



AVANCES EN LA INMUNOTERAPIA PERSONALIZADA ONCOLÓGICA: DESARROLLO DE VACUNAS DE ARN MENSAJERO Y SU POTENCIAL EN COLOMBIA

**Sara Juliana Angel Hoyos
Yulieth Katerine Pedraza Amaya**

**Universidad El Bosque
Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica
Bogotá DC. – Mayo 2023**

**AVANCES EN LA INMUNOTERAPIA PERSONALIZADA
ONCOLÓGICA: DESARROLLO DE VACUNAS DE ARN
MENSAJERO Y SU POTENCIAL EN COLOMBIA**

**Sara Juliana Angel Hoyos
Yulieth Katerine Pedraza Amaya**

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:

Químico Farmacéutico

Monografía

**Directora
Yeimy Viviana Ariza Márquez**

**Universidad El Bosque
Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica
Bogotá DC. – Mayo 2023**

Hoja de identificación

Título:	Avances en la inmunoterapia personalizada oncológica: desarrollo de vacunas de ARN mensajero y su potencial en Colombia
Grupo de investigación:	N/A
Línea de Investigación:	N/A
Institución (es) Participante (s):	N/A
Tipo de Investigación:	Monografía
Estudiantes:	Sara Juliana Angel Hoyos Yulieth Katerine Pedraza Amaya
Director:	Yeimy Viviana Ariza Márquez
Codirector:	N/A
Asesor:	N/A

Agradecimientos

Expresamos nuestra gratitud hacia nuestras familias, quienes fueron parte fundamental en el transcurso de nuestra carrera profesional y nuestra principal fuente de apoyo, motivación e inspiración para ser profesionales empáticas, humanas y con vocación de servicio.

De igual manera, agradecemos profundamente a nuestra directora de trabajo de grado, doctora Yeimy Viviana Ariza Márquez, quién desde el inicio nos brindó acompañamiento y asesoría, el cual fue clave para mantenernos en pie en nuestro deseo de culminar este proyecto. Siempre llevaremos con nosotras tus enseñanzas y consejos, y gracias por confiar en nuestra disposición desde el primer día.

Tabla de contenido

1.	Introducción	11
2.	Problema de investigación	12
3.	Pregunta de Investigación.....	13
4.	Justificación	14
5.	Objetivos.....	15
5.1.	Objetivo general	15
5.2.	Objetivos específicos.....	15
6.	Marco Teórico.....	16
6.1.	Biología molecular del cáncer.....	16
6.2.	Terapias convencionales incluidas en el Plan de Beneficios en Salud (PBS) en Colombia.....	18
6.3.	Terapias dirigidas para el tratamiento del cáncer.....	19
6.4.	Inmunoterapia oncológica/inmuno-oncología.....	20
6.5.	ARNm y su uso en vacunas para inmunoterapia del cáncer.....	21
7.	Diseño metodológico.....	22
7.1.	Tipo de estudio	22
7.2.	Criterios de inclusión	22
7.3.	Criterios de exclusión	22
7.4.	Metodología de búsqueda de la literatura	23
7.5.	Selección de la literatura.....	23
8.	Resultados.....	24
8.1.	Mecanismo de acción de las vacunas de ARNm	24
8.2.	Perfil de seguridad y eficacia	26
8.2.1.	Estudios clínicos.....	26
8.2.2.	Formulación	30
9.	Discusión de Resultados.....	35
9.1.	Perfil de seguridad y eficacia	35
9.2.	Formulaciones	37
9.3.	Panorama en Colombia	40
9.4.	Rol del químico farmacéutico.....	42
10.	Conclusiones y recomendaciones	44
11.	Anexos.....	45
12.	Referencias bibliográficas	46

Listado de tablas

		Pág.
Tabla 1	<i>Oncogenes implicados en distintos tipos de cáncer</i>	16
Tabla 2	<i>Estudios clínicos completos con vacunas de mRNA publicados en ClinicalTrials.com hasta el 8 de abril de 2023.</i>	26
Tabla 3	<i>Caracterización de las vacunas de ARNm reportadas en ClinicalTrials.com y resultados obtenidos.</i>	28
Tabla 4	<i>Patentes relacionadas a formulaciones con vehículos de carácter lipídico y sus componentes.</i>	33

