

Monodosis

UN CANDIDATO A VACUNA INDIVIDUALIZADA DE ARNm FRENTE AL GLIOBLASTOMA

La incorporación de las vacunas de ARN mensajero (ARNm) representó un antes y un después en la situación epidemiológica mundial de la COVID-19. El éxito que supusieron en la prevención de la enfermedad grave ha impulsado la investigación respecto a potenciales nuevas aplicaciones de su tecnología de base, que trascienden el ámbito de las enfermedades infecciosas. Por ejemplo, existe un creciente interés en la posibilidad de aplicar vacunas terapéuticas de ARNm para el abordaje de algunos tipos de cáncer con escasas opciones de tratamiento, como ilustra el desarrollo de una vacuna personalizada de ARNm dirigida a activar al sistema inmunitario de pacientes con glioblastoma, uno de los tumores cerebrales más agresivos y de peor pronóstico (supervivencia de alrededor de 15 meses desde el diagnóstico).

Para evaluar la eficacia de esta estrategia, un equipo de investigadores extrajo y amplificó ARNm tumoral procedente de cada uno de los cuatro pacientes con este tipo de cáncer que participaron en el estudio –el primero de este tipo en humanos– y lo insertó en nanopartículas lipídicas biocompatibles formando agregados, las cuales fueron posteriormente re-infundidas en los pacientes, de manera que cada uno recibió una vacuna individualizada a partir de las características moleculares de su tumor. De este modo, los investigadores consiguieron que el sistema inmunitario de los pacientes comenzara a reconocer a las células tumorales como un agente extraño al que atacar, produciendo una respuesta

rápida (en menos de 48 h desde la administración), potente y específica.

Aunque por el momento es pronto para conocer la eficacia en términos de supervivencia de estos pacientes, la robustez de la respuesta inmunitaria resulta esperanzadora, pues es similar a la observada en estudios preclínicos en ratones y perros con tumores espontáneos similares. Por ejemplo, en un estudio preclínico con 10 perros, la supervivencia mediana alcanzó los 139 días, frente a una supervivencia esperable de entre 30 y 60 días.

La inducción de una respuesta inmunitaria potente frente al glioblastoma constituye una estrategia original y que presenta gran interés, pues precisamente uno de los principales escollos en su abordaje es la escasa participación del sistema inmunitario debido a un pobre reconocimiento del carácter patogénico de las células tumorales. Los resultados comentados abren la vía a desarrollar tratamientos eficaces, si bien este extremo deberá confirmarse en estudios más amplios –en fases más avanzadas de la investigación clínica– que examinen también el perfil toxicológico de estas vacunas.

Mendez-Gomez HR, DeVries A, Castillo P, von Roemeling C, Qdaisat S, Stover BD et al. RNA aggregates harness the danger response for potent cancer immunotherapy. *Cell*. 2024; S0092-8674(24)00398-2. DOI: 10.1016/j.cell.2024.04.003.

¿QUÉ SE SABE DEL RIESGO DE APARICIÓN DE NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADO A LAS CAR-T?

La terapia con células CAR-T representa uno de los avances más recientes, disruptivos y prometedores en oncología. Aunque sus aplicaciones clínicas están comenzando a desarrollarse (en España ya se dispone de tres medicamentos comercializados basados en este tipo de inmunoterapia), en la práctica su utilidad ha visto hasta ahora limitada por factores como su elevado coste, su restricción a líneas avanzadas de tratamiento, la complejidad asociada al propio proceso de ingeniería celular, el periodo de tiempo necesario para el cultivo de las células y los riesgos asociados a su perfil toxicológico, entre los que cabe considerar la posibilidad de efectos mutagénicos o genotóxicos.

En este sentido, la Agencia reguladora de medicamentos de EE.UU. (*Food and Drug Administration*, FDA) anunció a finales de 2023 que se encontraba analizando un posible vínculo entre los medicamentos de terapia CAR-T dirigidos frente a BCMA (como idecabtagén vicleucel, autorizado en la UE pero aún no comercializado en España) o a CD19 (como tisagenlecleucel, axicabtagén ciloleucel o brexucabtagén autoleucel, ya disponibles en España) y el desarrollo de algunas neoplasias malignas, como el linfoma de células T, no vinculadas a la neoplasia en tratamiento, lo que se conoce como segunda neoplasia maligna primaria (SNMP). Aunque se trata de un riesgo conocido, el escaso tiempo de aplicación clínica de estos medicamentos no permite conocer por completo las características de sus efectos a largo plazo: se estima