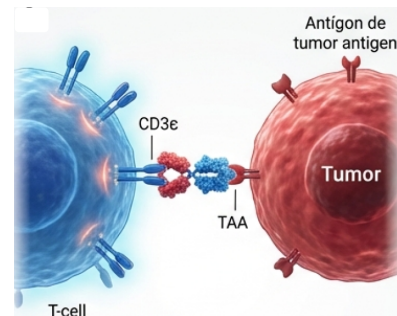


VIII SIMPOSIO NACIONAL de ONCOLOGÍA de PRECISIÓN

Vigo, 19 y 20 de febrero de 2026

T-cell engagers: Tumores hematológicos

Dra. Carmen Albo, Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo



SERVIZO
GALEGO
DE SAÚDE

ÁREA SANITARIA DE VIGO

INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN SANITARIA
Galicia Sur

ISCIII
Terav
Red Española de Terapias Avanzadas - TerCel
Financiada por la Unión Europea



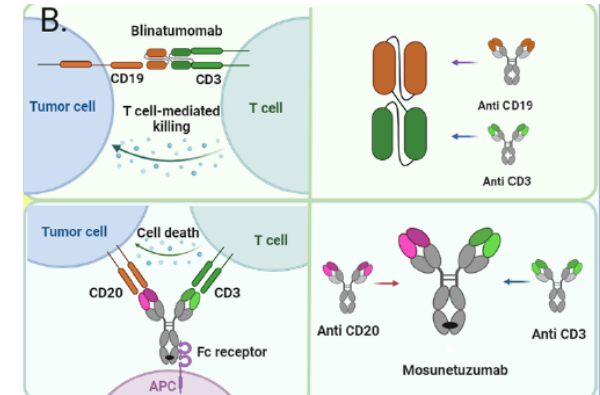
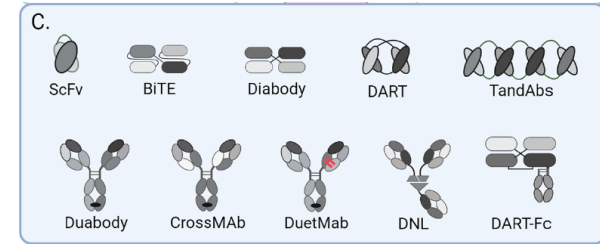
Conflictos de Interés

- Proyectos de investigación Abbvie / Amgen / Beigene / BMS / Ortho / Roche / Sanofi
- Consultoría Abbvie / Amgen / Beigene / Astra Zeneca / BMS / JAZZ / Novartis / Sanofi
- Ponencias Abbvie / BluePrint medicine/ BMS / GSK / J&J / Kie / Novartis / Pfizer / Roche / Takeda / Sanofi
- Ayudas a Formación Abbvie / Amgen / BMS / GSK / J&J / Kite/ Novartis / Pfizer / Roche / Takeda / Sanofi

Anticuerpos multiespecíficos

Moléculas que actúan de puente entre el tumor y las células efectoras. Normalmente células T o NK y un antígeno de superficie de la célula tumoral, lo que provoca la muerte de la célula tumoral mediada por la célula efectora.

En general, la mayoría de las aprobaciones actuales en Hematología son Ac biespecíficos (BsAb) y como agentes únicos, pero también se están estudiando en combinación con quimioterapia, otras inmunoterapias (NCT05849610), inhibidores de puntos de control (NCT03533283), otros biespecíficos (NCT04586426) o agonistas inmunitarios costimuladores (NCT05219513, NCT04077723).



