



4001-5. FENOTIPO INMUNOLÓGICO DE LOS PACIENTES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR POR INMUNOTERAPIA, SIR-CVT

María Pilar Martín Fernández¹, Rosa Jiménez-Alejandre¹, Ignacio Ruiz-Fernández¹, Borja Ibáñez¹, Eduardo Zatarain Nicolás², Sara Pérez Ramírez³, Javier de Castro Carpeño⁴, Ana Martín García⁵, Edel del Barco⁵, Juan Antonio Virizuela Echaburu⁶, Marinela Chaparro Muñoz⁶, M. Teresa Lozano Palencia⁷, Natividad Martínez-Banaclocha⁷, M. Amparo Martínez Monzonís⁸ y Teresa López-Fernández⁴

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Cardiología, Madrid, ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁵Hospital Universitario de Salamanca, ⁶Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, ⁷Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante y ⁸Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, (A Coruña).

Resumen

Introducción y objetivos: Los anticuerpos dirigidos a las moléculas de control inmunitario PD-1, PD-L1 y CTLA-4, consiguen una actividad antitumoral mediante la activación del propio sistema inmunitario del paciente; inhiben las células T reguladoras y la activan la respuesta T efectora, atacando a las células cancerosas que evaden la respuesta inmunitaria. Este mecanismo causa efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario puesto que se activan clones de células T autoinmunes (Th17), uno de ellos es la miocarditis que se asocia a una alta tasa de mortalidad. En este estudio, enmarcado en el registro español de toxicidad cardiovascular por inhibidores del *checkpoint* (ICI), hemos estudiado las características inmunológicas en sangre periférica de los pacientes durante el tratamiento, con el objeto de conocer su posible correlación con eventos de cardiotoxicidad, incluida la miocarditis.

Métodos: Se realizó un análisis por citometría de flujo de la sangre de 45 pacientes de ICI antes del inicio del tratamiento y después de 2-4 semanas; 10-12 semanas y 6 meses. El plasma es almacenado a -80 °C para el posterior estudio del marcador de miocarditis hsa-miR-Chr8: 96. Las células son cultivadas durante 18 horas y estimuladas con anti-CD3, -CD28 e IL-2. El marcaje de membrana se realizó con los anticuerpos CD45 RA, CD45RO, CD4, CD25 y CD69, el marcaje intracelular con los anticuerpos IFN-gamma, IL-17, IL-22, y al marcaje intranuclear con anti-Foxp3.

Resultados: Los pacientes no presentan cambios significativos en la población total de células T CD4 por el tratamiento con ICI. Sin embargo, se observa una clara tendencia al incremento de las células T de memoria. En las primeras semanas de tratamiento, se observa una bajada muy significativa de las células T reguladoras activadas (CD4 CD25 CD69+ Foxp3), mientras que las células T IFN+ no se ven alteradas por el tratamiento. Las células T autoinmunes o Th17 van incrementando significativamente a partir de las semanas 10-12 del tratamiento.



Perfil inmunológico de muestras de sangre de pacientes oncológicos durante el curso de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI).

Conclusiones: Los pacientes oncológicos tratados con ICI presentan una bajada inicial de las células T reguladoras en circulación lo que lleva a la activación de las células Th17, que pueden ocasionar múltiples trastornos autoinmunes, entre ellos la miocarditis. El análisis de la respuesta inmune junto con la evaluación cardiológica, nos ayudarán a estudiar el desarrollo de efectos adversos inmunomediados, incluida la miocarditis.