Listado de figuras

		Pág.
Figura 1	<i>Fases del ciclo celular eucariótico</i>	17
Figura 2	<i>Mecanismo de acción de las vacunas ARNm para inducir inmunidad innata.</i>	24
Figura 3	<i>Mecanismo de acción de las vacunas ARNm para inducir inmunidad adaptativa usando células TCD8 (izquierda) y TCD4 (derecha).</i>	25
Figura 4	<i>Etapas de manufactura para un ARNm terapéutico</i>	30
Figura 5	<i>Estructura Core/Shell para la vehiculización de ARNm en inmunoterapia del cáncer.</i>	34
Figura 6	<i>Metodología de búsqueda y selección de la literatura</i>	45

Lista de Símbolos y abreviaturas

ARCA Análogo de caperuza anti-inversión	IFN-γ Interferón gamma
ARNm Ácido ribonucleico mensajero	INS Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
BPM Buenas Prácticas de Manufactura	INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
BTSC Células madre de tumores cerebrales	NLP Nanopartículas lipídicas
CAR-T Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico.	NALT Tejido Linfoide Asociado a Nariz
CD Células dendríticas	NGS Secuenciación de Nueva Generación
CMH Complejo Mayor de Histocompatibilidad	NK Células Natural Killer
CPP Parámetros Críticos del Proceso	NTC Número del Estudio Clínico
CPCNP Cáncer de pulmón de célula no pequeña	OMS Organización Mundial de la Salud
CR Respuesta completa	PBS Plan de Beneficios en Salud
CTIC Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo	PCR Reacción de Cadena de Polimerasa
GPC Guías de Práctica Clínica	PCT Tratado de Cooperación en materia de patentes
DOPE 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina	PD Enfermedad Progresiva
DSPC 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina	PEG Polietilenglicol
E. coli Escherichia coli	PR Respuesta Parcial
EDTA Ácido etilendiaminotetracético	PRM Problemas Relacionados a Medicamentos
FOREAM Formato para el Reporte de Eventos Adversos a Medicamentos	PRUM Problemas Relacionados al Uso de Medicamentos
GIIOC Grupo de Investigación en Inmunología y Oncología Clínica	QbD Calidad por Diseño
HER-2 Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano	RECIST Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos
IDCBIS Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud	SD Enfermedad Estable
	TAAS Antígenos Tumor Asociados
	TAS Antígenos Tumor Específicos
	TNF-α Factor de Necrosis Tumoral Alfa
	UPC Unidad de Pago por capitación

Resumen

El cáncer consiste en un aumento anormal en la tasa de crecimiento celular y es una de las patologías con estadísticas más inquietantes a nivel mundial, a su vez su tratamiento se considera de los más exigentes física, emocional y psicológicamente para el paciente y su entorno social. A raíz de esto, las vacunas de ARN mensajero (ARNm), surgen como alternativas a las terapias oncológicas convencionales priorizando la calidad de vida del paciente mediante la traducción del ARNm formulado hacia la sobreexpresión de los antígenos tumorales asociados (TAAS) y antígenos tumor específicos (TAS) dependientes de la tipología del cáncer para mejorar el reconocimiento de las células cancerígenas por parte del sistema inmune. Esta monografía pretende recopilar la información disponible en fuentes primarias y secundarias referente a artículos de investigación, ensayos clínicos y patentes en el ámbito internacional y revisiones bibliográficas a nivel nacional en torno al desarrollo de terapias personalizadas, específicamente, las vacunas de ARNm. La búsqueda de las fuentes se realizó aplicando los algoritmos presentados a posteriori en bases de datos (ScienceDirect, PubMed, Web of Science, ProQuest, Sage Journals, SpringerLink, SciELO), ClinicalTrials y Patentscope; su selección se basó en la pertinencia y significancia del documento, teniendo en cuenta los criterios de inclusión aplicados. Como resultado, obtuvimos que las vacunas basadas en ARNm representan una alternativa efectiva y segura, según los estudios clínicos realizados hasta el momento; sin embargo, la presencia de tratamientos adyuvantes en la mayoría de protocolos de los estudios consultados sugiere que sería necesaria su administración combinada. Además, su desarrollo en Colombia más allá de la importación o acondicionamiento de los productos requiere de aumento en la inversión en infraestructura, investigación y la creación de normatividad que garantice resultados en pro de mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Palabras Clave: Cáncer, Oncología, Inmunoterapia, Vacuna, ARNm

