



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO
FACULTAD DE FARMACIA

VACUNAS DE ARNm COMO TRATAMIENTO PERSONALIZADO CONTRA EL CÁNCER

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Farmacia
Curso 2023-2024

Autora: Andrea Apesteguía Pérez

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Tratamiento convencional frente al cáncer y sus limitaciones.....	4
2. OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGÍA.....	7
4. DESARROLLO.....	8
4.1 Inmunoterapia y estrategias inmunoterapéuticas.....	8
4.2 Vacunas de ARNm	10
4.3 Mecanismo de acción de las vacunas de ARNm.....	11
4.4 Sistema de vehiculización de las vacunas de ARNm.....	13
4.5 Utilización de las vacunas de ARNm en la terapia antitumoral.....	14
4.5.1 Vacunas de ARNm para el tratamiento de melanoma	15
4.5.2 Vacunas de ARNm para el tratamiento del cáncer de páncreas.....	16
4.5.3 Vacunas de ARNm para otros tipos de cáncer.....	19
5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	20
6. BIBLIOGRAFÍA.....	21

RESUMEN

Actualmente, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. A pesar de los numerosos avances en el tratamiento del cáncer, sigue siendo un desafío la necesidad de encontrar tratamientos más específicos y eficaces para dicha enfermedad. En este sentido, las vacunas de ARNm han demostrado ser una estrategia de tratamiento prometedora en el ámbito oncológico, ya que ofrecen un enfoque personalizado que aprovecha las características únicas de cada tumor y del sistema inmunológico del paciente.

Estas vacunas terapéuticas ofrecen diversas ventajas sobre las terapias convencionales, incluida la activación de una respuesta inmunitaria eficaz y específica contra antígenos tumorales, efectos adversos relativamente bajos, buena tolerancia, además de un menor coste de producción en comparación con otras inmunoterapias.

Por ello, en esta revisión bibliográfica se describen diferentes estudios preclínicos y clínicos que evalúan la estrategia potencial de utilizar vacunas de ARNm en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Palabras clave: Cáncer, Inmunología, Inmunoterapia, Vacuna de ARNm, Vacuna terapéutica

1. INTRODUCCIÓN

La palabra cáncer hace referencia a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento incontrolado y masivo de células anormales con capacidad de invadir y destruir otros órganos o tejidos¹.

El origen del cáncer se basa principalmente en cambios o mutaciones en los genes que controlan el funcionamiento de las células, los cuales se conocen como protooncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación del ADN. Los protooncogenes participan en la formación y multiplicación normal de las células, sin embargo, si se producen ciertas mutaciones o cambios en estos, pueden llegar a transformarse en genes que causan el cáncer, los cuales se conocen como oncogenes². Estos pueden hacer que las células crezcan y se dividan de manera descontrolada, contribuyendo a la formación de tumores. Por otra parte, los genes supresores de tumores también controlan la división y el crecimiento celular, asegurando así que las células no se dividan de manera incontrolada². Por lo tanto, si se producen mutaciones, estos pierden su función y las células crecen incontroladamente, pudiendo desarrollarse dicho cáncer. Por último, los genes de reparación del ADN se encargan principalmente de arreglar el ADN dañado². Si estos genes están mutados, las células mutan a un ritmo mayor de lo habitual, lo que puede dar lugar a que las células se conviertan en células cancerosas. Asimismo, hay otros factores de riesgo que también contribuyen al desarrollo del cáncer. Dentro de estos, se incluyen los factores no modificables o endógenos, como son la edad, el sexo o la propia genética, y, por otro lado, se encuentran los factores modificables o exógenos, como el tabaco, el alcohol, la radiación UV, ciertos productos químicos, la dieta y el estilo de vida, entre otros².

El cáncer es una enfermedad considerada como uno de los principales problemas de salud a nivel global, tanto por su alta incidencia como por su elevado grado de mortalidad. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial³. En el caso de España, la incidencia estimada de tumores para ese mismo año fue de 280.000 personas³. Además, durante los últimos años, los nuevos casos de cáncer han seguido un aumento progresivo tal y como se puede observar en la Figura 1.

Casos de cáncer detectados cada año en España

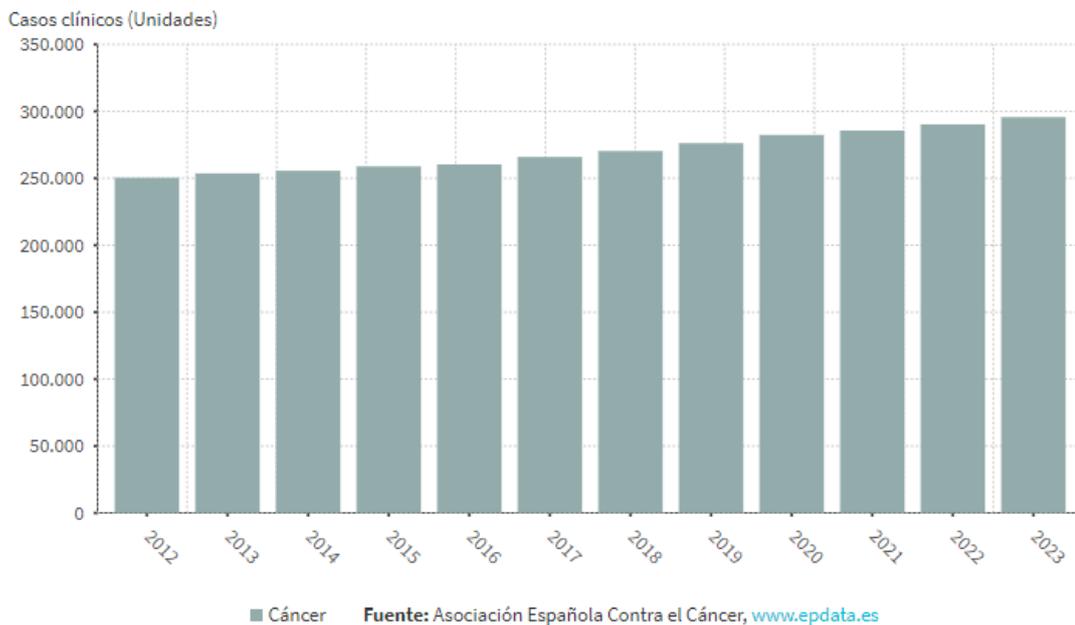


Figura 1: Casos de cáncer anuales detectados en España entre 2012 y 2023⁴.

Según cifras de la Asociación Española contra el Cáncer, en 2023 concretamente, aparecieron 295.675 casos nuevos, los cuales supusieron un 1,96 % más respecto al año anterior⁴. Durante ese año, los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España fueron los cánceres de colon y recto con 44.294 nuevos casos, seguidos del de próstata (36.395 nuevos casos), mama (35.768) y pulmón con 30.316 nuevos casos (Figura 2)⁴.

Los tipos de cáncer más frecuentes en la sociedad española

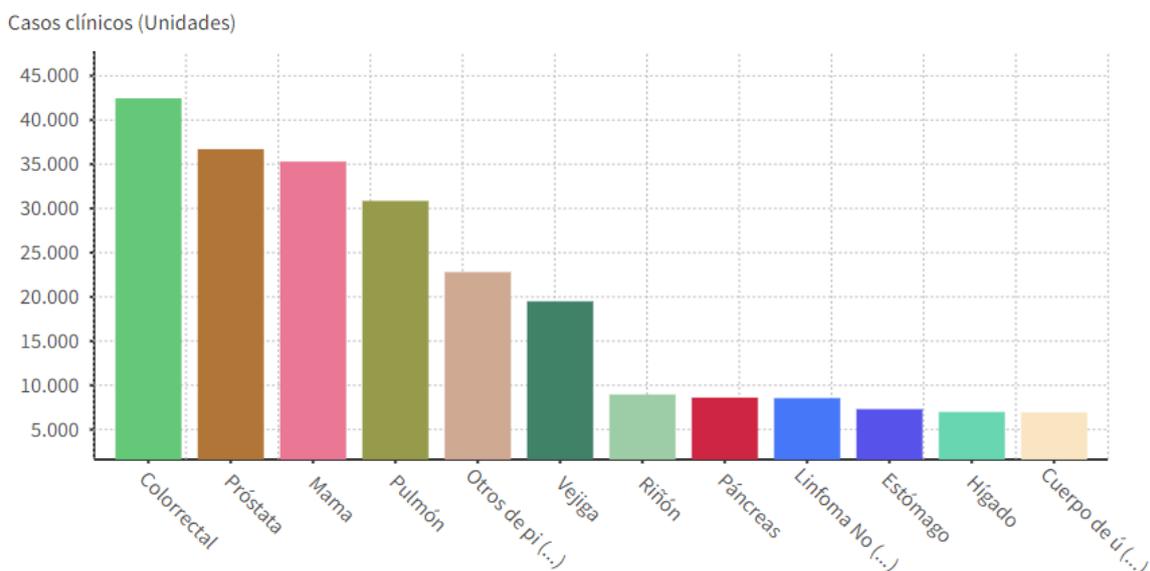


Figura 2: Tipos de cáncer más frecuentes diagnosticados en España en el año 2023⁴.

