

Título: INMUNOGRAMA NO INVASIVO. Aproximación multidimensional para caracterizar y monitorizar el estatus inmune en cáncer de pulmón.

Resumen:

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa un 80% de los casos de cáncer de pulmón, siendo uno de los tipos de cáncer más frecuentes y mortales. El tratamiento con inmunoterapia ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes en las últimas décadas. No obstante, no todos los pacientes responden al tratamiento, por lo que se necesitan nuevos biomarcadores para predecir qué pacientes se podrían beneficiar de la inmunoterapia.

El principal objetivo de esta tesis es obtener nuevos biomarcadores no invasivos para pacientes de CPNM avanzado tratados con inmunoterapia.

Se incluyeron 52 pacientes de CPNM en estadios avanzados tratados con anti-PD1 o anti-PD1 en combinación con quimioterapia (anti-PD1+CT) en primera línea. Se analizaron biomarcadores no invasivos en muestras de sangre periférica, obtenidas antes del tratamiento y en la primera evaluación de respuesta. Los biomarcadores analizados en este estudio fueron: i) parámetros hematológicos e inmunológicos, ii) expresión de genes inmunoreguladores en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), iii) repertorio de TCR- β y iv) genotipo de HLA.

También se analizaron 13 controles sanos, y se observó que los pacientes con CPNM presentaron menores niveles de expresión de genes relacionados con las células T. Además, los pacientes con CPNM tenían menor número de clones de TCR- β .

Se analizó el valor predictivo y pronóstico de los potenciales biomarcadores independientemente en pacientes tratados con anti-PD1 o anti-PD+CT. Se encontraron biomarcadores con valor pronóstico, bien en las muestras basales o en las muestras tomadas en la primera evaluación de respuesta. Al utilizar muestras no invasivas, también se pudo estudiar la dinámica de los biomarcadores a lo largo del tratamiento, observando que algunos cambios ocurrían de manera diferencial en pacientes respondedores o dependiendo del tratamiento.

La integración de los datos de las variables analizadas ha resultado en una propuesta de un modelo multivariante capaz de predecir qué pacientes tendrán mejor pronóstico, en el subgrupo de pacientes tratados con anti-PD1. Además, se crearon dos inmunogramas no invasivos incluyendo los ratios de los biomarcadores entre muestras tomadas antes y durante el tratamiento. Estos modelos se realizaron específicamente para cada tipo de tratamiento, y podrían ser útiles para monitorizar la respuesta durante el tratamiento.

Este estudio resalta el papel de la biopsia líquida como una herramienta no invasiva para analizar biomarcadores de forma integral que permiten caracterizar y monitorizar el estatus inmune en pacientes con CPNM tratados con inmunoterapia o quimioinmunoterapia.