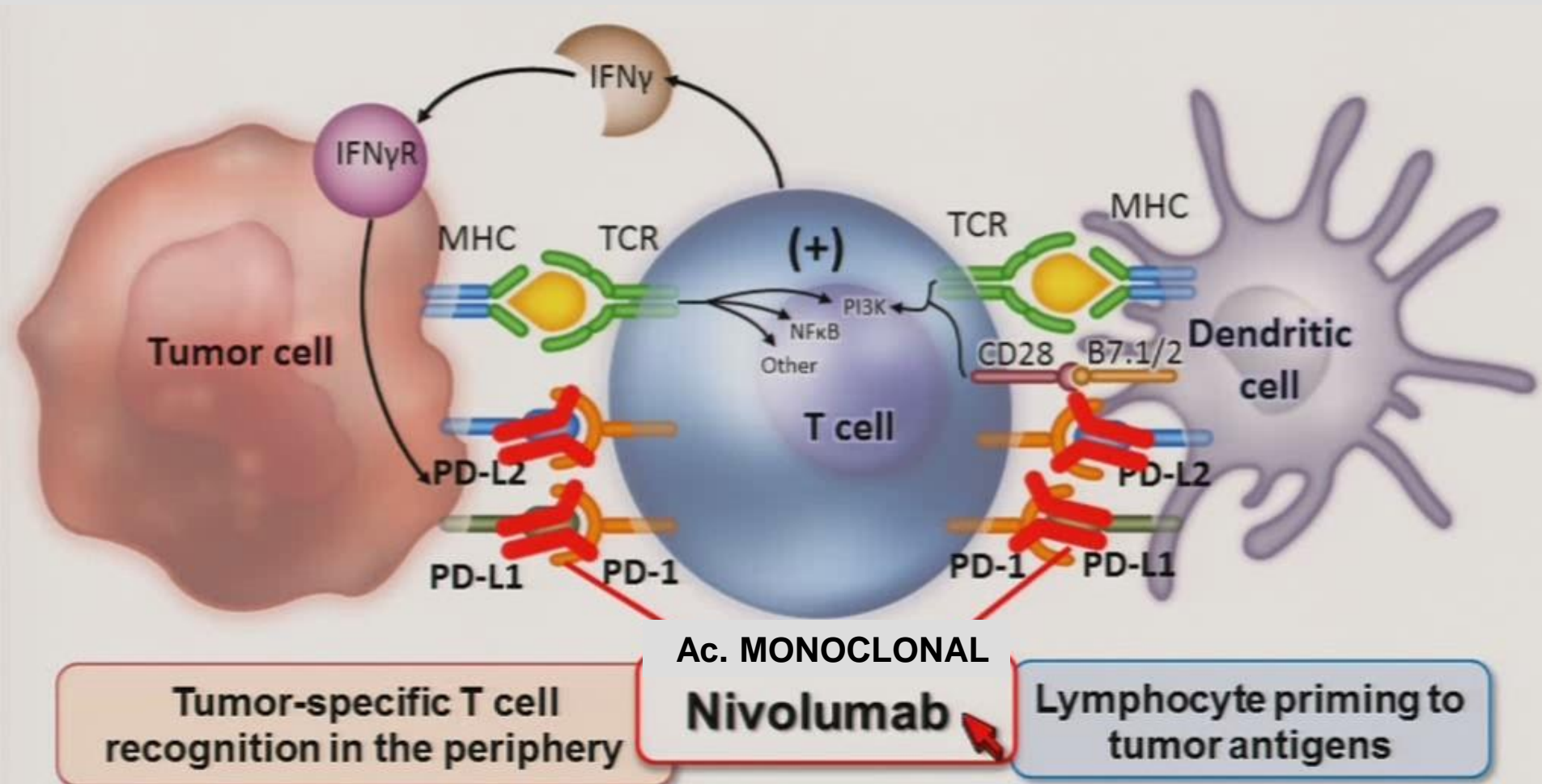


FOXP3

Es un factor regulador de transcripción que participa directamente en la función de las células reguladoras CD4T. Es el “gran maestro” controlador del desarrollo y función de las células reguladoras



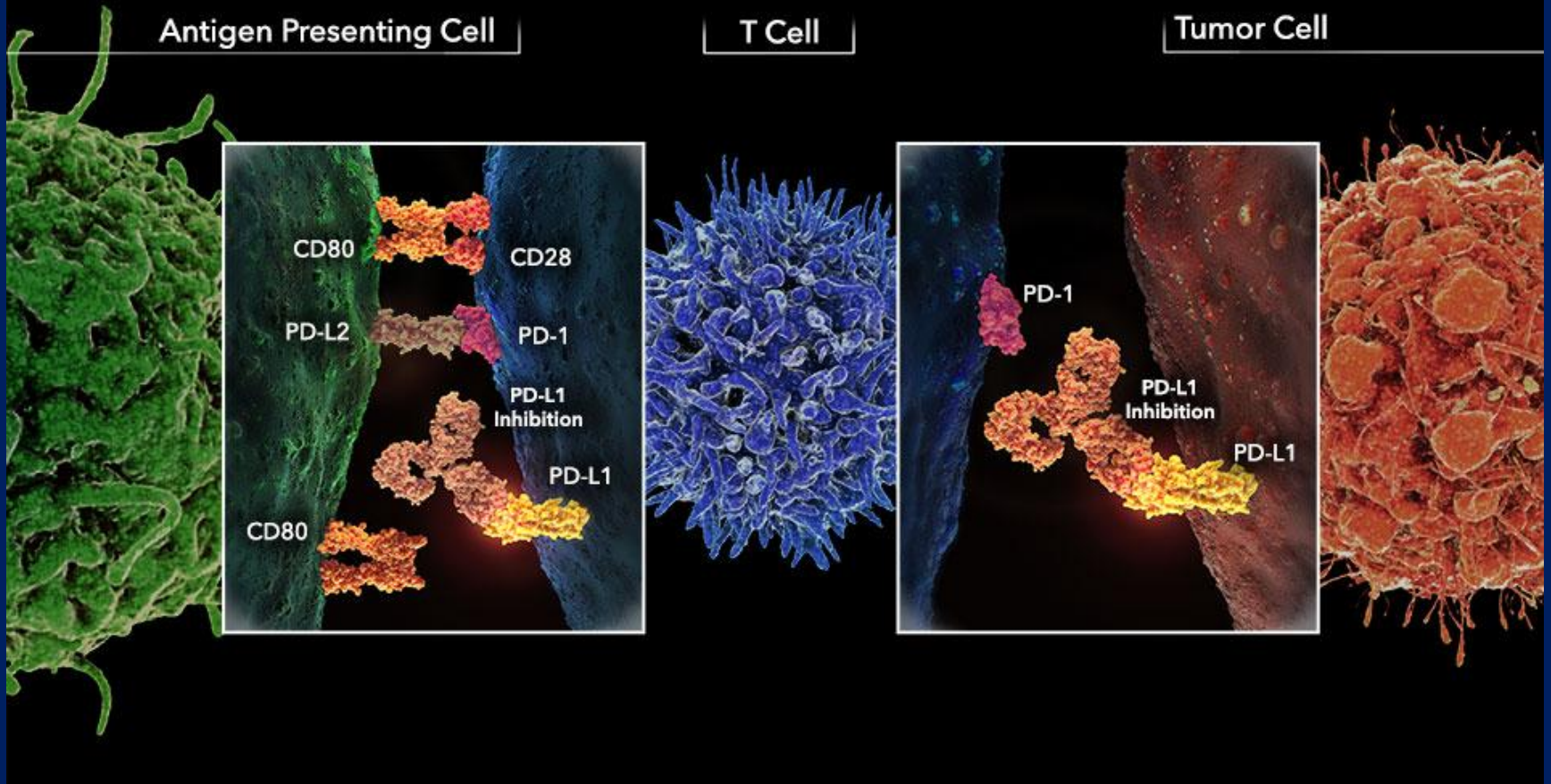
Papel de la vía PD-1 / PDL-1 en la supresión de la inmunidad antitumoral



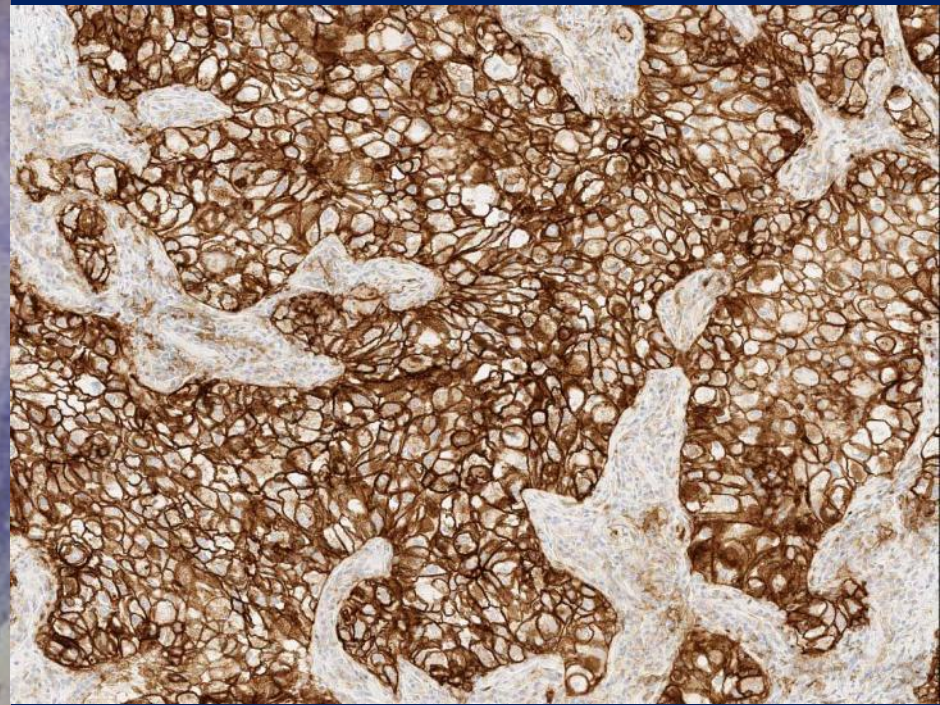
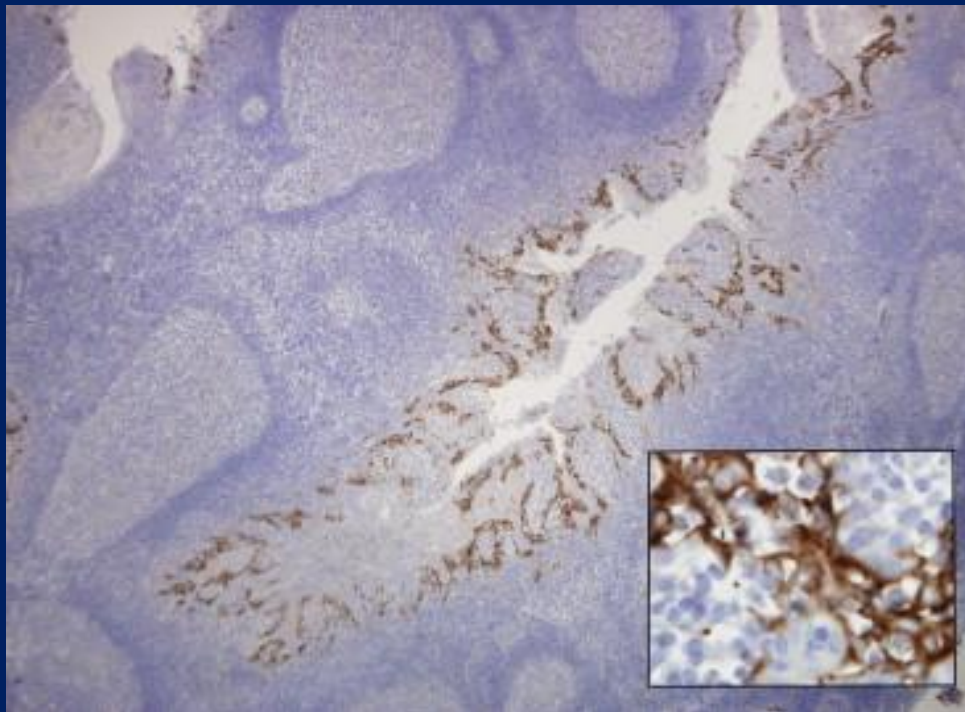
Antigen Presenting Cell