Asimismo, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo, con aproximadamente 9,9 millones de muertes en el año 2020, de acuerdo con los datos proporcionados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*³. Además, esta tendencia sigue en aumento, ya que en España se estima que la mortalidad por cáncer se incrementará de 113.000 casos en 2020, a más de 160.000 en 2040³. De acuerdo con esto, los cánceres responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial durante el año 2020 fueron el cáncer de pulmón (18,2 % del total de muertes por cáncer), el cáncer colorrectal (9,5 %), el cáncer hepático (8,4 %), el cáncer de estómago (7,8 %) y el cáncer de mama (6,9 %) (Figura 3)³.

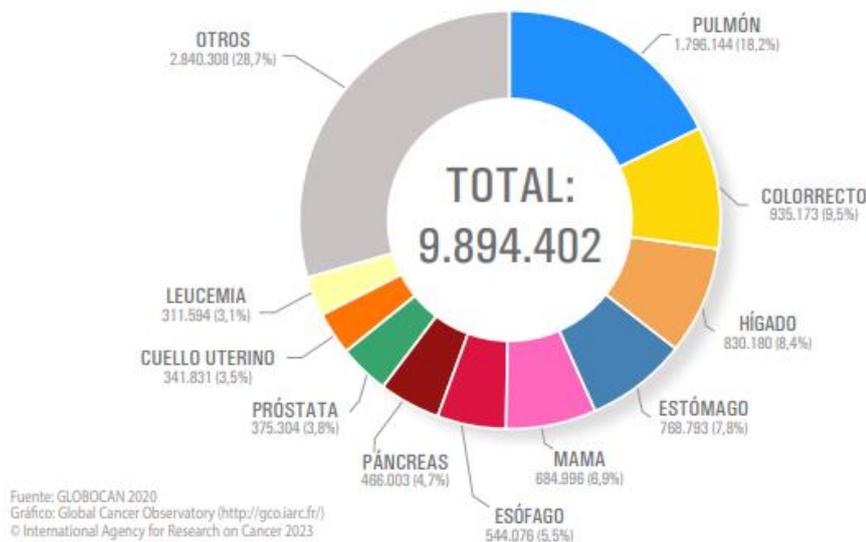


Figura 3: Número de fallecimientos por tipo de cáncer en el mundo en el año 2020³.

Tal y como muestran los datos, la incidencia de esta enfermedad sigue en aumento año tras año debido a múltiples factores; entre ellos destacan el crecimiento poblacional, el envejecimiento, la dieta o el estilo de vida, la contaminación y otros muchos que hacen que dicha incidencia muestre una tendencia al alza a lo largo de los años sin esperar que disminuya en un futuro. Por todo ello, es de especial interés investigar nuevos tratamientos para frenar esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

Para dar con el tratamiento más adecuado, es necesario conocer el tipo de cáncer y la etapa en la que se encuentra, así como los síntomas que cada paciente presenta. Dichos síntomas varían ampliamente dependiendo del tipo y la ubicación del cáncer. Cambios en los hábitos intestinales o urinarios, tos persistente, cambios en lunares o manchas en la piel, pérdida de peso inexplicable, fatiga constante, dolor persistente y cualquier protuberancia o masa nueva son algunos de los síntomas comunes.

Además, si se detectan temprano y se tratan adecuadamente, algunos cánceres tienen una alta tasa de supervivencia, mientras que otros pueden tener un pronóstico menos favorable. Es por ello por lo que es necesario utilizar técnicas de diagnóstico adecuadas y útiles para cada tipo de cáncer. Algunas de estas pruebas incluyen análisis de sangre, imágenes médicas como radiografías, tomografías computarizadas o resonancias magnéticas, biopsias (extracción de una muestra de tejido para examen microscópico) y otros procedimientos⁵.

Tal y como se comenta anteriormente, es importante una detección temprana del cáncer para mejorar las posibilidades de un tratamiento exitoso para esta enfermedad, además de aumentar las probabilidades de supervivencia y reducir la mortalidad. Para ello, son indispensables los programas de cribado o *screening*. Estos consisten en la realización de pruebas diagnósticas a personas, en principio sanas, pero que se encuentran en un grupo de riesgo, para detectar lesiones precancerosas y así intentar mejorar su pronóstico⁶. Los resultados de estos programas son beneficiosos ya que posibilitan tanto la mejora de pronóstico como la supresión o reducción tanto de la mortalidad como de las limitaciones asociadas. Algunos de los principales programas de cribado de cáncer en España son el cribado del cáncer de mama a mujeres de entre 50 y 69 años, el cual reduce la mortalidad por este cáncer entre un 24 % y un 29 %. Por otra parte, el de cáncer colorrectal para sujetos de entre 50-69 años y, por último, el de cáncer de cérvix, para mujeres entre 25 y 65 años⁷.

Sin embargo, aunque estos avances en la detección pueden mejorar las tasas de supervivencia para algunos tipos de cáncer específicos, como el cáncer de mama o el de cérvix, se estima que el número total de muertes relacionadas con el cáncer aumentará año tras año considerablemente, tal y como se ha destacado previamente. Esto resalta la necesidad de mejorar las estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento en todo el mundo.

1.1. Tratamiento convencional frente al cáncer y sus limitaciones

El tratamiento del cáncer depende del tipo de cáncer, de la etapa en la que éste se encuentra y de la salud general del paciente. Algunas de las opciones de tratamiento actual contra el cáncer son⁸:

- **Cirugía:** operación en la que se extrae una masa de células cancerígenas (tumor) y parte de los tejidos circundantes. Es una opción para muchos tipos de cáncer, especialmente cuando el tumor es sólido, está localizado y no se ha diseminado.

Además, dependiendo del tipo de cáncer y su estadio, la cirugía puede utilizarse para extirpar todo el tumor, para solamente una reducción del tumor o, por otra parte, para aliviar los síntomas del cáncer⁹.

