

Mecanismos de acción de los anticuerpos anti-CD38 en el MM

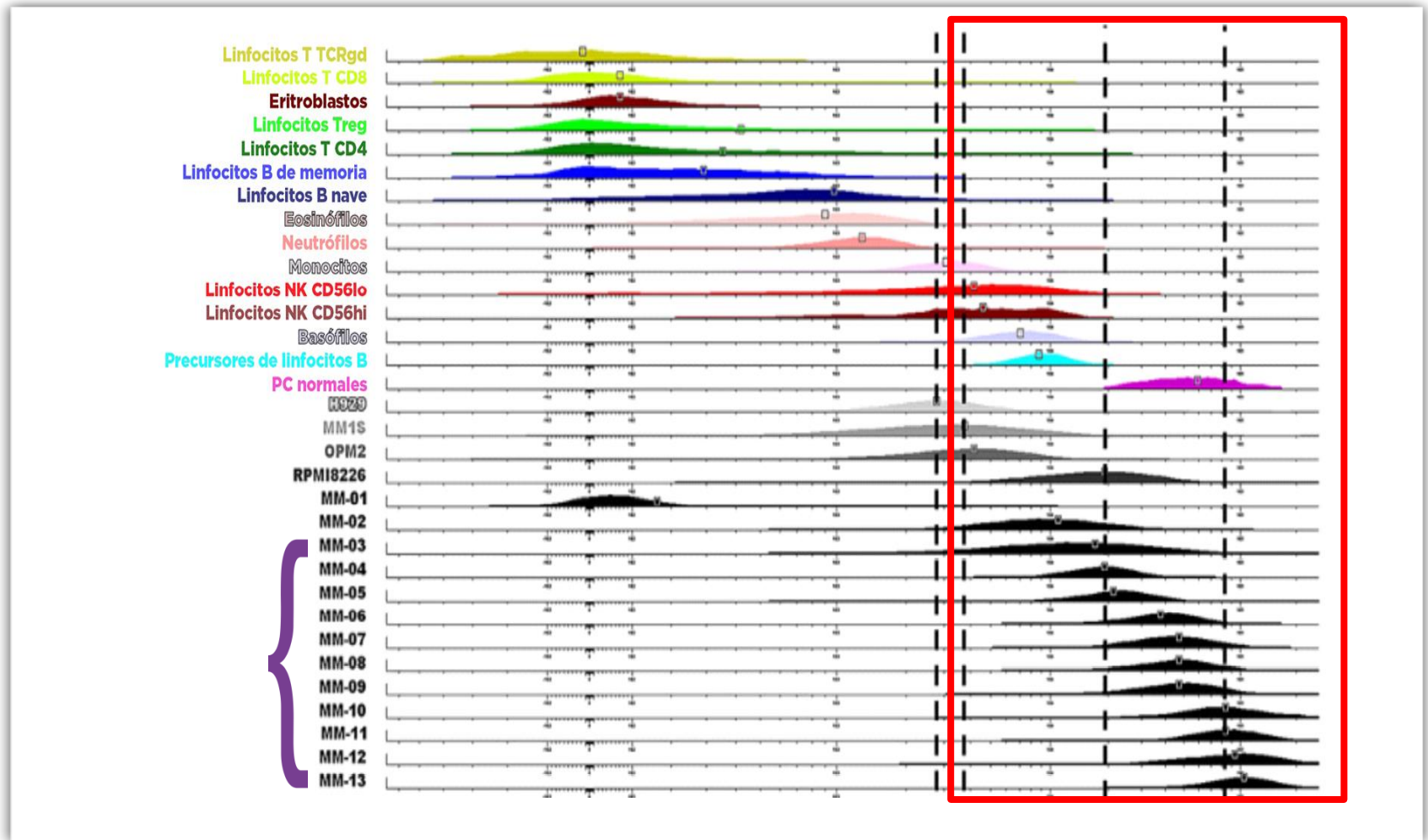
Sílvia Vidal

Grup Malalties Inflamatòries

Inst. Rec. Hospital S. Pau

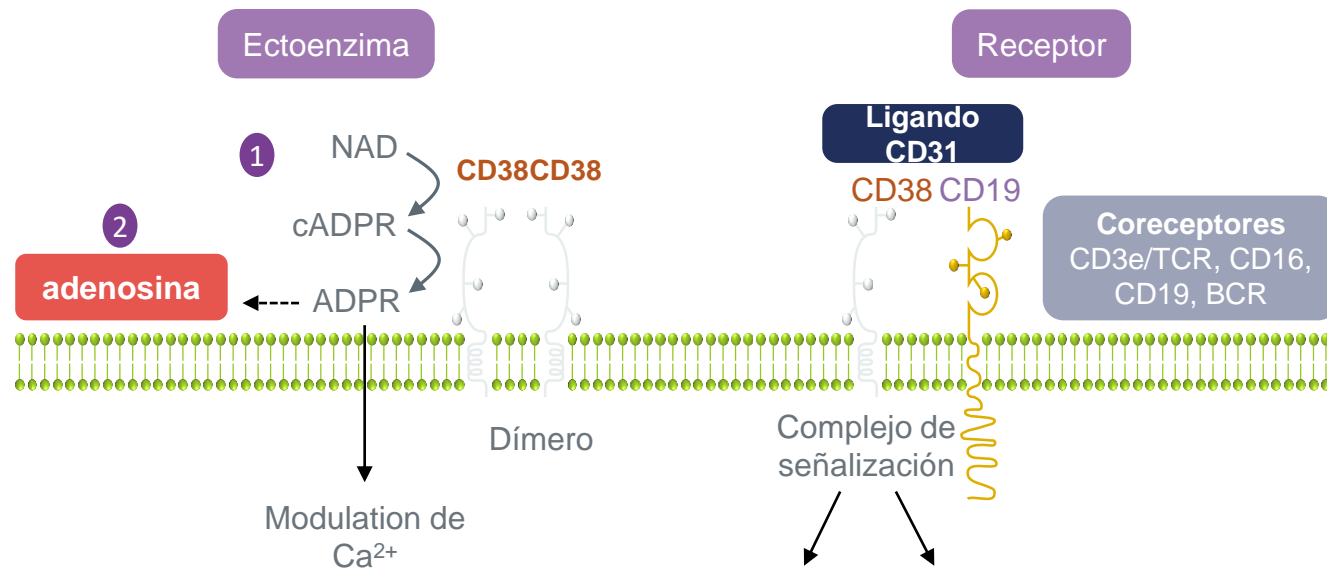
Barcelona

Los niveles de CD38 en las células sanas y en MM



- Moreno L, *et al.* The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(10):3176-87.