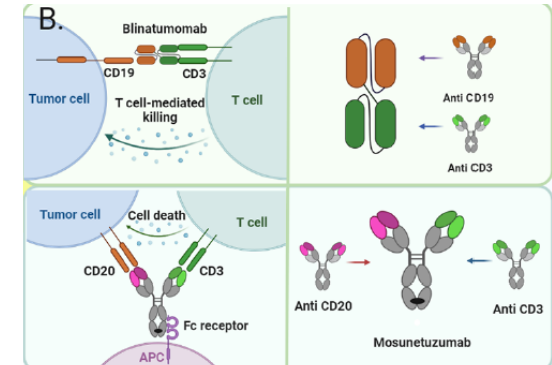
Anticuerpos biespecíficos - formatos

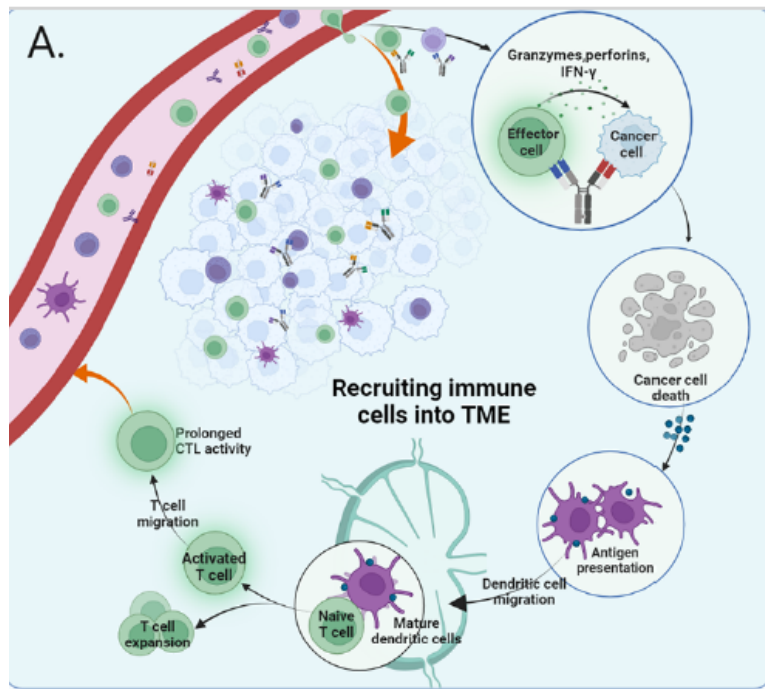
2 categorías dependiendo de la presencia o no de la región Fc:

- **IgG like**, que contiene una región Fc
- **No IgG o basada en fragmentos**, sin región Fc

La existencia del dominio Fc, modifica la funcionalidad, contribuye a la solubilidad, estabilidad y eliminación de los BsAbs. Esta región puede alterarse genéticamente para abolir la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), conservando al mismo tiempo la posibilidad de una vida media prolongada.

El menor tamaño de los formatos de anticuerpos no IgG les permite mejorar la penetración tisular, pero su rápida eliminación renal se traduce en una semivida relativamente corta.





- La activación de las células T producirá la liberación de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de otras células T.
- La presencia de un dominio Fc favorece la unión y activación de células NK, células presentadoras de antígenos, macrófagos, unión a complemento... potenciando una situación proinflamatoria.

