
INMUNOTERAPIA: VACUNAS TERAPÉUTICAS PARA TRATAR EL CÁNCER DE PÁNCREAS

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Curso académico 2022-2023

Autora: Amaia Ane Ulanga Ganuza

Director: Xabier del Corte Solaguren-Beascoa

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Características fisiopatológicas de la enfermedad.....	2
1.2. Tipos y estadios del cáncer de páncreas.....	3
1.3. Sintomatología, diagnóstico y prevención	4
1.4. Tratamientos convencionales.....	5
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	7
4. DESARROLLO	8
4.1. Inmunoterapia.....	8
4.1.1. Estrategias inmunoterapéuticas.....	8
4.2. Vacunas como opción para el cáncer de páncreas.....	12
4.2.1. Vacuna preventiva: iPSC.....	12
4.2.2. Vacunas terapéuticas.....	14
4.2.2.1. GVAX.....	14
4.2.2.2. CRS-207.....	16
4.2.2.3. iNeo-Vac-P01 y PancVAX.....	17
4.2.3. Otras vacunas en investigación.....	17
4.3. Perspectivas de futuro.....	19
5. CONCLUSIONES	19
6. BIBLIOGRAFÍA	21

Abreviaturas

APC	Células presentadoras de antígeno
CAR-T	Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos
CD	Células dendríticas
CTLA-4	Antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos
dMMR	Deficiencia en la reparación de los errores de emparejamiento
FAMMM	Síndrome familiar de melanoma maligno atípico de lunar
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
ICI	Inhibidores del punto de control inmunitario
IL	Interleucina
INE	Instituto Nacional de Estadística
INF	Interferón
IPSC	Células madre pluripotenciales inducidas
KRAS	Oncogen viral del sarcoma Kirsten Rat
LT	Células T
NO	Óxido nítrico
PanIN	Lesiones microscópicas no invasivas y premalignas
PDAC	Adenocarcinoma pancreático ductal
PD-1	Muerte programada 1
PD-L1	Ligando de PD-1
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
SLC	Síndrome de Liberación de Citocinas
SNACI	Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunes Efectoras
TME	Microambiente tumoral
TNM	Estadificación tumor-ganglio linfático-metástasis
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VPH	Virus del Papiloma Humano
5-FU	5-fluorouracilo

Resumen

El cáncer de páncreas es una patología que se caracteriza por un crecimiento anómalo de las células endoteliales de los conductos exocrinos del órgano. Actualmente, es uno de los tumores más letales a nivel mundial y pese a existir tratamientos convencionales basados en la radioterapia y la quimioterapia, el pronóstico de los pacientes que lo padecen es mucho menos favorable si se compara con el de otros tipos de neoplasias malignas.

Esta revisión bibliográfica describe las diferentes estrategias inmunoterapéuticas empleadas en el tratamiento del cáncer y evalúa el uso de vacunas en modelos preclínicos con el fin de determinar el impacto que esta terapia inmunológica pudiera tener en pacientes que presenten cáncer de páncreas.

Los recientes avances descritos amplían conocimiento acerca de ciertas características que suceden en el microambiente tumoral, como la infiltración de células T o la pérdida de expresión de MHC-I, que pueden servir para desarrollar avances terapéuticos en el tratamiento del cáncer de páncreas.

Palabras clave: cáncer de páncreas, vacunas terapéuticas, inmunoterapia

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una de las enfermedades con mayor letalidad a nivel mundial, presentando una tasa de supervivencia inferior al 10% a los 5 años de su diagnóstico.¹ Si bien su prevalencia es baja (2,1% de los cánceres diagnosticados), la incidencia ha aumentado de forma considerable en los últimos años, sobre todo en países de Norteamérica, Nueva Zelanda y el Norte de Europa.² Este incremento se puede relacionar con el aumento en el envejecimiento de la población, así como con una tendencia generalizada a llevar un estilo de vida más sedentario, promoviendo, entre otros, la aparición de patologías como la obesidad o la diabetes, que contribuyen a la aparición de este cáncer.³

El informe elaborado por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2017, notificó 8.169 nuevos casos de cáncer de páncreas en el territorio nacional, de los cuales el 52,3% afectó a hombres, observando una letalidad del 84%. Los datos avalan que, aunque el cáncer de páncreas no es uno de los más prevalentes en el Estado, sí es uno de los más letales.

La alta tasa de mortalidad registrada es una consecuencia de la sintomatología inespecífica y tardía que presentan los pacientes con este tipo de tumor maligno, además de la imposibilidad, a día de hoy, de realizar pruebas de detección precoz o de cribado. Debido a estas razones, el diagnóstico tiene lugar generalmente en estadios avanzados, lo que empeora el pronóstico y la calidad de vida de los afectados.

Además, a pesar de que la cirugía es el tratamiento que mejores resultados ha dado hasta la fecha, más del 65% de los tumores son irreseccables, bien porque están localmente avanzados, o bien porque se ha producido un proceso de metástasis.

Todo lo anteriormente mencionado hace que el cáncer de páncreas sea uno de los tumores más complicados de tratar y, en consecuencia, una de las enfermedades más devastadoras, tanto para los afectados como para sus allegados.

1.1 Características fisiopatológicas de la enfermedad

El páncreas es un órgano glandular ubicado en la zona del abdomen, que se extiende en sentido transversal desde el duodeno hasta el bazo; formado por cabeza, cuerpo y cola. Está constituido por lobulillos que se agrupan entre sí desembocando en pequeños conductos y, debido a su localización, está en contacto con una gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos (Figura 1).

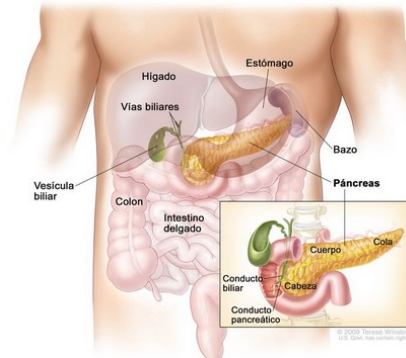


Figura 1. Localización anatómica del páncreas. Recuperada de referencia 4.

En lo que respecta al nivel funcional, el órgano se divide en dos partes: la parte exocrina y la parte endocrina. La parte exocrina del páncreas está compuesta por las proteínas que ayudan a la digestión de los nutrientes. Por consiguiente, el páncreas desempeña una función fundamental en los procesos digestivos del organismo, ya que es el responsable de elaborar y secretar al tubo digestivo una gran cantidad de enzimas encargadas de la digestión y la absorción de los nutrientes. Por otro lado, la parte endocrina se encarga de la producción de hormonas, como la insulina, el glucagón o la somatostatina, siendo estas responsables de regular distintas vías metabólicas.