Abstract

Cancer consists of an abnormal increase in the rate of cell growth and is one of the pathologies with the most disturbing statistics worldwide, and its treatment is considered one of the most physically, emotionally and psychologically demanding for the patient and its social environment. Thus, messenger RNA (mRNA) vaccines emerge as alternatives to conventional oncological therapies prioritizing the patient's quality of life by translating the formulated mRNA towards the overexpression of tumor associated antigens (TAAS) and tumor specific antigens (TSA) depending on the cancer's typology to improve the recognition of cancer cells by the immune system. This monograph aims to compile the information available in primary and secondary sources regarding research articles, clinical trials and patents globally and national literature reviews on the development of personalized therapies, specifically, mRNA vaccines. The sources research was carried out by applying the algorithms presented a posteriori in databases (ScienceDirect, PubMed, Web of Science, ProQuest, Sage Journals, SpringerLink, SciELO), ClinicalTrials.com and WIPO Patentscope; their selection was executed based on the relevance and significance of the document, taking into account the inclusion criteria applied. As a result, we obtained that mRNA-based vaccines represent an effective and safe alternative, according to the clinical studies carried out to date; however, the presence of adjuvant treatments in most of the protocols of the studies consulted suggests that their combined administration would be necessary. Besides, its development in Colombia beyond the importation or packaging of the products requires increased investment in infrastructure, research and the creation of regulations that guarantee the best results in favor of improving the quality of life of cancer patients.

Keywords: Cancer, Oncology, Immunotherapy, Vaccine, mRNA

1. Introducción

El conocimiento al público general de las vacunas ARNm se exacerbó a partir de la pandemia COVID-19, catalogada así el 11 de marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (2020) donde unas de las alternativas de inmunización uso dicha tecnología. A la fecha, se cuentan con dos vacunas comercializadas que usan ARNm (ARNm-1273 y BNT162b2). No obstante, la investigación del ARNm y su potencial aplicación viene desarrollándose desde 1995, donde se descubre que la aplicación de terapias con ARNm puede generar una respuesta inmunitaria innata y adaptativa (Panawala, 2017). Este descubrimiento establece el punto de partida en 1997 de la inmunoterapia en el cáncer mediante la incursión en productos a base de ARNm que codifican antígenos cancerígenos (Dolgin, 2021).

Ahora bien, para comprender la necesidad de la implementación de esta terapia en Colombia se debe remitir a las estadísticas nacionales donde para el año 2021, para el caso de la incidencia de cáncer correspondió a 182 por 100.000 habitantes según el Ministerio de Salud. Adicionalmente, el Instituto Nacional de Cancerología (2021) indica la cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia como los principales tratamientos oncológicos incluidos en el PBS. Aunque, los efectos secundarios derivados de dichos tratamientos continúan siendo controversiales debido a su carácter invasivo, graves efectos adversos y la baja especificidad de su acción citotóxica (Nurgali, Jagoe, & Abalo, 2018).

La medicina moderna ha centrado sus esfuerzos en la comprensión y elucidación de los mecanismos moleculares del cáncer, con el objetivo de determinar la predisposición genética de los pacientes hacia una enfermedad específica entendida desde el individuo y sus particularidades sociales, fisiológicas y ambientales, lo que se conoce como medicina de precisión. Hasta la fecha se han publicado varios documentos que explican el mecanismo de acción y los tipos de formulaciones que mejoran la estabilidad del ARNm, no obstante, esta revisión es oportuna en cuanto corresponde a un material de consulta para personal sanitario y público general de países hispanohablantes interesados en conocer el tema y que plantea una proyección de la inserción de esta tecnología en Colombia y cómo aportar desde el quehacer del Químico Farmacéutico. De esta manera, se ejecutó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos científicas, estudios clínicos y patentes; concluyendo la necesidad de información de indicadores nacionales, debido a que la mayoría corresponde a referentes internacionales.

2. Problema de investigación

Las vacunas de ARNm han sido el resultado de la integración de múltiples y complejas investigaciones. A finales de 1987, se descubrió el potencial del ARNm como fármaco al ser capaz de sintetizar proteínas, posterior a su inserción en un organismo objetivo. A partir de dicho suceso las investigaciones no han cesado y gracias a ello hasta el 11 de febrero de 2023 se cuenta con dos vacunas de ARNm cuyos perfiles de eficacia y seguridad han sido aceptados por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del COVID-19 (OMS, 2022). En este sentido, la seguridad de la vacuna de ARNm se debe a que no es una plataforma infecciosa, ni se integra al genoma, por lo que no representa un riesgo de mutagénesis, al contrario del ADN plasmídico y vectores virales (Sahin, Karikó, & Türeci, 2014).