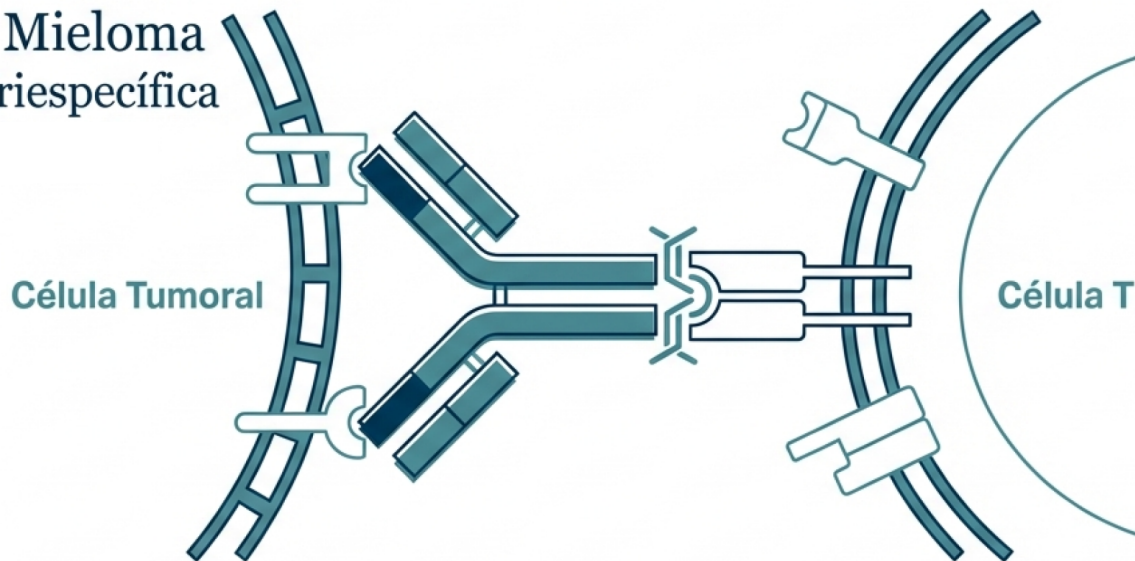
Ambas responsables de los efectos *off target* de estos tratamientos (CRS, neurotoxicidad, toxicidad hematológica).

La falta de especificidad del anticuerpo seleccionado frente al antígeno tumoral es responsable de los efectos *on target off tumor* del tratamiento (ej: aplasia de células B en el tratamiento con biespecíficos anti-CD19 o anti-CD20).

T CELL ENGAGERS APROBADOS			
Nombre	Especificidad	Indicación	Año aprobación
Blinatumomab	CD19, CD3	Leucemia linfoblástica aguda	2014
Mosunetuzumab	CD20, CD3	Linfoma folicular	2022
Epcoritamab	CD20, CD3	Linfoma de células B grandes difuso	2023
Glofitamab	CD20, CD3	Linfoma de células B grandes difuso	2023
Odronextamab	CD20, CD3	Linfoma de células B grandes difuso RR/ Linfoma folicular	2024 (EU)
Teclistamab	BCMA, CD3	Mieloma múltiple	2022
Elranatamab	BCMA, CD3	Mieloma múltiple	2023
Talquetamab	GPRC5D, CD3	Mieloma múltiple	2023

T-Cell Engagers: El Estado del Arte en 2025

De la consolidación en Mieloma Múltiple a la innovación Triespecífica



1. Consolidación (Hematología)



Dominio de los TCEs biespecíficos en Mieloma Múltiple (RRMM).

Dianas validadas: BCMA y GPRC5D.