El cáncer de páncreas se produce cuando ocurre un crecimiento celular anómalo, principalmente en las células endoteliales de los conductos exocrinos. Dependiendo del grado de desarrollo del tumor, se observan los siguientes cuadros clínicos:⁵

- 1. Crecimiento local.** El tumor se expande y se produce una destrucción progresiva del páncreas con una posible obstrucción de los conductos secretores, pudiendo extenderse a estructuras cercanas como la vía biliar.
- 2. Diseminación linfática.** La neoplasia puede extenderse desde los ganglios más próximos a los más lejanos. En el caso del cáncer de páncreas la diseminación linfática se origina de forma precoz en comparación con otro tipo de cánceres.
- 3. Diseminación heterogénea.** El cáncer se propaga a otras áreas del cuerpo como el peritoneo, los pulmones o el hígado, siendo este último el más habitual en los pacientes con cáncer de páncreas en estadios avanzados.

Desde un punto de vista histológico, al inicio de la enfermedad, los pacientes presentan lesiones microscópicas precancerosas no invasivas, denominadas neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN),⁶ difícilmente detectables en radiografías convencionales. Estas van progresando a lo largo de los años hasta producir lesiones más invasivas como consecuencia de la inactivación de genes supresores de tumores, la activación de oncogenes y otro tipo de alteraciones genéticas. Se estima que la gran mayoría de las lesiones PanIN (entorno al 90%) tienen mutaciones en los oncogenes KRAS, permitiendo a las células tumorales sobrevivir, proliferar e invadir otros tejidos. También se han detectado agentes que inactivan genes supresores de tumores como p53, CDKN2A o SMAD4 en lesiones más avanzadas.

1.2 Tipos y estadios del cáncer de páncreas

Según la Sociedad Estadounidense contra el Cáncer, más del 95% de los cánceres exocrinos diagnosticados corresponden al adenocarcinoma pancreático ductal (PDAC), aunque también se pueden producir carcinomas adenoescamosos, de células escamosas, de células en anillo de sello, carcinomas indiferenciados e indiferenciados con células gigantes.

Además de conocer la tipología del tumor, resulta fundamental emplear un sistema de estadificación para cuantificar la extensión del cáncer. Uno de los más utilizados es el sistema de estadificación TNM, donde T indica la extensión del tumor, N el número de ganglios linfáticos afectados y M la presencia de metástasis.⁷ Como se detalla en la Tabla 1, la enfermedad se considera resecable, es decir, localizada en el páncreas y extirpable mediante cirugía, en los estadios I y II, mientras que en el estadio III el paciente presenta un tumor localmente avanzado y en el estadio IV se ha producido la metástasis.

ESTADIO	TAMAÑO DEL TUMOR	LOCALIZACIÓN	DISEMINACIÓN
IA	≤2cm	Páncreas	NO (T1, N0, M0)
IB	>2cm	Páncreas	NO (T2, N0, M0)
IIA	>4cm	Páncreas+extensión	NO (T3, N0, M0)
IIB	Cualquiera	Diseminación	1 a 3 ganglios linfáticos regionales NO arterias/venas (T1, T2 o T3; N1; M0)
III	Cualquiera	Diseminación	1 a 3 ganglios linfáticos regionales NO arterias, venas u otras partes del cuerpo (T4, cualquier N, M0)
IV	Cualquiera	Diseminación	(Cualquier T, cualquier N, M1)

Tabla 1. Clasificación de los estadios del cáncer de páncreas. Adaptada de referencia 7.

1.3. Sintomatología, diagnóstico y prevención

El cáncer de páncreas suele manifestarse con síntomas poco específicos, siendo esta la razón del diagnóstico tardío, y, en muchas ocasiones, accidental. Entre la variedad de síntomas destacan un dolor abdominal que se irradia hacia la espalda, pérdida de apetito, fatiga, ictericia dérmica y ocular, heces de color claro, orina oscura, diagnóstico reciente de diabetes y presencia de coágulos sanguíneos.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la prevención y el diagnóstico del cáncer de páncreas no se pueden realizar mediante sistemas de detección precoz o cribado, repercutiendo negativamente a la supervivencia del paciente.⁸ Por ello, tras realizar una valoración de la sintomatología y la implicación de los factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad, se emplean métodos como la tomografía, la resonancia magnética y la ecografía para el diagnóstico de la enfermedad.⁹ Si bien estos procedimientos son de una mayor especificidad, habitualmente, en los análisis de sangre rutinarios, se suelen medir los niveles de la lipasa y la amilasa, enzimas producidas en el páncreas y que en condiciones fisiológicas se emplean para digerir nutrientes, para obtener información sobre el funcionamiento del órgano. De esta manera, si el páncreas sufre algún proceso inflamatorio o patológico se libera una mayor cantidad enzimática al torrente sanguíneo y, en consecuencia, los valores séricos de la lipasa y la amilasa aumentan.

Según distintas investigaciones, la mayoría de los nuevos casos se diagnostican hacia los 60 años con una ligera mayor prevalencia en los hombres.⁹ Además, las personas con antecedentes familiares de cáncer, mutaciones en el gen BRCA2 o el síndrome de Lynch y FAMMM presentan mayor riesgo de padecer el tumor. También se ha observado un aumento significativo de casos en pacientes diabéticos tipo 1 y 2.

Además de los factores que no son modificables, existen otras variables modificables que contribuyen a la aparición del cáncer de páncreas. Algunas bacterias de la microbiota humana, por ejemplo, son capaces de producir metabolitos secundarios involucrados en el desarrollo del tumor, bien porque secretan factores proinflamatorios o bien porque producen una proliferación anormal.¹⁰ Pese a esta actividad inmunomoduladora de la microbiota, el factor de riesgo modificable más importante a la hora de contraer la enfermedad se considera el consumo de tabaco, ya que el consumo de esta sustancia incrementa en un 74% el riesgo de padecer PDAC.¹¹ En menor medida, otras patologías como la pancreatitis crónica o la obesidad también se relacionan con el cáncer de páncreas (Figura 2).

Por ello, para prevenir la enfermedad, es fundamental actuar sobre las variables modificables, adoptando un estilo de vida activo y saludable y evitando o reduciendo el consumo de tabaco y alcohol.

FACTORES NO MODIFICABLES	FACTORES MODIFICABLES
<ul style="list-style-type: none">• Genética• Edad• Sexo• Grupo sanguíneo• Diabetes	<ul style="list-style-type: none">• TABACO• Alcohol• Microbiota• Obesidad• Pancreatitis crónica

Figura 2. Factores de riesgo para desarrollar cáncer de páncreas. Adaptada de referencia 3.

1.4. Tratamientos convencionales

Una vez diagnosticada la enfermedad, se realiza una valoración multidisciplinar con el fin de determinar el tratamiento más conveniente para el paciente.

La primera opción terapéutica, y la que mayor efectividad ha demostrado es la cirugía, pero, como el diagnóstico es tardío en la mayoría de los casos, el tumor se vuelve irresecable y, por ello, se tienen que aplicar procedimientos de radioterapia y quimioterapia. Por un lado, la quimioterapia se basa en la administración de sustancias químicas bien por vía oral o intravenosa, y, por otro lado, en la radioterapia se emplean radiaciones ionizantes para destruir o dañar las células tumorales, impidiendo su proliferación.¹²

El empleo de la quimioterapia junto a una radiación neoadyuvante es capaz de eliminar las lesiones metastásicas de forma más eficaz que la administración de quimioterapia tras la cirugía. Por ello, para lograr un mayor control del tumor a nivel local y mejorar la supervivencia del paciente, se administra una dosis completa de quimioterapia antes de la cirugía.

