

16th
CONGRESS
Lung **ON**
CANCER

BARCELONA
27 / 28
NOVEMBER 2025

CIRCULATING LOW DENSITY NEUTROPHILS AS A MAJOR MECHANISM OF
RESISTANCE TO FIRST LINE ANTI-PD1/PD-L1
IMMUNOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

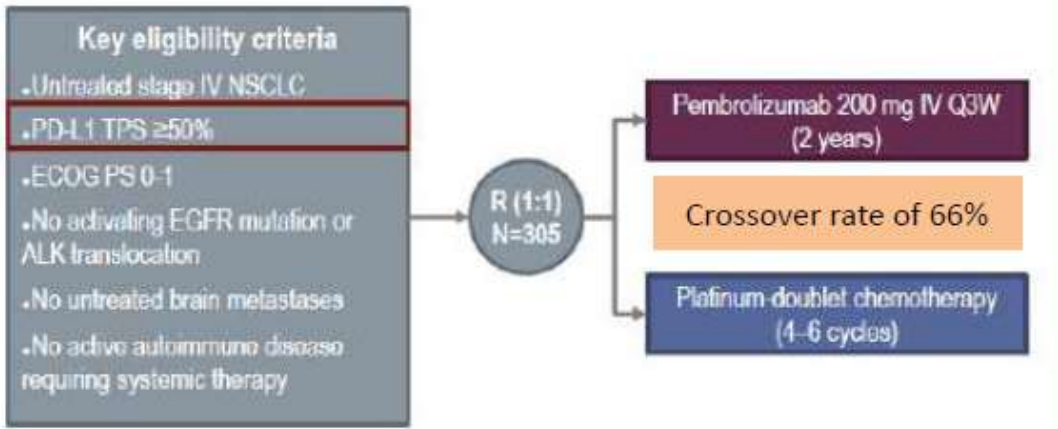
Natalia Castro Unanua
Navarrabiomed-HUN

Clínica Universidad de Navarra

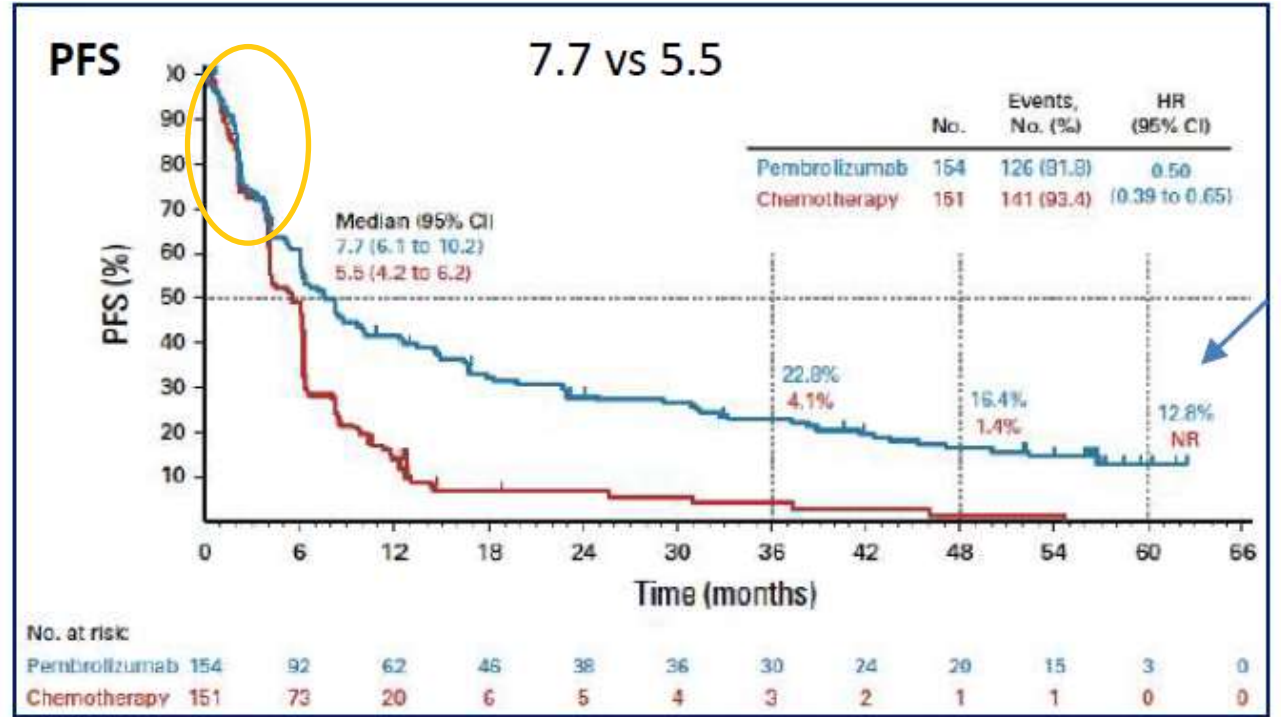
POSTER 35

- **Low density neutrophils**
- **Methodology**
- **Association between high baseline circulating LDNs and resistance to first line ICI monotherapy in NSCLC**
- **Phenotype and proteomic profile of LDNs compared to conventional neutrophils**
- **Plasma inflammatory profile in patients with high baseline circulating LDNs**
- **In vivo experiment-Mouse model**

KEYNOTE 024: 5-YEAR OUTCOMES

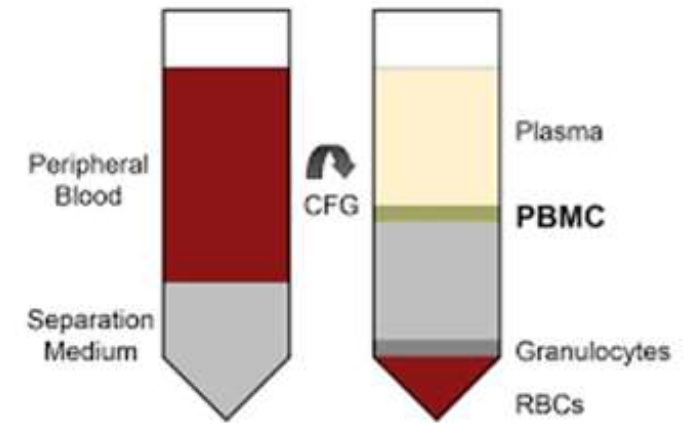


- Key endpoints**
- Primary: PFS (RECIST v1.1 per blinded, independent central review)
 - Secondary: OS, ORR, safety
 - Exploratory: DOR



