

**Título del proyecto que se presenta en convocatoria abierta
FUNDACIÓN CONTIGO CONTRA EL CÁNCER DE LA MUJER
Proyecto BREASTILs**

Estudio funcional de los TILs en el cáncer de mama triple negativo: aproximación a la medicina personalizada a partir del uso de los TCRs de los TILs antitumorales (Acrónimo: BREASTILs-CAR-tTCR)

Información Personal

Nombre completo	Mercè Martí Ripoll
Cargo actual / Institución	Profesora Titular en Inmunología / Universidad Autónoma de Barcelona
Título	Doctor en ciencias Biológicas
Año de Nacimiento	1963
Género	Femenino
DNI	37324937P
Correo electrónico	merce.marti@uab.cat
ORCID	0000-0002-1846-0043
Institución	Universitat Autònoma de Barcelona
Departamento	Biología Celular, Fisiología e Inmunología
Laboratorio	Instituto de Biotecnología y Biomedicina. Edificio MRB
Dirección	Carrer de la Vinya, s/n, Campus, 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona

Equipo investigador

Nombre completo	Manel Juan Otero
Cargo actual/ Institución	Jefe del Servicio de Inmunología / Hospital Clínico de Barcelona
Titulación	MD, Doctor en Biología Celular e Inmunología
ORCID	0000-0002-3064-1648
Nombre completo	Juan Cedano Rodríguez
Titulación	Doctor en ciencias Biológicas
Cargo actual/ Institución	No aplicable
ORCID	0000-0003-1380-8036
Nombre completo	Andrea Aran Garriga
Titulación	Doctor en Inmunología Avanzada
Cargo actual/ Institución	Estudiante de posdoctorado / Hospital Clínico de Barcelona
ORCID	0000-0002-9036-2085
Nombre completo	Gonzalo Lázaro Bermejo
Titulación	Graduado en MSc Inmunología Avanzada
Cargo actual/ Institución	Estudiante de doctorado / Universidad Autónoma de Barcelona
ORCID	0000-0002-7548-114X
Nombre completo	Maitane Faus Cid
Titulación	Graduada en MSc Inmunología Avanzada
Cargo actual/ Institución	Estudiante de doctorado / Universidad Autónoma de Barcelona
ORCID	0009-0006-4662-4056

Resumen

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa una de las formas más agresivas y difíciles de tratar de cáncer de mama debido a la ausencia de dianas terapéuticas convencionales. Este proyecto propone una estrategia inmunoterapéutica innovadora basada en linfocitos T modificados con receptores de célula T transgénicos (tTCR), dirigidos específicamente contra antígenos tumorales presentados por moléculas HLA de clase II.

La hipótesis central plantea que seleccionar TCRs específicos considerando la combinación alélica de HLA-DR de la paciente permite diseñar tratamientos personalizados, más eficaces y con menor riesgo de desencadenar efectos adversos inmunológicos (irAEs). El objetivo general de este proyecto es desarrollar inmunoterapias celulares basadas en linfocitos T CD4+ modificados con tTCRs específicos de antígenos asociados a tumor, considerando el papel del HLA en la presentación antigénica.

El proyecto se estructura en múltiples fases: expansión y caracterización de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs), identificación de antígenos asociados a tumor en las diferentes muestras y predicción bioinformática de su procesamiento y presentación por HLA, obtención de clones de células T específicas de TAA, secuenciación y clonaje de su TCR para la generación de células tTCR funcionales. Por último, se evaluará in vitro la especificidad y la función de las células tTCR. Este proyecto pretende mejorar las opciones terapéuticas en CMTN, abordando de forma integrada los tres puntos clave de la respuesta inmune: el TCR, el HLA y el péptido. Busca reducir toxicidades y personalizar el tratamiento en función del perfil inmunogenético de cada paciente. La investigación se apoya en estudios previos del grupo y en una sólida red clínica y académica, con un impacto potencial no solo en oncología, sino también en enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas.

Firma de la Investigadora Principal

Introducción y justificación (máximo 1.000 palabras)

El cáncer de mama sigue siendo el carcinoma más prevalente entre las mujeres a nivel mundial. Su heterogeneidad molecular y la variabilidad en la respuesta a los tratamientos resaltan la necesidad urgente de terapias personalizadas. El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se caracteriza por presentar características clínicas agresivas, por ello su pronóstico es menos favorable en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. Su nombre deriva de la ausencia de tres receptores que son diana de distintos tratamientos: los receptores de estrógeno (ER) y de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). Además de su crecimiento rápido, el CMTN tiene una elevada probabilidad de generar metástasis comparado con los otros subtipos de CM y las pacientes a menudo muestran una elevada tasa de recurrencia tras el tratamiento inicial. Una baja tasa de supervivencia en estas pacientes viene pues determinada por ausencia de terapias efectivas como sucede en los subtipos luminal A y B y tumores HER-2+, aunque este último puede presentar casos de progresión parecidos a los CMTN.¹

Los tumores TN con mayor carga mutacional y niveles más altos de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) muestran un mejor valor pronóstico, indicando la existencia una respuesta inmune antitumoral activa². Por cada aumento del 10 % en los linfocitos, se observa una reducción del 14 % en el riesgo de recurrencia o muerte, del 18 % en el riesgo de recurrencia a distancia y del 19 % en el riesgo de muerte general^{2,3}. Sin embargo, esta respuesta antitumoral puede ser ineficiente en los tumores sólidos debido al microambiente modulado por el tumor a partir de la presencia de: mediadores secretados como citocinas (TGFβ), células protumorales como fibroblastos, macrófagos o células mesenquimales y las propias células tumorales que modifican el patrón de transcripción expresando moléculas inmunosupresoras. En el caso de las propias células cancerosas, pueden disminuir la expresión de moléculas de MHC de clase I (en humanos conocida como HLA de clase I)⁴ y el aumento de la expresión de moléculas de control inmunológico en el lecho tumoral (conocidas como *immune checkpoints*). En ambos casos se impide la acción de las células T citotóxicas (CTL o linfocitos T CD8+) encargadas del reconocimiento específico de las células tumorales a través de los receptores específicos de antígeno o TCRs (del inglés *T-cell receptor*) y su lisis⁵. Por ello, un alto nivel en la expresión de HLA clase I está asociado a una mejor supervivencia libre de enfermedad, especialmente en el tipo TNBC y en los tumores HER-2+ que, además, muestran una mayor infiltración de TILs.^{6,7} Los *immune checkpoints* son moléculas expresadas por los linfocitos T cuando se estimulan de forma crónica, induciéndoles un fenotipo de célula exhausta, siendo PD-1 y CTLA-4 los más estudiados. Ambos inducen un estado de anergia (incapacidad de responder) en el linfocito T cuando interactúan con sus ligandos: PD-L1 (ligando de PD-1) expresado en las células tumorales y CD80-CD86 (ligando de CTLA-4) expresado en las células presentadoras de antígeno. Entre las estrategias de inmunoterapia más exitosas, se halla el bloqueo de los inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICI, *immune checkpoint inhibitors*) mediante el uso de anticuerpos específicos. Aunque las tasas de respuesta a los ICIs son más altas en el TNBC que en otros subtipos de cáncer de mama, la eficacia como agentes únicos sigue siendo limitada. A pesar de que las terapias combinadas están mostrando un gran potencial para mejorar los resultados, hay que tener en cuenta que existen importantes efectos secundarios que están asociados. En el intento de potenciar la respuesta antitumoral, los mecanismos efectores activados pueden tener efectos colaterales y generar procesos de inflamación y autoinmunidad, en gran parte mediados por linfocitos T acompañantes presentes en el tumor, pero no antitumorales. Por ello, a los efectos derivados de dichos tratamientos se denominan irAEs (del inglés *immune-related adverse events*).

Así como la inmunoterapia de los ICIs se basa en la especificidad de los anticuerpos, existen nuevas estrategias inmunoterapéuticas, centradas en la acción de los linfocitos T y en la especificidad de los anticuerpos. Entre ellas, destaca el uso de receptores quiméricos de antígeno (CAR-T), que incorporan fragmentos variables monocatenarios (scFv, *single chain variable fragment*) diseñados para reconocer antígenos asociados a tumor (TAA, *tumor associated antigens*). En esta aproximación terapéutica, los linfocitos T autólogos del paciente son transducidos con el CAR diseñado (CAR-T cells), y posteriormente se reinfunden con el objetivo de dirigir la respuesta inmune contra las células tumorales. Sin embargo, estos TAAs, aunque se encuentran expresados o sobreexpresados en las células tumorales, pueden igualmente expresarse en tejidos sanos⁸⁻¹⁰. Esto conlleva el riesgo potencial de que el reconocimiento de células sanas por parte de los receptores CAR genere irAEs graves¹¹, lo que se conoce como respuestas *off-target*¹²⁻¹⁵.

En los últimos años, ha aumentado el interés en terapias inmunológicas más avanzadas basadas en la transferencia celular adoptiva de los TILs expandidos in vitro, así como terapias basadas en los TCRs transgénicos (tTCRs)¹⁶⁻¹⁸. Ambos enfoques terapéuticos se basan en el uso de TCRs específicos capaces de reconocer de forma exclusiva las células tumorales, siendo más seguros para aumentar la eficiencia y reducir los irAEs. El TCR es el receptor de antígeno de las células T que reconoce el antígeno procesado en forma de péptidos asociados a las moléculas de HLA formando lo que se conoce como complejos HLAp. La interacción específica del TCR en el linfocito T con los complejos HLAp expresados en las células presentadoras de antígeno (principalmente células dendríticas) inicia la activación de los linfocitos. Existen dos tipos de poblaciones de linfocitos T, los linfocitos T CD8+ (TCD8+, CTLs o Tc citotóxicos) y los linfocitos CD4+ (TCD4+ o T helper) que reconocen antígeno presentado por las moléculas de HLA de clase I y HLA de clase II, respectivamente. Como se ha mencionado anteriormente, la función efectora de los linfocitos T CD8+ es lisar las células tumorales, en cambio los linfocitos T CD4+ se encargan de organizar la respuesta inmune a partir de influir en el microambiente tumoral. La capacidad del TCR de discernir el antígeno diana tumoral para el cual es específico, los convierte en un biomarcador de identificación y monitorización de células T específicas. Pero además conocer su secuencia permite poder expresarlo en células T del paciente y transferirlas de nuevo para aumentar el número de células T con un tTCR que reconozca a las células tumorales y eliminarlas.

Referencias

1. Emens L. A. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. Clin. Cancer Res. 24, 511-520 (2018).
2. Sun R. et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. Lancet Oncol. 19, 1180-1191 (2018).
3. Schmid P. et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 382, 810-821 (2020).
4. Wang Y. et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 5, 1008-1019 (2019).
5. Choi J., Lee S. Y. Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. Immune Netw. 20, e9 (2020).
6. Conroy M., Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. Nat. Commun. 13, 392 (2022).
7. Gupta A, et al. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. Aliment Pharmacol Ther. 42,406-417 (2015).

8. Lo, J.W., et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis is mediated by polyfunctional lymphocytes and is dependent on an IL23/IFN γ axis. *Nat Commun* 14, 6719 (2023)
9. Hu J. R. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc. Res.* 115, 854-868 (2019).
10. Johnson D. B. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N. Engl. J. Med.* 375, 1749-1755 (2016).
11. Altan M. et al. Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Pericarditis. *J. Thorac. Oncol.* 14, 1102-1108 (2019).
10. Matas-García A. et al. Emerging PD-1 and PD-L1 inhibitors-associated myopathy with a characteristic histopathological pattern. *Autoimmun. Rev.* 19, 102455 (2020).
12. Shao K., McGettigan S., Elenitsas R., Chu E. Y. Lupus-like cutaneous reaction following pembrolizumab: An immune-related adverse event associated with anti-PD-1 therapy. *J. Cutan. Pathol.* 45, 74-77 (2018).
13. Michot J. M. et al. Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-(ligand) 1. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 1-3 (2019).
14. Goldinger S. M. et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clin. Cancer Res.* 22, 4023-4029 (2016).
15. Johnson D. B. et al. A case report of clonal EBV-like memory CD4+ T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis. *Nat. Med.* 25, 1243-1250 (2019).
16. Aran A. et al. Evaluation of the TCR Repertoire as a Predictive and Prognostic Biomarker in Cancer: Diversity or Clonality? *Cancers (Basel)*. 14, 1771 (2022).
18. Schmid P. et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): Preliminary results from KEYNOTE-173. *J. Clin. Oncol.* 35, 556 (2017).
19. Schmid P. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Ann. Oncol.* 31, 569-581 (2020).

Datos preliminares que avalen la propuesta, para investigadores consolidados

DATOS PRELIMINARES DEL GRUPO

Nuestro grupo lleva varios años estudiando el TCR con el objetivo de: (1) definir las propiedades del TCR de los TCD4 y TCD8 aislados de los TILs, (2) estudiar la presentación por HLA de clase II de los antígenos asociados a tumor (TAAs), y (3) estudiar el repertorio de TCR en el infiltrado con el fin de demostrar el uso del TCR como biomarcador en el momento del diagnóstico del tumor primario.

- (1) Definir las propiedades del TCR de los TCD4 y TCD8 aislados de los TILs.** Recientemente hemos publicado un artículo (Aran et al, 2023)⁸ en el que aislamos los TILs de diferentes biopsias procedentes de diferentes subtipos de cáncer de mama (luminal A, luminal B y TN) los expandimos y secuenciamos su TCR. Los resultados mostraron que la diversidad del TCR de los TILs TCD4+ eran menor que la de los TCD8+. Además, cuando comparamos los motivos de secuencia de la región CDR3, destinada interactuar con el péptido anclado en el complejo HLA $\alpha\beta$, se vio que algunos de estos motivos eran compartidos entre pacientes a diferencia de las TCD8+, cuyos motivos eran más restringidos a cada paciente, sobre todo en las muestras de tumores TN incluidas en el estudio. **Esto nos llevó a la conclusión que en el reconocimiento de antígeno de los TCD4+ existen ciertas características compartidas entre pacientes por parte de los TCRs.** Actualmente, este objetivo se está estudiando en profundidad con nuevas muestras TN de cultivos iniciales mantenidos únicamente en presencia de IL-2 exógena. La secuenciación de librerías de TCR está realizada y su análisis está en proceso.

- (2) *Estudiar la presentación por HLA de clase II de los antígenos asociados a tumor (TAAs).* La siguiente pregunta fue plantearnos si los complejos HLA de clase II-péptido (pHLA-II), con los que los TCRs de las células T CD4+ interaccionan de forma específica, presentan un inmozeptidoma (conjunto de péptidos presentados por las moléculas de HLA) con un cierto solapamiento, dependiendo de los alelos expresados por los pacientes. Si eso fuera así, una terapia diseñada a partir de TCRs específicos de complejos pHLA-II sería menos restrictiva del paciente. Por ello estudiamos, la presentación de un mismo extracto antigénico tumoral por DCs de distintos donantes heterocigotos, es decir, con combinaciones distintas de alelos de HLA-II. El alelo de clase II estudiado ha sido HLA-DR y los resultados obtenidos han permitido concluir que: 1) en un donante, cada alelo une péptidos exclusivos, pero existe un grupo de péptidos que pueden ser presentados por ambos (denominados péptidos duales); 2) el grado de péptidos duales se ve influenciado por la combinación de alelos expresado (heterocigosis) ya que existen alelos que muestran una elevada inmunodominancia respecto a su acompañante (la mayor parte de péptidos identificados en la muestra los presenta el alelo de mayor mordiente); 3) las propiedades de los alelos con más mordiente se acentúan cuando el análisis se restringe a los péptidos procedentes de las proteínas del pulso. **Estos resultados nos llevan a sugerir que en el diseño de terapias con péptidos se debe tener en cuenta la pareja de alelos expresados por el donante.** (Este trabajo está en proceso de escritura en forma de artículo). Actualmente, se está analizando el inmozeptidoma de dos grupos de muestras: i) células dendríticas pulsadas con extractos derivados de la digestión de las muestras de tumor incluidas en el apartado anterior, con el objetivo de identificar péptidos presentados derivados de TAAs, y ii) células dendríticas heterocigotas DRB1*04+ pulsadas con un extracto antigénico procedente de la línea tumoral de cáncer de mama SKBR3, que sobreexpresa HER-2, con el objetivo de estudiar el comportamiento de este alelo de alta mordiente en distintas combinaciones alélicas, e identificar péptidos derivados del TAA HER-2, presentados por moléculas HLA-DR de las células dendríticas.
- (3) *Estudiar el repertorio de TCR en el infiltrado con el fin de demostrar el uso del TCR como biomarcador en el momento del diagnóstico del tumor primario.* La caracterización de la diversidad inicial del repertorio permite evaluar si hay algún clon o clones dominantes. Se han analizado un conjunto de muestras secuenciales pertenecientes a una paciente con CMTN del ensayo clínico KEYNOTE-173 que desarrolló una pericarditis, considerada como un irAEs, después del tratamiento con pembrolizumab (anti-PD-1). Entre las muestras que se analizó el TCR, se incluían una biopsia tumoral inicial, dos biopsias de seguimiento (C1 y C3), una biopsia quirúrgica (Cx), una biopsia de linfonodos no centinelas y, finalmente, una biopsia del pericardio afectado por irAEs. A partir de la secuenciación de los transcritos del TCR, se han conseguido identificar varios clonotipos compartidos entre estas muestras, destacando las secuencias del CDR3 (región del TCR que interacciona con el péptido) CAISPSSIDRFGYTF y CASSELGDTQYF, pertenecientes a las familias TRBV10 y TRBV25, respectivamente, que se mantuvieron presentes a lo largo del seguimiento en las biopsias tumorales y pericardio. **Estos datos nos permitieron demostrar la importancia de identificar los TCRs más abundantes en el infiltrado de los tumores primarios en la biopsia diagnóstico y durante el tratamiento para identificar posibles TCRs que puedan ser usados para una terapia con células tTCRs.** Actualmente, se está completando el estudio con el resto de muestras del ensayo clínico KEYNOTE-173, entre las cuales se incluye una paciente con CMTN que desarrolló lupus eritematoso sistémico (irAE) tras el tratamiento con pembrolizumab.

Hipótesis del trabajo (máximo 250 palabras)

HIPÓTESIS

Los tratamientos actuales contra el cáncer, incluyendo las inmunoterapias y terapias dirigidas, presentan efectividad limitada, ya que algunos pacientes responden de manera extraordinaria, pero la mayoría no obtiene beneficios a largo plazo. Esto es debido, en parte, a la ausencia sistemática del estudio integrado de los TCRs, como biomarcador de los linfocitos presentes en los TILs, y la combinatoria de los alelos de HLA, como molécula de restricción de los antígenos que se presentarán y que dependiendo de ésta hay alelos que se manifiestan como dominantes. Por ello el estudio de la interacción específica de estas dos moléculas es el punto clave para intervenir y restaurar de forma efectiva la respuesta antitumoral específica.

La hipótesis de este proyecto es que **la selección de los TCRs específicos para los antígenos asociados a tumor a partir del comportamiento de los alelos del HLA que expresa un paciente, es crucial para poder desarrollar abordajes terapéuticos personalizados que generen una respuesta inmune eficiente y controlar el posible desarrollo de irAEs.**

Objetivos y métodos (máximo 500 palabras)

El objetivo general es el diseño de inmunoterapias con células tTCR basadas en los TCRs de células T CD4+ específicos de antígenos asociados a tumor (TAAs), teniendo en cuenta el efecto de la combinación de alelos de HLA-DR sobre la presentación de los péptidos derivados de los TAAs seleccionados.

Este objetivo general se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

- 01.** Expandir los TILs emergentes de los explantes tumorales.
- 02.** Caracterización fenotípica de los cultivos de células T obtenidos de los explantes.
- 03.** Analizar el repertorio de los TCRs de las poblaciones separadas de linfocitos T CD4+ y CD8+ obtenidas a partir de los TILs obtenidos de los explantes de tumor.
- 04.** Identificar en los tumores antígenos asociados a tumor (TAAs) expresados diferencialmente por el tejido tumoral.
- 05.** Seleccionar, mediante un estudio *in silico*, los péptidos de los TAAs que putativamente tienen capacidad de ser unidos y presentados por las moléculas de HLA-DR de la paciente.
- 06.** Expandir los TILs emergentes de los explantes tumorales en presencia los péptidos seleccionados.
- 07.** Seleccionar los cultivos con evidencias de expansión relacionada con la presencia de los péptidos y aislar clones de células T péptido-específicas para obtener la secuencia del TCR.
- 08.** Comprobar la especificidad de los clones por el péptido mediante ensayos funcionales.
- 09.** Clonar los TCRs de los clones identificados y generar lentivirus.
- 010.** Transducir PBMCs de individuos controles sanos para comprobar la eficiencia de la transformación, la especificidad y la función del TCR transgénico y su mantenimiento en la membrana de las células tTCR.
- 011.** Discusión de los resultados obtenidos con los oncólogos que participan en el proyecto.

SUJETOS DE ESTUDIO

El número de pacientes que se estudiarán oscilará entre 10 y 15, dependiendo de la frecuencia en la que se puedan recoger biopsias de las pacientes con cáncer de mama HER-2+ y TN. Nuestro grupo de la UAB ha establecido convenios con Dexeus Mujer y con la Clínica Teknon, gracias a la colaboración establecida con la Dra. Sonia Baulies y la Dra. Laia Garrigós, respectivamente. El actual estudio ha sido previamente aprobado por el comité de ética de ambas instituciones. Las pacientes deberán firmar un consentimiento y su muestra se anonimizará en la institución y se le adjudicará un código que será custodiado por las investigadoras colaboradoras del estudio. Además, siempre que sea posible, se obtendrá un tubo de sangre para aislar los linfocitos T de sangre periférica. Para saber qué alelos HLA expresa cada paciente, se les realizará el tipaje de HLA de alta resolución (en el BST, *Banc de Sang i Teixis*).

