



## Εμβόλιο mRNA: Η νέα προσέγγιση στη θεραπεία του μελανώματος

Γεωργία Σκαραφίγκα, Αλέξανδρος Στρατηγός

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

## mRNA cancer vaccine: A new therapeutic strategy for melanoma treatment

Georgia Skarafigka, Alexandros Stratigos

A' University Dermatology Clinic, "Andreas Syggros" Hospital, School of Medicine, E.K.P.A.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** mRNA εμβόλια, μελάνωμα, ανοσοθεραπεία, αναστολείς σημείων ελέγχου

**KEYWORDS:** mRNA vaccine, melanoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors

Το μελάνωμα αποτελεί την πιο σοβαρή και επιθετική μορφή καρκίνου του δέρματος. Δημιουργείται από τα μελανοκύτταρα που εντοπίζονται στην κατώτερη στιβάδα της επιδερμίδας και παράγουν μελανίνη, τη χρωστική ουσία που είναι υπεύθυνη για το χρώμα του δέρματός μας.

Στην Ελλάδα, μόνο το 2020, καταγράφηκαν 1.313 νέες περιπτώσεις, αριθμός που φαίνεται να αντιπροσωπεύει το 4% όλων των νέων διαγνώσεων καρκίνου. Επιπλέον, στο μελάνωμα αποδίδεται το 1,3% όλων των θανάτων που οφείλονται σε νεοπλασίες. Παρατηρείται δε σημαντική αύξηση των περιστατικών μελανώματος τα τελευταία χρόνια, γεγονός που δικαιολογείται λόγω της βελτίωσης των διαγνωστικών μεθόδων, της εξέλιξης της δερματοσκόπησης, καθώς και της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης των ασθενών. Ωστόσο, η πρόγνωση για το τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μελάνωμα παραμένει πτωχή, με μεγαλύτερη απειλή αυτή της ταχείας διασποράς του σε απομακρυσμένα όργανα με αδυναμία ελέγχου του νεοπλάσματος.

Σήμερα, υπάρχουν πολλές διαθέσιμες θεραπείες όπως η χειρουργική αντιμετώπιση, η κλασική χημειοθεραπεία, η στοχεύουσα θεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, από τις οποίες επιλέγουμε ανάλογα με το στάδιο του μελανώματος. Ειδικά η ανοσοθεραπεία αποτελεί κορυφαία επιστημονική ανακάλυψη των τελευταίων δεκαετιών στην αντιμετώπιση σοβαρών μορφών καρκίνου με θεαματικό αντίκτυπο και στους ασθενείς με μελάνωμα. Πιο συγκεκριμένα, μέσω των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (Checkpoint Inhibitors: Ipilimumab, Nivolumab και Pembrolizumab), επιτυγχάνεται αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης για τους ασθενείς, ανεξαρτήτως ύπαρξης μετάλλαξης του γονιδίου BRAF.

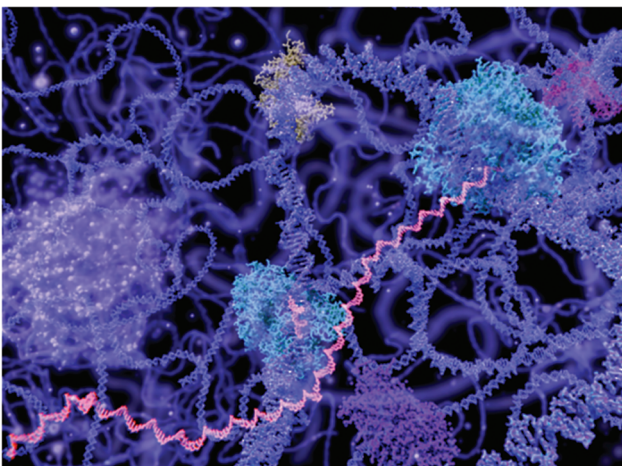
Σημαντική πρόοδος διεξάγεται ως προς την κατεύθυνση καινοτόμων θεραπειών που δρουν συνδυαστικά με ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως η τεχνολογία των mRNA εμβολίων. Η τεχνολογία του αγγελιοφόρου RNA αποδείχθηκε κρίσιμη στη μάχη κατά της πανδημίας της COVID-19 και θεωρείται πολλά υποσχό-

μενη στη μάχη εναντίον πολλών άλλων ασθενειών. Βασιζόμενοι στην καινοτομία που αναπτύχθηκε από τους καθηγητές Drew Weissman και Katalin Kariko, οι οποίοι έλαβαν το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας 2023 για τη συμβολή τους στην αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19, οι ερευνητές έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στη δημιουργία εμβολίου κατά του μελανώματος.