Low density neutrophils o PMN-*MDSCs*

- Los neutrófilos son una población heterogénea y poseen **propiedades tanto pro como antitumorales**.
- Se ha descrito una **subpoblación de neutrófilos** aislados de la fracción de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), de baja densidad, en **pacientes con cáncer**.
- **Los neutrófilos de baja densidad (LDNs)** muestran un estado de maduración heterogéneo y se han asociado con propiedades protumorales en comparación con los **neutrófilos convencionales o de alta densidad (HDNs)**.
- Diferentes marcadores de superficie se han propuesto para su identificación y caracterización, incluyendo CD11b, CD66b, CD116, CD15, CD195 entre otros.



Low density neutrophils

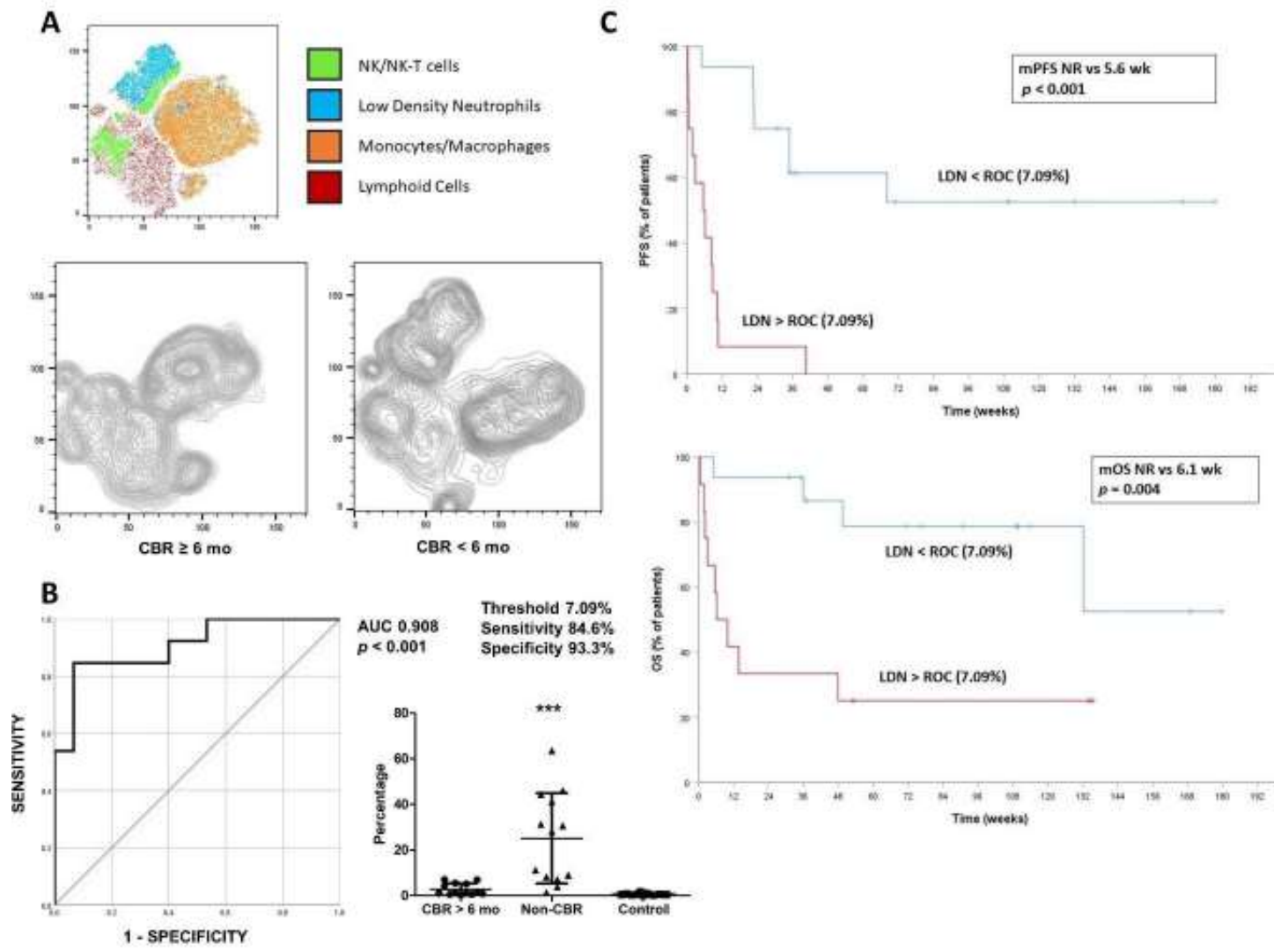
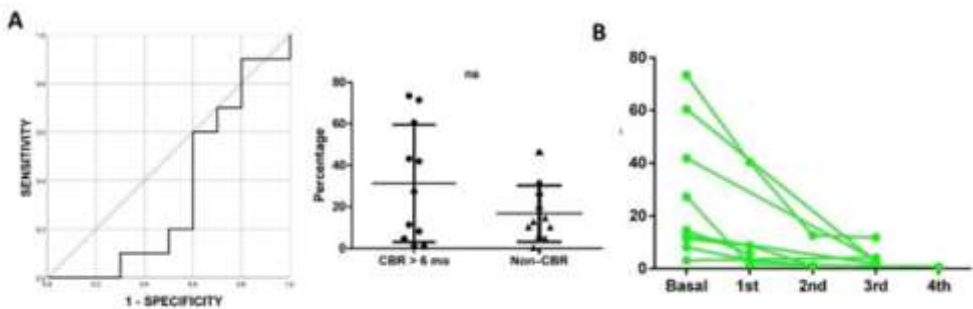
INMUNOTERAPIA

