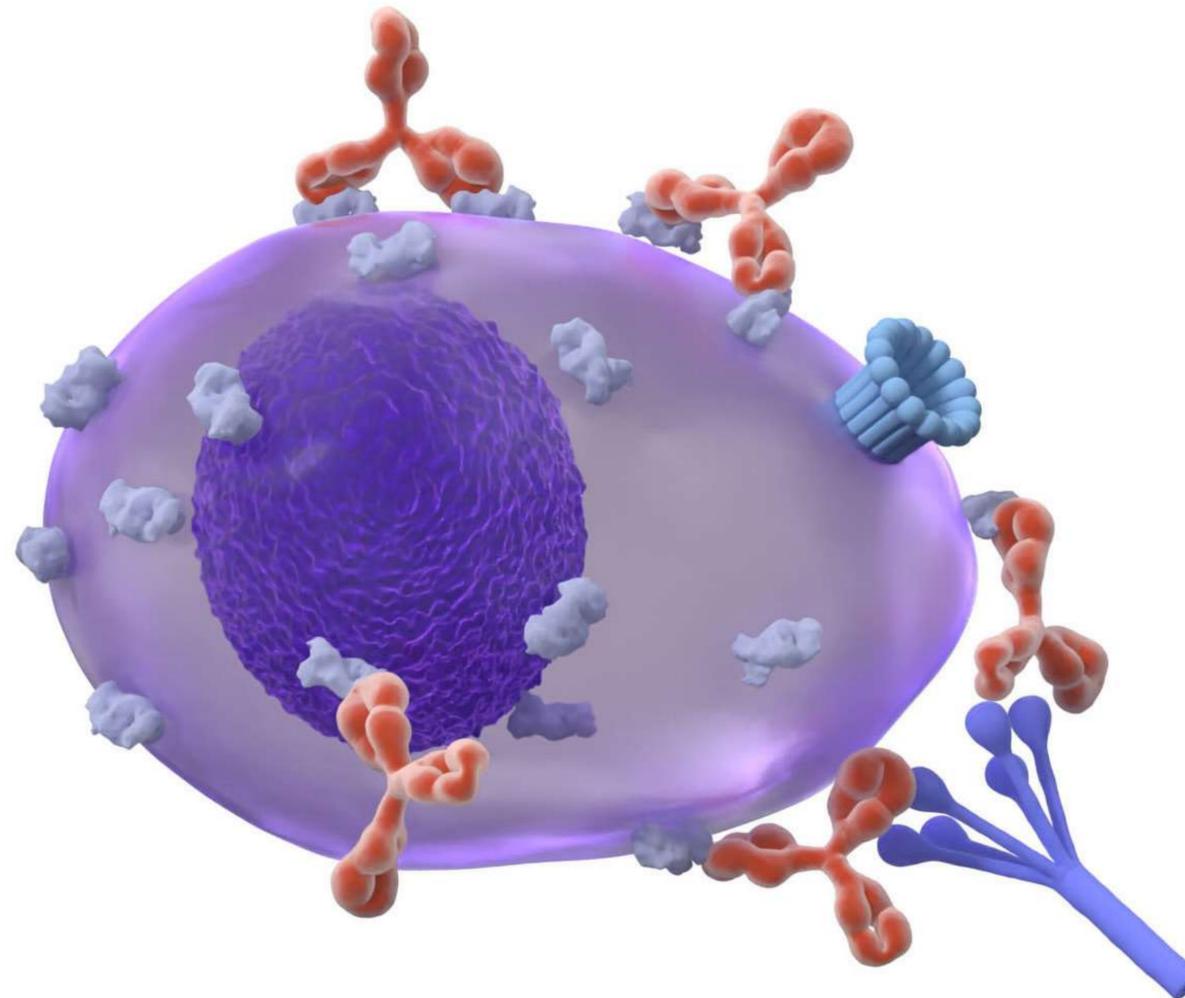


Anti-CD38:

¿TIENEN TODOS EL MISMO  
MECANISMO DE ACCIÓN?



