

18.Aprile

Vaccini personalizzati nella terapia del melanoma

In ogni cosa la sua misura

Est modus in rebus

Tito Maccio Plauto

Un nuovo vaccino contro il cancro su misura per i cambiamenti genetici nel tumore di una persona si sta dimostrando promettente in clinica. In uno studio su circa **150 persone** che hanno subito un intervento chirurgico per il melanoma, coloro che avevano ricevuto un vaccino personalizzato insieme a un farmaco immunoterapico avevano maggiori probabilità di rimanere liberi dal cancro 18 mesi dopo rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto il vaccino.

I risultati, riportati ieri nel corso della riunione annuale dell'**Associazione americana per la ricerca sul cancro (AACR)**

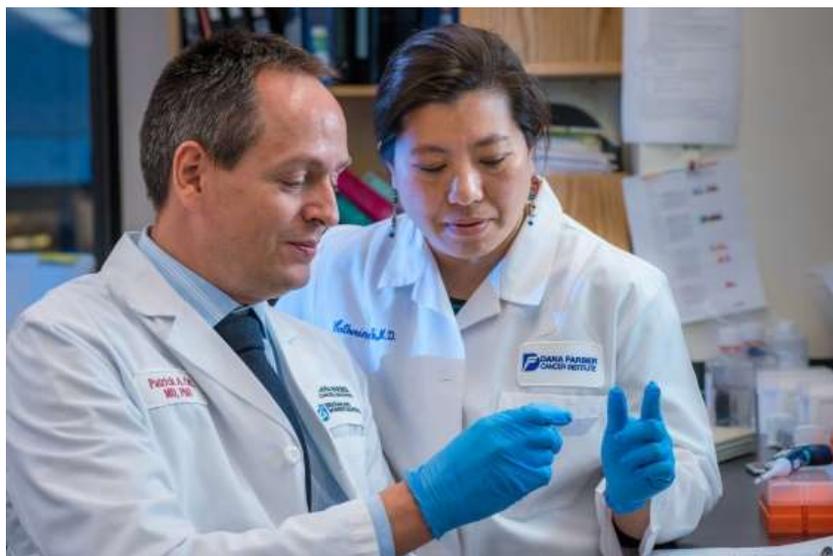


offrono la prima prova convincente che un vaccino progettato per colpire le mutazioni all'interno del tumore di un paziente può impedirne la ricrescita. Sarebbe una pietra miliare per il campo dei vaccini contro il cancro, che ha lottato per decenni per mostrare risultati. Potrebbe anche aggiungersi a un crescente arsenale di farmaci, noti come immunoterapie, che sfruttano il sistema immunitario per combattere il cancro.

I vaccini contro il cancro mirano a insegnare alle **cellule T** del sistema immunitario ad attaccare un tumore esponendole a una proteina, o antigene, che fuoriesce da una cellula tumorale. Ma la maggior parte dei vaccini finora non ha funzionato bene perché gli stessi antigeni trovati sui tumori compaiono anche sulle cellule normali.

All'inizio degli anni 2010, quando i costi del *sequenziamento* del DNA sono diminuiti, alcuni scienziati si sono invece rivolti al *sequenziamento delle mutazioni* nel tumore di un paziente, creando quindi un vaccino per fornire alcune delle corrispondenti proteine mutate, note come **neoantigeni**, che si trovano solo sulle cellule tumorali .

Diversi lavori pubblicati dal 2015 dal team di **Ott Patrik** della *Harvard Medical School, Boston*,



hanno dimostrato che i vaccini neoantigeni possono stimolare le **cellule T specifiche** del vaccino in pazienti con tumori solidi come melanoma, colon, polmone e cancro al cervello e, almeno nel melanoma, possono frenare la crescita del **cancro**.

Ott PA et al . An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. Nature. 2017 Jul 13;547(7662):217-221.

Per dimostrarlo in modo più definitivo, **Merck e Moderna** hanno condotto uno studio randomizzato su pazienti con **melanoma avanzato** che si era diffuso ai linfonodi e talvolta ad altri siti, ma che era stato rimosso chirurgicamente.