Article: Circulating Low Density Neutrophils Are Associated with Resistance to First Line Anti-PD1/PDL1 Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Hugo Arasanz ^{1,2,*}, Ana Isabel Bocanegra ¹, Idoia Morilla ^{2,3}, Joaquín Fernández-Irigoyen ⁴, Maite Martínez-Aguillo ^{2,3}, Lucía Teijeira ^{2,3}, Maider Garnica ¹, Ester Blanco ^{1,5}, Luisa Chocarro ¹, Karina Ausin ⁴, Miren Zuazo ¹, Gonzalo Fernández-Hinojal ⁶, Miriam Echaide ¹, Leticia Fernández-Rubio ¹, Sergio Piñeiro-Hermida ¹, Pablo Ramos ¹, Laura Mezquita ^{7,8}, David Escors ^{1,*}, Ruth Vera ^{2,3,†} and Grazyna Kochan ^{1,†}

Población homogénea:
51 pacientes con NSCLC estadios avanzados,
primera línea de tratamiento (31 IT +20 CTIT).

COMBINACION CON QUIMIOTERAPIA

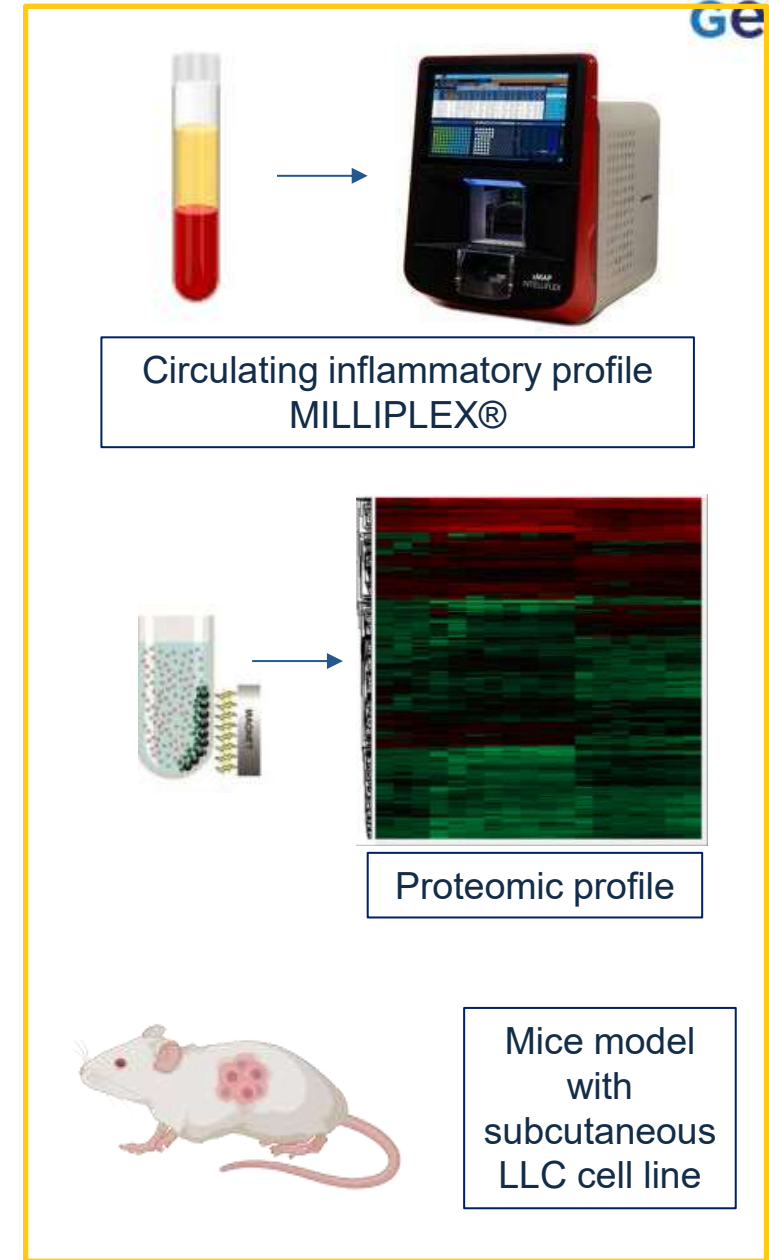
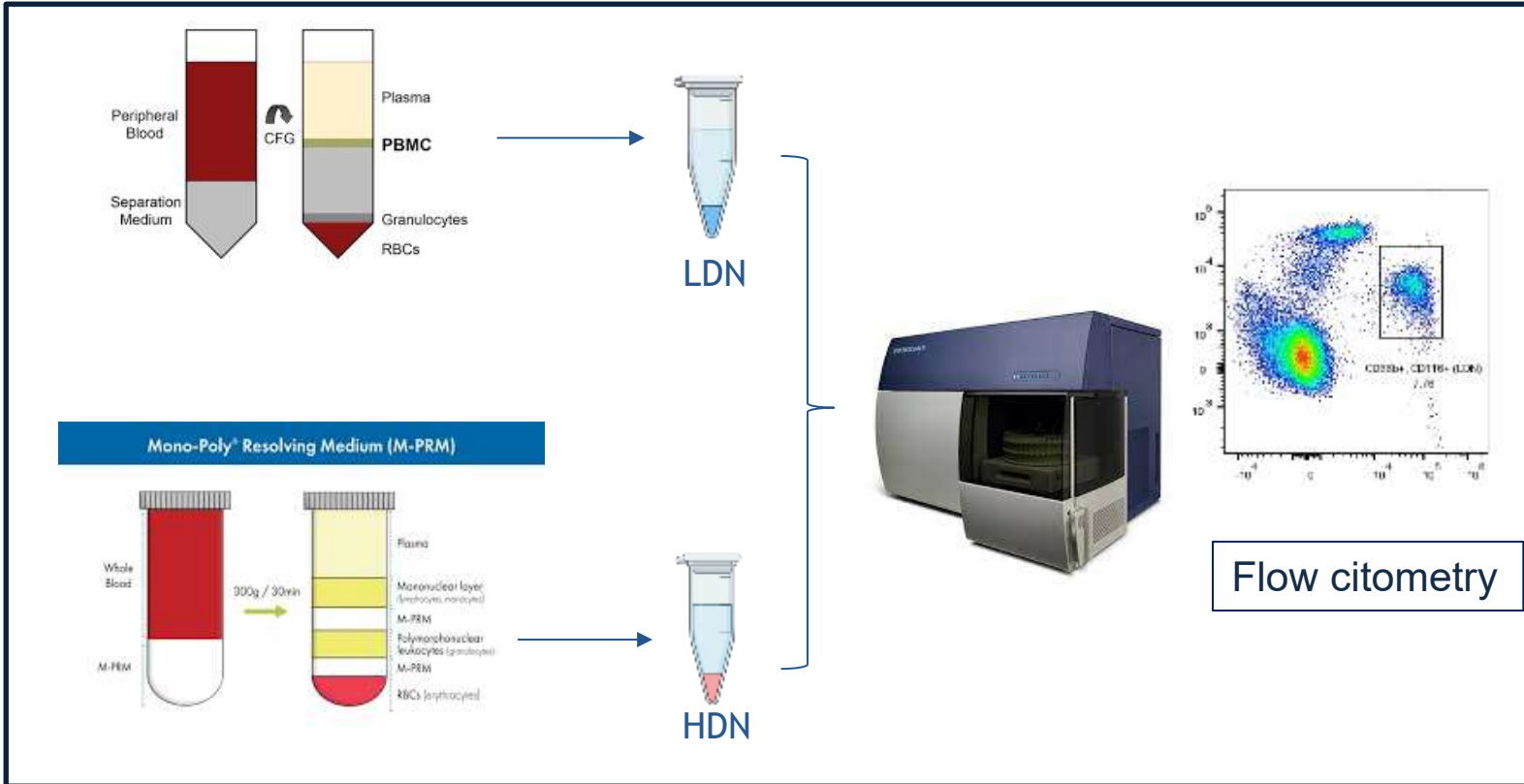
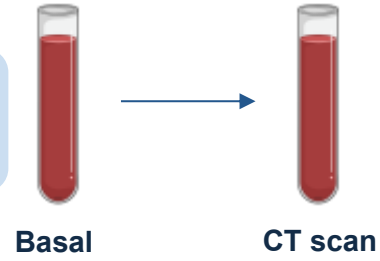