NAVEGA POR LA CÉLULA DEL MM  
Y COMPRUÉBALO



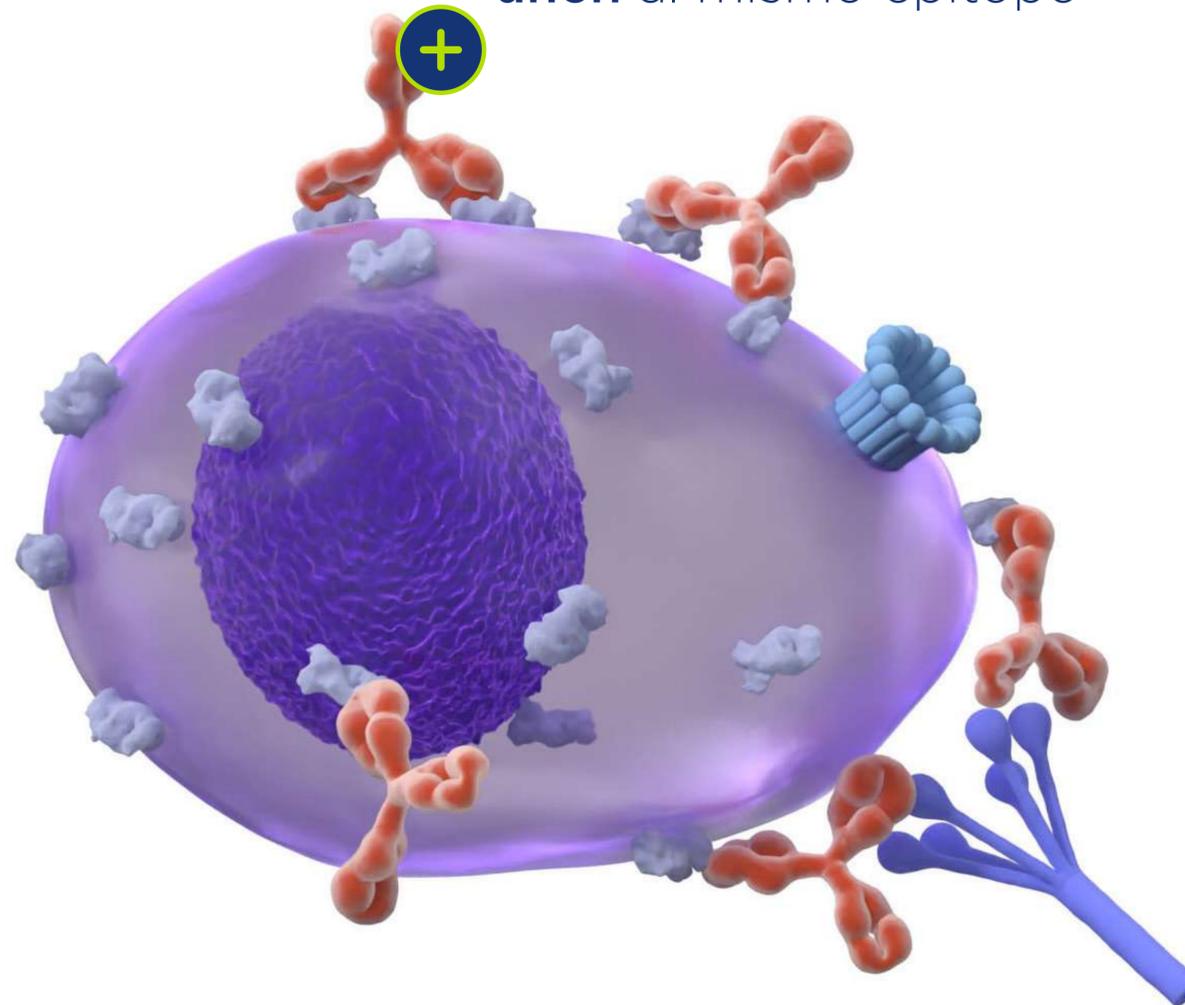
Unión a epítipo

Mecanismo de acción

Expresión de CD38



Los anti-CD38 **no se unen** al mismo epítipo<sup>1</sup>



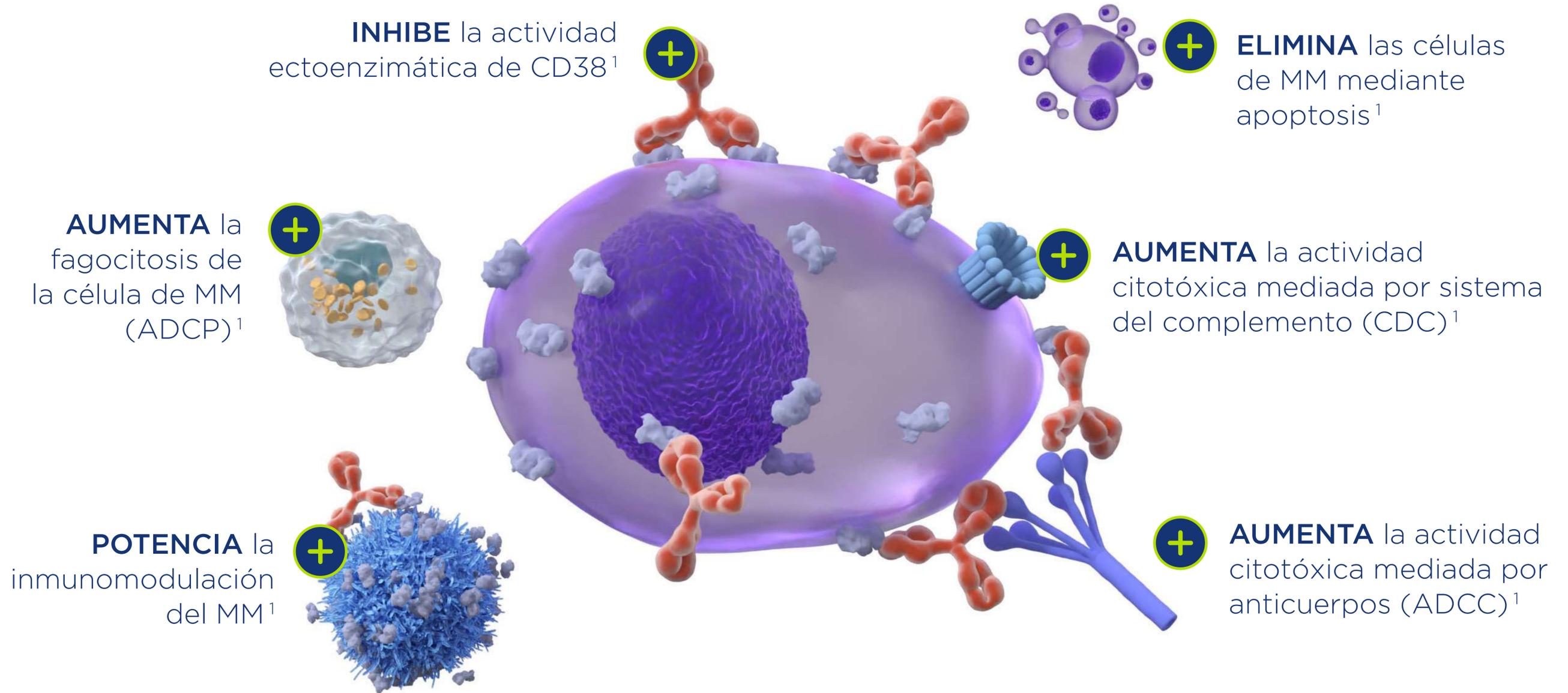
Unión a epítipo

Mecanismo de acción

Expresión de CD38

1. Martin TG *et al.* Cells. 2019 Dec;8(12):1522.





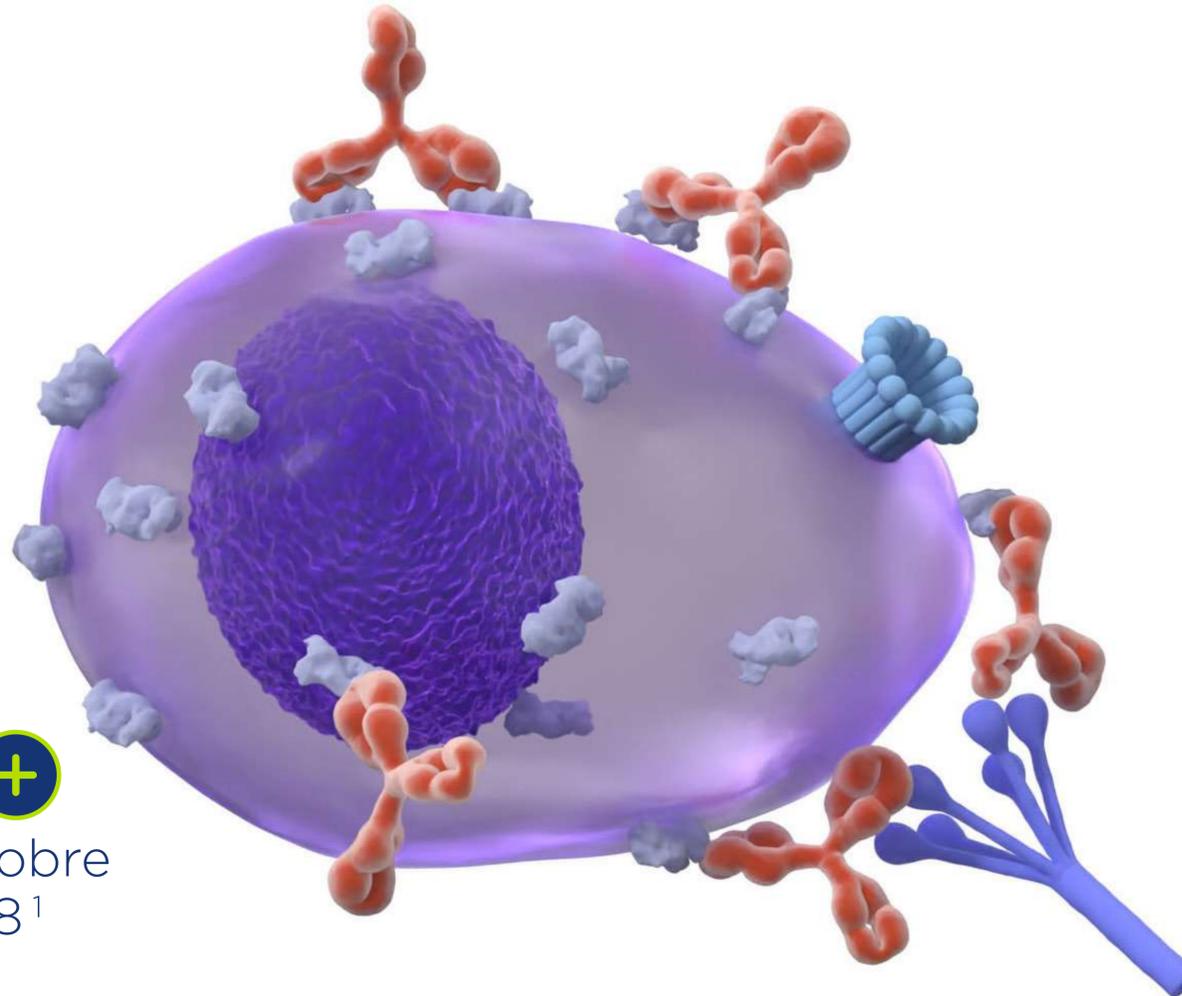
Unión a epítipo

Mecanismo de acción

Expresión de CD38

1. Martin TG *et al.* Cells. 2019 Dec;8(12):1522.





**Efectos diferentes** sobre la expresión de CD38<sup>1</sup>

Unión a epítipo

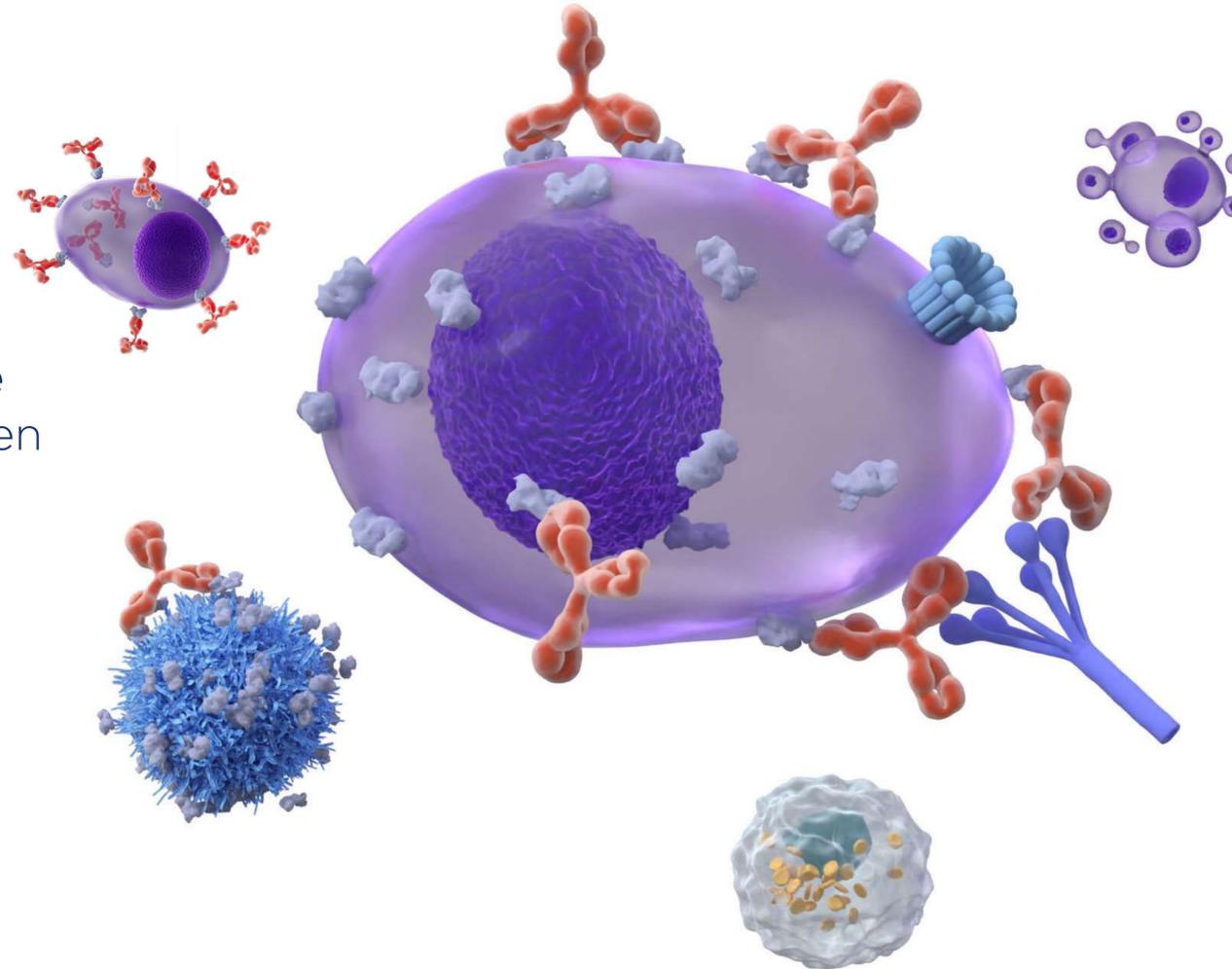
Mecanismo de acción

Expresión de CD38