Tutti hanno ricevuto un tipo di farmaco, noto come *inibitore del checkpoint*, che impedisce a una proteina cruciale di consentire ai tumori di eludere le cellule T.

Due terzi hanno anche ricevuto infusioni di vaccino **ogni 3 settimane per circa 4 mesi**. Come il vaccino COVID-19 di Moderna, il vaccino contro il cancro ha consegnato l'**RNA messaggero (mRNA)** avvolto in nanoparticelle lipidiche nelle cellule, istruendole a produrre una proteina, in questo caso fino a 34 neoantigeni tumorali per paziente.

Nel dicembre 2022, le aziende hanno riferito **che i pazienti che ricevevano il vaccino avevano il 44% in meno di probabilità di morire o di avere una recidiva del cancro.**

Il candidato, indicato come mRNA-4157/V940, è una terapia mRNA personalizzata adattata ai neoantigeni trovati nel tumore di un paziente. L'approccio è una svolta sui vaccini contro il cancro che si sono esplosi negli anni 2010. Analizzando il tumore di un paziente, identificando l'mRNA che può innescare una risposta immunitaria e racchiudendo le molecole in nanoparticelle lipidiche, le aziende sperano di ottenere risultati migliori.

Merck e Moderna hanno fornito prove cliniche che l'approccio funziona. I ricercatori hanno arruolato 157 persone con melanoma in stadio 3 o 4 nello studio di fase 2b in aperto per ricevere mRNA-4157 e Keytruda o solo l'inibitore del checkpoint dopo la resezione chirurgica completa.

L'aggiunta di mRNA-4157 ha ridotto il rischio di recidiva o morte del 44% rispetto al solo Keytruda. La scoperta, che i partner hanno salutato come la prima dimostrazione di efficacia per un trattamento del cancro mRNA in uno studio clinico randomizzato, getta le basi per il passaggio alla fase 3 e l'espansione in altri tipi di cancro.

Alla riunione dell'**AACR**, i collaboratori accademici hanno condiviso maggiori dettagli : **84 su 107**, o il **79%**, erano ancora in remissione *dopo 18 mesi*, rispetto a solo **31 su 50** (62%) pazienti che hanno ricevuto solo l'inibitore del checkpoint.

Jeffrey Weber del *Perlmutter Cancer Center della NYU Langone*, il principale investigatore del processo ritiene che questi dati siano più che incoraggianti .



il principale investigatore del processo ritiene che questi dati siano più che incoraggianti . È anche incoraggiante che il vaccino abbia funzionato indipendentemente dal numero di mutazioni del melanoma della persona aveva, suggerendo che potrebbe funzionare per i tipi di cancro con meno mutazioni. Con meno per distinguerli dalle cellule normali, tali tumori tendono a resistere ai farmaci immunoterapici.

Uno studio più ampio che inizierà entro la fine dell'anno mira a confermare questi risultati e rivelare se il vaccino prolunga la vita dei pazienti, misure che potrebbero incoraggiare le autorità di regolamentazione ad approvarlo. **Weber** afferma che questi dati saranno riportati nei documenti che il team sta inviando alle riviste.

Anche altre aziende stanno testando i vaccini neoantigeni in studi randomizzati.



BioNTech e Genentech prevedono di riportare i primi risultati quest'anno per un vaccino *mRNA* neoantigenico per il melanoma metastatico che non può essere rimosso chirurgicamente, una sfida più difficile in parte perché i pazienti hanno un sistema immunitario indebolito.

Gritstone bio sta testando un vaccino **mRNA neoantigenico** contro il cancro al colon metastatico; per potenziare la risposta immunitaria, viene combinato con un virus modificato che trasporta i neoantigeni. Il team di **Gritstone**



ha riferito su Nature Medicine nell'agosto 2022 che in diversi pazienti affetti da cancro, ciò ha provocato "un numero molto significativo di cellule T.

Palmer CD et al. Individualized, heterologous chimpanzee adenovirus and self-amplifying mRNA neoantigen vaccine for advanced metastatic solid tumors: phase 1 trial interim results. Nat Med. 2022 Aug;28(8):1619-1629.