Methology

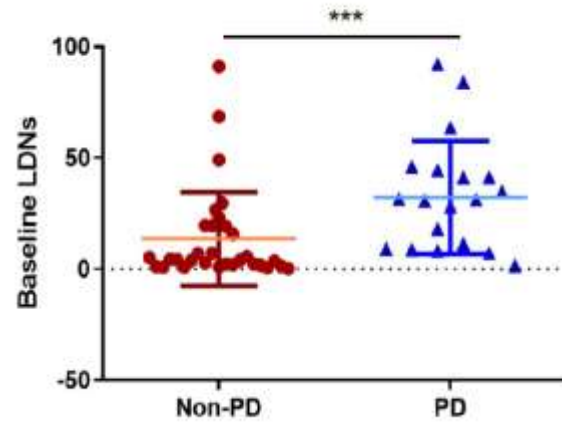
60 IT

60 QTIT

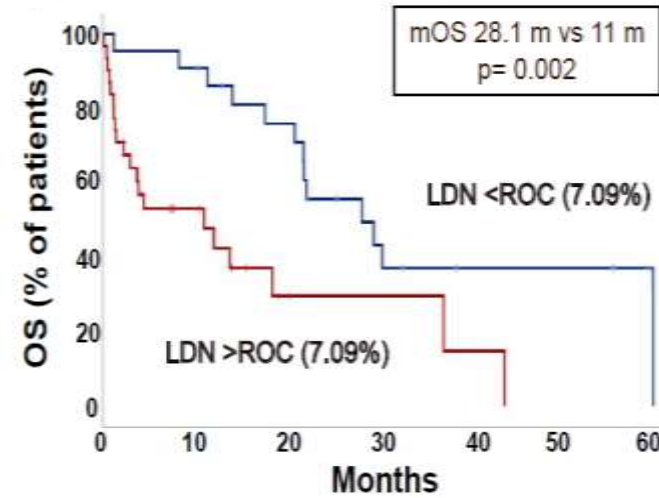
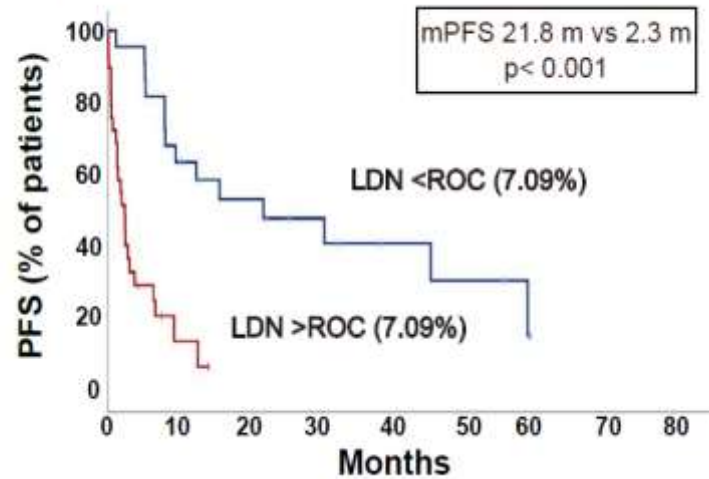
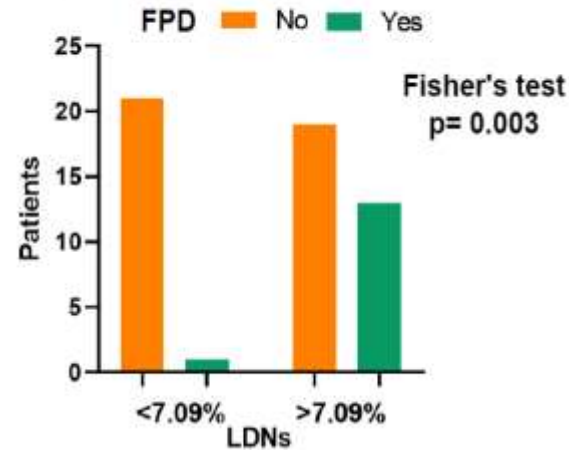
Advanced untreated NSCLC patients