TAREAS

T1. *Expansión y obtención de los T-TILs*. Cada biopsia se procesará y se pondrá en cultivo en forma de explantes, es decir, se pondrán en un pocillo trocitos de 2mm y se mantendrán en medio de cultivo de células T (IMDM suplementado con suero humano al 10%, penicilina y estreptomycin a 1mM) en presencia de IL-2 a 100 U/ml. Tras 15 días en cultivo, los pocillos con mayor número de linfocitos en expansión se criopreservarán para estudiar la especificidad.

T2. *Separación de los TILs CD4 y CD8 de los cultivos iniciales*. Durante el cultivo de explantes, se seleccionarán aquellos pocillos con mayor número linfocitos de los que previamente se han criopreservado células, para separar las poblaciones CD4+ y CD8+ mediante microbeads CD4 y CD8 de *Milteny Biotec*, que permiten la selección magnética positiva de estas poblaciones para posteriormente estudiar su TCR por separado.

T3. *Tinción de los linfocitos T expandidos con un panel de anticuerpos específicos*. A medida que los linfocitos T vayan proliferando en el cultivo, se realizará un inmunofenotipaje con diferentes anticuerpos seleccionados para definir subpoblaciones de activación y memoria de células T.

T4. *Expansión y obtención de los T-TILs-TCR4+ específicos de péptido*. Se sembrarán aproximadamente 50.000 células en presencia de una mezcla de péptidos seleccionados previamente: procedentes de TAAs y con capacidad de unirse a los alelos HLA-DR de la paciente. Los péptidos se añadirán a una concentración final de 1 µg/ml. A partir de aquí, en los pocillos que se observe proliferación, se realizarán cultivos con péptidos individuales para enriquecer los cultivos con células T péptido-específicas. El objetivo final es obtener clones de células T (todas las células iguales) para poder identificar la secuencia de su TCR.

T5. *Identificación de la secuencia del TCR mediante un análisis single-cell*. Una vez enriquecidas las células T péptido-específicas, se procesarán en el IRB (*Institute for Research in Biomedicine*) y se generarán las librerías compatibles con Illumina mediante la plataforma 10x Genomics Chromium. Esto nos permitirá conocer la secuencia de las cadenas TRA y TRB necesarias para poder generar el constructo tTCR y transducirlo en células Jurkat TCR- (que no expresan TCR) para poder probar la especificidad del TCR transgénico (ver tarea T10). Como alternativa a esta secuenciación, se utilizarán los cultivos enriquecidos con células T péptido-específicas para realizar clonajes de 1 célula por pocillo. No obstante, el clonaje de células T es una técnica poco eficiente a corto plazo para identificar el TCR de células individuales.

T6. Obtención de librerías del TCR, secuenciación y análisis bioinformático de los TILs expandidos CD4+ y CD8+. Se utilizará el DNA/RNA Kit (Qiagen, Cat. No.80234) para la extracción de DNA y RNA simultánea de las diferentes muestras, previamente separadas de los cultivos iniciales (ver tarea T2). El mRNA se empleará para generar librerías de TCR (TRA y TRB) mediante el kit SMART-Seq Human TCR v2 (with UMIs) (Takara, Cat. no. 634779), mientras que el DNA se destinará a realizar el tipaje de HLA de alta resolución en el BST. La secuenciación de las librerías de TCR generadas se realizará en el Servicio de Genómica de la UPF, utilizando un secuenciador Illumina MiSeq (600-cycle MiSeq Reagent Kit v3 con *paired-end*). Posteriormente, el análisis bioinformático de los TCRs se realizará mediante la herramienta pública Plataforma, que permite el alineamiento de todas las secuencias obtenidas para el posterior procesamiento e identificación de clones coincidentes entre las muestras analizadas, mediante el uso de diferentes *frameworks* que incluye el programa.

T7. Selección de los péptidos de los TAAs propuestos a partir del análisis del exoma completo.

Nuestro laboratorio colabora con el Dr. Manel Juan, jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona, en un proyecto de la Fundación Mutua Madrileña. En esta colaboración, el equipo del Dr. Manel Juan se encargará de realizar la secuenciación del exoma completo (WES, *whole exome sequencing*) de los diferentes tumores incluidos en el estudio. Brevemente, este análisis nos permitirá identificar mutaciones exclusivas en el tejido tumoral de cada paciente, a partir de la comparación entre células neoplásicas y células sanas. Estos antígenos serán seleccionados para posteriormente elegir los péptidos con los que se realizarán los ensayos de especificidad.

T8. Desarrollo de un algoritmo de predicción de péptidos susceptibles de ser generados por el procesamiento celular y presentados por los alelos HLA-DR de las pacientes. Uno de los objetivos de este proyecto es la generación de una herramienta bioinformática que permita determinar qué péptidos de los TAA identificados en la tarea T7 se podrán generar con más probabilidad durante su procesamiento y unirse con afinidad a los alelos de HLA-DR del paciente. Dichos péptidos, serán sintetizados y se generarán mezclas de péptidos para realizar el rastreo de especificidad explicado en la tarea T4. Para esta tarea, contamos con la colaboración del Dr. Juan Cedano, bioinformático responsable del desarrollo de esta herramienta.

T9. Producción de vectores lentivirales con secuencias de TCRs y generación de células tTCR.

Esta parte del proyecto se realizará por el grupo del Dr. Manel Juan por tener de la infraestructura necesaria para su realización. Las secuencias TRA y TRB obtenidas por single-cell se usarán para sintetizar TCR transgénicos (tTCR). Las secuencias de los dominios constantes se modificarán incluyendo secuencias murinas para evitar el pareado con cadenas de TCR endógenos. A partir de aquí, se generarán las células de producción lentiviral (línea celular HEK-293T estable) con expresión estable de los genes empaquetadores. Tras la purificación y caracterización de las partículas virales conteniendo las secuencias tTCR, se procederá a la transducción de células T de la línea celular Jurkat TCR-, y posteriormente, de PBMCs de las pacientes.

T10. Validación de la especificidad y la función de los clones obtenidos y de las células T tTCR in vitro.

La evaluación de la especificidad de las células tTCR se abordará mediante la obtención de células presentadoras de antígeno (CPA) generadas a partir de las bolsas de residuos de donantes de sangre (Biobanco del Centro de Hemoterapia y Hemodonación, Castilla y León) que compartan parte de los alelos de HLA-DR de la paciente. Los ensayos funcionales para identificar si las células tTCR mantienen su capacidad efectora se efectuarán cocultivando estas células con las CPA generadas e incubadas previamente con el péptido. Se realizarán ensayos de proliferación, ensayos de citotoxicidad y se

analizará la capacidad funcional de las células T proliferadas mediante un ensayo múltiple en el que se determinan citocinas de linaje TCD4+ y de linaje TCD8+ (LegendPlex, BioLegend). La restricción de HLA se comprobará mediante el uso de anticuerpos específicos contra dichas moléculas. De forma paralela, se evaluará la especificidad de las células tTCR mediante ensayos de reactividad cruzada.

T11. Discusión de los resultados obtenidos con equipo oncológico. Organizar y llevar a cabo una reunión con el equipo oncológico involucrado en el proyecto para presentar, analizar y discutir los resultados obtenidos hasta el momento. Se deben recoger observaciones, identificar áreas de mejora y registrar recomendaciones que puedan fortalecer la interpretación de los datos y su aplicación clínica.

Hitos y entregables (Milestones and deliverables)

- H1 Plataforma informática para identificar péptidos teniendo en cuenta el procesamiento antigénico.
- H2 Desarrollo de un nuevo método de rastreo de células específicas a partir de explantes.
- H3 Caracterización de secuencias de TCR específicas restringidas para HLA-DR.
- H4 Generación de células tTCR como propuesta de inmunoterapia.

Los entregables derivados de esta propuesta:

- E1 Generación de una página web del proyecto donde quede reflejada la ayuda de la Fundación.
- E2 Reuniones técnicas con los oncólogos de los centros con lo que se ha establecido la colaboración.
- E3 Al menos dos artículos en revistas Q1.
- E4 Asistencia a congresos y realización de presentaciones (poster u orales).
- E5 Preparación y presentación de una solicitud de propiedad intelectual sobre tecnologías desarrolladas en el marco del proyecto.
- E6 Memoria final técnica y económica.

PLAN DE CONTINGENCIA

Este proyecto BREASTILs-CAR-tTCR se puede considerar la primera rama del proyecto madre BREASTILs, financiado por la Fundación Contigo. Por ello, hay que tener en cuenta que la investigación que aquí se presenta tiene partes ya avanzadas en los estudios preliminares. No obstante, el punto más crítico es el diseño de la herramienta bioinformática, ya que de ella depende la identificación de las dianas frente a las cuales buscar TCR específicos.

- Si la construcción de la herramienta bioinformática de predicción de péptidos susceptibles de ser presentados por moléculas HLA-DR genera una predicción incompleta, disponemos de datos propios de inmunopeptidómica, con un conjunto de péptidos purificados e identificados por espectrometría de masas (artículo pendiente de publicación) de restricción HLA-DR conocida.
- Uso de péptidos restringidos por los alelos HLA-DR de las pacientes, descritos en la bibliografía.
- Ampliación del estudio a péptidos restringidos por HLA de clase I, de los cuales se tiene un mayor conocimiento.

Impacto potencial en la clínica (máximo 250 palabras)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es uno de los subtipos más agresivos y difíciles de tratar. Sus características moleculares (carencia de receptores hormonales y de la sobreexpresión de HER2,) limitan severamente las opciones terapéuticas disponibles. A pesar de los tratamientos actuales, la tasa de supervivencia a 5 años para pacientes con CMTN es inferior al 77%, y puede descender por debajo del 12% en aquellos casos en los que se desarrolla metástasis.

Este proyecto pretende abarcar los tres puntos más importantes en la respuesta inmune celular, que son el TCR, el HLA y el péptido. En este contexto, impulsar la investigación de tratamientos inmunoterapéuticos alternativos, como las células CAR-T y las células T con receptores de antígeno (TCR) modificados mediante ingeniería genética, se vuelve no solo una necesidad médica, sino también un imperativo social.

Estas terapias, que pueden personalizarse para reconocer y atacar células tumorales de forma precisa, ofrecen una vía prometedora para combatir la naturaleza evasiva del CMTN. Su desarrollo no solo podría mejorar significativamente la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes, sino también reducir el impacto socioeconómico que esta enfermedad tiene sobre las familias, los sistemas de salud y la sociedad en general.

Por otro lado, el desarrollo de la herramienta bioinformática que nos permita identificar péptidos susceptibles de ser procesados y presentados por moléculas HLA, no solo supondrá un avance en el campo de la oncología, sino también en otras áreas clínicas como la autoinmunidad e infecciones crónicas.

Presupuesto y justificación detallada de la ayuda solicitada (incluyendo gastos de personal, inventariable, fungible y contratación de servicios, viajes y congresos)

Presupuesto y justificación detallada de la ayuda solicitada

PERSONAL

	JUSTIFICACION	COSTE
Contrato de técnico	Para realizar este estudio es necesario mantener el estudiante que ha puesto a punto la tecnología durante el tiempo que dure el proyecto	90.000 €
	SUBTOTAL	90.000 €

MATERIAL INVENTARIABLE

PRODUCTOS	JUSTIFICACION	COSTE
no aplicable		
	SUBTOTAL	

MATERIAL FUNGIBLE

PRODUCTOS	JUSTIFICACION	COSTE
SMARTer Human TCR a/b Profiling Kit v2 (3 unidades)	Kit para generación de librerías de TCR a partir de RNA	19.200 €
All prep DNA/RNA FFPE Kit (Qiagen) (3 unidades)	Extracción de DNA y RNA	3.219 €
LEGENDplex™ Human CD8/NK Panel (13-plex) w/ VbP V02 (3 unidades)	Análisis de capacidad funcional por determinación de citocinas de linaje T CD4+ y CD8+	5.950 €
MS Separation columns (Miltteny Biotec)	Separación magnética de poblaciones celulares	1.400 €
Microbeads CD4 y CD8 (Miltteny Biotec)	Captura de células T CD4+ y CD8+	1.630 €
Panel anticuerpos citometría	Inmunofenotipaje poblaciones de células T	2.921 €
Citocinas obtención de CPA	Diferenciación y obtención de células dendríticas	1.500 €
Consumibles: productos químicos para tampones, tubos eppendorf, tubos centrífuga, frascos de cultivo, placas multipocillo 48w y 96w, pipetas serológicas, puntas con filtro, crioviales, cajas para tubos, medios de cultivo, IL-2, PBS, FBS, penicilina/estreptomicina, azul tripán, DMSO	Material para realizar los experimentos	3.000 €
	SUBTOTAL	38.820 €

SERVICIOS

	JUSTIFICACION	COSTE
Servei d'Anticossos i Citometria (SCAC)	Inmunofenotipaje por citometría de flujo	385 €
Biobanco del Centro de Hemoterapia y Hemodonación	Almacenamiento de muestras criopreservadas (24 meses)	1.992 €
	Buffy coats tipados para HLA-DR para la obtención de CPA	1.800 €
Banc de Sang i Teixits	Tipaje HLA alta resolución NGS (10 pacientes)	2.500 €
Servició Genòmica UPF	Purificación de librerías, validación y secuenciación de la cadena beta del TCR	14.068 €
Síntesis de péptidos	Estimulación de TILs y obtención de células péptido-específicas (25 péptidos aproximadamente)	2.250 €
Servicio Institute for Research in Biomedicine (IRB): generación de librerías (10x Genomics Chromium) y secuenciación	Secuenciación de TCR por single-cell (10 muestras)	75.000 €
	SUBTOTAL	97.995 €

VIAJES, CONGRESOS Y OTROS GASTOS

	JUSTIFICACION	COSTE
Viajes, dietas e inscripción a congresos	Se prevee la asistencia a un congreso internacional, la inscripción, viaje y dietas para dos personas	4.200 €
	SUBTOTAL	4.200 €

SUBTOTAL		231.015 €
Overheads (20%)		46.203 €
TOTAL DE AYUDA SOLICITADA	TOTAL	277.218 €

CRONOGRAMA

La supervisión general del proyecto correrá a cargo de Mercè Martí (MM) como IP del grupo, G. Lázaro (GL), M. Faus (MF), Juan Antonio Cedano (JC), Andrea Aran (AA), Sonia Baulies (SB) y Laia Garrigós (LG).

CRONOGRAMA				AÑO 1				AÑO 2				AÑO 3			
OBJETIVOS		TAREAS	EQUIPO	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T5	T6	T7	T8
O1. Expandir los TILs emergentes de los explantes tumorales.	T1	T1. Expansión y obtención de los T-TILs.	MM, GL, MF												
O2. Caracterización fenotípica de los cultivos de células T obtenidos de los explantes.	T3	T3. Tinción de los linfocitos T expandidos con un panel de anticuerpos específicos.	GL, MF												
O3. Analizar el repertorio de los TCRs de las poblaciones separadas de linfocitos T CD4 y CD8 obtenidas a partir de los TILs de biopsias de pacientes con cáncer de mama TN	T2	T2. Separación de los TILs CD4 y CD8 de los cultivos iniciales.	GL, MF												
	T6	T6. Obtención de librerías del TCR, secuenciación y análisis bioinformático de los TILs expandidos CD4+ y CD8+.	GL, MF												
O4. Identificar en los tumores antígenos asociados a tumor (TAAs) expresados diferencialmente por el tejido tumoral	T7	T7. Selección de los péptidos de los TAAs propuestos a partir del análisis del exoma completo.	AA, MF												
O5. Seleccionar mediante un estudio in silico los péptidos de los TAAs que putativamente tienen capacidad de ser unidos y presentados por las moléculas de HLA-DR de la paciente	T8	T8. Desarrollo de un algoritmo de predicción de péptidos susceptibles de ser generados por el procesamiento celular y presentados por los alelos HLA-DR de las pacientes.	JC, MF												
O6. Expandir los TILs emergentes de los explantes tumorales en presencia los péptidos seleccionados	T4	T4. Expansión y obtención de los T-TILs-TCR4+ específicos de péptido.	MM, MF												
O7. Seleccionar los cultivos con evidencias de expansión relacionada con la presencia de los péptidos y aislar clones de células T péptido-específicas para obtener la secuencia del TCR	T5	T5. Identificación de la secuencia del TCR mediante un análisis single-cell	AA, MF												
O8. Comprobar la especificidad de los clones por el péptido a partir de ensayos funcionales	T10	T10. Validación de la especificidad y la función de los clones obtenidos y de las células T iTCR in vitro.	MM, AA, MF												
O9. Clonar los TCRs de los clones identificados y generar adenovirus	T9	T9. Producción de vectores lentivirales con secuencias de TCRs y generación de células iTCR.	AA, MF												
O10. Transducir PBMCs de individuos controles sanos para comprobar la eficiencia de transformación, la especificidad y la función del TCR transgénico y su mantenimiento en la membrana de las células iTCR.	T10	T10. Validación de la especificidad y la función de los clones obtenidos y de las células T iTCR in vitro.	MM, AA, MF												
O11. Discusión de los resultados obtenidos con equipo oncológico que participa en el proyecto.	T11	T11. Discusión de los resultados obtenidos con equipo oncológico.	MM, MJ, AA, LG, SB, GL, MF												

EQUIPO INVESTIGADOR

El equipo investigador está liderado por la **Dra. Mercè Martí**, licenciada en Biología y Doctorado en Ciencias Biológicas en 1996 investigadora del grupo de Inmunología Celular y del Grupo de Biosensores del Instituto de Biotecnología y Biomedicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). La Dra. Martí es parte integral de la Unidad de Inmunología desde su inicio. Toda su carrera se ha desarrollado alrededor de la caracterización de los linfocitos T y en los últimos años se ha centrado en el estudio del receptor de antígeno de la célula T (TCR, del inglés *T-cell receptor*) y su valorización como biomarcador. Su papel en este proyecto será coordinar la investigación realizada en la UAB en referencia a la descripción del TCR y ensayos funcionales de linfocitos T, incluyendo la presentación y reconocimiento de péptidos. Bajo la supervisión de la Dra. Martí están Gonzalo Lázaro y Maitane Faus, estudiantes predoctorales de cuarto y primer año, respectivamente, que serán los encargados de realizar las diferentes tareas atribuidas a este proyecto. El **Dr. Juan Antonio Cedano**, especialista en

Bioinformática, análisis masivos de datos de Proteómica, Genómica, Interactómica, Inmunología y Biología de Sistemas y experto en desarrollos de ingeniería de proteínas para terapia contra el cáncer y vacunas, será el encargado de desarrollar el algoritmo bioinformático de predicción de péptidos derivados de TAAs susceptibles de ser generados por el procesamiento celular y presentados por moléculas HLA-DR de las pacientes.

El equipo investigador del Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona está formado por el **Dr. Manel Juan Otero**, Investigador Principal del grupo en inmunogenética de la respuesta inflamatoria y jefe del Departamento de Inmunología del Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB), que será el encargado de liderar todas las actividades realizadas en el Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona, y por la **Dra. Andrea Aran**, investigadora posdoctoral, que se encargará de la obtención y validación de la función de las células T tTCR, desde el cultivo lentiviral hasta los ensayos de validación finales.

Este proyecto cuenta con convenios establecidos con Dexeus Mujer y con la clínica Teknon, gracias a la colaboración establecida con las oncólogas **Sonia Baulies** y **Laia Garrigós**, responsables del suministro de muestras en ambas clínicas, respectivamente. Se organizarán reuniones periódicas con el equipo de oncólogos para la discusión de los resultados que se vayan obteniendo.

En resumen, el equipo de investigación es equilibrado con una rama de investigación básica y académica de formación y una rama clínica especialista en el campo del cáncer de mama. Este tipo de colaboraciones son la base de la traslación de los proyectos de la poyata a la clínica, “from the bench to the clinic”.

DOCUMENTACIÓN QUE SE ADJUNTA A LA MEMORIA CIENTÍFICA:

1. Currículum vitae CVA del equipo investigador (por orden):
 - a. Dra. Mercè Martí (IP)
 - b. Dr. Manel Juan Otero
 - c. Dr. Juan Antonio Cedano
 - d. Dra. Andrea Aran
 - e. Gonzalo Lázaro
 - f. Maitane Faus
2. Documento Comité ético de la clínica Teknon.
3. Documento Comité ético de la clínica Dexeus Mujer.

CURRICULUM VITAE ABREVIADO (CVA)

IMPORTANT – The Curriculum Vitae cannot exceed 4 pages. Instructions to fill this document are available in the website.