Si el paciente presenta un tumor resecable, una vez realizada la resección del tumor, se administran 5-fluorouracilo (5-FU), irinotecán y oxaliplatino. Posteriormente, el paciente se somete a 6 meses de quimioterapia adyuvante o a un tratamiento de gemcitabina y capecitabina.

En el caso de que el tumor se encuentre localmente avanzado, se emplea una combinación de quimioterapia y radioterapia con gemcitabina. Si el paciente se encuentra en estadio IV con metástasis, la cirugía está contraindicada y se le administra FOLFIRINOX (quimioterapia específica para el cáncer de páncreas), gemcitabina y NAB-paclitaxel (Tabla 2).

Los tratamientos de ablación y embolización apenas se emplean en el PDAC, únicamente en algunos casos con metástasis hepática o como prevención o alivio sintomático cuando no se ha producido todavía la propagación del tumor y siempre en combinación con otros tratamientos.

TUMOR RESECABLE	Estadios I y II	Quimioterapia + Radiación neoadyuvante + CIRUGÍA Tras la resección tumoral: 5-FU, irinotecán, oxaliplatino + 6 meses de quimioterapia adyuvante o gemcitabina + capecitabina
TUMOR IRRESECABLE	Estadio III: localmente avanzado	Quimioterapia y radioterapia, con gemcitabina (con o sin erlonitib) combinada con 54Gy
	Estadio IV: metástasis	FOLFIRINOX, gemcitabina, NAB-paclitaxel + Quimioterapia

Tabla 2. Opción terapéutica recomendada en los distintos estadios del cáncer de páncreas. Adaptada de referencia 12.

Además de los tratamientos empleados convencionalmente para el PDAC, en los últimos años se están explorando nuevas líneas de investigación que tienen como objetivo mejorar la esperanza y la calidad de vida de los afectados con cáncer de páncreas. Una de estas nuevas alternativas es el uso de las terapias inmunológicas. Estas terapias buscan estimular el sistema inmune del paciente para que pueda combatir el tumor de manera más efectiva y reducir la inmunosupresión que suele ocurrir en estas enfermedades.

2. OBJETIVOS

Este trabajo se centra en el estudio de las estrategias inmunoterapéuticas empleadas como tratamiento del adenocarcinoma pancreático ductal (PDAC), debido a que es el tipo de cáncer de páncreas más habitual.

La revisión bibliográfica tiene dos objetivos principales:

- 1- Describir las diferentes estrategias inmunoterapéuticas, bajo investigación o en desarrollo, para tratar el cáncer, especialmente el cáncer de páncreas.
- 2- Evaluar el impacto de las vacunas que se encuentran en fases preclínicas para el tratamiento del cáncer de páncreas, así como las ventajas y las desventajas asociadas a su uso.

3. METODOLOGÍA

Para lograr los objetivos establecidos se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en bases de datos como Elsevier y PubMed®. También se han consultado otras fuentes como Cochrane o páginas web de organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Sociedad Estadounidense contra el Cáncer, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Los términos de búsqueda empleados para el desarrollo de este trabajo fueron: *immunotherapy, pancreatic cancer, mRNA vaccine, therapeutic vaccine, tumor microenvironment, GVAX, CRS-207, iPSc, immune checkpoint y monoclonal antibody.*

Por último, cabe destacar, que la búsqueda de artículos se ha limitado a aquellos publicados desde el año 2014 hasta mayo de 2023, filtrando el idioma al inglés o al español y con preferencia a las revisiones sistemáticas.

4. DESARROLLO

4.1. Inmunoterapia

La terapia inmunológica, o inmunoterapia, es un tipo de tratamiento biológico empleado, entre otros, en el ámbito oncológico. Su objetivo es inducir una respuesta contra el tumor mediante la estimulación del sistema inmune, disminuyendo a su vez la inmunosupresión, de forma que se consigue dirigir la respuesta inmune a los

antígenos asociados a tumores, reduciendo la tolerancia y otorgando una protección duradera al paciente.¹³

Algunas de estas estrategias producen respuestas pasivas, es decir, no inducen un cambio permanente en los linfocitos T (LT), como ocurre, por ejemplo, con algunos anticuerpos monoclonales empleados en distintos tipos de leucemia y linfoma. Sin embargo, existen otras estrategias capaces de producir una respuesta inmune de larga duración, mediante la activación de las células inmunitarias contra las células tumorales, como ocurre con la administración de las vacunas.

A continuación, se describen las estrategias más empleadas en este campo.

4.1.1. Estrategias inmunoterapéuticas

Actualmente, existen diferentes terapias inmunológicas para el tratamiento de distintos tipos de tumores, y se pueden dividir en cuatro bloques: citocinas inmunoestimuladoras, anticuerpos monoclonales e inhibidores del punto de control inmunitario, células CAR-T y vacunas.^{15, 16}

❖ **Inmunoterapia no específica.** Son tratamientos que se basan en la administración sistémica de citocinas inmunoestimuladoras.¹⁷ Las citocinas son proteínas encargadas de la regulación celular y de la activación del sistema inmune. El objetivo de este tipo de tratamiento es estimular la maduración y el crecimiento de las células presentadoras de antígeno (APC) y de las células T con el fin de atacar a un mayor número de células tumorales.

Si bien todavía no existe una terapia no específica para el PDAC, en otro tipo de cánceres se están empleando dos tipos de citocinas con muy buenos resultados:

- Interferones. Son glicoproteínas que se sintetizan de forma endógena y se cree que ralentizan la división celular de las células tumorales y fortalecen el sistema inmunológico, aunque el mecanismo no está del todo claro. Uno de los más utilizados es el INF- α , empleado habitualmente en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o el melanoma.
- Interleucinas. Se trata de proteínas implicadas en la intercomunicación celular sintetizadas por los LT CD4. Destaca la administración de IL-2 en el tratamiento del cáncer de riñón y el melanoma.

❖ **Anticuerpos monoclonales e inhibidores del punto de control inmunitario (ICI).** El objetivo de esta terapia es la unión de los anticuerpos monoclonales con los antígenos de las células tumorales. En la actualidad, el empleo de estos fármacos es una de las áreas más investigadas para tratar el cáncer. Algunos ejemplos de anticuerpos monoclonales comercializados son blinatumomab (Blinicyto[®]) y trastuzumab (Herceptin[®]), para tratar la leucemia y el cáncer de mama HER2, respectivamente. La FDA también ha aprobado recientemente, en el año 2017, el uso de pemdrolizumab (Keytruda[®]) para tratar el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico o el linfoma de Hodking, y, actualmente se está investigando como tratamiento del PDAC.

Pemdrolizumab¹⁸ es un anticuerpo monoclonal e inhibidor del punto de control inmunitario (ICI) que se une a la proteína PD-1, presente en los LT, bloqueándola e impidiendo su unión a la proteína PD-L1, localizada en las células tumorales. De esta manera se consigue potenciar las respuestas antitumorales de los LT, ya que la unión de estas dos proteínas (PD-1 y PD-L1) detiene el funcionamiento habitual de los LT liberando citocinas e impidiendo que puedan destruir las células tumorales. Es habitual encontrar la proteína PD-L1 sobreexpresada en la superficie de las células cancerígenas, favoreciendo la desactivación de los LT y facilitando su supervivencia (Figura 3).