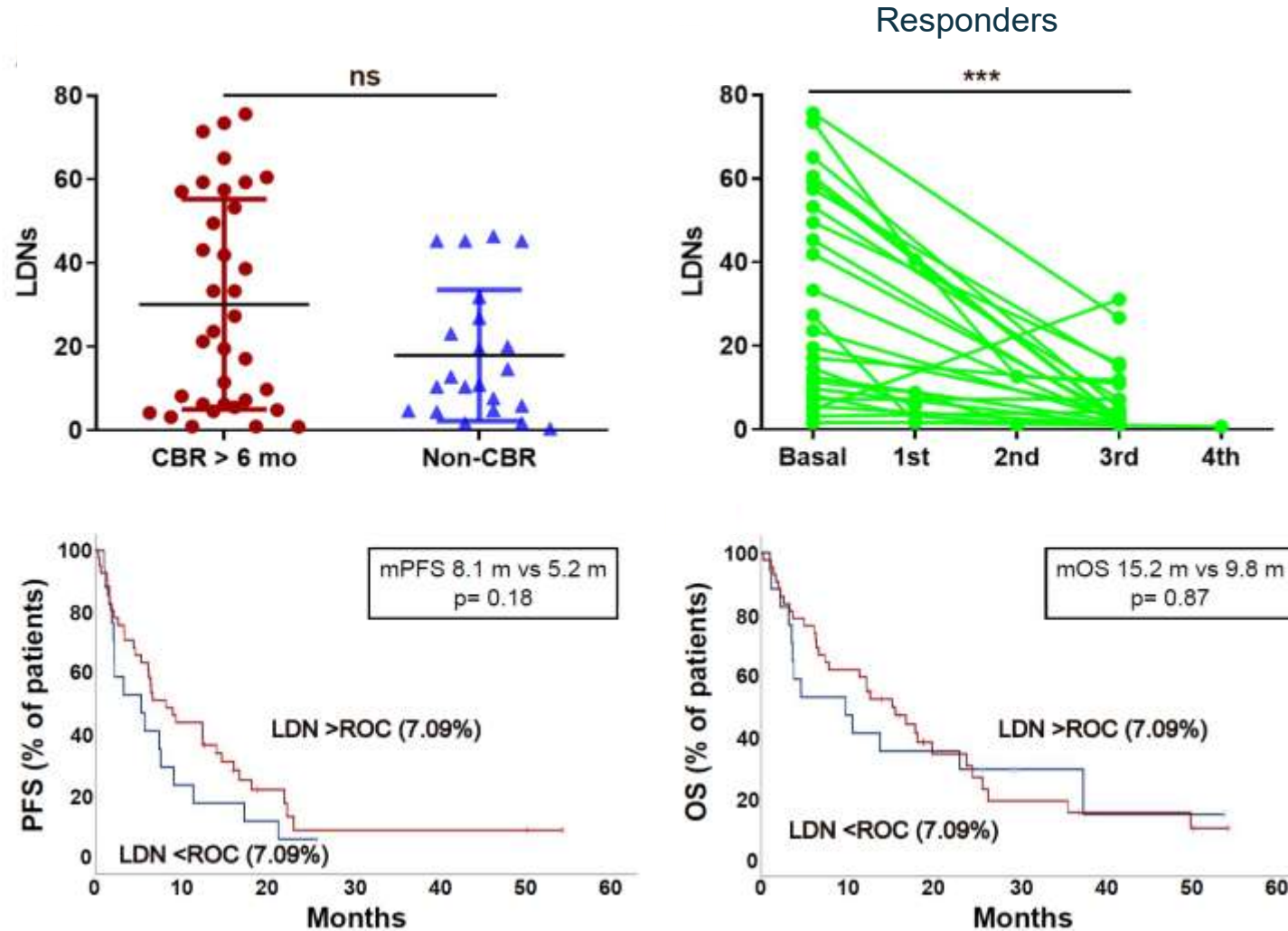
Association between high baseline circulating LDNs and resistance to first line ICI monotherapy in NSCLC



