

Il vaccino anti-cancro: una nuova chance dalla tecnologia a RNAm

Studi in pazienti con melanoma cutaneo

Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi, Claudio Cricelli

SIMG Direttivo Nazionale



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Il vaccino anti-cancro: una nuova chance dalla tecnologia a RNAm. Studi in pazienti con melanoma cutaneo. Rivista SIMG 2023;30(02):8-10.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Che alcune infezioni virali prevenibili da vaccino (HBV, papillomavirus,...) siano coinvolte nei meccanismi fisiopatologici alla base di neoplasie umane è noto da diverso tempo, ma che alcuni vaccini possano curare malattie tumorali è una realtà non molto lontana e che permetterà di affrontare in maniera decisamente innovativa la gestione dei pazienti con cancro. Centrale nella produzione dei vaccini contro Covid-19, la tecnologia mRNA è risultata efficace contro una grave forma di cancro, il melanoma, se usata insieme a un secondo farmaco contro il tumore. Il melanoma, la forma più grave di cancro della pelle, è caratterizzato dalla crescita incontrollata delle cellule produttrici di pigmento. I tassi di melanoma sono aumentati negli ultimi decenni, con quasi 325.000 nuovi casi diagnosticati in tutto il mondo nel 2020. Negli Stati Uniti, è uno dei tipi più comuni di cancro diagnosticato e rappresenta la grande maggioranza dei decessi per cancro della pelle. Si stima che negli Stati Uniti nel 2023 ci saranno quasi 100.000 nuovi casi di melanoma diagnosticati e quasi 8.000 decessi correlati. I tassi di sopravvivenza a cinque anni sono stimati in circa il 60,3% per lo stadio III e il 16,2% per lo stadio IV.

Secondo quanto riportano le pubblicazioni, insieme al trattamento tradizionale, il vaccino mRNA-4157-V940 ha dimostrato di funzionare dando esiti positivi nei pazienti in lotta contro il melanoma. Il nuovo prodotto per ora ha superato la fase 1 e 2. Per il prossimo anno si dovrà procedere con l'importante fase 3 di sperimentazione clinica: cioè, quella in cui viene valutato il rapporto rischi/benefici su un gran numero di pazienti.

Entrando più nel merito, il miglioramento osservato nei pazienti trattati con il vaccino più il Pembrolizumab rispetto al solo Pembrolizumab è stato statisticamente e clinicamente significativo sulla sopravvivenza libera da metastasi a distanza in pazienti con melanoma in stadio III/IV ad alto rischio dopo resezione completa. Il Pembrolizumab è un anticorpo umanizzato anti-recettore della morte

programmata cellulare. Agisce aumentando la capacità del sistema immunitario di aiutare a rilevare e combattere le cellule tumorali. I suoi ligandi, PD-L1 e PD-L2, attivano i linfociti T che attaccano le cellule tumorali.

I risultati

Somministrando il vaccino V940 assieme al Pembrolizumab in fase 1 e 2 della sperimentazione è stato registrato un calo della mortalità del 44%. Studi successivi di fase 2b, in corso di pubblicazione, dimostrano addirittura una riduzione del rischio di metastasi a distanza e della mortalità del 65% dei casi (HR=0,347 [IC 95%, 0,145-0,828]); valore p unilaterale = 0,0063). (Figura 1)

I test finora sono stati eseguiti su 157 persone con melanoma allo stadio III o IV che si erano già sottoposte ad intervento chirurgico. Ad alcuni pazienti sono state somministrate nove dosi del vaccino sperimentale anticancro, insieme al Pembrolizumab, con una cadenza di tre settimane per un anno.

Altri invece hanno ricevuto solo il trattamento di immunoterapia. I risultati hanno rivelato come la combinazione del vaccino e del farmaco ha ridotto il rischio di ricaduta o morte del 44% rispetto alla sola immunoterapia. Sugli effetti collaterali invece, la combinazione vaccino e farmaco ha provocato il 14,4% di esiti gravi rispetto al 10% del solo trattamento con anticorpi monoclonali.

Questi risultati hanno fatto sì che il vaccino mRNA-4157 (V940) in combinazione con Pembrolizumab abbia ricevuto la designazione di Breakthrough Therapy dalla FDA nel febbraio 2023 e PRIME dall'EMA nell'aprile 2023.