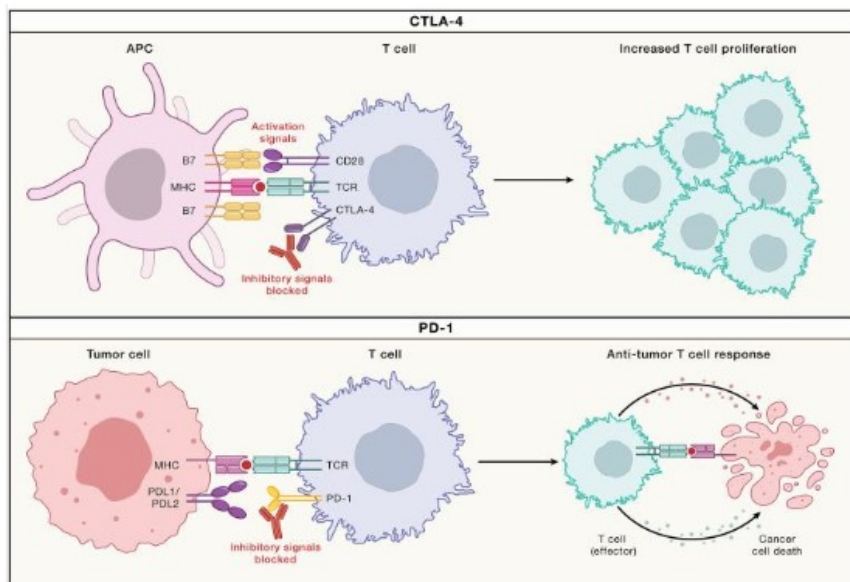


Figura 3. Mecanismo de acción de los ICI. Recuperada de referencia 20.

Pese al avance que los ICI suponen en el tratamiento de algunos cánceres, el empleo de inhibidores de CTLA-4 o PD1 en monoterapia ha resultado ser ineficaz para tratar

el PDAC.¹⁹ Se ha determinado que algunos factores de las células inmunitarias y tumorales pueden afectar a la respuesta del paciente al ICI, incluyendo la infiltración de LT, la activación de la respuesta inmune innata, la diferenciación y la presentación de antígenos a la molécula MHC-I.

En la actualidad también es posible realizar un tratamiento agnóstico del tumor, empleando fármacos que actúan en función de una alteración molecular concreta, independientemente del origen de la neoplasia. Por ejemplo, pembrolizumab está aprobado para tratar cualquier tumor que se haya diseminado y presente un cambio molecular específico que origine una deficiencia en la reparación de los errores de emparejamiento (dMMR). Otro anticuerpo, el dostarlimab (Jemperli®), también puede usarse en pacientes con cáncer de endometrio con dMMR o que hayan tenido una recaída.²¹

❖ **Terapia de células CAR-T.** Este tipo de inmunoterapia se basa en la extracción sanguínea de LT del paciente por aféresis y su posterior modificación mediante terapia génica, con el fin de conseguir que las células T sean capaces de expresar receptores de antígeno quiméricos (CAR) que les permita reconocer células tumorales.²² El receptor CAR está formado por tres proteínas: una de ellas reconoce antígenos tumorales y el resto hacen que el LT se una a esos antígenos. Una vez unido al antígeno, los LT con CAR se activan y se multiplican, enviando señales a otras células del sistema inmune mediante citocinas. A continuación, las citocinas y los LT activados provocan inflamación y posterior destrucción de la célula tumoral (Figura 4).

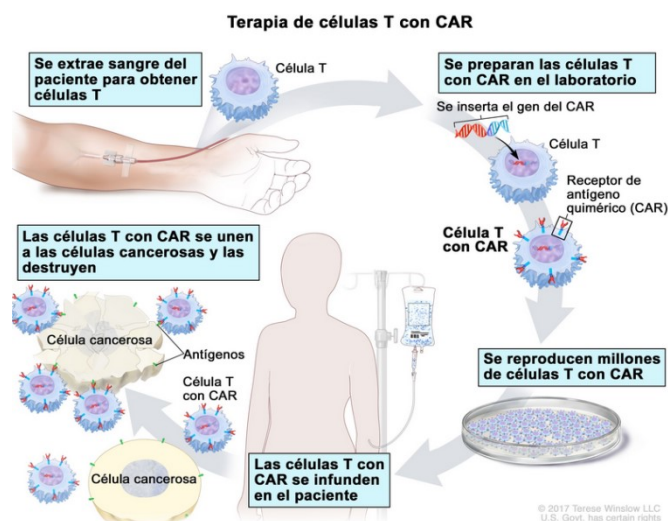


Figura 4. Terapia CAR-T. Recuperada de referencia 23.

Una de las desventajas que presenta esta técnica es que la extracción de las células T debe realizarse cuando el cáncer no sea demasiado activo y el estado inmune del paciente sea el más óptimo posible. Por lo tanto, es posible que algunos pacientes no sean aptos para la terapia CAR-T. Además, hay que tener en cuenta que antes de infundir las células modificadas a los pacientes se les administra un ciclo corto de quimioterapia, denominada linfodepleción, durante 2-3 días, con el objetivo de optimizar la expansión y la persistencia de las CAR-T, aumentar la eficacia del tratamiento, disminuir su toxicidad y reducir la carga tumoral.

En algunos casos, el paciente puede experimentar una activación excesiva del sistema inmunológico que desencadene el Síndrome de Liberación de Citocinas (SLC). Este síndrome puede manifestarse con diversos síntomas, que van desde fiebre alta y disminución de la presión arterial u oxígeno, hasta cuadros clínicos más graves que requieren hospitalización en la UCI y monitoreo constante del paciente. El tratamiento CAR-T también puede desencadenar un efecto secundario conocido como Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunes Efectoras (SNACI). Se trata de una condición clínica reversible que se caracteriza por diversos síntomas, desde confusión, temblores y pérdida de memoria, hasta convulsiones y, en casos graves, el fallecimiento del paciente. Su aparición casi siempre se asocia con el SLC y normalmente se produce entre 1 y 4 semanas después de la infusión de CAR-T. Por consiguiente, tras la administración del tratamiento es importante que los pacientes permanezcan bajo supervisión médica durante un tiempo prolongado debido a su estado de inmunodepresión y a su riesgo de contraer infecciones graves.²⁴

A día de hoy la terapia CAR-T ha sido aprobada por la FDA en algunos subtipos de linfomas y mielomas, sin embargo, aún no se ha encontrado una forma efectiva de aplicar esta técnica en pacientes con PDAC para lograr resultados prometedores.²⁴ La hipótesis principal para explicar este suceso es que el PDAC se caracteriza por poseer un tejido de estroma denso y fibroso que actúa como barrera física y evita que los LT accedan al lugar de acción.

