



## AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS A TUMOR COMO BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE DESCUBRIMIENTO BASADO EN *MICROARRAYS* PROTEICOS

Cristina Regueiro<sup>1</sup>, Carme García<sup>1,2</sup>, Ainhoa Lapitz<sup>3</sup>, Beatriz Coelho<sup>3</sup>, Jesús M. Bañales<sup>3</sup>, Luis Bujanda<sup>4</sup> y Joaquín Cubiella<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Oncología Digestiva de Ourense, Fundación Pública Galega de Investigación Biomédica Galicia Sur, Ourense. <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. <sup>3</sup>Departamento de enfermedades hepáticas y gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario de Biogipuzkoa, Universidad del País Vasco, San Sebastián. <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa, Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

### Resumen

**Introducción:** El adenocarcinoma pancreático (AP) es uno de los cánceres más agresivos y difíciles de tratar. En este sentido, la identificación de biomarcadores pronósticos es crucial para mejorar la predicción de los resultados clínicos y guiar las decisiones terapéuticas. Los autoanticuerpos asociados a tumores (TAAs) han sido identificados como biomarcadores pronósticos en varios tipos de cáncer, dado que pueden generarse antes de los primeros signos clínicamente detectables de la enfermedad. El objetivo de este estudio consistió en identificar TAAs que puedan utilizarse como biomarcadores pronósticos en AP.

**Métodos:** Se incluyeron 80 sueros de pacientes con AP divididos en 4 grupos con diferentes estadios de la enfermedad: pacientes con lesiones premalignas (LP) (n = 20), pacientes sometidos a resección curativa tras el diagnóstico (RC) (n = 20), pacientes con enfermedad locorregional avanzada irresecable (LA) (n = 20) y pacientes con enfermedad metastásica (MT) (n = 20). Los sueros de cada grupo se analizaron divididos en 4 *pooles* de 5 muestras cada uno utilizando el HuProt Human Proteome microarray v4,0 (CDI Laboratories, Baltimore, MD). Se seleccionaron aquellos TAAs candidatos con una alta reactividad específica en las muestras MT y/o LA siguiendo los siguientes criterios: z-score  $\geq 3$  en al menos 2/4 *pooles* y *fold-change*  $> 1,2$ . Los datos del RNAseq recogidos en el Human Protein Atlas se utilizaron para conocer los niveles de expresión y el valor pronóstico de las proteínas. Las bases de datos GSE15471, GSE28735 y GSE16515 se utilizaron para comparar los niveles de expresión respecto a sujetos sanos sin la enfermedad.

**Resultados:** 43 TAAs mostraron una alta reactividad específica en las muestras de pacientes MT y/o LA. De estas proteínas altamente reconocidas, se seleccionaron 15 por presentar niveles de expresión notables en tejido tumoral de pacientes con AP y capacidad pronóstica en algún tipo de cáncer. Entre estas 15, se identificaron 2 proteínas implicadas en el desarrollo del tumor. Los análisis de supervivencia demostraron que 6 de las 15 proteínas seleccionadas se asociaron significativamente con un peor pronóstico en pacientes con AP ( $p < 0,05$ ). Por último, en la comparación con tejido tumoral control, se identificaron 5 proteínas con una expresión significativamente mayor en pacientes diagnosticados con la enfermedad ( $p < 0,05$  en al menos 2 de las cohortes utilizadas).

**Conclusiones:** Se han identificado 15 TAAs potencialmente candidatos como biomarcadores pronósticos en AP. Futuros estudios de validación serán necesarios para definir el valor pronóstico de estos autoanticuerpos, y establecer una firma de biomarcadores que pueda ser transferida al mercado.