Η πρωτοπορία της συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης έγκειται στο γεγονός ότι σε αντίθεση με τα υπόλοιπα εμβόλια που χορηγούνται για πολλαπλές λοιμώξεις, η τεχνολογία mRNA εμβολίων στοχεύει στη θεραπεία του νοσήματος και όχι στην πρόληψη. Τα mRNA εμβόλια στηρίζονται στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στα υπάρχοντα καρκινικά κύτταρα μέσω της χρήσης αντιγόνων του όγκου.

Το μελάνωμα θεωρείται ένα από τα κατεξοχήν ανοσογονικά νεοπλάσματα, καθώς η αλληλεπίδραση των μελανοκυττάρων με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, επηρεάζει σημαντικά το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και το μεταστατικό δυναμικό του μελανώματος. Τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα που διηθούν το μικροπεριβάλλον του όγκου καθώς και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killer Cells), είναι αυτά που αναγνωρίζουν και θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα του μελανώματος. Η ενεργοποίησή τους, ωστόσο, εξαρτάται άμεσα από τα δενδριτικά κύτταρα, έναν ιδιαίτερο τύπο ιστικών μακροφάγων με ακτινωτές προσεκβολές, που δύνανται να φαγοκυτταρώνουν και να εκθέτουν στην επιφάνειά τους τα νεοπλασματικά αντιγόνα.

Το μελάνωμα αποτελεί εξαιρετικό στόχο για τα αντικαρκινικά εμβόλια λόγω του ότι είναι ένα από τα νε-



**ΕΙΚΟΝΑ 1** | Το αγγελιαφόρο mRNA (ροζ) μετατρέπει το DNA στις πρωτεΐνες που απαιτούνται για κάθε κυτταρική δραστηριότητα.

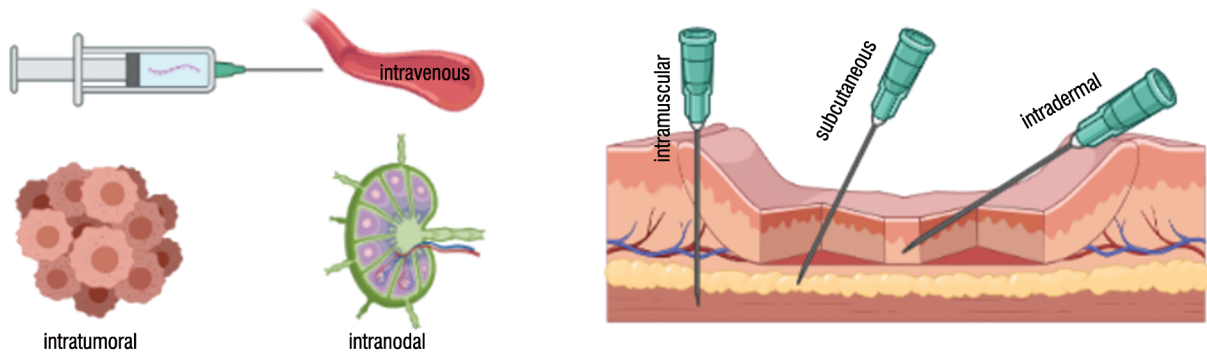
οπλάσματα με τον υψηλότερο επιπολασμό μεταλλάξεων (TMB-Tumor Mutation Burden). Επιπλέον, όγκοι με υψηλό TMB χαρακτηρίζονται από υψηλή λεμφοκυτταρική διήθηση στο μικροπεριβάλλον τους, γεγονός στο οποίο αποδίδεται η καλή ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία.

Χαρακτηριστικά, το μελάνωμα, όπως και άλλα κακοήγη νεοπλάσματα, διαθέτουν μια ποικιλία μοναδικών, πρωτότυπων αντιγόνων, που οφείλονται στις μεταλλάξεις του γενετικού τους υλικού, και ονομάζονται νεοαντιγόνα.

Αυτά τα νεοαντιγόνα, στα οποία στοχεύουν τα εμβόλια, διαχωρίζουν τα καρκινικά από τα αντίστοιχα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού. Παρότι φαίνεται να συνυπάρχει μερική αλληλοεπικάλυψη κατά την έκφρασή τους, ο όγκος καθίσταται διαφορετικός και αναγνωρίσιμος. Ο μηχανισμός των εμβολίων στηρίζεται στην «εκπαίδευση» του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή να στοχεύει τα νεοαντιγόνα του εκάστοτε όγκου και να επιτίθεται στα καρκινικά κύτταρα. Τα εμβόλια mRNA μεσολαβούν στην παρουσίαση των νεοαντιγόνων, καθώς ενσωματώνονται από τα δενδρικά κύτταρα, τα οποία κατά συνέπεια εκφράζουν τα κωδικοποιημένα από το εμβόλιο καρκινικά αντιγόνα στην επιφάνειά τους, επάγοντας έτσι τα κυτταροτοξικά CD8+, καθώς και την ενεργοποίηση βοηθητικών κυττάρων CD4+ κυττάρων.