- ❖ **Vacunas.** Este tratamiento inmunológico se encuentra en pleno auge dentro de las diferentes investigaciones contra el cáncer. Actualmente existen diferentes tipos de vacunas, como las preventivas, que se utilizan para evitar la aparición de enfermedades, y, las terapéuticas, empleadas para tratar la enfermedad.

Las vacunas preventivas han sido un gran avance en la historia de la Humanidad,

minimizando la aparición de enfermedades potencialmente mortales, mejorando significativamente la esperanza de vida de la población y desarrollando un papel fundamental en la estrategia de salud pública de los distintos países. El ejemplo más reciente ha sido el empleo de vacunas para abordar la pandemia del COVID-19, salvando innumerables vidas y permitiendo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), superar la pandemia en mayo de 2023. En el ámbito oncológico hay que destacar vacunas como Gardasil[®], aprobada para evitar que una persona infectada por el virus del papiloma humano (VPH) acabe desarrollando cáncer de cuello de útero, o la vacuna de la hepatitis B, que previene la infección del virus de la hepatitis B y el posible desarrollo de cáncer de hígado.¹⁷

Como se ha mencionado anteriormente, además de prevenir, las vacunas también pueden usarse con el fin de tratar enfermedades, y, afortunadamente, algunas de ellas se encuentran ya en el mercado, como es el caso de la vacuna Sipuleucel-T (Provenge[®]), aprobada en el año 2010 para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en estadios avanzados.¹⁷

Por si fuera poco, la FDA ha autorizado en febrero de 2023 realizar el primer ensayo de gran espectro para una vacuna contra el melanoma, después de que en fase 2 se haya reducido la recurrencia de este cáncer en un 44%.⁴⁴

Los ejemplos mencionados previamente ilustran como las vacunas han contribuido eficazmente en el tratamiento de enfermedades de distinta índole. En la actualidad, las investigaciones también se enfocan en el desarrollo de vacunas para la prevención y el tratamiento del cáncer de páncreas.

4.2. Vacunas como opción para el cáncer de páncreas

4.2.1. Vacuna preventiva: iPSC

La vacuna iPSC se encuentra en fases preclínicas de investigación como un esperanzador tratamiento para prevenir la aparición del cáncer de páncreas. Su principal rasgo distintivo es que se formula a partir de células madre pluripotenciales.²⁵

La pluripotencialidad y la capacidad de proliferación indefinida de las células madre permiten que estas células sirvan como una fuente celular consistente para distintas terapias. Además de producir células inmunógenas, la vacuna también podría generar un conjunto de LT efectoras y de memoria fuera del microambiente tumoral.

Pese a ello, no debe olvidarse que las iPSC presentan un alto riesgo de alteraciones transcripcionales y genéticas durante el proceso de inducción. Por lo tanto, la producción debe realizarse de forma controlada con el fin de asegurar una población celular homogénea.

Los distintos estudios que se han realizado han evaluado tanto la eficacia como los efectos inmunoestimuladores de esta vacuna preventiva, concluyendo que su administración única no logra prevenir la formación del PDAC en ratones, ya que, para conseguir los efectos profilácticos es necesario combinar su administración con CpG (oligonucleótidos sintéticos no metilados). La función de CpG consiste en potenciar la acción inmunoestimulante mediante la activación de un mayor número de células T. Así, el grupo de ratones que recibió iPSC junto a CpG indujo una respuesta inmune de LT y LB específicas mayor en comparación con el grupo control, que únicamente recibió la vacuna iPSC. Además, la vacuna previno por completo el desarrollo del tumor en el 75% de los ratones, aumentó la cantidad de LT citotóxicos y promovió la activación de LT y citocinas como IFN- γ e IL-2 (Figura 5).²⁶

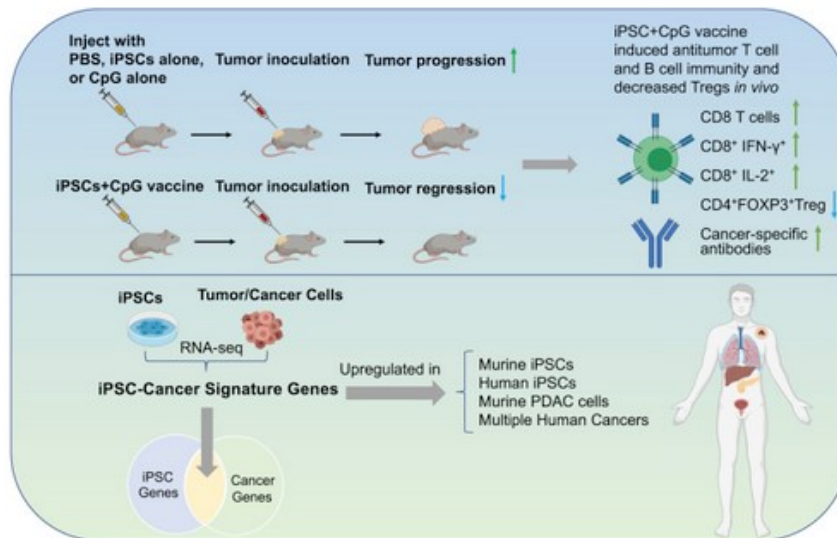


Figura 5. Efectos preventivos de la vacuna iPSC. Recuperada de referencia 26.

Además, diferentes investigaciones han demostrado que el uso de otras inmunoterapias que modulan el microambiente tumoral, como pembrolizumab, podrían emplearse en combinación con inmunoterapias basadas en iPSC para mejorar las respuestas dirigidas al tratamiento del PDAC.²⁵

A pesar de que el empleo de células madre pluripotenciales en vacunas preventivas se ha evaluado en otros cánceres como el de pulmón, melanoma, ovario o colon, el

potencial uso de estas vacunas necesita una mayor investigación preclínica, y, si los datos lo sostienen, clínica.

4.2.2. Vacunas terapéuticas

En los últimos años se han descrito diferentes vacunas para tratar el cáncer de páncreas, como por ejemplo GVAX, CRS-207 o las vacunas basadas en neoantígenos.

4.2.2.1. GVAX

En la actualidad, la vacuna GVAX es la más estudiada como tratamiento del PDAC, con diferentes líneas de investigación en fase I y II. Se trata de una vacuna alogénica, es decir, se elabora a partir de células cancerosas aisladas de otro paciente con el mismo tipo de tumor que el paciente que recibirá el tratamiento. Además, para garantizar la efectividad y la especificidad de la terapia, las células cancerosas deben tener un patrón similar al de las células tumorales del paciente en cuestión.

La característica principal de esta vacuna es que se consigue la segregación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que ayuda a producir un mayor número de células sanguíneas con función inmune como los granulocitos y las células dendríticas.

A continuación, se describirán los diferentes estudios relacionados con el empleo de GVAX combinado con otros componentes debido a que el uso de la vacuna GVAX no se está estudiando en monoterapia.

Se han realizado estudios donde la administración de GVAX ha producido un aumento significativo de la expresión de PD-L1 en las células tumorales de los ratones.¹⁹ No obstante, al combinar la administración de GVAX con un bloqueador de PD-1 ha aumentado la tasa de supervivencia general de los murinos. Este incremento en la supervivencia se ha vinculado con un aumento de los niveles de LT citotóxicos, capaces de reconocer y destruir células tumorales, junto a un incremento en la producción de INF- α .

