

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.

respuesta de 4 semanas³ y se asoció con una reducción del área tumoral. La supervivencia libre de progresión mediana en los 8 pacientes fue de 6,2 meses y la supervivencia global mediana fue de 12,8 meses. Uno de los pacientes mantuvo una respuesta completa durante al menos 31 meses. Los pacientes recibieron una mediana de 8 (\pm 4,9) dosis de la vacuna, sin que se observaran toxicidades limitantes de la dosis. En 2 pacientes se reportaron reacciones en el sitio de inyección de grado 1, sin que se hayan documentado eventos adversos de grado > 1.

Se trata del primer estudio que ha analizado la administración de esta vacuna a humanos, con una reducida cohorte de pacientes. Aunque no es posible por ahora establecer una valoración sobre la eficacia del candidato a nuevo medicamento, la proporción de pacientes que desarrollaron una respuesta inmunitaria y el logro de una respuesta completa de larga duración (de al menos 2 años y medio) resultan esperanzadores teniendo en cuenta que se trata de pacientes altamente pretratados, con mal pronóstico y para los que apenas existen alternativas terapéuticas eficaces.

Grassl N, Poschke I, Lindner K, Bunse L, Mildenberger I, Boschert T et al. A

H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma. *Nat Med.* 2023; 29(10): 2586-92. DOI: 10.1038/s41591-023-02555-6.

NUEVAS TERAPIAS BASADAS EN EL ARN: UN MICRO-ARN ANTITUMORAL CON ALTA ESTABILIDAD

Los micro-ARN (ARNmi) son pequeños ARN bicatenarios que presentan la capacidad fisiológica de ejercer un efecto de silenciamiento génico post-transcripcional. A nivel terapéutico, el ARNmi actúa inhibiendo el proceso de traducción del transcrito de ARN mensajero (ARNm) a proteína, favoreciendo la degradación del ARNm y, excepcionalmente, quebrando el ARNm a través de endonucleasas –cuando existe una alta complementariedad entre el ARNm y el ARNmi–. Debido a este mecanismo de acción, los ARNmi cuentan con un potencial muy variado de aplicaciones terapéuticas, aunque su susceptibilidad a la degradación y las dificultades a la hora de conseguir una adecuada distribución que garantice la interacción con la diana biológica han impedido hasta ahora el desarrollo de medicamentos basados en este enfoque.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio en modelo murino en el que se ha desarrollado una modificación del ARNmi terapéutico antitumoral miR-34a, uniéndolo a un folato como ligando y dotándole así de una alta estabilidad y una alta especificidad por su diana –el receptor de folatos– en tumores en los que se éste se encuentra sobreexpresado; por ello, la versión totalmente modificada se ha denominado FM-FolamiR-34a. Los ratones fueron primero tratados con una dosis única por vía intravenosa del agente en investigación, y posteriormente recibieron una inyección cada 6 días durante un periodo de investigación de 21 días.

Tras una dosis única de FM-FolamiR-34a (n= 6) y de la versión menos

estable (parcialmente modificada) PM-FolamiR-34a (n= 5), se observaron niveles de represión sobre distintos genes (MET, CD44 y AXL) en las células diana durante 96 horas con la versión totalmente modificada, frente a las 24-48 horas con la versión parcialmente modificada. Tras el periodo de estudio de 21 días con dosis repetidas, los ratones tratados con FM-FolamiR-34a experimentaron un efecto tumor-estático, con dos casos en los que se produjo una reducción del 45-75% del tamaño del tumor y con un caso de remisión completa. Para evaluar la toxicidad asociada al tratamiento se utilizó el peso corporal de los ratones, que no se vio modificado. Tampoco se observaron reacciones relacionadas con la inmunogenicidad ni se observó un aumento de las citocinas IL-6 o TNF- α en las horas posteriores a la administración.

Este estudio es un primer paso en la investigación de una nueva terapia basada en el ARN, un campo que se encuentra actualmente en pleno auge. Hasta el momento, la mayor complejidad para el desarrollo de los ARNmi terapéuticos ha sido encontrar un equilibrio entre la estabilidad del compuesto –por lo general, muy reducida– y la toxicidad asociada a los sistemas de transporte (*delivery*) a las dianas biológicas. Por ello, el descubrimiento de una forma estable y aparentemente no tóxica de un ARNmi resulta un paso clave para su posterior evaluación en estudios clínicos aleatorizados y controlados en humanos.

Abdelaal AM, Sohal IS, Iyer S, Sudarshan K, Kothandaraman H, Lanman NA et al. A

first-in-class fully modified version of miR-34a with outstanding stability, activity, and anti-tumor efficacy. *Oncogene.* 2023; 42(40): 2985-99. DOI: 10.1038/s41388-023-02801-8.

3 La vacuna se administró cada dos semanas durante las primeras seis semanas, por lo que la aparición mediana de la respuesta se correspondió con la administración de 2 dosis. A partir de la sexta semana, la administración fue mensual durante 4 meses y, posteriormente, trimestral.