Part A. PERSONAL INFORMATION

First name	Mercè		
Family name	Martí Ripoll		
Gender (*)	Female	Birth date (dd/mm/yyyy)	14/11/1963
ID number	37324937P		
e-mail	merce.marti@uab.cat	URL Web	
Open Researcher and Contributor ID (ORCID) (*)	0000-0002-1846-0043		

(*) Mandatory

A.1. Current position

Position	Senior lecturer (Profesora titular)		
Initial date	09/06/2010		
Institution	Universitat Autònoma de Barcelona		
Department/Center	Dpt. Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia /		
Country	Spain	Teleph. number	935812801
Key words	Immunology, biosensors, T-cells, exosomes, antigen presentation, inflammation, breast cancer, type 1 Diabetes, in vitro diagnostic tests (IDT), rapid diagnostic tests (RDT)		

A.2. Previous positions (research activity interruptions, indicate total months)

Period	Position/Institution/Country/Interruption cause
--------	---

Not applicable

A.3. Education

PhD, Licensed, Graduate	University/Country	Year
Bc. in Biology	Universitat de Barcelona	1987
PhD in Biological Sciences	Universitat Autònoma de Barcelona	1996

(Include all the necessary rows)

Part B. CV SUMMARY (max. 5000 characters, including spaces)

Dr. Mercè Martí (MMR) obtained her bachelor's degree in biology from the University of Barcelona in 1987, followed by a Ph.D. in Biological Sciences from the Autonomous University of Barcelona (UAB) in 1997. Her scientific career has focused on Immunology, particularly in the characterization of T cells across various research projects. During her Ph.D. thesis, she contributed to the demonstration that endogenous viral antigens could be processed and presented by MHC class II molecules to CD4+ T cells (Jaraquemada D. et al., J. Exp. Med. 1990; Malnati M. et al., 1992) and characterized T cells infiltrating the pancreas of a diabetic donor, one of the most well-documented cases of early disease onset (Somoza et al., 1994). During her postdoctoral period (1998–2000), she studied peptides presented by the HLA-B27 allele, which is strongly associated with ankylosing spondylitis, to CD8+ T cells. She was responsible for establishing T cell cloning techniques and gained expertise in immunoepitomics. Her postdoctoral research resulted in six scientific papers and one review article published in indexed journals, including the Journal of Biological Chemistry. In 2000, Dr. Martí rejoined the UAB's Immunology Unit, securing two grants as Principal Investigator: FIS ref. PI020113, FIS ref. 070217, and one as Co-Principal Investigator on the JDRF/nPOD research project (ref. 25-2010-687). As Principal Investigator, her research focused on characterizing regulatory T cells (Tregs) in diabetic patients at disease onset. These findings

were published in four indexed journals (Muixí L. et al., J. Immunol. 2008; Codina-Busqueta E. et al., J. Immunol. 2011; Xufré C. et al., Int. Immunol. 2013; Usero L. et al., Diabetes 2016).

In 2014, Dr. Martí began a collaboration with Dr. M. I. Pivdori, which allowed her to co-lead several projects (Sens4All Ref. BIO2016-75751-R; ExoSens Ref. BIO2016-75751-R; Exosens-PoC Ref. PDC2022-133363; SenS4IVD Ref. PID2022-136453OB-I00). This collaboration led to the development of several platforms, including a highly sensitive biosensor capable of counting CD4⁺ T cells directly from whole blood samples, an in vitro diagnostic test for detecting exosomes as a diagnostic analyte, and an interferon-gamma release assay based on cytokine transcriptomics. Concurrently, Dr. Martí initiated a research collaboration with Dr. Cortés in 2016 to study tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer, focusing on T cell receptor characterization. This project received a donation from Paseico de la Mama and a grant from the Fundación Contigo contra el Cáncer de la Mujer. Dr. Martí has authored 46 publications (42 of which are in Q1-ranked journals) and three book chapters, accumulating 1,790 citations (average citation per article: 38.91) and holds an H-index of 24 (WoS). She has completed four six-year research periods (the latest covering 2014–2019).

In terms of teaching, Dr. Martí coordinates several courses: "Immunology" in the second year of the Biomedical Sciences Degree, "Advanced Technologies in Immunology" in the Master's in Advanced Immunology (UAB-UB), and she also participates in the Erasmus Mundus LIVE program (Leading International Vaccinology Education). She has supervised six Ph.D. theses (four ongoing), nine master's theses (one ongoing), and 17 bachelor's theses. She has completed four six-year teaching periods (the latest covering 2013–2018). She is currently part of the design and coordination team, alongside Dr. A. Piris (VHIO), for the master's in health and science management (UAB-VHIO), set to launch in the 2023–24 academic year. Dr. Martí has also led several educational innovation projects as Principal Investigator (2005MQD 00064; 2009MQD 00041; 2021 Integra-IMHIST), resulting in a publication in this field (ISBN: 978-84-490-2576-1). Her expertise in T cells has enabled her to contribute to the 19th and 20th editions of *Farreras Rozman Medicina Interna* alongside Dr. G. Soldevila (Subchapter 331.6: The Adaptive Immune Response and Antigen Presentation; 19th ed., Elsevier, ISBN 978-84-9113-545-6; the 20th edition is under review).

Dr. Martí has also held several administrative roles: Secretary of the Catalan Society of Immunology (2010–2014), Secretary of the Department of Cell Biology, Physiology, and Immunology (UAB) (2013–2016), Vice-Dean of Students and Employability (2016–2022), and Secretary of the Faculty of Biosciences (UAB) (2019–2022). Due to her extensive management experience, she received a positive evaluation of her administrative work. From 2023 to February 2025, she served as Coordinator of the Immunology Unit at the Department of Cell Biology, Physiology, and Immunology (UAB). Since March 2025, she has been the Coordinator of the Degree of Biomedical Sciences at the Faculty of Biosciences (UAB).

Part C. RELEVANT MERITS (sorted by typology)

C.1. Publications (see instructions)

- Medina-Gil D, ..., Martí M, Abrisqueta P, Bosch F, Crespo M (18/21). Bruton tyrosine kinase covalent inhibition shapes the immune microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2025. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.286663>
- Bernuz, M., Porras, J.C., Egri, N., González-Navarro A. E., Juan M., Pivdori, M.I., Martí, M. (2024). Sensors and Actuators B: Chemical 2024, 417, 136185. IF: 8.0. Q1. Citations (SCI/SSCI): 0. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4748243>
- Fornt Suñé, M., Lázaro Bermejo, G., Gil García, M., Aran, A., Garcia-Pardo, J., Martí, M., & Ventura, S. (2024). Protein-only Nanoparticles for T Cell Expansion and Activation. *ACS Applied Nano Materials*, 7(6), 6669-6680. IF: 5.3. Q2. Citations (SCI/SSCI): 1. <https://doi.org/10.1021/acsanm.4c00698>
- Aran A, Lázaro G, Marco V, Molina E, Abancó F, Peg V, Gió M, Garrigós L, Pérez-García J, Cortés J, Martí M. Analysis of tumor infiltrating CD4⁺ and CD8⁺ CDR3 sequences reveals shared features putatively associated to the anti-tumor immune response. *Front Immunol*. 2023;14:1227766. IF: 7.56. Q1. Citations (SCI/SSCI): 0. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1227766>

- Quintana Á, Arenas EJ, Bernadó C, Navarro JF, González J, Esteve-Codina A, Moliné T, Martí M, Curigliano G, Schmid P, Peg V, Arribas J, Cortés J. Evaluation of triple negative breast cancer with heterogeneous immune infiltration. *Front Immunol.* 2023; 14:1149747. IF: 7.56. Q1. Citations (SCI/SSCI): 1.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1149747>
- Quintana Á, Peg V, Prat A, Moliné T, Villacampa G, Paré L, Galván P, Dientsmann R, Schmid P, Curigliano G, Muñoz-Couselo E, Perez-García J, Martí M, Blanco-Heredia J, Anjos CD, Vazquez M, De Mattos-Arruda L, Cortés J. Immune analysis of lymph nodes in relation to the presence or absence of tumor infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2021; 148:134-145. IF: 9.16. Q1. Citations (SCI/SSCI): 8.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.037>
- Aran A, Garrigós L, Curigliano G, Cortés J, Martí M. Evaluation of the TCR Repertoire as a Predictive and Prognostic Biomarker in Cancer: Diversity or Clonality? *Cancers (Basel).* 2022 ;14(7):1771. IF: 6.13. Q1. Citations (SCI/SSCI): 11.
<https://doi.org/10.3390/cancers14071771>
- Moura SL, Pallarès-Rusiñol A, Sappia L, Martí M, Pividori MI. 2022. The activity of alkaline phosphatase in breast cancer exosomes simplifies the biosensing design. *Biosens Bioelectron* 198, 113826. IF: 10.618. Q1. Citations (SCI/SSCI): 11.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113826>
- Aran A, Peg V, Rabanal RM, Bernadó C, ... Martí M (CA) (13/13). 2021. Epstein–Barr Virus+ B Cells in Breast Cancer Immune Response: A Case Report. *Front Immunol* 12, 761798. IF: 7.561. Q1. Citations (SCI/SSCI): 1.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761798>
- Moura SL, García-Martín C, Martí M, Pividori MI. 2020. Electrochemical immunosensing of nanovesicles as biomarkers for breast cancer, *Biosens Bioelectron*, 150, 111882. IF: 10.257. Q1. Citations (SCI/SSCI): 47.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111882>
- Moura SL, García-Martín C, Martí M, MI Pividori. 2020. Multiplex detection and characterization of breast cancer exosomes by magneto-actuated immunoassay. *Talanta* 211, 120657 IF: 5.339. Q1. Citations (SCI/SSCI): 31.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120657>
- Codina-Busqueta E., Scholz E., Muñoz-Torres P.M., Roura-Mir C..., Martí M CA 10/10. 2011. TCR Bias of In Vivo Expanded T Cells in Pancreatic Islets and Spleen at the Onset in Human Type 1 Diabetes. *J. Immunol.* 186: 3787-3797. IF 5.788 / Q1. Citations (SCI/SSCI): 34
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002423>
- Malnati M, Martí M, Lavaute T, Jaraquemada D, Biddison W, Long EO. 1992. Processing pathways for presentation of cytosolic antigen to MHC class II-restricted T cells. *Nature* 357:702-704 IF 28.833 / Q1. Citations (SCI/SSCI):191
<https://doi.org/10.1038/357702a0>

C.2. Congress, indicating the modality of their participation (invited conference, oral presentation, poster)

- Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. Analysis of the HLA-DR immunopeptidome derived from dendritic cells pulsed with tumor extracts. XVIII Congress of the Catalan Society of Immunology. 2024. Participation: oral. Barcelona (Spain).
- Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. Analysis of the HLA-DR immunopeptidome derived from dendritic cells pulsed with tumor extracts. 17th International Symposium on Dendritic Cells DC2024. European Macrophages and Dendritic Cell Society. 2024. Participation: poster. Sitges (Spain).
- Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. Analysis of the HLA-DR immunopeptidome derived from dendritic cells pulsed with tumor extracts. 7th European Congress of Immunology. European Federation of Immunological Societies. 2024. Participation: poster. Dublin (Ireland).
- Bernuz M, Porras JC, Egri N., González A., Juan M, Pividori M.I., M Martí. Rapid Diagnostic Test for Assessment of Cellular Immune Response in a Viral Infection as a Model. FOCIS 2024.Participation: poster. Saint Francisco (US). June 18-21.

- Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. Immunoepitome Overlap Between HLA-DR Alleles in Heterozygous Dendritic Cells Pulsed with the Same Antigen. FOCIS 2024. Participation: poster. San Francisco (US). June 18-21.
- Bernuz M, Porras JC, Juan M, M Martí, M.I. Pividori. Rapid test to detect cellular immune response against SARs-CoV-2. Participation: oral. Awarded by Jury Prize for the best oral communication. XXVI Transfrontier Meeting on Sensors and Biosensors. Faculty of Chemistry (Universitat de Barcelona, Spain). 29-30 September 2022.
- A. Aran, E. Molina, F. Abancó, V. Marco Molina, J. Pérez, J Cortés, M Martí. Comparative analysis and characterization of TCR repertoires in breast cancer TILs". Participation: poster. Congress: 6th European Congress of Immunology (online). 1-4 September 2021.

C.3. Research projects, indicating your personal contribution. In the case of young researchers, indicate lines of research for which they have been responsible.

- Exploración de TCRs versátiles: uso de péptidos degenerados restringidos por HLA de clase II para la mejora de terapias basadas en TCRs. Ref. AP-16014/2024. Fund. Investigación Médica Mutua Madrileña. €120.000. 17/09/2024 hasta 16/09/2027. IP: Manel Juan. Participación como miembro del equipo investigador.
- SenS4IVD. Biosensing devices for in vitro diagnostics. MICINN. Ref: PID2022-136453OB-I00. 100.000 €. 01/06/2023 to 01/06/2026. PI:MI Pividori. Participation: Co-IP
- ExoSens-PoC. Enhancing tests for the early diagnosis of Alzheimer's disease. Ref: PDC2022-133363. Proyectos Pruebas de Concepto 2022. €138,000 PI UAB: MI Pividori. Participation: Co-IP.
- AmpliSens. Enhancing Rapid Tests for perinatal GBS. Ref: CPP2021-008459. Proyectos Colaboración Público-Privada 2021. €272,700 total. 03/10/2022 to 02/10/2026. Coordinator: BioEclon SL Dr. PI UAB: MI Pividori (46,568 €). Participation: Collaboration.
- EChLiBRiST. HORIZON-HLTH-2021-DISEASE-04-03. Ref: 101057114. €6,535,006.00 total. 01/09/2022 to 31/08/2027. Coordinator: Dr. Quique Bassat– Isglobal (ES). PI UAB: MI Pividori Gurgo (370 K€). Participation: Collaboration.
- ExoSens. The exosomes as diagnostic biomarkers in biosensors. MICINN. Ref: PID2019-106625RB-I00. 121.000,00 €. 01/06/2020 to 01/06/2023. PI:MI Pividori. Participation: Co-IP
- SENS4ALL. Enhancing Rapid Tests for Worldwide Diagnostics. MICINN. Ref: BIO2016-75751-R. 181.000,00 € and doctoral Grant. 1/01/2017 to 31/12/2019. PI: MI Pividori Gurgo. Participation: Co-IP.
- Project title: *Precision medicine for breast cancer vaccine desing based on tumour peptidomics*. Funding entity: Roche Farma S.A. (Ref. SP181123001) From 18.12.2018 to 19.06.2020. Funding 70.000 €. IP: J. Cortés; Participation: Co-IP.
- Project title: *BREASTILS. Functional study of TILs in tumor-derived xenografts of patients with breast cancer: approach to personalized medicine*. Funding entity: *Paseico de la Mama* (Ref. 2015) From 01-01-2016 to 31-12-2018. Fundation 36.750 €. IP: J Cortés; Participation: Co-IP.

C.4. Contracts, technological or transfer merits, Include patents and other industrial or intellectual property activities (contracts, licenses, agreements, etc.) in which you have collaborated. Indicate: a) the order of signature of authors; b) reference; c) title; d) priority countries; e) date; f) Entity and companies that exploit the patent or similar information, if any

- Advisory agreement in topics related Tertiary Lymphoid Structures in breast cancer. King's College London. 3/03/2022- 03/03/2027. Dr. Anita Grigoriadis
- 2021 Advisory agreement in topics related with COVID-19. 14.967,70€ Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica. Dr. Manel Juan (IDIBAPS).
- Advisory agreement in topics related with dementias. Fundació ACE. 11/11/2020- 10/11/2022.
- Advisory agreement in topics related to the study of TILs in PDX models derived from patients with breast cancer. Fundació privada Institut d'Investigació Oncològica de Vall-Herbon (VHIO) from 2017 to 2024.
- Revisor de proyectos en la convocatoria Proyectos de Generación de Conocimiento de los años 2023 y 2024 (Ministerio de ciencia, Innovación y Universidades).

CV Date	16/05/2025
---------	------------

Part A. PERSONAL INFORMATION

First Name *	Manuel		
Family Name *	Juan Otero		
Sex *	Male	Date of Birth *	25/03/1964
ID number Social Security, Passport *	36565173A	Phone Number *	(+34) 932275400 - 9208
URL Web	http://cdb.hospitalclinic.org/facultativos/74/manel-juan-otero		
Email Address	mjuan@clinic.cat		
Researcher's identification number	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0002-3064-1648	
	Researcher ID	Q-2931-2019	
	Scopus Author ID	867014	

* Mandatory

A.1. Current position

Job Title	---Director of Immunology Service		
Starting date	2020		
Institution	Hospital Clinic de Barcelona		
Department / Centre	/		
Country	Spain	Phone Number	(+34) 932275463
Keywords			

A.3. Education

Degree/Master/PhD	University / Country	Year
Medicine and Surgery Ph.D.	Universitat de Barcelona	1994
Medicine and Surgery Higher Degree	Universitat de Barcelona	1988

Part B. CV SUMMARY

Immunology Specialist (since 1993 in Hospital Clínic de Barcelona, HCB) starting in Immunoallergy, Autoimmunity, and Cellular Immunology, performing diagnostic tests mainly for Immunodeficiencies (ID). Later on (from 2021 to 2007, in Histocompatibility activities as Co-director of EFI accreditation center. Returning to HCB (from September 2007 to 2020): Section Head of Immunopathology, and since 2016, Head of the Immunotherapy (IT) Section; nearly 10 years leading Primary (PID) and Secondary Immunodeficiencies, over the past 8 years, focused on antitumor immunotherapies (especially CAR-T), defining the IT section and establishing the joint platform for Immunotherapy with Hospital Sant Joan de Deu and HCB, which I coordinate. Since 2020, Head of the Immunology Department at HCB.

Management and teaching duties: accredited tutor for residents in Immunology; associate professor (UAB and UB) for undergraduate and master's degrees in immunology (coordinator of Official Master's Degree in Autoimmunity- UB). In the field of research, I have been Principal Investigator (PI) in 44 projects, with over 200 scientific articles (totaling more than 650 impact factor points when combining journal indices), two dozen reviews and book chapters, and 6 patents. I hold IDIBAPS accreditation as a researcher, leading the "Immunogenetics and Immunotherapy in Autoinflammatory and Immune Responses" group since 2019. President of the Catalan Society of Immunology (SCI since 2008 to 2012) and member + treasurer of the Spanish Society of Immunology (SEI); president of the national commission of the Immunology specialty (from 2011 to 2023) and since 2018 a member of the "Expert Committee of the Ministry of Health for Advanced Therapies". Scientific quality indicators include a total of 198 scientific publications: 166 original articles; 24 reviews; 5 books as editor; 13 doctoral theses supervised; 12 patents; and 4 stays abroad. H-index of 42 (2025 WoS source). A total of 8,947 Times Cited, and a total of 8,281 Citing Articles. An average of 60.86 citations per publication. The total

number of congress presentations exceeds 220 national and international presentations over more than 34 years in the field of immunology.

