Gastroenterol Hepatol. 2021;44(Espec Congr):6

Gastroenterología y Hepatología

https://www.elsevier.es/gastroenterologia

PREDICCIÓN IN-SILICO DE NEOANTÍGENOS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME DE LYNCH PARA DESARROLLAR UNA VACUNA ANTITUMORAL PREVENTIVA BASADA EN CÉLULAS DENDRÍTICAS

C. Bayó[1], G. Castellano[2], T. Ocaña[2,3] , L. Moreira[2,3], L. Rivero-Sánchez[2,3], S. Carballal[2,3], A. Sánchez[2,3], R. Moreira[2,3], G. Jung[2,3] , O. Ortiz[2,3], A. Castells[2,3], M. Pellisé[2,3], M.J. Otero[1], D. Benítez-Ribas[1,2] y F. Balaguer[2,3]

[1]Immunology Department, Immunotherapy section, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.[2]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.[3]Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), University of Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de Lynch, causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) predispone a cáncer colorrectal (CCR) y/o de endometrio, entre otros tumores. Pese a que la prevención del CCR es efectiva, no existen medidas preventivas para la mayoría de los tumores. Las células dendríticas (CD) generadas ex vivo y cargadas con antígenos tumorales se usan actualmente como terapia en pacientes con cáncer. El potencial terapéutico de las CD es probablemente óptimo en un enfoque preventivo en pacientes de alto riesgo de cáncer. El SL es un modelo paradigmático por su espectro mutacional limitado y predecible en secuencias repetitivas de ADN llamadas microsatélites (MS). El objetivo de este estudio es identificar los principales neopéptidos derivados del cambio de marco de lectura (FSDN) que se comparten entre los cánceres de pacientes con SL con el fin de desarrollar vacunas de neoepítopos comunes basadas en CD.

Métodos: Búsqueda sistemática de secuencias de MS codificantes y FSDN en tumores del SL publicadas en la literatura y en bases de datos públicas (Seltar Database; The Cancer Genome Atlas, TCGA). Aplicación de *pipelines* de predicción de epítopos y priorización de los FSDN con más rango de cobertura respecto de los haplotipos más frecuentes de HLA-I y HLA-II (pVACbind; pVACtools v2.0.1).

Resultados: Se recuperaron 531 secuencias de FSDN derivadas de deleciones de nucleótidos -1 (m1) y -2 (m2) de 269 MS codificantes de al menos 8 bases de SelTarbase y TCGA. Los datos en formato FASTA se computaron a través de la *pipeline* de predicción de neoepítopos pVACbind con un umbral de afinidad de unión de HLA lábil (IC50 ? 5.000 nM) para considerar los eventos de inmunoedición. Priorizamos 98 epítopos, 53 restringidos a HLA-I y 45 a HLA-II, de un número predicho original de 42.828 epítopos HLA-I y 8.350 HLA-II (m1 y m2). Estos epítopos tienen una cobertura media de 9,4 alelos HLA-I y 8,7 alelos HLA-II.

Conclusiones: Nuestro conjunto de neoepítopos priorizados tiene una cobertura óptima en pacientes con SL en términos de alelos HLA, cánceres asociados, y prevalencia. Estos resultados son clave para primero realizar estudios funcionales *ex vivo* para determinar la inmunogenicidad de los mismos, y posteriormente diseñar una vacuna preventiva antitumoral para el SL.

0210-5705/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.