

Análisis de la expresión de PD-L1 en macrófagos del microambiente tumoral en Linfomas de Hodgkin asociados al virus de Epstein-Barr en pacientes pediátricos

Lindl, K(1); Colli, S(2); Preciado, MV(1); De Matteo, E(1); Chabay, P(1).

(1) Instituto Multidisciplinario de Investigación en Patologías Pediátricas (IMIPP), CONICET-GCBA, Laboratorio de Biología Molecular, División de Anatomía Patológica, Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires 1425, Argentina;
(2) División de Anatomía Patológica, Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires 1425, Argentina.

Contacto: *karenlindl98@gmail.com*

El virus de Epstein-Barr (EBV) tiene la capacidad de modular la inmunidad innata y adaptativa. En Argentina, alrededor del 70% de los casos de Linfomas de Hodgkin Clásico (LHc) en niños menores de 10 años se asocian a EBV. PD-L1 puede ser expresado por las células tumorales y por el microambiente, favoreciendo un entorno pro-tumoral que permite el escape a la respuesta inmune. Anteriormente, nuestro grupo describió la sobreexpresión de PD-L1 en el microambiente de LHc EBV+ en pacientes pediátricos, aunque aún se desconoce la célula que expresa esta proteína. Los macrófagos son células del sistema inmune que forman parte del microambiente tumoral del LHc, y la presencia de macrófagos se asoció al LHc EBV+ en adultos. Nuestro objetivo consistió en estudiar la expresión de PD-L1 en macrófagos de perfil M1 en pacientes pediátricos con cHL asociado a la infección del EBV y comparar su expresión en amígdalas de niños infectados por EBV. En este análisis se incluyeron 22 biopsias de LHc y 36 muestras de amígdalas de pacientes pediátricos. Se determinó el estatus de infección de las muestras mediante una hibridación in situ (HIS) para EBERs y la técnica de ELFA, respectivamente. La expresión de PDL1 y CD68, un marcador comúnmente utilizado para macrófagos, fue analizada por doble inmunohistoquímica, y los resultados se expresaron en células/mm². En los pacientes con LHc, 13 fueron EBV- y 9 EBV+. Se demostró una diferencia significativa en la expresión de PD-L1 entre pacientes EBV- y EBV+, siendo mayor en estos últimos ($p=0.0009$, t-test). Por el contrario, no se observó diferencia significativa entre células CD68+ y CD68+/PD-L1+ ($p>0.05$, t-test y Mann Whitney test). Para el análisis de las muestras de amígdala, se compararon 11 pacientes primoinfectados, 10 portadores, 10 reactivados y 4 no infectados. No se observaron diferencias significativas para el número de células CD68+ y CD68+/PD-L1+ entre los grupos, ni entre los pacientes EBV+ y EBV- ($p>0.05$, t-test). Al analizar el promedio de células PD-L1+ en la cohorte completa, obtuvimos que la frecuencia media de células CD68+/PD-L1+ en LHc de pacientes EBV+ fue de 8.80% y de 10.97% para EBV-. En el caso de las muestras de amígdalas, la frecuencia media fue de 2.63% para pacientes EBV+ y de 1.62% para pacientes EBV-. Se demostró una correlación significativa entre células CD68+/PD-L1+ y la expresión total de PD-L1 en pacientes con LHc EBV- ($p=0.0120$, $r=0.7128$, Spearman) y en amígdalas

de pacientes EBV+ ($p=0.0001$, $r=0.5870$, Pearson). Este estudio evidencia que el EBV no tendría influencia en la expresión de PD-L1 por parte de los macrófagos presentes en el microambiente tumoral en LHc pediátricos, y podría tener influencia indirecta en órganos linfoides secundarios de pacientes infectados por el virus.