Si tratta di risultati molto incoraggianti nel campo del trattamento del cancro in cui la tecnologia a mRNA è stata trasformativa per il Covid-19. E ora, per la prima volta, è stato dimostrato il potenziale di mRNA in test sul melanoma. L'idea è quella di una possibile nuova frontiera per la cura del cancro basata sulla immunoterapia. La terapia attraverso vaccini pensati ad hoc contro il cancro potrebbe essere secondo gli esperti una delle speranze più accredita-

te per la lotta contro i tumori nel prossimo futuro. Dopo molti fallimenti sul campo, la sperimentazione dei vaccini anti-cancro si troverebbe a un importante punto di svolta. L'avvio di uno studio di fase 3 in pazienti con melanoma ad alto rischio e di espandersi rapidamente ad altri tipi di tumore, incluso il carcinoma polmonare non a piccole cellule è ormai questione di mesi.

Che cos'è la tecnologia a mRNA

Lo studio della tecnologia a mRNA dura da decenni. A differenza del DNA, molecola a doppio filamento e quindi stabile, l'RNA, anche conosciuto come acido ribonucleico, in natura si ritrova più frequentemente come un singolo filamento che lo rende facilmente degradabile. È il maggiore responsabile dei processi di codifica, decodifica, regolazione ed espressione dei geni. In particolare, l'RNA messaggero ricopre un ruolo fondamentale per la sopravvivenza dell'essere umano perché contiene e trasporta preziose informazioni genetiche alle cellule che determineranno poi il processo di trasformazione in proteine. Per questo intorno agli anni '90 nasce l'intuizione degli scienziati di utilizzare l'RNA messaggero a scopo terapeutico, introducendo cioè all'interno delle cellule una precisa informazione fornita dall'mRNA al fine di produrre una proteina con azione terapeutica. La sperimentazione non è facile a causa della instabilità dell'RNA e la sua tendenza a degradarsi velocemente, con il rischio che la molecola venga demolita prima ancora di arrivare a destinazione. Un ostacolo superato dagli esperti grazie alle nuove nanotecnologie che hanno permesso di inglobare le delicate molecole di RNA all'interno di piccolissime vescicole di grasso, in grado così di raggiungere la destinazione ancora perfettamente integre. Dopo anni di studi, nel 2000 i ricercatori hanno allargato ancora un po' di più gli orizzonti della ricerca scientifica provando a utilizzare la piattaforma a mRNA per lo sviluppo di vaccini contro agenti patogeni infettivi, ottenendo subito risultati inaspettati. Il vaccino mRNA-4157 (V940) è una nuova terapia individualizzata sperimentale basata su un singolo mRNA sintetico che co-

difica per un massimo di 34 neoantigeni, progettato e prodotto sulla base della firma mutazionale unica della sequenza di DNA del tumore del paziente. Dopo la somministrazione nel paziente, le sequenze di neoantigeni derivate algebricamente e codificate dall'RNA vengono tradotte endogenamente e sottoposte all'elaborazione e alla presentazione dell'antigene cellulare naturale, un passo fondamentale nell'immunità adattativa. Le terapie neoantigeniche individualizzate sono progettate per innescare il sistema immunitario in modo che un paziente possa generare una risposta antitumorale specifica da parte delle cellule T basandosi sulla mutazione unica del tumore di un paziente. **(Figura 2)** Pembrolizumab è un'immunoterapia che agisce aumentando la capacità del sistema immunitario del corpo di rilevare e combattere le cellule tumorali. Sulla base dei primi studi clinici, la combinazione di mRNA-4157 (V940) con Pembrolizumab può potenzialmente fornire un beneficio additivo e migliorare la distruzione delle cellule tumorali mediata dalle cellule T.

La differenza con il vaccino anti Covid

La maggior parte delle persone nel mondo ha cominciato a conoscere la tecnologia mRNA con l'avvento dei vaccini per combattere Covid-19. Oltre che per il suo differente scopo, il prodotto anti-cancro si differenzia da quello conosciuto durante la lotta al virus per la sua azione sul sistema immunitario dei pazienti. Mentre i vaccini a mRNA per Covid-19 stimolano la risposta immunitaria per proteggere l'organismo dal virus, attuando così un'opera di prevenzione, il vaccino a mRNA per i tumori stimola il sistema immunitario dei pazienti ad attaccare le cellule tumorali, fungendo da vera e propria terapia per la malattia. Da qui la doppia potenzialità della tecnologia a mRNA, in grado di scatenare sia una risposta anticorpale per combattere l'agente patogeno sia una risposta cellulare. Sono in fase di progettazione e realizzazione grandi programmi di ricerca clinica immuno-oncologica del settore. Attualmente ci sono più di 1.600 studi che studiano Pembrolizumab in un'ampia