1. Moreno L, et al. Clin Cancer Res. 2019 May 15;25(10):3176-87.



- Los anti-CD38 **se unen a epítomos diferentes** del receptor CD38<sup>1</sup>
- Los anti-CD38 tienen efectos diferentes sobre la **expresión de receptores** de CD38 en la superficie celular<sup>5</sup>
- Los anti-CD38 **potencian la inmunomodulación** del MM<sup>4</sup>
- Los anti-CD38 inhiben **la actividad ectoenzimática** de CD38 en diferente medida<sup>1</sup>



- Los anti-CD38 tienen mecanismos diferentes para **eliminar las células de MM (apoptosis)**<sup>2</sup>
- Los anti-CD38 tienen diferentes niveles de **actividad ADCC, CDC y ADCP**<sup>3</sup>

**CDC**=citotoxicidad dependiente del complemento. **MM**=mieloma múltiple. **ADCC**= citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células. **ADCP**= fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

1. Martin TG *et al.* Cells. 2019;8(12):1522. doi:10.3390/cells8121522. 2. Jiang H *et al.* Leukemia. 2016;30:399-408. doi:10.1038/leu.2015.240. 3. van Bueren JL *et al.* Blood. 2014;124(21):3474. doi:10.1182/blood.V124.21.3474.3474. 4. van de Donk NWCJ. Reprint of "Immunomodulatory effects of CD38-targeting antibodies". Immunology Letters. 2019; 205: 71-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.02.002> 5. Moreno L *et al.* Clin Cancer Res. 2019;25(10):3176-3187. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1597.