Hito: **Tasas de respuesta global (ORR) >60% en pacientes refractarios.**

2. Evolución (Ingeniería)



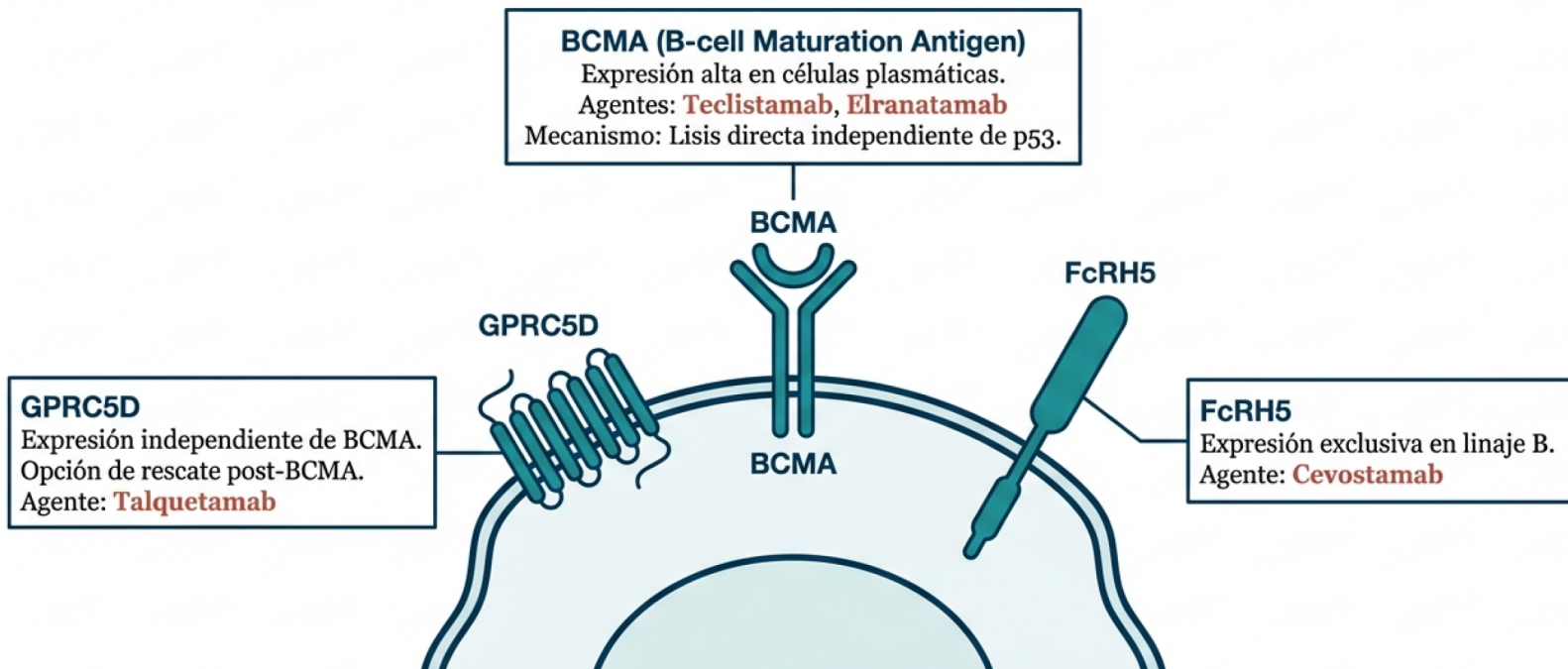
Transición de Biespecíficos a Triespecíficos.

Estrategias: Doble diana tumoral (para evitar escape) + Co-estimulación (CD28/4-1BB).

Resultado: Respuestas profundas (ej. **90% ORR en fases tempranas**).

Mieloma Múltiple: El Paradigma del Éxito Clínico

Los TCEs se establecen como pilar terapéutico en pacientes RRMM expuestos a triple clase.



Evidencia Clínica: Eficacia en Poblaciones Fuertemente Pretratadas

MajesTEC-1
(Teclistamab - BCMA)

Población: 5 líneas previas (mediana)
Eficacia: **63% ORR | 39% CR**
Supervivencia: **mPFS 11.3 meses | mOS 22.2 meses**

MagnetisMM-1
(Elranatamab - BCMA)

Eficacia: **64% ORR | 38% CR**
Rescate: **54%** eficacia en pacientes con terapia **previa anti-BCMA**

MonumenTAL-1
(Talquetamab - GPRC5D)

Eficacia: **~71-74% ORR**
Durabilidad: **mPFS 14.2 meses**
Respuestas rápidas y profundas

Insight Clave: La eficacia se mantiene consistente (>60%) independientemente de la refractariedad a inhibidores de proteasoma o inmunomoduladores.

Mecanismos de Resistencia y Estrategias de Superación

El Problema: Problemática Biológica

- Escape Antigénico: Pérdida bialélica de BCMA o mutaciones. “Shedding” de sBCMA (señuelo soluble).



