



Καρκίνος Πόσο έτοιμα είναι τα εμβόλια

Η τεχνολογία mRNA φαίνεται να επιταχύνει την έρευνα για την αντιμετώπιση νεοπλασιών, όπως του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη, των ωοθηκών, τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου και τον καρκίνο του πνεύμονα ■ Όλες οι τελευταίες εξελίξεις

Τα εμβόλια κατά του καρκίνου έχουν ανοίξει ένα ελπιδοφόρο κεφάλαιο στο πεδίο της θεραπείας με τις εξελίξεις να είναι συνεχείς. Η ιδέα σε καμία περίπτωση δεν είναι καινούργια, όμως η τεχνολογία mRNA φαίνεται να επιταχύνει την έρευνα για την αντιμετώπιση νεοπλασιών, όπως του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη, των ωοθηκών, τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου και τον καρκίνο του πνεύμονα.

Αναλυτικότερα και όπως τονίζουν σε άρθρο τους οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής (Νοσοκομείο Αλεξάνδρα) της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ Θάνος Δημόπουλος (καθηγητής Θεραπευτικής - Ογκολογίας - Αιματολογίας) και Μιχάλης Λιόντος (επίκουρος καθηγητής Θεραπευτικής Ογκολογίας), ενώ η χημειοθεραπεία αποτελεί ακόμη θεραπευτική επιλογή για τις περισσότερες νεοπλασίες, διαπιστώνουμε καθημερινά στην κλινική μας πράξη ότι ένας ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών λαμβάνουν μόνο στοχευόμενες θεραπείες ή συνδυασμούς ανοσοθεραπείας.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχει αυξηθεί η επιβίωση των ασθενών μας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι λιγότερες. Πραγματικά, η χρήση της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου αποτέλεσε μια επανάσταση καθώς για πρώτη φορά μπορέσαμε να προσφέρουμε μακροχρόνια ύφεση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Βέβαια, το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνεται στην ανοσοθεραπεία που χρησιμοποιούμε σήμερα, δηλαδή με τη μορφή

των μονοκλωνικών αντισωμάτων που κινητοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι του καρκίνου, δεν είναι μεγάλο.

Αυτό συμβαίνει λόγω της ετερογένειας του καρκίνου και των μηχανισμών αποφυγής του ανοσοποιητικού συστήματος που έχουν αναπτύξει τα καρκινικά κύτταρα. Το τελευταίο έχει ως συνέπεια αρκετά νεοπλασμάτα να θεωρούνται «ψυχρά», να μην επάγουν δηλαδή την ανάπτυξη ανοσολογικής απάντησης. Για τον λόγο αυτόν, η έρευνα έχει εστιαστεί εδώ και αρκετά χρόνια στην ανάπτυξη εμβολίων κατά του καρκίνου που θα επάγουν εξειδικευμένη ανοσολογική απάντηση έναντι των καρκινικών κυττάρων κάθε ασθενούς.

Η ιστορία

Η ιδέα των εμβολίων κατά του καρκίνου δεν είναι καινούργια και βασίζεται στην ικανότητα του ανοσοποιητικού μας συστήματος να αναγνωρίζει μεταλλαγμένες πρωτεΐνες του καρκινικού κυττάρου – είναι γνωστές ως νεοαντιγόνα – καταστρέφοντας τον καρκίνο. Στην πράξη βέβαια, η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ατελής ή καταστέλλεται από τον ίδιο τον καρκίνο με συνέπεια την εκδήλωση της νόσου. Τα εμβόλια λοιπόν έχουν ρόλο στη θεραπευτική του καρκίνου προσπαθώντας να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ηδη έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνολογίες εμβολίων (πρωτεϊνικά, DNA, δενδριτικά) χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία. Μάλιστα την προηγούμενη δεκαετία είχε λά-

βει έγκριση δενδριτικό εμβόλιο για τον καρκίνο του προστάτη, αλλά η κλινική χρήση του ήταν εξαιρετικά περιορισμένη λόγω του δύσκολου μηχανισμού παραγωγής του και της μικρής αποτελεσματικότητάς του.

Τα τελευταία χρόνια, η τεχνολογία mRNA έχει δώσει νέα ώθηση στις προσπάθειες δημιουργίας θεραπευτικών εμβολίων για τον καρκίνο. Το mRNA είναι το μόριο που διαβάζουν τα κύτταρά μας για να παραγάγουν πρωτεΐνες, και άρα μπορούμε να συνθέσουμε εύκολα και γρήγορα όποιο αντιγόνο επιθυμούμε και να στρέψουμε το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι του καρκίνου. Προφανώς, υπήρχαν τεχνικά προβλήματα που απέτρεπαν την κλινική εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας. Όμως, η χρήση των εμβολίων mRNA κατά τις Covid-19 απέδειξε ότι πλέον η τεχνολογία αυτή είναι ώριμη για την κλινική πράξη και μπορεί να βρει εφαρμογή σε κάθε είδος καρκίνου.

Δύο κατηγορίες

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες mRNA εμβολίων για τον καρκίνο που αναπτύσσονται αυτή τη στιγμή.

Η πρώτη αφορά εξαστοιμημένα εμβόλια που αναπτύσσονται ειδικά για τα καρκινικά νεοαντιγόνα που έχει ο κάθε ασθενής. Τα εμβόλια αυτά δημιουργούνται αφού γίνει πρώτα βιοψία του όγκου και ενδελεχής ανάλυση του γονιδιώματός του. Με τη χρήση αλγορίθμων προβλέπεται ποιες αλληλουχίες του γονιδιώματος του όγκου μπορούν να δράσουν ως νεοαντιγόνα και να διεγείρουν ανοσολογική απάντηση. Αυτές οι αλληλουχίες εισάγονται



στον οργανισμό με τη χρήση mRNA εμβολίων.