A nivel mundial se cuentan con estudios clínicos en fase I y II, algunos de los cuales ya han terminado y podrían ser candidatos a fase III. En cuanto a su desarrollo, la eficacia ha sido uno de los mayores retos debido a la alta inestabilidad del ARNm, sin embargo, se ha demostrado que tanto su vehiculización como el uso de coadyuvantes (Bialkowski et al., 2016) permite una rápida absorción y expresión, y es costo efectivo debido a los altos rendimientos de las reacciones de transcripción *in vitro* (Pardi, Hogan, Porter, & Weissman, 2018). Dicho esto, en Colombia solamente se han desarrollado revisiones bibliográficas acerca del tema, más no un estudio desde una visión a largo plazo para el desarrollo e implementación de estas vacunas en el país (Murillo, 2020).

Por su parte, las vacunas de ARNm se plantean como una terapia prometedora en el tratamiento de pacientes oncológicos y es en respuesta al alto impacto que tendrá y a la especificidad de la terapia que se requiere ahondar en los últimos avances referentes tanto a su actividad farmacológica como a las características de su formulación. El Químico farmacéutico cobra importancia en cuanto que hace parte del grupo interdisciplinario de profesionales de la salud encargados de velar por el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes oncológicos, mediante el desarrollo de la formulación de un producto de calidad, la implementación de un marco regulatorio y actividades técnico científicas asociadas a un producto nuevo tomando en consideración las características del paciente, terapia y el impacto de las mismas en el éxito farmacoterapéutico.

3. Pregunta de Investigación

Considerando la problemática expuesta previamente, se evidencia la necesidad de realizar una investigación bibliográfica que proporcione información a la comunidad científica y académica acerca de terapias dirigidas en cáncer, tales como la inmunoterapia. Con base en esto, surge el interrogante: ¿Cuál es el potencial de las vacunas de ARNm en Colombia para el tratamiento oncológico considerando la infraestructura y los recursos disponibles para las terapias avanzadas en la próxima década?

4. Justificación

Las terapias personalizadas dirigidas hacia patologías de alta complejidad nacen como una opción prometedora que da respuesta a la mejora del pronóstico y bienestar del paciente; se trata de una estrategia como alternativa a las terapias convencionales, como lo son la quimioterapia, la radioterapia (Greenhalgh & Symonds, 2014), o los procedimientos quirúrgicos referentes a la extirpación de tumores primarios o incluso metastásicos (Tohme, Simmons, & Tsung, 2017). La implementación de medicina personalizada o de precisión se basa en el manejo más óptimo de la enfermedad enfocado en las variaciones del perfil genético del individuo (National Library of Medicine, s.f.) y se origina por los riesgos considerables que las intervenciones mencionadas implican, como la inducción de nuevos procesos tumorales para el caso de la radioterapia y la cirugía (Majeed & Gupta, 2021), y el daño tisular normal debido a la baja especificidad de los tratamientos, cuyos efectos se generan sobre las células que proliferan rápidamente, como las células hematopoyéticas, folículos pilosos, el epitelio de la piel, el revestimiento de la mucosa gastrointestinal y del sistema reproductivo (Greenhalgh & Symonds, 2014).

Actualmente, en Colombia el tratamiento de primera línea del cáncer se abarca con las terapias convencionales altamente citotóxicas, pero también se ha avanzado en el acceso a medicamentos biotecnológicos como anticuerpos monoclonales. No obstante, poco se habla y divulga sobre terapias personalizadas, en específico las vacunas de ARNm para el tratamiento del cáncer, cuyo auge creció exponencialmente a partir de las vacunas desarrolladas para la reciente COVID-19. En las bases de datos consultadas para establecer un marco de referencia nacional (Colombia) y regional (Latinoamérica) no se encontró ningún artículo de investigación que aborde particularidades de las vacunas de ARNm oncológicas, como su mecanismo de acción, perfil de seguridad y ejercicio del profesional sanitario. En especial, cómo desde el ámbito profesional del farmacéutico se puede aportar en la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos.

De ahí nace la motivación para realizar una revisión bibliográfica, de manera que los resultados brinden las actualizaciones más pertinentes en este tema y su proyección como terapia potencial en Colombia, identificando los recursos técnico-científicos y las brechas que separan la introducción de estas vacunas a un escenario real.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Describir el escenario actual de las terapias personalizadas del cáncer enfocadas en las vacunas de ARNm, su proceso de manufactura y su campo de aplicación nacional y mundial.

5.2. Objetivos específicos

- Reconocer el mecanismo de acción y los procesos de señalización celular responsables de la estimulación de la respuesta inmune.
- Identificar los perfiles de seguridad y eficiencia de las formulaciones de vacunas de ARNm desarrolladas en los estudios clínicos a nivel mundial.
- Definir su contexto en Colombia y el mundo indicando los campos de acción del químico farmacéutico en esta área.