Uno degli studi più intriganti finora ha testato un vaccino neoantigenico BioNTech e Genentech per il cancro al pancreas.

Il team coordinato da **Vinod Balachandran** del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. Ha riferito la scorsa estate che otto dei 16 pazienti trattati avevano risposte delle **cellule T** al vaccino ed erano ancora liberi dal cancro fino a 2,5 anni dopo. Gli altri otto non hanno mostrato una risposta immunitaria e sei hanno avuto una ricaduta entro 18 mesi. Le aziende prevedono di lanciare quest'anno una sperimentazione randomizzata di quel vaccino per il cancro al pancreas.



Phase I trial of adjuvant autogene cevumeran, an individualized mRNA neoantigen vaccine, for pancreatic ductal adenocarcinoma.

Poiché le cellule tumorali del pancreas hanno poche mutazioni, si potrebbe pensare che sia l'ultimo tipo di tumore per cui un vaccino neoantigenico funzionerebbe.

Vinod Balachandran che presenterà domani tutti i dettagli all'ACR e successivamente in un in stampa.

18 Aprile 2022

BUONA PASQUETTA !

Glossario pandemico essenziale (E-F-G-H-I)

ENDOTELITE

Sebbene SARS-CoV-1 sia più virulento sulla base di studi in vitro in termini di replicazione e danno cellulare, SARS-CoV-2 sembra unico nel causare endoteliite come evidente dalle particelle virali nei vasi vascolari endotelio mediante microscopia elettronica I marcatori endoteliali solubili come il livello di angiopoietina-2 sono correlati positivamente con la gravità del COVID-19 Inoltre, l'endoteliite aumenta la propensione al tromboembolismo e al coinvolgimento multisistemico nei pazienti con COVID-19. EPILOGO I coronavirus emergenti dagli animali hanno causato la SARS nel 2002-2003, la MERS nel 2012 e il COVID-19 nel 2019. Questi virus hanno probabilmente avuto origine nei pipistrelli e sono passati attraverso mammiferi selvatici intermedi prima di saltare negli esseri umani. Abbiamo previsto nel 2007 che "la presenza di un grande serbatoio di virus simili a SARS-CoV nei pipistrelli a ferro di cavallo, insieme alla cultura del consumo di mammiferi esotici nel sud della Cina, è una bomba a orologeria. La possibilità del riemergere della SARS e di altri nuovi virus da animali o laboratori e quindi la necessità di preparazione non dovrebbe essere ignorata" Il trasferimento di SARS-CoV-2 dagli animali all'uomo sembra essere avvenuto nel 2019. Ma a differenza degli altri due coronavirus altamente patogeni, il SARS-CoV-2 altamente trasmissibile è in grado di travolgere il sistema sanitario, infliggere morbilità psico-fisiche e mortalità e interrompere le nostre attività socioeconomiche. È necessario eseguire una sorveglianza animale più ampia e prolungata per i nuovi coronavirus, il monitoraggio della loro evoluzione e la valutazione del rischio di salto di specie per comprendere l'origine di SARS-CoV-2, l'ospite animale intermedio, e per prepararsi alla prossima epidemia. Le funzioni di molti NSP e ORF di SARS-CoV-2 e i loro ruoli nel ciclo di vita virale e nella patogenesi sono ancora incerti. A differenza della SARS che di solito è abbastanza sintomatica, i meccanismi virali e immunologici alla base dei sintomi generalmente più lievi o della mancanza di sintomi in COVID-19 richiedono ulteriori indagini. I tipi di campioni e test che possono fornire una diagnosi rapida, poco costosa e accurata richiedono ancora più ricerca e sviluppo. Con il picco precoce della carica virale, qualsiasi strategia antivirale efficace deve essere in grado di sopprimere bruscamente la carica virale e accoppiata con agenti immunomodulatori al fine di migliorare l'esito clinico. Un attento monitoraggio delle varianti virali con maggiore virulenza, trasmissibilità e resistenza ad antivirali, anticorpi o vaccini è importante per combattere questa pandemia. La durata della protezione mediante infezione naturale o vaccinazione e il relativo contributo alla protezione mediante anticorpi neutralizzanti o l'immunità cellulo-mediata sono ancora incerti. Comprendere l'importanza relativa della trasmissione per goccioline, aerosol, contatto e ingestione orale fornirebbe ulteriori prove a sostegno delle raccomandazioni sulle misure di controllo delle infezioni e sugli standard di biosicurezza dei mercati. Maschere filtranti, protezioni per gli occhi, guanti e camici riutilizzabili, autodisinfettabili e personalizzati dovrebbero essere sviluppati come componenti essenziali di un kit di combattimento ecologico per l'epidemia per tutti nel villaggio globale. È necessario fare molto più lavoro da parte di una rete di sorveglianza globale in tempo reale altamente coordinata per vincere questa guerra contro COVID19 e ulteriori epidemie emergenti. protezioni per gli occhi, guanti e camici dovrebbero essere sviluppati come componenti essenziali di un kit di lotta contro l'epidemia rispettoso dell'ambiente per tutti nel villaggio globale. È necessario fare molto più lavoro da parte di una rete di sorveglianza globale in tempo reale altamente coordinata per vincere questa guerra contro COVID19 e ulteriori epidemie emergenti. protezioni per gli occhi, guanti e camici dovrebbero essere sviluppati come componenti essenziali di un kit di lotta contro l'epidemia rispettoso dell'ambiente per tutti nel villaggio globale. È necessario fare molto più lavoro da parte di una rete di sorveglianza globale in tempo reale altamente coordinata per vincere questa guerra contro COVID19 e ulteriori epidemie emergenti. F