T Cell

Tumor Cell



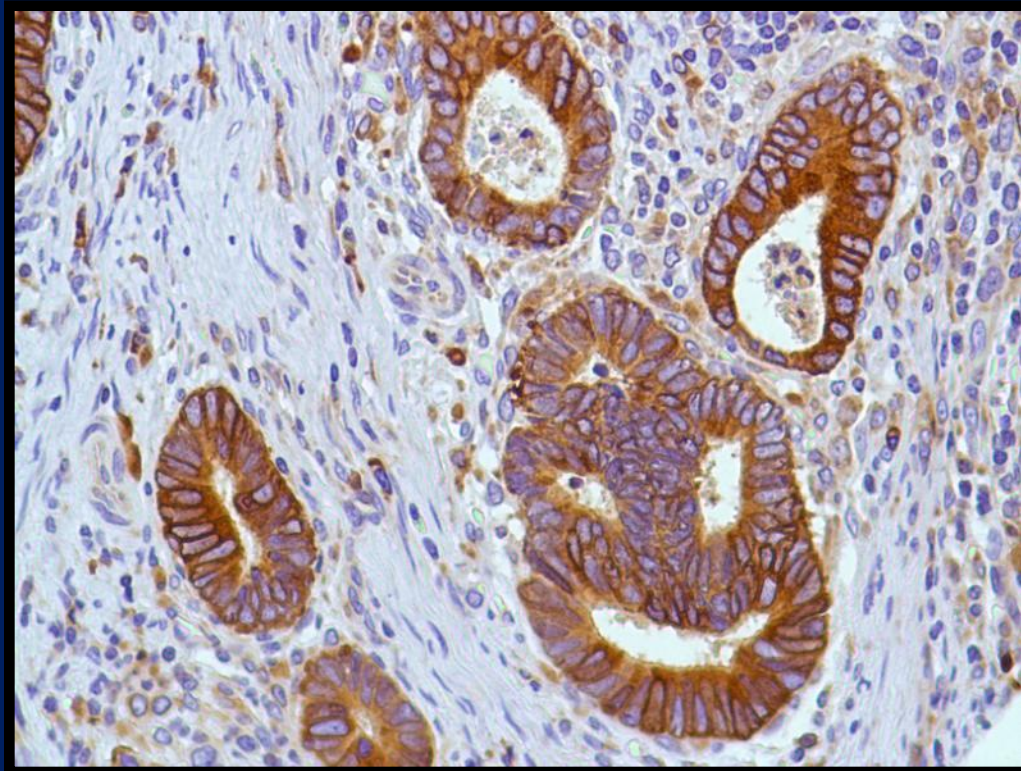
Vía señalización PD-1: PD-L1



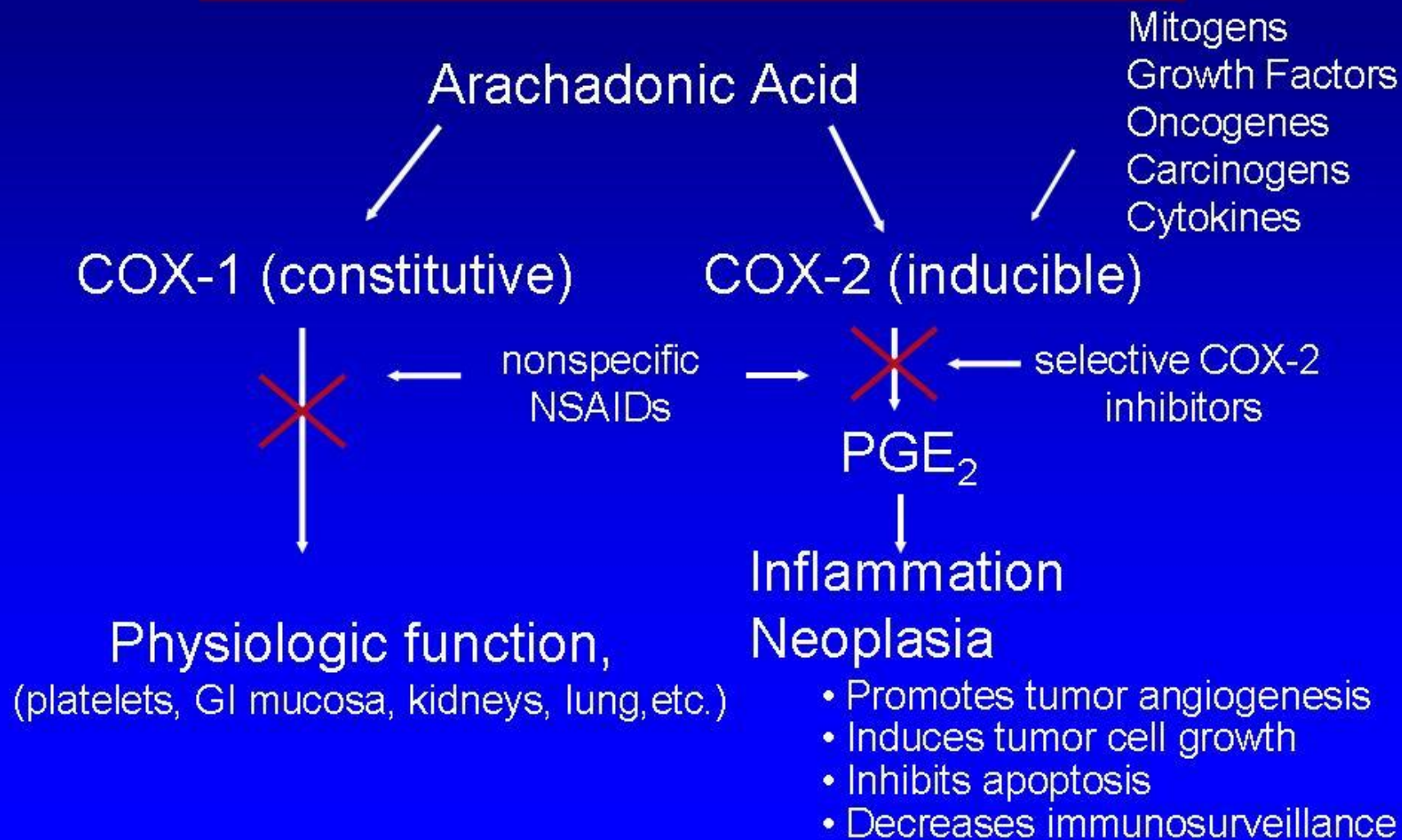
PDL1 + > 5% de las células teñidas

COX-2 (SP21)

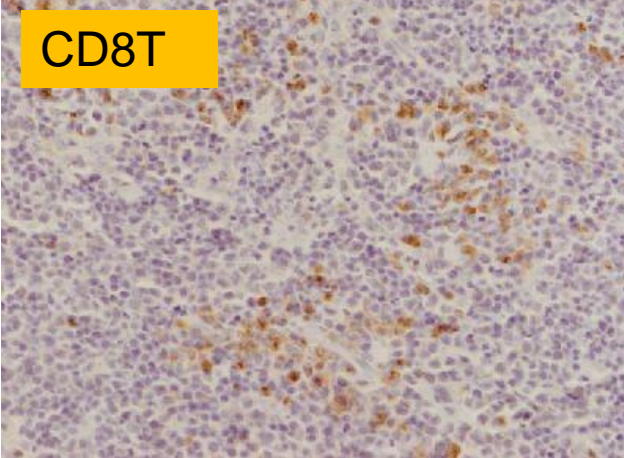
Es un enzima que permite al organismo producir prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Es una proteína de membrana que es inhibida por los antiinflamatorio no esteroideos