Fast Progressive Disease



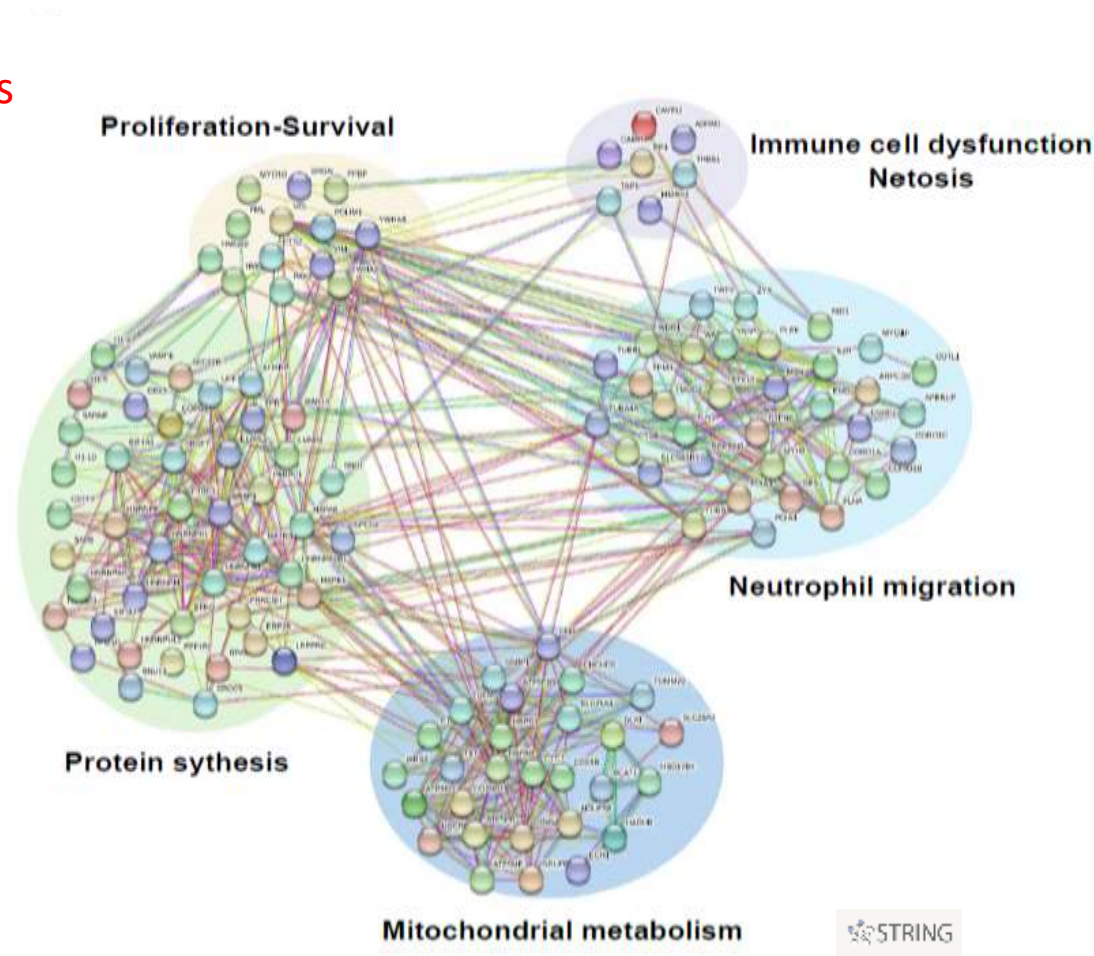
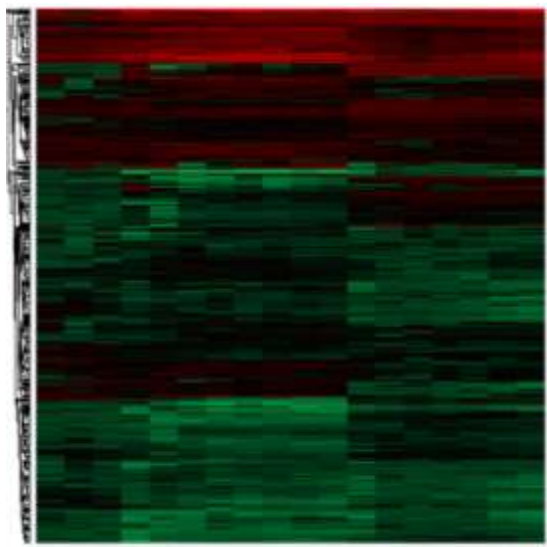
Circulating LDNs levels do not associate with responses to first line CT+ICI combination therapy in NSCLC



LDNs exhibit a distinct proteomic profile

365 proteínas expresadas diferencialmente en LDNs en comparación con neutrófilos convencionales.

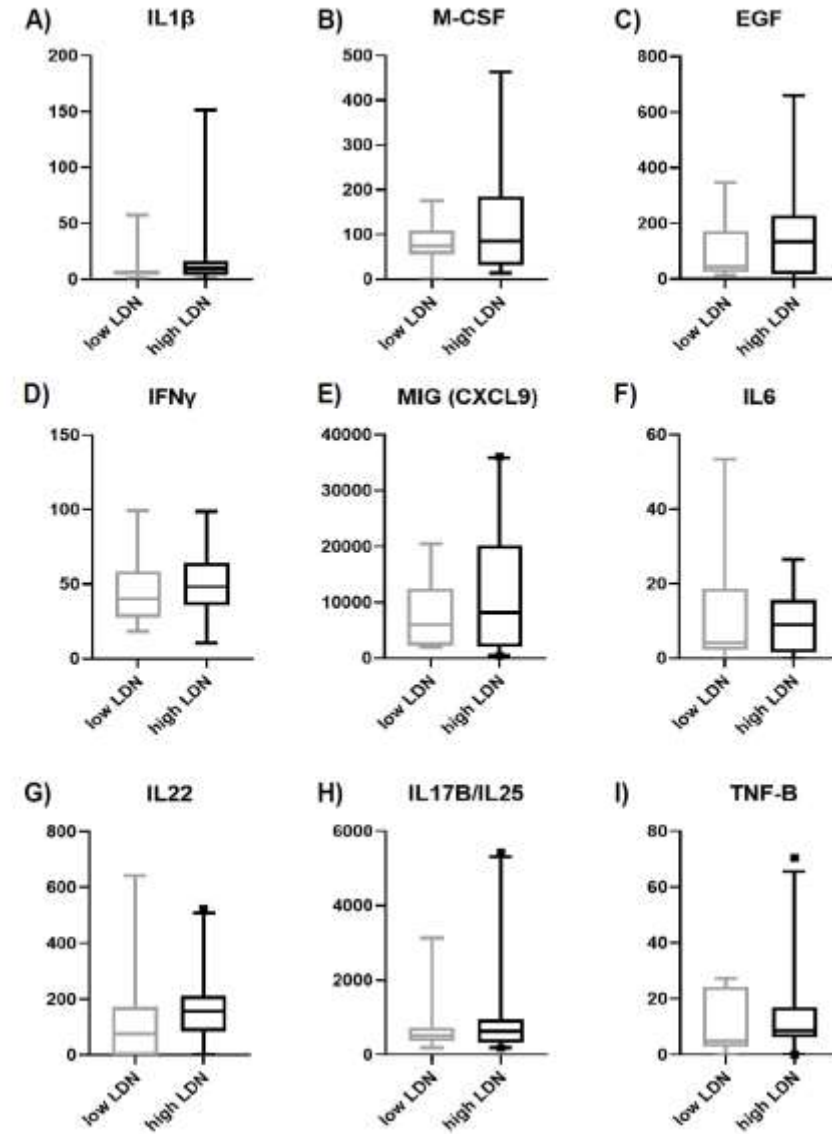
- 178 proteínas sobreexpresadas
- 187 infraexpresadas