6. Marco Teórico

6.1. Biología molecular del cáncer

El cáncer es un estado molecular alterado de origen genético en las células, por el cual surgen procesos que le impiden al organismo detectar los daños y alteraciones que están tomando lugar en el ciclo celular debido a modificaciones de cascadas de señalización involucradas en la formación de neoplasias, cuya progresión puede resumirse en ocho procesos clave según Gasparri et al (2017) y García-chico et al (2023).

Tabla 1. Oncogenes implicados en distintos tipos de cáncer. Tomado de: Fracchiolla et al (2013), Hasan et al (2021)

Tipo de cáncer	Ejemplos de genes con alteración genética
Ovario	BRCA-1, BRCA-2
Colorrectal	AIM2, EPCAM, MLH1, MLH2, MS, HT001, TGFβRII mutado
Mama	HER2
Melanoma	MAGE, NY-ESO, ISR2, BRAF I - BRAF II
Pulmón	TERT humano, MAGE-C2, MUC2, NY-ESO-I

El primer paso clave se asocia a la *proliferación celular sostenida* mediante la transformación de proto-oncogenes hacia oncogenes. Los proto-oncogenes, forma inalterada de los oncogenes, promueven el proceso de división que dará paso a la generación de una nueva unidad celular (Gasparri et al., 2017). Mientras, los oncogenes (Tabla 1) generan las vías de señalización de forma no controlada. De manera simultánea, se encuentra implicada la *evasión de genes supresores de tumores*, encargados de la codificación de proteínas que regulan los procesos de crecimiento y proliferación celular, entre ellas la proteína p53 codificada por el gen TP53, el cual se ha encontrado mutado en más de la mitad de los casos reportados de cáncer. Esta proteína cumple tres funciones principales: activación de productos proteicos capaces de detener el crecimiento celular y de la reparación del daño, así como en la señalización para iniciar procesos de muerte celular cuando el daño es irreparable (Van der Westhuizen, 2021).

La muerte celular puede ser inducida mediante apoptosis, la cual inicia con el aumento de la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial y genera la entrada de iones y agua a la matriz desencadenando en el rompimiento de la membrana externa mitocondrial y la liberación de citocromo C, proteína proapoptótica, que inicia la cascada de señalización para producir la caspasa efectora (caspasa-3). Esta última activa las proteínas responsables de la muerte inducida mediante la formación de ampollas en la membrana celular, contracción celular, condensación de la cromatina y fragmentación del ADN; cuyos residuos son empaquetados e ingeridos por fagocitosis (Van der Westhuizen, 2021).

Además, de lo expuesto con anterioridad, la p53 es sumamente importante, puesto que sus funciones las ejerce como mecanismo de control y verificación en el ciclo celular durante la transición de fase G1/s (Figura 1), considerada como la de mayor criticidad. La pérdida de la actividad del gen TP53, aunado a la tendencia al alza de los reguladores antiapoptóticos y la tendencia a la baja de los reguladores proapoptóticos, tiene por consecuencia en muchos casos la reincidencia de cáncer en pacientes previamente tratados con tratamientos oncológicos. Es de destacar en este aspecto que la supervivencia de las células cancerígenas puede deberse de igual forma a un proceso denominado *inmortalidad replicativa* y *angiogénesis*, mediante la primera se produce la elongación de los telómeros por la activación de la enzima telomerasa, evitando así que se desgasten con cada ciclo de replicación que toma lugar en la fase M del ciclo celular, que es el proceso que lleva a cabo una células no mutada; de esta manera, se mantiene la protección del cromosoma.

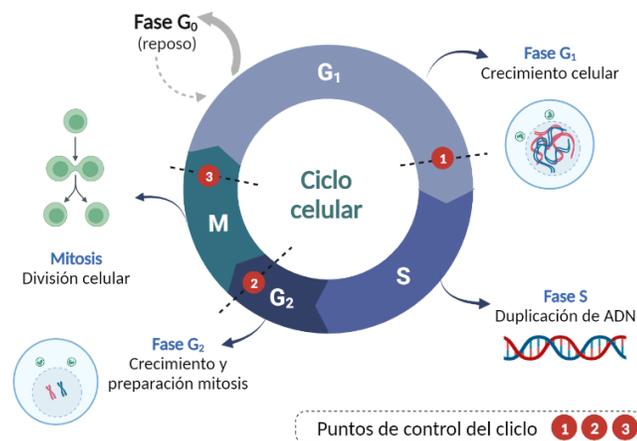


Figura 1. Fases del ciclo celular eucariótico. Elaborada con BioRender.com

Tanto la angiogénesis como el *metabolismo energético reprogramado* surgen como modificaciones estructurales y funcionales ante la necesidad de mantenimiento del crecimiento