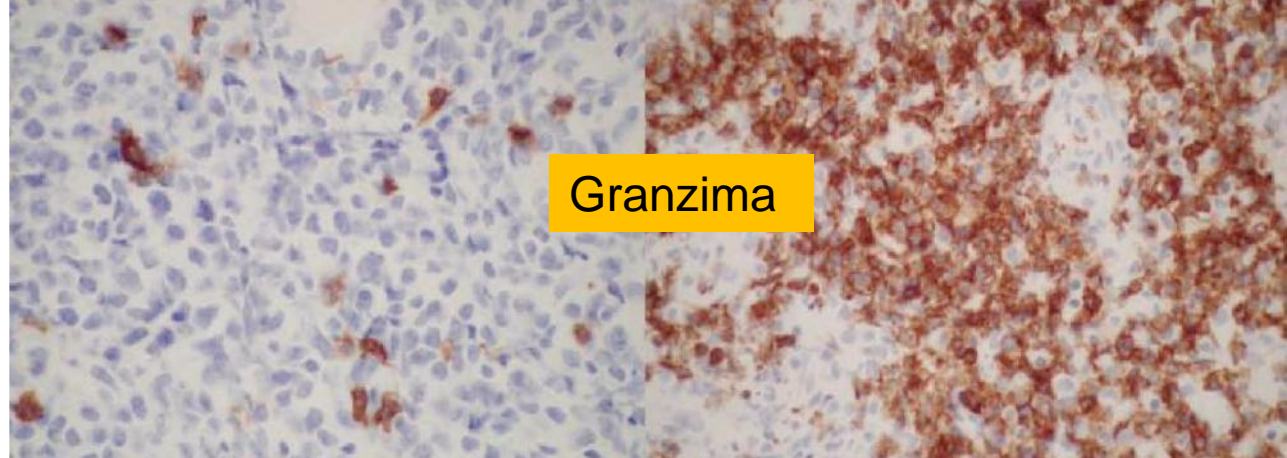
Cyclo-oxygenase (COX) Pathways



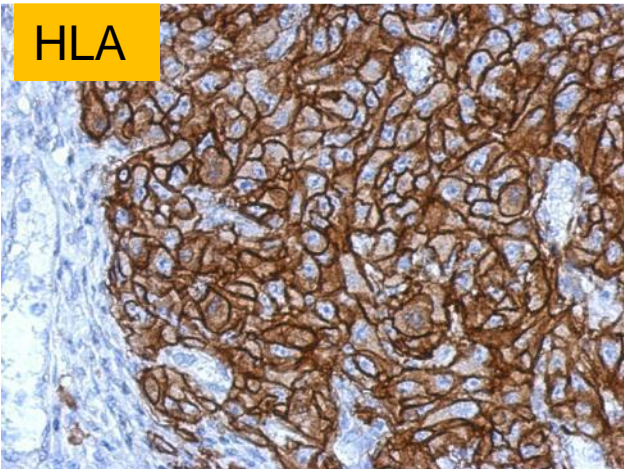
CD8T



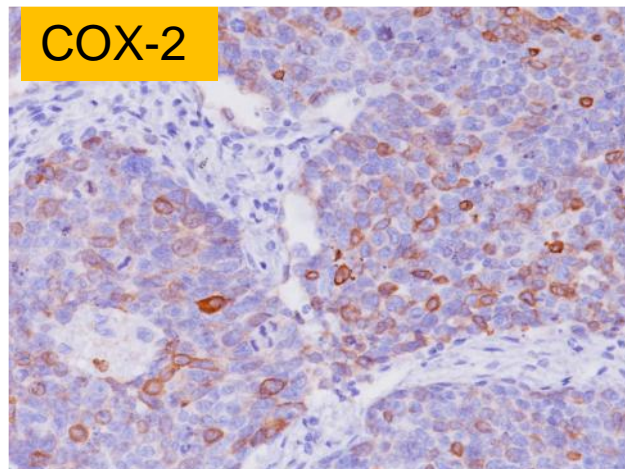
Granzima



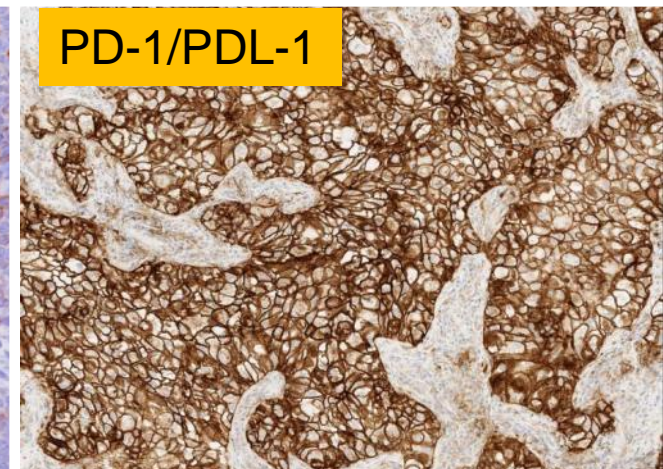
HLA



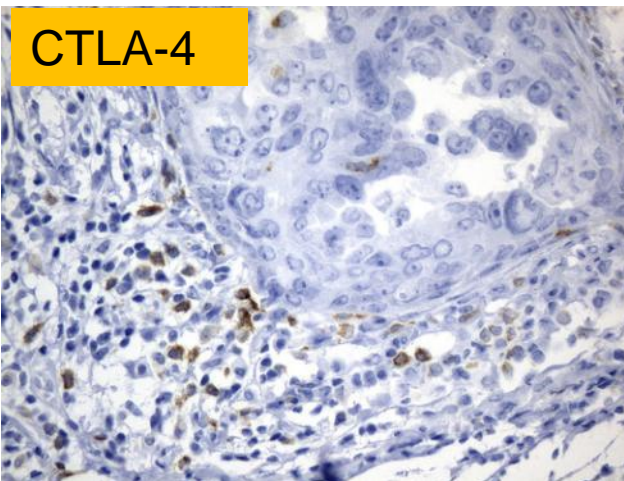
COX-2



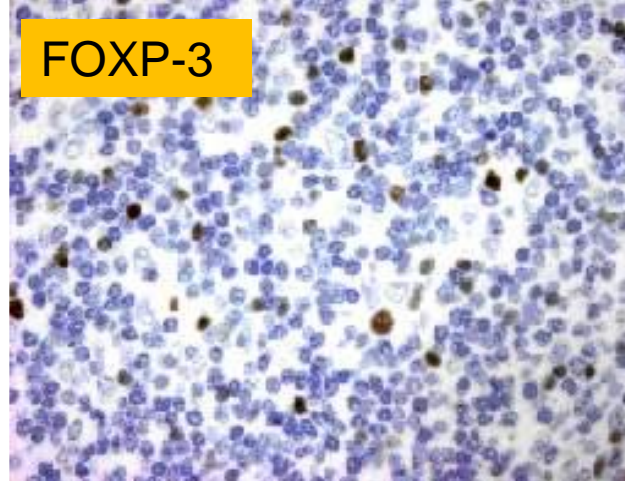
PD-1/PDL-1



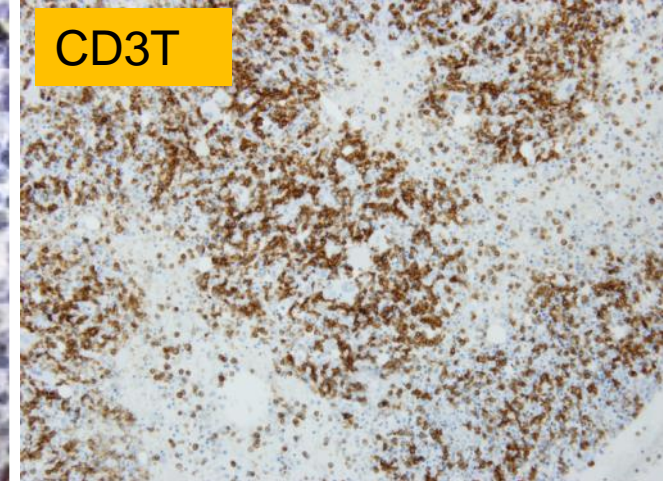
CTLA-4



FOXP-3

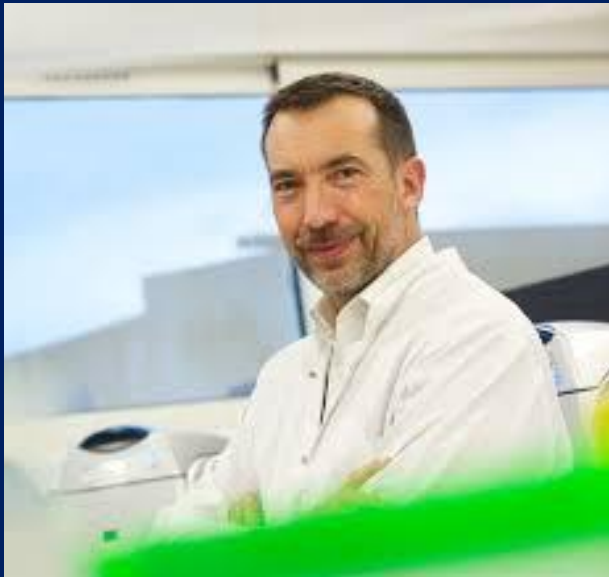


CD3T





JEROME GALON



Director del INSERM
Laboratorio de Inmunología
Integrada en Cáncer, Centro
de Investigación Cordelier,
París.

Biólogo- Inmunólogo. (1967
Besancon, Francia)

Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome

Jérôme Galon,^{1*†} Anne Costes,¹ Fatima Sanchez-Cabo,² Amos Kirilovsky,¹ Bernhard Mlecnik,² Christine Lagorce-Pagès,³ Marie Tosolini,¹ Matthieu Camus,¹ Anne Berger,⁴ Philippe Wind,⁴ Franck Zinzindohoué,⁵ Patrick Bruneval,⁶ Paul-Henri Cugnenc,⁵ Zlatko Trajanoski,² Wolf-Herman Fridman,^{1,7} Franck Pagès^{1,7†}

29 SEPTEMBER 2006 VOL 313 SCIENCE www.sciencemag.org

Quantification of immune cell densities (n=415 Patients, 6640 IHC) revealed the major positive role of cytotoxic and memory T cells for patient's survival

