

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Molecular mechanisms of cancer immune escape: analysis and correction of MHC class I alterations

Investigador Principal: Natalia Aptsiauri (napsiauri@ugr.es)

Centro de Trabajo: Dep. Bioquímica, Biología Molecular III e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Teléfono: 958243517

Resumen línea de investigación

Recognition of tumor-associated antigens (TAA) by self-MHC/HLA class I-restricted CD8⁺ T cells is a central mechanism in the detection and elimination of malignant cells. Current research in tumor immunology and oncology has increasingly focused on the “tumor escape phase,” aiming to enhance tumor immunogenicity and to develop novel therapeutic strategies. The discovery and molecular characterization of TAA has revolutionized cancer treatment, ushering in a new era of immunotherapy designed to boost tumor immunogenicity and T cell-mediated anti-tumor responses.

Despite these advances, clinical outcomes remain limited. While cancer immunotherapies can induce tumor-specific T lymphocytes in patients with certain malignancies, they often fail to achieve durable tumor regression or improved disease-free survival. Evidence suggests that ineffective tumor rejection largely results from immune selection pressures that favor tumor variants with reduced immunogenicity. Multiple mechanisms contribute to this escape phase, including loss or downregulation of tumor MHC/HLA class I expression.

The malignant potential of a tumor cell may depend strongly on the level of MHC class I expression. Alterations in MHC class I molecules facilitate immune evasion and can arise through reversible regulatory changes or irreversible structural defects, such as mutations, deletions, or chromosomal aberrations in genes encoding MHC components. These distinct mechanisms may require different therapeutic interventions.

Data from both experimental mouse models and studies of metastatic human tumors indicate that structural defects causing MHC class I loss have profound implications for T cell-mediated tumor rejection and, ultimately, for the success of immunotherapy. Such defects can lead to resistance against immunomodulatory treatments and promote the emergence of highly aggressive MHC class I-negative tumor escape variants.

Thus, detecting MHC/HLA-I alterations in tumor samples and liquid biopsies from cancer patients is essential for optimizing therapeutic strategies and improving their clinical efficacy. Approaches such as gene therapy to restore normal MHC class I expression hold promise for enhancing tumor immunogenicity and strengthening T cell-mediated anti-tumor responses. Furthermore, the clinical application of CAR-T cell therapy represents a particularly attractive strategy for treating tumors with altered HLA expression. Although its current success has been largely confined to hematological malignancies, investigating ways to extend its efficacy to solid tumors remains a critical challenge in cancer treatment.

Currently we are investigating:

- molecular mechanisms of HLA class I alterations during various phases of cancer immune escape
- association of these alterations with the cancer progression, metastatic dissemination, reorganization of tumor microenvironment and resistance to cancer immunotherapy
- correlation between the expression of tumor HLA class I and “immune checkpoint” molecules (PD-L1 and many other)
- gene therapy approach to recover normal HLA class I expression in tumor cells
- analysis of HLA-I and PD-L1 expression in liquid biopsy (tumor derived exosomes and cfDNA) for detection of HLA class I alterations in cancer patients.