Función de CD38



(c)ADPR: adenosina difosforibosa (cíclica);
 ERK: quinasa regulada por señales extracelulares;
 NAD: nicotinamida adenina dinucleótido;
 PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa

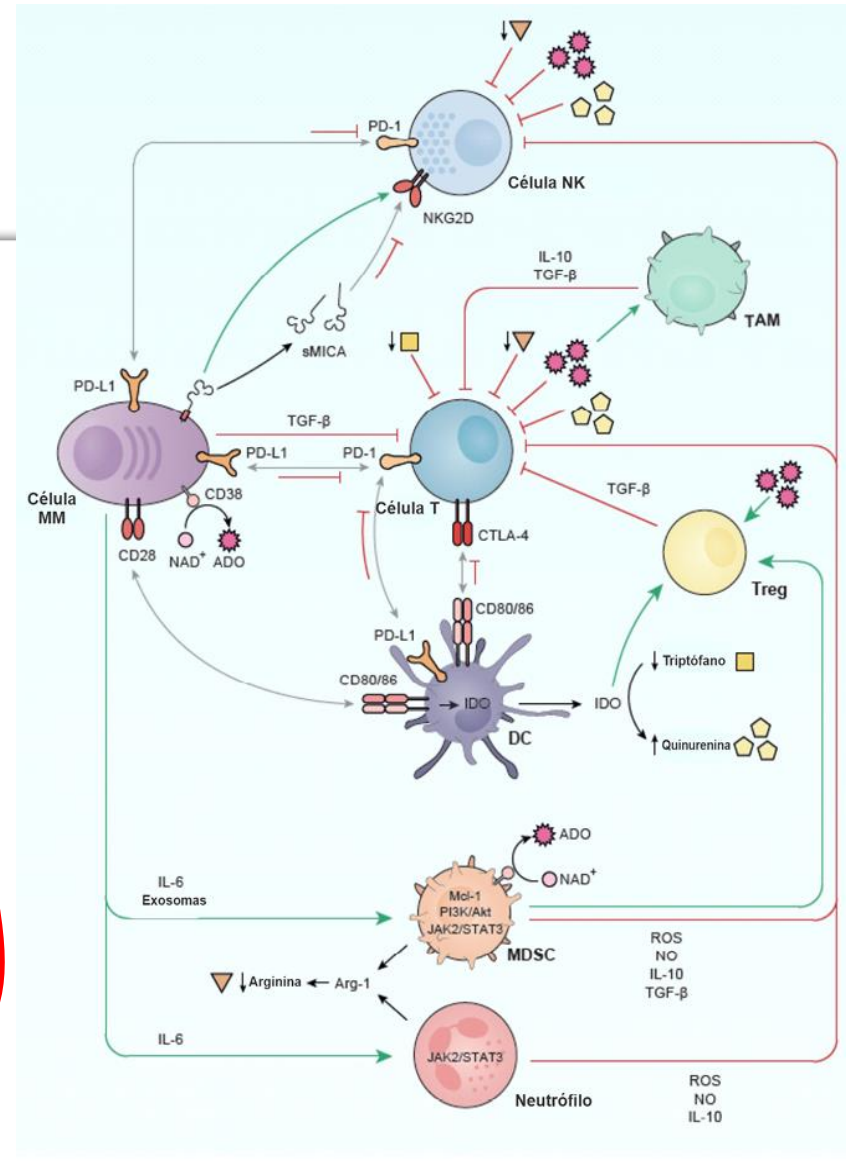
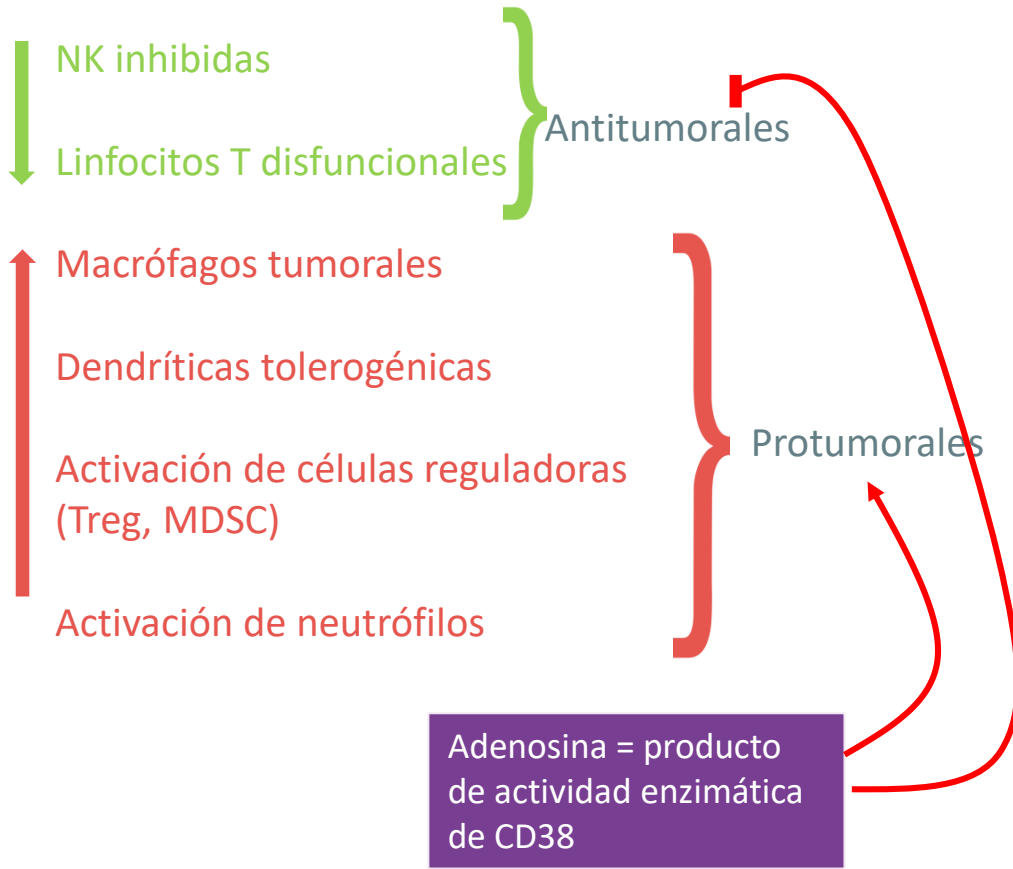
- 1 Mensajeros secundarios que movilizan Ca²⁺
- 2 Inmunosupresión