The foundation a new concept

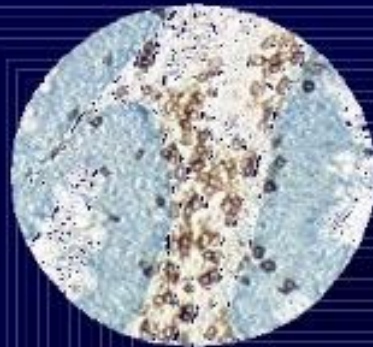
Immune contexture

Immunoscore

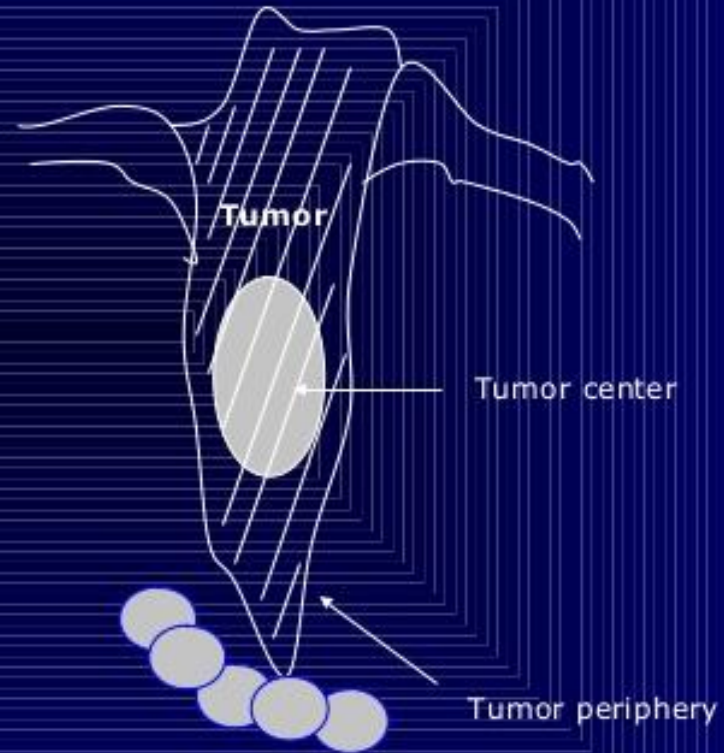
La base del inmunoscore

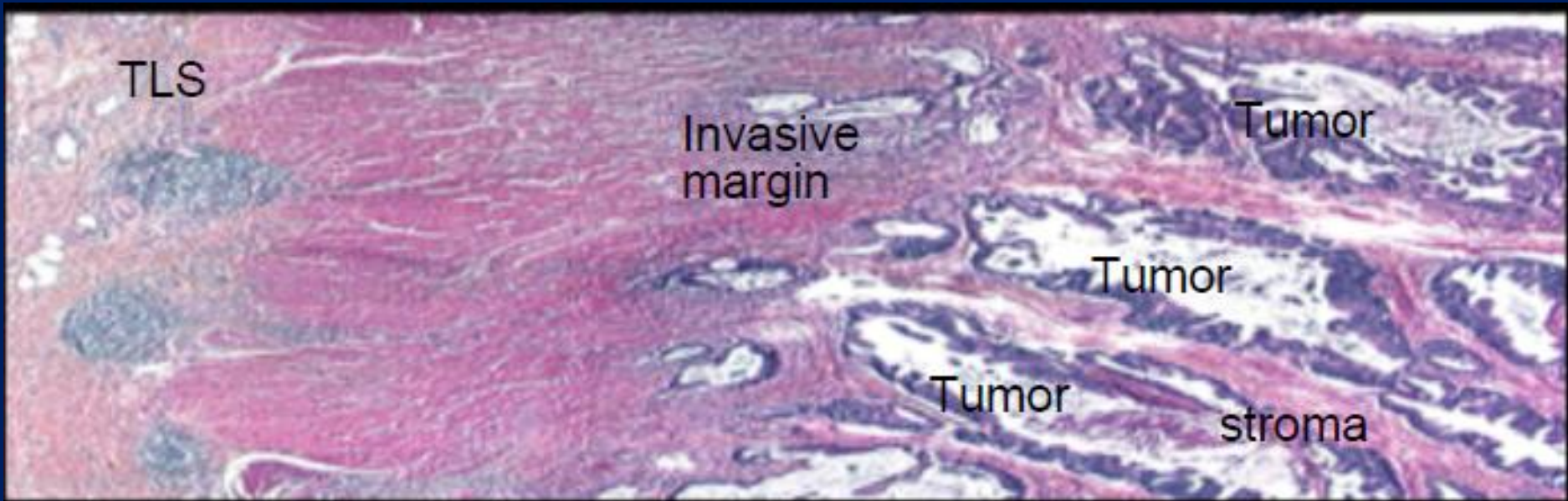


H&E sections



IHC which shows the tumor (cyan) and the T cell with the CD3 (brown)





TLS

Invasive
margin

Tumor

Tumor

Tumor

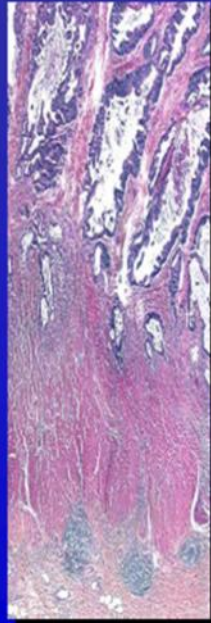
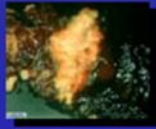
stroma

CONTEXTURA INMUNE

Immune cells are present within solid tumors

(colorectal, prostate, breast, kidney, bladder, ovarian, mélanoma,.....)

ex: colorectal cancer

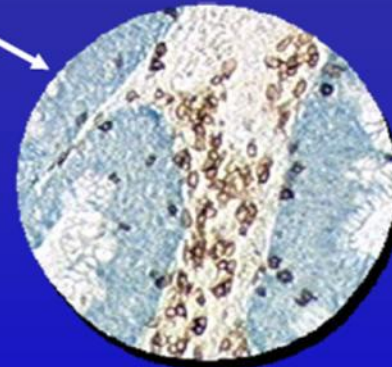
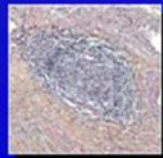
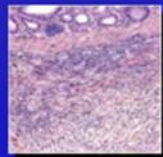
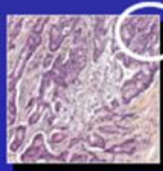


H&E sections

tumor

invasive
margin

at
distance



CD3 T cells (brown)
tumor cells (blue)

Lymphoid islets

2/30

Se define como el tipo, densidad, localización y orientación funcional del sistema inmune adaptativo/adquirido que infiltra las distintas zonas de la tumoración

LIT (CONTAJE) 400X

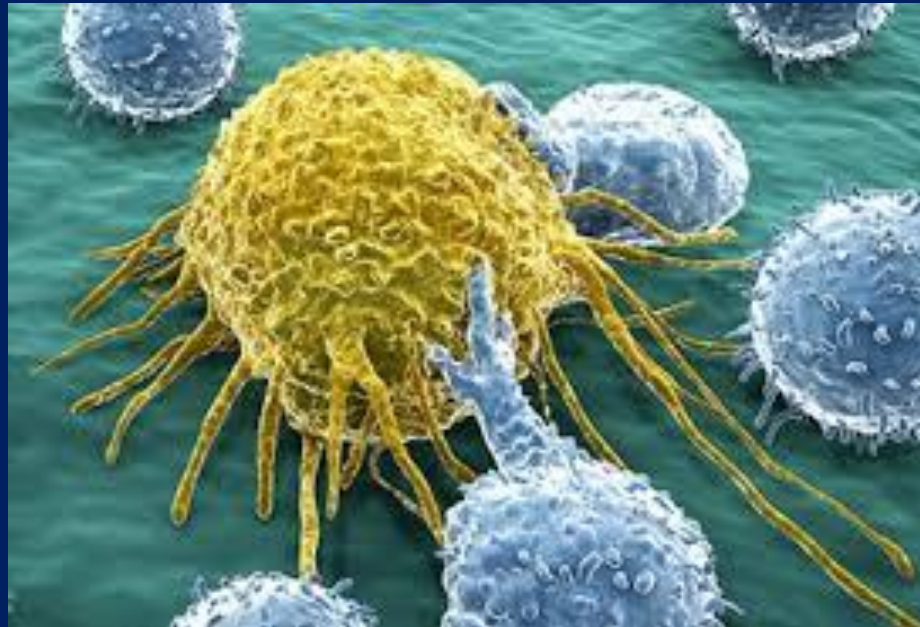
0: NEGATIVO

1+: LEVE (< 30%)

2+: MODERADO (30-60%)

3+: INTENSO (> 60%) → Alto

} Bajo



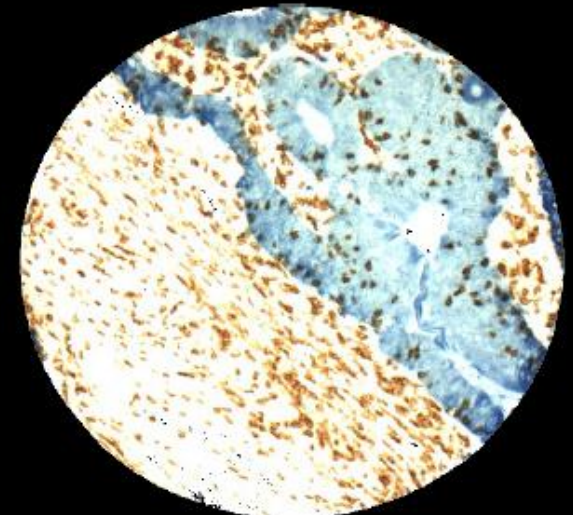
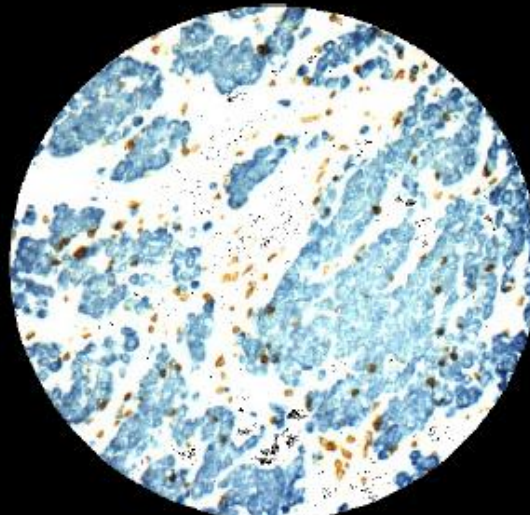
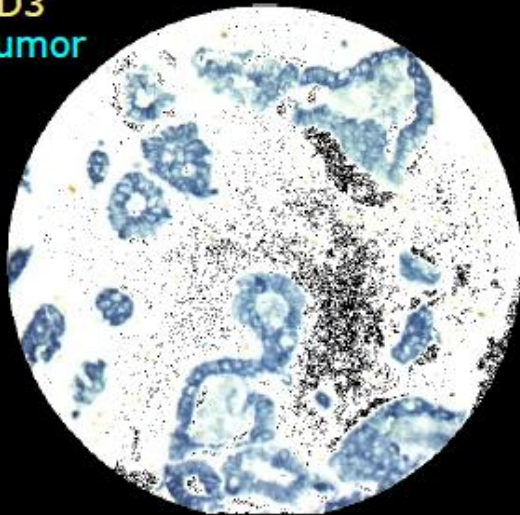
Inmunoscore