Part C. RELEVANT ACCOMPLISHMENTS

C.1. Publications

AC: corresponding author. (nº x / nº y): position / total authors. If applicable, indicate the number of citations

- 1 **Scientific paper.** Oliver-Caldes, Aina; Gonzalez-Calle, Veronica; Cabanas, Valentin; et al; de Larrea, Carlos Fernandez; (26/31) Juan, Manel. 2023. Fractionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CART-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA- HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study_Q1. Lancet Oncology. Elsevier Science Inc. 24-8, pp.913-924. ISSN 1470-2045. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00222-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00222-X)
- 2 **Scientific paper.** García-Corbacho J; Indacochea A; González-Navarro EA; et al; Schettini F; (19/21) Juan M. 2023. Determinants of activity and efficacy of anti-PD1/PD-L1 therapy in patients with advanced solid tumors recruited in a clinical unit: a longitudinal prospective biomarker-based study_Q1. Cancer Immunology and Immunotherapy. ISSN 0340-7004. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03360-9>
- 3 **Scientific paper.** Blanco B; Ramírez-Fernández A; Bueno C; et al; Alvarez-Vallina L; (29/31) Juan M. 2022. Overcoming CAR-Mediated CD19 downmodulation and leukemia relapse with T lymphocytes secreting anti CD19 T-cell engagers. Cancer Immunology Research. 10-4, pp.498-511. ISSN 2326-6066. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-21-0853>
- 4 **Scientific paper.** Ortiz V; Rives S; Español M; et al; Delgado J; (36/37) Juan M. 2021. Factors associated with the clinical outcome of patients with relapsed/refractory CD19+ acute lymphoblastic leukemia treated with ARI-001 CART-cell therapy. J Immunother Cancer. BMJ Publishing Group. 9-12, pp.e003644. ISSN 2051-1426. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003644>
- 5 **Scientific paper.** Ortiz-Maldonado V; Rives S; Castellá M; et al; Delgado J; (39/40) Juan M (AC). 2021. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. Mol Ther. 29-2, pp.636-644. ISSN 1525-0016. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.027>
- 6 **Correspondence to the editor.** Sánchez-Guijo F; Avedaño-Solá C; Badimón L; et al; Moraleda JM; (12/22) Juan M. 2023. TO THE EDITOR: Role of Hospital exemption in Europe: position paper from the Spanish advanced therapy network (TERAV). Bone Marrow Transplantation. ISSN 0268-3369. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01962-0>
- 7 **Scientific paper.** Apolline Maitre; Lourdes Mateos-Hernandez; Myriam Kratou; et al; Alejandro Cabezas-Cruz; (6/12) Manel Juan. 2025. Effects of Live and Peptide-Based Antimicrobiota Vaccines on Ixodes ricinus Fitness, Microbiota, and Acquisition of Tick-Borne Pathogens. Pathogens. MDPI. 14-3, pp.206-231. <https://doi.org/10.3390/pathogens14030206>
- 8 **Scientific paper.** JM Cabrera-Maqueda; M Sepulveda; RR García; et al; Y Blanco; (16/18) M Juan. 2024. CD19-Directed CAR T-Cells in a Patient With Refractory MOGAD: Clinical and Immunologic Follow-Up for 1 Year_Q1. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.11-5, pp.e200292. ISSN 2332-7812. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200292>
- 9 **Scientific paper.** I Ortiz de Landazuri; A Oliver-Caldés; M Español-Rego; et al; C Fernández de Larrea; (33/34) M Juan. 2024. Serum mass spectrometry for treatment monitoring in patients with multiple myeloma receiving ARI0002h CAR T-cells_Q1. Br J Haematol.00-1, pp.00:1–10 doi: 10.1111/bjh.19589.. ISSN 1365-2141. <https://doi.org/10.1111/bjh.19589>

- 10 Scientific paper.** 2024. Biomarkers of efficacy and safety of the academic BCMA-CART ARI0002h for the treatment of refractory (33/40) multiple myeloma_Q1. Clinical Cancer Research. American Association for Cancer Research (AACR). ISSN 1078-0432. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-3759>
- 11 Scientific paper.** 2024. Infection epidemiology in relation to different therapy phases in patients with haematological malignancies receiving CAR T-cell therapy(12/17)_Q2. European Journal Of Haematology. Wiley. 112(3), pp.371-378. ISSN 0902-4441. <https://doi.org/10.1111/ejh.14122>
- 12 Scientific paper.** 2024. Engineered T cells secreting anti-BCMA T cell engagers control multiple myeloma and promote immune memory in vivo_(29/36)_Q1. Science Translational Medicine. American Association for the Advancement of Science. 16(734), pp.eadg7962. ISSN 1946-6234. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg7962>
- 13 Scientific paper.** Núria Martínez Cibrián; Valentón Ortiz Maldonado; Marta Español Rego; et al; Julio Delgado; (33/34) Manel Juan (AC). 2024. The academic point-of-care anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell product varnimcabtagene autoleucel (ARI-0001 cells) shows efficacy and safety in the treatment of relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma_Q1. British Journal Of Haematology. Wiley. 204(2), pp.525-533. ISSN 0007-1048. <https://doi.org/10.1111/bjh.19170>
- 14 Scientific paper.** 2023. Chimeric HLA antibody receptor T cells for targeted therapy of antibody-mediated rejection in transplantation_(13/17)_Q1. HLA. Wiley. 102(4), pp.449-463. ISSN 2059-2302. <https://doi.org/10.1111/tan.15156>
- 15 Scientific paper.** 2023. Exploiting endocytosis for transfection of mRNA for cytoplasmatic delivery using cationic gold nanoparticles_(5/14)_Q1. Frontiers In Immunology. Frontiers Media SA. 14, pp.1128582. ISSN 1664-3224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128582>
- 16 Scientific paper.** Natalia Egro; Hugo Calderón; Robert Martínez; et al; Jose Hernández; (8/10) Manuel Juan. 2023. Cellular and humoral responses after second and third SARS-CoV-2 vaccinations in patients with autoimmune diseases treated with rituximab: specific T cell immunity remains longer and plays a protective role against SARS-CoV-2 reinfections(8/10). Frontiers In Immunology. Frontiers Media SA. 14, pp.1146841. ISSN 1664-3224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1146841>
- 17 Scientific paper.** García-García A; Fortuny C; Fumadó V; et al; Alsina L; (15/18) Juan M. 2023. Acute and long-term immune responses to SAR-CoV-2 infection in unvaccinated children and young adults with inborn errors of immunity. Frontiers in Immunology. 20-14, pp.1084630. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1084630>
- 18 Scientific paper.** Rodríguez-Márquez P; Calleja-Cervantes ME; Serrano G; et al; Prosper F; (21/33) Juan M. 2022. CAR density influences antitumoral efficacy of BCMA Car-T cells and correlates with clinical outcome_Q1. Science Advances. 8-39, pp.eabo0514. ISSN 2375-2548. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abo0514>
- 19 Scientific paper.** Bueno, Clara; Barrera, Susana; Bataller, Alex; et al; Menendez, Pablo; (25/31) Juan, Manel. 2022. CD34(+)CD19(-)CD22(+) B-cell progenitors may underlie phenotypic escape in patients treated with CD19-directed therapies. Blood. 140-1, pp.38-44. ISSN 0006-4971. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014840>
- 20 Scientific paper.** Tristan-Manzano, Maria; Maldonado-Perez, Noelia; Justicia-Lirio, Pedro; et al; Martin, Francisco; (13/18) Juan, Manel. 2022. Physiological lentiviral vectors for the generation of improved CAR-T cells. Molecular Therapy-Oncolytics. 25, pp.335-349. ISSN 2372-7705. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.07.005>
- 21 Scientific paper.** Cabo M; Santana S; Costa M; et al; Muntasell A; (8/17) Juan M. 2021. CD137 constimulation counteracts TGFB inhibition of NK-cell antitumor function. Cancer Immunol Res. American Association for Cancer Research. 9-12, pp.1476-1490. ISSN 2326-6066. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-21-0030>

- 22 Scientific paper.** M. Bachiller; L Perez-Amill; A. Matthew Battram; et al; B. Martin-Antonio; (7/9) M. Juan. 2021. ---NK cells enhance CAR-T cell antitumor efficacy by enhancing immune/tumor cells cluster formation and improving CAR-T cell fitness.Journal for ImmunoTherapy of Cancer. BMJ PUBLISHING GROUP. 9-8, pp.e002866. ISSN 2051-1426. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002866>
- 23 Scientific paper.** Esteve A; Antón J; Pino RM; et al; Alsina L; (19/23) Juan M. 2021. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric inflammatory multisystem syndrome and Kawasaki disease. J Clin Invest. 131-6, pp.e144554. ISSN 0021-9738. <https://doi.org/10.1172/JCI144554>
- 24 Scientific paper.** Pérez-Amill L; Suñe G; Antoñana A; et al; Martín B; (11/13) Juan M. 2021. ---Preclinical development of a humanized chimeric antigen receptor against B cell maturation antigen for multiple myeloma. Haematologica. FERRATA STORTI FOUNDATION. 106-1, pp.173-184. ISSN 0390-6078. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.228577>
- 25 Review.** Trias E; (2/4) Juan M; Urbano-Ispizua A A; Calvo G. 2022. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001_Q1. Bone Marrow Transplant. 57-2, pp.156-159. ISSN 0268-3369. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.033>
- 26 Bibliographic review.** Clara Martínez Vila; Europa Azucena González Navarro; Cristina Teixido; Roberto Martin; Francisco Aya; (6/7) Manel Juan; Ana Arance. 2024. Lymphocyte T Subsets and Outcome of Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma Patients: An Oncologist's Perspective on Current Knowledge_(6/7)_Q1. Int J Mol Sci .25-17. ISSN 1422-0067. <https://doi.org/10.3390/ijms25179506>
- 27 Bibliographic review.** J Delgado; (2/4) M Juan; G Calvo; A Urbano-Ispizua. 2024. The development of academic CAR T cells_Q1. Lancet Haematology. 11-7, pp.e484-e485. ISSN 2352-3026. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00170-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00170-4)
- 28 Bibliographic review.** Lorena Pérez Amill; Àlex Bataller; Julio Delgado; Jordi Esteve; (5/6) Manel Juan (AC); Nela Klein González. 2023. Advancing CART therapy for acute myeloid leukemia: recent breakthroughs and strategies for future development_(5/6)_Q1. Frontiers In Immunology. Frontiers Media SA. 14, pp.1260470. ISSN 1664-3224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1260470>
- 29 Bibliographic review.** Luo Y; Acevedo D; Baños N; et al; Alsina L; (17/19) Juan M. 2023. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy: A newborn's perspective_Q2. Pediatric Allergy and Immunology. 34-2, pp.e13911. ISSN 1399-3038.
- 30 Bibliographic review.** Bartoló-Ibars, A.; Uribe-Herranz, M.; Muñoz-Sánchez, G.; Arnaldos-Pérez, C.; Ortiz-Maldonado, V.; Urbano-Ispizua, A.; Pascal, M.; (8/8) Juan M. (AC). 2021. CAR-T after Stem Cell Transplantation in B-Cell Lymphoproliferative Disorders: Are They Really Autologous or Allogenic Cell Therapies?. Cancers. 13-18, pp.4664. ISSN 2072-6694. <https://doi.org/10.3390/cancers13184664>
- 31 Article Commentary.** (1/5) Manel Juan (AC); Julio Delgado; Gonzalo Calvo; Esteve Trias; Alvaro Urbano-Ispizua. 2021. ARTICLE COMMENTARY: Is Hospital Exemption an alternative or a bridge to EMA for developing Academic CAR-T in Europe? Our experience with ARI0001.Human Gene Therapy. Mary Ann Liebert, Inc Publishers. 32-19-20, pp.1004-1007. ISSN 1043-0342. <https://doi.org/10.1089/hum.2021.168>.

C.3. Research projects and contracts

- 1 Project.** 00162665 / IDI-20230956, Plataforma optimizada para la producción personalizada de TCR transgénicos en linfocitos T (TCR-READY). Instituto de Salud Carlos III. Manel Juan. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.). 02/01/2024-31/12/2026. Principal investigador.
- 2 Project.** PI23/01316, STIT: Linfocitos T infiltrantes de tumor modificados genéticamente para secretar de manera continua proteínas de fusión biespecíficas con TCRs (Co-IP).. Instituto de Salud Carlos III. Manel Juan. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.). 02/01/2024-31/12/2026.

- 3 **Project.** PI2023/00990, Inmunoterapia celular para el control del rechazo mediado por anticuerpos mediante la eliminación de las células plasmáticas productoras de anticuerpos anti-HLA.. Instituto de Salud Carlos III. Fritz Diekmann. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.). 01/01/2024-31/12/2026. Team member.
- 4 **Project.** ICI21/00033, Estudio multicéntrico fase 2 en pacientes pediátricos (0-18 años) con leucemia linfoblástica aguda B CD19+ en recaída o refractaria_Team member. Instituto de Salud Carlos III. Susana Rives Principal Investigator. (Hospital Sant Joan de Déu). 01/01/2022-31/12/2026. 1.705.884 €. Team member.
- 5 **Project.** SP23-00007, Cellular immunotherapy program, from research to assistance_Principal Investigator (PI). la Caixa Foundation. Manel Juan Otero. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). 01/04/2023-01/12/2026. 4.000.000 €. Principal investigator.
- 6 **Project.** AEI_CPP21 _ISCIII, --Desarrollo de una terapia celular "primera de su clase" para tratar la LMA en recaída/refractaria y la LLA-T_Principal Investigator. AEI_CPP21 _ISCIII. Manuel Juan Otero. (Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica). 01/07/2022-30/06/2025. 816.267 €. Principal investigator.
- 7 **Project.** Consorcio Estatal en Red para el desarrollo de Medicamentos de Terapias Avanzadas (CERTERA)_CERT22/0005. Instituto de Salud Carlos III. Daniel Benítez Ribes. (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). 15/12/2023-30/04/2025. 8.512.765 €.
- 8 **Project.** SGR-01162, Immunogenètica i immunoteràpia en la resposta autoinflammatòria i immunitària_SGR-01162_Principal Investigator. Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca - Generalitat de Catalunya. Manuel Juan Otero. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.). 01/03/2023-01/03/2025. 60.000 €. Principal investigator.
- 9 **Project.** RD21/0017/0001, --RICORS TERA V - Terapias Avanzadas. Redes de Investigación cooperativa orientada a resultados en salud 2021. Instituto de Salud Carlos III. Juan M. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.). 01/01/2022-31/12/2024. 335.570,4 €. Principal investigator.
- 10 **Project.** ID Z7318, Optimization in the production of lentiviral vectors for the production of CAR-T therapies or other cell therapies (LENTI-UP). ID Z7318-Principal Investigator. Ministerio de Ciencia e Innovación. Manuel Juan Otero. (FCRB-IDIBAPS [Plan Complementario de Biotecnología aplicada a la Salud (C17.I1), Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR-C17.I1)]). 01/01/2023-30/11/2024. 357.300 €. Principal investigator.
- 11 **Project.** MANGO24-1, Developing a more personalized immunotherapy in breast cancer by tracking TcR of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs)_Investigador Principal. Fundación FERO. Manel Juan Otero. (Fundació Clínic Recerca Biomèdica (FCRB)). 01/01/2022-31/12/2023. 80.000 €. Principal investigator.
- 12 **Project.** Immunoteràpia cel·lular adoptiva pel control de la nefropatia membranosa: utilització de cèl·lules T modificades genèticament amb receptors quimèrics d'antigen_Research collaborator. Fundació Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears. Jordi Rovira. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.p-Hospital Clínic de Barcelona). 01/06/2022-30/06/2023. 30.000 €. Team member.
- 13 **Project.** 2020 PANDE 00079, Immunoteràpia cel.lular específica com estratègia general en front de les pandèmies i en concret per a l'actual de COVID19. Per a contenir la hiperinflamació i per millorar la immunització T en la infecció per SARS-COV2: material i fàrmacs propis amb abastiment ràpid i general en l'entorn.. Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca. Juan M. (AGAUR). 14/05/2021-13/11/2022. 348.548,5 €. Principal investigator.
- 14 **Contract.** Cellular immunotherapy program, from research to assistance_Principal Investigator (PI) la Caixa Foundation. Manuel Juan Otero. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). 01/04/2023-01/04/2027. 4.000.000 €.

C.4. Activities of technology / knowledge transfer and results exploitation

- 1 Manuel Juan Otero; Mireia Uribe Herranz; Berta Casanovas Albertí; Mario Vazquez Portero; Pablo Engel Rocamora; Iñaki Ortiz de Landazuri Pascal. INTERLEUKIN-13 RECEPTOR SUBUNIT ALPHA-2 (IL13Ralpha2) TARGETING MOIETIES FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF IL13Ralpha2-POSITIVE CANCER Spain. 16/01/2024. Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer; Hospital Clínic De Barcelona (HCB); Universitat de Barcelona.
- 2 Luis Manuel Álvarez Vallina; Laura Diez Alonso; Beatriz Martín Antonio; Manel Juan Otero; Álvaro Urbano Ispizua. T CELLS EXPRESSING ANTI-BCMA/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES AND USES THEREOF Spain. 29/12/2023. Fundacion para la investigacion biomedica hospital 12 de octubre; Fundación cris de investigación para vencer el cáncer; Institut d'investigacions biomèdiques august pi i sunyer.
- 3 **Patent of invention.** Nela Klein Gonzalez; Manuel Juan Otero; Ramon Vilella Puig; Lorena Perez Amil; Claudio Joao Ribeiro Do Santos. EP4209511A1. ANTI-CD84 ANTIBODIES AND CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS EP4209511A1 Spain. 07/12/2023. Gyala Therapeutics Sociedad Limitada, Fundacio Clínic per a la Recerca Biomedica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic de Barcelona.
- 4 Sonia Guedán Carrió; Manel Juan Otero; Álvaro Urbano Ispizua; Julio Delgado González; Mireia Uribe Herranz; Iñaki Ortiz de Landazuri Pascal; Marta Oria Castellano. CD7 TARGETING MOIETIES FOR THE TREATMENT OF CD7 POSITIVE CANCER 24/11/2023. Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer; Hospital Clínic De Barcelona (HCB); Universitat de Barcelona.
- 5 **Patent of invention.** Manel Juan Otero; Alvaro Urbano Ispizua; Mariona Pascal Capdevila; Anna Boronat Barado; Jordi Yagüe Ribes; Julio Delgado González; Jordi Esteve Reyner. WO2022/234134 A1. ---CD19-SPECIFIC CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL THERAPY. PCT/ES2021/070316 Spain. 21/12/2022. Hospital Clinic Barcelona.
- 6 **Patent of invention.** Luis Manuel Alvarez Vallina; Belen Blanco Durango; Manel Juan otero. PCT/ES2021/070316. ANTI-CD19/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, T CELLS SECRETING THE SAME, METHOD OF PREPARATION AND USE THEREOF Spain. 06/10/2021. Hospital Universitario 12 de Octubre.
- 7 **Patent of invention.** Beatriz Martin Antonio; Alvaro Urbano Ispizua; Lorena Perez Amil; Guillermo Suñe Rodriguez; Manel Juan Otero. PCT/EP2020/071831. ARI002h: CAR T-CELLS AGAINST BCMA FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE MIELOMA Spain. 11/02/2021. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.

C.5. Stays in public or private R&D centres

- 1 -Copenhagen University Hospital. Denmark. Herlev. 04/09/2017-07/11/2017. 3 months. Guest.
- 2 -University of Pennsylvania. United States of America. Philadelphia. 20/06/2013-20/09/2013. 3 months. Guest.

CURRICULUM VITAE ABREVIADO (CVA)

IMPORTANT – The Curriculum Vitae cannot exceed 4 pages. Instructions to fill this document are available in the website.

Part A. PERSONAL INFORMATION

First name	Juan Antonio		
Family name	Cedano Rodríguez		
Gender (*)	Male	Birth date (dd/mm/yyyy)	11/05/1966
ID number	35095457X		
e-mail	jceadano@yahoo.com	URL Web	
Open Researcher and Contributor ID (ORCID) (*)	0000-0003-1380-8036		

(*) Mandatory

A.1. Current position

Not applicable

A.2. Previous positions (research activity interruptions, indicate total months)

Period (2011-2018)	IP Immunology Laboratory (UdelaR) Uruguay
--------------------	---

A.3. Education

1. Bachelor of Biology, Autonomous University of Barcelona (1991)
2. Master in Bioengineering, Polytechnic University of Catalonia (1994)
3. Master in Biotechnology, Autonomous University of Barcelona (1995)
4. PhD in Biological Sciences, Autonomous University of Barcelona (2001)

Part B. CV SUMMARY (max. 5000 characters, including spaces)

My professional career has been defined by transversality, shaped by three key factors: a shift from experimental biology to bioinformatics early on, technical support provided to over 20 research groups at the IBB (Institut de Biotecnologia i de Biomedicina), and diverse collaborations with companies. This broad experience has allowed me to engage in multiple research fields and projects.

My doctoral thesis focused on protein engineering of β -glucanase from *Bacillus licheniformis*, where I designed, produced, and characterized mutants with enhanced catalytic efficiency and thermal resistance. These improvements are particularly valuable for industrial applications such as brewing, where degradation of β -glucans during the mashing process can reduce filtration steps.

I have explored protein stability through parameters like hydrophobic and electrical moments, establishing correlations between these properties and the melting temperatures of proteins and their mutants. This work was extended to study protein complex formation, revealing that global charge distribution and hydrophobic potentials play a crucial role in defining complex structures. This knowledge has informed the design of therapeutic delivery systems, resulting in several publications and patents.

The paradox of the human proteome—where more functions than genes exist—led me to pioneer research on moonlighting proteins, multifunctional entities involved in key biological processes. We developed methods to detect and analyze these proteins and built the first database of multifunctional proteins to explore their roles in diseases, drug discovery, and cellular processes such as pathogenicity and wound healing. My team has demonstrated how moonlighting proteins can act as cell state sensors, triggering responses related to disease progression, including cancer.

In parallel, my work analyzing thousands of transcriptomic sequences from pan-cancer patients revealed a pattern similar to wound healing, but stalled in high-proliferation phases. This insight is guiding the development of a new model for understanding cancer progression and designing novel therapies.

In immunology, I supervised a thesis applying unsupervised methods to analyze MHC II peptide presentation patterns using proteomics data. This work laid the foundation for my role as PI in an immunology lab at UdelaR, where we integrate immunosubtype patterns into cancer models and collaborate with Dr. Merçe Martí's group to understand the physicochemical rules governing neoantigen presentation by dendritic cells. I also collaborate with Dr. Manel Juan on a recently funded project

(Mutua Madrileña Foundation) aiming to implement CAR-T therapy against solid tumors using degenerate peptides.

I am a bioinformatics and molecular biology researcher with extensive experience in the design and development of vaccines and diagnostic tools, primarily for the veterinary industry. My work has been closely linked to Laboratorios Hipra SA, where I contributed to the creation of several marketed vaccines and immunodiagnostic kits, for instance in Development of the “HipraBovis” IBR Marker Live vaccine, a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) vaccine against bovine rhinotracheitis. This involved identifying and deleting the gE gene of bovine herpesvirus type 1 to prevent immune evasion and adding a second deletion in the tk gene for increased safety.

Design of the “Rhiniseng” vaccine against porcine atrophic rhinitis by expressing a non-toxic recombinant fragment of Pasteurella multocida toxin. Creation of multiple CIVTEST™ immunodetection kits for veterinary diseases including Aujeszky’s disease and PRRS. Engineering a dual vaccine targeting porcine enzootic pneumonia (Mycoplasma hyopneumoniae) and circovirus (CV2). Development of a live attenuated vaccine against porcine pleuropneumonia (Actinobacillus pleuropneumoniae) through hemolysin domain deletion. Designing a recombinant subunit vaccine candidate against bovine digital dermatitis. Conducting proteomic studies on pathogens like Streptococcus uberis and Mycoplasma species to identify potential vaccine targets.

I have also participated in industrial collaborations outside veterinary medicine, such as a carboxypeptidase inhibitor (PCI) project with Laboratorios Almirall for antitumor applications, and antimicrobial peptide discovery with Bioibérica SA .