Ακόμα περισσότερο, τα δενδριτικά κύτταρα που εκθέτουν στην επιφάνειά τους τα νεοαντιγόνα, ταξιθεύουν ως τους περιοχικούς λεμφαδένες, όπου μπορούν να αφυπνίσουν και να εκπαιδεύσουν τα ανενεργά Τ-λεμφοκύτταρα, στην καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων, επιτείνοντας την ανοσολογική απόκριση. Ο συνδυασμός δε, των mRNA εμβολίων με immune checkpoint inhibitors, όπως το pembrolizumab, εξασφαλίζει αντineοπλασματικά Τ-λεμφοκύτταρα, αφενός με υψηλή εξειδίκευση στην αναγνώριση του όγκου, χάρη στο εμβόλιο, αφετέρου με διαρκή και παρατεταμένη κυτταροτοξικότητα χωρίς εξάντληση, χάρη στον αναστολέα.

Επομένως, τα mRNA εμβόλια, αντιπροσωπεύουν έναν πολλά υποσχόμενο τρόπο παροχής γενετικής πληροφορίας στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος χωρίς να παρεμβαίνουν στο πυρηνικό DNA ή να επηρεάζουν την έκφραση της κυτταρικής πρωτεΐνης με μόνιμο τρόπο. Το mRNA δεν διεισδύει στον πυρήνα του κυττάρου, γεγονός που δυνητικά θα μπορούσε να προκαλέσει επικίνδυνες μεταλλάξεις. Επιπλέον, το mRNA μπορεί να μεταφερθεί χωρίς ιικούς ή πλασμιδικούς φορείς, διότι διαλύεται φυσικά από το κύτταρο ξενιστή. Αυτή η ιδιότητα καθιστά την παραγωγή του



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Τρόποι χορήγησης mRNA εμβολίων.

εμβολίου λιγότερο δαπανηρή, επιτρέποντας τη ασφαλή παραγωγή του εμβολίου σε μεγάλη κλίμακα. Ένα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα των εμβολίων mRNA είναι η γρήγορη διάθεσή τους σε σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτό το πλεονέκτημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό λόγω της δυνητικά ταχείας εξάπλωσης του μελανώματος. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται μια μορφή πλήρως εξατομικευμένης θεραπείας με όσο το δυνατόν λιγότερη τοξικότητα για τον οργανισμό λόγω αυτής της εκλεκτικότητας που αναφέρθηκε παραπάνω.

Ωστόσο, είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη όλες οι πτυχές που σχετίζονται με την ασφάλεια του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων που σχετίζονται με την ανοσογονικότητα και τη σταθεροποίηση των εμβολίων mRNA. Η ταυτοποίηση υψηλά ανοσογονικών ειδικών για τον όγκο αντιγόνων αποτελεί πρόκληση, καθώς αυτά πρέπει ιδανικά να είναι όχι μόνο τα πλέον εξειδικευμένα για το καρκινικό κύτταρο, αλλά να εκφράζονται και σε επαρκές επίπεδο και να μπορούν να δημιουργούν ισχυρές χημικές συνάψεις με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η επιλογή των νεοαντιγόνων, διευκολύνεται από τη χρήση τεχνολογίας αιχμής, όπως το Next Generation Sequencing και τα διαθέσιμα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης.