Débil

Moderado

Intenso

CD3
Tumor



Immunoscore Im0
CD3/CD8

Im2

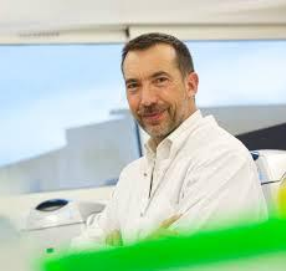
Im4

Centro/Margen

Supervivencia < 2 años

4,9 años

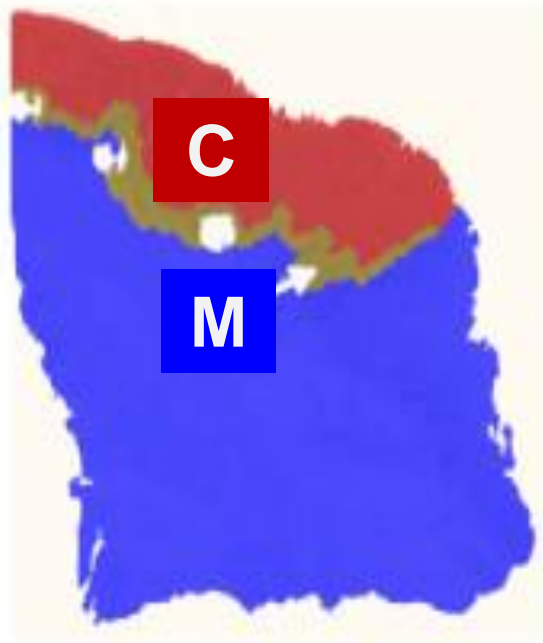
> 15 años



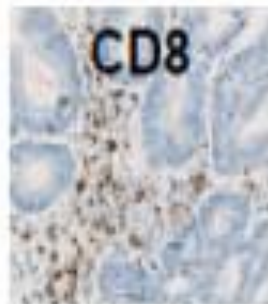
Score Inmunológico

“Inmunoscore”

Regiones tumorales (CyM)



Inmunotinción



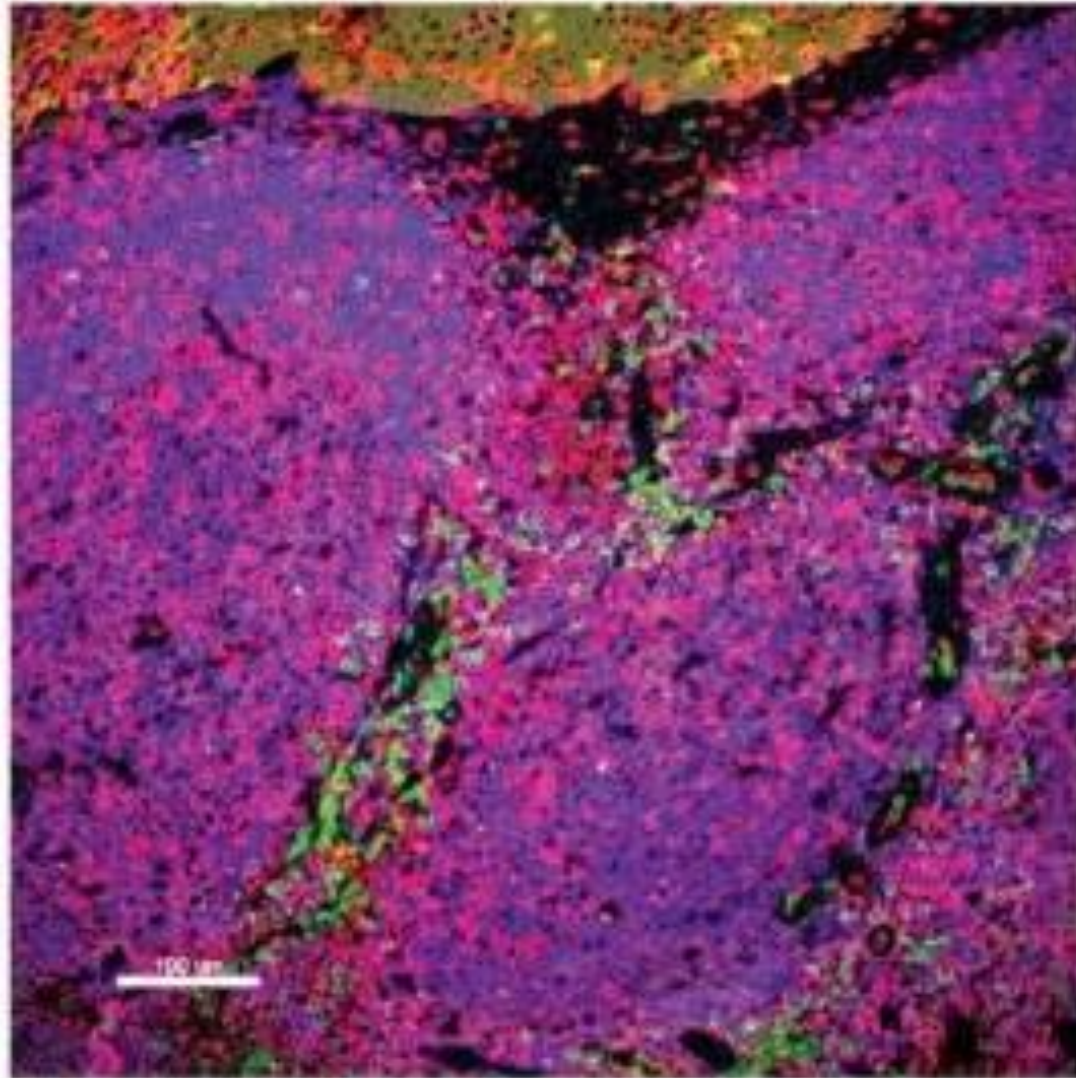
Inmunoscore (CyM)

Hi	Hi	Hi	Hi	14
Hi	Hi	Hi		13
Hi	Hi			12
Hi				11
				10

J Natl Cancer 2015

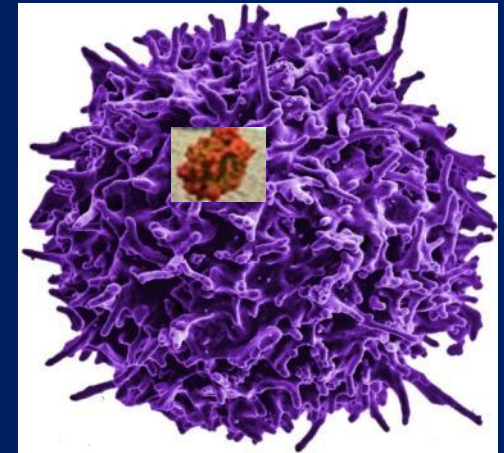
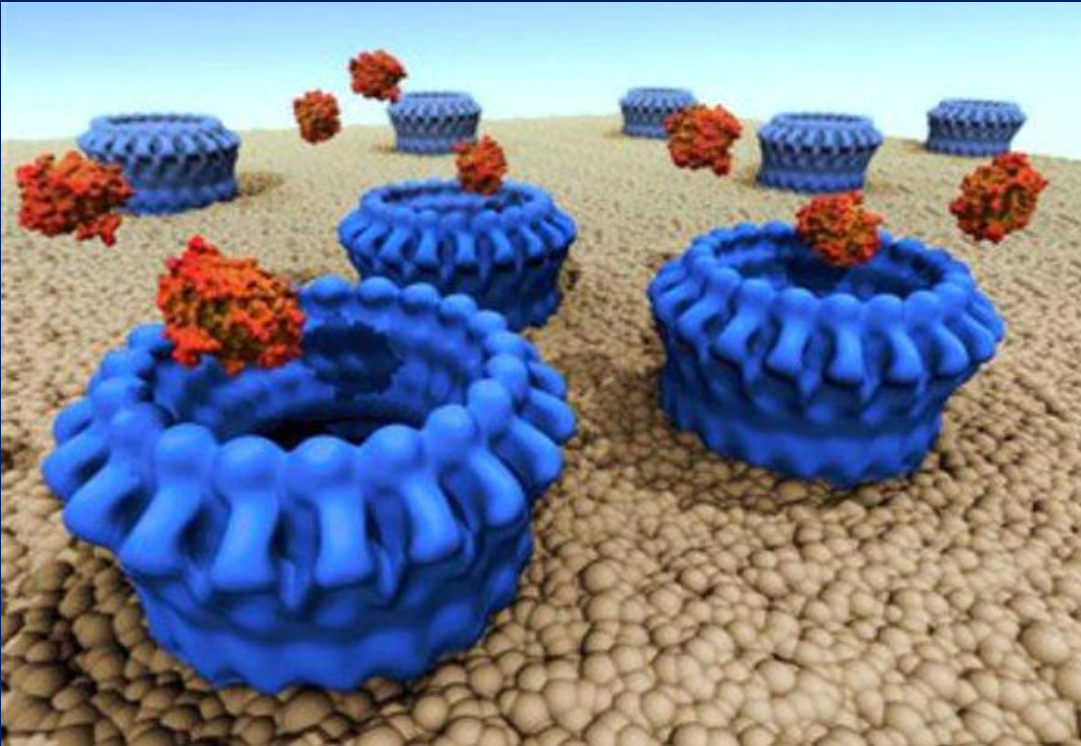