Part C. RELEVANT MERITS (sorted by typology)

C.1. Publications (see instructions)

[The influence of the Debye-Hückel factor in estimating the distance between interacting monomers in self-assembling proteins.](#) Mozo-Villariás A, Querol E, **Cedano JA**. Eur Biophys J. 2025 May 9. doi: 10.1007/s00249-025-01754-y. Online ahead of print. PMID: 40342023

[How hydrophobicity shapes the architecture of protein assemblies.](#) **Cedano JA**, Querol E, Mozo-Villariás A. Eur Phys J E Soft Matter. 2023 Jul 27;46(7):62. doi: 10.1140/epje/s10189-023-00320-8. PMID: 37495860 **Free PMC article.**

[Role of Moonlighting Proteins in Disease: Analyzing the Contribution of Canonical and Moonlighting Functions in Disease Progression.](#) Huerta M, Franco-Serrano L, Amela I, Perez-Pons JA, Piñol J, Mozo-Villariás A, Querol E, **Cedano J**. Cells. 2023 Jan 5;12(2):235. doi: 10.3390/cells12020235. PMID: 36672169 **Free PMC article.**

[The use of vector formalism in the analysis of hydrophobic and electric driving forces in biological assemblies.](#) Mozo-Villariás A, **Cedano JA**, Querol E. Q Rev Biophys. 2022 Apr 11:1-50. doi: 10.1017/S0033583522000038. Online ahead of print. PMID: 35400352 Review. No abstract available.

[The importance of hydrophobic interactions in the structure of transcription systems.](#) Mozo-Villariás A, **Cedano J**, Querol E. Eur Biophys J. 2021 Oct;50(7):951-961. doi: 10.1007/s00249-021-01557-x. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131772

[Rational engineering of a human GFP-like protein scaffold for humanized targeted nanomedicines.](#) Álamo P, **Cedano J**, Conchillo-Sole O, Cano-Garrido O, Alba-Castellon L, Serna N, Aviñó A, Carrasco-Díaz LM, Sánchez-Chardi A, Martínez-Torró C, Gallardo A, Cano M, Eritja R, Villaverde A, Manges R, Vazquez E, Unzueta U. Acta Biomater. 2021 Aug;130:211-222. doi: 10.1016/j.actbio.2021.06.001. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34116228

[Pathogen Moonlighting Proteins: From Ancestral Key Metabolic Enzymes to Virulence Factors.](#) Franco-Serrano L, Sánchez-Redondo D, Nájara-García A, Hernández S, Amela I, Perez-Pons JA, Piñol J, Mozo-Villariás A, **Cedano J**, Querol E. Microorganisms. 2021 Jun 15;9(6):1300. doi: 10.3390/microorganisms9061300. PMID: 34203698 **Free PMC article.**

[Multifunctional Proteins: Involvement in Human Diseases and Targets of Current Drugs.](#) Franco-Serrano L, Huerta M, Hernández S, **Cedano J**, Perez-Pons J, Piñol J, Mozo-Villariás A, Amela I, Querol

E.Protein J. 2018 Oct;37(5):444-453. doi: 10.1007/s10930-018-9790-x.PMID: 30123928 **Free PMC article.**

[A hypothesis explaining why so many pathogen virulence proteins are moonlighting proteins.](#) Franco-Serrano L, **Cedano J**, Perez-Pons JA, Mozo-Villarias A, Piñol J, Amela I, Querol E. Pathog Dis. 2018 Jul 1;76(5):fty046. doi: 10.1093/femspd/fty046.PMID: 29718264 **Free PMC article.** Review.

[MultitaskProtDB-II: an update of a database of multitasking/moonlighting proteins.](#) Franco-Serrano L, Hernández S, Calvo A, Severi MA, Ferragut G, Pérez-Pons J, Piñol J, Pich Ò, Mozo-Villarias Á, Amela I, Querol E, **Cedano J**. Nucleic Acids Res. 2018 Jan 4;46(D1):D645-D648. doi: 10.1093/nar/gkx1066.PMID: 29136215 **Free PMC article.**

[Vector description of electric and hydrophobic interactions in protein homodimers.](#) Mozo-Villarias A, **Cedano J**, Querol E. Eur Biophys J. 2016 May;45(4):341-6. doi: 10.1007/s00249-015-1100-3. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26658743

[Bioinformatics and Moonlighting Proteins.](#) Hernández S, Franco L, Calvo A, Ferragut G, Hermoso A, Amela I, Gómez A, Querol E, **Cedano J**. Front Bioeng Biotechnol. 2015 Jun 24;3:90. doi: 10.3389/fbioe.2015.00090. eCollection 2015. PMID: 26157797 **Free PMC article.**

C.2. Congress, indicating the modality of their participation (invited conference, oral presentation, poster)

- Title: Analysis of the HLA-DR immunopeptidome derived from dendritic cells pulsed with tumor extracts. Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. XVIII Congress of the Catalan Society of Immunology (2024), Barcelona, Spain. International | Oral
- Title: Analysis of the HLA-DR immunopeptidome derived from dendritic cells pulsed with tumor extracts. Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. 17th International Symposium on Dendritic Cells DC2024 – European Macrophages and Dendritic Cell Society (2024), Sitges, Spain, International | Poster
- Title: Analysis of the HLA-DR immunopeptidome derived from dendritic cells pulsed with tumor extracts. Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. 7th European Congress of Immunology – European Federation of Immunological Societies (2024), Dublin, Ireland, International | Poster
- Title: Rapid Diagnostic Test for Assessment of Cellular Immune Response in a Viral Infection as a Model. Bernuz M, Porras JC, Egri N, González A, Juan M, Pividori MI, M Martí. FOCIS 2024 – Federation of Clinical Immunological Societies (2024), San Francisco, USA International | Poster
- Title: Immunopeptidome Overlap Between HLA-DR Alleles in Heterozygous Dendritic Cells Pulsed with the Same Antigen. Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M, Garrigós L, Cedano J, Cortés J, Martí M. FOCIS 2024 – Federation of Clinical Immunological Societies (2024), San Francisco, USA
- International | Poster
- Title: Engineering a human GFP-like protein as scaffold nanomaterial for targeted drug delivery. Patricia Álamol, Juan Cedano, Oscar Conchillo-Sole, Lorena Alba Castellón, Naroa Sema, Anna Avifio, Luis Miguel Carrasco-Díaz, Carlos Martínez-Torró, Annabel García-Leon, Ariana Rueda, Ramon Eritja, Isolda Casanova, Antonio Villaverde, Ramon Mangues, Esther Vazquez, Ugutz Unzueta. 3-day International Conference on Materials Science (2022), Verona, Italia, International, Oral
- Title: In vivo and in vitro toxicity and antiproliferative effect of Eugenia uniflora essential oil. Macarena Menoni, Gabriela Ferragut, María Angélica Severi, Pamela Lombardo, Eduardo Dellacassa, Luis Benitez, Pedro Radcenco, Mary Do Carmo, Adriana Gabrielli, María José Zuluaga, Natalia Ibargoyen, Valentina Seballos, Beatriz Vignale, Juan Cedano, Ana Gabriela Sánchez, Deborah J. Keszenman. Biociencias II Congreso Nacional (2019), Montevideo, Uruguay, National, Poster
- Title: Is the classic IL-6 signaling pathway involved in structure-dependent intestinal regeneration? Gabriela Ferragut, Mario Huerta, Juan Cedano, Deborah Keszenman. Biociencias II Congreso Nacional (2019), Montevideo, Uruguay, National, Poster

- Title: Potencial uso de *Eugenia uniflora* en la quimioprevención y tratamiento del cáncer. Juan Cedano, Ana Sanchez, Gabriela Ferragut, María Angélica Severi, Pamela Lombardo, Beatriz Vignale, Eduardo Dellacasa, Deborah J. Keszenman. 2nd Encuentro de Investigación (2018), Rivera, Uruguay, National, Oral

C.3. Research projects, indicating your personal contribution. In the case of young researchers, indicate lines of research for which they have been responsible.

- Project title: Exploración de TCRs versátiles: uso de péptidos degenerados restringidos por HLA de clase II para la mejora de terapias basadas en TCRs (ref.: AP-16014/2024, Fundación Investigación Médica Mutua Madrileña), Start date/End date: 17/09/2024 – 16/09/2027, IP: Manel Juan. €: €120,000.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Potential use of *Eugenia uniflora* in cancer chemoprevention and treatment (ref.: UND/GEF No. 5381 (Uruguay), Global ABS), Start date/End date: 11/07/2018 – 11/01/2019, IP: D. Keszenman. €: €18,000.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Are most proteins multifunctional? (ref.: BFU2013-50176-EXP, MINECO XPLORA), Start date/End date: 2014 – 2017, IP: Enrique Querol Murillo. €: €84,700.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Molecular mechanisms of pathogenicity in *Mycoplasma genitalium* AND VALIDATION OF NEW THERAPEUTIC TARGETS - (MYCOPAT) (ref.: BFU2010-22209-C02-01, Ministry of Innovation and Science), Start date/End date: 1/1/2011 – 31/12/2013, IP: Enrique Querol Murillo. €: €290,400.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Pathophysiology and therapeutics of Friedreich's ataxia: bioinformatics approaches (ref.: TV3-101931, TV3 Marathon Foundation), Start date/End date: 1/1/2011 – 31/12/2013, IP: Enrique Querol Murillo. €: €116,260.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Identification and functional analysis of mycoplasma proteins with special interest in their biology and pathogenicity (ref.: BIO2007-67904-C02-01, Ministry of Education and Science), Start date/End date: 12/1/2007 – 11/30/2010, IP: Enrique Querol Murillo. €: €343,640.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Functional proteomics and metabolic engineering in a minimal model cell. I Bioinformatics metabolic engineering (ref.: BFU2004-06377-C02-01/BMC, Ministry of Education and Science), Start date/End date: 13/12/2004 – 13/12/2007, IP: Enrique Querol Murillo. €: €191,150.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Genomics and Proteomics Network (ref.: 2004XT-00050, Generalitat), Start date/End date: 15/11/2004 – 14/11/2006, IP: Francesc Xavier Avilés Puigvert. €: €8,400.00. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Mycoplasmas as minimal cells for genomic, metabolic and cellular engineering (ref.: BIO2001-2064-C02-01, Ministry of Education and Science), Start date/End date: 28/12/2001 – 27/12/2004, IP: Enrique Querol Murillo. €: €107,821.57. Participación como miembro del equipo investigador
- Project title: Proteomics and Bioinformatics Service - SepBio (ref.: XIT-SEPBIO, Center for Innovation and Business Development (CIDEM)), Start date/End date: 1/1/2001 – 31/12/2010, IP: Enric Querol Murillo. €: €270,000.00. Participación como miembro del equipo investigador

C.4. Contracts, technological or transfer merits, Include patents and other industrial or intellectual property activities (contracts, licenses, agreements, etc.) in which you have collaborated. Indicate: a) the order of signature of authors; b) reference; c) title; d) priority countries; e) date; f) Entity and companies that exploit the patent or similar information, if any

- Patent: SCAFFOLD PROTEINS AND THERAPEUTIC NANOCONJUGATES BASED ON NIDOGEN, prioritization date 11/1/2021. PCT/EP2021/050409. Inventors Vazquez Gomez, Esther; Villaverde Corrales, Antonio; Cedano Rodriguez, Juan; Cano Garrido, Olivia; Unzueta Elorza, Ugutz; Mangues Bafalluy, Ramón; Álamo Vargas, Patricia Virginia; Parladé Molist, Eloi

Fecha del CVA	21/05/2025
---------------	------------

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Gonzalo		
Apellidos *	Lázaro Bermejo		
Sexo *	Hombre	Fecha de Nacimiento *	01/01/1998
DNI/NIE/Pasaporte *	18081002N	Teléfono *	(+34) 941135673
URL Web			
Dirección Email	gonzalolbe98@gmail.com		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0002-7548-114X	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	PhD Student		
Fecha inicio	2021		
Organismo / Institución	Universitat Autònoma de Barcelona		
Departamento / Centro	Biología Celular, Fisiología e Inmunología / Institut de Biotecnologia i Biomedicina		
País	España	Teléfono	(+34) 935 813 237
Palabras clave	241200 - Inmunología		

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Máster Interuniversitario en Inmunología Avanzada	Universitat de Barcelona	2021
Grado en Biotecnología	Universidad de Zaragoza	2020
Doctorado en Inmunología Avanzada	Universitat Autònoma de Barcelona	

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES

C.1. Publicaciones

AC: Autor de correspondencia; (nº x / nº y): posición firma solicitante / total autores. Si aplica, indique el número de citaciones

- Artículo científico.** 2025. Bruton tyrosine kinase covalent inhibition shapes the immune microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica.
- Artículo científico.** 2024. Protein-only nanoparticles for T cell expansion and activation. Acs Applied Nanomaterials. 7-6, pp.6669-6680.
- Artículo científico.** 2023. Dietary proteins modulate high-density lipoprotein characteristics in a sex-specific way in Apoe-deficient mice. Nutrition. 116.
- Artículo científico.** 2023. Analysis of tumor infiltrating CD4+ and CD8+ CDR3 sequences reveals shared features putatively associated to the anti-tumor immune response. Frontiers in Immunology. Domenico Galati, National Cancer Institute "Fondazione Pascale" IRCCS, Italy. 14.
- Artículo científico.** 2021. Dietary avian proteins are comparable to soybean proteins on the atherosclerosis development and fatty liver disease in Apoe-deficient mice. Nutrients. 13.

C.2. Congresos

- 1 Analysis of the HLA-DR Immunoepitope Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. XVIII Congress of the Catalan Society of Immunology: cross-talk between anatomical barriers and the immune system. Sociedad catalana de Immunología. 2024. España.
- 2 Analysis of the HLA-DR Immunoepitope Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. 17th International Symposium on Dendritic Cells DC2024. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGIA. 2024. España.
- 3 Analysis of HLA-DR Immunoepitope Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. 7th European Congress of Immunology: Conquering Challenges with Immunology. European Federation of Immunological Societies. 2024. Irlanda.
- 4 Lazaro G; Aran A; Faus-Cid M; Garrigós L; Cedano J; Cortés J; Martí M. Immunoepitope Overlap Between HLA-DR Alleles in Heterozygous Dendritic Cells Pulsed with the Same Antigen. Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS 2024). Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS). 2024. Estados Unidos de América.
- 5 Lázaro G; Aran A; Faus-Cid M; Garrigós L; Cedano J; Cortés J; Martí M. Characterization of the immunoepitope overlap between HLA-DR alleles from heterozygous dendritic cells pulsed with the same antigen. Cell Based Therapies in Oncology. FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO ONCOLOGICA DE VALL-HEBRON (VHIO). 2023. España.
- 6 Gonzalo Lázaro; Andrea Aran; Elisa Molina; Montserrat Carrascal; Juan Antonio Cedano; Javier Cortés; Mercè Martí. Characterization of HLA-DR immunoepitope presented by dendritic cells pulsed with the breast cancer tumoral cell line MCF-7 lysates. Basic and Translational Research in Immunology. Societat catalana d'Immunologia. 2022. España.
- 7 Lázaro G; Aran A; Molina E; Carrascal M; Cedano J; Cortés J; Martí M. Characterization of HLA-DR immunoepitope presented by dendritic cells pulsed with the breast cancer tumoral cell line MCF-7 lysates. 43 Congreso de la Sociedad Española de Immunología. Sociedad Española de Inmunoología. 2022. España.

C.5. Estancias en centros de I+D+i públicos o privados

Université de Lausanne. Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois. Suiza. Lausanne. 09/01/2024-12/04/2024. 3 meses. Doctorado/a.

CV Date	23/05/2025
---------	------------

Part A. PERSONAL INFORMATION

First Name *	Andrea		
Family Name *	Aran Garriga		
Sex *	Female	Date of Birth *	24/07/1991
ID number Social Security, Passport *	53297307-M	Phone Number *	(0034) 635136518
URL Web			
Email Address	andreaaran.g@gmail.com		
Researcher's identification number	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0002-9036-2085	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Mandatory

A.1. Current position

Job Title	Postdoctoral Researcher		
Starting date	2023		
Institution	Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS		
Department / Centre			
Country	Spain	Phone Number	(0034) 932275400 - 4527
Keywords	Biomedicine; Cancer		

A.2. Previous positions

Period	Job Title / Name of Employer / Country
2022 - 2023	Research associate investigator / Fundación Contigo Contra el Cáncer de la Mujer
2017 - 2022	Predoctoral Researcher / Universitat Autònoma de Barcelona
2017 - 2017	Adjunct Teacher / Universitat Autònoma de Barcelona
2016 - 2017	Research Technician / Vall d'Hebron Institute of Oncology

A.3. Education

Degree/Master/PhD	University / Country	Year
PhD in Advanced Immunology	Universitat Autònoma de Barcelona	2022
Master's Degree in Advanced Immunology	Universitat de Barcelona	2014
Microbiology Degree	Universitat Autònoma de Barcelona	2013

A.4. General quality indicators of scientific production

Publication of Scientific Articles

Epstein-Barr Virus+ B Cells in Breast Cancer Immune Response: A Case Report in Frontiers in Immunology:

- Impact Factor in year of publication: 8.786
- CiteScore (SCOPUS) in year of publication: 9.8
- Journal in the top 25%: Yes

Analysis of tumor infiltrating CD4+ and CD8+ CDR3 sequences reveals shared features putatively associated to the anti-tumor immune response in Frontiers in Immunology.

- Impact Factor in year of publication: 7.3 (2022)
- CiteScore (SCOPUS) in year of publication: 9.4

- Journal in the top 25%: Yes

Protein-only nanoparticles for T cell expansion and activation in Applied Nano Materials

- Impact Factor in year of publication: -

- CiteScore (SCOPUS) in year of publication: -

- Journal in the top 25%: -

Humoral and Cellular immune responses against varnimcabtagene autolecel (ARI-001) in refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (under final revisions)

- Impact Factor in year of publication: -

- CiteScore (SCOPUS) in year of publication: -

- Journal in the top 25%: -

U1 snRNA mutation reshapes tumor microenvironment in chronic lymphocytic leukemia: a role for CD44-mediated signaling (preprint)

- Impact Factor in year of publication: -

- CiteScore (SCOPUS) in year of publication: -

- Journal in the top 25%: -

Part C. RELEVANT ACCOMPLISHMENTS

C.1. Publications

AC: corresponding author. (nº x / nº y): position / total authors. If applicable, indicate the number of citations

- 1 **Scientific paper**. López-Tamargo, S; Fernández-Mateos, J; Bousquets-Muñoz, P; et al; Puente, XS; (9/17) Aran, A. 2025. U1 snRNA mutation reshapes tumor microenvironment in chronic lymphocytic leukemia: a role for CD44-mediated signaling. medRxiv. openRxiv. <https://doi.org/10.1101/2025.03.31.25324954>
- 2 **Scientific paper**. Bartoló-Ibars, A; (2/13) Aran, A; Johanson, A; et al; Juan, M. 2024. (Under revision) Humoral and Cellular immune responses against varnimcabtagene autoleucel (ARI-0001) in refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia.
- 3 **Scientific paper**. Fornt-Suñé, M.; Lázaro, G.; Gil-García, M.; (4/7) Aran, A.; García-Pardo, J.; Martí, M.; Ventura, S.2024. Protein-only Nanoparticles for T Cell Expansion and Activation. ACS Applied Nano Materials. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/acsnm.4c00698>
- 4 **Scientific paper**. (1/11) Aran, A; Lázaro, G; Marco, V; et al; Martí, M. 2023. Analysis of tumor infiltrating CD4+ and CD8+ CDR3 sequences reveals shared features putatively associated to the anti-tumor immune response. Frontiers in Immunology. Frontiers Media. 14-1227766. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1227766>
- 5 **Scientific paper**. (1/13) Aran, A; Peg, V; Rabanal, RM; et al; Martí, M. 2021. Epstein-Barr Virus+ B Cells in Breast Cancer Immune Response: A Case Report. Frontiers in Immunology. Frontiers Media. 12-761798, pp.761798. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761798>
- 6 **Bibliographic review**. (1/5) Aran, A; Garrigós, L; Curigliano, G; Cortés, J; Martí, M. 2022. Evaluation of the TCR Repertoire as a Predictive and Prognostic Biomarker in Cancer: Diversity or Clonality?. Cancers. MDPI. 14-7, pp.1771. <https://doi.org/10.3390/cancers14071771>

C.2. Conferences and meetings

- 1 Ramírez-Chacón, A; Aran, A; Casanovas-Albertí, B; et al; González-Navarro, EA. Analysis of the TRBV repertoire in peripheral blood after administration of PD-1+ TILs. 11th Forum on Translational Immunology and Immunotherapy of Cancer. Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer. 2025. Spain. 'Participatory - poster.