## Diferencias en el mecanismo de acción de los anti-CD38

La contribución relativa de cada uno de los mecanismos de acción en la eliminación de las células de MM es diferente para cada anti-CD38<sup>1</sup>

	DARA	Isatuximab	MOR	TAK
Origen	Humano	Humanizado	Humano	Humano
Unión	+++	+++	++	+++
CDC (lisis máxima)	+++	+	+	++
Fagocitosis	+++	Por determinar	++	+++
ADCC (lisis máxima)	++	++	++	++
Muerte celular programada directa	-	++	-	-
Muerte celular mediante <i>crosslinking</i>	+++	+++	+++	+++
Modulación de la función ectoenzimática	+	+++	-	+

Tabla adaptada de: Lammerts van Bueren J, *et al.* ASH. 2014, Abstract 3474.

**CDC:** citotoxicidad dependiente del complemento

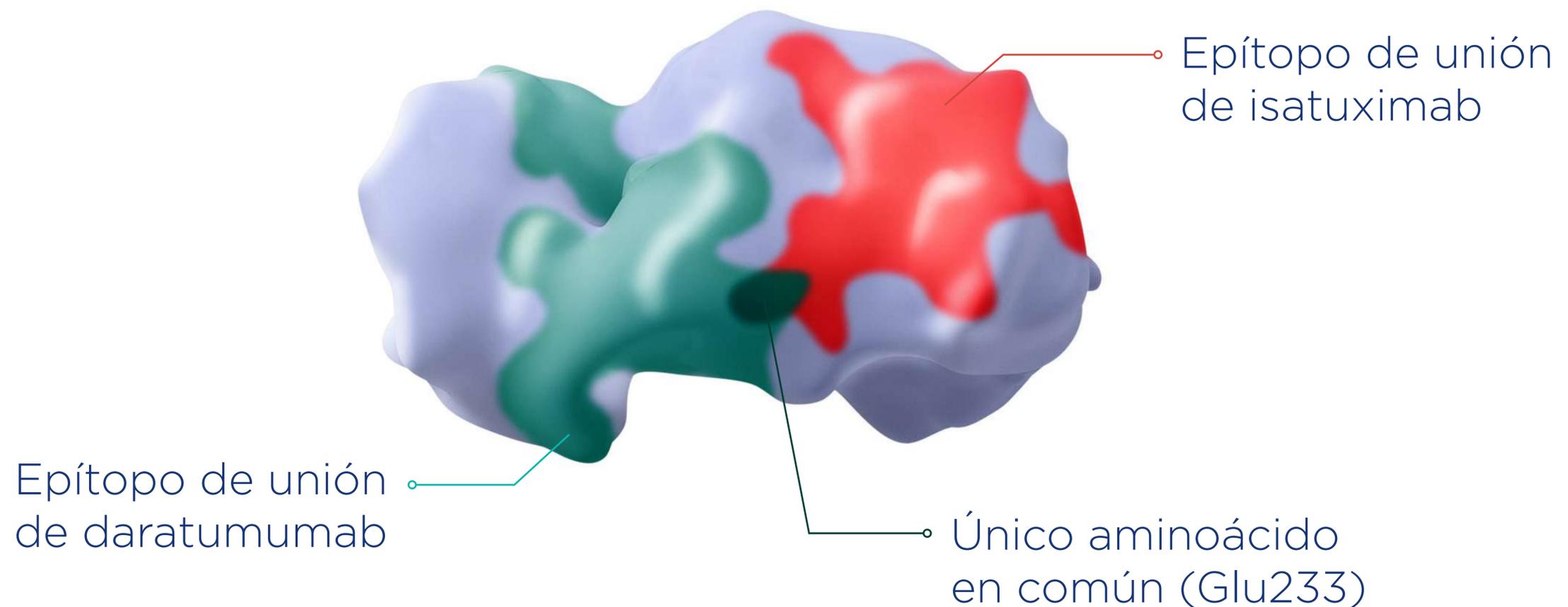
**ADCC:** citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

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





Los epítomos de unión a CD38 solo coinciden en un aminoácido.<sup>1</sup>



1. Martin TG *et al.* Cells. 2019 Dec;8(12):1522.



## Los anti-CD38 inhiben la actividad ectoenzimática

- CD38 es una proteína de membrana con una **doble actividad enzimática**: ciclasa e hidrolasa.<sup>1</sup>
- CD38 está involucrado en **la producción de adenosina (ADO) extracelular** a partir de NAD<sup>+</sup>.<sup>2</sup>
- La **adenosina promueve** la generación e infiltración de células **inmunosupresoras**, favoreciendo el microambiente inmunosupresor del MM.<sup>3</sup>
- **La inhibición de la actividad ectoenzimática de CD38** puede conducir a **niveles más bajos de adenosina** en el medio celular y **aliviar el microambiente inmunosupresor** en el nicho de la médula ósea de los pacientes con MM.<sup>3</sup>