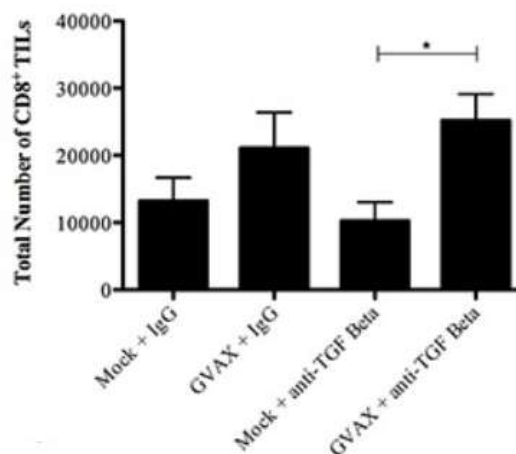
En otro estudio, se ha empleado un agonista α CD137, glicoproteína presente en LT activados y en células NK cuya activación incrementa la respuesta antitumoral, aumentando los niveles de LT citotóxicos.²⁷ La administración de α CD137 junto a GVAX y un bloqueo PD-1 ha demostrado mejorar la supervivencia de los ratones con PDAC metastásico.²⁶ El triple tratamiento ha aumentado los LT activados y LT

efectores de memoria dentro del microambiente tumoral. Entre los diferentes agentes moduladores de LT que se han investigado, α CD137 parece ser, hasta la fecha, el único que aporta un beneficio significativamente superior a la combinación de GVAX junto a un bloqueo de PD-1.²⁷

Otras investigaciones también han logrado demostrar que los pacientes con PDAC que no reciben ningún tipo de tratamiento expresan niveles de IDO1, enzima que afecta a diferentes componentes de la vía del triptófano y que induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales de óxido nítrico (NO), alterados.²⁸ Así, el empleo de un inhibidor de IDO1 junto a GVAX ha mejorado la eficacia antitumoral en ratones. Si bien se ha observado una mejora en la infiltración de los LT intratumorales, agregar un bloqueante de PD-L1 a la terapia combinada de IDO1 y GVAX no ha originado un efecto tan positivo. Es más, tras su administración se ha observado una ligera disminución en la cantidad de LT efectoras intratumorales.

Por otro lado, tal y como se ha descrito, los pacientes con PDAC desarrollan estructuras linfáticas terciarias que afectan a diferentes componentes de la vía TGF- β .²⁹ Este factor de crecimiento está implicado en la regulación celular y en procesos como la proliferación, la diferenciación o la angiogénesis. En modelos preclínicos que simulan PDAC con metástasis, la terapia combinada de GVAX junto a un bloqueo de TGF- β ha aumentado la infiltración de LT CD8 en comparación a la administración única de GVAX.²⁹ Como se observa en la Figura 5, la adición de anti-TGF β produce un efecto significativamente relevante en la vacuna GVAX en comparación con otra vacuna capaz de segregar GM-CSF (Mock), y, además, también produce un efecto mayor que la administración de otro tipo de moléculas como por ejemplo las IgG (Figura 6).

Figura 6. GVAX + anti-TGF- β potencia la infiltración de LT citotóxicos en comparación con otros coadyuvantes. Recuperada de referencia 29.



Por último, hay que mencionar las diferentes investigaciones que se han realizado para estudiar los posibles efectos secundarios relacionados con esta vacuna. Las respuestas auto inflamatorias son uno de los efectos adversos más habituales en pacientes que se someten a un tratamiento inmunológico. Por ello, se ha realizado un estudio con pacientes tratados con GVAX y/o ipilimumab (fármaco que se une a CTLA-4 para ayudar a las células inmunitarias a destruir más células cancerosas y aprobado para el melanoma avanzado), con el fin de correlacionar la seroconversión de anticuerpos anti-tiroglobulina con la supervivencia de los pacientes. De esta forma se ha verificado que los anticuerpos reconocen diferentes epítomos de tiroglobulina en los pacientes que han recibido GVAX en comparación con los pacientes que sufren tiroiditis de Hashimoto, donde las células del sistema inmune producen la muerte de las células de la tiroides.³⁰

4.2.2.2. CRS-207

Otra de las vacunas que se está estudiando para el PDAC es CRS-207, aunque su investigación se encuentra en fases más avanzadas para pacientes con mesotelioma, cáncer gástrico o de ovario. Una de las características más destacables de esta vacuna es que utiliza la bacteria *Listeria monocytogenes* modificada para activar respuestas inmunes potentes contra antígenos tumorales específicos, como la mesotelina. Este antígeno tumoral se encuentra presente en condiciones fisiológicas en el cuerpo, pero en diferentes tipos de tumores, incluyendo el PDAC, se expresa en cantidades más abundantes.

Los diferentes estudios realizados con esta vacuna han demostrado su capacidad para aumentar las respuestas sistémicas de citocinas de forma dosis-dependiente y de inducir una respuesta inmune específica. No obstante, esta vacuna junto a un bloqueo de PD-1 no ha mostrado una mejoría tan alta como la producida por la vacuna GVAX en la supervivencia general de los ratones.³² Aún así, hay que resaltar que se han observado determinados cambios en el microambiente tumoral, entre ellos la expansión de LT citotóxicos y la disminución de macrófagos y células mieloides asociadas a tumores que se relacionan con una mayor supervivencia.

En otro estudio se han comparado dos vacunas terapéuticas, GVAX y CRS-207, demostrando que la administración de GVAX seguida de CRS-207 mejora significativamente la supervivencia general en comparación con la administración única de GVAX.³³ A la hora de evaluar los datos se observó, curiosamente, una caída inicial en las respuestas de los pacientes tras la administración de CRS-207 que

luego se recuperó. Una posible explicación es que la administración de CRS-207 induce a los LT a abandonar la periferia y entrar en los tejidos, que produce una caída inicial de la respuesta inmunológica.³⁴

Por último, teniendo en cuenta el posible riesgo de inmunodepresión que produce la administración de una vacuna basada en un microorganismo modificado, se han realizado estudios en fase 1 para comprobar la seguridad y la inducción de la respuesta inmune tras la administración de CRS-207, concluyendo que es una vacuna segura y bien tolerada en sujetos con estadios avanzados de la enfermedad.³¹

4.2.2.3. iNeo-Vac-P01 y PancVAX

A diferencia de las vacunas explicadas con anterioridad, también se están estudiando vacunas peptídicas basadas en neoantígenos, como iNeo-Vac-P01 y PancVAX. Los neoantígenos son proteínas muy específicas que se generan cuando hay ciertas mutaciones en el ADN del tumor y ayudan a activar la respuesta inmune del organismo para atacar a las células tumorales. Si bien la presencia de neoantígenos ayuda a combatir el tumor, únicamente una minoría de mutaciones (entorno al 10%) son capaces de generar estas proteínas.³⁵

Se han estudiado los efectos de la administración de PancVAX junto a un bloqueo de PD-1 y un anticuerpo agonista de CD134 en ratones con PDAC, observando que esta triple terapia ha inducido una infiltración de LT específicas, mostrando una mejoría en la regresión del tumor y aumentando el tiempo de supervivencia general.³⁵

Si bien el cáncer de páncreas no es tan inmunógeno como otros tumores, también se ha descrito un estudio retrospectivo sobre la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna iNeo-Vac-P01 en pacientes con PDAC.³⁵ La gran especificidad de los neoantígenos se ha relacionado con un control más efectivo del tumor y con un número reducido de efectos adversos, los cuales han sido leves, principalmente erupciones cutáneas y tromboflebitis en el lugar de la administración. Estos hechos dan pie a seguir investigando vacunas que combatan de forma específica y con menor toxicidad el cáncer de páncreas.

