

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.