- **Quimioterapia:** fármacos que se utilizan para eliminar células cancerígenas o detener su crecimiento, los cuales actúan sobre la fase de división de la célula tumoral, impidiendo su multiplicación y destruyéndolas. Con el tiempo, esto se traduce en una disminución o desaparición del tumor maligno. Puede administrarse por muchas vías, siendo las más habituales la vía oral o intravenosa. Es un tratamiento sistémico ya que los medicamentos se distribuyen por todo el cuerpo y pueden llegar a eliminar las células cancerosas que se han propagado a partes del cuerpo lejos del tumor original (metástasis). Puede ser utilizado solo o en combinación con otros tratamientos, lo que se conoce como quimioterapia combinada¹⁰.
- **Radioterapia:** radiografía o partículas radiactivas utilizadas para eliminar células cancerígenas. En dosis altas, la radioterapia destruye las células cancerosas o hace lento su crecimiento al dañar su ADN. Las células cancerosas cuyo ADN está dañado irreparablemente dejan de dividirse o mueren.
- **Terapias dirigidas:** medicamentos diseñados para bloquear vías de señalización celular, proteínas o procesos metabólicos que son esenciales para el crecimiento y la propagación de las células cancerosas. Debido a que estos tratamientos actúan de una manera dirigida contra las células cancerosas, dañan menos a las células sanas¹¹. Un ejemplo de ello son los inhibidores de la tirosin quinasa, útiles en cánceres que presentan mutaciones en genes que codifican estas enzimas. Estos al bloquear las enzimas, interrumpen las vías de señalización que promueven el crecimiento descontrolado de células cancerosas
- **Inmunoterapia:** la inmunoterapia, sin embargo, ayuda a estimular o potenciar el sistema inmunológico para reconocer y destruir las células tumorales. Hay varios tipos de inmunoterapia, como son los inhibidores de los puntos de control, vacunas frente al cáncer, anticuerpos monoclonales, citocinas, moduladores del sistema inmunitario o terapia con células CAR-T, entre otros.
- **Terapia hormonal:** este tratamiento se utiliza para bloquear o alterar las hormonas y así ayudar a ralentizar o detener el desarrollo de algunos tipos de cáncer que necesitan la presencia de ciertas hormonas para promover el crecimiento y la división celular.

De entre todos estos tratamientos, los más habitualmente utilizados son la cirugía, para tumores localizados, y la quimioterapia y la radioterapia, para tumores tanto localizados como diseminados. Por otro lado, tanto las terapias dirigidas como la terapia hormonal y la inmunoterapia, son alternativas complementarias a esos tratamientos.

Si bien estos tratamientos frente al cáncer han avanzado significativamente y han mejorado las tasas de supervivencia y calidad de vida de muchos pacientes, también tienen ciertas limitaciones. Algunas de estas limitaciones son la toxicidad que causan tanto en las células cancerosas como en las células sanas. Dicha toxicidad se genera debido a la falta de especificidad de estos tratamientos ya que no pueden distinguir completamente entre ambos tipos de células. Algunos de los mecanismos por los que se produce esta toxicidad es mediante daño directo en el ADN, inhibición de la división celular o la generación de radicales libres que dañan estructuras celulares¹².

Otro de los problemas que producen estos tratamientos, son los efectos secundarios. En el caso de la quimioterapia y la radioterapia, los principales efectos adversos que se detectan son hematológicos, como anemia, neutropenia o trombocitopenia, efectos gastrointestinales (principalmente vómitos, estreñimiento y diarrea), efectos adversos dermatológicos y alopecia, e incluso efectos adversos sobre el sistema inmunológico como inmunosupresión, fiebre o infecciones. Además, con el tiempo, algunas células cancerosas pueden desarrollar resistencia a alguno de estos tratamientos, como por ejemplo a los fármacos quimioterapéuticos. Esto puede dar lugar a una disminución de la eficacia del tratamiento y por lo tanto producir la recurrencia del cáncer¹².

Por todo ello, es necesario estudiar un nuevo enfoque de tratamiento, más personalizado y adaptado a cada paciente, que mejore tanto la enfermedad como su calidad de vida. Existen actualmente diferentes vías o líneas de investigación que tratan de diseñar esas terapias personalizadas y adaptadas. Una de ellas es la utilización de vacunas de ARNm personalizadas como un enfoque terapéutico altamente específico en el tratamiento del cáncer. Estas vacunas pueden ser diseñadas para codificar antígenos específicos del tumor de cada paciente, lo que permite una terapia altamente específica además de personalizada. Presentan además diversas ventajas respecto al tratamiento actual, como es el rápido desarrollo y producción, lo cual es especialmente ventajoso en situaciones donde el tiempo es crítico, como en la progresión rápida de muchos tumores. Además, estas vacunas generan una respuesta inmune adaptativa muy eficaz y generalmente son bien toleradas, ya que producen efectos adversos relativamente bajos en comparación con los tratamientos actuales¹³.

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la situación actual del cáncer a nivel mundial y la necesidad de desarrollar tratamientos personalizados que mejoren la perspectiva a futuro de los pacientes, este trabajo de fin de grado tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia y el potencial terapéutico de las vacunas de ARNm en el tratamiento del cáncer. Además, se estudiará la viabilidad de individualizar estas vacunas en cada paciente, con el propósito de avanzar hacia terapias más precisas y personalizadas en el ámbito oncológico.

Para ello, algunos de los objetivos específicos que se desarrollarán en este trabajo son:

- Analizar el mecanismo de acción de las vacunas de ARNm en la activación del sistema inmunológico contra el cáncer
- Revisar estudios clínicos y preclínicos que evalúan la eficacia y seguridad de las vacunas de ARNm en diferentes tipos de cáncer
- Discutir las oportunidades y limitaciones relacionados con el desarrollo y la aplicación de las vacunas de ARNm como tratamiento para el cáncer

3. METODOLOGÍA

Para lograr los objetivos establecidos se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed y Cochrane. Para la búsqueda más específica de ensayos clínicos se ha consultado la base de datos, Clinicaltrials.gov. Además, se han consultado otras páginas web de información como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), la Organización Mundial de la Salud (OMS), y muchas otras especializadas en cáncer y vacunas de ARNm.

Las palabras clave empleadas como términos de búsqueda en las principales bases de datos de este trabajo han sido: “cáncer/ cancer”, “tratamiento del cáncer/ cancer treatment”, “vacuna de ARNm/ mRNA vaccine”, “vacunas terapéuticas contra el cáncer/ therapeutic cancer vaccines”, “inmunoterapia/ immunotherapy”, “cáncer de mama/ breast cancer”, “melanoma/ melanoma”, “cáncer de páncreas/ pancreatic cancer”.

Además, se ha limitado la búsqueda a los artículos publicados entre el año 2017 hasta el 2024, con filtros como el idioma, el cual se delimita a español e inglés y con preferencia a las revisiones sistemáticas.

4. DESARROLLO

4.1 Inmunoterapia y estrategias inmunoterapéuticas

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento biológico utilizado actualmente en el ámbito oncológico. Es una terapia que utiliza el propio sistema inmunitario de la persona para combatir el cáncer, reforzando o cambiando el funcionamiento de dicho sistema para atacar las células cancerosas. Por tanto, el principal objetivo de esta terapia es activar la inmunidad antitumoral del paciente, lo que genera un microambiente supresor de tumores y, en última instancia, logra la reducción del tumor y mejora la supervivencia general de los pacientes¹⁴.

Existen varias estrategias inmunoterapéuticas frente al cáncer, como son las células CAR-T, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores del punto de control, las citocinas inmunoestimuladoras y las vacunas terapéuticas, entre otras¹⁵.

La terapia con células CAR-T implica modificar genéticamente los linfocitos T del paciente para que puedan reconocer y destruir las células cancerosas de manera más efectiva. El procedimiento para su obtención comienza con la extracción de sangre del paciente a través de aféresis. En este proceso, la sangre se separa para recolectar las células T del paciente, las cuales se modifican genéticamente en el laboratorio para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR) en su superficie. La palabra “quimérico” significa que tiene partes de diferentes orígenes, en este caso, un receptor CAR-T está compuesto por una zona extracelular para el reconocimiento antigénicos, y una zona intracelular compuesta por 2-3 dominios activadores¹⁶. Estos CAR son receptores sintéticos diseñados específicamente para redirigir los linfocitos T y que estos reconozcan y eliminen células cancerosas que expresan un antígeno diana específico. Posteriormente estas células CAR-T se infunden de nuevo en el paciente y son capaces de unirse a las células cancerosas e iniciar una respuesta inmune frente a ellas¹⁷. Este tipo de terapia actualmente ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en algunos tipos de leucemias, linfomas y mielomas.

Por otro lado, se encuentra la terapia con anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos son proteínas diseñadas y producidas en el laboratorio que pueden unirse a antígenos de forma específica presentes en la superficie de las células cancerosas. Su mecanismo de acción se basa, por un lado, en bloquear las señales de crecimiento y división de células cancerosas y, por otro lado, en unirse a estas células cancerosas, marcándolas para que el sistema inmunitario las reconozca y destruya por diversos mecanismos¹⁸. Un ejemplo de ello es el Rituximab (utilizado para el tratamiento de ciertos tipos de linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crónica y leucemia aguda de células B), el cual se une a una proteína

llamada CD20 en las células B y algunos tipos de células cancerosas, y hace que el sistema inmunitario las destruya¹⁸.