- Agotamiento T (Exhaustion): Exposición crónica al antígeno, TME inmunosupresor y checkpoints inhibitorios.



La Solución: Estrategias 2025

- Inhibidores de Gamma-Secretasa: Previenen el corte de BCMA, aumentando densidad en superficie.



- Combinaciones: TCEs + Inhibidores de Checkpoint (anti-PD-1) o IMiDs para revitalizar función T.

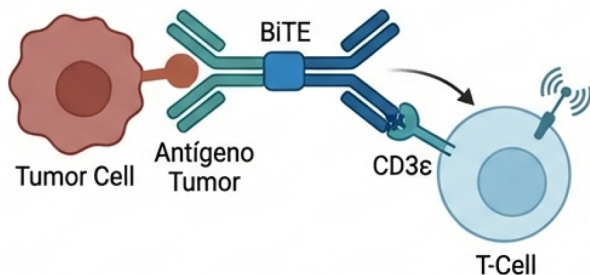


- Doble Diana: Atacar BCMA + GPRC5D simultáneamente.



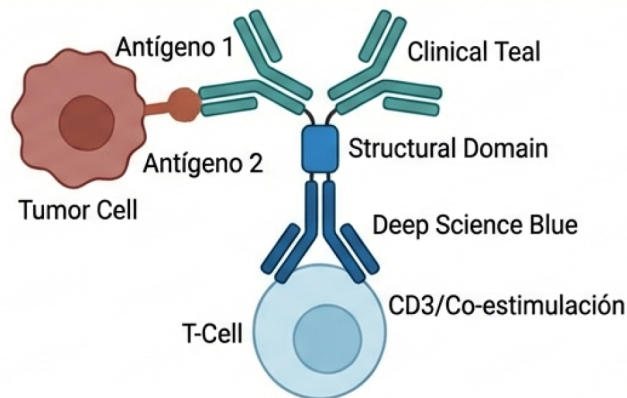
Ingeniería de Precisión: De la Sinapsis Binaria a la Lógica Condicional

A. El Estándar Biespecífico



Mecanismo: Enlace binario (Antígeno Tumor + CD3ε).
Activación independiente del MHC.
Limitación: Dependencia de señal única (Señal 1).
Riesgo de anergia y escape antigénico.

B. La Innovación Triespecífica



Arquitectura: Incorporación de tercer dominio.
Estrategia 1 (Dual Tumor Targeting): **Lógica “AND-Gate”**. Requiere BCMA + CD38 simultáneos.
Estrategia 2 (Co-estimulación): Integra dominios CD28/4-1BB para ‘Señal 2’ y persistencia.

TsAbs para coestimulación de células efectoras.

- permiten incorporar un dominio agonista de receptores de co-estimulación (CD28 o 4-1BB) o un dominio antagonista de puntos de control inmunológico inhibidores (PD-1, CTLA4, TIM3, LAG3 o TIGIT).

TsAbs para reconocimiento dual del tumor posibilita:

- prevenir o reducir el escape tumoral provocado por la presión selectiva de la inmunoterapia, dada la menor probabilidad de una modulación a la baja de dos antígenos simultáneamente
- superar la heterogeneidad clonal preexistente en el tumor, en el que puede haber tanto células tumorales que expresen ambos antígenos como clones que expresen únicamente uno de los dos
- aumentar la selectividad de la terapia al reconocer simultáneamente dos antígenos expresados a mayores niveles en el tumor que en tejidos sanos

La Promesa Triespecífica en Hematología

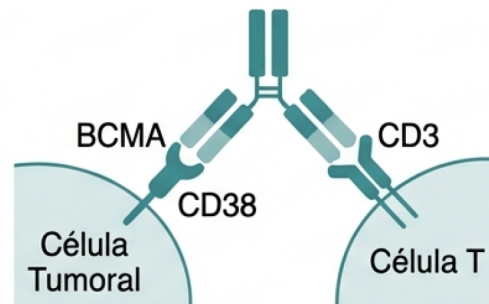
Superando los límites de la afinidad dual mediante avidéz y co-estimulación.