RECENT PUBLICATIONS

- 1) Garrido MA, Navarro-Ocón A, Ronco-Díaz V, Olea N, Aptsiauri N. (CA) (5/5) 2024. Loss of Heterozygosity (LOH) Affecting HLA Genes in Breast Cancer: Clinical Relevance and Therapeutic Opportunities. *Genes (Basel)*. 2024 Nov 28;15(12):1542. doi: 10.3390/genes15121542.
- 2) Molina-Alejandro M, Perea F, Calvo V, Martínez-Toledo C, Nadal E, Sierra-Rodero B, Casarrubios M, Casal-Rubio J, Martínez-Martí A, Insa A, Massuti B, Viteri S, Barneto Aranda I, Rodríguez-Abreu D, de Castro J, Martínez JM, Cobo M, Wistuba II, Parra ER, Martín-López J, Megías D, Muñoz-Viana R, Garrido F, Aptsiauri N, Ruiz-Cabello F, Provencio M, Cruz-Bermúdez A. 2024. Perioperative chemoimmunotherapy induces strong immune responses and long-term survival in patients with HLA class I-deficient non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2024 Oct 20;12(10):e009762. doi: 10.1136/jitc-2024-009762.
- 1) **Aptsiauri N**, Garrido F The Challenges of HLA Class I Loss in Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2022 Dec 1;28(23):5021-5029. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3501.
- 2) Navarro-Ocón A, Blaya-Cánovas JL, López-Tejada A, Blancas I, Sánchez-Martín RM, Garrido MJ, Griñán-Lisón C, Calahorra J, Cara FE, Ruiz-Cabello F, Marchal JA, **Aptsiauri N**, Granados-Principal S. Nanomedicine as a Promising Tool to Overcome Immune Escape in Breast Cancer. *Pharmaceutics*. 2022 Feb 25;14(3):505. doi: 10.3390/pharmaceutics14030505.
- 3) Garrido MA, Perea F, Vilchez JR, Rodríguez T, Anderson P, Garrido F, Ruiz-Cabello F, **Aptsiauri N**. Copy Neutral LOH Affecting the Entire Chromosome 6 Is a Frequent Mechanism of HLA Class I Alterations in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 9;13(20):5046. doi: 10.3390/cancers13205046.
- 4) Gil-Julio H, Perea F, Rodríguez-Nicolas A, Cozar JM, González-Ramírez AR, Concha A, Garrido F, **Aptsiauri N**, Ruiz-Cabello F. Tumor Escape Phenotype in Bladder Cancer Is Associated with Loss of HLA Class I Expression, T-Cell Exclusion and Stromal Changes. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 6;22(14):7248. doi: 10.3390/ijms22147248.
- 5) Anderson P, **Aptsiauri N**, Ruiz-Cabello F, Garrido F. HLA class I loss in colorectal cancer: implications for immune escape and immunotherapy. *Cell Mol Immunol*. 2021 Mar;18(3):556-565. doi: 10.1038/s41423-021-00634-7
- 6) Garrido F, **Aptsiauri N**. Cancer immune escape: MHC expression in primary tumours versus metastases. *Immunology*. 2019 Dec;158(4):255-266. doi: 10.1111/imm.13114.
- 7) Flores-Martín JF, Perea F, Exposito-Ruiz M, Carretero FJ, Rodríguez T, Villamediana M, Ruiz-Cabello F, Garrido F, Cózar-Olmo JM, **Aptsiauri N**. A Combination of Positive Tumor HLA-I and Negative PD-L1 Expression Provides an Immune Rejection Mechanism in Bladder Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug; 26(8):2631-2639. doi: 10.1245/s10434-019-07371-2.
- 8) Garrido MA, Rodríguez T, Zinchenko S, Maleno I, Ruiz-Cabello F, Concha Á, Olea N, Garrido F, **Aptsiauri N**. HLA class I alterations in breast carcinoma are associated with a high frequency of the loss of heterozygosity at chromosomes 6 and 15. *Immunogenetics*. 2018 Nov;70(10):647-659. doi: 10.1007/s00251-018-1074-2.
- 9) **Aptsiauri N**, Ruiz-Cabello F, Garrido F. The transition from HLA-I positive to HLA-I negative primary tumors: the road to escape from T-cell responses. *Curr Opin Immunol*. 2018 Apr;51:123-132.
- 10) Perea F, Sánchez-Palencia A, Gómez-Morales M, Bernal M, Concha Á, García MM, González-Ramírez AR, Kerick M, Martín J, Garrido F, Ruiz-Cabello F, **Aptsiauri N**. HLA class I loss and PD-L1 expression in lung cancer: impact on T-cell infiltration and immune escape. *Oncotarget*. 2017 Dec 19;9(3):4120-4133.
- 11) Garrido F, Perea F, Bernal M, Sánchez-Palencia A, **Aptsiauri N**, Ruiz-Cabello F. The Escape of Cancer from T Cell-Mediated Immune Surveillance: HLA Class I Loss and Tumor Tissue Architecture. *Vaccines (Basel)*. 2017 Feb 27;5(1), pii: E7.
- 12) Garrido F, Ruiz-Cabello F, **Aptsiauri N**. Rejection versus escape: the tumor MHC dilemma. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Feb;66(2):259-271.
- 13) **Aptsiauri N**, Jewett A, Hurwitz AA, Shurin MR, Umansky V. Redefining cancer immunotherapy-optimization, personalization, and new predictive biomarkers: 4th Cancer Immunotherapy and Immunomonitoring (CITIM) meeting, April 27-30, 2015, Ljubljana, Slovenia. *Cancer Immunol Immunother*. 2016 Jul;65(7):875-83
- 14) Carretero FJ, Del Campo A, Zinchenko S, Garrido F, **Aptsiauri N**. Recovery of HLA-A2 and Beta2-microglobulin Expression in Tumor Cells Using Viral Vectors. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 2017, 9:9
- 15) Carretero FJ, Del Campo AB, Flores-Martín JF, Mendez R, García-Lopez C, Cozar JM, Adams V, Ward S, Cabrera T, Ruiz-Cabello F, Garrido F, **Aptsiauri N**. Frequent HLA class I alterations in human prostate cancer: molecular