- 2 Casanovas-Albertí, B; Aran, A; Ramírez-Chacón, A; et al; González-Navarro, E.A. Isolation and single-cell characterization of NY-ESO-1-specific HLA-DRB3*02:02-restricted CD4+ T cells from healthy donors for targeted immunotherapy. 11th Forum on Translational Immunology and Immunotherapy of Cancer. Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer. 2025. Spain. 'Participatory - poster.
- 3 Lázaro-Bermejo, G; Aran, A; Faus, M; Garrigós, M; Cedano, J.A; Cortés, J; Martí, M. Analysis of HLA-DR Immunoepitope Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. XVIII Congrés Societat Catalana d'Immunologia (SCI). Societat Catalana d'Immunologia. 2024. Spain. Participatory - oral communication.
- 4 Casanovas-Albertí, B; Aran, A; Bartoló-Ibars, A; et al; González-Navarro, EA. Characterizing TCR and gene expression diversity in NY-ESO-1-specific HLA-DRB3*02:02-restricted CD4+ T cells from healthy donors using single-cell RNA and TCR sequencing. XVIII Congrés Societat Catalana d'Immunologia (SCI). Societat Catalana d'Immunologia. 2024. Spain. Participatory - oral communication.
- 5 Ramírez-Chacón, A; Aran, A; Casanovas-Albertí, B; et al; AzucenaGonzález-Navarro, EA. Tracking changes in TRBV family repertoire in blood after administration of PD-1+ TILs to identify Tumor-Specific TCRs. XVIII Congrés Societat Catalana d'Immunologia. Societat Catalana d'Immunologia. 2024. Spain. Participatory - oral communication.
- 6 Ramírez-Chacón, A; Aran, A; Casanovas-Albertí, B; et al; González-Navarro, EA. Monitoring changes in TRBV family repertoire in blood following administration of PD-1+ TILs to identify Tumor-Reactive TCRs. 6th TIL Therapies Summit. Hansonwade. 2024. United States of America. 'Participatory - poster. Conference.
- 7 Aran, A. Optimizing Different Cell Populations for an Effective TIL Product. 6th TIL Therapies Summit. Hansonwade. 2024. United States of America. Participatory - invited/keynote talk. Conference.
- 8 Lázaro-Bermejo, G; Aran, A; Faus, M; Garrigós, M; Cedano, J.A; Cortés, J; Martí, M. Analysis of HLA-DR Immunoepitope Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. 17th International Symposium of Dendritic Cells. 2024. Spain. 'Participatory - poster.
- 9 Lázaro-Bermejo, G; Aran, A; Faus, M; Garrigós, M; Cedano, J.A; Cortés, J; Martí, M. Analysis of HLA-DR Immunoepitope Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. 7th European Congress of Immunology. European Federation of Immunological Societies (EFIS). 2024. Ireland. 'Participatory - poster.
- 10 Casanovas-Albertí, B; Aran, A; Bartoló, A; et al; Juan, M. Exploring TCR and gene expression diversity: Single cell RNA and TCR sequencing on NY-ESO-1-specific HLA-DRB3*02:02-restricted CD4+ T cells from cancer-free individuals. 7th European Congress of Immunology. European Federation of Immunological Societies. 2024. Ireland. 'Participatory - poster.
- 11 Aran, A; Alonso, A; Martínez, R; García-Loza, I; Casanovas-Albertí, B; Ramírez-Chacón, A; González-Navarro, E.A; Juan, M. Optimized platform for the production of personalized T cells with transgenic TCRs for a chronic lymphocytic leukemia therapy development. 7th European Congress of Immunology. European Federation of Immunological Societies. 2024. Ireland. Participatory - oral communication.
- 12 Casanovas-Albertí, B.; Aran, A.; Bartoló, A.; Pascal, M.; González-Navarro, E.A.; Juan, M.. Isolation of CD4+ T cells specific for NY-ESO-1 presented on HLA-DRB3*02:02. X Foro de inmunología traslacional e inmunoterapia del cáncer - FITCANCER 10. Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer (GÉTICA). 2024. Spain. 'Participatory - poster.
- 13 Lázaro, G; Aran, A; Faus-Cid, M; Garrigós, L; Cedano, J; Cortés, J; Martí, M. Immunoepitope Overlap Between HLA-DR Alleles in Heterozygous Dendritic Cells Pulsed with the Same Antigen. Cell-Based Therapies in Oncology. FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO ONCOLOGICA DE VALL-HEBRON (VHIO). 2023. Spain. 'Participatory - poster. Conference.
- 14 Aran, A; Casanovas-Albertí, B; Fayd'Herbe de Maudave, A; González-Navarro, E. A; Juan, M. Secretion of T cell-redirecting ImmTACs: Development of a new T Cell Receptor-based therapy for solid tumors. Reunión Anual de la Red Española de Terapias Avanzadas (RICORS/TERAV). RED ESPAÑOLA DE TERAPIAS AVANZADAS. 2023. Spain. 'Participatory - poster. Conference.

- 15 Lázaro, G; Aran, A; Molina, E; Carrascal, M; Cedano, J; Cortés, J; Martí, M. Characterization of HLA-DR immunopeptidome presented by dendritic cells pulsed with the breast cancer tumoral cell line MCF-7 lysates.. XVI Congr s Societat Catalana d'Immunologia. Societat Catalana d'Immunologia. 2022. Spain. Participatory - oral communication. Conference.
- 16 Lázaro, G; Aran, A; Molina, E; Carrascal, M; Cedano, J; Cortés, J; Martí, M. Characterization of HLA-DR immunopeptidome presented by dendritic cells pulsed with the breast cancer tumoral cell line MCF-7 lysates.. Congreso Sociedad Española de Inmunología. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGIA. 2022. Spain. 'Participatory - poster. Conference.
- 17 Aran, A; Molina, E; Abancó, F; Marco, V; Pérez, J; Cortés, J; Martí, M. Comparative analysis and characterization of TCR repertoires in breast cancer TILs.. Congreso Sociedad Española de Inmunología. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGIA. 2022. Spain. 'Participatory - poster. Conference.
- 18 Aran, A; Molina, E; Abancó, F; Marco, V; Pérez, J; Cortés, J; Martí, M. Comparative analysis and characterization of TCR repertoires in breast cancer TILs.. European Congress of Immunology. European Federation of Immunological Societies. 2021. 'Participatory - poster. Conference.
- 19 Aran, A; Molina, E; Abancó, F; Marco, V; Pérez, J; Cortés, J; Martí, M. Comparative analysis and characterization of TCR repertoires in breast cancer TILs.. Precision Oncology: Translating Discovery to the Clinic (EK45). Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. 2021. United States of America. 'Participatory - poster. Conference.
- 20 Aran, A; Peg, V; Rabanal, RM; et al; Martí, M. Epstein-Barr Virus+ B Cells in the Breast Cancer Immune Response: A Case Report.. Congreso Sociedad Española de Inmunología. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGIA. 2021. Spain. 'Participatory - poster. Conference.
- 21 Aran, A; Molina, E; Marco, V; Pérez, J; Cortés, J; Martí, M. Comparative analysis and characterization of TCR repertoires in breast cancer TILs.. XIV Congr s Societat Catalana d'Immunologia (SCI). Societat Catalana d'Immunologia. 2020. Spain. Participatory - oral communication. Conference.
- 22 Aran, A; Bernadó, C; Peg, V; et al; Martí, M. Epstein-Barr Virus+ B Cells in the Breast Cancer Immune Response: A Case Report.. XIII Congr s Societat Catalana d'Immunologia (SCI). Societat Catalana d'Immunologia. 2019. Spain. Participatory - oral communication. Conference.
- 23 Aran, A; Arribas, YA; Bernadó, C; Arribas, J; Zamora, E; Cortés, J; Carrascal, M; Martí, M. Peptide repertoire of EBV+ tumor infiltrating B cells from a triple negative breast cancer patient.. Antigen Processing and Presentation 10 Workshop. European Molecular Biology Organization. 2019. France. 'Participatory - poster. Workshop.
- 24 Aran, A; Bernuz, M; Peg, V; et al; Martí, M. Functional study of tumor infiltrating lymphocytes in a breast cancer patient: an approach to personalized medicine.. European Congress of Immunology. European Federation of Immunological Societies. 2018. Holland. 'Participatory - poster. Conference.
- 25 Aran, A; Bernuz, M; Bernadó, C; et al; Martí, M. Functional study of tumor infiltrating lymphocytes in a breast cancer patient: an approach to personalized medicine.. XI Congr s Societat Catalana d'Immunologia (SCI). Societat Catalana d'Immunologia. 2017. Spain. Participatory - oral communication. Conference.
- 26 Aran, A; Peg, V; Bernadó, C; et al; Martí, M. Functional study of tumor infiltrating lymphocytes in a breast cancer patient: an approach to personalized medicine.. 2nd Annual European Congress on Immunotherapies in Cancer. Physicians' Education Resource. 2017. Spain. 'Participatory - poster. Conference.

C.3. Research projects and contracts

- 1 **Project.** Exploración de TCRs versátiles: Uso de péptidos degenerados restringidos por HLA de clase II para la mejora de terapias basadas en TCRs. FUNDACIÓN MUTUA MADRILEÑA. Manel Juan Otero. (Fundació de Recerca Clínic Barcelona - IDIBAPS). 01/11/2024-31/10/2027. 120.000  . Team member.
- 2 **Project.** LCF/PR/SP23/52950004, Cellular immunotherapy program, from research to assistance. (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). 01/01/2023-31/12/2026. 4.000.000  . Team member.

- 3 **Project.** PMPTA23/00027, Plataforma optimizada para la producción personalizada de TCR transgénicos en linfocitos T (TCR-READY). Juan. (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). 01/01/2024-31/12/2025. 1.099.458 €. Team member.
- 4 **Project.** PI23/01316, STIT: Linfocitos T Infiltrantes de Tumor modificados genéticamente para secretar de manera continua proteínas de fusión biespecíficas con TCRs. Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigación. González. (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). 01/01/2024-31/12/2025. 302.375 €. Team member.
- 5 **Project.** Exosens. The exosomes as diagnostic biomarkers in biosensors. Ministerio de Ciencia e Innovación. Universidades. Maria Isabel Pividori Gurgo. (Universitat Autònoma de Barcelona). 01/06/2020-31/05/2023. 121.000 €. Team member.
- 6 **Contract.** Functional study of TILs in breast cancer patients: an approach towards personalized medicine. Fundación Contigo Contra el Cáncer de la Mujer. Mercè Martí Ripoll. (Universitat Autònoma de Barcelona). 01/01/2019-01/01/2023. 256.000 €.

CV Date

23/05/2025

Part A. PERSONAL INFORMATION

First Name *	Maitane		
Family Name *	Faus Cid		
Sex *	Female	Date of Birth *	06/01/2000
ID number Social Security, Passport *	47237321J	Phone Number *	(34) 671899444
URL Web	https://www.linkedin.com/in/maitane-faus-cid/		
Email Address	maitane.faus@autonoma.cat		
Researcher's identification number	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0009-0006-4662-4056	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Mandatory

A.1. Current position

Job Title	Predoctoral Researcher		
Starting date	2025		
Institution	Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer		
Department / Centre	Immunogenetics and immunotherapy in autoinflammatory and immune responses / Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer		
Country	Spain	Phone Number	
Keywords	241200 - Immunology		

A.2. Previous positions

Period	Job Title / Name of Employer / Country
2023 - 2024	Research Trainee / Institut de Biotecnologia i Biomedicina IBB-UAB
2023 - 2023	Research Affiliate / Georgetown University School of Medicine
2022 - 2023	Undergraduate Research Trainee (Beca de Colaboración del Ministerio) / Universitat Autònoma de Barcelona

A.3. Education

Degree/Master/PhD	University / Country	Year
Master's Degree in Advanced Immunology	Universitat de Barcelona	2024
Bachelor's Degree in Biomedical Sciences	Universitat Autònoma de Barcelona	2023

Part B. CV SUMMARY

I hold a Bachelor's degree in Biomedical Science from the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) and a Master's in Advanced Immunology from UB-UAB. Throughout my research journey, I have focused on cancer immunotherapy, particularly in breast cancer, accumulating three years of experience in basic research aimed at advancing personalized medicine.

During my undergraduate studies, I developed a strong interest in immunology and obtained an internship in Dr. Marti's Cellular Immunology UAB laboratory, supported by a collaboration grant from the Ministry of Science.. My project involved working with tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) isolated from fresh core breast cancer biopsies, using culture and expansion methods. The study aimed to characterize the TCR repertoire expressed by CD4+ and CD8+ T cell subpopulations to understand the antitumoral immune response. This research gave me hands-on experience with several techniques including flow cytometry for T-cell phenotyping, supernatant assessment using cytokine bead arrays, and proliferation assays.

Building on this experience, I expanded my skills during an overseas research stay in Dr. Catalfamo's laboratory at Georgetown University, Washington, DC. There I optimized an ex vivo microvascular model (organ-on-chip) to study inflammation in HIV patients and developed my expertise in flow cytometry. Additionally, I adapted quickly to the international environment, participating in weekly lab meetings with PhD students from diverse backgrounds.

In my Master's project, I studied the use of TCRs as biomarkers to associate immune-related adverse events (irAEs) with immune responses in primary breast cancer. I analyzed FFPET samples from a longitudinal study, including primary tumors, lymph nodes, and irAEs-affected organs. I applied techniques such as deparaffinization, nucleic acid extraction, RT-PCR, genotyping, sequencing, and bioinformatic analysis with MiXCR and Immunarch in R. Additionally, I contributed to a project characterizing the immunopeptidome from breast cancer biopsies, focusing on collaboration with bioinformaticians to develop a peptide presentation prediction algorithm. This included purifying HLA-DR-peptide complexes from tumor extracts, analyzing them with HRMS, and assessing characteristics through in silico modeling, showcasing my ability to work effectively in a multidisciplinary team to enhance understanding of antigen presentation in breast cancer.

Currently, as a PhD student, my project focuses on the exploration of versatile TCRs through the use of degenerate HLA class II-restricted peptides to improve TCR-based immunotherapies. This research aims to identify broadly reactive CD4+ T cells by integrating peptide biochemistry, TCR repertoire analysis, and antigen presentation modeling, contributing to the development of more flexible and effective immunotherapeutic strategies.

Part C. RELEVANT ACCOMPLISHMENTS

C.2. Conferences and meetings

- 1 M Faus; G Lazaro; L Martínez; B Romero; T Moliné; A Quintana; J Cortés; M Martí. Use of the TCR (T-cell receptor) as a biomarker for monitoring irAEs (immune-related adverse events) in breast cancer. XVIII Congress of the Catalan Society of Immunology: Cross-talk between anatomical barriers and the immune system. Societat Catalana d'Immunologia. 2024. Spain. Participatory - oral communication.
- 2 Lázaró G; Aran A; Faus M; Garrigós L; Cedano J; Cortés J; Martí M. Analysis of the HLA-DR Immunopeptidome Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. 17th International Symposium on Dendritic Cells 2024. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGIA. 2024. Spain. Participatory - oral communication.
- 3 Lázaró G; Aran A; Faus M; Garrigós L; Cedano J; Cortés J; Martí M. Analysis of the HLA-DR Immunopeptidome Derived from Dendritic Cells Pulsed with Tumor Extracts. 7th European Congress of Immunology (ECI) 2024. Irish Society for Immunology (ISI) and European Federation of Immunological Societies (EFIS). 2024. Ireland. Participatory - oral communication.
- 4 Lázaró G; Aran A; Faus M; Garrigós L; Cedano J; Cortés J; Martí M. Immunopeptidome Overlap Between HLA-DR Alleles in Heterozygous Dendritic Cells Pulsed with the Same Antigen. 24th Annual Meeting. Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS). 2024. United States of America. Participatory - oral communication.
- 5 Lázaró G; Aran A; Faus M; Garrigós L; Cedano J; Cortés J; Martí M. Immunopeptidome Overlap Between HLA-DR Alleles in Heterozygous Dendritic Cells Pulsed with the Same Antigen. 1st VHIO-BBVA Foundation International Symposium. Cell-based therapies in oncology.. FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO ONCOLOGICA DE VALL-HEBRON (VHIO). 2023. Spain. Participatory - oral communication.

C.5. Stays in public or private R&D centres

Georgetown University School of Medicine. Microbiology and Immunology Department. United States of America. Washington. 17/07/2023-17/10/2023. Guest.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLÍNICA

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA, SECRETARIA DEL **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN con Medicamentos (CEIm) GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA**, sito en c/ Pedro i Pons 1, 08195 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Barcelona)

C E R T I F I C A:

Que este Comité ha **EVALUADO** en fecha **26/07/2022 (acta nº 15/2022)** la propuesta correspondiente a la **Modificación Ampliación de centro** para el estudio:

Título: Estudio funcional de los TILs en cáncer de mama: aproximación hacia la medicina personalizada.

Código de protocolo: BREASTils

Código Interno: 2017/40-3.1

Tomando en consideración que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos previstos para obtener el Consentimiento Informado.

Este comité emite **DICTAMEN FAVORABLE** para su realización por la **Dra. Laia Garrigós** como Investigadora Principal del **Servicio de Oncología Médica en Hospital Universitari Dexeus**.

Firmado en Sant Cugat del Vallès, a 28 de julio de 2022.

GRANADOS
PLAZA
MONTSERRAT
T AMELIA -
45474810S

Firmado
digitalmente por
GRANADOS PLAZA
MONTSERRAT
AMELIA - 45474810S
Fecha: 2022.07.28
09:56:17 +02'00'

Secretaria CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya

Título: Estudio funcional de los TILs en cáncer de mama: aproximación hacia la medicina personalizada.

Código de protocolo: BREASTils

Investigador Principal: Dra. Laia Garrigós

Servicio: Oncología Médica

Centro: Centro Médico Teknon

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA, SECRETARIA DEL CEIm GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **26 de julio de 2022**, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya, tanto en composición como en sus **PNTs**, cumple con las normas de **BPC**.
- 4º Los miembros participantes en la evaluación del estudio son:

Presidente:

RAFAEL AZAGRA LEDESMA. Médico Farmacólogo

Vicepresidente:

IGNACIO RODRÍGUEZ GARCÍA. Epidemiólogo y Estadístico

Secretaria:

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA. Enfermera

Vocales:

JOSÉ JAVIER BARA CASAUS. Médico

MONTSERRAT BIELSA ANTÚNEZ. Jurista

FERNANDO CERETO CASTRO. Médico

ISIDRO DÍAZ DE BUSTAMANTE. Jurista

ESTEFANÍA GARRIDO NAVARRO. Atención al Cliente

PILAR MARCOS PASCUA. Farmacéutica Hospitalaria

M^a DEL MAR MARTÍ EJARQUE. Enfermera

OLGA MANRIQUE RODRÍGUEZ. Farmacéutica Atención Primaria

JORDI PELÁEZ DE LOÑO. Farmacéutico Atención Primaria

M^a ÁNGELES RIVAS FERNANDEZ. Médico

CRISTINA SAGRERA FELIP. Enfermera

En Sant Cugat del Vallés, a 28 de julio de 2022.

GRANADOS

PLAZA

MONTSERR

AT AMELIA

45474810S

Firmado
digitalmente por
GRANADOS PLAZA
MONTSERRAT
AMELIA - 45474810S
Fecha: 2022.07.28
09:56:33 +02'00'

Secretaria CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLÍNICA

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA, SECRETARIA DEL **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN con Medicamentos (CEIm) GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA**, sito en c/ Pedro i Pons 1, 08195 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Barcelona)

C E R T I F I C A:

Que este Comité ha **EVALUADO** en fecha **09/01/2024 (acta nº 01/2024)** la propuesta correspondiente a la **Modificación Ampliación de servicio** para el estudio:

Título: Estudio funcional de los TILs en cáncer de mama: aproximación hacia la medicina personalizada.

Código de protocolo: BREASTils

Código Interno: 2017/40-3.1

Hoja Información al Paciente/Consentimiento Informado: Dex V1 dic2023

Tomando en consideración que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos previstos para obtener el Consentimiento Informado.

Este comité emite **DICTAMEN FAVORABLE** para su realización por:

- **Dra. Laia Garrigós**, Investigadora Principal. Servicio Oncología Médica. Hospital Universitari Dexeus.
- **Dra. Sonia Baulies**, Investigadora Principal. Servicio Ginecología y Obstetrícia. Dexeus Mujer.
- **Dr. Rafael Fábregas**, Investigador Principal. Servicio Ginecología y Obstetrícia. Dexeus Mujer.

A que se aporte la siguiente documentación del Dr. Fábregas:

- CV actualizado
- Certificado NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA ICH E6

Firmado en Sant Cugat del Vallès, a 12 de enero 2024

GRANADOS
PLAZA
MONTSERRAT
AT AMELIA - 454748105
454748105

Firmado digitalmente por GRANADOS PLAZA MONTSERRAT AMELIA - 454748105
Fecha: 2024.01.12 09:28:56 +01'00'

Secretaria CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya

Título: Estudio funcional de los TILs en cáncer de mama: aproximación hacia la medicina personalizada.

Código de protocolo: BREASTils

Investigador Principal: Dra. Laia Garrigós, Dra. Sonia Baulies, Dr. Rafael Fábregas

Servicio: Oncología Médica / Ginecología y Obstetrícia

Centro: Centro Médico Teknon

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA, SECRETARIA DEL CEIm GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **9 de enero 2024**, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya, tanto en composición como en sus **PNTs**, cumple con las normas de **BPC**.
- 4º Los miembros participantes en la evaluación del estudio son:

Presidente:

RAFAEL AZAGRA LEDESMA. Médico Farmacólogo

Vicepresidente:

IGNACIO RODRÍGUEZ GARCÍA. Epidemiólogo y Estadístico

Secretaria:

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA. Enfermera

Vocales:

JOSÉ JAVIAR BARA CASAUS. Médico

MONTSERRAT BIELSA ANTÚNEZ. Jurista

ROSA BORRÀS RAMÍREZ. Médico

ISIDRO DÍAZ DE BUSTAMANTE. Jurista

ESTEFANÍA GARRIDO NAVARRO. Atención al Cliente

PILAR MARCOS PASCUA. Farmacéutica Hospitalaria

M^a DEL MAR MARTÍ EJARQUE. Enfermera

OLGA MANRIQUE RODRÍGUEZ. Farmacéutica Atención Primaria

JORDI PELÁEZ DE LOÑO. Farmacéutico Atención Primaria

JOSEP RODIERA OLIVÉ. Médico

En Sant Cugat del Vallés, a 12 enero 2024.

