

EDITORIAL

La implementación de las vacunas basadas en neoantígenos tumorales: un desafío para la medicina de precisión en oncología

The implementation of neoantigen-based tumor vaccines: A formidable challenge for precision medicine in oncology

Fecha de sometimiento: 10/07/2020, fecha de aceptación: 30/07/2020

Disponible en internet: 01/11/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.713>

En el año 2002, el grupo de Rosenberg en el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos demostró por primera vez que los linfocitos T pueden mediar regresiones tumorales notables, incluida la curación completa de pacientes con cáncer metastásico (1). Estos resultados, logrados con la transferencia adoptiva de linfocitos T infiltrantes de tumor amplificados in vitro y luego restituidos al paciente, fue seguido de la implementación exitosa de terapias celulares con células CAR-T y el uso de anticuerpos anti-punto de control para el tratamiento de los tumores, con lo cual la Inmunoterapia junto a la Cirugía, la Quimioterapia y la Radioterapia se ha posicionado como el cuarto pilar de tratamiento del cáncer.

En los últimos cinco años, las vacunas terapéuticas contra el cáncer -importante modalidad de la Inmunoterapia- progresaron del uso de antígenos asociados a tumor, a vacunas basadas en neoantígenos tumorales. Los neoantígenos se originan en mutaciones de genes que codifican proteínas del tumor que comprenden mutaciones de un aminoácido, inserciones o deleciones que originan proteínas aberrantes producidas de forma exclusiva por el tumor y que son reconocidas como extrañas por los linfocitos T CD4+ y CD8+ del paciente (2). Los neoantígenos se producen como consecuencia de la inestabilidad genética de los tumores y se evidencian en variantes del tumor que se seleccionan durante la vigilancia que el sistema inmune ejerce sobre ellos en un proceso conocido como inmuno-edición (3). La importancia del control de los tumores por linfocitos

T que reconocen neoantígenos fue demostrada recientemente en un estudio, con sobrevivientes a 10 años, de pacientes con cáncer de páncreas (4). Los métodos de secuenciación de ácidos nucleicos de última generación y herramientas "in silico", han dinamizado la identificación de neoantígenos en una variedad de tumores (5). Sin duda, la identificación de neoantígenos es una muestra de la medicina de precisión y la versión más refinada de las vacunas antitumorales personalizadas; ellas son "tailor-made", hechas a la medida del tumor de cada paciente. Su evaluación en estudios clínicos ha permitido evidenciar in vivo la destrucción de los tumores por linfocitos T, que reconocen a través de su TCR moléculas MHC que unen neoantígenos no expresados por células sanas, lo cual reduce la presentación de efectos adversos en los pacientes vacunados. Luego de cinco años de evolución, existe suficiente evidencia científica de que los neoantígenos tumorales son blanco de potentes respuestas inmunes antitumorales espontáneas o inducidas terapéuticamente (6).

En este número de la Revista Colombiana de Cancerología, Murillo R., revisa en perspectiva el estatus de las vacunas basadas en neoantígenos y señala algunas virtudes de estas vacunas y dificultades que enfrentarán en su implementación. Su interesante análisis de las razones de los logros discretos de los programas de salud orientados a mejorar la supervivencia global de pacientes con cáncer, a pesar del esfuerzo económico de los sistemas de salud (7), lo llevan a sugerir que esto puede cambiar si la búsqueda

de nuevas formas de tratamiento del cáncer se centran más en el paciente que en el tumor –contrario a lo que sucede actualmente– que es algo en lo que las vacunas basadas en neoantígenos podrían resultar útiles. Dada su naturaleza de vacuna personalizada, con capacidad de control efectivo del tumor sin causar efectos adversos, el uso de estas vacunas permitiría medir en los pacientes vacunados, además de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión asociada a una buena calidad de vida. Sin embargo, para lograr impactar la supervivencia global, estas vacunas deberán tener un desempeño exitoso en una variedad de tumores altamente prevalentes que no acumulan un alto número de mutaciones. El buen desempeño de neoantígenos como vacuna en melanoma y cáncer de pulmón de célula no pequeña, hizo pensar en un comienzo que ellas tendrían un buen desempeño solo en tumores genéticamente inestables que acumulan numerosas mutaciones “tipo pasajero”, que no es el caso de un número amplio de tumores en que su malignidad deriva de mutaciones en genes “conductores” sin carga de mutación alta. Sin embargo, los promisorios resultados del uso de vacunas basadas en neoantígenos en tumores originados en mutaciones en genes conductores con baja carga de mutaciones (8) y la identificación en genes conductores de neoantígenos “públicos” con capacidad de beneficiar un número significativo de pacientes con distintos tipos de cáncer (9), amplían la cobertura de estas vacunas y son buenas noticias para su futuro.

Finalmente, Murillo señala que para que los neoantígenos utilizados como vacuna tengan impacto en la supervivencia global, se deben resolver varios temas importantes que tienen que ver con la selección del adyuvante; con su formulación, dada su naturaleza de vacuna personalizada, y con la reducción de los costos de producción. Todo lo anterior requerirá implementar prácticas de manufactura totalmente nuevas hasta ahora, centradas en formular productos únicos a gran escala siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura. Sin embargo, los resultados promisorios del uso como vacuna de neoantígenos tumorales formulados en células dendríticas, obvia el uso de adyuvante y convierte a estas vacunas en productos celulares 100% autólogas que pueden ser usadas en combinación con otras terapias antitumorales para mejorar su eficacia (10-12). Mientras que los neoantígenos tumorales formulados en células dendríticas, según la legislación de países como Japón, estarían dentro de las terapias celulares con riesgo mínimo para los pacientes (células autólogas

mínimamente manipuladas), en Colombia se podrían clasificar dentro de las Preparaciones Magistrales que, al producirlas bajo Buenas Prácticas de Elaboración, reduciría la complejidad de su producción.

Carlos A. Parra-López MD., PhD. 

Profesor Titular, Facultad de Medicina.

Departamento de Microbiología.

Universidad Nacional de Colombia.

Líder del Grupo Inmunología y Medicina Traslacional

Correo electrónico: caparral@unal.edu.co

Referencias

1. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*. 2002;298(5594):850-4.
2. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017;547(7662):217-21.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
4. Balachandran VP, Luksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature*. 2017;551(7681):512-6.
5. Hundal J, Carreno BM, Petti AA, Linette GP, Griffith OL, Mardis ER, et al. pVAC-Seq: A genome-guided in silico approach to identifying tumor neoantigens. *Genome Med*. 2016;8(1):11.
6. Ward JP, Gubin MM, Schreiber RD. The Role of Neoantigens in Naturally Occurring and Therapeutically Induced Immune Responses to Cancer. *Adv Immunol*. 2016;130:25-74.
7. WHO. Pricing of cancer medicines and its impacts. Geneva. 2018.
8. Turajlic S, Litchfield K, Xu H, Rosenthal R, McGranahan N, Reading JL, et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *The lancet oncology*. 2017;18(8):1009-21.
9. Koster J, Plasterk RHA. A library of Neo Open Reading Frame peptides (NOPs) as a sustainable resource of common neoantigens in up to 50% of cancer patients. *Scientific reports*. 2019;9(1):6577.
10. Jiang T, Shi T, Zhang H, Hu J, Song Y, Wei J, et al. Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *Journal of hematology & oncology*. 2019;12(1):93.

11. Sahin U, Derhovanesian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Lower M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222-6.
12. Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, Kaabinejadian S, Hundal J, Petti AA, et al. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science*. 2015;348(6236):803-8.