DAPI/CK/CD3/CD8/CD20

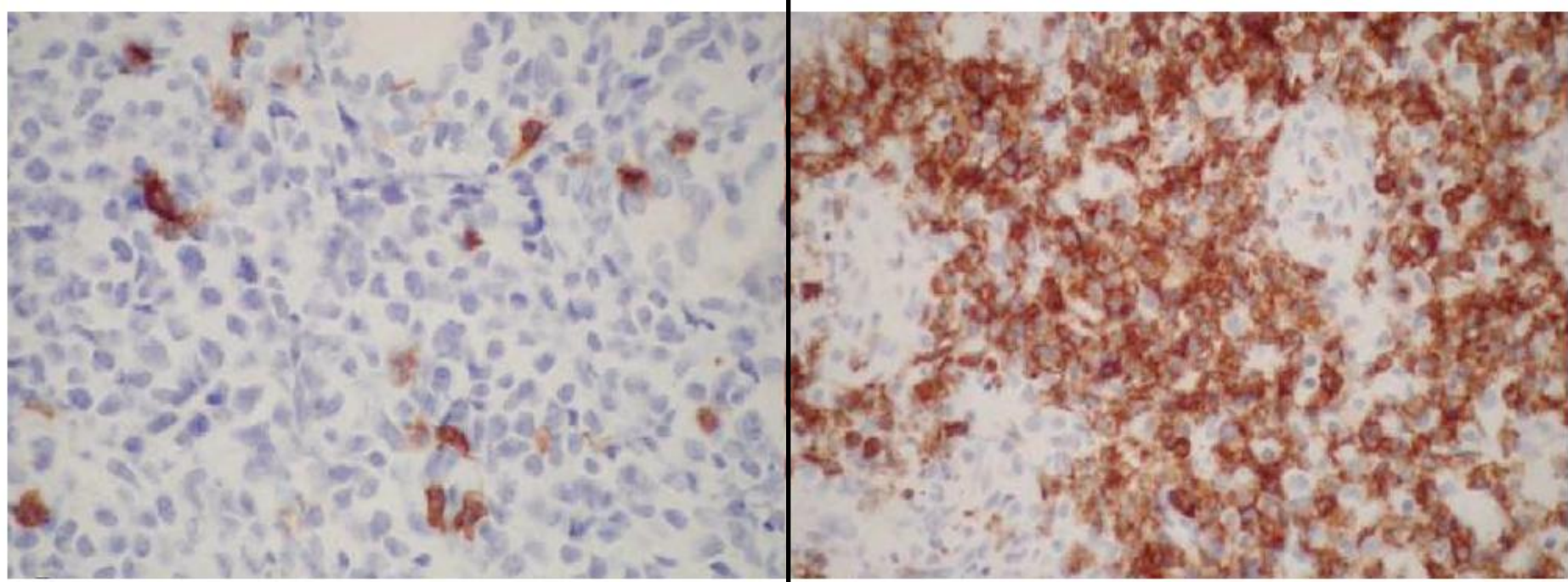


LINFOCITO CD8 T

Conocido como linfocito T citotóxico, tiene una alta capacidad de reconocer los antígenos específicos tumorales, produciendo la destrucción tumoral por medio de la liberación de citotoxinas (perforina, granzima y granulicina)



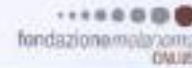
LINFOCITO CD8 T




Granzima



Society for Immunotherapy of Cancer



fondazione empla/2012
ONLUS

A grid of 15 microscopic images of cancer cells, arranged in 5 rows and 3 columns. The cells are stained in shades of green and purple, showing various morphological features. The word 'THE' is overlaid in white on the top-left portion of the grid.

THE IMMUNOSCORING AS NEW POSSIBLE APPROACH IN THE CLASSIFICATION OF CANCER

Naples

February 13th 2012

Hotel San Francesco al Monte



**JOURNAL OF
TRANSLATIONAL MEDICINE**

Galon J et al, Journal of Translational Medicine 2012

Rational bases for the use of the Immunoscore in routine clinical settings as a prognostic and predictive biomarker in cancer patients

Amos Kirilovsky^{1,2,3,4}, Florence Marliot^{1,2,3,4}, Carine El Sissy^{1,2,3,4}, Nacilla Haicheur^{1,4}, Jérôme Galon^{1,2,3} and Franck Pagès^{1,2,3,4}

¹Laboratory of Integrative Cancer Immunology, INSERM UMRS1138, Cordeliers Research Center, 15 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

²University Paris Descartes, 45 Rue Saints Pères, 75006 Paris, France

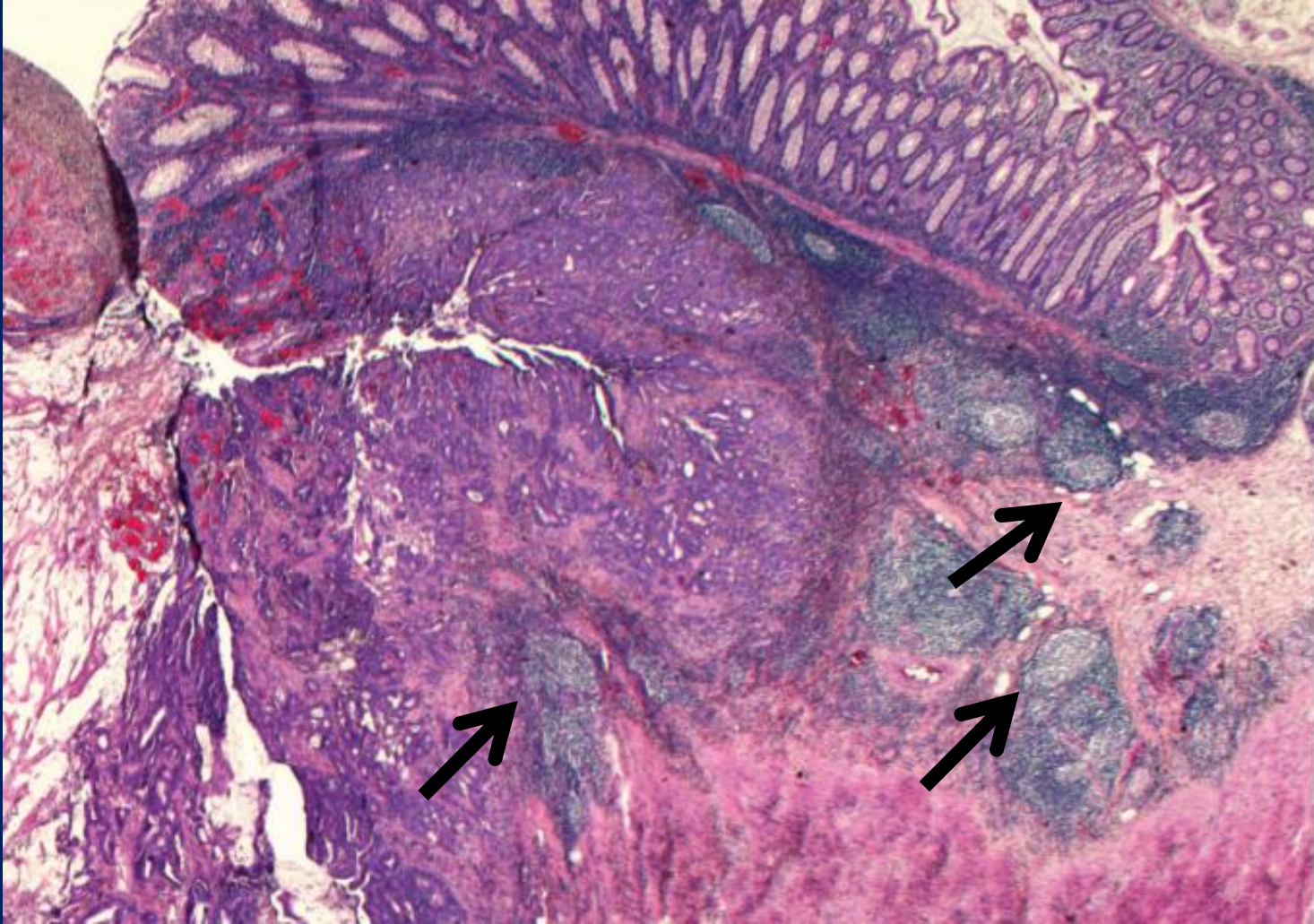
³Centre de Recherche des Cordeliers, University Pierre et Marie Curie Paris 6, 15 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

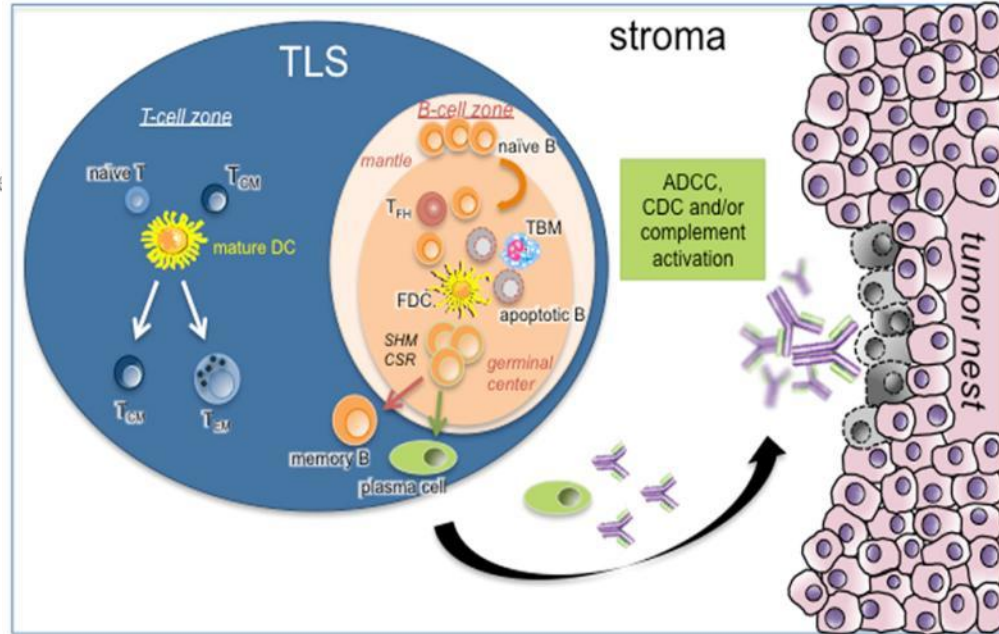
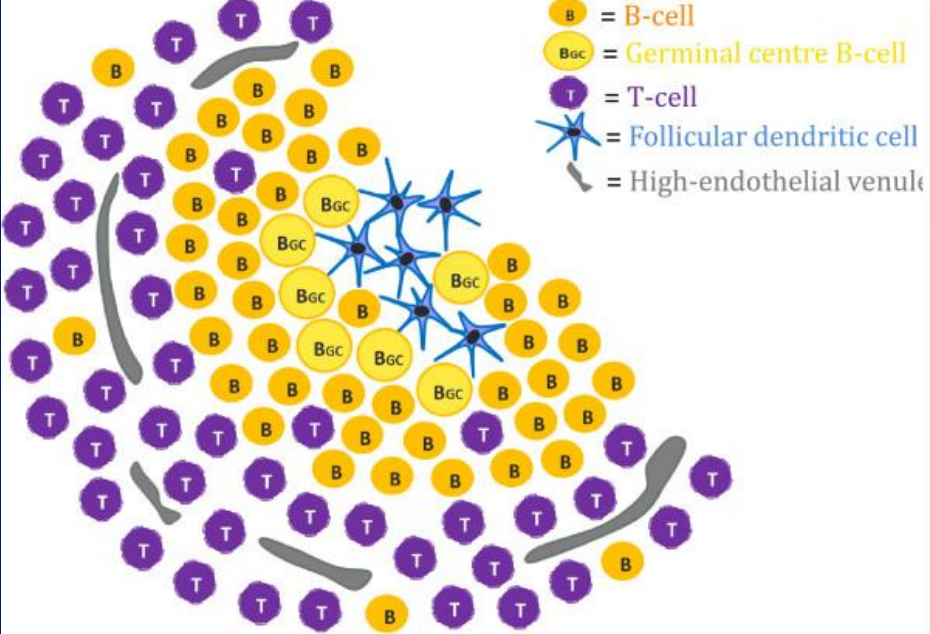
⁴Immunomonitoring Platform, Laboratory of Immunology, Georges Pompidou European Hospital, 20–40 Rue Leblanc, 75015 Paris, France