GRANADOS
PLAZA
MONTSERRAT
AT AMELIA -
45474810S

Firmado digitalmente por GRANADOS PLAZA MONTSERRAT AMELIA - 45474810S
Fecha: 2024.01.12 09:29:15 +01'00'

Secretaria CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya

CONTRATO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

En Barcelona, a 18 de julio 2024 (en adelante, “Fecha Efectiva”).

REUNIDOS

De una parte la **Universitat Autònoma de Barcelona**, UAB, (en adelante el “CENTRO **PROMOTOR**” O “Promotor”), con CIF Q0818002h y domicilio social en el Campus Universitari s/n, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona (08193), representada por la Dra. Rosa María Sebastián Pérez, en calidad de Directora apoderada.

Consultorio Dexeus, S.A.P., conocido también como “DEXEUS”, (en adelante, “CENTRO” o el “CENTRO COLABORADOR”), con CIF A08276867 y domicilio social en Gran Vía Carles III, 71-75, 08028 Barcelona, representado por D. Daniel Martínez Marroquín, en calidad de Director General.

Y de otra parte la Dra. Sonia Baulies Caballero, actuando en su propio nombre y derecho, ginecólogo, domiciliada en la Avinguda Gran Vía de Carles III, nº 71-75 de Barcelona (08028), que desarrolla su actividad profesional en exclusiva y mediante contrato laboral en vigor en el CENTRO COLABORADOR y que es la persona designada por el CENTRO para desarrollar las funciones de Investigador Colaborador del Estudio en el CENTRO COLABORADOR (en adelante, INVESTIGADOR COLABORADOR).
Todos los intervinientes precitados podrán ser referidos, de forma conjunta, como las “Partes”.

Reconociéndose todas las Partes la mutua capacidad necesaria para obligarse por este contrato de proyecto de investigación (en adelante, el “Contrato”),

MANIFIESTAN

- I. Que el Promotor está interesado en promover un proyecto de investigación titulado “Estudio funcional de los TILs en cáncer de mama: aproximación hacia la medicina personalizada”.
- II. Que la **Dra. Sonia Baulies Caballero** (en adelante, el “Investigador colaborador”), miembro del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Dexeus e investigador, está interesado en participar el presente proyecto de investigación en los términos y condiciones que más adelante se exponen.
- III. Que el CENTRO COLABORADOR es una entidad de referencia en la especialidad de Obstetricia, Ginecología y Reproducción Humana y acepta colaborar en el estudio en el bien entendido de la estricta observancia de las normas nacionales e internacionales que lo regulan y de las normas de orden interno establecidas en el CEIm del Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya y -las biopsias se obtendrán en el Departamento de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana de Hospital Universitario Dexeus y serán procesadas en el laboratorio de Inmunología Celular del Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB-UAB)

En virtud de lo anteriormente expuesto, las Partes acuerdan establecer los siguientes

PACTOS

1. OBJETO DEL CONTRATO

El Investigador Principal, en coordinación con el Investigador Colaborador, se compromete a llevar a cabo el proyecto de investigación propuesto por el Promotor que tiene por título “Estudio funcional de los TILS en cáncer de mama: aproximación hacia la medicina personalizada” (en adelante, el “**Proyecto**”), de acuerdo con las características descritas en el Protocolo, que se adjunta como **Anexo I** al presente Contrato (en adelante, el “**Protocolo**”).

El Proyecto no podrá iniciarse hasta que no se cuente con todas las autorizaciones preceptivas de las autoridades competentes y del Comité de Ética de la Investigación Clínica del CENTRO COLABORADOR (en adelante, el “CEIC”). Por ello, el Contrato no tendrá plenos efectos hasta que no se hayan obtenido estas autorizaciones.

El Investigador Colaborador se compromete a no iniciar el presente estudio sin haber sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del CENTRO COLABORADOR y tras haber obtenido un dictamen favorable. Una vez obtenido, dicho dictamen será remitido al Investigador Principal para su archivo hasta la finalización del estudio. Asimismo, se compromete a someter a la aprobación de su CEIC cualquier enmienda y modificación que se produzca en la persona del Investigador Principal o en el protocolo.

Las Partes declaran conocer y se comprometen a realizar el Proyecto en cumplimiento de toda la normativa aplicable en la materia, vigente en España, incluyendo, sin limitación:

(a) Los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo sobre los Derechos humanos y la Biomedicina, las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC), así como cualquier norma y/o legislación que le sea de aplicación a la investigación y a la bioética,

(b) la Directriz tripartita armonizada sobre buena práctica clínica de la ICH, con sus modificaciones vigentes en cada momento,

(c) las normas legales y reglamentarias aplicables a los proyectos de investigación en el ámbito nacional e internacional y, en particular, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante, el “**Ley 14/2007**”), así como cualquier normativa europea vigente y aplicable, y

(d) el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

(e) las normas establecidas por el CEIC y/o autoridades regulatorias.

Asimismo, las Partes se obligan a cumplir con sus obligaciones de conformidad con las leyes aplicables anticorrupción y de defensa de la competencia.

Las Partes declaran y garantizan que no se entrega ningún beneficio inapropiado o ventaja comercial de carácter desleal, que pudiera afectar/inducir la toma de decisiones públicas o privadas, promover la prescripción y/o inducir a alguien a quebrantar sus deberes profesionales.

En caso de conflicto entre este Contrato y el Protocolo, el mismo se resolverá de la siguiente forma: (i) el Protocolo prevalecerá en todo aquello directamente relacionado con la ciencia y la ejecución del Proyecto por parte del Investigador Principal; (ii) el Contrato prevalecerá en todas las otras cuestiones.

2. PARTICIPANTES

El Investigador Principal deberá disponer de un equipo de colaboradores suficiente para efectuar el Proyecto con el mayor éxito posible.

3. RESPONSABILIDAD DEL PROYECTO

El CENTRO PROMOTOR es el responsable del Proyecto, de su gestión y de su financiación según los términos establecidos en la Ley 14/2007.

Asimismo, la ejecución del Proyecto en el CENTRO PROMOTOR se realizará bajo la responsabilidad directa y personal del Investigador Principal.

Por ello, el Investigador Principal se responsabiliza de que la ejecución del Proyecto en el CENTRO PROMOTOR se ajuste a los requisitos y condiciones establecidos en la autorización administrativa correspondiente, y de supervisar el trabajo del equipo investigador del Proyecto.

4. LUGAR DE REALIZACIÓN

El Proyecto se realizará en las instalaciones propias del CENTRO COLABORADOR y del CENTRO PROMOTOR, utilizando sus recursos propios. En concreto, la primera parte del Proyecto que es la toma de la biopsia se realizará en el Área de ginecología del CENTRO COLABORADOR y la experimentación en el Instituto de Biotecnología y Biomedicina (IBB-UAB) del CENTRO PROMOTOR.

5. OBLIGACIONES DEL CENTRO PROMOTOR DEL PROYECTO

5.1 El Promotor cumplirá con todas las obligaciones establecidas en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

5.2 Asimismo, el Investigador principal del proyecto se compromete a facilitar al Investigador colaborador:

- a) Los cuadernos de recogida de datos.
- b) Todos los documentos relativos al Proyecto.
- c) Información sobre la evolución del Proyecto y de los resultados obtenidos al final del Proyecto o cuando estén disponibles.

6. OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR COLABORADOR

El Investigador COLABORADOR se compromete a realizar todos los trabajos relacionados con el Proyecto que sean necesarios para su ejecución. Concretamente, se compromete a:

- a) Coordinar, supervisar y dirigir a los colaboradores del CENTRO COLABORADOR.
- b) Dentro del marco de las disposiciones legales vigentes aplicables en esta materia, informar a los pacientes de la forma más completa posible, y obtener el consentimiento informado del paciente por escrito.
- c) Efectuar un seguimiento de los pacientes de acuerdo con los criterios del Protocolo y la normativa vigente aplicable en esta materia.
- d) Informar de las reacciones graves e inesperadas de forma inmediata y a través del medio más rápido posible al Promotor.
- e) Comunicar al Promotor del Proyecto de Investigación el número de pacientes que no hayan acudido a las visitas previstas en el Protocolo.

- f) Facilitar al Promotor los datos de cada visita en el cuaderno electrónico.
- g) Respetar el carácter confidencial de los datos clínicos referentes a cada paciente y preservar la intimidad de los mismos.
- h) Asistir y participar por sí mismo o por delegación en las reuniones de investigadores que se realicen en el transcurso del Proyecto.
- i) En el supuesto de que el Investigador COLABORADOR cesase como médico de su servicio en el CENTRO COLABORADOR o, de cualquier forma, dejase de participar en el Proyecto, el CENTRO COLABORADOR será el encargado de buscar un sustituto idóneo para asumir y desarrollar las funciones de INVESTIGADOR COLABORADOR en este ESTUDIO, comprometiéndose en todo caso a no abandonar el Proyecto hasta que el CENTRO haya nombrado su sustituto y sea aprobado por el PROMOTOR y así asegurar la continuidad del Proyecto.

7. CONTRAPRESTACIÓN ECONÓMICA Y FORMA DE PAGO

El Estudio es de Memoria Económica 0 €, y no procede contraprestación alguna en cuanto a costes de visitas, pruebas y otros procedimientos afectos al Estudio. Por tanto, no está previsto que el Investigador Principal, ninguno de los colaboradores, ninguno de los sujetos participantes en el estudio ni el Centro perciban ningún tipo de compensación económica por la participación y colaboración en este estudio.

8. DURACIÓN

El Proyecto objeto de este Contrato deberá iniciarse en el momento en que el CENTRO COLABORADOR una vez conseguidos los permisos y autorizaciones legalmente pertinentes.

El periodo de inclusión de pacientes deberá finalizar de acuerdo con los plazos establecidos en el Protocolo.

La duración estimada del Proyecto es de 24 meses. En todo caso, la Duración del Contrato queda circunscrita a la del Proyecto, salvo la de aquellas Cláusulas o previsiones en las que específicamente se disponga otra cosa.

9. INCLUSIÓN DE PACIENTES

El Promotor se reserva el derecho de interrumpir la inclusión de pacientes en cualquiera de los siguientes casos:

- a) Si se alcanza el número total de pacientes que tienen que incluirse en el Proyecto cuando se trate de un Proyecto multicéntrico.

No se podrán reclutar pacientes después de finalizar el periodo de inclusión del Proyecto, salvo que el CEIC apruebe la correspondiente modificación del Protocolo.

10. MODIFICACIÓN, SUSPENSIÓN Y TERMINACIÓN DEL PROYECTO

Cualquier modificación a lo previsto en este Contrato deberá realizarse por escrito y firmado por las Partes como adenda al mismo.

El Proyecto se podrá suspender antes de su finalización por cualquiera de las Partes, mediante notificación

motivada por escrito, si se presenta alguna de las circunstancias siguientes:

- a) Por incumplimiento de una de las Partes de cualquiera de los términos de este Contrato.
- b) Si el cumplimiento del Protocolo es deficiente o los datos son incompletos o inexactos, de una forma reiterada.
- c) Por acordarse la suspensión entre las Partes contratantes.

La finalización del Contrato y del Proyecto en marcha requerirá que las Partes adopten las medidas oportunas para garantizar la seguridad del paciente y el cumplimiento de la normativa legal vigente aplicable en la materia.

En cualquiera de estos casos se elaborará un escrito que será firmado por las Partes, con un mínimo de 30 días de antelación, en el que se expongan los motivos de la suspensión/terminación del Proyecto.

En el supuesto de que se promoviera la suspensión del Proyecto, el Promotor deberá informar a cuantas autoridades sanitarias corresponda.

11. CONFIDENCIALIDAD

Atendiendo a la naturaleza confidencial de toda la documentación del Proyecto, el CENTRO COLABORADOR, y el Investigador Colaborador el personal participante en el Proyecto se comprometen a:

- a) Recibir y custodiar toda la información de forma confidencial.
- b) Utilizar la información recibida únicamente para los propósitos y objetivos delimitados en este Contrato.
- c) Revelar solamente dicha información a terceros con el consentimiento previo y por escrito del Promotor, y siempre que el tercero esté involucrado en el Proyecto y se comprometa, por escrito, a respetar el secreto de la información en los términos aquí establecidos.
- d) El presente acuerdo de confidencialidad alcanza tanto al Investigador Principal como al Investigador Colaborador y a todas las personas que colaboren, o participen, directa o indirectamente, en el Proyecto.

Lo precedente no será aplicable a cualquier información que:

- a) Sea, o se convierta, del dominio público sin responsabilidad del Investigador Principal o del personal colaborador o participante en el Proyecto.
- b) Sea recibida legítimamente por terceros sin violación por parte del Investigador Principal o del personal colaborador o participante en el Proyecto del presente acuerdo de confidencialidad.
- c) Fuera conocida previamente por el Investigador Principal o personal colaborador o participante en el Proyecto en el momento de ser revelada.
- d) Fuese obligatorio revelar dicha información por prescripción legal (e.g. el CEIC).

El Investigador Principal, personal colaborador y participante en el Proyecto no debe utilizar la información facilitada o parte de ella en beneficio propio o de terceros, y no suministrará a terceros ningún material que contenga información confidencial, salvo que así se dispusiera en este Contrato.

12. SEGURO Y RESPONSABILIDADES

El CENTRO COLABORADOR tiene suscrita una póliza de seguro de responsabilidad civil que cumple en todos sus aspectos lo establecido en el RD 1090/2015. Dicha póliza cubre los perjuicios que pudieran derivarse de la participación de los sujetos en el ENSAYO objeto de este Contrato, y está vigente al estar el CENTRO COLABORADOR al corriente de pago de las primas. Dicha póliza incluye también en su ámbito de cobertura, y así lo explicita, al CENTRO y al INVESTIGADOR COLABORADOR. Asimismo, el CENTRO COLABORADOR se compromete a mantener en vigor la póliza durante el tiempo de duración del ENSAYO.

En caso de que la póliza contemple cláusulas excluyentes que no cubran los perjuicios derivados de la participación de los sujetos en el ENSAYO, el INVESTIGADOR PRINCIPAL, sus colaboradores o el CENTRO no serán responsables en ningún caso, sino que será el CENTRO COLABORADOR quien asuma la cobertura de dichos perjuicios.

13. PROTECCIÓN DE LOS DATOS PERSONALES

Las Partes se comprometen a cumplir con la normativa aplicable en vigor en materia de protección de datos; en particular, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento General de Protección de Datos, “GDPR”), la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y Garantía de los derechos digitales, así como cualquier otra normativa de protección de datos que resulte de aplicación.

Tratamiento de datos relacionado con el proyecto de investigación

Cada una de las Partes se considerará responsable independiente de los datos personales que procesan, debiendo cumplir con todas y cada una de las obligaciones recogidas en la normativa vigente, en el ámbito de sus respectivos tratamientos.

El **PROMOTOR** únicamente tendrá acceso a información relativa a los sujetos de investigación en este Proyecto, previa seudonimización, a menos que el consentimiento informado, una norma con rango de ley o una autoridad judicial así lo permita.

El **CENTRO COLABORADOR** será responsable de la realización del proceso de codificación/seudonimización de los datos personales de los participantes en la investigación, y en ningún caso facilitará información al **PROMOTOR** que le permita acceder y conocer, directa o indirectamente, los datos identificativos de los participantes en la investigación.

Queda prohibido cualquier tratamiento de los datos personales durante el desarrollo del proyecto de investigación, sin la legitimación pertinente.

Asimismo, las Partes se comprometen y responsabilizan a hacer cumplir dicha normativa y su deber de confidencialidad a sus trabajadores y a aquellos terceros que subcontraten y participen de forma alguna en el tratamiento de datos llevado a cabo durante el desarrollo del proyecto de investigación.

Cada Parte implementará las Medidas Técnicas y Organizativas apropiadas en relación con su propio procesamiento de datos personales para garantizar un nivel de seguridad adecuado al riesgo teniendo en cuenta el estado de la técnica, los costes de aplicación y la naturaleza, el alcance, el contexto y los fines del tratamiento, así como riesgos de probabilidad y gravedad variables para los derechos y libertades de las personas físicas.

Sin perjuicio de lo anterior, las Partes se comprometen a colaborar e informar a la otra, en caso de cualquier brecha o violación de la seguridad o solicitud de derechos por parte de cualquier interesado, si ello pudiera afectar a la otra Parte.

(i) Solicitud de Interesados

Las Partes se comprometen a colaborar e informar a la otra en el plazo de setenta y dos (72) horas siguientes a su recepción, en caso de que haya una solicitud de derechos por parte de algún interesado, que pudiese afectar a la otra Parte.

Los sujetos pueden contactar a cada Responsable de tratamiento a través de las siguientes personas de contacto:

Delegado de Protección de datos del CENTRO **PROMOTOR**: proteccio.dades@uab.cat

Delegado de Protección de Datos **CENTRO COLABORADOR**: dpd@dexeus.com

Las Partes cooperarán y se prestarán asistencia razonable para facilitar la tramitación de dichas solicitudes.

Además, de conformidad con el artículo 19 del RGPD, el responsable del tratamiento que comparta datos con el otro deberá comunicar cualquier rectificación o supresión de datos personales o limitación del tratamiento al otro responsable del tratamiento al que se hayan comunicado los datos personales, a menos que esto resulte imposible o implique un esfuerzo desproporcionado.

(ii) Brechas o violación de seguridad de datos personales

En el caso de brechas o violación de seguridad y violación de datos personales, cada Parte será responsable de notificar el incumplimiento a la autoridad de control competente y, en su caso, de comunicar el incumplimiento a los sujetos afectados.

Las partes colaborarán y se notificarán en el plazo máximo de 48 horas cualquier brecha o violación de seguridad, si ello pudiese afectar a la otra Parte.

Cada Parte apoyará a la otra Parte proporcionando asistencia razonable según sea necesario para facilitar el manejo de cualquier brecha y/o violación de datos personales y ayudar a la otra Parte con su obligación de notificar y comunicar la violación de seguridad de datos.

(iii) Tratamiento de datos de los firmantes / intervinientes

En relación con el deber de información de los artículos 13 y 14 del RGPD, las Partes se informan mutuamente del tratamiento de datos de carácter personal de los firmantes y/o de los datos personales contenidos en el presente Contrato o en los documentos previos preparatorios del mismo, con la finalidad de permitir el desarrollo y cumplimiento de las obligaciones contenidas en el presente y a efectos de las recíprocas relaciones entre las Partes, siendo la base del tratamiento el cumplimiento de una relación contractual y, conservándose los datos durante todo el tiempo en que esta subsista, pudiendo conservarlos incluso después, hasta que prescriban las eventuales responsabilidades derivadas de ella.

Las partes se informan asimismo de lo siguiente:

- a) Los respectivos Responsables del Tratamiento de datos de carácter personal son cada una de las entidades intervinientes.
- b) El delegado de protección de datos de cada una de las Partes es:
 - Delegado de Protección de datos del **PROMOTOR**: Agusti.verde@uab.cat
 - Delegado de Protección de Datos **CENTRO COLABORADOR**: dpd@dexeus.com
- c) No se prevé la cesión de datos personales de los intervinientes por ninguna de las Partes, salvo a Administraciones Públicas para cumplir obligaciones legales y fiscales de la entidad.
- d) No se prevé la transferencia internacional de datos personales de los firmantes salvo que la otra Parte sea de un país de fuera del Espacio Económico Europeo, o en caso de que el presente se firme vía Docusign. Dicha Transferencia se realizará previo cumplimiento de todos los requisitos establecidos por la normativa de protección de datos, aplicando las garantías y salvaguardas necesarias para preservar su privacidad.

- e) Tienen derecho de acceso, rectificación, supresión, limitación, oposición y portabilidad mediante comunicación al Delegado de Protección de Datos de cualquiera de ambas Partes, en la dirección de correo electrónico indicada. No se prevé el tratamiento automatizado de estos, incluida la elaboración de perfiles. Si consideran que el tratamiento de sus datos personales vulnera la normativa también pueden presentar una reclamación ante la autoridad de control competente.

14. PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS

Los derechos de la propiedad intelectual e industrial que pudieran derivarse de la evaluación experimental objeto del presente Contrato pertenecerán al **Promotor**, sin perjuicio de los derechos de propiedad intelectual que la ley concede a los investigadores. Esta circunstancia no impedirá al **CENTRO** y al **INVESTIGADOR COLABORADOR** el uso de los resultados en sus actividades profesionales internas no comerciales de investigación y docencia, siempre que los derechos de propiedad industrial e intelectual del **PROMOTOR** estén protegidos.

15. PUBLICACIONES

- a) Las Partes reconocen que el derecho de publicación de los resultados de la investigación realizada por el Equipo investigador corresponde a éste. En particular, el **Promotor** tendrá el derecho y la obligación de publicar.
- b) Los resultados del presente Proyecto no podrán ser publicados hasta la finalización del Proyecto, pudiendo ser publicados antes de dicho momento si ambas Partes lo acuerdan por escrito.
- c) En las Publicaciones, los autores se incluirán de acuerdo con su implicación en el proyecto según el número de pacientes incluidos y en la elaboración del artículo
- d) El Promotor no citará el nombre del Equipo investigador sin su autorización, excepto en el caso de referencias a trabajos ya publicados.
- e) Cualquier publicación y/o divulgación resultante del Proyecto deberá ser acordada previamente por el **Promotor**. El Promotor permite la publicación de los datos obtenidos en este Proyecto en revistas de reconocido prestigio científico y su divulgación en seminarios y conferencias dentro del ámbito profesional de ciencias de la salud, siempre que se respete lo establecido en el párrafo b) de esta cláusula.
- f) El apartado e) anterior se entiende aplicable a la información obtenida en el Proyecto no completada o suspendida antes de su término.

