



"Una manera de hacer Europa"

Identificación del proyecto

CARs de alta eficacia contra tumores sólidos (EXPTE. PI22/00001)

Descripción del proyecto

Las células T se pueden redirigir contra antígenos tumorales usando anticuerpos bi-específicos (BiTEs), o receptores de antígeno quiméricos (CARs). A diferencia de los éxitos conseguidos en neoplasias hematológicas, hasta ahora, la redirección de células T ha fallado contra tumores sólidos. Las causas de este fallo incluyen la supresión del antígeno tumoral contra el que se redirigen las células T, la heterogeneidad de la expresión de dicho antígeno y/o el entorno inmunosupresor establecido por los tumores. Para superar estas resistencias, las células T con CARs se están mejorando para usarlas como transportadores que suministren factores antitumorales adicionales, como citoquinas o anticuerpos. El gen que codifica el receptor de tirosina quinasa HER2 está amplificado en aproximadamente el 3% de todos los tumores. En algunos, como los que afectan a la mama o al tracto gastrointestinal, la frecuencia de amplificación de HER2 alcanza el ~15%. Aproximadamente un tercio de los tumores con amplificación de HER2 también expresan una forma truncada de HER2 conocida como p95HER2. Recientemente, hemos demostrado que p95HER2 es un antígeno específico de tumor contra el cual las células T se pueden redirigir de manera segura con BiTEs. Aquí presentamos el desarrollo de un CAR de alto rendimiento dirigido a p95HER2. Con la financiación previa del ISCIII, hemos desarrollado células T CAR p95HER2 que inducen la regresión total de los tumores generados por líneas celulares establecidas, pero su eficacia en xenoinjertos tumorales derivados de pacientes con cáncer de mama p95HER2 positivos (PDTX) es mucho más limitada. Para aumentar la eficacia, en esta propuesta describimos procedimientos para generar p95HER2 CAR T de próxima generación que también secretan BiTE dirigidos a HER2. Dado que recientemente hemos demostrado que la modulación negativa de HER2 no es un mecanismo frecuente de resistencia a los linfocitos redirigidos, esperamos que la modulación negativa del antígeno no comprometa la eficacia de p95HER2 CAR HER2 BiTE. Además, probaremos la eficacia de redirigir simultáneamente las células T y NK para abordar el entorno inmunosupresor.

Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

244.420,0

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"