FARMACI CLINICAMENTE APPROVATI (trattamento)

Ulteriori studi terapeutici sono ancora in corso o sono in programma per accertare l'efficacia clinica di farmaci clinicamente approvati scoperti in studi di riutilizzo di farmaci come ivermectina, umifenovir, favipiravir, camostat, nafamostat, teicoplanina e composti di bismuto .Sebbene gli antivirali attualmente disponibili non abbiano dimostrato benefici in termini di sopravvivenza, è stato dimostrato che diversi immunomodulatori migliorano la sopravvivenza. È stato dimostrato che il desametasone riduce la mortalità

di circa il 30% nei pazienti che richiedono un'integrazione di ossigeno. Baricitinib, un inibitore della Janus chinasi, ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza nei pazienti trattati con remdesivir, con un rapporto di rischio di morte di 0,65. Sono stati riportati risultati contrastanti o preliminarmente positivi riguardo all'uso della famotidina, antagonista del recettore 2 dell'istamina, della vitamina D, dell'inibitore dell'IL6 tocilizumab e della colchicina. La fluvoxamina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina con alta affinità per il recettore σ -1 sembrava prevenire il deterioramento clinico quando somministrata come trattamento precoce per il COVID-19 lieve. Uno studio randomizzato in aperto ha mostrato che i pazienti trattati con fattore stimolante le colonie di granulociti umani ricombinanti hanno un minor rischio di progressione verso sindrome da distress respiratorio acuto, sepsi o shock settico. Sono in discussione ulteriori approcci terapeutici che possono includere la manipolazione del complemento, la funzione di intrappolamento dei neutrofili e la funzione del TNF. Sono necessari studi di trattamento di controllo randomizzati più definitivi per confermare l'utilità di questi immunomodulatori. Nonostante il supporto respiratorio mediante ventilazione non invasiva mediante pressione positiva bilivello delle vie aeree o pressione positiva continua delle vie aeree, alcuni pazienti continueranno a deteriorarsi e necessiteranno di intubazione e ventilazione meccanica. In coloro che hanno fallito la pressione espiratoria positiva e la ventilazione prona, l'ossigenazione extracorporea della membrana è l'ultimo passo per supportare il paziente fino al recupero spontaneo.