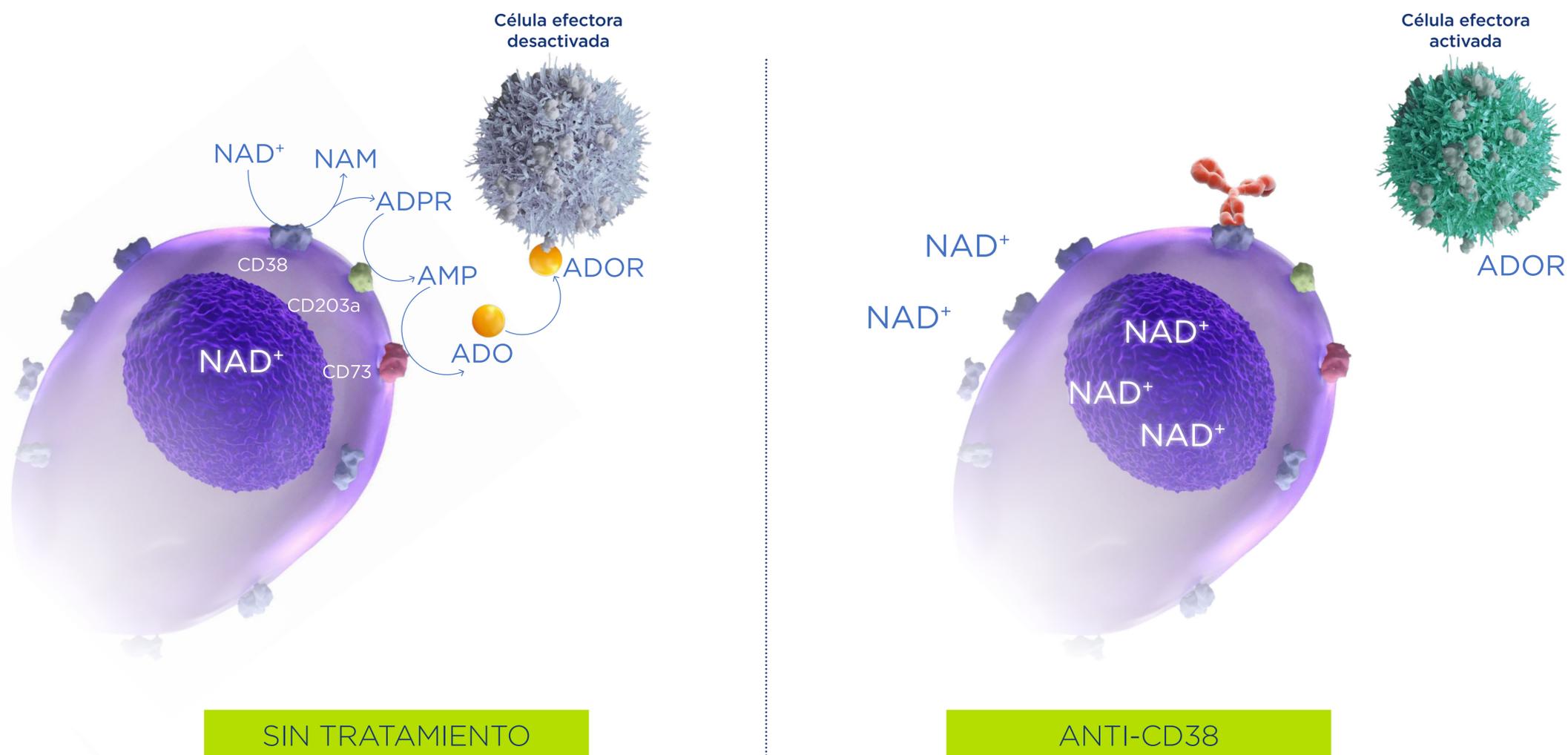
1. van de Donk NWCJ, et al. Immunol Rev. 2016; 270(1): 95-112. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12389>

2. van de Donk NWCJ, et al. Immunology Letters. 2018; 199: 16-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.04.005>

3. Martin TG, et al. Cells. 2019; 8(12): 1522. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8121522>



## Los anti-CD38 inhiben la actividad ectoenzimática



La inhibición de la actividad ectoenzimática de CD38 **inhibe** la producción de **adenosina** (ADO) y, en consecuencia, evita la **inactivación de células efectoras**.<sup>1</sup>

1. Kennedy BE, et al. Trends in Cancer. 2020; 6(1): 9-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.11.005>



## Los anti-CD38 eliminan las células de MM mediante apoptosis

- La **apoptosis** es una vía de **muerte celular programada**, mediante la que células dañadas o identificadas como peligrosas por el sistema inmune (p.ej., debido a una infección vírica) son destruidas. Tiene un papel muy importante en el cáncer, ya que es una de las vías principales por las que **se evita que las células malignas lleguen a generar clones y extenderse**.
- Los anticuerpos monoclonales anti-CD38 pueden **inducir la muerte celular de forma indirecta** (a través células efectoras y del crosslinking mediado por los receptores Fc (FcR)).<sup>1</sup>
- Además, algunos anti-CD38 son capaces de **inducir la muerte celular en ausencia de *crosslinking***.<sup>2</sup> En este caso, se activan tanto la vía apoptótica clásica (dependiente de la caspasa) como la vía de muerte celular lisosomal.

