

## RESUMEN PARA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER DE BIOTECNOLOGÍA BIOMÉDICA

**LA ALUMNA: D. ª ANTOLINA PANIZZA**

Del Trabajo Fin de Máster titulado:

**Caracterización del repertorio de receptores de linfocitos T de sangre periférica en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico tratados con inmunoterapia.**

Aporta el siguiente **RESUMEN:**

**Introducción:** El cáncer de pulmón representa la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, con una supervivencia global a los 5 años inferior al 15%. La estrategia terapéutica basada en bloqueantes de puntos de control inmune (ICB), como la inhibición del eje PD-1 /PD-L1 con anticuerpos monoclonales, permite reestablecer la inmunidad antitumoral mediada por células T. La expresión de PD-L1 como biomarcador es insuficiente para la selección de pacientes debido a que no todos se benefician de esta terapia. Es necesario la búsqueda de nuevos biomarcadores predictivos. El objetivo del trabajo es caracterizar el repertorio de receptores de linfocitos T (TCR) en una cohorte de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en estadios avanzados tratados con anti-PD1.

**Materiales y Métodos:** Se secuenció mediante secuenciación de próxima generación (NGS) la región CDR3 del receptor TCR $\beta$  en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de 15 pacientes con CPNM en estadios avanzados tratados con anti-PD-1 en primera línea (Pembrolizumab). Los PMBC fueron aislados de muestras sanguíneas tomadas pretratamiento y post tratamiento (primera evaluación por imagen). Las características del repertorio TCR periférico (riqueza, diversidad, clonalidad, convergencia y composición de segmentos V y J) pre, post y % de cambio se correlacionaron con características clinicopatológicas y variables pronósticas.

**Resultados:** Se consiguió una profundidad de un millón o más de lecturas por librería con una longitud media de 80 pares de base. Cuando se analiza las características del repertorio se observa que los pacientes fumadores mostraron menor riqueza ( $p=0,01$ ) y diversidad ( $p=0,05$ ) comparado con no fumadores. Los pacientes  $\geq 60$  años presentaron una convergencia superior a los más jóvenes ( $p=0,037$ ). No se observó correlación entre los índices de diversidad y los resultados clínicos. Los segmentos TRBV20\_1 y TRBJ1\_1 fueron los más frecuentes en todas las muestras. Se evidencia mayor frecuencia de clonotipos con segmento TRBV7-4 en pacientes sin beneficio clínico ( $p=0,003$ ) y menor SLP ( $p=0,004$ ). Mientras que TRBV11-1 predomina en pacientes con beneficio clínico (pre,  $p=0,025$  y post,  $p=0,018$ ). Además, ciertos clonotipos (TRBV6\_1, TRBV6\_4, TRBV7\_7, TRBV9 y TRBJ2\_6) disminuyen en circulación ante una respuesta favorable. Por otro lado, la mayor cantidad de clonotipos nuevos de alta frecuencia predispone a una respuesta antitumoral desfavorable ( $p=0,05$ ).

**Conclusión:** Estos resultados sugieren que el repertorio TCR  $\beta$  presenta un alto potencial para ser considerado biomarcador predictivo de respuesta a ICB. Sin embargo, se requieren estudios adicionales en una cohorte mayor para validar estos hallazgos.

**Palabras claves:** TCR, carcinoma de pulmón no microcítico, inmunoterapia, bloqueo de puntos de control inmune, NGS, biomarcadores.

Valencia, septiembre 2020  
Fdo: D. ª Antolina Panizza