mechanisms and clinical relevance. *Cancer Immunol Immunother.* 2016 Jan;65(1):47-59.

16) Garrido F, **Aptsiauri N**, Doorduyn EM, Garcia Lora AM, van Hall T. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2016 Apr;39:44-51.

17) Garrido F, I.Romero, **Aptsiauri N**, A.Garcia-Lora. Generation of MHC class I diversity in primary tumors and selection of the malignant phenotype. *International Journal of Cancer*, 2016 Jan 15;138(2):271-80.

18) Del Campo AB, Carretero J, Muñoz JA, Zinchenko S, Ruiz-Cabello F, González-Aseguinolaza G, Garrido F, **Aptsiauri N**. Adenovirus expressing β 2-microglobulin recovers HLA class I expression and antitumor immunity by increasing T-cell recognition. *Cancer Gene Therapy* ,2014 Aug;21(8):317-32.

20) Ana B. Del Campo , Jon Amund Kyte, Javier Carretero, Svitlana Zinchenko , Rosa Méndez ,Gloria González-Aseguinolaza, Francisco Ruiz-Cabello¹, Steinar Aamdal, Gustav Gaudernack , Federico Garrido , **Natalia Aptsiauri**. Immune escape of cancer cells with beta2-microglobulin loss over the course of metastatic melanoma. *International Journal of Cancer* ,2014 Jan 1;134(1):102-13.

21) **N. Aptsiauri**, AM. Garcia-Lora, F.Garrido. 'Hard' and 'soft' loss of MHC class I expression in cancer cells. Book chapter In: *Tumor Immunology and Immunotherapy*. Editor: Robert Rees, Oxford University Press. 2014, p 63-78

22) **Aptsiauri N**, Garcia-Lora A, Cabrera T. MHC Class I antigens in malignant cells: Immune escape and response to immunotherapy. Book. *Springer Briefs in Cancer Research*, Springer (New York, Heidelberg, Dordrecht, London), 2013, 51 pages.

RECENT RESEARCH PROJECTS

Título: Cancer immune escape and alterations in MHC genes: analysis of tumor derived extracellular vesicles and cfDNA

Entidad Financiadora: Agencia Estatal de Investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación,

Código: PID2020-115087GB-100

Duración: 2022 - 2025

Financiación obtenida: 118.000€

IP: Natalia Aptsiauri

Título: Detección de las Alteraciones en HLA de Clase I en Biopsia Líquida Como Biomarcador Tumoral de Resistencia a la Inmunoterapia

Referencia: B-CTS-410-UGR20

Proyectos de I+D+i en el marco del Programa Operativo FEDER

Duración: 2021 - 2023

Financiación obtenida: 50.000€

Co-IP: Natalia Aptsiauri; IP: F. Ruiz-Cabello

Título: Modulación de la homeostasis de las células del estroma intestinal por el microbioma intestinal: impacto en la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer colorrectal

Entidad Financiadora: FIS, Instituto de Salud Carlos III, PI22/01630

Duración: 2022 - 2025

Financiación obtenida: 205.034,50 €

Colaboradora, IP - Maria Elena Rodriguez Cabezas

Título: STEM-ITRUCK: células CAR-T de última generación para el tratamiento seguro y eficaz de tumores sólidos

Entidad Financiadora: Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades, Junta de Andalucía, Plan Andaluz de Investigación, Desarrollo e Innovación (PAIDI 2020)

Financiación obtenida: 157.596,00€

Colaboradora, IP - Verónica Pilar Ayllón Cases

Título: PECART- 0027-2020, “Preclinical development of universal EXO-CART and their potential application in cancer immunotherapy”,

Entidad Financiadora: Junta de Andalucía, Consejería de Salud

Financiación obtenida: 112.413€.