Por otra parte, otro tipo de terapia inmunoterapéutica, son los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI). Estos son un tipo específico de anticuerpo monoclonal diseñado para bloquear las proteínas inhibitorias de los linfocitos T, las cuales regulan el sistema inmunitario, permitiendo de este modo que los linfocitos T dirijan sus respuestas más eficazmente sobre las células cancerosas. Los principales puntos de control que inhiben son el CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4*) que se expresa sobre los linfocitos T vírgenes e impiden que se inicie la respuesta adaptativa celular, y los PD-1 (*Programmed Cell Death Protein 1*) y PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) que se expresan sobre los linfocitos T efectores y sus células diana e impiden la respuesta efectora¹⁹.

Por otra parte, existe la terapia con citocinas inmunoestimuladoras. Estas citocinas son proteínas encargadas de la regulación celular y de la activación del sistema inmunitario. El objetivo de esta terapia es principalmente promover la maduración y el crecimiento de las células presentadoras de antígeno (APC) y de las células T con el propósito de combatir un mayor número de células malignas²⁰.

Por último, siendo la estrategia inmunoterapéutica que se describe en esta revisión, se encuentran las vacunas terapéuticas frente al cáncer. Actualmente existen diversos tipos de vacunas en el mundo de la inmunoterapia contra el cáncer. Por un lado, están las vacunas preventivas, que se utilizan para evitar la aparición de células tumorales o para evitar infecciones que causan cáncer. Entre ellas se encuentra una vacuna actualmente muy utilizada, la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), la cual se utiliza para la prevención de infecciones por tipos de VPH que pueden causar cáncer cervical anal, de vulva, vagina, pene, etc.

Por otro lado, se encuentran las vacunas terapéuticas, empleadas para tratar específicamente la enfermedad. Actualmente se encuentran en pleno auge, ya que además de producir una respuesta inmune muy eficaz, son específicas para cada tipo de tumor. Hoy en día, existen diversos tipos de vacunas terapéuticas y su utilidad principalmente se da ante pacientes en remisión después de los tratamientos convencionales o en aquellos pacientes con alto riesgo de recidivas.

La mayoría de ellas están en fase de investigación, como son las vacunas de ADN, vacunas de péptidos, vacunas de células dendríticas o vacunas de ARNm, las cuales se detallan a continuación. No obstante, en 2010 la FDA aprobó la primera vacuna basada en células dendríticas, la denominada Sipuleucel-T, la cual actualmente se encuentra en el mercado y se utiliza para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en estadios avanzados²¹.

4.2. Vacunas de ARNm

Las vacunas de ARNm son una clase relativamente nueva de vacunas que se han mostrado prometedoras en la inmunoterapia de una amplia variedad de enfermedades infecciosas y actualmente en el ámbito del cáncer. Es por ello, que tras el rotundo éxito de estas vacunas para la COVID-19, muchos investigadores han querido seguir captando información sobre ellas y trasladarlas al ámbito oncológico.

Dicha vacunación utilizada como terapia oncológica tiene muchas ventajas clave sobre otras terapias inmunológicas, incluida la creación y amplificación de una respuesta inmunológica adaptativa altamente específica y la creación de una memoria inmunológica que tiene la capacidad de controlar y eliminar la enfermedad residual²². Además, éstas pueden estimular tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular, aumentando la adaptabilidad de estas vacunas a diferentes enfermedades y pacientes. Otro beneficio de estas vacunas es tanto la rápida producción (1-2 meses), como el coste relativamente bajo que supone su fabricación. Además, otra ventaja a destacar desde el punto de vista de la seguridad, es que al ser tan específicas frente al tumor, los efectos secundarios que éstas producen son mínimos y transitorios²³.

Estas vacunas de ARNm representan una clase importante de vacunas contra el cáncer ya que son capaces de codificar y expresar antígenos asociados a tumores (TAA) o antígenos de la superficie de tumores (TSA).

Los TAA son proteínas que se expresan en niveles elevados en células tumorales en comparación con células sanas, sin embargo, esto no significa que sean exclusivos de células cancerosas²⁴. Por tanto, estos antígenos no son los más útiles a la hora de utilizar las vacunas de ARNm como un tratamiento altamente específico, pero sí pueden ser útiles a la hora de su aplicación en múltiples pacientes, ya que estos antígenos son comunes en muchos tipos de cáncer. Algún ejemplo de estos TAA, son la proteína HER2/neu, que está habitualmente sobreexpresada en el cáncer de mama o la proteína PSA (*Prostate Specific Antigen*), sobreexpresada en el cáncer de próstata.

Por otra parte, los TSA son proteínas que surgen de mutaciones específicas de células tumorales siendo, por lo tanto, exclusivas del tumor. Ejemplo de ello son, la mutación KRAS o los neoantígenos. KRAS es un gen que codifica una proteína de la familia de las GTPasas, las cuales están involucradas en la señalización celular, por lo tanto, las mutaciones en KRAS afectan principalmente a la regulación de la proliferación celular y la supervivencia, llevando a un crecimiento tumoral descontrolado y una resistencia a muchos tratamientos estándar²⁵.

Por otro lado, los neoantígenos se generan como resultado de mutaciones somáticas en el ADN de las células tumorales. Las mutaciones en el ADN pueden ser, por ejemplo, por inserción, delección, translocación o sustitución.

Estos TSA son únicos para cada tumor y por tanto la principal ventaja de utilizar estos antígenos es la alta especificidad que presentan, lo cual minimiza el riesgo de daño en células sanas, además de conseguir el enfoque altamente personalizado que se busca en cada paciente. Sin embargo, la principal imitación de estos es la dificultad en la identificación de TSA únicos de cada tumor, ya que requiere técnicas avanzadas y es un proceso más costoso. Además, es necesario identificar TSA que sean capaces de inducir una respuesta inmune lo suficientemente eficaz, lo cual dificulta aún más la utilización de estos en las vacunas de ARNm²⁶.

4.3. Mecanismo de acción de las vacunas de ARNm

En cuanto al mecanismo de acción de estas vacunas, en primer lugar, es necesario identificar el antígeno específico al que se quiere orientar la vacuna para combatir específicamente el cáncer. Para ello, se extrae una biopsia del tumor del paciente y se envía al laboratorio, donde el material genético se secuencian para así identificar mutaciones genéticas específicas del tumor (neoantígenos). Posteriormente se analizan los datos para identificar dichos neoantígenos específicos en esas células cancerosas y se seleccionan aquellos que potencialmente podrían inducir una potente respuesta inmunitaria. Después, se procede al diseño de las secuencias de ARNm que codifican los neoantígenos seleccionados²⁷.

Estas secuencias contienen la información genética necesaria para producir las proteínas neoantigénicas dentro del organismo del paciente. Siguiendo con el proceso, el siguiente paso sería la síntesis del ARNm, en el cual las secuencias de ARNm se sintetizan *in vitro* utilizando métodos de transcripción enzimática. Después, el ARNm se formula en algún tipo de vector u otra forma de ensamblaje, como las nanopartículas lipídicas, para así protegerlo y facilitar su entrada en el citoplasma de las células del paciente, lo cual aumenta su eficacia²³.

Posteriormente, se formula la vacuna que contiene dicha molécula de ARNm y se administra al paciente mediante una inyección intramuscular o subcutánea. Estas vías de administración son las más utilizadas ya que proporcionan un nivel más alto de inmunidad y una duración más larga del efecto²².

Después de la administración de la vacuna, las nanopartículas lipídicas permiten que el ARNm acceda a las células del organismo (principalmente células presentadoras de antígenos o APC), al fusionarse con la membrana celular y liberar el ARNm en el citoplasma.