1. van de Donk NWCJ, et al. Front Immunol. 2018; 9: 2134. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02134>

2. Martin TG, et al. Cells. 2019; 8(12): 1522. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8121522>

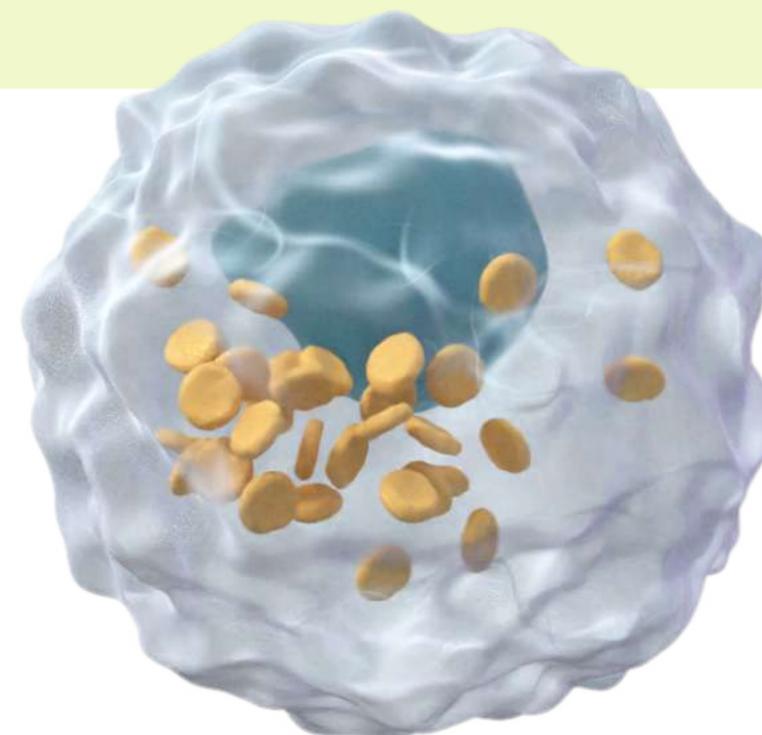


## Los anti-CD38 aumentan la actividad citotóxica

La actividad citotóxica es la capacidad de destruir otras células que están alteradas o han sido identificadas como peligrosas, previniendo así, p.ej., la extensión de células malignas o infecciones.

Los anticuerpos anti-CD38 interactúan con las células efectoras inmunes mediante los receptores Fc gamma (FcγR).<sup>1</sup>

- La fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) está mediada por los macrófagos, que fagocitan y degradan a las células de MM.<sup>2</sup>



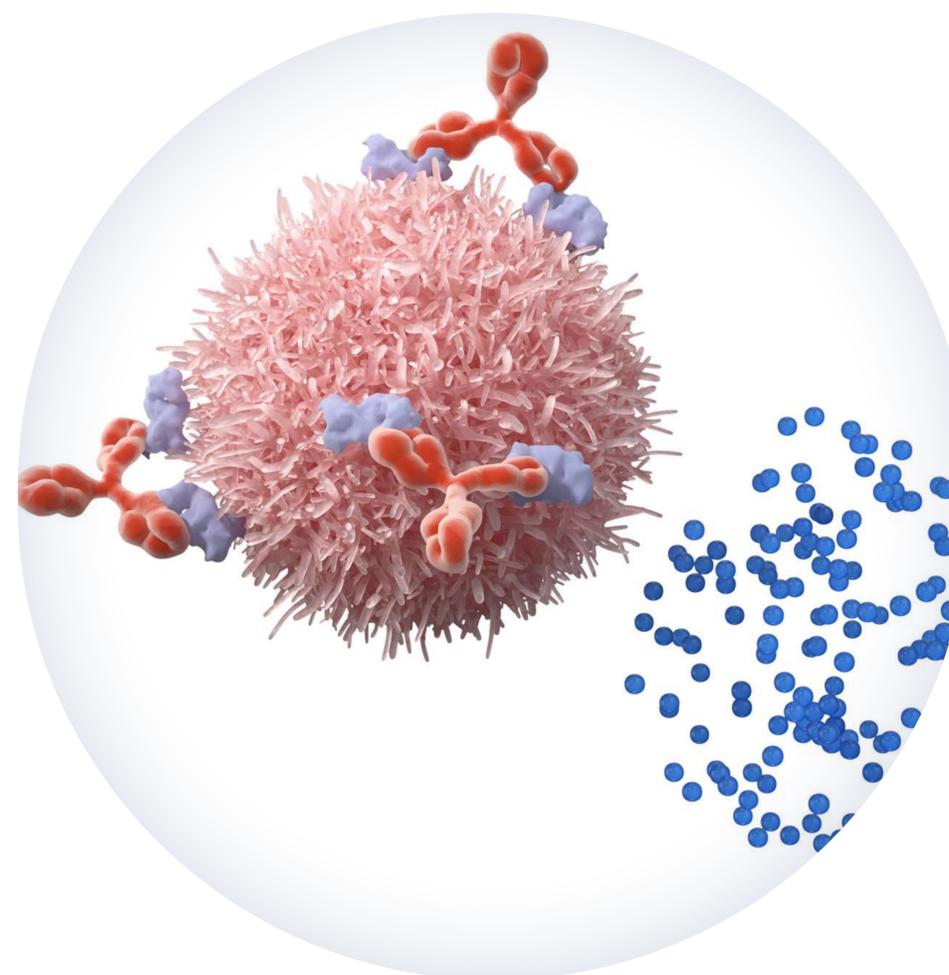
1. van de Donk NWCJ, *et al.* Front Immunol. 2018; 9: 2134. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02134>

2. van de Donk NWCJ, *et al.* Immunology Letters. 2018; 199: 16-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.04.005>