Correspondence to: F. Pagès, Immunomonitoring Platform, Laboratory of Immunology, Georges Pompidou European Hospital, 20–40 Rue Leblanc, 75015 Paris, France; E-mail: franck.pages@aphp.fr

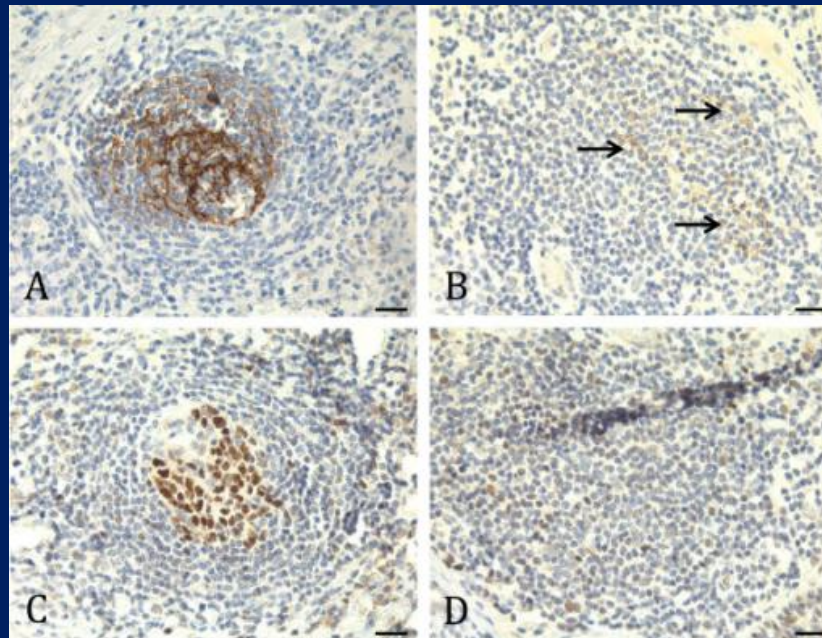
Received 19 February 2016, accepted 25 April 2016

ESTRUCTURAS LINFOIDES TERCIARIAS





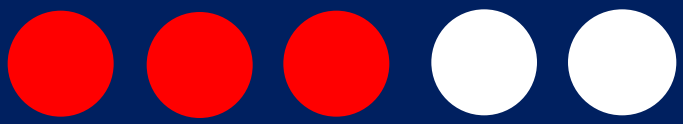
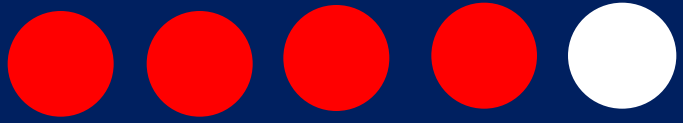
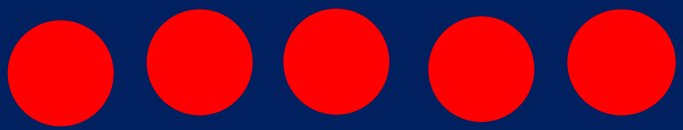
ESTRUCTURA LINFOIDE TERCIARIA



ESTRUCTURAS LINFOIDES TERCIARIAS

- Organizaciones linfoides ectópicas que reflejan la neogénesis linfoide paratumoral
- Orquestan la respuesta local anti-tumor
- Prolongan la supervivencia del paciente. Presente en más de diez tipos diferentes de tumores
- Formación y composición
- Contaje: Alto ≥ 4 activadas

Inmunoscore



Im 5
Im 4

Im 3
Im 2

Im 1
Im 0

ALTO

INTERMEDIO

BAJO

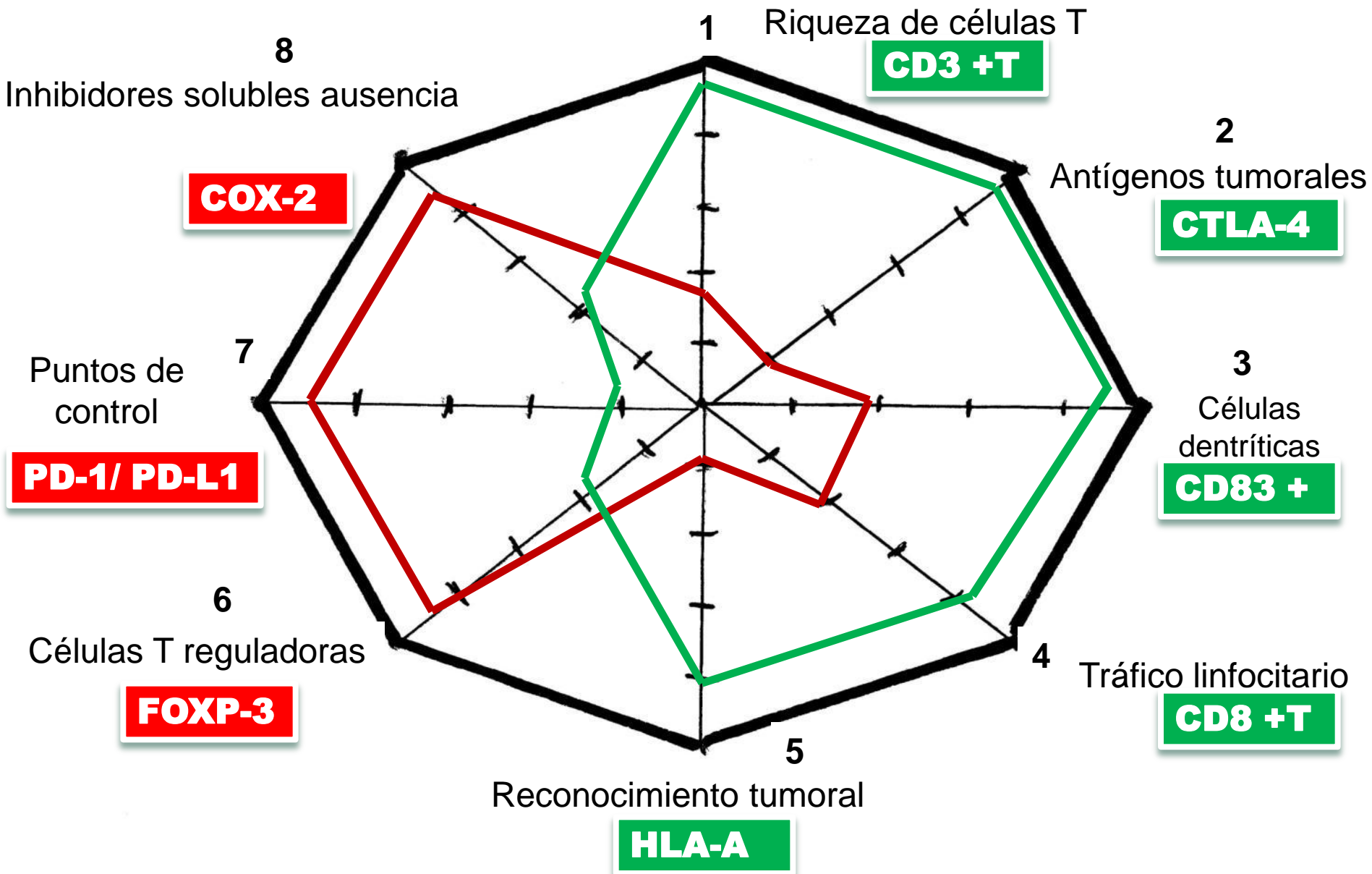
CD3 +T

CD8 +T

CD20

Inmunograma en cáncer

CV Blank et al. Science 2016:352;658



CARCINOMA COLORECTAL



- ✓ Por qué la evolución clínica puede ser diferente entre pacientes con el mismo estadio
- ✓ Cómo algunos pacientes en estadios avanzados permanecen estables durante años
- ✓ Aunque poco habitual, por qué se produce regresión parcial o total en metástasis

Colorectal cancer classifications

Tumor cell extension and invasion

T-STAGE

N-STAGE

M-STAGE

Ways to classify

Morphology

Cell of origin

Molecular pathway

Mutation status

Gene expression

Tumor cell characteristics

Mucinous

Enterocyte

CIN

BRAF

CCS1

Medullary

Goblet-like

MSI

APC

CCS2

Adeno. NOS

Transit-amplifying-R

CIMP

KRAS

CCS3

Serrated

Transit-amplifying-S

TP53

Signet ring cell

Inflammatory

CTNNB1

Micropapillary

Stem-like

Cribriform comedo-type

Host immune response

Immunoscore

CD3+ T cells

CD8+ T cells

Density

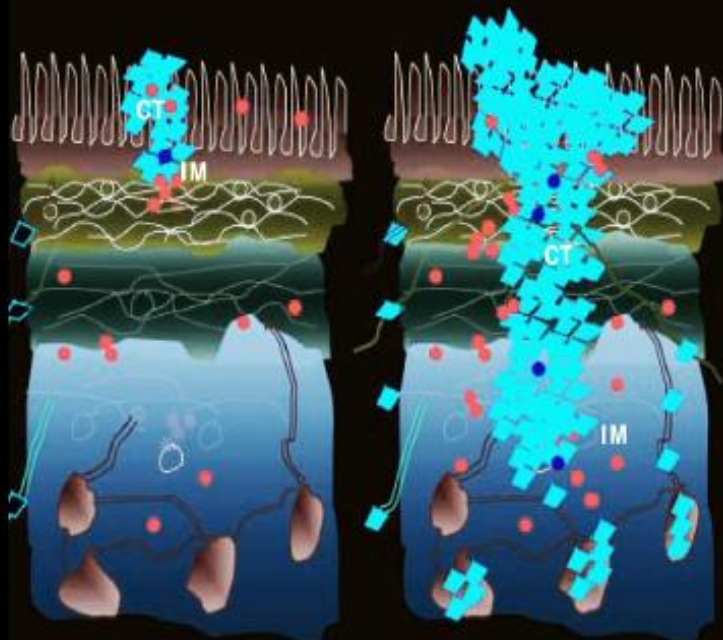
Location (CT, IM)

