

# Un nuevo enfoque inmunológico: vacunas contra el cáncer

Rocío Bayo Felicio

**Resumen**—Hasta ahora se han desarrollado tres tipos de tratamientos contra el cáncer: la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia; éstos eliminan o atacan directamente las células cancerosas, aunque puedan tener efectos sobre el resto de células. Estos tratamientos son eficaces en fases tempranas, pero a veces pueden no ser eficaces para tratar el cáncer en fases avanzadas o recurrentes. En los últimos años, un enfoque prometedor de la inmunoterapia contra el cáncer consiste en el uso de vacunas. La inmunoterapia contra el cáncer se ha propuesto como el cuarto modelo de tratamiento del cáncer. Sin embargo, para acelerar el desarrollo de las vacunas contra el cáncer, se necesita todavía más investigación en este campo.

**Palabras Claves**— Cáncer, Vacunas, Neoantígenos, Inmunoterapia, ARN mensajero.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo y es la segunda causa de muerte en España. En 2020, el diagnóstico y tratamiento del cáncer se vio obstaculizado por la pandemia; se produjeron retrasos en el diagnóstico y tratamiento que tendrán un impacto en el futuro con un posible aumento de incidencia de neoplasia en estado avanzado. En este contexto, se hace necesaria la búsqueda de nuevas terapias, entre las que destaca la inmunoterapia. [1][2]

Tradicionalmente las vacunas se han asociado a las enfermedades infecciosas. El mecanismo por el que las vacunas proporcionan protección contra una infección se basa en la inducción artificial de respuestas inmunitarias contra antígenos infecciosos mediante la inoculación a una persona sana de microorganismos atenuados o inactivados o de algunos fragmentos de los mismos, entre otras técnicas de desarrollo de vacunas. Estas tienen como objetivo prevenir o reducir la gravedad de la enfermedad. La memoria inmunitaria que adquirimos sobre las vacunas suele ser eficaz a largo plazo. El sistema inmunitario está dirigido a mantener la homeostasis en los organismos vivos mediante la vigilancia de la invasión de patógenos, así como la presencia de células anormales o transformadas, para su exclusión. [3][4]

Hasta ahora, se han estudiado ampliamente las inmunoterapias para el tratamiento del cáncer intentando sacar provecho a la función inmunitaria innata y/o adaptativa en los seres humanos. A medida que se avanza en las investigaciones hay más evidencias del papel fundamental del microambiente tumoral (TME), el cual está formado por células cancerosas, estromales e inmunitarias que interactúan entre sí. Por lo tanto, las inmunoterapias contra el cáncer han sido reconsideradas y reconocidas como el cuarto método de tratamiento. Para la inmunoterapia del cáncer existen vacunas que son preventivas y otras son terapéuticas. La primera pretende inducir la memoria inmunitaria a través de la administración de vacunas a

personas sanas para prevenir un cáncer concreto, y la segunda se administra a pacientes con cáncer para el tratamiento de la enfermedad; esta última refuerza o reactiva el propio sistema inmunitario del paciente. [3]

## 2. HISTORIA DE LAS VACUNAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El primer informe de inmunoterapia contra el cáncer es de la década de 1890. El doctor William B. Coley administró microorganismos del género *Streptococcus* como vacuna terapéutica en pacientes con sarcoma. En esta estrategia, se produjeron respuestas inmunitarias específicas contra determinados antígenos del sarcoma. Para el desarrollo de esta vacuna contra el cáncer, se basaron en los hallazgos clínicos que postulaban que la incidencia del cáncer era baja en pacientes con ciertas enfermedades infecciosas. Este fenómeno puede ocurrir por el hecho de que la infección y la inflamación provocan la exposición de antígenos por las células cancerosas, que normalmente estas células no expresan. Otra opción es que se trate de un efecto secundario, la memoria inmunológica adquirida a partir de una infección o inflamación anterior puede afectar a las células cancerosas. Se consiguió comprobar que los anticuerpos contra la mucina anormal asociada a la superficie celular (MUC1), que se produce durante la infección por paperas disminuyen la incidencia del cáncer de ovario. Además, el bacilo de Calmette-Guerin, antes usado como vacuna contra la tuberculosis, ahora también se emplea como vacuna terapéutica contra el cáncer de vejiga. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado dos tipos de vacunas contra el cáncer dirigidas al virus del papiloma humano (VPH) y al virus de la hepatitis B (VHB), que ayudan a prevenir los cánceres relacionados con el VPH y el hepatocarcinoma relacionado con el VHB. No obstante, sólo algunos cánceres tienen una relación demostrada con agentes infecciosos y la vacunación, en algunos casos, no está muy extendida. [3]