16. NO EXCLUSIVIDAD

El presente Contrato hace referencia única y exclusivamente al Proyecto, y a las colaboraciones derivadas del mismo conocedoras por parte del equipo colaborador. Cualquier otro trabajo de investigación relacionado con el presente, deberá establecerse y convenirse en un Convenio distinto.

El presente Contrato no genera ninguna clase de exclusividad para el **PROMOTOR**, el **CENTRO** o el Investigador, quienes podrán participar en proyectos o estudios en la misma área de investigación.

17. INDEMNIDAD

Cada una de las partes quedará exenta de toda responsabilidad frente a posibles infracciones realizadas por la otra parte de los derechos de propiedad intelectual y/o propiedad industrial u otros derechos de terceros en el marco del presente Contrato.

Cada Parte deberá mantener indemne a la otra Parte (incluyendo sus respectivos directivos, empleados,

agentes y/o estudiantes) de cualquier reclamación, demanda, coste, daño, gasto, pérdida y/o lesión a personas o propiedades causadas por el incumplimiento del presente Contrato, con dolo o negligencia de la Parte indemnizadora y/o sus directivos, empleados, agentes y/o estudiantes durante el cumplimiento de cualquier actividad relacionada con el presente Contrato.

18. FIRMAS

El CENTRO COLABORADOR, el PROMOTOR, el Investigador Principal y el Investigador Colaborador acuerdan firmar el presente Contrato y su(s) anexo(s) mediante firma electrónica, teniendo la misma fuerza y efecto legal que el intercambio de firmas originales. A estos efectos, las Partes determinan que los datos de cada firmante son los siguientes:

PROMOTOR:

Dra. Rosa María Sebastián Pérez
Email: Agr.convenis@uab.cat
Teléfono: 93 5814600

CENTRO COLABORADOR:
D. Daniel Martínez Marroquín
Email: danmar@dexeus.com
Teléfono: 93 2274700

**DANIEL
MARTINEZ
MARROQUIN**

Firmado digitalmente por
DANIEL MARTINEZ
MARROQUIN
Fecha: 2024.07.29 10:41:21
+02'00'

Investigador PRINCIPAL:

Dra. Mercè Martí Ripoll
Email: merce.marti@uab.cat
Teléfono: 935812409

**MARIA
MERCE MARTI
RIPOLL - DNI
37324937P**

Firmado digitalmente
por MARIA MERCE
MARTI RIPOLL - DNI
37324937P
Fecha: 2024.07.19
07:43:57 +02'00'

Investigador COLABORADOR:

Dra. Sonia Baulies Caballero
Email: sonbau@dexeus.com
Teléfono: 93 2274700

**BAULIES
CABALLERO SONIA
- 46360810D**

Firmado digitalmente por
BAULIES CABALLERO SONIA
- 46360810D
Fecha: 2024.07.23 11:37:08
+02'00'

19. JURISDICCIÓN Y LEY APLICABLE

El presente Contrato queda sujeto a la Ley española y, para resolver cualquier discrepancia que pudiese surgir en la aplicación o interpretación de lo establecido en este Contrato, las Partes se someten a la jurisdicción de los juzgados y tribunales de Barcelona, con renuncia expresa al fuero que pudiese corresponderles.

Y para que así conste, las Partes firman el presente Contrato en el lugar y fecha indicados.

Dra. Rosa María Sebastián Pérez
Por el CENTRO PROMOTOR

Signat digitalment per:
UAB Rosa María Sebastián Pérez
Universitat Autònoma de Barcelona
Vicerectora d'Innovació,
Transferència i Emprenedoria

**Data: 2024.07.19
07:53:13 +02'00'**

D. Daniel Martínez Marroquín
Por el CENTRO COLABORADOR

**DANIEL MARTINEZ
MARROQUIN**

Firmado digitalmente por
DANIEL MARTINEZ MARROQUIN
Fecha: 2024.07.29 10:43:51
+02'00'

Dra. Mercè Martí Ripoll
Investigador Principal

**MARIA MERCE
MARTI RIPOLL -
DNI 37324937P**

Firmado digitalmente
por MARIA MERCE
MARTI RIPOLL - DNI
37324937P
Fecha: 2025.05.23
10:02:58 +02'00'

Dra. Sonia Baulies Caballero
Investigador Colaborador

**BAULIES
CABALLERO
SONIA -
46360810D**

Firmado digitalmente
por BAULIES CABALLERO
SONIA - 46360810D
Fecha: 2024.07.23
11:37:32 +02'00'

ANEXO I PROTOCOLO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN BREASTILs

Título: “Estudio funcional de los TILs en cáncer de mama: aproximación hacia la medicina personalizada”

Resumen

El cáncer de mama es la enfermedad maligna más frecuente en la mujer y la segunda que más fallecimientos provoca tras el cáncer de pulmón. A pesar de la mejora pronóstica en los últimos años, datos actualizados de la OMS indican que en el 2022, 670.000 mujeres fallecieron en todo el mundo. El papel de la quimioterapia neoadyuvante (terapia de inducción a la reducción del tamaño del tumor) ha quedado bien establecido tras numerosos estudios aleatorizados y hoy se considera una práctica habitual en muchos contextos. Sin embargo, y a pesar de la mejora de los tratamientos disponibles, muchas pacientes presentan enfermedad recurrente. Con el objetivo de optimizar los tratamientos, se han buscado factores pronósticos y predictivos de respuesta, entre los que destaca por su relevancia la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs). A pesar de que la importancia que se da a los TILs radica exclusivamente en la presencia o ausencia de los mismos, existen estudios que demuestran la necesidad de ser caracterizados en profundidad: desde el uso de CAR-T cells (linfocitos T que expresan un receptor quimérico) hasta la expansión de los TILs autólogos in vitro para su posterior infusión en el/la paciente. Los estudios de funcionalidad son un factor crítico en la metodología de estudio de los TILs, así como la caracterización de su especificidad. Por lo tanto, los objetivos del presente estudio son, i) determinar las subpoblaciones infiltrantes presentes en los TILs, ii) determinar expansiones monoclonales a partir de la secuenciación del TCR y determinar las citocinas que se producen, iii) conseguir subpoblaciones linfocitarias purificadas de los linfocitos T CD4 y T CD8 para realizar un estudio funcional y iv) valorar la especificidad de las células T infiltrantes para identificar los TCRs de interés y obtener los transcritos para poderlos clonar. En resumen, la caracterización de células T específicas permitirá obtener los transcritos de su TCR. Esto conducirá a poder generar en un futuro, mediante métodos de ingeniería genética, células T del paciente transfectadas con TCRs transgénicos (tTCRs) (células T tTCR) como tratamiento de inmunoterapia celular.

Hipótesis / justificación del estudio

Un mejor conocimiento de las células T que constituyen los TILs juntamente con las diferencias genéticas interindividuales, hace en algunos casos impredecible el resultado del tratamiento con neoadyuvancia previo a la intervención quirúrgica. Para poder estudiar qué tipo de biomarcadores celulares y moleculares en el entorno de la respuesta inmune se modifican o mantienen a lo largo del tratamiento proponemos caracterizar de forma personalizada los TILs fenotípica y funcionalmente, incluyendo el análisis de los TCR, antes y después del tratamiento.

Objetivos

- 1) Caracterización del tumor y estudio del fenotipo molecular del infiltrado linfocitario (TILs)
- 2) Análisis del repertorio de TCR expresado por las células T del infiltrado intratumoral

Metodología (Diseño, participantes, medida de la muestra, procedimientos, protección de los datos personales, análisis)

El estudio funcional de los TILs pasa inexorablemente por la expansión moderada in vitro de los linfocitos infiltrantes en forma de explantes de tejidos. Este primer paso permitirá determinar las subpoblaciones T infiltrantes por el análisis por citometría de flujo con marcadores característicos y la presencia de expansiones monoclonales de células T, presumiblemente por el reconocimiento de antígeno in situ, a partir del estudio del TCR. La aplicación de métodos de expansión in vitro permitirá proceder con la separación de las subpoblaciones T presentes mediante citometría de flujo (T cell sorting). Este paso es crucial para poder determinar los patrones funcionales de las subpoblaciones de células T obtenidas determinando el patrón de citocinas secretado y su capacidad de regulación enfrentándolas a células T alogénicas en un ensayo típico de regulación de proliferación.

1. Determinar biomarcadores moleculares y celulares de las subpoblaciones infiltrantes (células T CD8, T CD4, NKT, DN T-cells y Tregs) y estudiar exoma clínico para identificar mutaciones en estos genes.

2. Identificar expansiones monoclonales a partir la secuenciación del TCR de las células T expandidas y las subpoblaciones purificadas.
3. Estudiar la especificidad de los TCRs con péptidos identificados como interesantes para cada tipo de tumor.

Tipos y número de PROCEDIMIENTOS ADICIONALES/DERIVADOS del estudio

Las pacientes serán seleccionadas en base a dos parámetros: tumores HER2+ y TN, con la determinación de la presencia de TILs en la biopsia. El número de biopsias que se dispone incluir en el estudio es un mínimo de 20.

De cada paciente se obtendrá:

- Una primera biopsia para realizar el diagnostico mediante inmunohistoquímica por el Servicio de Anatomía Patológica (AP) para poder identificar el tipo de tumor de mama: HER-2+ y Triple Negativo (TN). En caso de que el número de este tipo de tumores sea bajo, se considerará la inclusión en el estudio de tumores diagnosticados como luminal A y luminal B. El servicio de AP valorará en todos ellos la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs).
- Una segunda biopsia extraída en la visita previa al inicio del tratamiento, que será destinada al estudio por parte del equipo promotor del proyecto.
- Una muestra de sangre periférica de 10 ml obtenida durante la segunda visita en un tubo de heparina para el estudio de TCR de los linfocitos en periferia, con el que comparar los datos relativos a los TILs.

Procedimientos y distribución de tareas

1. La biopsia será anonimizada por el centro colaborador y se le asignará un código para su identificación (DX_n, siendo n el número de biopsia por orden de inclusión en el estudio). La biopsia será extraída en condiciones de máxima esterilidad. Se introducirá en un tubo con medio de cultivo estéril y se identificará con las etiquetas, donde se especificará el código de la muestra, la fecha de obtención y el acrónimo del proyecto (Breastils). La muestra se almacenará a 4°C hasta su recogida por el grupo promotor. Será el centro colaborador quien custodie la identificación del código con la historia clínica de paciente.
2. La muestra será transportada a la UAB en condiciones de frío. Una vez en la UAB la muestra será procesada en cabinas de bioseguridad en condiciones estériles. De cada biopsia, se destinará una parte del tejido para cultivo de los TILs, y el resto se congelará a -80°C.
3. El cultivo de TILs se realizará en forma de explantes en presencia de medio de cultivo suplementado con IL-2 a 100U/ml. Estos cultivos se dejarán un mínimo de 10 días para que se expandan los linfocitos presentes en el interior del tejido. A los TILs expandidos se les realizará un fenotipado, se analizarán las citocinas producidas en el sobrenadante y se realizará el sorting de subpoblaciones T CD4+ y CD8+ para el análisis del TCR.
4. Análisis del repertorio del TCR de los TILs de los cultivos de linfocitos T expandidos. Se realizará una extracción de RNA y el perfil de TCR evaluará mediante el kit SMARTer Human TCR a/b Profiling Kit (Takara Bio). El análisis y la validación de las bibliotecas se llevarán a cabo en un bioanalizador Agilent 2100, utilizando el kit DNA 1000 (Agilent Technologies). La secuenciación se llevará a cabo con un secuenciador Illumina MiSeq y el análisis de la secuenciación se realizará con la herramienta de software MIXCR.
5. El exoma del tumor se analizará gracias a la colaboración con el grupo de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona.

Experiencia previa del equipo investigador sobre el tema

El equipo investigador está compuesto por el Dr. Javier Cortés, International Breast Cancer Center (IBCC), Quironsalud Group y Unidad de Cáncer de Mama Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), la Dra. Laia Garrigós (IBCC), el Dr. Alejandro Martinez Bueno del Instituto Oncológico Rosell (IOR), el Dr. Rafael Fábregas y la Dra. Sonia Baulies (Dexeus mujer), todos ellos con una dilatada experiencia en investigación clínica y traslacional. La Dra. Laia Garrigós será responsable de asegurar que el proyecto está constantemente orientado hacia los pacientes. El Dr. Francesc Tresserra (Dexeus mujer), será el encargado del diagnóstico por anatomía patológica de los tumores. El Dr. Cortés también liderará la toma de decisiones científicas, conjuntamente con los responsables de los grupos implicados.

El Grupo de Inmunología del Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la UAB integrado por la Dra. Mercè Martí, el doctorando de tercer año Gonzalo Lázaro (estudiante PIF) y la estudiante Maitane Faus del Máster Inmunología Avanzada. El grupo se halla ubicado en el Instituto de Biotecnología y Biomedicina (IBB-UAB) de la Universitat Autònoma de Barcelona. El grupo de la Dra. Martí se encargarán de la realización de los estudios de fenotipo, de las expansiones in vitro y de la caracterización funcional de los TILs. En particular, G. Lázaro estará a cargo de los experimentos relacionados con la caracterización funcional de las células T infiltrantes, mientras que Maitane Faus se encargará del estudio y análisis del TCR (en espera de resolución de beca predoctoral). Además la Dra. Martí colabora con el Grupo de investigación liderado por el Dr. Manel Juan (Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona) y con Dra. Andrea Aran investigadora postdoctoral del grupo. El HCB es el único centro en Europa autorizado para llevar a cabo la terapia CART-19, lo que subraya su excelencia en este campo. El interés mutuo por avanzar en el estudio de células T transfectadas con un TCR específico, ha permitido esta colaboración entre ambos grupos de investigación.

El Dr J. Cortés, la Dra. L. Garrigós, el Dr. V. Peg y la Dra. Martí colaboran des de 2016 y los trabajos que se han producido son los que a continuación se identifican.

Presentaciones en congresos internacionales y nacionales:

A. Aran, V Peg, M Bernuz, E Zamora, J. Pérez, E Holgado, J Arribas, J Cortés, M Martí. Functional study of tumor infiltrating lymphocytes in a breast cancer patient: an approach to personalized medicine. 2nd Annual European Congress on Immunotherapies in Cancer. Participation: póster. September 22-23, 2017. Barcelona (Spain)

A. Aran, M. Bernuz, V. Peg, C. Bernadó, E. Zamora, J. Soberino, J. Pérez, E. Holgado, J. Arribas, J. Cortés, M. Martí. Functional study of tumor infiltrating lymphocytes in a breast cancer patient: an approach to personalized medicine. 5th European Congress of Immunology. Participation: poster. September 2-5, 2018. Amsterdam (The Netherlands)

A. Aran, Y. Arribas, C. Bernadó, J. Arribas, E. Zamora, J. Cortes, M. Carrascal, M. Martí. Peptide repertoire from EBV+ tumor infiltrating B cells from a triple negative breast cancer patient. Antigen Processing and Presentation 10 (APP 10). Participation. poster. May 30 to June 02, 2019. Paris (France)

A. Aran, C. Bernadó, V. Peg, R.M. Rabanal, E. Zamora, M. Bernuz, E. Molina, Y.A. Arribas, J. Arribas, M. Carrascal, J. Cortés, M Martí. Epstein-Barr Virus+ B Cells in the Breast Cancer Immune Response: A Case Report. XIII Congrès de la Societat Catalana d'Immunologia. Participation: Oral (Best Oral Communication Award). September 14-15, 2019. Barcelona (Spain)

A. Aran, E. Molina, V. Marco, J.M. Pérez, M. Carrascal, J. Cortés, M Martí. Comparative analysis and characterization of TCR repertoires in breast cancer TILs. XIV Congrès de la Societat Catalana d'Immunologia. Participation: Oral. September 19-20, 2020. Barcelona (Spain).

A. Aran; C. Bernadó; V. Peg; R.M. Rabanal; E. Zamora; M. Bernuz; E. Molina; Y.A. Arribas; J. Arribas; M. Carrascal; J. Cortés; M. Martí. Epstein-Barr Virus+ B Cells in the Breast Cancer Immune Response: A Case Report. 42 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología (formato virtual). Participation: poster.. March, 24-26, 2021.

A. Aran, E. Molina, F. Abancó, V. Marco, J.M. Pérez, J. Cortés, M. Martí. Comparative analysis and characterization of TCR repertoires in breast cancer TILs. Precision Oncology: Translating Discovery to the Clinic. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology (virtual). June 21-24, 2021.

Lazaro G, Aran A, Molina E, Carrascal M, Cedano J, Cortes J, Martí M. Characterization of HLA-DR immunopeptidome presented by dendritic cells pulsed with the breast cancer tumoral cell line MCF-7 lysates. 43 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Participation: Poster. León (Spain). 22-24 September 2022.

Lazaro G, Aran A, Molina E, Carrascal M, Cedano J, Cortes J, Martí M. Characterization of HLA-DR immunopeptidome presented by dendritic cells pulsed with the breast cancer tumoral cell line MCF-7 lysates. XVI Congress of the Catalan Society of Immunology. Participation: Oral. Barcelona (Spain). 24-25 Novembre 2022.

Lazaro G, Aran A, Molina E, Carrascal M, Cedano J, Cortes J, Martí M. Characterization of HLA-DR immunopeptidome presented by dendritic cells pulsed with the breast cancer tumoral cell line MCF-7 lysates.. Cell-Based Therapies in oncology. 1st VHIO-BBVA Foundation International Symposium. Participation: Poster. Barcelona (Spain). 29-30th November 2023.

Lazaro G, Aran A, Faus-Cid M., Garrigós L., Cedano J., Cortés J, Martí M. Immuno-peptidome Overlap Between HLA-DR Alleles in Heterozygous Dendritic Cells Pulsed with the Same Antigen. Presentation: Poster. FOCIS 2024. San Francisco (US). June 18-21, 2024.

Publicaciones

Aran, A, Peg, V, Rabanal RM, Bernadó C, Zamora E, Molina E, Arribas YA, Arribas J, Pérez J, Roura-Mir C, Carrascal M, Cortés J, Martí M. Epstein–Barr Virus+ B Cells in Breast Cancer Immune Response: A Case Report. *Front. Immunol.* 2021; 12:761798. doi: 10.3389/fimmu.2021.761798.

Andrea Aran, Laia Garrigós , Giuseppe Curigliano, Javier Cortés and Mercè Martí. Evaluation of the TCR Repertoire as a Predictive and Prognostic Biomarker in Cancer: Diversity or Clonality? *Cancers.* 2022, 14, 1771. Doi: 10.3390/cancers14071771

Andrea Aran, Gonzalo Lázaro, Vicente Marco, Elisa Molina, Ferran Abancó, Vicente Peg, María Gió, Laia Garrigós, José Pérez-García, Javier Cortés, Mercè Martí. Analysis of tumor infiltrating CD4+ and CD8+ CDR3 sequences reveals shared features putatively associated to the anti-tumor immune response. *Front Immunol.* 2023; 14:1227766. doi: 10.3389/fimmu.2023.1227766

Aplicabilidad de los resultados del estudio / Aportaciones previstas

BREASTils constituye una aproximación novedosa en el estudio de la inmunología tumoral y en caso de obtener los resultados esperados, BREASTils tendría un impacto científico altamente relevante ya que el estudio de la respuesta inmune del tumor y sus implicaciones terapéuticas ha adquirido una relevancia muy destacada en los últimos años.

El papel de los TILs en cáncer de mama es conocido desde años y sin embargo, su estudio en profundidad ha empezado a acometerse hace relativamente poco tiempo y es por ello que aún hay multitud de aspectos desconocidos en este campo. A día de hoy, es conocido el valor pronóstico que tienen, pero la eclosión del desarrollo de las terapias basadas en fármacos inmunológicos, ha hecho que sea imperativo profundizar en la comprensión del papel que ejercen las diferentes subpoblaciones de TILs, tanto a nivel de respuesta como de factor pronóstico. Especialmente relevante es su estudio en cáncer de mama, donde dichos desarrollos comienzan a tener un papel destacado y donde BREASTils puede abrir oportunidades para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, favoreciendo su publicación en revistas científicas de altísimo impacto y reconocido prestigio.

A pesar de que los tratamientos actuales son efectivos en algunos tipos de tumores, existe todavía un número considerable de pacientes para los que las terapias actuales son insuficientes o inexistentes. La falta de especificidad en los tratamientos existentes contra el cáncer representa un problema clave que destaca la necesidad de explorar nuevas estrategias. Entre los enfoques terapéuticos destaca en el uso de TCRs específicos capaces de reconocer de forma exclusiva las células tumorales por lo que suponen una opción terapéutica más segura. En el marco del Sistema Nacional de Salud (SNS), donde la lucha contra el cáncer es una prioridad, nuestra propuesta aborda directamente esta necesidad mediante el desarrollo de una terapia avanzada personalizada para el tratamiento de enfermedades oncológicas centrada en la identificación de secuencias de TCR específicas del tumor. Las terapias basadas en TCRs son versátiles y transferibles, con un alto potencial de aplicación en la mayoría de los tipos de tumores. La identificación de TCRs promiscuos amplía su aplicabilidad a diversos pacientes a pesar de ser terapias personalizadas.

ANEXO II
MEMORIA ECONÓMICA

NO APLICA