FILOGENESI (Analisi filogenetica dell'intero genoma) mostra diversi cladi di SARS-CoV-2. L'albero è stato costruito con il metodo della massima verosimiglianza con il modello di sostituzione più adatto TIM2+F + I utilizzando IQTree2. I valori Bootstrap sono stati calcolati da 500 alberi. Vengono visualizzate le informazioni sul Clade dedotte dal lignaggio Nextstrain o Pango.

FILOGENETICO (albero) Albero filogenetico dell'intero genoma dei betacoronavirus. L'albero è stato costruito con il metodo della massima verosimiglianza con il modello di sostituzione più adatto GTR + F+R5 utilizzando IQTree2. I valori Bootstrap sono stati calcolati da 500 alberi. SARS-CoV-2 sono evidenziati in rosso. Il coronavirus umano 229E (NC_002645) è stato utilizzato come outgroup.

FENOTIPO CLINICO GENERALE Il fenotipo clinico generale di COVID-19 è determinato dal grado di controllo precoce della carica virale da parte delle risposte immunitarie innate e adattative, dal danno infiammatorio e apoptotico delle cellule innescato dal carico del virus, dalla riserva funzionale degli organi colpiti e dal sistema compensatorio, potere rigenerativo o riparativo dei tessuti ospiti.

FOCOLAI (infezione) Ci sono stati diversi focolai di infezione da SARS-CoV-2 tra gli allevamenti di visoni in Europa. Sono state identificate infezioni umane associate ai visoni. Un lignaggio unico è stato trovato in questi casi umani associati al visone dalla Danimarca, comprese 4 mutazioni nella proteina S (Δ 69-70, Y453F, I692 V, M1229I). Y453 ha dimostrato di essere coinvolto nel legame del recettore. L'indagine preliminare con 9 campioni di siero convalescenti COVID-19 ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del titolo anticorpale neutralizzante GISAID (clade). Il clade GISAID è attualmente diviso in S, L e V e diversi clade portatori della mutazione D614G (G, GH, GR, GV) e O. (Vai a nomenclatura) H HK1 (lignaggio) è il lignaggio predominante trovato durante il picco dell'estate 2020 a Hong Kong. H69 (delezione) nella proteina S NTD è stata riportata in un paziente con deplezione di cellule B che può essere correlata alla selezione mediante terapia con plasma convalescente. Inoltre, il fallimento di remdesivir con mutazione D484Y a RNA-polimerasi dipendente dall'RNA è stato riportato anche in un paziente immunodeficiente a cellule B con spargimento di SARS-CoV-2 protratto.

IMMUNOCOMPROMESSI (individui) La diffusione a lungo termine di SARS-CoV-2 negli individui immunocompromessi con ipogammaglobulinemia acquisita può portare a una lunga durata della diffusione del virus e a una maggiore diversità genetica con un ricambio continuo delle specie virali dominanti durante il corso dell'infezione.

IMMUNITA' ADATTATIVA UMORALE Per la risposta immunitaria adattativa umorale, la maggior parte dei pazienti guariti sviluppa una risposta IgA, IgG e IgM specifica per SARS-CoV-2 non solo contro S (incluso RBD) e N, ma anche altre proteine non strutturali. Il picco di risposta anticorpale compare a circa 1 mese ed

è più alto tra i pazienti con malattia più grave. La maggior parte degli studi ha mostrato un declino statico o lento della risposta anticorpale neutralizzante e IgG dopo pochi mesi mentre IgA e IgM diminuiscono più rapidamente. Uno studio ha stimato che l'emivita della proteina S IgG fosse di 140 giorni. In particolare, alcuni pazienti che si sono ripresi rapidamente hanno mostrato titoli crescenti nel tempo. I livelli di IgG e IgM nella saliva sono correlati a quelli del siero. C'è anche una differenza nella risposta anticorpale tra adulti e bambini. Mentre gli adulti sviluppano ugualmente bene anticorpi contro le proteine N e S, i bambini hanno una risposta anticorpale anti-S più forte rispetto agli anticorpi anti-N. I linfociti B di memoria S-specifici hanno mostrato un aumento dell'abbondanza nel tempo, suggerendo che i pazienti possono sviluppare una rapida risposta anticorpale durante la reinfezione, come si è visto nel nostro caso di reinfezione precedentemente riportato.

