

## LA VACUNA DE ARNm PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS LLEGÓ PARA QUEDARSE

EDUARDO CHULUYAN, CARLOS DAVIO, NELSON DUSETTI, NICOLÁS FRAUNHOFFER, MARÍA NOÉ GARCIA, JUAN GARONA, BETINA GONZÁLEZ, FLORENCIA GOTTARDO, DANIEL GRASSO, JUAN IOVANNA, GUSTAVO KOHAN, PAUL EDUARDO LADA, OSCAR MAZZA, MARTÍN MONTE, DANIELA PAPADEMETRIO, MARÍA EUGENIA PASQUALINI, ANA SAHORES, PATRICIA SANTOFIMIA, AGUSTÍN YANEFF

Red Franco Argentina para el Cáncer de Páncreas

E-mail: echuluyan@gmail.com

### El adenocarcinoma ductal pancreático

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es una enfermedad letal, destacada por la altísima semejanza entre su incidencia y mortalidad<sup>1,2</sup>. La supervivencia a 5 años de los pacientes con PDAC sigue siendo tan baja como hace 30 años. La baja tasa de supervivencia se atribuye a varios factores, siendo el más importante el diagnóstico tardío<sup>3</sup>. Esto se debe a que los pacientes con PDAC son generalmente asintomáticos hasta etapas avanzadas de la enfermedad y casi siempre presentan metástasis al momento del diagnóstico, por lo que solo el 15% es apto para la cirugía de resección. Sin embargo, incluso después de este intento de resección curativa, la mayoría de los pacientes presentan una recurrencia, y la supervivencia a los 5 años de éstos será solo del 25%<sup>4</sup>. Debido a ello, la opción terapéutica restante es la administración de agentes quimioterapéuticos en forma de monoterapia o terapias combinadas. Entre los regímenes combinados, el FOLFIRINOX modificado (mFFX) mejora la evolución de los pacientes en comparación con la gemcitabina<sup>5,6</sup>. Sin embargo, el tratamiento con mFFX está asociado a una alta toxicidad<sup>5,6</sup>, limitando su administración a enfermos con buen estado general.

### La inmunoterapia antitumoral

La inmunoterapia antitumoral ha revolucionado el tratamiento de algunos tipos de tumores<sup>7</sup>, pero no así en los casos con PDAC. El principio de la inmunoterapia antitumoral es estimular a las células del sistema inmune para

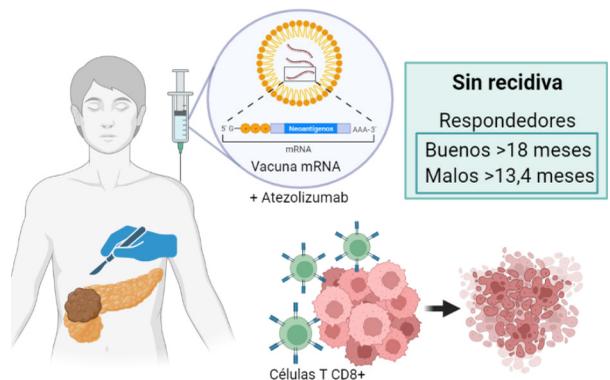
que destruyan a las células tumorales. Esta idea se sustenta en observaciones realizadas en el siglo XIX por Wilhelm Busch y Friedrich Fehleisen, quienes notaron una regresión espontánea de ciertos tumores luego del desarrollo de infecciones bacterianas. Más tarde, William Coley, utilizó un extracto de bacterias, denominado “toxina de Coley”, para aumentar la inmunidad en pacientes con cáncer. Los resultados no fueron los esperados y se dejó de utilizar frente a otras terapias que resultaban ser más efectivas, como la radioterapia y la quimioterapia. En el siglo XX se postula la hipótesis de la inmunovigilancia del cáncer, en la que se afirma que las células del sistema inmunitario reconocen antígenos tumorales y pueden generar una respuesta antitumoral. Además, se propone la existencia de mecanismos de evasión tumoral, los que permiten la progresión y diseminación de los tumores. Basados en estas observaciones, se diseñaron protocolos experimentales con el fin de potenciar la respuesta inmune específica contra el tumor. Varios de estos protocolos fueron exitosos en modelos murinos, pero la mayoría fracasaron en humanos. Con el correr del tiempo se identificaron dos moléculas claves que actúan controlando la activación y proliferación de los linfocitos T durante una respuesta inmune antimicrobiana. Ellas, identificadas por James Allison y Tasuku Honjo (ganadores del Premio Nobel de Medicina en el año 2018), se denominan CTLA-4 y PD1/PD-L1. Ambas moléculas son inhibidores de la activación de células T y se las conoce como inhibidores del punto de

control inmunitario (ICI). El uso de bloqueantes específicos de estas moléculas permite sacarle el freno a la respuesta inmune antitumoral, expande la respuesta T y genera una respuesta inmune antitumoral efectiva en una gran variedad de tumores. Entonces ¿Por qué los PDAC no responden a los ICI mientras que otros tumores sí lo hacen? Esto se podría explicar porque estos tumores no expresan (o lo hacen débilmente) antígenos tumorales imposibilitando la activación de las células T antitumorales. Sin embargo Rojas et al.<sup>8</sup> cuestionan este dogma y proponen que las células T específicas de neoantígeno tumoral pueden activarse mediante una vacuna que codifica neoantígenos tumorales específicos del paciente. Su hipótesis se basa en trabajos anteriores que muestran que los sobrevivientes al PDAC tienen neoantígenos capaces de estimular las células T antitumorales<sup>9, 10</sup>.