Cascadas de señalización e.g., vías ERK, PI3K

- Proliferación y producción citoquinas
- Migración
- Diferenciación cel. B

- Chillemi A, *et al.* Anti-CD38 antibody therapy: windows of opportunity yielded by the functional characteristics of the target molecule. *Mol Med.* 2013;19(1):99-108.
- Malavasi F, *et al.* Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev.* 2008;88(3):841-86. Moreno-García ME, *et al.* CD38 signaling regulates B lymphocyte activation via a phospholipase C (PLC)-gamma 2-independent, protein kinase C, phosphatidylcholine-PLC, and phospholipase D-dependent signaling cascade. *J Immunol.* 2005;174(5):2687-95.

Cómo la célula MM controla la respuesta del S.I.



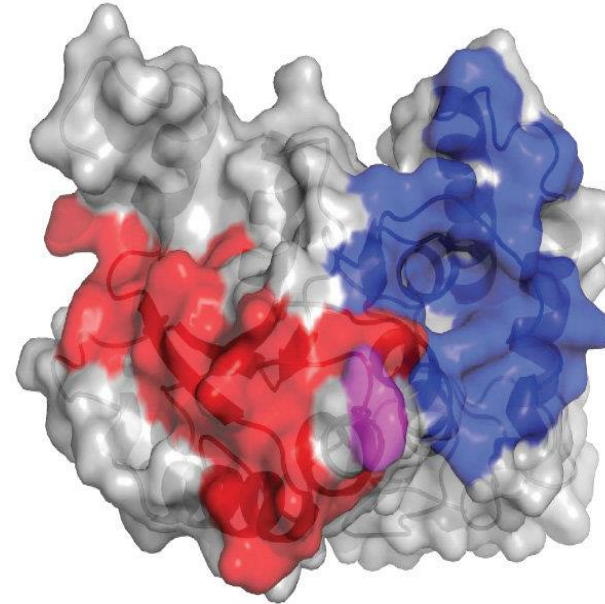
- Díaz-Tejedor A, *et al.* Immune System Alterations in Multiple Myeloma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies to Reverse Immunosuppression. *Cancers*. 2021;13(6):1353.

Anticuerpos anti-CD38

Objetivos:

- Destruir célula MM
- Inducir respuesta adaptativa
- Regular el nicho inmunosupresor de la M.O.

Isatuximab y daratumumab tienen distintos epítopos (que no coinciden) sobre CD38 → similitudes y diferencias en sus mecanismos de acción



Isatuximab:

Lugar de unión a un epítipo discontinuo. Inhibe parcialmente la actividad CD38 como **antagonista alostérico**

Daratumumab:

Lugar de unión situado fuera del centro catalítico

- Martin TG, *et al.* Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells.* 2019;8(12):1522.