Duración: 2021-2022

Colaboradora (IP- Karim Benabdellah Elkhlanji (GENYO)).

Título: Alteración de la presentación antigénica en las células tumorales: implicación en la inmunovigilancia e inmunoterapia.

AGENCIA FINANCIADORA: - Instituto de Salud Carlos III, PI17/00197

DURATION: 2018-2020

Financiación obtenida:150.000,00€

Colaboradora (IP-F.Garrido)

Título: HLA de clase I en la progresión metastásica y la resistencia a la inmunoterapia de nueva generación: Implicaciones en el escape inmunológico del cáncer

AGENCIA FINANCIADORA: AES 2014 Proyectos de investigación en salud, PI 14/01978

DURATION: 2014-2017

Co-IP - N. Aptsiauri, IP - F.Garrido

PhD Thesis

- 1) ABdeIC - "Beta-2-microglobulin gene transfer in HLA class I deficient tumor cells using recombinant adenovirus" Doctorado Internacional, Cum Laude, Universidad de Granada, 2014
- 2) JCC - "Analysis of the molecular mechanism of HLA altered expression in prostate cancer and its recuperation using viral vectors", Doctorado Internacional, Universidad de Granada, 2016
- 3) MAGC – "La inmunopatología y el diagnóstico por imagen en el cáncer de mama". Mención Cum Laude, Universidad de Granada, 2024
- 4) AlbaNO – "Detection of HLA class I alterations in cancer patients using liquid biopsy" – **expected in 2026**

MASTER THESIS

- 1) MMG - "Estudio de la relación entre la expresión de HLA de tipo I y de distintos receptores "inmune checkpoints". 2014-2015
- 2) MVA - "Expresión de HLA-I, PD-L1 y caracterización del microambiente tumoral (PD-1, CD3, CD8, CXCR-4, FAP1 Y CD80) en cáncer de vejiga", 2015-16
- 3) JR HC - "Expresión de HLA de clase I y otras moléculas inmuno-reguladoras (PD-L1, CD80, CXCR4) en líneas tumorales derivadas de cáncer de colon primario y metástasis hepática antólogo", 2015-2016.
- 4) JALS – "Análisis de expresión de HLA de clase I en exosomas de líneas tumorales", 2016-17
- 5) BB (Universidad de Essen, Alemania) – "Characterisation of Major Histocompatibility Complex I (MHC-I) phenotypes in tumour derived exosomes" – 2016-17
- 6) NBG - "Expresión de los antígenos HLA de clase I Y II en cáncer colorrectal primario y metástasis", 2016-17
- 7) ANavarro – "Análisis de la expresión del HLA-I en exosomas de pacientes de cáncer de pulmón" - 2017-2018
- 8) LCZ – "Biopsia líquida: Análisis de la expresión de HLA-I en melanoma", 2018-19
- 9) JMAD - "Interacción de las células tumorales con fibroblastos: implicaciones en la pérdida de HLA-I en el escape inmunológico y en la reorganización del microambiente tumoral" – 2019-20
- 10) VRD - "Análisis comparativo de HLA de clase I e inmune checkpoints en líneas celulares de melanoma en el escape inmunológico y en la reorganización del microambiente tumoral" – 2019-20
- 11) JPC - "HLA in líneas de cáncer colorrectal derivadas de tumores primarios y metástasis autólogas" - 2019-20

- 12) RLA - "Análisis comparativo de la expresión de nuevos immune checkpoints" CD155 y CD112 en líneas celulares de melanoma humanas HLA-I positivas y negativas" - 2021-22
- 13) PMG - " Estudio comparativo entre cáncer renal y vejiga: papel de las moléculas HLA de clase I y CD70 en la progresión tumoral" - 2022-23
- 14) PCG - "Quimiorresistencia y alteraciones de HLA en leucemia:¿Relación algo más que circunstancial? - 2022-23
- 15) MNMD – “Análisis comparativo de inmunofenotipos en líneas celulares de cáncer de vejiga: papel de las moléculas HLA de clase I y los "immune checkpoints". 2023-24
- 16) ISA – “Estudio sobre el rol del BCG en los mecanismos de escape inmunitario en líneas tumorales de vejiga” – 2024-25
- 17) RRG – “Evaluación inmunofenotípica de dos líneas celulares de cáncer renal humano”. 2024-25