90%
ORR

En estudios de fase temprana (ISB 2001, dosis $\geq 50 \mu\text{g}/\text{kg}$)

Case Study: ISB 2001 (BCMA x CD38 x CD3)

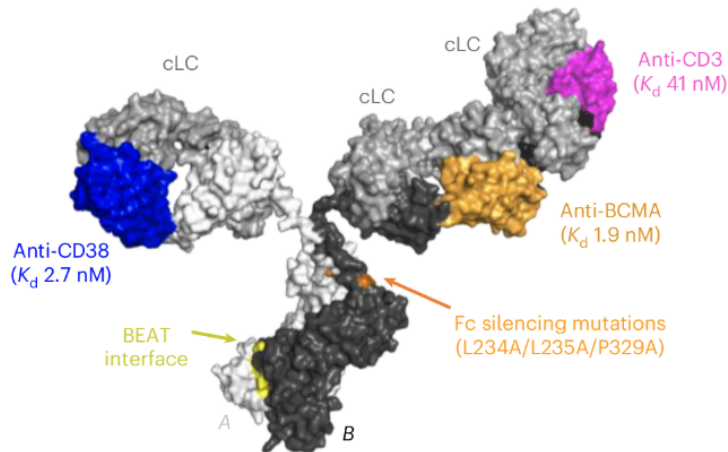
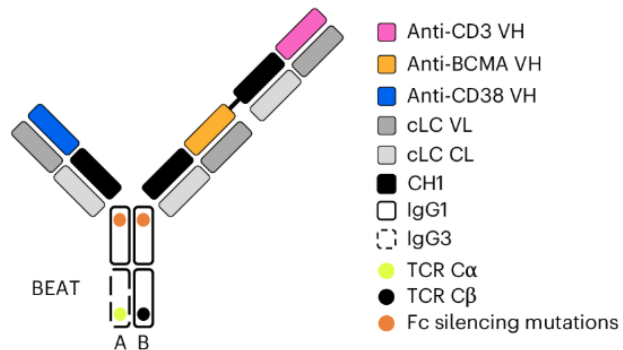
- Diseño: Unión simultánea a dos antígenos de mieloma (BCMA y CD38) + CD3.
- Ventaja: Mayor avidéz permite atacar células con baja densidad de antígeno.



Co-estimulación (SAR442257 - CD38 x CD3 x CD28)

Provee 'Señal 2' intrínseca para mayor expansión T y secreción de citocinas.

a



Supone:

- Evolución de los T-engagers hacia multiespecificidad funcional
- Intento de superar limitaciones de BCMA monodiana
- Alternativa intermedia entre BsAbs y CAR-T duales

Contexto general 2025

- **TCEs bispecíficos siguen dominando la inmunoterapia dirigible en neoplasias hematológicas debido a su capacidad de reclutar células T citotóxicas contra antígenos tumorales específicos y su disponibilidad inmediata (off-the-shelf).**
- **El campo ha evolucionado desde constructos biespecíficos tradicionales hacia formatos triespecíficos o con co-estimulación integrada, con resultados prometedores de eficacia temprana, especialmente en mieloma múltiple refractario.**
- **Búsqueda de mecanismos que permitan superar mecanismos de resistencia a estas moléculas.**

Spinazzola A, et al. *Frontiers in Immunology*, 2025. doi: 10.2147/BLCTT.S492116

Al-Jarrad A, et al. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2025;15 1–10

Kyung-Nam K, et al. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2025.11.002>

González A y Lasarte JJ. *II Libro blanco de Inmunoterapia en cáncer*. 2025. ISBN 979-13-991203-8-7



GRACIAS