IMMUNITA' ADATTATIVA CELLULO-MEDIATA Per l'immunità adattativa cellulo-mediata, SARS-CoV-2 porta alla linfopenia delle cellule T e al deterioramento funzionale delle cellule T CD4+ e CD8+ durante la fase acuta. I linfociti T totali CD4+ e CD8+ sono ridotti sia nelle malattie lievi che gravi, ma particolarmente inferiori nei casi gravi. Le cellule T CD4+ e CD8+ specifiche per SARS-CoV-2 possono essere rilevate in circa il 50% dei pazienti durante il periodo acuto e nell'80% dei pazienti nella fase di convalescenza. Lo sviluppo della risposta specifica delle cellule T SARS-CoV-2 è compromesso tra i pazienti con COVID-19 grave. C'è una maggiore frequenza di memoria CD4 rispetto alle risposte dei linfociti T CD8 contro N e RBD. Le risposte delle cellule T di memoria CD8+ specifiche per SARS-CoV-2 sono dirette principalmente alle proteine S e M, specialmente tra coloro che si sono ripresi da COVID-19 grave. I livelli di cellule TH 17 erano elevati tra i casi gravi. La frequenza delle cellule T helper follicolari durante la fase di convalescenza è maggiore tra i pazienti con malattia grave rispetto a quelli con malattia più lieve, che è correlata al titolo anticorpale neutralizzante.

IMMUNITA' SPECIFICA LINFOCITARIA L'immunità specifica dei linfociti T SARS-CoV-2 può essere trovata anche nell'83% degli individui non COVID-19, il che può suggerire un'immunità dei linfociti T cross-reattiva che può o meno essere protettiva. I linfociti T CD4+ di memoria preesistenti sono cross-reattivi per SARS-CoV-2 e altri coronavirus stagionali. I linfociti T specifici per SARS-CoV-2 (CD4+, CD8+) sono diminuiti con emivite di 3-5 mesi.

INFETTIVITA' (emivita) L'emivita dell'infettività SARS-CoV-2 era di 1,7–2,7 giorni a 20°C, che si riduce a poche ore a 40°C. Alla massima carica virale escreta dai pazienti infetti, le particelle virali sono rimaste vitali fino a 28 giorni a 20°C su superfici comuni come vetro, acciaio inossidabile e banconote polimeriche. L'umidità relativa influisce anche sul tasso di decadimento virale, che era più rapido con un'umidità relativa del 65% e più lento con un'umidità inferiore (40%) o superiore (75%). Sono state ipotizzate altre vie di trasmissione, tra cui oro-fecale e il contatto con vari fluidi corporei tra cui urina, lacrime e latte materno. Infatti, l'inoculazione orale SARS-CoV-2 può stabilire un'infezione respiratoria subclinica con diffusione del virus nel modello di criceto. La trasmissione umana verticale o perinatale dalla madre ai bambini è rara ma possibile. Sono state segnalate trasmissioni verticali in grattacieli da parte di aerosol fecali attraverso l'effetto camino, l'effetto scia e perdite minori nelle acque reflue, nei tubi di sfiato o nei pozzi di luce. Tuttavia, il significato di queste vie di trasmissione alternative nella guida dell'epidemia comunitaria non è ancora chiaro.

INCUBAZIONE Il periodo medio di incubazione dell'infezione da SARS-CoV-2 era di 4,0–5,2 giorni ed è stato riportato un periodo di incubazione superiore a 14 giorni. Durante la fase iniziale della pandemia, l'intervallo seriale medio era di 4,0–7,5 giorni, il tempo di raddoppio dell'epidemia era di 6,5–7,4 giorni e il numero riproduttivo di base altamente dipendente dal contesto RO era 2,2–2,7. Ma stimando R con precisione è difficile a causa della percentuale sostanziale di casi non rilevati e delle diverse politiche di test.

CONTINUA...