

Satélite del Seminario de Innovación sobre Vacunas. Madrid, 27 de noviembre 2015

Las vacunas no convencionales: a propósito del melanoma.

Ponente: Lucas Gervas Baldasano (Estudiante 3º medicina, Madrid)

Tutora: Elena Serrano Ferrández (CAP Ca N'Oriac, Sabadell)

Las vacunas no convencionales

Vacuna y prevención conforman un binomio que se vincula de forma (casi) directa al escenario del contagio por enfermedades infecciosas. Se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad, contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos. No sólo disponemos de vacunas como métodos para prevenir enfermedades infecciosas, la higiene básica, como el lavado manos, ha demostrado ser un mecanismo eficaz.

Entonces, ¿a qué se refiere el término "vacuna no convencional"? Se podría pensar, por ejemplo, en vacunas contra el embarazo, un término al que se hace referencia coloquialmente a los anticonceptivos por implantes subcutáneos. Sin embargo, las vacunas no convencionales no son nada tan fantástico, sino que se basan en principios similares a las de uso clásico: estimular la producción de anticuerpos contra un determinado antígeno. La diferencia es que el antígeno no proviene de un microorganismo que esté infectando el cuerpo sino que puede ser de origen muy diverso en función de la enfermedad contra la que se quiere "inmunizar". Actualmente existen investigaciones en proceso para enfermedades como distintos tipos de cáncer (de pulmón, melanoma...), enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson...), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes tipo I), enfermedades alérgicas, entre otras¹.

Melanoma: como modelo de vacuna (experimental) no convencional

El melanoma es un tumor maligno debido a un descontrol de la proliferación de los melanocitos (células secretoras del pigmento melanina en la dermis, responsables de la coloración de la piel. A la melanina se le atribuye un papel fotoprotector sobre los rayos ultravioletas al tener éstos la capacidad de producir alteraciones en el ADN. Las mayores tasas de incidencia de melanoma se han descrito Australia, Nueva Zelanda y los países nórdicos, situándose en España la incidencia entre un 6 - 7 por cada 100.000 habitantes/año y suponiendo el 1% del total de tumores diagnosticados.

El aumento descrito en la incidencia de melanoma ha llevado a considerarlo "una epidemia" y a que le acompañe la promoción de toda una campaña de prevención (individualizada) basada en revisiones de la piel y uso de determinadas cremas protectoras, sin que se haya establecido utilidad de evidencia de un cribado poblacional por el momento. Como en otro tipo de ejemplos en medicina, se crea alarma social y se simplifica la historia natural y evolución del cáncer en el que intervienen otros muchos factores como la genética, el factor racial, de localización geográfica o la inmunodepresión que pueda tener el paciente.

El tipo de melanoma más frecuente es el de extensión superficial y, a pesar del aumento del número de casos diagnosticados de melanoma, se plantea la paradoja de que la mortalidad permanece estable respecto al aumento de incidencia detectado y pregonado. Algunos autores atribuyen estos resultados a la mejoría diagnóstica y a la precocidad quirúrgica², mientras otros plantean que la epidemia se deba al posible sobrediagnóstico y que en la reflexión sobre la paradoja citada se deben recordar algunas características peculiares que acompañan al melanoma³, como su capacidad inmunogénica.

Actualmente el tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica (inmunoterapia o quimioterapia). El melanoma maligno metastásico es un tumor con mala respuesta a la quimioterapia pero con conocida capacidad inmunogénica, como se infiere por la intensa reacción linfóide que suele acompañar dichas lesiones y llegando a observar casos de remisión de algunos cánceres de forma espontánea. Aunque los mecanismos implicados en la regresión espontánea de un melanoma no están bien establecidos, se han descrito posibles factores como reacción febril, influencias hormonales y respuestas inmunológicas.

La investigación actual de la vacuna del melanoma tienen como eje esa característica inmunogénica del tumor debida a antígenos de superficie de sus células. Las líneas de investigación realizadas tienen como objetivo el conseguir estimular al sistema inmunitario del paciente para atacar y destruir las células tumorales, complementándose con las actuales terapias inmunogénicas (anticuerpos anti-CTLA4 o PD1L).

Se han estudiado distintos tipos de vacunas contra el melanoma, que de forma resumida se pueden clasificar en 6 grupos: vacunas de células enteras, vacunas de células dendríticas, vacunas de péptidos, vacunas de gangliósidos, vacunas de ADN y vectores virales.

En la actualidad se están desarrollando varios ensayos clínicos fase III, siendo la investigación orientada a la obtención de una vacuna personalizada uno de los escenarios más novedosos. Este tipo de vacunas consisten en la inoculación de células dendríticas (potentes células presentadoras de antígenos que estimulan a los linfocitos T) en las que se induce la expresión del antígeno concreto para

esa cepa de melanoma. Existen dos vías por las cuales esto es posible: por un lado las células dendríticas pueden ser cargadas al cultivarse en un medio en el que el antígeno esté presente y puedan tomarlo; la segunda opción consiste en introducir ARN mensajero, de manera que los antígenos se sintetizan en el interior del citosol de las células dendríticas. El resultado final de las dos vacunas es el mismo: las células dendríticas activarían los linfocitos T específicos contra las células del tumor y éstas lo destruirían⁴.