tumoral, ya que en la medida en que el conjunto de células cancerígenas aumenta, crece su demanda de oxígeno y nutrientes, conllevando a un proceso denominado angiogénesis, mediante el cual generan nuevos vasos sanguíneos con los cuales suplir dichas necesidades. El evento descrito anteriormente permite la proliferación de unidades celulares cancerígenas a través de los vasos construidos hacia otros sitios a través de venas, arterias y sistema linfático, a lo que se le llama *metástasis*. Y, realizan la modificación de las actividades y ritmos metabólicos de procesos que involucran metabolismo de azúcares y carbohidratos para alterar las reservas energéticas para el sostenimiento de la replicación y existencia del tumor. Esto tiene implicaciones en la conformación por ejemplo del microambiente tumoral, aumentando su pH ácido y así suponiendo una barrera para las células inmunitarias, a su vez, estos mecanismos favorecen la propagación de las células cancerígenas y promueven la resistencia al tratamiento quimioterapéutico. En vista de ello las mutaciones sobre los genes que codifican estas proteínas causará que cualquier célula independiente del daño que presente puedan proliferar de manera libre y evadir la muerte celular dentro del organismo (García-chico et al, 2023) (Kim & Cho, 2022).

6.2. Terapias convencionales incluidas en el Plan de Beneficios en Salud (PBS) en Colombia

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón, colorrectal y gástrico publicadas por el Ministerio de Salud y Protección Social y el INC de Colombia indican tres intervenciones principales en monoterapia o combinada: quimioterapia, radioterapia y cirugías de extirpación y extracción tumorales (Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, ESE., 2017). Adicionalmente, terapias como los radiofármacos, antineoplásicos y procedimientos quirúrgicos relacionados a la extirpación de tumores cancerígenos se encuentran cubiertos por el PBS según la Resolución 2292 de 2021 la cual “actualiza y establece los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)”.

Para el caso de tumores metastásicos que requieren el alcance sistémico de la terapia se utiliza la quimioterapia, entendida como la administración de fármacos citostáticos o citotóxicos, al paciente con el objetivo de detener el crecimiento y proliferación de las células tumorales con fines curativos o paliativos, los cuales tienen como objetivo las células que presentan crecimiento exacerbado interfiriendo, por ejemplo, con su ADN para evitar su replicación (Bracci et al, 2014). En este caso, la quimioterapia puede ser administrada previo o posterior al tratamiento principal,

denominada adyuvante o neoadyuvante, respectivamente. Mientras que para un alcance local se recomienda el uso de cirugía o radioterapia, consistiendo esta última en la aplicación de radiación ionizante sobre el lugar específico del crecimiento tumoral que induce la producción de radicales libres que interactúan con los ácidos nucleicos del ADN y ejercen la ruptura de estos. A pesar de que el tejido tumoral no posee las mismas tasas de reparación, repoblación y reoxigenación que las células sanas; es relevante resaltar que como fue introducido en el apartado anterior, los tejidos conformados por células cancerígenas desarrollan una alta vascularización, de tipo angiogénesis, y por tanto comprometer el ingreso del oxígeno a algunas áreas las cuales pueden llegar a ser resistentes a la radiación. Finalmente, la cirugía consiste en la remoción del tejido afectado siendo primordial la extracción de todo residuo tumoral durante la intervención debido a que de esto depende la no reincidencia del cáncer en el paciente; no obstante, debido a la adopción de técnicas quirúrgicas que aunque posean menor invasividad y riesgo de infección y sangrado, representan un considerable grado de complejidad que en muchas ocasiones se ve limitado por las capacidades humanas, que se han venido optimizando desde finales del siglo XX por la asistencia robótica hacia el personal médico-quirúrgico permitiendo así un mayor campo visual y de movimiento (Patel et al, 2009).

6.3. Terapias dirigidas para el tratamiento del cáncer

En otro panorama, uno donde prima el desarrollo, la tecnología y la centralización del tratamiento en el paciente más no en la enfermedad, ha nacido la medicina de precisión. Esta se presenta en formas de terapias avanzadas y personalizadas como respuesta a esa heterogeneidad oncológica única en cada individuo, de modo que los métodos que emplean cada una de estas sea direccionados y específicos solamente hacia las mutaciones presentadas, así mismo, evitando el componente de citotoxicidad de algunos tratamientos oncológicos convencionales. Dentro de este gran grupo de terapias, algunas de las terapias dirigidas más estudiadas comprenden los anticuerpos monoclonales, las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), las células madre y la terapia génica (Helmy et al., 2013).