Ένα επιπλέον τεχνικό ζήτημα είναι η αστάθεια των μορίων mRNA, που οδηγεί συχνά στην αποικοδόμησή τους. Για να ξεπεραστούν αυτά τα μειονεκτήματα έχουν εφαρμοστεί αρκετές τροποποιήσεις στη δομή του mRNA, όπως ο εγκλεισμός του μορίου σε λιπιδικά κυστίδια, η σύνδεση του με σταθεροποιητικά μόρια, η βελτιστοποίηση της αλληλουχίας και η τροποποίηση νουκλεοζιτών και η αλλαγή της οδού χορήγησης. Τέλος, δεδομένου ότι η θεραπεία του καρκίνου απαιτεί μακροχρόνιες πολλαπλές χορηγήσεις φαρμάκων, οι απαιτήσεις ασφάλειας για τη δημιουργία και τη χρήση εμβολίων mRNA πρέπει να είναι ιδιαίτερος αυστηρές.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, οι Moderna και Merck προχώρησαν στο σχεδιασμό της πρώτης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης Φάσης 2b (KEYNOTE-942/mRNA-4157-P201 clinical trial), όπου εντάχθηκαν ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III/IV μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και στους οποίους δοκιμάστηκε η χορήγηση mRNA εμβολίου (mRNA-4157 [V940]) σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία (Pembrolizumab). Τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, αν και δεν είναι τα τελικά, παραμένουν πολύ ενθαρρυντικά. Πιο συγκεκριμένα, η συνδυαστική θεραπεία οδήγησε σε βελτίωση του ελεύθερου υποτροπής διαστήματος (Recurrence-Free Survival) μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου κατά 49% σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Pembrolizumab. Επιπλέον, παρατηρήθηκε βελτίωση του ελεύθερου απομακρυσμένων μεταστάσεων διαστήματος με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μεταστάσεων ή θανάτου στο 62%. (DMFS Distant Metastasis-Free Survival).

Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τον συνδυασμό θεραπείας mRNA-4157 [V940] με Pembrolizumab συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με Pembrolizumab, φάνηκε ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην καταγραφή τοξικότητας grade 3 ή 4, ενώ οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση του εμβολίου ήταν : αδυναμία /καταβολή (60,6%), άλγος στο σημείο της ένεσης (56,7%) και ρίγος (49%).

Λόγω των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν, στις 23 Ιουλίου 2023 οι Merck και Moderna ανακοίνωσαν τη διεξαγωγή μελέτης φάσης 3. Σκοπός της μελέτης είναι να ενταχθούν 1.089 ασθενείς σταδίου IIb έως IV, με την προϋπόθεση να έχει αφαιρεθεί χειρουργικά η πρωτοπαθής εστία του μελανώματος και να μην έχουν λάβει ακόμα συστηματική θεραπεία για τη νόσο τους. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι



το ελεύθερο υποτροπής διάστημα. Στόχος της μελέτης είναι να ελεγχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης αναμένονται το 2029. Η κλινική μελέτη διεξάγεται σε 25 χώρες του κόσμου, ενώ στη χώρα μας πραγματοποιείται σε τέσσερα ερευνητικά κέντρα. Η ενίσχυση της επικουρικής θεραπείας, είναι σημαντική για τη θεραπεία του μελανώματος, καθώς, οι τοπικοί χειρισμοί όπως η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού και ο περιοχικός λεμφαδενικός καθαρισμός, δεν φαίνεται να μειώνουν μακροπρόθεσμα τον κίνδυνο συστηματικής υποτροπής και θανάτου του ασθενούς, παρά την πολύτιμη προγνωστική πληροφορία που προσφέρουν.

