

Búsqueda de factores inmunogenómicos predictores de respuesta al tratamiento con anticuerpos bi-específicos frente a células T en cáncer de próstata resistente a la castración

Dr Jorge Ramón, Dra Irene Moreno

Madrid, 7 de Marzo de 2022.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye la localización tumoral mas frecuente en varones del mundo occidental y la quinta causa de muerte por cáncer en este mismo grupo poblacional[1, 2]. A pesar de ello, existe importantes diferencias étnicas que influyen en su incidencia, encontrándose una mayor prevalencia en varones afrodescendientes, así como en pacientes con una historia familiar positiva para CP[3].

Al igual que otros tumores, el CP se considera una enfermedad heterogénea, que puede variar ampliamente entre las zonas del mismo tumor, cuyo fenotipo no está definido de manera exclusiva por la actividad intrínseca de las células tumorales, sino también por la interacción con las células inmunes del microambiente tumoral[4].

Existen ciertas características genéticas, como la carga mutacional elevada, presencia de neoantígenos, expresión de PDL-1 y alteraciones en las proteínas reparadoras que se relacionan con una mayor respuesta a tratamiento que incluyan inmunoterapia[4].

Esta situación no es habitual en el cáncer de próstata, considerado clásicamente como un tumor “tumor frío”, es decir, aquel donde la inmunoterapia ejerce una pobre respuesta, debido a que el tejido tumoral presenta una adaptación frente a la vigilancia inmune caracterizada por una inhibición y regulación de los genes implicados en el proceso de presentación y procesamiento de antígenos, estimulación de proteínas relacionadas con el control inmune e incremento de poblaciones celulares que inhiben la función de las células T [5].

A pesar de todo esto, el rol de las células inmunes asociadas al microambiente tumoral durante el desarrollo de la enfermedad no se conoce adecuadamente, y en especial en el cáncer de próstata. Para mejorar esta desventaja, se han desarrollado terapias, que redirigen y señalizan las células T nativas hacia el tejido tumoral y la consiguiente lisis tumoral. Estas moléculas emplean de manera general un dominio anti-CD3 como mecanismo de afinidad y activación de la célula T y otra dominio que señala la célula tumoral.

Ciertas alteraciones genómicas que se desarrollan a lo largo de la historia natural de la enfermedad, pueden influir de manera significativa en el microambiente tumoral. Por ejemplo, la expresión deficiente del gen homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN) facilita el desarrollo y resistencia a tratamientos debido al reclutamiento de células supresoras mieloides. Mutaciones en SPOP (Speckle-type pox virus and zinc finger protein) incrementan la expresión de PD-L1, asociado con una restricción en la infiltración de células T CD3+ y CD8+, generando un microambiente inmunosupresor [6].

La presencia de ciertas alteraciones también permiten identificar tejidos con un incremento en las poblaciones celulares específicas, como por ejemplo la presencia mutaciones en *CDK12* en tejido de CP, muestran un incremento en la infiltración de células T CD3+ asociadas a una población dominante de células inmunosupresoras CD4+FOXP3. Sobre este hallazgo se desarrolló un pequeño estudio sobre nueve pacientes tratados con antiPD1, demostrando un 33% de tasa de respuestas y 56% de los paciente mantuvieron el tratamiento mas allá de 6 meses[7].

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar el perfil inmuno-genómico de paciente con cáncer de próstata resistente a la castración.

Objetivos secundarios:

- Establecer una correlación entre diferentes alteraciones genéticas y la respuesta a inmunoterapia.
- Identificación mutaciones que puedan orientar a una mayor agresividad tumoral
- Determinar que alteraciones mutacionales sobre el tumor pueden alterar el reclutamiento inmune a nivel de microambiente tumoral.
- Desarrollar una herramienta pronóstica que permita identificar mejor aquellos paciente con mejor perfil de respuesta a inmunoterapia.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Población estudio:

Paciente con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), tratados con anticuerpos bi-específicos sobre células T (BiTE, por sus siglas en inglés "*Bi-specific T-cell engagers*") en la unidad de ensayos clínicos fase I, START-Madrid, de los hospitales HM-Sanchinarro y Fundación Jiménez Díaz.

Tipo de estudio:

Estudio prospectivo sobre paciente en tratamiento activo, previa firma voluntaria del consentimiento informado de su participación y siguiendo las normas de exige la declaración de Helsinki. El estudio se presentará para su aprobación por el comité ético local de investigación clínica.