Los anticuerpos monoclonales son proteínas cuyo estudio ha sido bastante amplio, pues a parte de sus usos en el cáncer se ha determinado su acción eficaz para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estos se caracterizan por tener un sitio de reconocimiento específico (paratopo) para un determinado ligando (epítopo), siendo ejemplo de este, biológicos comercializados en Colombia y a nivel global como el Trastuzumab para el reconocimiento de la proteína

correspondiente al gen HER2, que de acuerdo con La Thangue & Kerr (2011), es sobreexpresado en un 25% de los tumores relacionados al padecimiento de cáncer de mama. Lo anterior, con el fin de desencadenar la cascada de señalización para eliminar células que sobreexpresan este mismo receptor.

Por otra parte, se encuentran las terapias celulares, como la terapia con células madre, terapia génica y terapia celular CAR-T. La terapia basada en células madre o *stem Cell* nace como un tipo de inmunoterapia, donde las células del paciente extraídas de la sangre, linfa o tejido, son purificadas mediante procedimientos como la leucoféresis para ser tratadas de manera *ex-vivo* y administrarse nuevamente al paciente una vez terminado el proceso (Lybaert et al, 2018). En el contexto de la inmunoterapia, se percibe como una alternativa llamativa, pues existe la posibilidad de modificar y otorgar nuevas y potenciadas funciones a las células del sistema inmune como lo son los linfocitos T, las células Natural Killer (NK), los macrófagos y las células dendríticas. Por ejemplo, para el caso de las células dendríticas, Li et al (2021) explican uno de los métodos usados para la generación de una respuesta inmune mayor en este tipo de células. El procedimiento consiste en estimular las células dendríticas mediante la administración de citoquinas que inducen la expansión de los antígenos expresados en su superficie. Continuando con la idea mencionada, cabe denotar que la anterior terapia puede ser combinada con la terapia CAR-T para obtener mayores beneficios en ciertos tipos de cáncer como el mieloma múltiple, leucemia y linfoma. Las células CAR-T, conocidas como receptores quiméricos de antígeno, están constituidas por un linfocito T genéticamente modificado con la adición del receptor CAR de manera que se mejora el reconocimiento de proteínas específicas en presencia de neoplasias malignas y presentes en la superficie de las células tumorales, funcionando como una señal para activar la cascada de segundos mensajeros desencadenando la respuesta inmune (Zhao, Lin & Liu, 2018).

6.4. Inmunoterapia oncológica/inmuno-oncología

La inmunoterapia oncológica se define en el diccionario de términos MeSH (National Library of Medicine-NCBI, s.f.) como un tratamiento donde se “manipula el sistema inmune del portador para el tratamiento de una enfermedad” en este caso, se fortalece progresivamente mediante la introducción de antígenos nuevos en el organismo. Pueden plantearse dos escenarios que dividen el panorama de la inmunoterapia oncológica, dependientes del tipo de inmunidad inducida. En el caso de la inmunoterapia pasiva, se encuentran los anticuerpos monoclonales, la terapia celular CAR-T y el uso de virus oncolíticos (Abbott & Ustoyev, 2019). Este grupo de

terapias se distingue por lograr una inmunidad a corto plazo por lo cual se hace necesaria la administración de múltiples dosis, a la vez que generan una respuesta inmunitaria menor al de la inmunidad adaptativa. Por otra parte, se encuentra el grupo de interés de esta monografía, conformado por las inmunoterapias de tipo adaptativo, utilizando interferones e interleucinas, vacunas e inhibidores de puntos de control inmunitario. El fortalecimiento de la inmunidad adaptativa da como respuesta el incremento de la producción de células B (productoras de anticuerpos), que a la vez estimula la producción y acción eficaz de las células T, que con ayuda de las células presentadoras de antígeno, logran producir la lisis celular de cualquier célula que manifieste los TAAS o neoepítomos. Esto proporcionará una inmunidad de larga duración con ayuda de las células de memoria, fundamentales para el reconocimiento de células mutadas a largo plazo (Abbott & Ustoyev, 2019).