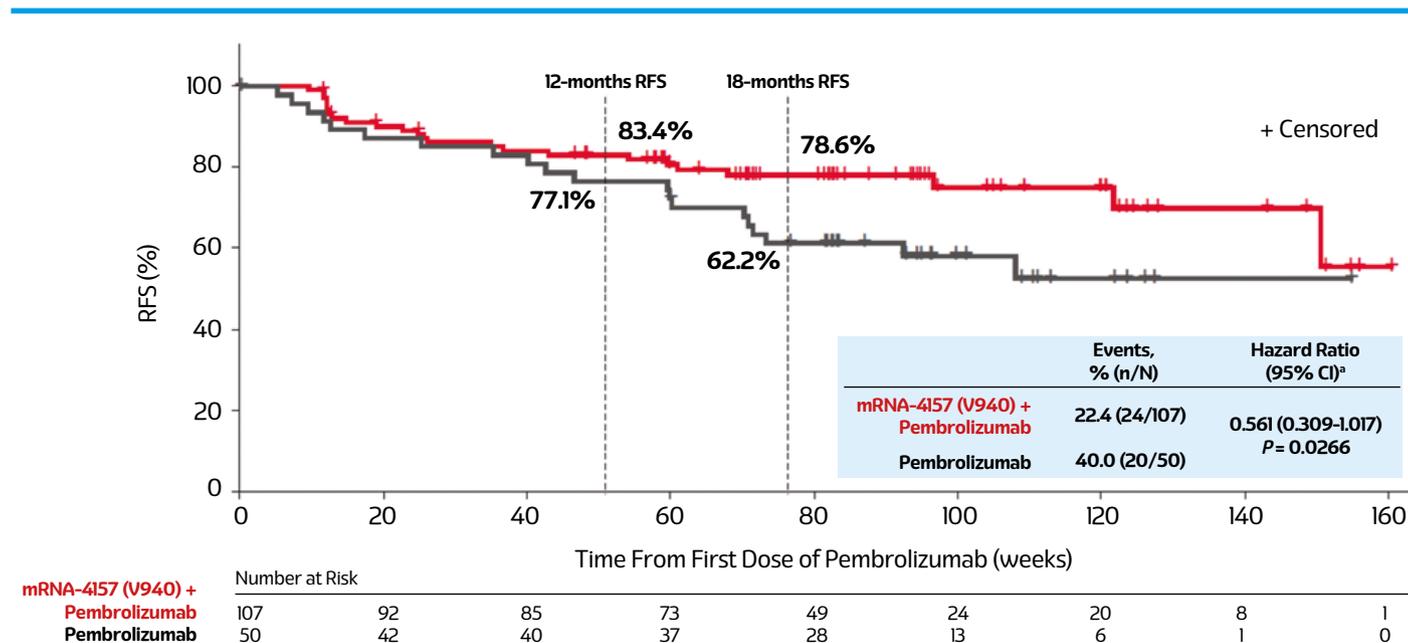


Figura 1 - Analisi di regressione Cox con modello Hazard ratio and 95% IC di pazienti ricevuti mRNA-4157 (V940) più Pembrolizumab (rosso) versus Pembrolizumab da solo (nero)