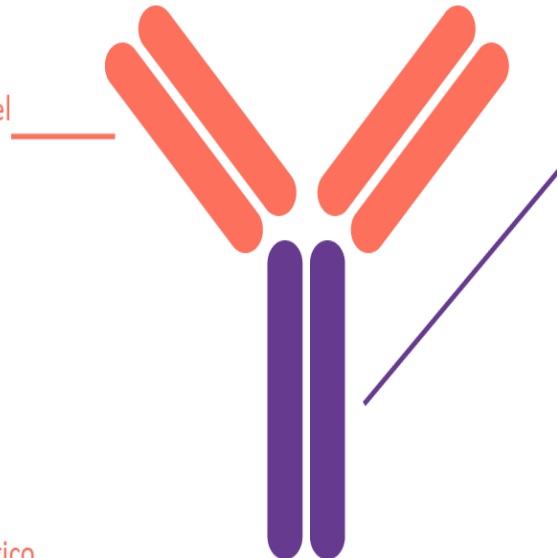
Inmunoglobulinas: partes y funciones

Región Fab

- La unión del Fab a la diana del fármaco antigénico determina la especificidad del mismo in vivo.
- La afinidad de la unión es un atributo de calidad crítico que debe estar bien caracterizado.

Actividad biológica

- La unión con la diana desencadena el efecto biológico deseado.
- Los mecanismos mediados por Fab a menudo pueden complementarse con funciones efectoras mediadas por la región Fc tras la unión.



Región Fc

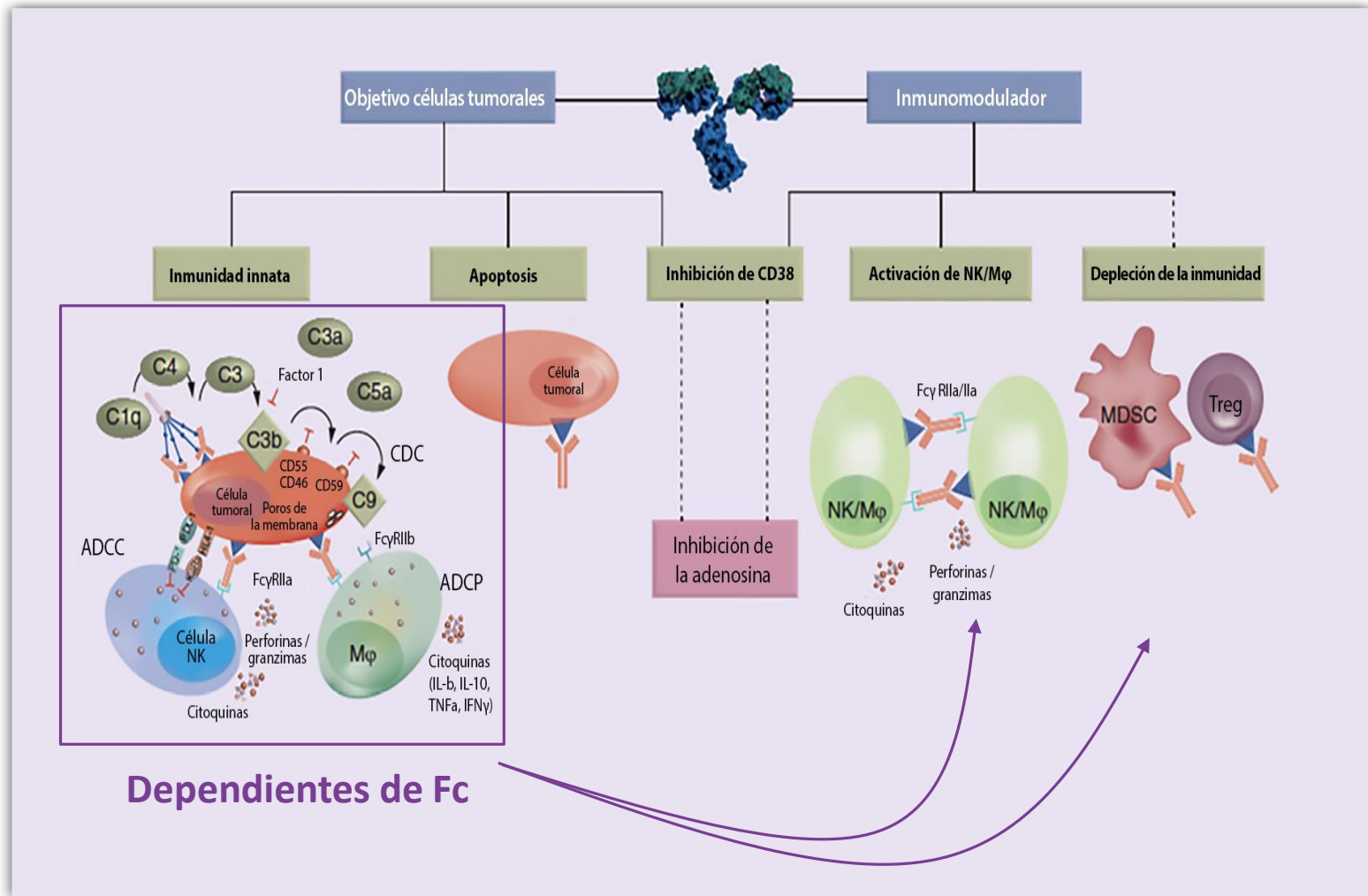
La región Fc puede unirse a

- Receptores Fc γ de las células inmunitarias.
- Receptores Fc neonatales (FcRn).
- El componente C1q del complemento.