Η δεύτερη κατηγορία αφορά ειδικά mRNA εμβόλια για συγκεκριμένες μεταλλάξεις που διαπιστώνονται συχνά σε νεοπλασμάτα και είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογική απάντηση. Η κατηγορία αυτή των εμβολίων είναι προφανές ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα για όλους τους ασθενείς που από τον μοριακό έλεγχο της νόσου θα αναγνωρισθεί η παρουσία της συγκεκριμένης μετάλλαξης.

Ηδη μια σειρά κλινικών μελετών έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα από τη χρήση mRNA εμβολίων στον καρκίνο.

Οι μελέτες

Η πρώτη μελέτη που έδειξε αποτελεσματικότητα αφορούσε εξατομικευμένο εμβόλιο mRNA για τον καρκίνο του παγκρέατος. Ήταν μια φάσης I μελέτη για ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος και τοπική νόσο για την οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση. Η μελέτη απέδειξε ότι ένα εξατομικευμένο για κάθε ασθενή mRNA εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί στους ασθενείς εντός 9 εβδομάδων από το χειρουργείο. Για την ανάπτυξη των εμβολίων, οι ερευνητές ανέλυσαν το DNA του όγκου από τα χειρουργικά παρασκευάσματα των ασθενών, προσδιόρισαν τα πιθανά νεοαντιγόνα τους με τη χρήση αλγορίθμων και παρασκεύασαν mRNA εμβόλια με έως 20 διαφορετικές αλληλουχίες. Δεν διαπιστώθηκαν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση του εμβολίου. Πα-

ρότι από μια τέτοια πρόωπη μελέτη δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα αποτελεσματικότητας, είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι οι μισοί ασθενείς ανέπτυξαν ανοσολογική απάντηση στο εμβόλιο και αυτή διατηρούνταν έως και 2 χρόνια. Κανείς από τους 8 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο εμβόλιο δεν υποτροπίασε έπειτα από 18 μήνες παρακολούθησης σε αντίθεση με όσους δεν εμφάνισαν ανοσολογική απάντηση και οι οποίοι υποτροπίασαν σε διάστημα 13 μηνών.

Σε πιο προχωρημένη φάση κλινικής ανάπτυξης βρίσκεται και ένα άλλο εξατομικευμένο εμβόλιο mRNA (mRNA-4157) που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία. Το εμβόλιο αυτό δοκιμάστηκε μαζί με ανοσοθεραπεία σε μια φάσης II μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III/IV το οποίο είχε πλήρως εξααιρεθεί. Στο πλαίσιο της μελέτης, ο συνδυασμός του εμβολίου mRNA-4157 με την πεμπρολιζουμάμη μείωσε κατά 44% τον κίνδυνο θανάτου ή υποτροπής της νόσου έναντι της καθιερωμένης αγωγής. Με βάση τα αποτελέσματα, ο συνδυασμός αυτός δοκιμάζεται σε φάσης III μελέτη και είναι πιθανό ότι η συγκεκριμένη πρακτική θα αποτελέσει τη βάση θεραπευτικής αντιμε-

Σύμφωνα με τους έλληνες ειδικούς, η χρήση των θεραπευτικών εμβολίων για τον καρκίνο πολύ σύντομα θα αποτελέσει ένα νέο όπλο στην αντιμετώπιση της νόσου

τώπισης και σε άλλα νεοπλασμάτα.

Κλινικά δεδομένα έχουν αρχίσει επίσης να αθροίζονται από πρώιμες μελέτες για mRNA εμβόλια που φέρουν προκαθορισμένες για όλους τους ασθενείς αλληλουχίες. Τέτοια εμβόλια δοκιμάζονται στο μελάνωμα και περιέχουν αλληλουχίες για 4 διαφορετικές πρωτεΐνες. Η φάσης I μελέτη αυτού του εμβολίου κατέδειξε την ασφάλειά του καθώς και αποτελεσματικότητα και πλέον δοκιμάζεται σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που έχουν υποτροπιάσει ενώ ελάμβαναν ανοσοθεραπεία. Αντίστοιχα εμβόλια με προκαθορισμένες αλληλουχίες mRNA μελετώνται στον καρκίνο του προστάτη, των ωοθηκών, τον καρκίνο κεφαλής τραχήλου και τον καρκίνο του πνεύμονα.

Τέλος, έχει σημασία να τονιστεί ότι και άλλες τεχνολογίες δημιουργίας θεραπευτικών εμβολίων κατά του καρκίνου έχουν δείξει ενδιαφέροντα αποτελέσματα τα τελευταία χρόνια.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν, σύμφωνα με τους έλληνες ειδικούς, ότι η χρήση των θεραπευτικών εμβολίων για τον καρκίνο πολύ σύντομα θα αποτελέσει ένα νέο όπλο στην αντιμετώπιση της νόσου. Τα αποτελέσματα φαίνονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τα mRNA εμβόλια σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία και κυρίως για τους ασθενείς που έχουν εξαίρεση χειρουργική νόσο. Η εξέλιξη βέβαια της τεχνολογίας δημιουργεί την ελπίδα ότι και άλλες μορφές εμβολίων μπορεί να έχουν όφελος σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών.

