

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

que la incidencia de estas SNMP tras el tratamiento con CAR-T es baja y que el riesgo podría ser inferior al observado con otros tratamientos antineoplásicos, pero las pruebas a este respecto son todavía escasas.

Recientemente, se han dado a conocer los resultados de un estudio en el que, utilizando los datos de eventos adversos reportados a la base de datos del sistema de farmacovigilancia estadounidense, se ha analizado la incidencia de SNMP en pacientes tratados con terapias CAR-T. De los 8455 eventos adversos reportados en estos pacientes, 386 (un 4,6 %) correspondieron a SNMP, principalmente neoplasias de tipo mielóide y tumores sólidos. Se observó una mayor proporción de SNMP en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con terapias CAR-T respecto a los tratados con otros fármacos (*odds ratio* o razón de probabilidades: 2,63; IC_{95%}: 2,34-2,95).

A la vista de tales resultados, todo apunta a que el riesgo de aparición de nuevas neoplasias es real e idealmente deberán servir para optimizar el seguimiento a los pacientes de cara a una detección y abordaje tempranos. Este tipo de trabajos resaltan la importancia de los sistemas de farmacovigilancia, especialmente con medicamentos novedosos para los que se dispone de escasa experiencia de uso y se aprueban con determinadas incertidumbres, los cuales pueden producir efectos adversos poco comunes difíciles de detectar y cuantificar durante los ensayos clínicos.

Storgard R, Rejeski K, Perales MA, Goldman A, Shouval R. T-Cell Malignant Neoplasms After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *JAMA Oncol.* 2024. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.0662.

LA EXTRUSIÓN CELULAR: POSIBLE MECANISMO QUE DESENCADENA EL ATAQUE DE ASMA

Tradicionalmente se ha aceptado que la patogenia del asma cuenta con un componente inmunitario cuya característica principal es la obstrucción reversible y recurrente de las vías respiratorias, si bien la causa subyacente de la enfermedad todavía no se conoce bien. Por ello, los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles buscan bien el abordaje sintomático, principalmente con broncodilatadores agonistas de los receptores beta-2 adrenérgicos (como el salbutamol o salmeterol) y corticoides inhalados, o bien la reducción del componente inflamatorio de la respuesta inmunitaria (por ejemplo, anticuerpos como omalizumab o tezepelumab).

Una nueva investigación con un modelo murino ha arrojado más luz sobre los mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan durante un ataque de asma: la broncoconstricción asociada al ataque dañaría el tejido bronquial y produciría la muerte de las células presentes a este nivel, un fenómeno cuyos descubridores han denominado “extrusión celular” y que expone al epitelio a una mayor susceptibilidad frente a patógenos o alérgenos. Esta hipótesis explicaría la tendencia recurrente a la inflamación, obstrucción de las vías respiratorias y secreción mucosa observada en los pacientes asmáticos, así como la mayor frecuencia de infecciones respiratorias.

Por tanto, el desarrollo de un tratamiento que consiguiera evitar la broncoconstricción y, consecuentemente, el daño sobre las células del tejido bronquial, permitiría interrumpir el ciclo recurrente de inflamación y obstrucción de las vías respiratorias característico de la enfermedad. A este respecto, los autores descubrieron que el gadolinio, hasta ahora utilizado en medicina como un com-

ponente de los agentes de contraste para la resonancia magnética, previene el daño sobre las vías respiratorias al producirse un evento de broncoconstricción, así como la consiguiente reacción inflamatoria.

Se debe tener en cuenta que este tratamiento por ahora se ha ensayado únicamente en ratones y no se conoce su eficacia ni seguridad en humanos. Pero el hallazgo de este mecanismo supone un importante avance en la comprensión de los aspectos fisiopatológicos del asma, y abre una vía que podría llevar a evitar el propio ataque asmático y mejorar la calidad de vida de los pacientes, reduciendo el consumo de fármacos que, en determinados pacientes, no logran un control adecuado de los síntomas ni de la reacción inflamatoria.

Bagley DC, Russell T, Ortiz-Zapater E, Stinson S, Fox K, Redd PF et al. Bronchoconstriction damages airway epithelia by crowding-induced excess cell extrusion. *Science.* 2024; 384(6691): 66-73. DOI: 10.1126/science.adk2758.