Actividad biológica

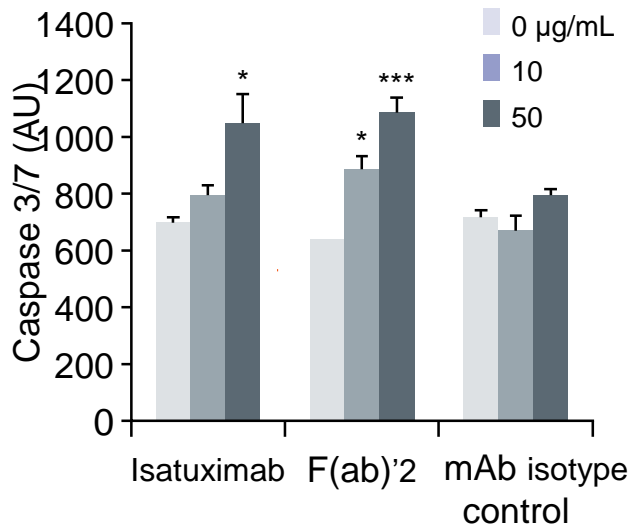
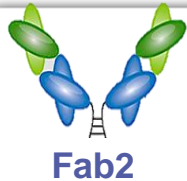
- Citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC).
- Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
- Fagocitosis mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCP).

Mecanismos de acción

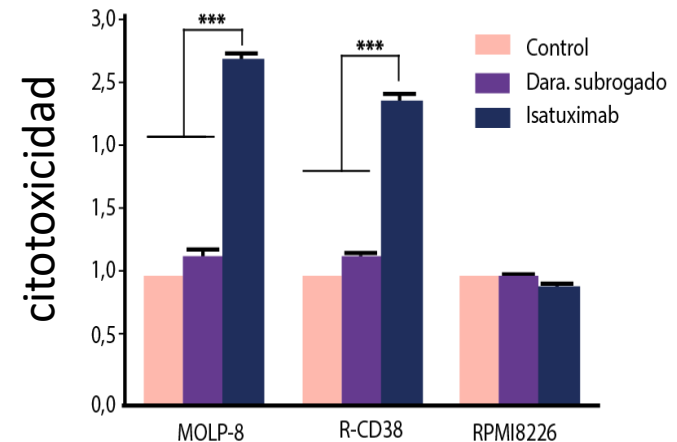


- Adaptado de: Richardson PG, *et al.* Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol.* 2018;14(11):1035-47.

Solo isatuximab también induce apoptosis directa



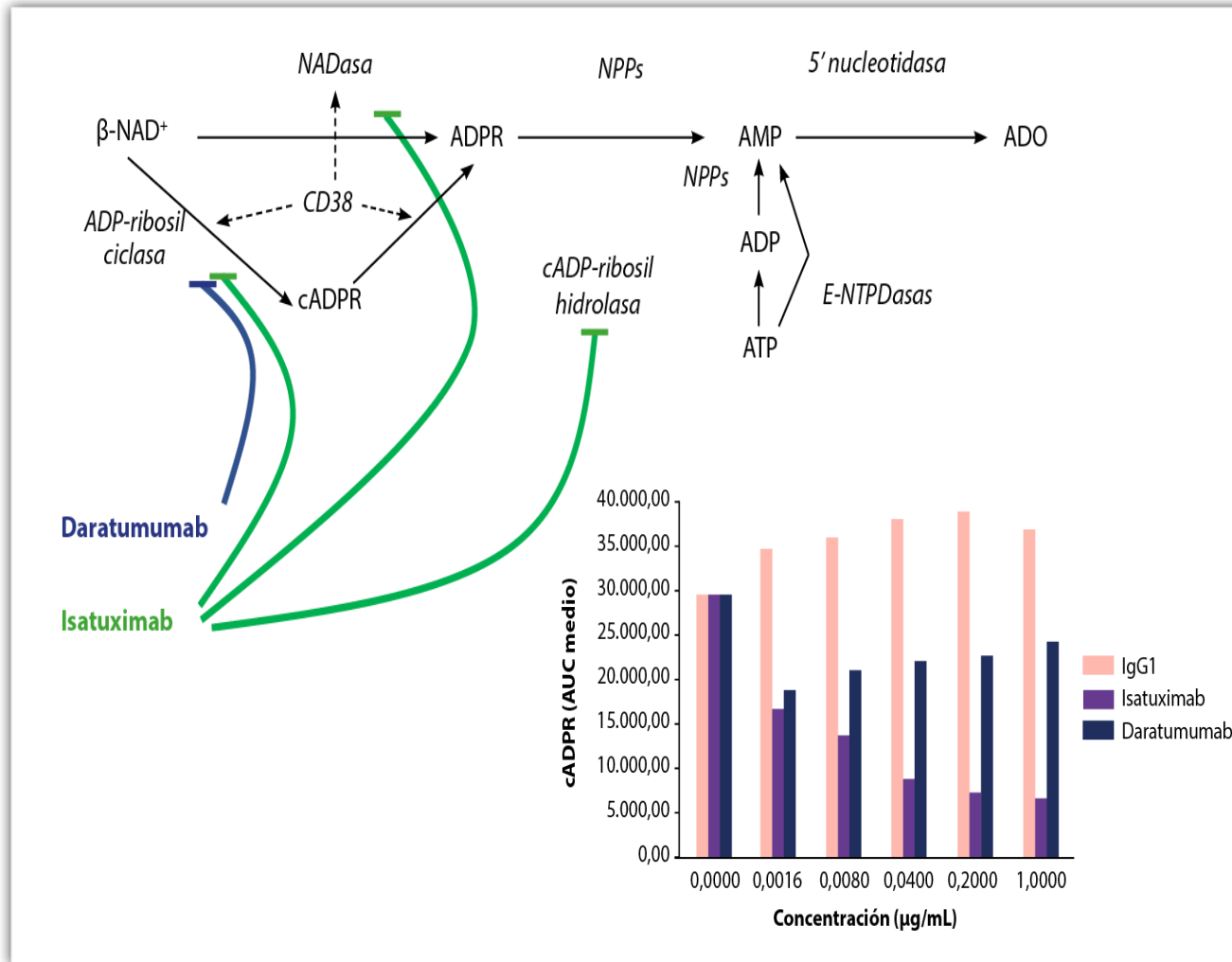
En ausencia de mecanismos por complemento o reconocimiento Fc