Una vez en el citoplasma, el ribosoma es el encargado de sintetizar la proteína codificada por el ARNm y luego modificarla postraduccionalmente para producir una proteína antigénica, que se presenta en la superficie de la célula al sistema inmunitario para estimular la inmunidad adquirida. (Figura 4) ²³.

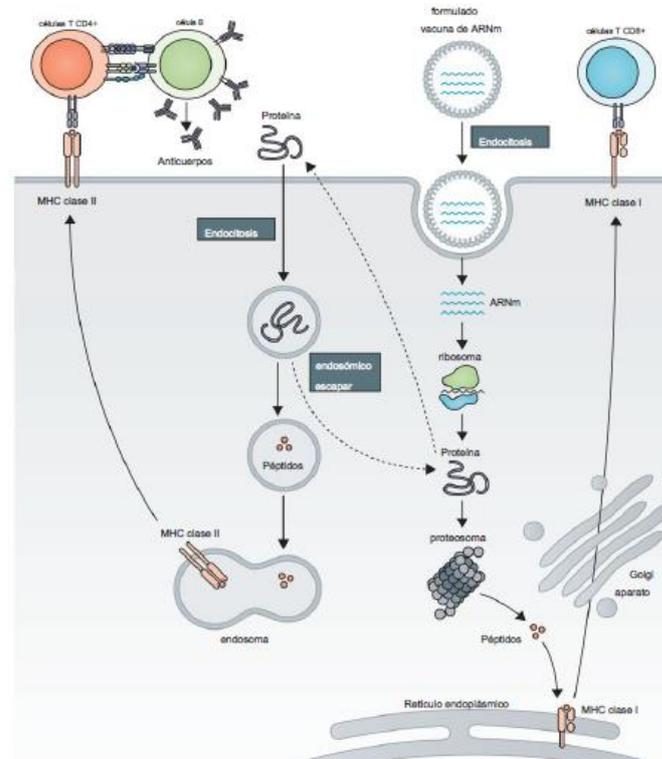


Figura 4: Modo de entrada y acción de las vacunas de ARNm y vías mediante las cuales estimula la respuesta inmune adaptativa, tanto celular como humoral²³.

Las proteínas neoantigénicas producidas dentro de la célula se procesan convirtiéndolas en pequeños fragmentos peptídicos, los cuales se expresan en la superficie de la célula, junto con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Las moléculas de clase II presentan el antígeno a los linfocitos T colaboradores CD4+, mientras que las moléculas MHC de clase I presentan antígenos a los linfocitos T citotóxicos CD8+. Estos últimos se activan al reconocer los neoantígenos sobre las MHC-I, lo que causa su expansión clonal y su diferenciación a linfocitos T citotóxicos con capacidad de destruir las células tumorales que expresan los mismos neoantígenos. Este proceso de destrucción de las células cancerosas se debe a los mecanismos citotóxicos de esos linfocitos que conducen a la apoptosis de las células diana.

Por otra parte, los linfocitos T CD4+ se activan al reconocer neoantígenos presentados por las MHC II, ayudando así a coordinar la respuesta inmunitaria y proporcionando señales adicionales para la activación de linfocitos T CD8+ y otros componentes del sistema inmunológico²³.

La activación tanto de linfocitos T CD8+ como linfocitos T CD4+ forma parte de la respuesta adaptativa celular, sin embargo, estas vacunas también son capaces de activar la respuesta adaptativa humoral, gracias a la interacción de los linfocitos T CD4+ (principalmente los linfocitos T colaboradores foliculares) con los linfocitos B, que proporciona la activación completa de estos últimos. Estas células B activadas proliferan y se diferencian en células plasmáticas que producen grandes cantidades de anticuerpos específicos contra el antígeno tumoral. Ambas respuestas, tanto celular como humoral, son fundamentales para la defensa del organismo y suelen coordinarse para eliminar células cancerígenas más eficazmente.

Por último, después de esta respuesta inmunitaria adaptativa y la consecuente eliminación de la célula tumoral, algunos linfocitos T y B, permanecen como células de memoria, lo cual proporciona inmunidad duradera frente a posibles futuras células tumorales que contengan el mismo antígeno, lo cual se denomina memoria inmunológica²⁷.

4.4. Sistema de vehiculización de las vacunas de ARNm

A pesar de las muchas ventajas que presentan las vacunas de ARNm, la principal limitación de éstas es la administración *in vivo*, ya que el ARN es una molécula inestable que puede degradarse fácilmente. Además, a esta molécula le resulta especialmente difícil atravesar las membranas celulares debido a su densa carga negativa y su gran tamaño. Por lo tanto, tal y como se ha mencionado anteriormente, es necesario formular dicho ARNm en algún tipo de vector, que permita aumentar la eficiencia de la administración de estas vacunas.

Existen principalmente tres tipos de vectores utilizados para su administración *in vivo*: los vectores virales, los vectores no virales y los de base celular.

Como vectores de base celular se han utilizado las células dendríticas (CD), un tipo de células presentadoras de antígeno que desempeñan funciones importantes en la activación y mediación de la respuesta inmune. Sin embargo, varios estudios en los que se utilizan estas CD como vectores, demuestran que la respuesta inmune que se genera al utilizarlos, es demasiado débil, además de la alta variabilidad que poseen estas CD, lo cual conduce a una limitación a la hora de utilizar estos vectores de base celular en estas vacunas de ARNm²⁶.

Por otra parte, un ejemplo de vacuna diseñada con vectores virales es la vacuna de ARNm para la COVID-19. Para ello se utiliza un virus modificado como vector que transporta material genético de otro virus para posteriormente introducir este material en el organismo y activar el sistema inmunológico frente a ello. Concretamente el virus que se utiliza como vector es inocuo y se modifica genéticamente para que sea incapaz de replicarse y causar infección. Sin embargo, estos vectores no se han estudiado lo suficiente en tratamientos con estas vacunas de ARNm para el cáncer y por ello no son los vectores de primera elección²⁶.

Es por ello, que los vectores más utilizados para este tipo de vacunas son los vectores no virales, concretamente el sistema de administración de ARNm basado en nanopartículas lipídicas (LNP), el cual ha tenido especialmente éxito en diversos estudios de vacunas de ARNm.

Las LNP son formulaciones lipídicas de tamaño nanométrico (150-300 nm) formadas por cuatro componentes: (i) lípidos ionizables catiónicos que forman complejos con el ARNm, cargado negativamente y que permiten la liberación endosomal del ARNm al citoplasma, (ii) lípidos de polietilenglicol (PEG) para aumentar la vida media de las formulaciones, (iii) colesterol para estabilizar la estructura de la LNP y, (iv) fosfolípidos para estabilizar también la estructura de la bicapa lipídica, mejorando su rigidez (Figura 5)²⁸.

Gracias a todo ello, estos vectores de LNP son capaces de evitar la degradación del ARNm, además de facilitar la introducción de esta molécula en el citoplasma de las células donde éste ejerce su acción.

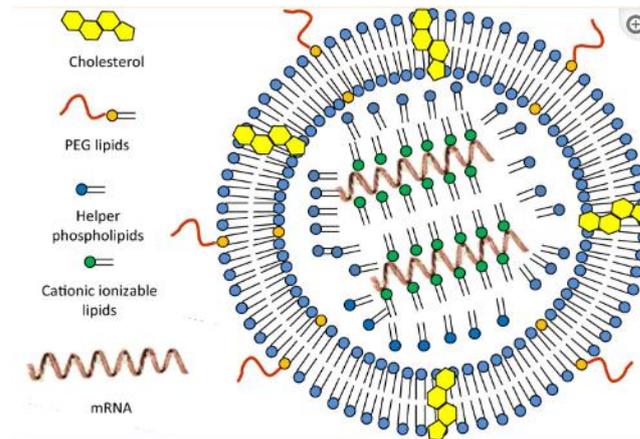


Figura 5: Sistema de administración de ARNm basado en nanopartículas lipídicas²⁸.

4.5 Utilización de las vacunas de ARNm en la terapia antitumoral

La investigación sobre vacunas de ARNm contra el cáncer abarca múltiples tipos de cáncer y se centra en la identificación de antígenos específicos y estrategias de tratamiento eficaces para cada tipo de tumor.