Definition of the Immune contexture

Weak pre-existing immunity

A small tumor, N0

B large tumor, N+

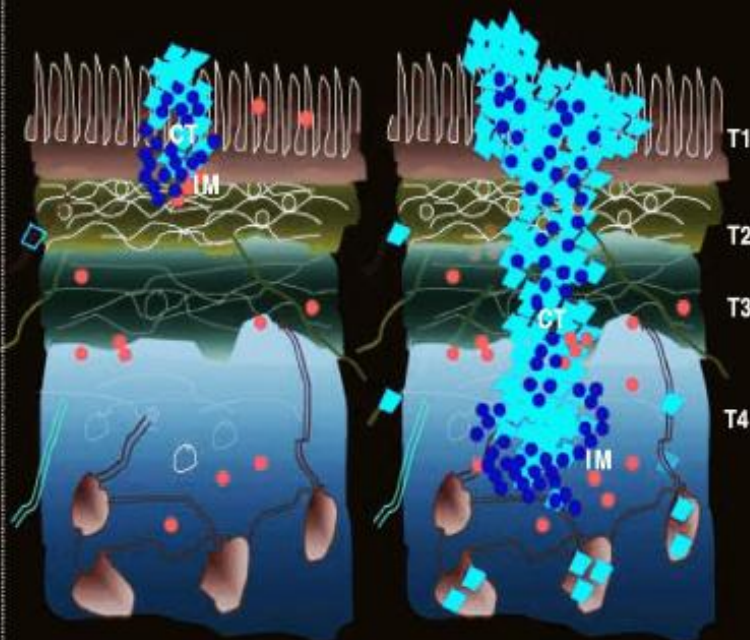


relapse
death

Strong pre-existing immunity

C small tumor, N0

D large tumor, N+



no relapse
survival

Galon Cancer Res 2007

Percentage 5-year disease specific survival rates according to TNM and Immunoscore

TNM-I	Immunoscore (stromal CD8)			
		Low	Intermediate	High
pStage	IA	71	75	87
	IB	59	73	83
	IIA	51	58	61
	IIB	25	55	61
	IIIA	18	41	68

5-year DSS rates

≤ 40 %

41–59 %

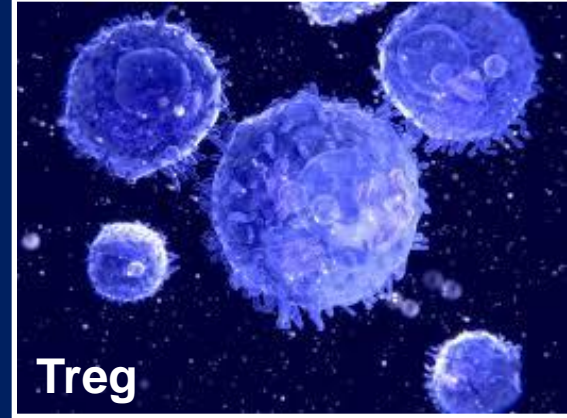
60–80 %

> 80 %

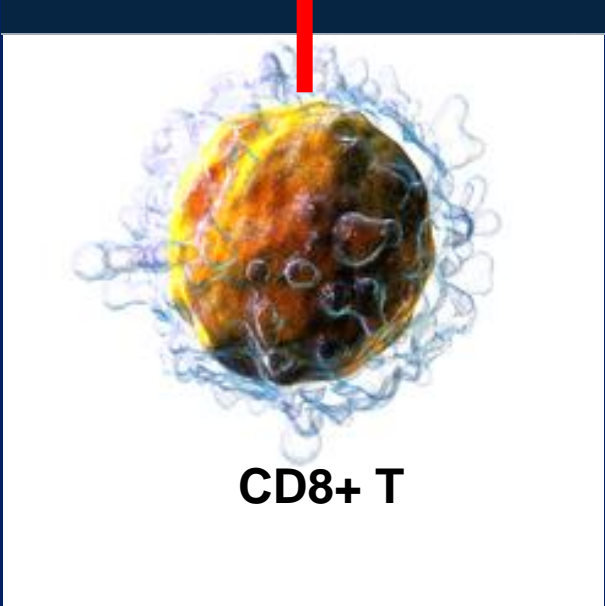
La relación **CD8+T/FOXP3+** en los linfocitos intratumorales es el indicador más sensible de monitorizar las función inmune



TUMOR



Treg

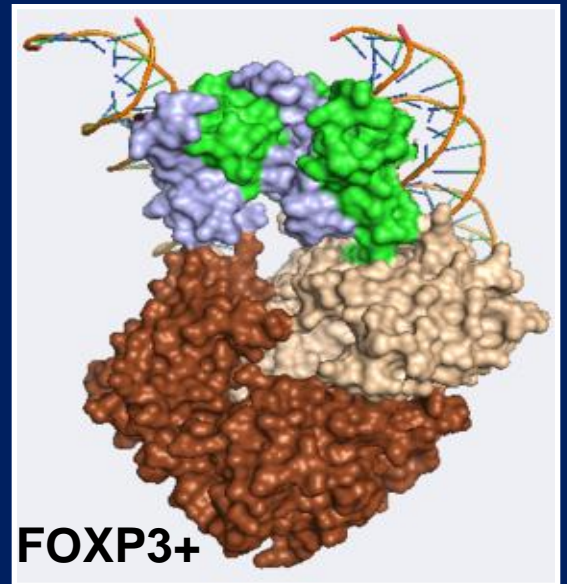


CD8+ T

$$CDF = \frac{itCD8+T}{itFOXP3+}$$

Alto ≥ 12

Bajo < 12



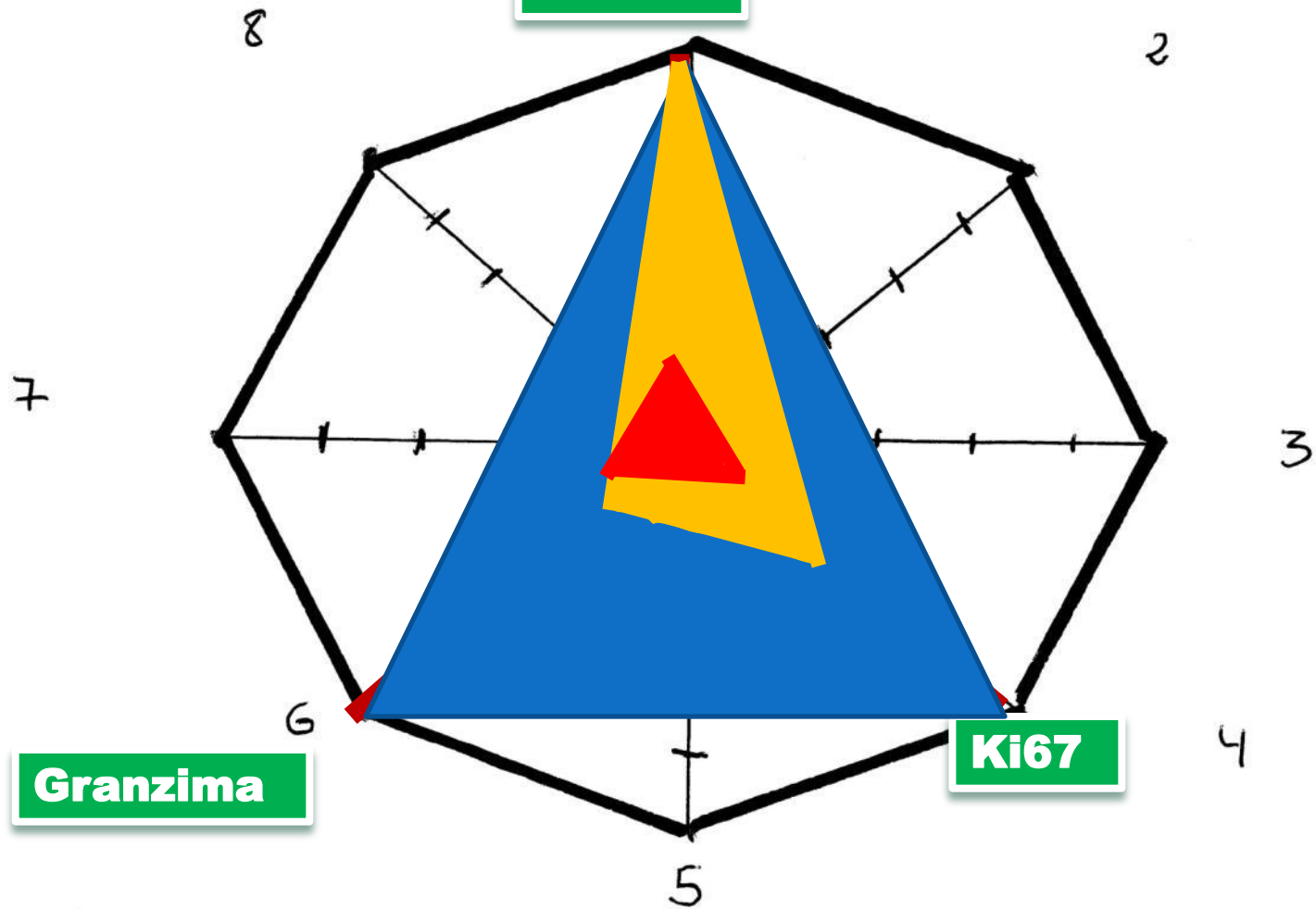
FOXP3+

Activación inmune intensa

Activación inmune débil

Activación inmune nula

CD3 +T



Granzima

Ki67

MENSAJES A CONSIDERAR

- **La progresión, la invasión y la supervivencia tumoral son en gran parte dependientes del sistema inmunitaria preexistente (TNM-i)**
- **La inmunidad preexistente es determinante en la supervivencia del paciente y en la probabilidad de respuesta a la inmunoterapia establecida**



“El todo es más que la suma de las partes”

Aristóteles