Variables:

Se realizará una matriz con los datos anónimos y anonimizados recogidos de la historia clínica electrónica de los centros mencionados, cuyo acceso estará autorizado exclusivamente a los investigadores. Esta base de datos constará de las siguientes variables:

- **Variables generales.**
Edad, intervalo de tiempo desde el diagnóstico de CPRC, localización de la afectación metastásica, comorbilidades mediante el índice de Charlson, situación funcional mediante ECOG-PS, número de líneas previas de tratamiento, tratamiento previos con inmunoterapia, historia previa de radioterapia en cualquier localización, LDH, PSA, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, índice linfocito-neutrófilo, índice linfocito-plaqueta.

- **Variables moleculares/anatomopatológicas:**
Expresión de PD1/PDL1, carga mutacional tumoral, número de copias, aneuploidía o pérdida de heterocigocidad mediante estudio de NGS en biopsia líquida.

El desarrollo de la biopsia líquida permite capturar la contribución relativa de los diferentes sitios anatómicos de las metástasis y su expresión en el torrente sanguíneo, proporcionando un medio no invasivo y más seguro para el muestreo de tumores. En este sentido marcadores en biopsia líquida detectados mediante NGS podrían aportar información relacionada con la sensibilidad a tratamiento cuyo mecanismo de acción implique células inmunes.

De forma complementaria y, si es posible, determinaremos sobre tejido tumoral los siguientes marcadores: tasa de crecimiento celular tumoral (ki67), linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), densidad de anticuerpos antitumorales y ratio de infiltración entre células T efectoras/T reguladoras.

- **Variables de respuesta.**

Tasa objetiva de respuesta radiológica y serológica, tasa de beneficio clínico, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de progresión con respecto a la línea previa, supervivencia global.

Análisis estadístico

Se utilizarán proporciones para variables categóricas, mientras que las variables cuantitativas se representarán con mediana y rango intercuartílico. Las comparaciones se realizarán utilizando el método chi-2 o pruebas exacta de Fisher para los datos categóricos. La prueba de Wilcoxon o Kruskal-Wallis se utilizarán para evaluar variables continuas de más de 2 grupos. El análisis de supervivencia se realizará con el método de Kaplan-Meier. Para todos los análisis, se considera estadísticamente significativo cuando el valor de p es $< 0,05$.

PLAN DE TRABAJO.

- Presentación del proyecto en el comité ético del centro, de cara a obtener la aprobación del mismo
- Identificación de la población a estudio, firma de consentimiento y obtención de muestras iniciales, tanto en tejido como biopsia líquida.
- Recopilar información relacionada con características clínicas y demográficas.
- Elaboración de base de datos, anónima para registrar la información clínica e inmunogenómica.
- Análisis estadístico.
- Resultados e ilustraciones.
- Publicación de los resultados.

PRESUPUESTO.

Por definir

REFERENCIAS.

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. American Cancer Society; 2022 [cited 2022 Mar 6];72:7–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21708>
2. (IARC). WHOIA for R on C. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. [Internet]. GLOBOCAN. 2020 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
3. Conti D v., Darst BF, Moss LC, Saunders EJ, Sheng X, Chou A, et al. Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nature Genetics* 2021 53:1 [Internet]. Nature Publishing Group; 2021 [cited 2022 Mar 6];53:65–75. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41588-020-00748-0>
4. Song J, Chen W, Zhu G, Wang W, Sun F, Zhu J. Immunogenomic Profiling and Classification of Prostate Cancer Based on HIF-1 Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1–16.
5. Kamat N, Yu EY, Lee JK. BiTE-ing into prostate cancer with bispecific T cell engagers. *Clinical Cancer Research*. 2021;27:2675–7.
6. Dreussi E, Ecça F, Scarabel L, Gagno S, Toffoli G. Immunogenetics of prostate cancer: A still unexplored field of study. *Pharmacogenomics*. 2018;19:263–83.
7. Antonarakis ES, Isaacsson Velho P, Fu W, Wang H, Agarwal N, Santos VS, et al. CDK12 -Altered Prostate Cancer: Clinical Features and Therapeutic Outcomes to Standard Systemic Therapies, Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors, and PD-1 Inhibitors. *JCO Precision Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2020;370–81.