### Vacunas de ARNm para el tratamiento del PDAC

Rojas y sus colegas<sup>8</sup>, basados en el éxito de las vacunas para el SARS-CoV-2, diseñaron vacunas de ARN mensajero (ARNm) que codifican neoantígenos presentes en tumores de 16 pacientes a quienes les habían extirpado quirúrgicamente los PDAC. Una vez identificados los neoantígenos de los tumores extirpados mediante secuenciación de ADN y ARN, se generaron las vacunas de ARNm que codificaron un máximo de 20 neoantígenos por paciente. Las vacunas se administraron por vía sistémica nueve semanas después de la cirugía. Se detectaron células T correspondientes a los péptidos codificados por el ARNm en la mitad de los pacientes y fueron clasificados como “buenos respondedores” inmunológicos. Dentro de este subgrupo, la mitad de los pacientes presentó células T para más de un neoantígeno (respuesta politópica), y la otra mitad generó respuesta a solo un neoantígeno (respuesta monotópica). Sorprendentemente, en ninguno de los “buenos respondedores” hubo evidencia de recurrencia de la enfermedad hasta los 18 meses que siguieron a la cirugía, mientras que el tiempo hasta la recurrencia en los “no respondedores” fue de 13,4 meses (Fig. 1). Estos datos son sumamente prometedores teniendo en cuenta la falta casi total de respuesta del PDAC a los ICI.

**Figura 1** | Rojas y sus colegas diseñaron vacunas de ARNm que codifican neoantígenos identificados de los tumores extirpados mediante secuenciación de ADN y ARN<sup>8</sup>. Las vacunas se administraron por vía sistémica después de la cirugía. Se detectaron células T correspondientes a los péptidos codificados por el ARNm en la mitad de los pacientes denominados “buenos respondedores”. En ninguno de estos pacientes hubo evidencia de recurrencia de la enfermedad hasta los 18 meses que siguieron a la cirugía



Es importante remarcar que, previo a la administración de la vacuna de ARNm y para evitar un estado de agotamiento de los linfocitos T inducido por la interacción entre PD-L1 y PD-1, los pacientes recibieron una dosis de atezolizumab; anticuerpo contra PD-L1 que impide su interacción con el receptor inmunosupresor PD-1. Los autores hallaron una fuerte expansión de las células T dirigidas contra los neoantígenos tumorales en los pacientes vacunados, pero no así en los pacientes tratados únicamente con atezolizumab, lo que proporciona evidencias de que la vacuna activó las células T específicas de neoantígeno. Además, 4 semanas después de la última vacunación con ARNm, los pacientes recibieron mFFX y observaron que las células T potenciadas por la vacuna no fueron afectadas por la quimioterapia, lo que destaca que las estrategias de tratamiento con combinación secuencial son factibles para el PDAC.

Rojas et al.,<sup>8</sup> también vieron una acumulación de células T específicas para el neoantígeno en una región lesionada del hígado que expresaba una versión mutante del gen TP53 presente en el tumor primario. Los autores postulan que algunas células cancerosas migraron al hígado estableciendo una metástasis, y que las células T antígeno específicas, inducidas por la va-

cunación, fueron capaces de reconocerlas y destruirlas. En conjunto, estos datos sugieren que la vacuna puede ayudar a eliminar las células tumorales que se han diseminado a sitios distantes (micrometástasis).

Una pregunta crucial es: ¿Por qué la mitad de los pacientes no respondió favorablemente a la vacuna, a pesar de las similitudes en sus características clínicas? Los autores reportan que los tumores de los “buenos respondedores” presentaban una menor diversidad mutacional inicial en comparación a los no respondedores y que existen neoantígenos de mejor calidad que efectivamente potencian la respuesta de células T.

### Puntos fuertes y puntos débiles del trabajo

- Es el primer trabajo que muestra que la inmunoterapia utilizando vacunas personalizadas a base de ARNm son efectivas en algunos pacientes con PDAC.

- El tiempo de producción de la vacuna es de alrededor de 6 semanas, pudiendo reducirse a 4 semanas. Este tiempo sería aceptable para un número pequeño de pacientes, pero cuestionable para la mayoría de los pacientes con PDAC con tumores inoperables y metástasis.

- El costo actual de la vacuna podría crear potenciales disparidades en el acceso al tratamiento, aunque es probable que los costos vayan disminuyendo con el correr de los años.

### Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 17-48.
3. Connor AA, Denroche RE, Jang GH, et al. Integration of genomic and transcriptional features in pancreatic cancer reveals increased cell cycle progression in metastases. *Cancer Cell* 2019; 35: 267-82.
4. Ratnayake B, Savastyuk AY, Nayar M, et al. Recurrence patterns for pancreatic ductal adenocarcinoma after upfront resection versus resection following neoadjuvant therapy: a comprehensive meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9: 2132.
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
6. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-406.
7. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune checkpoint Inhibitors in cancer therapy. *Curr Oncol* 2022; 29: 3044-60.
8. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* 2023; 618: 144-50.
9. Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-6.
10. Łuksza M, Sethna ZM, Rojas LA, et al. Neoantigen quality predicts immunoediting in survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2022; 606: 389-95.