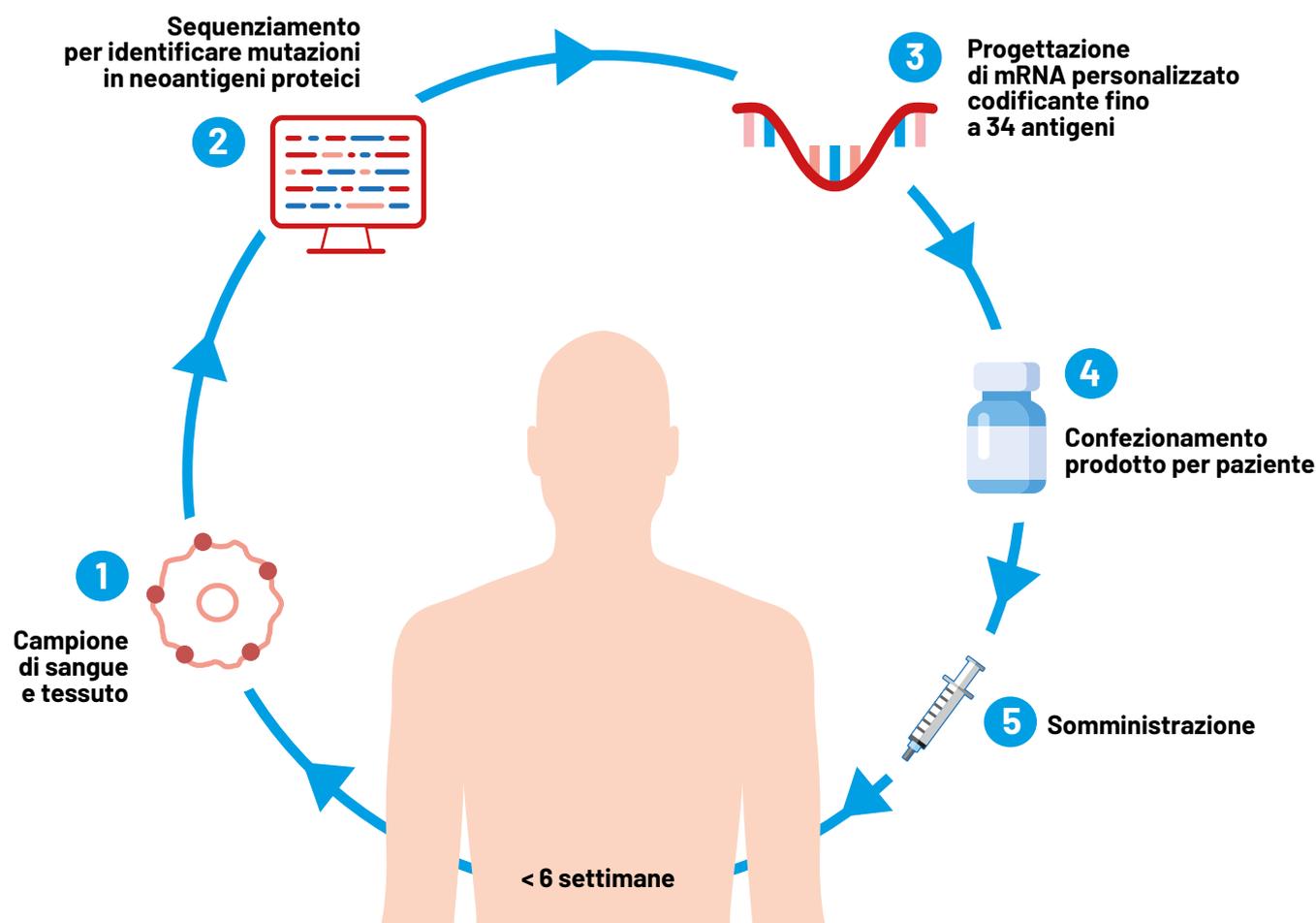


Figura 2 - Rappresentazione schematica di identificazione di mutazione genetica, sequenziamento mRNA, produzione vaccino ed incolo in paziente con neoplasia maligna

varietà di tumori con diversi schemi di trattamento, cercando di comprendere il ruolo di questo farmaco nei tumori e i fattori che possono prevedere la probabilità di un paziente di trarre beneficio dal trattamento compresa l'esplorazione di diversi biomarcatori.

La cooperazione tra due o più aziende del farmaco rappresenta per certi versi il futuro della ricerca scientifica avanzata ed innovativa in campo farmacologico che, a causa dei costi molto alti, è ormai appannaggio quasi esclusivo delle aziende del farmaco. Pertanto, in futuro diventerà indispensabile che aziende diverse si confrontino e collaborino per la realizzazione di studi di confronto/efficacia di terapie farmacologiche complesse in cui vengano usate molecole prodotte singolarmente da ciascuna azienda ma con la finalità rappresentata dall'obiettivo unico del raggiungimento della cura migliore per molte malattie.

Bibliografia

1. www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_mg.pdf .
2. www.accesswire.com/759236/Moderna-and-Merck-Announce-mRNA-4157-V940-in-Combination-With-KEYTRUDAR-pembrolizumab-Demonstrated-a-Statistically-Significant-and-Clinically-Meaningful-Improvement-in-Distant-Metastasis-Free-Survival-in-Patients-with-High-Risk-Stage-IIIIV-Melanoma
3. Amabile S, et al. *J Clin Med* 2021;10:5475.2.
4. Eggermont AMM, et al. *Lancet Oncol* 2021.22:643-654.
5. Ott PA, et al. *Nature* 2017;547:217-221.
6. Hu Z, et al. *Nat Med* 2021;27:515-525.