### 3. VACUNAS BASADAS EN NEOANTÍGENOS PERSONALIZADOS.

Los estudios clínicos iniciales de vacunas personalizadas basadas en neoantígenos muestran resultados en los que se observa una sólida inmunogenicidad específica para el tumor y pruebas preliminares de actividad antitumoral en pacientes con melanoma y otros cánceres. Todo esto se ve favorecido por la disponibilidad de tecnologías de secuenciación y bioinformática rápidas y rentables [5]

Las vacunas basadas en neoantígenos se dirigen a los antígenos que surgen de las mutaciones específicas del tumor dentro de los cánceres individuales. El objetivo es crear un ejército óptimo de células T para atacar al tumor. Estas vacunas basadas en neoantígenos han demostrado que tienen la capacidad de suscitar respuestas de células T duraderas contra múltiples epítomos específicos del tumor y, posteriormente, de aumentar la amplitud de las respuestas. Además, el desarrollo de algoritmos para la predicción de epítomos de unión al MHC de clase I (MHC I) ha facilitado el camino para la identificación de neoepítomos potencialmente inmunogénicos. [5][6][7]

El sumatorio de todos estos avances científicos han permitido generar vacunas terapéuticas contra el cáncer personalizadas y adaptadas a los tumores de cada paciente. En primer lugar, los neoantígenos se encuentran expresados únicamente por las células tumorales y, lo cual, permite provocar respuestas de células T específicamente para el tumor, evitando así el daño a los tejidos no malignos. En segundo lugar, los neoantígenos son epítomos de novo que derivan de mutaciones somáticas, permitiendo así, eludir la tolerancia central de las células T a los autoepítomos e inducir respuestas inmunitarias a los tumores. Es decir, estas vacunas ofrecen la oportunidad de potenciar las respuestas inmunitarias específicas de los tumores. Además, presentan la posibilidad de una protección a largo plazo contra la recurrencia de la enfermedad. Las limitaciones están en los elevados costes y los retrasos asociados a la fabricación de vacunas individualizadas, la incertidumbre sobre la plataforma óptima de descubrimiento de neoantígenos y la falta de consenso en cuanto a la plataforma de administración de vacunas más adecuada. [5][6][7]

#### 3.1. Retos de las vacunas de neoantígenos

El camino a seguir continúa siendo largo y requiere que se aborden varios retos clave, en particular la superación de los mecanismos evolucionados de escape del tumor y la optimización de la inmunidad inducida por la vacuna. Algunos de los retos derivan de los aspectos más desconocidos de la investigación, mientras que otros se derivan de los problemas logísticos y el coste de la personalización. [6][7]

Las vacunas personales de neoantígenos han pasado rápidamente a ensayos más amplios. Si tienen éxito, el reto será la fabricación a medida. El coste y los plazos de análisis y producción ya han afectado al desarrollo tanto desde el punto de vista logístico como biológico. La competencia será intensa por parte de las terapias combinadas

más fáciles y rápidas de usar con los fármacos disponibles. Se necesitan enfoques innovadores para superar estas barreras. [6][7]

### 4. VACUNAS BASADAS EN CÉLULAS DENDRÍTICAS

Estas vacunas se basan en el hecho de que el organismo huésped puede tener células T CD3<sup>+</sup> que reconocen los antígenos asociados a tumores (TAA) específicos. En consecuencia, la vacunación intensifica la fuerza de esta reacción contra los TAA que ya existe, o producir una reacción nueva. Las células dendríticas son conocidas porque tienen una alta eficiencia como células presentadoras de antígenos en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad para las células T CD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup>. Además, estas células migran entre tejidos linfoides y no linfoides, y son capaces de modular los gradientes de citocinas y quiomocinas y, por lo tanto, regulan la inflamación y la localización de linfocitos. [8]

Las vacunas de primera generación basadas en células dendríticas fracasaron en los ensayos aleatorizados, esto se debió a que la comprensión del papel de las células dendríticas era incompleta. Otro motivo es la capacidad del cáncer para crear un entorno inmunosupresor que conduzca a la tolerancia, esta condición no se aplica en las vacunas contra cánceres que están causados por enfermedades infecciosas. Por lo tanto, el principal desafío de estas vacunas es superar esta tolerancia. Para resolver el problema, las células dendríticas se cargan con grandes cantidades de antígenos para una mayor activación y expansión con la ayuda de moléculas inmunoestimuladoras. [8]

La vacunación contra las células dendríticas se basa en una de estas dos estrategias: vacunación convencional y vacunación con células dendríticas *in vivo*. La vacunación convencional implica el uso de antígenos en forma de proteínas o péptidos largos más un adyuvante para ayudar en la maduración de las células dendríticas. Esta estrategia no tiene un direccionamiento preciso y se han implementado muchos intentos para mejorarlo. La estrategia de direccionamiento de células dendríticas *in vivo* consiste en inyectar al huésped anticuerpos anti-células dendríticas unidos con antígenos. Esta estrategia desencadena una fuerte inmunidad después de la administración de un estímulo de maduración apropiado. Cuando se resuelvan sus limitaciones esta estrategia tiene un futuro prometedor. [8]