Estas vacunas frente al cáncer están actualmente en diversas fases de investigación clínica y no hay ninguna comercializada por el momento. Si bien algunos estudios que están en fases tempranas (fase I y fase II) han mostrado resultados prometedores. Por lo tanto, aunque la investigación aún está en curso y los resultados finales pueden variar, algunos de los tipos de cáncer en los que se está estudiando el uso de estas vacunas incluyen el melanoma, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el colorrectal y el cáncer de páncreas, los cuales se detallan a continuación.

4.5.1. Vacunas de ARNm para el tratamiento de melanoma

El melanoma es la forma más grave de cáncer de piel y se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células malignas en los melanocitos. La causa del melanoma no es exacta, pero la exposición a la radiación ultravioleta (UV) aumenta drásticamente el riesgo de padecer melanoma. Las tasas de melanoma han aumentado en las últimas décadas, con casi 325.000 nuevos casos diagnosticados en todo el mundo en 2020²⁹. Además, esta tendencia sigue en aumento, por lo que es de especial interés investigar en un tratamiento eficaz para tratar y evitar recurrencias de este tipo de cáncer.

Los laboratorios Merck y Moderna están actualmente trabajando en el estudio KEYNOTE-942 (NCT03897881), un ensayo clínico en fase IIb, el cual evalúa la eficacia de una vacuna de ARNm en combinación con Pembrolizumab (anti-PD1), como tratamiento para el melanoma cutáneo de riesgo alto, después de una resección completa del tumor³⁰.

Se trata del primer estudio aleatorizado en el que se incluyen 157 pacientes con melanoma en estadio III/IV. 50 de ellos se trataron con Pembrolizumab en monoterapia y 107 con una combinación de Pembrolizumab junto a mRNA-4157. Este mRNA-4157 consiste en una molécula de ARNm encapsulada en nanopartículas lipídicas, altamente personalizada, que codifica hasta 34 neoantígenos tumorales específicos de cada paciente. Tras la administración de este ARNm, las células del paciente traducen dicho ARNm produciendo las proteínas neoantigénicas y éstas se presentan en la superficie de las células, estimulando la respuesta inmunológica, tal y como se ha descrito en el apartado 4.3. Por otro lado, el Pembrolizumab, es un inhibidor del punto de control inmunológico basado en anticuerpos monoclonales que bloquea la proteína PD-1 en los linfocitos T. PD-1 actúa como un punto de control inmunológico, regulando la actividad de los linfocitos T para prevenir la autoagresión y mantener la tolerancia inmunológica. Las células tumorales y algunas células normales pueden expresar las proteínas PD-L1 y PD-L2. Cuando PD-1 en los linfocitos T se une a PD-L1 o PD-L2 en las células tumorales, se envía una señal que inhibe la actividad de dichos linfocitos T. Esto permite que las células tumorales evadan la detección y destrucción por parte del sistema inmunológico³⁰.

Por lo tanto, Pembrolizumab al unirse específicamente a PD-1, bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, lo que impide que las células tumorales envíen señales inhibitorias a los linfocitos T y, por lo tanto, estos puedan activarse frente a ellas³¹.

Los resultados de este ensayo en fase IIb de la vacuna mRNA-4157/V940 en combinación con Pembrolizumab, muestran una reducción estadística y clínicamente significativa en el riesgo de recurrencia de la enfermedad, ya que reduce en un 44% el riesgo de recaída o muerte por melanoma en comparación con Pembrolizumab en monoterapia³¹.

Por ello, mRNA-4157/V940, en combinación con Pembrolizumab, podría ser una terapia complementaria en pacientes con melanoma en estadio III/IV con alto riesgo de recurrencia después de la resección completa.

Además, los resultados de este ensayo mostraron también una principal ventaja respecto a la seguridad, ya que la mayoría de efectos secundarios fueron leves, tales como fatiga, náuseas, o reacciones en el lugar de inyección, y no se observaron efectos tóxicos graves mediados por el sistema inmunitario. Por lo tanto, parece ser que esta vacuna es bien tolerada y de bajo riesgo para los pacientes.

Actualmente, debido a los potentes resultados obtenidos en dicho ensayo, se espera que ambas compañías inicien un estudio en fase III, para evaluar más a fondo dicha vacuna de ARNm y potenciar su mecanismo para, en un futuro, poder ofrecer su aplicación en el ámbito oncológico. No obstante, tras la revisión bibliográfica realizada en este trabajo de fin de grado, solamente se han encontrado datos del funcionamiento de mRNA-4157 en combinación, por ello se desconoce tanto su eficacia como seguridad en monoterapia.

Por otra parte, la empresa BioNTech, ha desarrollado otro ensayo clínico para este tipo de tumor. En este caso, la vacuna denominada BNT111, es uno de los principales candidatos de BioNTech como vacuna de ARNm dirigida a antígenos asociados a tumores de melanoma, tales como, NY-ESO-1, MAGE-C3, tirosinasa y TPTE, y que actualmente se encuentra en un ensayo de fase II (NCT04526899)³².

BNT111, en su correspondiente ensayo anterior de fase I (NCT02410733), demostró que inducía respuestas de linfocitos T CD4+ y/o CD8+ en 39 de 50 pacientes (78 %)³³. Además, se produjo una activación de linfocitos T específicos de antígeno con función de memoria y una potente actividad citotóxica. Es por ello que, debido a los prometedores resultados de esta vacuna en ensayos anteriores, actualmente esta vacuna candidata se está investigando en fase II, en 184 pacientes con melanoma en estadio III o IV resistente a los anti-PD-1 o recidivante³².

4.5.2 Vacunas de ARNm para el tratamiento del cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas se produce debido a un crecimiento celular anómalo, principalmente en las células endoteliales de los conductos exocrinos del páncreas³⁴. Es un tumor poco frecuente en España, con una incidencia en el año 2020 de 9.250 casos³⁵. Sin embargo, es un cáncer potencialmente mortal, ya que, en ese mismo año, este tumor constituyó la cuarta muerte por cáncer en España, con 7427 fallecimientos³⁵.

Actualmente, existe un ensayo clínico en fase I (NCT04161755), para el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC)³⁶.

Los PDAC son tumores sólidos con un mal pronóstico, ya que su letalidad es aproximadamente del 88 % y además tiene una tasa de recurrencia después de la cirugía extremadamente alta, de casi el 80 %. Este ensayo, dirigido por la compañía BioNTech, evalúa la tolerabilidad y seguridad de una vacuna personalizada basada en ARNm, también conocida como Autogene Cevumeran, BNT122 o RO7198457. Esta vacuna de ARNm codifica hasta 20 mutaciones cancerosas específicas del paciente que pueden servir como neoantígenos específicos³⁷.

Para la realización del ensayo, se reclutaron un total de 34 pacientes con PDAC. De estos, 28 pacientes se sometieron a una cirugía, concretamente a una pancreaticoduodenectomía abierta, también conocido como procedimiento de Whipple, una operación en la que se extirpa la cabeza del páncreas. A 19 de estos pacientes se les administró Atezolizumab (anti PD-L1) y posteriormente, 16 de ellos recibieron la vacuna de ARNm. 15 de estos 16 pacientes también recibieron un régimen de quimioterapia de cuatro fármacos (fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino y ácido folínico). Al igual que el Pembrolizumab, Atezolizumab es también un inhibidor del punto de control inmunitario, en este caso un inhibidor de PD-L1. Éste se une específicamente a PD-L1 en las células tumorales y en las células inmunitarias, bloqueando su interacción con PD-1, evitando así la supresión inmunitaria³⁷.

La lectura preliminar de los datos de estos 16 pacientes vacunados con Cevumeran reveló que el Cevumeran autógeno, en combinación con Atezolizumab, fue bien tolerado. Solo uno de 16 pacientes (6 %) desarrolló fiebre e hipertensión relacionadas con la vacuna y no se observaron otros eventos adversos de grado 3 o superior. Por tanto, se podría decir que esta vacuna de ARNm tiene una seguridad elevada, si bien el número de personas que participaron en el ensayo era muy limitado. Además, ocho de los 16 pacientes (50 %) que recibieron esta vacuna, generaron respuesta de células T específicas de neoantígeno frente a al menos un neoantígeno de la vacuna y por lo tanto se consideraron respondedores de esta vacuna³⁷.

