

INMAM

NUEVAS ESTRATEGIAS IMMUNOTERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO

Objetivo

Estudio de la respuesta inmune antitumoral en cáncer de mama avanzado para la mejora de la inmunoterapia

Métodos

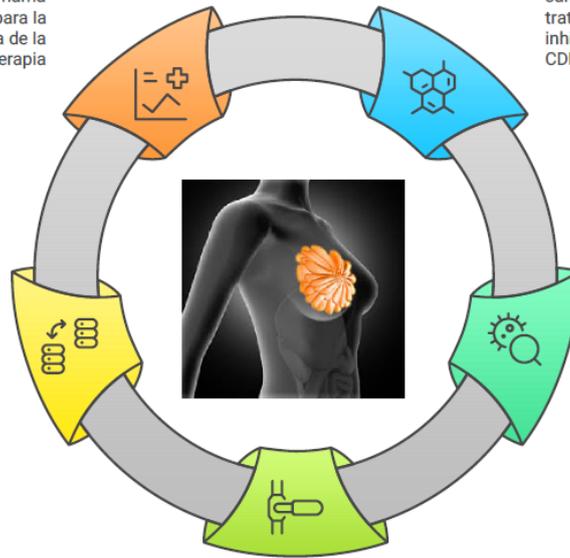
Análisis del transcriptoma a nivel de célula única en sangre de pacientes tratados con inhibidores de CDK4/6,

Resultados: diversidad

Mayor diversidad de receptores de célula T en buenos respondedores

Resultados: clonalidad

Mayor expansión clonal de ciertos clonotipos preexistentes en buenos respondedores



Conclusión - Aplicación

Una respuesta inmune antitumoral más robusta y duradera determina la eficacia del tratamiento, permitiendo proponer nuevas estrategias inmunoterapéuticas, actualmente en estudio en modelos preclínicos

El tratamiento del cáncer de mama avanzado ha experimentado una revolución con la aprobación de una nueva clase de fármacos dirigidos a la función de CDK4/6. Evidencias crecientes indican que la respuesta inmune antitumoral representa un factor clave para determinar la eficacia de los inhibidores de CDK4/6, los cuáles tendrían propiedades inmunomoduladores de gran interés terapéutico.

Este proyecto se ha propuesto definir y caracterizar los mecanismos moleculares responsables de los efectos inmunomoduladores de los inhibidores de CDK4/6, con el objetivo final de proporcionar una base biológica para el desarrollo de biomarcadores de respuesta al tratamiento y nuevas estrategias inmunoterapéuticas. Con este fin, mediante transcriptómica de célula única hemos identificado y caracterizado las subpoblaciones de linfocitos T, antes del inicio del tratamiento y a lo largo del mismo en pacientes con buena y mala respuesta. Así, aunque la diversidad y la clonalidad de los receptores de célula T (TCR) fueron similares entre los grupos en la línea basal, las muestras postratamiento de



los buenos respondedores mostraron un aumento del 32% en la diversidad del TCR, mientras que los malos respondedores experimentaron una disminución del 25%. A la progresión, la diversidad disminuyó en todos los casos, pero se mantuvo más alta en los buenos respondedores. Además, los buenos respondedores presentaron una mayor expansión de ciertos clonotipos ya presentes en la muestra basal, lo que sugiere una respuesta inmune antitumoral más robusta y duradera.

En resumen, estos hallazgos indican que una mayor diversidad del TCR y una mayor expansión clonal se correlacionan con una mejor eficacia del tratamiento, lo que respalda el papel de las células T en el control tumoral mediado por inhibidores de CDK4/6.