- z-score**
-5.196 5.196
- LDNs HDNs**
- Neddylation
 - ABC-family proteins mediated transport
 - Deubiquitination
 - KEAP1-NFE2L2 pathway
 - Hedgehog 'on' state
 - Degradation of beta-catenin by the destruction complex
 - Hedgehog ligand biogenesis
 - Cellular response to hypoxia
 - Interleukin-1 family signaling
 - Regulation of mitotic cell cycle
 - TNFR2 non-canonical NF-kB pathway
 - Metabolism of polyamines
 - Regulation of RUNX2 expression and activity
 - NIK-->noncanonical NF-kB signaling
 - Hedgehog 'off' state
 - Regulation of Apoptosis
 - Signaling by NOTCH4
 - Class I MHC mediated antigen processing and presentation
 - Signaling by ROBO receptors
 - Protein Ubiquitination Pathway
 - Mitotic Metaphase and Anaphase
 - Mitotic G2-G2/M phases
 - Cell Cycle Checkpoints
 - RAF/MAP kinase cascade
 - TCR signaling
 - Neutrophil degranulation
 - Huntington's Disease Signaling
 - SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane
 - Eukaryotic Translation Elongation
 - Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol
 - Eukaryotic Translation Termination
 - Selenoamino acid metabolism
 - Response of EIF2AK4 (GCN2) to amino acid deficiency
 - EIF2 Signaling
 - Response to elevated platelet cytosolic Ca2+
 - Inhibition of ARE-Mediated mRNA Degradation Pathway
 - BAG2 Signaling Pathway

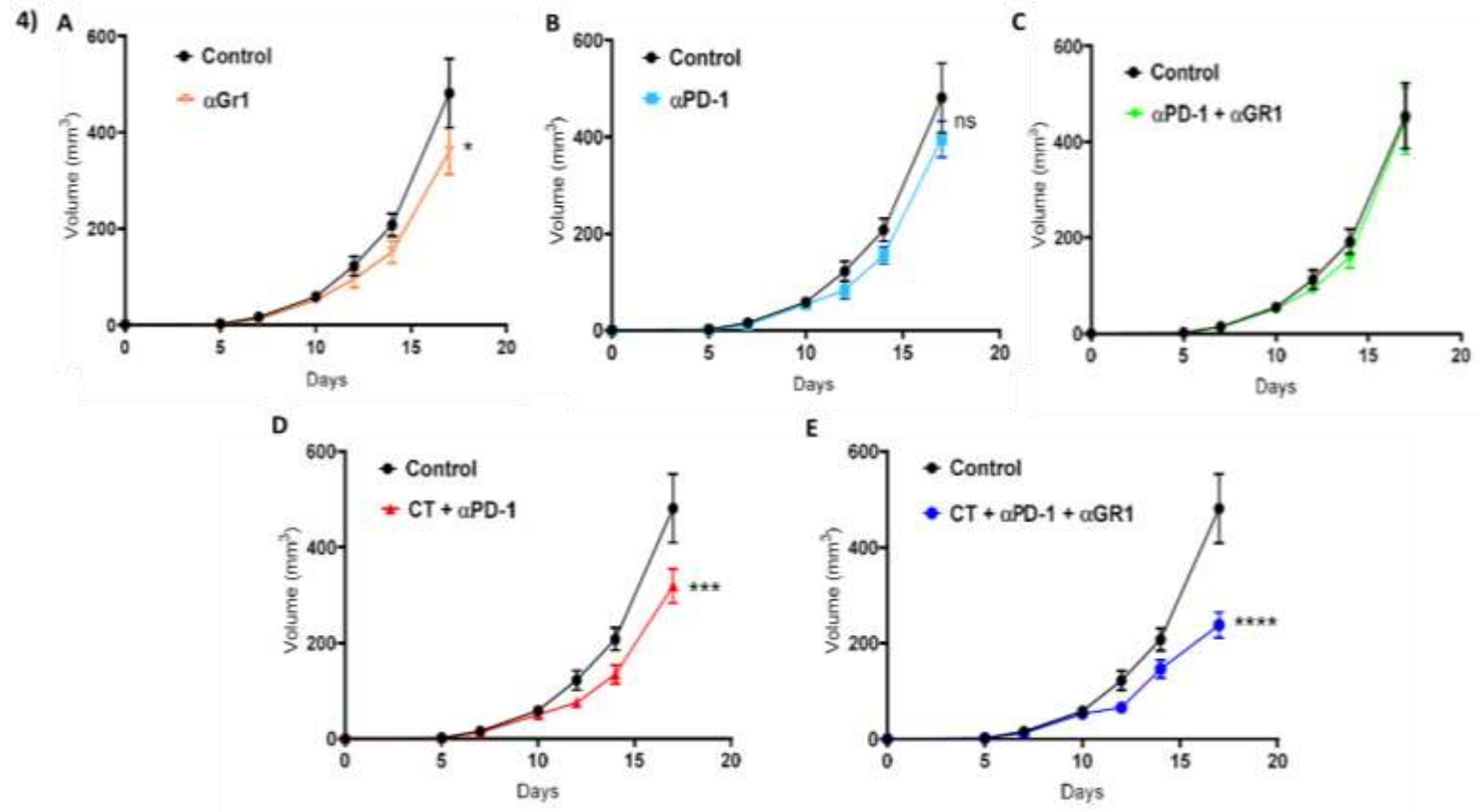
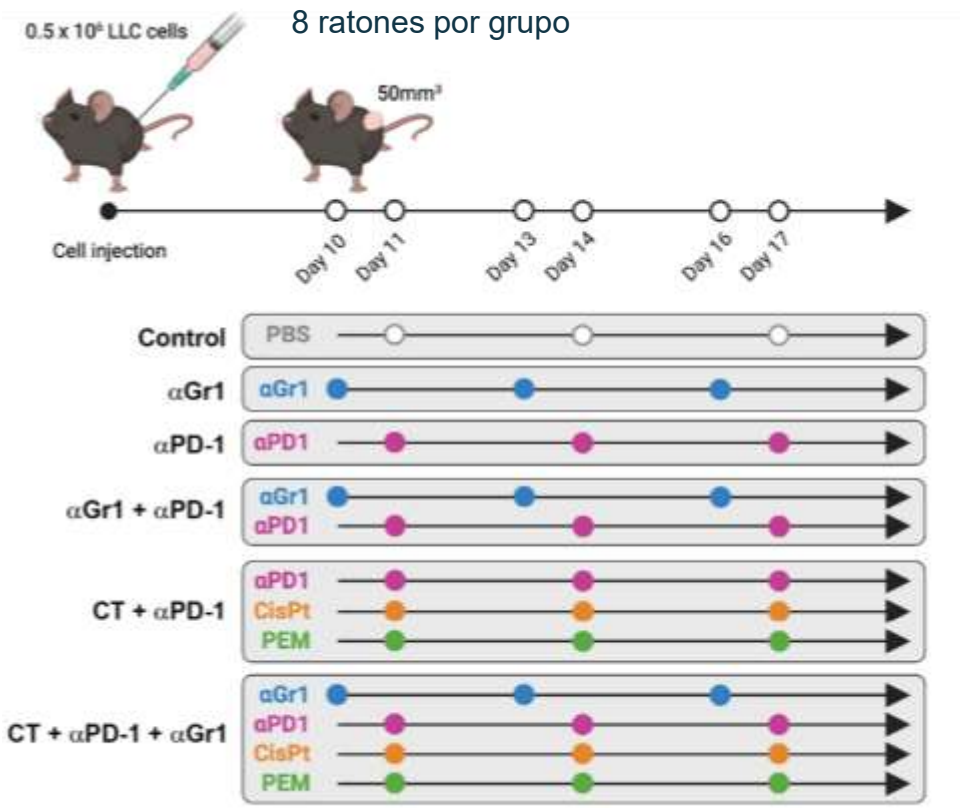
Immunosuppressive Cytokines Predominate in Plasma of Patients with Poor Prognosis