Después de 18 meses tras el tratamiento, los resultados indicaron que los pacientes con respuesta inmunitaria (respondedores) tuvieron una supervivencia libre de recurrencia significativamente más larga en comparación con aquellos sin respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna (no respondedores)³⁸. Por tanto, la combinación de Atezolizumab, la vacuna de ARNm y la quimioterapia, inducen una actividad esencial de los linfocitos T, que puede correlacionarse con una recurrencia más tardía de este tipo de cáncer y, por tanto, una mayor prevención de recaídas. Es decir, los pacientes con linfocitos T inducidos por la vacuna (respondedores), tuvieron una supervivencia sin recurrencia más larga en comparación con los pacientes sin respuesta inmune inducida por la vacuna.

Actualmente, se está realizando el ensayo en fase II (NCT05968326) de esta vacuna de ARNm, con un mayor número de participantes, concretamente 260, el cual evaluará la eficacia y seguridad de esta vacuna en combinación con Atezolizumab. Se espera que este ensayo proporcione datos adicionales sobre Autogene Cevumeran, y sobre su capacidad para prevenir las recaídas y, por lo tanto, garantizar que la enfermedad se controle en la etapa más temprana posible³⁸.

Por otro lado, existe otro estudio multicéntrico abierto de fase I (NCT03948763), el cual evalúa la seguridad y tolerabilidad de la vacuna mRNA-5671/V941 elaborada por la empresa Moderna³⁹. Esta vacuna se evalúa en monoterapia y en combinación con Pembrolizumab en 70 participantes con cáncer de páncreas avanzado⁴⁰. El ensayo tiene dos grupos principales, uno de ellos recibirá solamente esta vacuna de ARNm en monoterapia y el otro grupo recibirá la vacuna de ARNm en combinación con Pembrolizumab. Para participar en este ensayo, los pacientes deben tener cáncer metastásico o avanzado con mutación de KRAS. Tal y como se ha mencionado anteriormente, KRAS es un oncogén que codifica una proteína llamada K-Ras, que pertenece a la familia de las proteínas Ras. Estas proteínas actúan como interruptores moleculares dentro de las células y están involucradas en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia. Cuando se produce una mutación en el gen KRAS, concretamente en el aminoácido 12, se puede desregular la actividad de la proteína K-Ras, lo que puede contribuir al desarrollo y progresión del cáncer. La vacuna mRNA-5671 actúa sobre las cuatro mutaciones KRAS más frecuentes, concretamente G12D, G12V, G12E y G12C. Además, KRAS se encuentra mutado en varios tipos de cáncer incluyendo el de páncreas, pulmón o colorrectal, por lo que esta vacuna podría ser útil en estos tipos de cáncer⁴¹.

Tras la administración de esta vacuna, el ARNm que la compone se introduce en las APC para la posterior traducción del ARNm. Después de la traducción, tal y como se ha comentado anteriormente, se producen las proteínas antigénicas las cuales se procesan dando lugar a péptidos que se presentan en la superficie de las APC. Esto conduce a una inducción de respuestas inmunitarias dependientes de linfocitos T citotóxicos y linfocitos T de memoria que se dirigen específicamente a las células tumorales que albergan estas mutaciones específicas de KRAS destruyéndolas⁴².

Los datos de este estudio han mostrado resultados prometedores, ya que tanto la vacuna de ARNm en monoterapia como en combinación con Pembrolizumab, produjeron respuestas inmunitarias consistentes frente a la mutación en el antígeno KRAS, además de una tolerabilidad y seguridad elevada en la mayoría de los pacientes.

Por lo tanto, esta vacuna de ARNm podría ser un tratamiento adecuado tanto frente al cáncer de páncreas, como aquellos que expresen dichas mutaciones KRAS.

4.7. Vacunas de ARNm en otros tipos de cáncer

Actualmente no hay estudios de vacunas de ARNm en fase III para su utilización en tratamiento antitumoral y, por el momento, la FDA aún no ha aprobado ninguna vacuna terapéutica contra el cáncer basada en ARNm.

Sin embargo, existen varios estudios basados en esta tecnología para muchos otros tipos de cáncer, que gracias a futuras investigaciones y al desarrollo de nuevas tecnologías sobre estas vacunas de ARNm, pueden evolucionar y avanzar hacia ensayos de fase III y una posterior aplicación en el ámbito oncológico.

Algunos de los resultados de estos ensayos en fase I/II en diferentes tipos de cáncer, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de algunos resultados publicados (2017-2023) de los ensayos de vacunas de ARNm frente al cáncer⁴³.

IDENTIFICADOR DEL ENSAYO	FASE ENSAYO	ANTÍGENO DIANA	TIPO DE CÁNCER	Nº PACIENTES	RESPUESTA INMUNITARIA	RESPUESTA CLÍNICA
NCT02035956	1	Mutación tumoral con 10 neoepítomos seleccionados para cada paciente	Melanoma (estadios II y IV)	13	Respuestas de los linfocitos T frente a numerosos neoepítomos de las vacunas	Un paciente tuvo respuesta completa y otro respuesta parcial, el resto no obtuvieron respuesta.
NCT03480152	1/2	20 neoepítomos de tumores gastrointestinales metastásicos	Cáncer gastrointestinal	4	Respuestas de linfocitos T CD4 y CD8 específicas de neoantígenos en 3/4 pacientes	Sin respuestas clínicas objetivas
NCT01817738	1/2	PSA PSCA PSMA	Cáncer de próstata metastásico	197	Respuesta de linfocitos T específicos de antígeno frente a 4 componentes de los antígenos	La respuesta inmunitaria contra múltiples antígenos se asocia con una mayor supervivencia en los pacientes
NCT00923312	1/2	MAGE-C1, NY-ESO-1 MAGE-C2	Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)	46	Respuesta de linfocitos T específicos de antígeno en el 63 % de los sujetos	No redujo la recurrencia ni mejoró la supervivencia general en los participantes.

*PSA: *Prostate specific antigen*. PSCA: *Prostate Stem Cell Antigen* PSMA: *Prostate Specific Membrane Antigen* MAGE-C1: Antígeno C1 específico de melanoma. MAGE-C2: Antígeno C2 específico de melanoma. NY-ESO-1: *New York esophageal squamous cell carcinoma-1*

5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Las vacunas de ARNm están demostrando ser una estrategia prometedora en el tratamiento del cáncer, ya que ofrecen un enfoque innovador y altamente personalizado para combatir esta enfermedad.

En primer lugar, estas vacunas han demostrado una eficacia favorable en la estimulación del sistema inmunitario frente al cáncer, ya que son capaces de generar una respuesta inmune potente tanto humoral como celular, lo cual es una ventaja respecto a otras vacunas terapéuticas para el cáncer. También, el uso de antígenos asociados a tumores (TAA) y antígenos específicos de tumores (TSA) en el desarrollo de estas vacunas, tienen el potencial de adaptar esta terapia con la mayor eficacia y margen de seguridad posible, lo cual garantiza una terapia más precisa y personalizada para cada paciente. Además, estas vacunas han mostrado un perfil de seguridad favorable, siendo los efectos adversos producidos mínimos y transitorios. En conclusión, estas ventajas demuestran características tanto de alta eficacia como elevada seguridad y tolerabilidad, lo cual se traduce en unas condiciones óptimas para el uso de las vacunas de ARNm en el ámbito oncológico.

Por otro lado, es importante destacar la efectividad de la inmunoterapia combinada, ya que estas vacunas de ARNm pueden combinarse con otros tipos de tratamiento inmunológico, como los inhibidores del punto de control, para potenciar la respuesta inmune contra el cáncer. Todo ello da lugar a una respuesta inmune más potente y eficaz contra el tumor, además de reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad en algunos tipos de cáncer con altas tasas de recidivas.