Συμπερασματικά, αν και τα εμβόλια mRNA έχουν πολλαπλά πλεονεκτήματα βρίσκονται ακόμα στα αρχικά στάδια της έρευνας. Ωστόσο, φαίνεται να προσφέρουν ένα πολλά υποσχόμενο μέλλον με προοπτική να γίνουν μία από τις κύριες στρατηγικές για τη θεραπεία του καρκίνου. Ως εκ τούτου, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη βελτίωση της τεχνολογίας, της παρασκευής και της σταθεροποίησής τους. Συνολικά, ο αριθμός των συνεχιζόμενων μελετών στον τομέα των εμβολίων κατά του καρκίνου mRNA αυξάνεται σημαντικά. Σήμερα, μελετάται η δράση τους στο μελάνωμα, ενώ σύντομα αναμένεται να δοκιμαστεί στον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη, του παγκρέατος και σε άλλα νεοπλασμάτα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Payandeh, Z.; Yarahmadi, M.; Nariman-Saleh-Fam, Z.; Tarhriz, V.; Islami, M.; Aghdam, A.M.; Eyvazi, S. Immune therapy of melanoma: Overview of therapeutic vaccines. *J. Cell. Physiol.* 2019, 234, 14612–14621. [CrossRef] [PubMed]
2. Reiman, J.M.; Kmiecik, M.; Manjili, M.H.; Knutson, K.L. Tumor immunoediting and immunosculpting pathways to cancer progression. *Semin. Cancer Biol.* 2007, 17, 275–287. [CrossRef] [PubMed]
3. Hazarika, M.; Chuk, M.K.; Theoret, M.R.; Mushti, S.; He, K.; Weis, S.L.; Putman, A.H.; Helms, W.S.; Cao, X.; Li, H.; et al. U.S. FDA Approval Summary: Nivolumab for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Following Progression on Ipilimumab. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 3484–3488. [CrossRef] [PubMed]
4. Barone, A.; Hazarika, M.; Theoret, M.R.; Mishra-Kalyani, P.; Chen, H.; He, K.; Sridhara, R.; Subramaniam, S.; Pfuma, E.; Wang, Y.; et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 5661–5665. [CrossRef]
5. Postow, M.A.; Chesney, J.; Pavlick, A.C.; Robert, C.; Grossmann, K.; McDermott, D.; Linette, G.P.; Meyer, N.; Giguere, J.K.; Agarwala, S.S.; et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2006–2017. [CrossRef] [PubMed]
6. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2012, 12, 252–264. [CrossRef] [PubMed]
7. Frey, A.B. Suppression of T cell responses in the tumor microenvironment. *Vaccine* 2015, 33, 7393–7400. [CrossRef] [PubMed]
8. Thomas, S.; Prendergast, G.C. Cancer Vaccines: A Brief Overview. *Methods Mol. Biol.* 2016, 1403, 755–761. [CrossRef]
9. Alexandrov, L.; Initiative, A.P.C.G.; Nik-Zainal, S.; Wedge, D.; Aparicio, S.A.J.R.; Behjati, S.; Biankin, A.; Bignell, G.R.; Bolli, N.; Borg, A.; et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013, 500, 415–421. [CrossRef] *Vaccines* 2021, 9, 1060 26 of 33
10. Weber, J.S.; D'Angelo, S.P.; Minor, D.; Hodi, F.S.; Gutzmer, R.; Neyns, B.; Hoeller, C.; I Khushalani, N.; Miller, W.H.; Lao, C.D.; et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 375–384. [CrossRef]
11. Robert, C.; Long, G.; Brady, B.; Dutriaux, C.; Maio, M.; Mortier, L.; Hassel, J.C.; Rutkowski, P.; McNeil, C.; Kalinka, E.; et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 320–330. [CrossRef] [PubMed]
12. Pardi, N.; Hogan, M.J.; Porter, F.W.; Weissman, D. mRNA vaccines—A new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018, 17, 261–279. [CrossRef] [PubMed]
13. Van Hoecke, L.; Verbeke, R.; Dewitte, H.; Lentacker, I.; Vermaelen, K.; Breckpot, K.; Van Lint, S. mRNA in cancer immunotherapy: Beyond a source of antigen. *Mol. Cancer* 2021, 20, 48. [CrossRef] [PubMed]
14. Hodi, F.S. Well-Defined Melanoma Antigens as Progression Markers for Melanoma: Insights into Differential Expression and Host Response Based on Stage. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 673–678. [CrossRef] [PubMed]
15. Pitcovski, J.; Shahar, E.; Aizenshtein, E.; Gorodetsky, R. Melanoma antigens and related immunological markers. *Crit. Rev. Oncol.* 2017, 115, 36–49. [CrossRef] [PubMed]
16. Ordóñez, N.G. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: A review and update. *Hum. Pathol.* 2014, 45, 191–205. [CrossRef] [PubMed]
17. Rosenberg, S.A. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001, 411, 380–384. [CrossRef] [PubMed]
18. Barrow, C.; Browning, J.; MacGregor, D.; Davis, I.D.; Sturrock, S.; Jungbluth, A.A.; Cebon, J. Tumor Antigen Expression in Melanoma Varies According to Antigen and Stage. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 764–771. [CrossRef] [PubMed]
19. Fogal, S.; Carotti, M.; Giaretta, L.; Lanciari, F.; Nogara, L.; Bubacco, L.; Bergantino, E. Human Tyrosinase Produced in Insect Cells: A Landmark for the Screening of New Drugs Addressing its Activity. *Mol. Biotechnol.* 2015, 57, 45–57. [CrossRef]
20. Tucci M, Passarelli A, Mannavola F, Felici C, Stucci LS, Cives M, Silvestris F. Immune System Evasion as Hallmark of Melanoma Progression: The Role of Dendritic Cells. *Front Oncol.* 2019 Nov 5;9:1148. doi: 10.3389/fonc.2019.01148. PMID: 31750245; PMCID: PMC6848379.
21. Guan H, Wu Y, Li LU, Yang Y, Qiu S, Zhao Z, Chu X, He J, Chen Z, Zhang Y, Ding H, Pan J, Pan Y. Tumor neoantigens: Novel strategies for application of cancer immunotherapy. *Oncol Res.* 2023 Jun 27;31(4):437-448. doi: 10.32604/or.2023.029924. PMID: 37415744; PMCID: PMC10319592.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός**  
alstrat2@gmail.com