- IL-1 β and M-CSF have a prominent role in driving myeloid expansion.
- CXCL9 and Interferon-gamma (IFN- γ) are implicated in MDSCs expansion and their activation in the TME.
- IL-22 and IL-25 are implicated in regulatory immune processes.



In vivo experiment, mice model

Female C57BL/6 mice

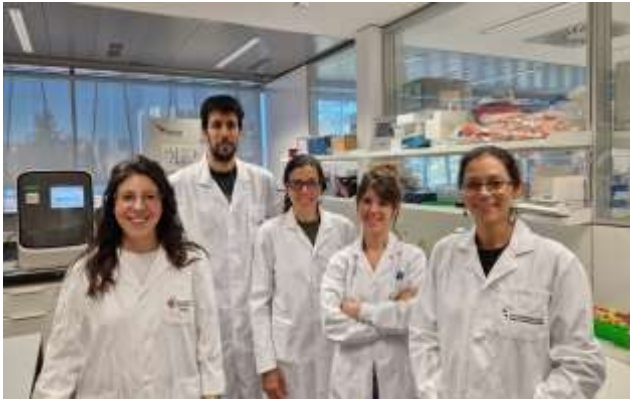


Conclusiones

- Los LDNs son una subpoblación mieloide presente en pacientes con cáncer y **ausente en la población sana**. Niveles basales elevados de LDNs tienen un **impacto negativo en la respuesta al tratamiento con inmunoterapia**. La combinación con quimioterapia consigue deplecionar los LDNs y obtener respuesta.
- Los LDNs son un potencial biomarcador y marcarían un **cambio de tratamiento** para aquellos pacientes con CNMP con expresión tumoral de **PD-L1 \geq 50%** y **niveles elevados de LDNs**.
- En comparación con los HDNs, los LDNs varían entre pacientes, presentan un **perfil proteómico diferencial** con aumento de síntesis proteica, disminución de la apoptosis, formación de NETS, disfunción inmune y mayor dependencia del metabolismo mitocondrial.
- Citoquinas implicadas en la expansión mieloide e inmunosupresoras predominan en pacientes con niveles elevados de LDNs.
- La depleción dirigida de LDNs mediante anti GR1, en combinación con quimioinmunoterapia consiguió la mejor respuesta en el modelo murino.
- Necesidad de seguir investigando para identificar moléculas sobreexpresadas que puedan ser propuestas como dianas terapéuticas para deplecionar o inactivar los LDNs.

Agradecimientos

ONCOLOGÍA MEDICA TRASLACIONAL



Maria Alsina MD, PhD
Hugo Arasanz MD, PhD
Ibone Labiano PhD
Ana Elsa Huerta PhD
Natalia Castro MD
Arturo Lecumberri MD
Irene Cáseda



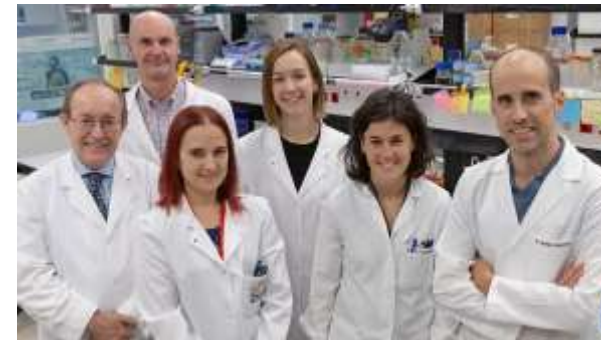
David Escors PhD
Grazyna Kochan PhD
Joaquín Fernández PhD

DEPARTAMENTO ONCOLOGÍA MEDICA



Maite Martínez MD
Idoia Morilla MD
Lucía Teijeira MD
Ruth Vera MD

LUNGSEARCH



Cima
Universidad
de Navarra

Alfonso Calvo PhD
Diego Serrano PhD

Financiado:



asociación
española
contra el cáncer

16th
CONGRESS
Lung ON
CANCER

BARCELONA
27 / 28
NOVEMBER 2025

THANK YOU

ncastro@unav.es