4.2.3. Otras vacunas en investigación para el cáncer de páncreas

Además de las vacunas mencionadas con anterioridad, se están estudiando otras vacunas para tratar el cáncer de páncreas.

- **GV1001.** Se trata de una vacuna basada en péptidos que actúa sobre los epítomos de la telomerasa, la cual está involucrada en la carcinogénesis. Se han realizado distintos estudios en fase 1 y 2 utilizando esta vacuna, en uno de ellos, administrada junto a gemcitabina, ha aumentado la supervivencia general de los ratones.³⁷ No obstante, en otro estudio en fase 3, la combinación GV1001 junto a gemcitabina no ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes.³⁸
- **MUC1.** Esta vacuna está formulada con una glicoproteína que induce una fuerte y específica respuesta de LT citotóxicos y muestra efectos tanto terapéuticos como profilácticos en ratones. Actualmente se han descrito distintos ensayos clínicos usando la vacuna MUC1 como tratamiento para cánceres como el de mama, pulmón o el cáncer de páncreas irresecable, localmente avanzado y metastásico. Su empleo en PDAC ha provocado una mayor infiltración de LT activados que se ha relacionado con un aumento de la supervivencia en ratones. Además, la administración de tres dosis de MUC1 junto a gemcitabina ha mejorado la supervivencia de 15,8 meses a 24,7 meses en pacientes con enfermedad resecable. Por último, cabe destacar que ha ayudado a prevenir la aparición de metástasis hepática y la recurrencia local.³⁹
- **Survivin.** En la actualidad, se están llevando a cabo múltiples investigaciones que emplean Survivin como vacuna para tratar diversos tipos de cáncer, incluyendo el PDAC. Esta vacuna se basa en actuar sobre Survivin, proteína inhibidora de la apoptosis involucrada en la regulación del ciclo celular. A pesar de que su mecanismo de acción no es del todo conocido, los estudios preliminares han demostrado que es capaz de inducir una respuesta inmune específica y duradera en ratones.⁴⁰
- **mRNA-5671 o V941.** Esta vacuna basada en mRNA actúa sobre las mutaciones KRAS más comunes, que son las que se producen en el aminoácido 12.⁴¹ Tras la administración de la vacuna, las células presentadoras de antígeno (APC) captan y traducen el ARN mensajero dirigido a KRAS, y a continuación, los epítomos se presentan mediante MHC a la superficie de estas células presentadoras de antígeno, produciendo una respuesta inmune que ataca y destruye específicamente las células del tumor que presentan las mutaciones KRAS.⁴² Teniendo en cuenta que la alteración en KRAS se produce en diferentes tipos de cáncer, el empleo de V941 se está

investigando tanto para el cáncer de páncreas como para otros tipos de cáncer, como el colorrectal y el cáncer de pulmón no microcítico.

4.3. Perspectivas de futuro

Las investigaciones que se están realizando para el tratamiento del PDAC en relación a las terapias inmunes, permiten vislumbrar soluciones potenciales a la resistencia inmunológica que se observa en los pacientes. Para conseguir reducir esa resistencia, se están probando combinaciones de inhibidores de punto de control inmunitarios y otros tipos de inmunoterapia y radioterapia.¹⁴

Por otro lado, también se están investigando nuevas formas de predecir las respuestas a la inmunoterapia. De hecho, teniendo en cuenta que únicamente un número reducido de pacientes responde al tratamiento, es importante encontrar formas de predecir qué pacientes responderán de forma satisfactoria con el fin de poder aumentar los niveles de eficacia de los tratamientos.¹⁴

En relación a lo anterior, es imprescindible investigar los mecanismos que emplean las células para evadir o suprimir la respuesta inmune. Por ejemplo, actualmente se conoce que las células tumorales aumentan la expresión de MHC-I para promover el reconocimiento y la destrucción de células T, de modo que la búsqueda de estrategias que aumenten la degradación de MHC-I puede resultar clínicamente útil para mejorar las respuestas a los diferentes tratamientos inmunoterapéuticos.¹⁵

Además, hay diversas líneas de investigación centradas en potenciar el sistema inmune del paciente, como sucede, por ejemplo, con la terapia microbiológica. No debe olvidarse que la microbiota desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer y en la respuesta al tratamiento del paciente. En pacientes con PDAC se han hallado bacterias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium*, lo cual evidencia una variación en la composición de las especies bacterianas en la microbiota intestinal de individuos sanos. Esta diferencia en la composición bacteriana es un factor a tener en cuenta a la hora de revertir los factores que promueven la aparición del cáncer de páncreas. Por lo tanto, el trasplante fecal podría ser una opción interesante a considerar para tratar el PDAC.⁴³

5. CONCLUSIONES

Tras un exhaustivo análisis de las diversas estrategias inmunoterapéuticas para el tratamiento del PDAC, con un enfoque particular en las investigaciones actuales acerca de las vacunas, hay que destacar que el número de investigaciones realizadas no es demasiado alto y, si bien los distintos estudios se encuentran en etapas preclínicas, se vislumbran resultados prometedores en el futuro, especialmente cuando se combinan con otras moléculas como los inhibidores de punto de control inmunitario, agonistas CD137 u oligonucleótidos sintéticos no metilados. De esta manera, las vacunas terapéuticas, junto a otras estrategias inmunológicas que pueden desarrollarse de forma coadyuvante a los tratamientos convencionales, pueden mejorar de forma significativa la esperanza y la calidad de vida de los afectados.

Estas combinaciones terapéuticas emergentes han despertado un gran interés debido a su capacidad para potenciar la respuesta inmunitaria contra el PDAC.

Relacionado con lo anterior, las diferentes terapias descritas no sólo se limitan a una función terapéutica, sino que también se han estudiado vacunas para prevenir el cáncer de páncreas mediante la administración de células madre pluripotenciales. Esta vacuna preventiva ha demostrado una eficacia del 75% en modelos preclínicos a la hora de evitar la aparición del cáncer de páncreas, siendo este uno de los resultados más prometedores para prevenir este cáncer.

Por si fuera poco, las recientes investigaciones han aportado información relevante acerca de características del microambiente tumoral como la falta de infiltración de LT, la baja expresión de MHC-I junto a una tendencia a la acumulación en fagolisosomas o una desmoplasia que dificulta la liberación de fármacos. Estos estudios facilitan poder plantear distintas dianas terapéuticas potenciales a futuro en relación al cáncer de páncreas.