## Los anti-CD38 aumentan la actividad citotóxica

- La **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)** está mediada principalmente por las **células NK**.
- Tras la unión de FcγRs a la región Fc del anticuerpo anti-CD38, las células NK **liberan moléculas citotóxicas** (como granzimas y perforinas), que posteriormente matarán a las células diana.<sup>1</sup>



1. van de Donk NWCJ, *et al.* Immunology Letters. 2018; 199: 16-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.04.005>



## Los anti-CD38 aumentan la actividad citotóxica



- **Citotoxicidad** dependiente del **complemento** (CDC):
  - La cola Fc de varios anticuerpos anti-CD38 también puede unirse a C1q, que es el primer componente de la vía del complemento.<sup>1</sup>
  - Esto lleva a la formación de **complejos de ataque a la membrana**, que generan **poros** en la superficie de las células MM, conduciendo a su lisis.<sup>1</sup>

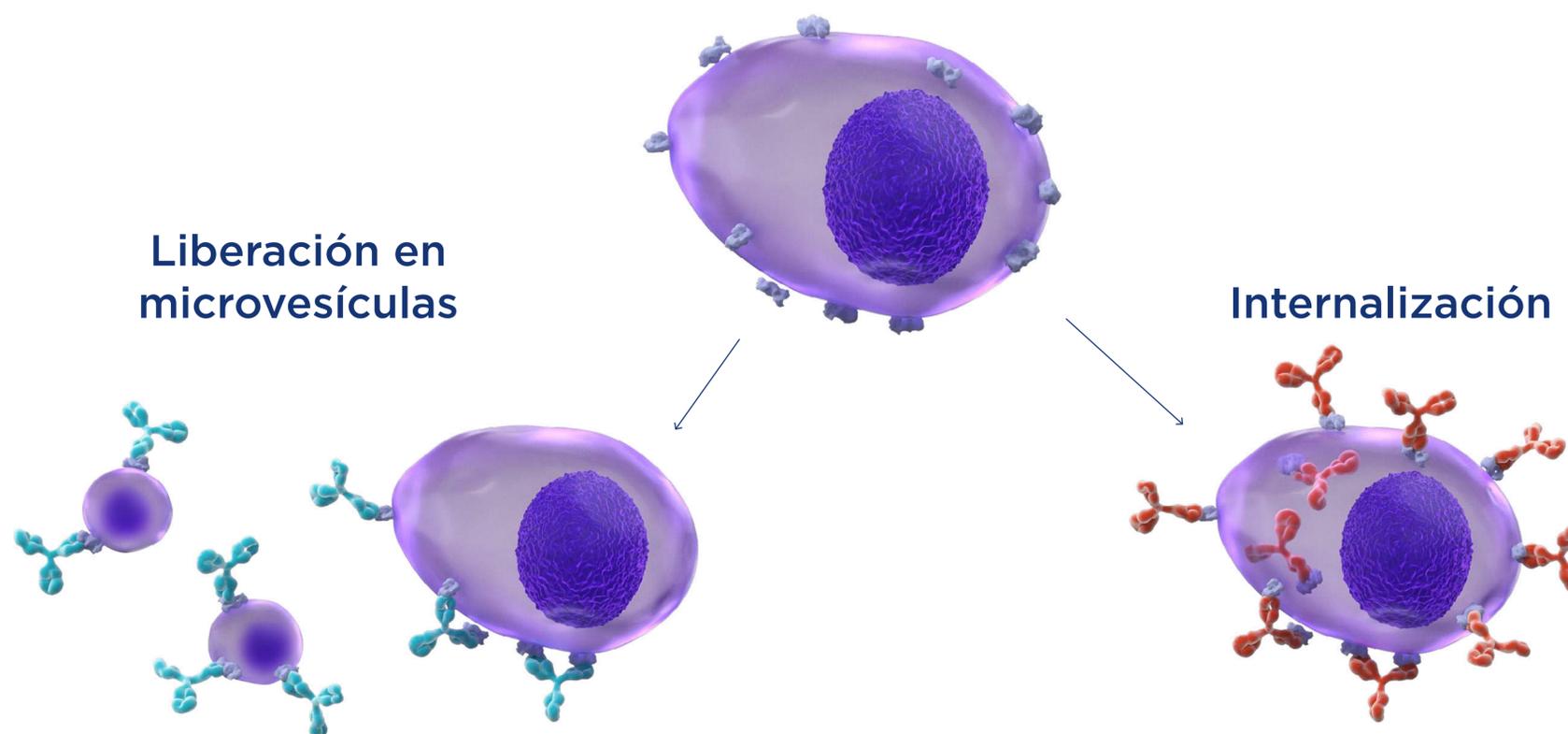
1. van de Donk NWCJ, et al. Immunology Letters. 2018; 199: 16-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.04.005>



## Los anti-CD38 potencian la inmunomodulación

- El **agotamiento de estas células supresoras** en el microambiente de la médula ósea favorece la expansión de linfocitos T citotóxicos (CD4+ CD8+) y probablemente una **mejor respuesta inmunitaria antitumoral** del huésped.<sup>1</sup>

1. van de Donk NWCJ, *et al.* Front Immunol. 2018; 9: 2134. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02134>



Los niveles de expresión de CD38 se ven afectados por dos vías diferentes de liberación:

- Liberación en microvesículas al exterior<sup>1</sup>
- Internalización de los receptores CD38<sup>1</sup>

1. Moreno L *et al.* Clin Cancer Res. 2019;25(10):3176-3187. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1597.