Isatuximab induce **apoptosis directa (Fc independiente)** en ausencia de células efectoras en células con alta expresión CD38 (dosis dependiente) vía: caspasa y lisosoma.

- Jiang H, *et al.* SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia*. 2016;30(2):399-408.

Diferente inhibición de actividad enzimática CD38



Actividad hidrolasa de CD38 es la principal responsable de conversión $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{ADO}$ (en nicho ácido hipóxico MM)

Mayor disminución cADPR con isatuximab

- Durnin L, *et al.* Release, neuronal effects and removal of extracellular β -nicotinamide adenine dinucleotide (β -NAD⁺) in the rat brain. *Eur J Neurosci.* 2012;35(3):423-35.
- Wu HT, *et al.* Regulation of CD38 on Multiple Myeloma and NK Cells by Monoclonal Antibodies. *Int J Biol Sci.* 2022;18(5):1974-88.

Comparativa entre los mecanismos de acción

MoA	DARATUMUMAB	ISATUXIMAB	
Origen, isotipo	IgG-kappa humana	IgG1-kappa quimérica	
CDC	+++	+	Daratumumab es el anti-CD38 más potente para inducir CDC
ADCC	++	++	
ADCP	+++	nd	Comparables
Cross-linking (Reticulación) PCD	+++	+++	
PCD directo	-	++	
Modulación de la función ectoenzimática	+	+++	El reconocimiento de distintos epítopos condiciona nivel acción

- Van de Donk NWCJ, *et al.* CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13-29.

Inmunomodulación por depleción de reguladoras

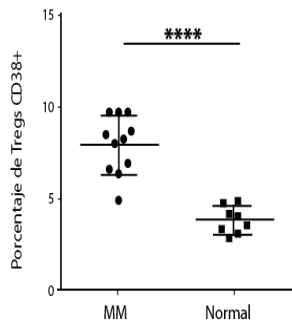
Evidencias:

Elevada presencia de Tregs en pacientes

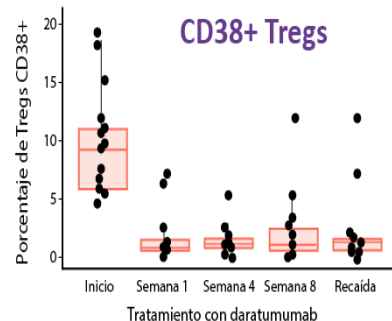
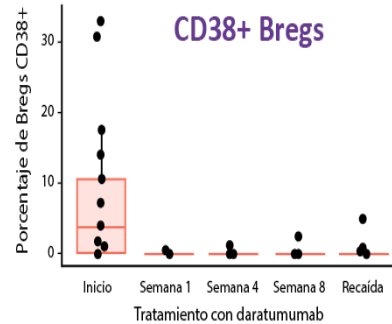
Correlación con progresión de la enfermedad.

Acumulación en el microentorno tumoral asociado con menor supervivencia.

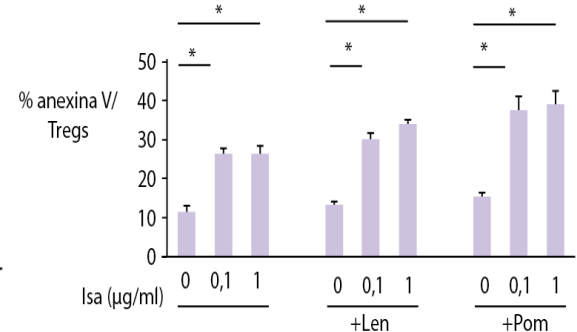
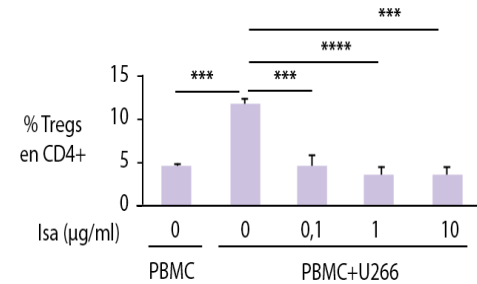
En MM vs. normal
% de Tregs con CD38 alto