Muchas de las vacunas de células dendríticas mostraron efectos *ex vivo* prometedores, aunque clínicamente se observó una eficacia modesta, sobre todo en las etapas tardías del cáncer. Las personas tratadas con vacunas de células dendríticas de primera generación mostraron resultados positivos al principio de las fases I y II de los ensayos clínicos, pero no consiguieron producir una respuesta clínica en la fase III. En la actualidad, se están realizando muchos estudios que se encuentran en fase preclínica sobre el desarrollo de vacunas de células dendríticas de próxima generación para mejorar su eficacia usando diferentes combinaciones, para mejorar la función de los linfocitos T efectores. [8]

## 5. VACUNAS IN SITU (ISV)

En la terapia con ISV, se inyecta o aplica un reactivo inmunoestimulador directamente en el tumor de cada paciente, provocando la reversión de la inmunosupresión local mediada por el tumor y genera una gran cantidad de células T antitumorales que difunden eficazmente a través del cuerpo para atacar las células cancerosas en metástasis. ISV presenta las siguientes características: se aplica direccionalmente a uno o más tumores con el objetivo de generar una respuesta inmune antitumoral local y sistémica; ISV puede incluir tratamientos que provocan la muerte celular inmunogénica que tenga un fuerte efecto sobre el tumor. La ISV depende de los antígenos dentro del tumor. En la figura 1 se observa el funcionamiento de una vacuna in situ. [9]

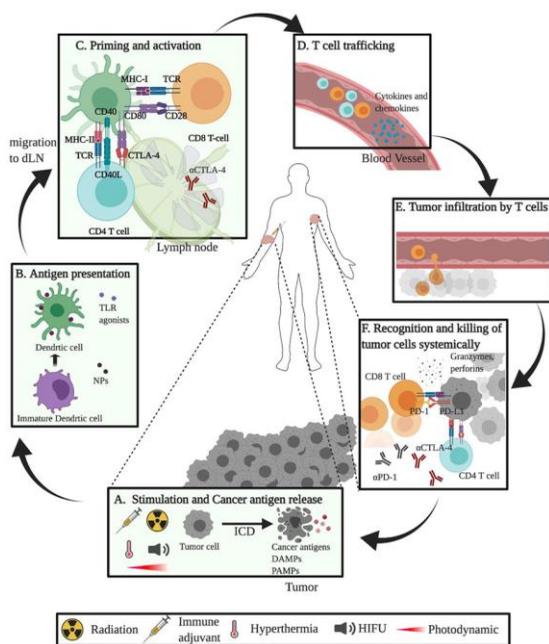


Fig. 1. Modo de actuación de las vacunas In Situ.[8]

Las vacunas están compuestas de dos elementos funcionales: uno es el antígeno, la molécula que el sistema inmunológico está siendo entrenado para reconocer y responder en su contra. El otro es el "adyuvante inmunológico", un reactivo que estimula al sistema inmunológico a reconocer y responder contra el antígeno. Estos son esencialmente señales de peligro. Estas vacunas utilizan al propio tumor como fuente de los antígenos. Una de las ventajas de la ISV, es que no hay necesidad de identificar qué antígenos hay en el tumor, dado que todos los antígenos relevantes existen en este. Al colocar el adyuvante en el tumor, la ISV combina el antígeno de las células tumorales con el segundo componente funcional y crea la vacuna. [9]

## 6. Vacunas con ARN mensajero

La idea de la administración de antígenos no virales tiene múltiples ventajas sobre las vacunas tradicionales. Los primeros estudios fueron innovadores, pero muestra-

ron que es necesario mejorar numerosos aspectos de las vacunas genéticas. Hasta principios de la década de 2000, la gran mayoría del esfuerzo se invirtió en el desarrollo de vacunas de ADN debido a los posibles problemas de inestabilidad y baja traducibilidad *in vivo* del ARN mensajero. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado las excelentes capacidades del ARN mensajero para provocar potentes respuestas inmunitarias contra patógenos infecciosos y diferentes tipos de cáncer. Se han desarrollado y evaluado múltiples plataformas de vacunas de ARN mensajero en animales y en humanos; los resultados parecen ser prometedores. Las vacunas basadas en ARN tienen ventajas importantes que incluyen una eficacia, seguridad y el potencial para una producción rápida, económica y realizable a gran escala. Hay una mayor inversión por parte de nuevas compañías para el desarrollo de terapias de ARN mensajero, particularmente para el desarrollo de vacunas, aumentando el número de publicaciones y el número de ensayos clínicos en humanos en curso. [10]

