

Monodosis

UN NUEVO INHIBIDOR DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO CON POTENCIAL TERAPÉUTICO EN VARIOS TIPOS DE TUMORES SÓLIDOS

La inhibición de los denominados *puntos de control inmunitario* (en inglés, *immune checkpoint inhibitors* o ICI) se ha convertido en una de las estrategias terapéuticas más exitosas de los últimos años en oncología. Los ICI son proteínas que pueden estar presentes en células tumorales y que al unirse a sus dianas en los linfocitos T envían una señal que inactiva la respuesta inmunitaria. Ejemplos de ICI son PD-1 (presente en los linfocitos T) y su ligando PD-L1 (en células tumorales), cuya unión puede ser inhibida por anticuerpos monoclonales como atezolizumab, específicamente dirigido al bloqueo de PD-L1, restaurando la capacidad del sistema inmunitario de atacar al tumor.

Otro ejemplo de ICI es TIGIT, que interactúa con el receptor CD155 presente en algunos tumores y que inactiva la respuesta de células T y NK¹. Aunque la utilidad de inhibidores de TIGIT ha sido evaluada en monoterapia, su combinación con otros inhibidores de ICI podría resultar en un efecto sinérgico con mayor activación de la respuesta inmunitaria antitumoral. Esta ha sido la hipótesis de partida de un estudio clínico de fase 1a/1b no aleatorizado en el que se ha empleado la combinación de tiragolumab, un inhibidor de TIGIT, con atezolizumab en 73 pacientes con distintos tipos de tumores sólidos avanzados, con el objetivo principal de evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento.

Aunque las variables de eficacia no fueron objetivos principales de este estudio, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 46% en la cohorte de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico (n= 13) y del 28% en la de pacientes con cáncer esofágico (n= 18). Sin embargo, en la fase 1a del estudio, en la que tiragolumab se administró en monoterapia, la TRO fue del 0% en todas las cohortes. La mayor parte de los eventos adversos reportados fueron de grado 1 o 2, siendo los más comunes fatiga y prurito. Las reacciones inmunitarias, un aspecto clave de la seguridad de los inhibidores de ICI debido a su inmunogenicidad, se observaron en hasta el 59% de los pacientes en la fase 1b, aunque todas las reacciones de este tipo fueron de grado ≤ 3 .

El reducido tamaño muestral de las distintas cohortes y el propio diseño del estudio, enfocado a la evaluación de la seguridad, impiden concluir sobre la eficacia de tiragolumab/atezolizumab. No obstante, están en marcha estudios clínicos de fase 2 y 3 cuyos resultados preliminares muestran que esta combinación permitió obtener una TRO y una supervivencia libre de enfermedad superiores de manera estadísticamente significativa a atezolizumab solo. A la espera de resultados más consolidados procedentes de estos estudios clínicos, parece claro que los inhibidores de ICI constituyen uno de los campos con mayor potencial dentro de la terapéutica antineoplásica.

Kim TW, Bedard PL, LoRusso P, Gordon MS, Bendell J, Oh DY et al. Anti-TIGIT Antibody Tiragolumab Alone or With Atezolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: A Phase 1a/1b Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 2023; e233867. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3867.

UNA VACUNA PEPTÍDICA, CANDIDATA A TRATAMIENTO DE UN AGRESIVO TIPO DE GLIOMA

El glioma difuso de línea media (GDLM) es un tumor del sistema nervioso central de crecimiento rápido. Uno de los subtipos del GDLM es el que se presenta con la mutación H3K27M, en el que se produce una sustitución del residuo 27 de lisina por una metionina en la histona 3 y que cuenta con una mayor agresividad, lo que condiciona un mal pronóstico con escasas opciones terapéuticas y una supervivencia global limitada a 10-15 meses tras el diagnóstico inicial. Aunque actualmente se están investigando nuevas aproximaciones al tratamiento, por ejemplo con virus oncolíticos y terapias CAR-T, por ahora el único estándar de tratamiento con un beneficio clínico demostrado –aunque muy limitado– es la radioterapia paliativa.

Esta importante laguna terapéutica podría verse reducida gracias al desarrollo de una vacuna peptídica específica para la mutación H3K27M, que ha sido testada en 8 pacientes² (50% mujeres), con una edad media de 28 años (desviación estándar: $\pm 5,3$ años). Los pacientes que recibieron la vacuna presentaban enfermedad en progresión y habían recibido previamente radioterapia y quimioterapia al menos con temozolomida.

La administración de la vacuna por vía subcutánea indujo una respuesta específica de células T CD4⁺ en 5 de los 8 pacientes (62,5%), con un tiempo medio hasta la aparición de esta

1 Las células NK o *natural killer* son un tipo de linfocito de gran importancia dentro del sistema inmunitario innato debido a su capacidad de reconocer y matar células tumorales o infectadas por virus y bacterias.

2 Estos 8 pacientes no eran elegibles para participar en un estudio de fase 1 multicéntrico todavía en marcha, por lo que recibieron la vacuna en un contexto de uso compasivo.