Por último, hay que resaltar que a pesar de que se vislumbran resultados prometedores, es fundamental realizar más investigaciones exhaustivas desde perspectivas inmunológicas, farmacológicas y tecnológicas, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas que puedan mejorar la calidad de vida y prolongar la esperanza de vida de los pacientes con cáncer de páncreas.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Wessel M, Wyant T, Cabrera M et al. Tasas de supervivencia del cáncer de páncreas [Internet]. American Cancer Society [consultado el 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
- (2) Ilic M, Ilic Y. Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*.2016; 22(44):9694-9705.
- (3) Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment, Technology in Cancer Research and Treatment. SAGE Publications. 2020; 19: 1-13.
- (4) Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [consultado el 27 de abril de 2023]. Disponible en:<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/pancreas>
- (5) Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*; 2015; 16(14):5619-5624.
- (6) Distler M, Aust D, Weitz J, Pilarsky C. Precursor Lesions for Sporadic Pancreatic Cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *BioMed Research International*; 2014; 2014:474905.
- (7) Estadificación del cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. [consultado el 26 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
- (8) McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes, *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(43): 4846-4861.
- (9) Pizzato M, Turati F, Rosato V, La Vecchia C. Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2019; 19(8):681-687.
- (10) Wang Y, Yang G, You L, Yang J, Feng M, Qiu J, et al. Role of the microbiome in occurrence, development and treatment of pancreatic cancer, *Molecular Cancer*. 2019; 18(1): 173.
- (11) Montes E, Van Hoogstraten L, Rubio P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2008; 72(4):565-573.
- (12) Chiorean E, Coveler A. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies. *Drug Design, Development and Therapy*, 2015;

9:3529-3545.

- (13) Morrison A, Byrne K, Vonderheide R. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer, *Trends in Cancer*. 2018; 4(6): 418-428.
- (14) Wu J, Cai J. Dilemma and Challenge of Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021; 66(2): 359-368.
- (15) Bear A, Vonderheide R, O'Hara M. Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2020; 38(6): 788-802.
- (16) Timmer FEF, Geboers B, Nieuwenhuizen S, Dijkstra M, Schouten EAC, Puijk RS et al. Pancreatic Cancer and Immunotherapy: A Clinical Overview. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(16):4138.
- (17) Baxevanis C, Perez S, Papamichail M. Cancer immunotherapy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2019; 46(4): 167-189.
- (18) Pembrolizumab (Keytruda). Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. 2016 [consultado el 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda>
- (19) Soares K, Rucki A, Wu A et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors. *Journal of Immunotherapy*. 2015; 38(1):1-11.
- (20) Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D et al. Immune checkpoint therapy: current perspectives and future directions. 2023; 186(8): 1652-1669.
- (21) Dostarlimab (Jemperli). Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. 2023 [consultado el 07 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamentojemperli+500+mg+concentrado+para+sol.+para+perfusion_prospecto-50087
- (22) Sterner R, Sterner R. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*. 2021; 11(4):69.
- (23) Terapia de células T con CAR [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. [consultado el 03 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-de-celulas-t-con-car>
- (24) DeSelm C, Tano Z, Varghese A et al. CAR T-cell therapy for pancreatic cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2017; 116(1): 63-74.
- (25) Krog R, de Miranda N, Vahrmeijer A, Kooreman N. The potential of induced pluripotent stem cells to advance the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers*. 2021; 13(22): 5789.

- (26) Ouyang X, Liu Y, Zhou Y, Guo J et al. Antitumor effects of iPSC-based cancer vaccine in pancreatic cancer. *Stem Cell Reports*. 2021; 16(6):1468-1477.
- (27) Muth S, Saung M, Blair A et al. CD137 agonist-based combination immunotherapy enhances activated, effector memory T cells and prolongs survival in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Letters*. 2021; 499: 99-108.
- (28) Blair A, Kleponis J, Thomas D et al. IDO1 inhibition potentiates vaccine-induced immunity against pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(4):1742-1755.
- (29) Soares K, Rucki A, Kim V et al. TGF- β blockade depletes T regulatory cells from metastatic pancreatic tumors in a vaccine dependent manner. *Oncotarget*. 2015; 6(40):43005-43015.
- (30) De Remigis A, De Grujil T, Uram J et al. Development of thyroglobulin antibodies after GVAX immunotherapy is associated with prolonged survival. *International Journal of Cancer*. 2015; 136(1):127-137.
- (31) Le D, Brockstedt D, Nir-Paz R et al. A live-attenuated listeria vaccine (ANZ-100) and a live-attenuated listeria vaccine expressing mesothelin (CRS-207) for advanced cancers: Phase I studies of safety and immune induction. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(3):858-868.
- (32) Le D, Wang-Gillam A, Picozzi V et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(12):1325-1333.
- (33) Nair N, Chen S, Lemmens E et al. Single-cell immune competency signatures associate with survival in phase II GVAX and CRS-207 Randomized Studies in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancer Immunology Research*. 2020; 8(5):609-617.
- (34) Tsujikawa T, Crocenzi T, Durham J et al. Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by *Listeria*-Mesothelin (CRS-207) with or without Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020; 26(14):3578-88.
- (35) Chen Z, Zhang S, Han N, Jiang J, Xu Y, Ma D, et al. A Neoantigen-Based Peptide Vaccine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer Refractory to Standard Treatment. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
- (36) Zhang X, Xu Z, Dai X, Zhang X, Wang X. Research progress of neoantigen-based dendritic cell vaccines in pancreatic cancer. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14:1104860.
- (37) Staff C, Mozaffari F, Frödin JE, Mellstedt H, Liljefors M. Telomerase (GV1001) vaccination together with gemcitabine in advanced pancreatic cancer patients. *International Journal of Oncology*. 2014; 45(3):1293-1303.

- (38) Middleton G, Silcocks P, Cox T, Valle J, Wadsley J, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(8):829-40.
- (39) Dotan E, Alpaugh RK, Ruth K, Negin BP, Denlinger CS et al. Prognostic Significance of MUC-1 in Circulating Tumor Cells in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2016; 45(8):1131-1135.
- (40) Bin-bin L, Wei-Hong W. Survivin and pancreatic cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 2011; 2(3):164-168.
- (41) Briere DM, Li S, Calinisan A, Sudhakar N, Aranda R, Hargis L et al. The KRAS^{G12C} Inhibitor MRTX849 Reconditions the Tumor Immune Microenvironment and Sensitizes Tumors to Checkpoint Inhibitor Therapy. *Molecular Cancer Therapeutic*. 2021; 20(6):975-985.
- (42) mRNA-derived KRAS-targeted vaccine V941 [Internet]. National Cancer Institute. [consultado el 07 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/mrna-derived-kras-targeted-vaccine-v941>
- (43) Sexton R, Uddin M, Bannoura S, Khan H et al. Connecting the Human Microbiome and Pancreatic Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2022; 41(2):317-331.
- (44) Geddes L. Cancer and heart disease vaccines 'ready by end of the decade' [Internet]. *The Guardian*; 2023 [consultado el 08 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/society/2023/apr/07/cancer-and-heart-disease-vaccines-ready-by-end-of-the-decade>