## 7. Vacuna Contra el Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (VPH) es un agente vírico muy extendido por todo el mundo; incluye más de 200 genotipos distintos y su transmisión de persona a persona se produce principalmente por vía sexual. El VPH causa diferentes condiciones patológicas tanto en hombres como en mujeres, desde patologías benignas, como las verrugas, hasta cánceres de cuello de útero o vagina. Los vínculos entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero se sospecharon por primera vez hace casi 30 años. Desde entonces, en casi todas las biopsias de cáncer de cuello de útero, se ha encontrado AND de tipos específicos de VPH. [11]

Uno de los principales beneficios de la investigación sobre el VIH ha sido la vacunación contra los tipos de VPH. La vacunación con proteínas estructurales víricas en sistemas animales y en seres humanos suele dar lugar a la inducción de una respuesta inmunitaria eficaz. La introducción de la vacuna ciertamente ha tenido un gran impacto en términos de reducción de la incidencia tanto de infecciones como de enfermedades por VPH. [12]

Las vacunas contra el VPH están autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desde 2006-2007. En Europa, hay tres vacunas diferentes contra el VPH que se diferencian entre sí por el número de serotipos contra los que protegen. Estas vacunas pueden administrarse tanto a mujeres como a hombres. Las vacunas contra el VPH están formuladas para inducir respuestas inmunitarias humorales, son eficaces, se toleran bien y son seguras.[12]

## 8. CONCLUSIONES

En la búsqueda de tratamientos para prevenir o curar el cáncer se han desarrollado gran variedad de tratamietos inmunológicos. Este artículo se centra en una parte de estos avances, que son las vacunas como tratamiento del

cáncer. Las vacunas preventivas se han utilizado desde hace tiempo, como la vacuna del papilloma humano que previene el cáncer de cuello de útero. Sin embargo, se está avanzando también en vacunas terapéuticas para reducir o curar el cáncer. Además, muchos de estos estudios buscan que el tratamiento sea personalizado, aumentando así la eficacia y reduciendo los efectos secundarios. Por todo ello, se espera que pronto se puedan aplicar las vacunas como nueva alternativa terapéutica.



**Rocío Bayo Felicio** es estudiante de cuarto curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide.

## REFERENCIAS

- [1] R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Funchs, and A. Jemaleb, "Cancer Statistics, 2021", ACS Journals, vol. 71, no. 1, p. 7-33, Feb. 2021.
- [2] Web del Instituto Nacional de Estadística, <https://www.ine.es>
- [3] Y. Igarashi and T. Sasada, "Cancer Vaccines: Toward the Next Breakthrough in Cancer Immunotherapy", Journal of Immunology Research, vol. 2020, no. 5825401, Nov. 2020.
- [4] C.G. Kim, Y.B. Sang, J.H. Lee and H.J. Chon, "Combining Cancer Vaccines with Immunotherapy: Establishing a New Immunological Approach", International Journal of Molecular Sciences, vol. 22, no. 15, p. 8085, Jul. 2021.
- [5] Raúl Murilli, "Vacunas basadas en neoantígenos y control del cáncer: perspectivas", Revista Colombiana de Cancerología, vol. 24, no. 4, p. 165-175, Dec. 2020.
- [6] E.F. Fritsh, U.E. Burkhardt, N. Hacohen and C.J. Wu, "Personal neoantigen cancer vaccines: a road not fully paved", Cancer Immunol Res, vol. 8, no. 12, p. 1465-69, Dec. 2020.
- [7] C.S. Shemesh, J.C. Hsu, I. Hosseini, *et al.* "Personalized Cancer Vaccines: Clinical Landscape, Challenges and Opportunities", Molecular Therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, vol. 29, no. 2, p. 555-570, Feb. 2021.
- [8] M.K. Saadeldin, A.K. Abdel-Aziz and A. Abdellatif, "Dendritic cell vaccine immunotherapy; the beginning of the end of cancer and COVID-19. A hypothesis", Medical hypotheses, vol. 146, no. PMC7836805, Jan. 2021.
- [9] C. Mao, M.J. Gorbet, A. Singh, A. Ranjan and S. Fiering, "In Situ vaccination with nanoparticles for cancer immunotherapy: understanding the immunology", International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, vol. 37, no. 3, p. 4-17, Dec. 2020.
- [10] I. Tombácz, D. Weissman and N. Pardi, "Vaccination with Messenger RNA: A Promising Alternative to DNA Vaccination", Methods in Molecular Biology, vol. 2021, no. 2197, p. 13-31, Aug. 2020.
- [11] Harald and Hausen, "Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application", Nature, vol. 2, p. 342-350, May. 2002
- [12] G. Gabutti, E. d'Anchera, F. De Motoli, M. Savio and A. Stefanati, "Human Papilloma Virus Vaccination: Focus on the Italian Situation", Vaccines, vol. 9, no. 1374, Nov. 2021.