Sin embargo, aunque actualmente los estudios clínicos y preclínicos únicamente se centran en tipos de cáncer específicos, estas vacunas de ARNm podrían tener aplicaciones en diversos tipos de cáncer.

Para ello es necesario una mayor investigación que mejore los mecanismos de acción de estas vacunas frente a células cancerosas, además de una mejora en la identificación de los TAA para poder desarrollar mayor variedad de vacunas para tratar específicamente distintos tipos de cáncer.

Por otra parte, a pesar de la evidencia preliminar que han demostrado los ensayos clínicos, es necesario realizar más investigaciones para determinar la eficacia definitiva y el impacto en la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes. Para ello será necesario realizar más ensayos clínicos con mayor número de participantes, ya que actualmente el número de pacientes en cada uno de los ensayos es muy limitado.

Por último, como se ha mencionado anteriormente, a pesar de los grandes avances, la principal limitación para el desarrollo eficaz de una vacuna de ARNm contra el cáncer es la identificación de antígenos específicos de tumores (TSA), ya que se necesitan técnicas más avanzadas y es un proceso muy costoso. Todo ello dificulta más la aplicación de estas vacunas en el ámbito oncológico.

Como conclusión, a pesar de ser unas vacunas muy prometedoras debido a todas las ventajas que éstas ofrecen, es necesario seguir investigando y realizando avances y mejoras, para en un futuro, poder establecer el uso de estas vacunas de ARNm como tratamiento para el cáncer, y así conseguir mejorar la calidad de vida y prolongar la esperanza de vida de los pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. Seom.org. 2019 [consultado el 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?start=2>
- (2) ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2021 [consultado el 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/qu-es>
- (3) Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. Seom.org. 2023 [consultado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/images/Las cifras del Cancer en Espana 2023.pdf>
- (4) El cáncer en España, datos y estadísticas [Internet]. www.epdata.es. 2023 [consultado el 1 de abril de 2024] Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/cancer-espana-datos-estadisticas/289>
- (5) Pruebas y procedimientos para diagnosticar el cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2015 [consultado el 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico>
- (6) Prueba de screening o Cribado, ¿en qué consiste? [Internet]. Canal Biosanitario. 2019. [consultado el 20 de abril de 2024] Disponible en: <https://www.inesem.es/revistadigital/biosanitario/screening-pacientes/>
- (7) Ministerio de Sanidad y Consumo. Descripción del cribado del cáncer en España [Internet]. Seepidemiologia.es. 2021 [consultado el 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.seepidemiologia.es/descargas/grupos de trabajo/InformeDESCRIC.pdf>

- (8) Tratamientos para el cáncer [Internet]. Medlineplus.gov. 2020 [consultado el 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000901.htm>
- (9) Cirugía para el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. www.cancer.gov. 2015. [consultado el 16 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/cirugia>
- (10) Cómo se usa la quimioterapia para tratar el cáncer [Internet]. www.cancer.org. 2020 [consultado el 18 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
- (11) Cómo prepararse para hacer frente a los tratamientos de cáncer [Internet]. www.contraelcancer.es. 2022 [consultado el 18 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/farmacos-biologicos-o-terapias-dirigidas/farmacos-biologicos-o-terapias-dirigidas>
- (12) Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer*. 2016;53(3):441. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-509x.200658>
- (13) Li Y, Wang M, Peng X, Yang Y, Chen Q, Liu J, et al. mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook. *Clin Transl Med*. 2023;13(8):e1384. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ctm2.1384>
- (14) Jiang X-T, Liu Q. mRNA vaccination in breast cancer: current progress and future direction. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(11):9435–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-023-04805-z>
- (15) Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0488-6>
- (16) La terapia CAR-T: ¿Qué es?. Fundamentos de la terapia de células CAR T [Internet]. Cancersupportcommunity.org. 2022 [consultado el 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancersupportcommunity.org/sites/default/files/file/2022-06/CSC CART Section1 SPAN.pdf>
- (17) Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>

- (18) Anticuerpos monoclonales [Internet]. Cancer.gov. 2019 [consultado el 15 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales>
- (19) Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(4):307–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-004-0593-x>
- (20) Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M. Cancer immunotherapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46(4):167–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408360902937809>
- (21) Cheever MA, Higanó CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res*. 2011;17(11):3520–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3126>
- (22) Vishweshwaraiah YL, Dokholyan NV. mRNA vaccines for cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2022;13:1029069. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1029069>
- (23) Deng Z, Tian Y, Song J, An G, Yang P. mRNA vaccines: The dawn of a New Era of cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2022;13:887125. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.887125>
- (24) Wagner S, Mullins CS, Linnebacher M. Colorectal cancer vaccines: Tumor-associated antigens vs neoantigens. *World J Gastroenterol*. 2018;24(48):5418–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i48.5418>
- (25) Luo J. KRAS mutation in pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 2021;48(1):10–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676749/>
- (26) Duan L-J, Wang Q, Zhang C, Yang D-X, Zhang X-Y. Potentialities and challenges of mRNA vaccine in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2022;13:923647. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.923647>
- (27) Gergen J, Petsch B. mRNA-based vaccines and mode of action. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2022;440:1–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/82_2020_230
- (28) Ramachandran S, Satapathy SR, Dutta T. Delivery strategies for mRNA vaccines. *Pharmaceut Med*. 2022;36(1):11–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40290-021-00417-5>

- (29) Melanoma [Internet]. MayoClinic.org. 2024 [consultado el 22 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/melanoma/symptoms-causes/syc-20374884>
- (30) Weber JS, Carlino MS, Khattak A, Meniawy T, Ansstas G, Taylor MH, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet*. 2024; 403(10427):632–44. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02268-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02268-7)
- (31) Bafaloukos D, Gazouli I, Koutserimpas C, Samonis G. Evolution and progress of mRNA vaccines in the treatment of melanoma: Future prospects. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(3):363. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11030636>
- (32) BioNTech receives FDA Fast Track Designation for its FixVac candidate BNT111 in advanced melanoma [Internet]. BioNTech. [consultado el 21 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-receives-fda-fast-track-designation-its-fixvac/>
- (33) Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* [Internet]. 2020;585(7823):107–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2537-9>
- (34) ¿Qué es el cáncer de páncreas? [Internet]. Cancer.org. 2021 [consultado el 23 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pancreas/acerca/que-es-el-cancer-de-pancreas.html>
- (35) Sistema. Neoplasia de páncreas - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2019 [Internet]. Seom.org. 2023 [consultado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/pancreas?showall=1&showall=1>
- (36) Study of Personalized Tumor Vaccines (PCVs) and a PD-L1 Blocker in Patients With Pancreatic Cancer That Can be Treated With Surgery [Internet]. Clinicaltrials.gov. [consultado el 16 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161755>
- (37) Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*. 2023;618(7963):144–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-023-06063->

- (38) Ensayo de fase II de la vacuna de ARNm [Internet]. Let's Win Pancreatic Cancer. 2023 [consultado el 23 de abril de 2024]. Disponible en: <https://letswinpc.org/investigacion/vacuna-arnm-ensayo-fase-ii/>
- (39) Kernel Networks Inc. A study of mRNA-5671/V941 as monotherapy and in combination with pembrolizumab (V941-001). Case Medical Research [Internet]. 2019 [consultado el 20 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948763>
- (40) Huang X, Zhang G, Tang T-Y, Gao X, Liang T-B. Personalized pancreatic cancer therapy: from the perspective of mRNA vaccine. *Mil Med Res*. 2022;9(1):53. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-022-00416-w>
- (41) Briere DM, Li S, Calinisan A, Sudhakar N, Aranda R, Hargis L, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 reconditions the tumor immune microenvironment and sensitizes tumors to checkpoint inhibitor therapy. *Mol Cancer Ther*. 2021;20(6):975–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0462>
- (42) mRNA-derived KRAS-targeted vaccine V941 [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [consultado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/mrnaderived-kras-targeted-vaccine-v941>
- (43) Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, Svane IM. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):450–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00372-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00372-2)