Melanoma y vacuna: algunos matices claros y oscuros de la investigación

La historia de la vacunación frente al cáncer tiene una trayectoria tan larga como controvertida, dado que durante tiempo se ha basado en la promesa del vencimiento de la lucha contra el cáncer sin bases científicas sólidas. El descubrimiento de antígenos específicos para cada tumor y la observación de que la activación del sistema inmune ante algunas situaciones, como infecciones bacterianas, tenía efecto en la remisión de algunos tumores, despertó el interés y justifica la pertinencia de realización de estudios, que confieren más solidez a la evidencia disponible, sobre la vacunación (terapéutica) en el cáncer (en general) y en el melanoma (en particular).

No obstante hay que tener siempre prudencia respecto a las novedades y las promesas de las nuevas investigaciones. La evidencia disponible sobre datos experimentales del uso de la vacuna terapéutica (no preventiva) en el caso del melanoma se han obtenido con investigaciones orientadas a la búsqueda de resultados intermedios como es la potenciación del sistema inmunitario contra el tumor. Las respuestas clínicas a la vacuna del melanoma (resultados en salud) continúan siendo pobres, no existe ninguna vacuna con efectividad probada y probablemente el tratamiento del melanoma avanzado requiera el considerar un enfoque multimodal que incluya vacuna, estimuladores y otros factores dado que algunos obstáculos descubiertos en las investigaciones son el desconocimiento actual sobre qué papel tiene el microambiente del tumor o los mecanismos de evasión inmunológica desarrollados por éste, aunque ya se anuncie un nuevo escenario esperanzador (¿y lucrativo?) de vacunas personalizadas en melanoma⁵.

Bibliografía

- 1.- Petrovsky N. Unconventional Vaccines: Progress and Challenges. Review Article J Vaccines Vaccin 2013, 4: 186. doi: 10.4172/2157-7560.1000186.
- 2.- Ríos L et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. Actas Dermosifiliogr. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.02.003>
- 3.- Weyers W. The 'epidemic' of melanoma between under- and overdiagnosis. J Cutan Pathol 2012; 39: 9–16.
- 4.- Neagu M, Constantin C (2015). New Insights in Cutaneous Melanoma Immune-Therapy — Tackling Immune-Suppression and Specific Anti-Tumoral Response, Melanoma - Current Clinical Management and Future Therapeutics, Prof. Mandi Murph (Ed.), ISBN: 978-953-51-2036-0, InTech, DOI: 10.5772/59494.
- 5.- Carreno BM, Magrini V, Becker-hapak M, et al. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. Science. 2015 May 15;348(6236):803-8.

Bibliografía complementaria

1.- **Melanoma: el "lobo feroz" de la dermatología.** 13 de junio 2012. Dermapixel, 2011 [blog] [Consultado 1 noviembre 2015] Disponible: <http://www.dermapixel.com/2012/06/melanoma-el-lobo-feroz-de-la.html>

Blog docente con información sobre teoría y casos clínicos relacionados con dermatología.

2.- **Clinical Trials.gov** [Internet]. [Consultado 1 noviembre 2015] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>

Página web donde se pueden consultar datos sobre ensayos clínicos registrados que se están realizando en melanoma (507) y vacuna del melanoma (45).

3.- **Tran T, Burt D, Eapen L, Keller OR. Spontaneous regression of metastatic melanoma after inoculation with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine. Curr Oncol 2013 Jun;20(3):e270-e273.**

En este artículo se describe la historia de un paciente con melanoma metastásico que desarrolló una regresión del tumor como efecto secundario de una reacción a la vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina, planteando que pudiera tener repercusión la reacción febril tras la inoculación de DTPa.

4.- **Composition for targeting dendritic cells: US 8779107 B2.** [Consultado 10 noviembre 2015]. Disponible en: <https://www.google.com/patents/US8779107>

Ejemplo de una patente disponible de una vacuna compuesta por células dendríticas.

5.- **The David Cornfield Melanoma Fund (DCMF). "Dear 16-year-old Me"** [Video] [Consultado 14 de noviembre 2015] [5:03 minutos]. **Disponible en:** <https://www.youtube.com/watch?v=DI4e-XSwf2w>

Vídeo creado por la Asociación de Dermatología Canadiense donde se muestra el relato de pacientes que han sido diagnosticados de melanoma y han sido tratados. En el planteamiento de la información transmitida a la población sobre el cáncer suele jugar un papel importante el miedo y la responsabilidad individual en la prevención, llegando en ocasiones a crear una esperanza de un estado de ausencia de cualquier enfermedad simplificando algunas realidades como es el desconocimiento sobre algunos procesos de la enfermedad o limitaciones/resultados en las investigaciones que se llevan a cabo.