Incremento de la población en pacientes



Daratumumab disminuye las poblaciones reguladoras que protegen a célula MM



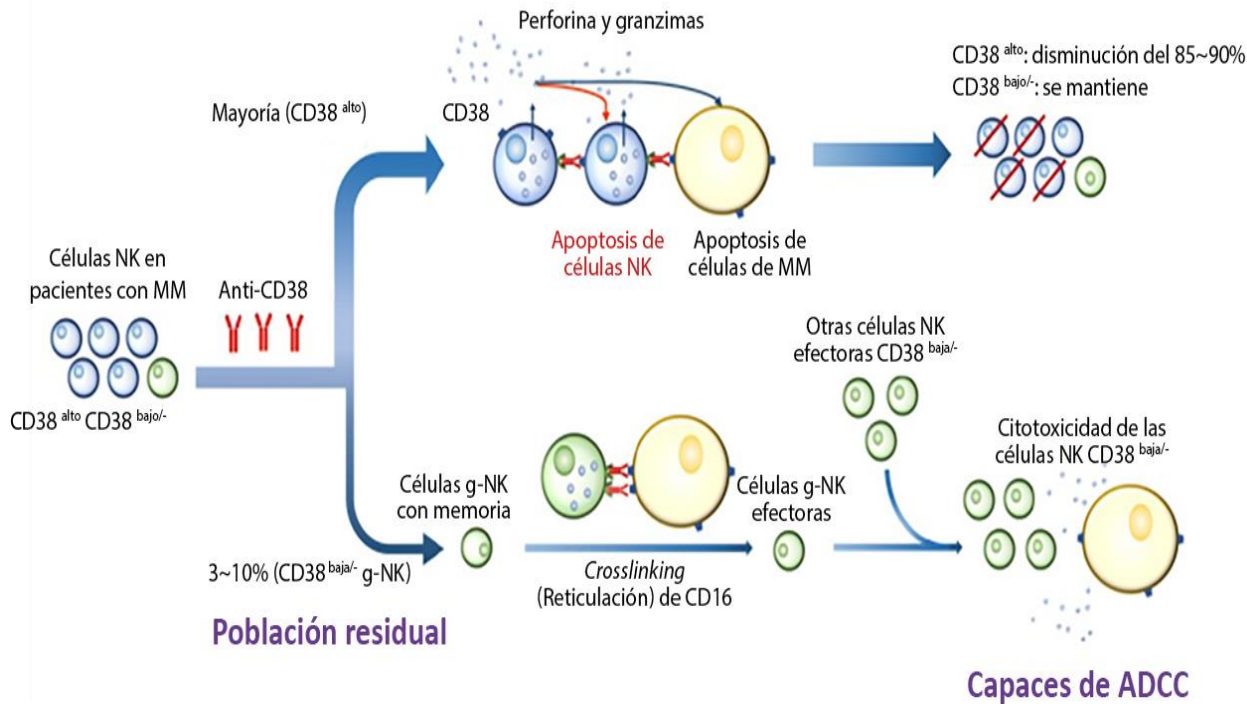
Apoptosis de las Tregs por isatuximab, aumenta con IMiDs
Descenso significativo de citoquinas antiinflamatorias

- Feng X, *et al.* Targeting CD38 Suppresses Induction and Function of T Regulatory Cells to Mitigate Immunosuppression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4290-300.
- Krejcik J, *et al.* Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(3):384-94.

Otros *efectos*

- Efecto sobre **NKs** → **depleción**
- Disminución **expresión CD38** en la superficie celular → **escape** y **↓ actividad enzimática**

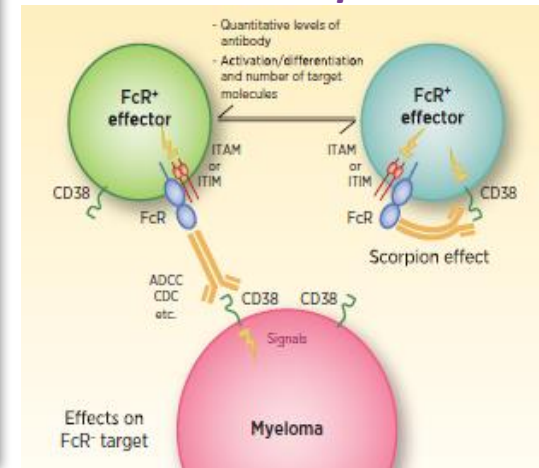
Efecto de anti-CD38 en NKs



Depleción NKs:

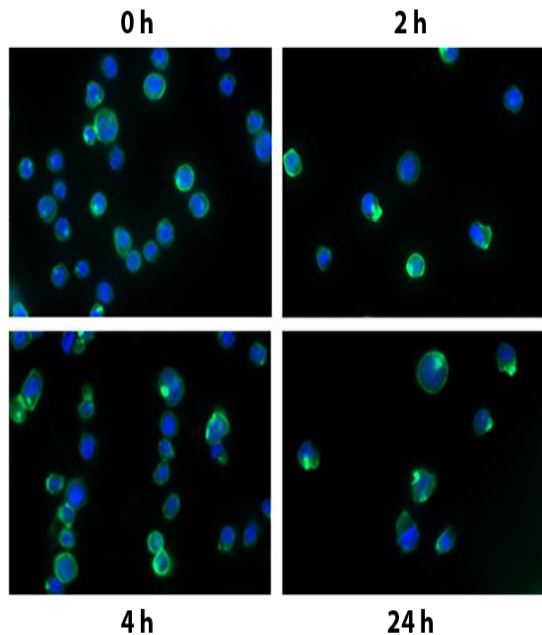
- Daratumumab: **Fraticidio** ↔
- Isatuximab: activadas → exhaustas

Efecto escorpión

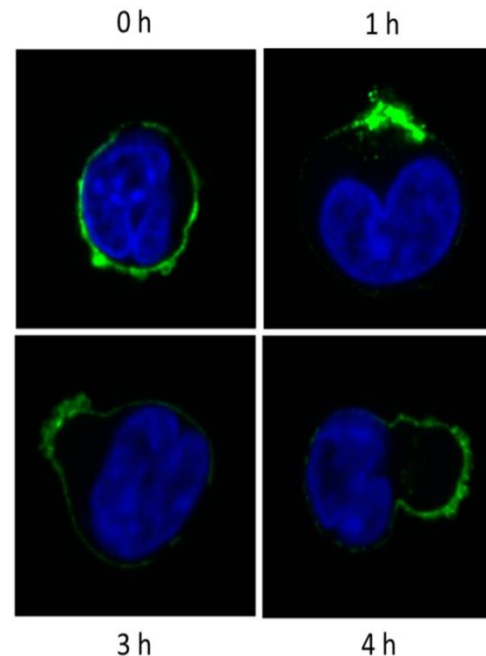


- Wu HT, *et al.* Regulation of CD38 on Multiple Myeloma and NK Cells by Monoclonal Antibodies. *Int J Biol Sci.* 2022;18(5):1974-88. Moreno L, *et al.* The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2019 May 15;25(10):3176-87.

Efecto de los tratamientos en la expresión de CD38



Isatuximab induce la internalización de CD38 sin liberar CD38

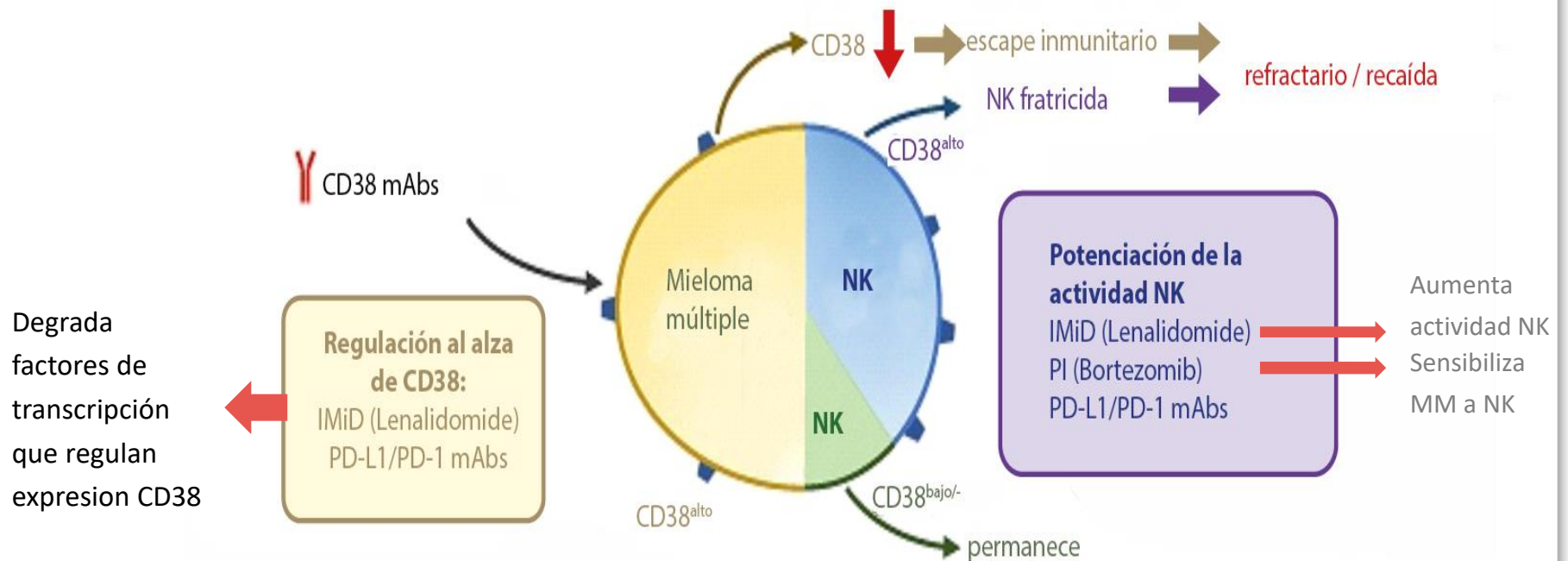


Horenstein AL, et al. *Cells*. 2015;4:520-537.

Con daratumumab, complejos proteína-anticuerpo en célula tumoral inducen liberación de **vesículas extracelulares (EVs)**

- Moreno L, et al. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(10):3176-87. Morandi F, et al. CD38, a Receptor with Multifunctional Activities: From Modulatory Functions on Regulatory Cell Subsets and Extracellular Vesicles, to a Target for Therapeutic Strategies. *Cells*. 2019;8(12):1527. Morandi F, et al. Microvesicles released from multiple myeloma cells are equipped with ectoenzymes belonging to canonical and non-canonical adenosinergic pathways and produce adenosine from ATP and NAD⁺. *Oncoimmunology*. 2018;7:e1458809.

Efecto de la combinación de terapias



- Wu HT, *et al.* Regulation of CD38 on Multiple Myeloma and NK Cells by Monoclonal Antibodies. *Int J Biol Sci.* 2022;18(5):1974-88.



Los anticuerpos anti-CD38 tienen múltiples mecanismos de acción para deplecionar las células del MM.