6.5. ARNm y su uso en vacunas para inmunoterapia del cáncer

El ARN mensajero (ARNm) es una molécula monocatenaria, cuyo objetivo es movilizarse del núcleo celular, lugar donde fue transcrita, hacia el citoplasma donde codifican su información para la síntesis de proteínas mediante la traducción. Dicha síntesis es efectuada por el ribosoma e inicia a partir del aminoácido metionina, la lectura del ARN se da en sentido 5' a 3'; en este proceso participa además el ARN de transferencia (ARNt), el cual actúa como adaptador entre la plantilla del ARNm que será traducida y los aminoácidos que conformarán la proteína, la cual se sintetiza desde el extremo amino hasta el carboxiterminal (Cooper, 2012). Por su parte, las vacunas de ARN mensajero emplean la síntesis *in vitro* de secuencias de aminoácidos que codifican los TAS y TAAS, los cuales se encuentran expresados en las superficies de las células tumorales. Su traducción tiene por objetivo presentar las unidades peptídicas que lo conforman, neoepítomo, por parte de las proteínas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad a las células B y T para generar la cascada de señalización de la respuesta inmune donde solo se ataquen las células que sobreexpresan la unidad peptídica del oncogén. Dentro de las ventajas de las vacunas de ARNm por sobre las producidas a partir de ADN se encuentran que las primeras no se integran al genoma del paciente, evitando de esta manera la disrupción o mutagénesis del material genético en el núcleo celular.

7. Diseño metodológico

7.1. Tipo de estudio

Revisión bibliográfica descriptiva respecto a las vacunas de ARNm enfocada en la inmunoterapia en cáncer.

7.2. Criterios de inclusión

- Documentos extraídos de fuentes primarias y secundarias, tales como estudios clínicos, artículos de investigación y de revisión.
- Fuentes bibliográficas publicadas entre los años 2012 al 2023.
- Documentos en idiomas inglés y español.
- Publicaciones que incluyan preferiblemente en su título o resumen las palabras “mRNA vaccine”, “neoplasm”, “cancer”, “immunotherapy”, “cancer immunology”, “immuno oncology”, “oncolytic vaccine”, “Lipid nanoparticles”, “cancer vaccine”, “nucleic acid base vaccine”, “pulsed dendritic cells”, “personalized medicine”, “precision medicine”, “mRNA delivery”.

7.3. Criterios de exclusión

- Fuentes de información terciarias tales como libros, manuales, seminarios y congresos, teniendo en cuenta que la información de mayor objetividad y actualidad corresponde a fuentes primarias de información.
- Fuentes bibliográficas primarias publicadas antes del año 2012, a excepción de los artículos publicados indexados a los estudios clínicos referentes a las vacunas de ARNm en el tratamiento del cáncer
- Idiomas diferentes al inglés y español.
- Artículos y estudios clínicos referentes al uso de vacunas de ADN para cáncer, vacunas de ARNm en el tratamiento de COVID-19 y terapias personalizadas alusivas a terapia génica, virus oncolíticos o terapia celular CAR-T.

7.4. Metodología de búsqueda de la literatura

La búsqueda de información relativa a los artículos de investigación y revisiones bibliográficas en el ámbito internacional se ejecutó en las bases de datos Science Direct, PubMed, Web of Science, ProQuest, SAGE Journals y SpringerLink. Las ecuaciones de búsqueda se diseñaron teniendo en cuenta los términos MESH definidos en un inicio como “mRNA vaccines”, “cancer”, “formulations”, “delivery”, “neoplasm”, “immunotherapy”, “cancer immunology”, “immuno oncology”, “oncolytic vaccine”, “lipid nanoparticles”, “cancer vaccine”, “nucleic acid base vaccine”, “pulsed dendritic cell”, “personalized medicine” y “precision medicine”. La limitación de la búsqueda se ejecutó mediante la incorporación de los operadores booleanos AND, OR y NOT para el caso de excluir los artículos relativos a SARS-CoV-2 y COVID-19. Además, se limitó a aquellas fuentes bibliográficas primarias y secundarias publicadas a partir del año 2012, exceptuando los artículos indexados de los estudios clínicos los cuales corresponden a publicaciones posteriores al 2006.

La búsqueda de los estudios clínicos se realizó en la plataforma ClinicalTrials.gov en la cual se permite especificar en primera instancia la condición o enfermedad de interés, en cuyo espacio se definió “cáncer” y por otra parte se permite limitar la búsqueda con el número del estudio clínico (NTC number), el nombre del fármaco o el nombre de los investigadores en el cual se determinó “mRNA vaccines NOT SARS-CoV-2”. Posteriormente, la delimitación de los estudios se hizo incluyendo solo para aquellos estudios completados. Por otra parte, la búsqueda de las patentes se ejecutó en Patentscope se realizó con las palabras clave “mRNA vaccines” y “cancer” unidas por el operador booleano AND, y la delimitación se realizó tomando en cuenta sólo aquellas registradas en la oficina internacional de patentes y solo para un miembro de cada familia de patentes.

7.5. Selección de la literatura

La selección de la literatura se realizó con base en los criterios descritos en los apartados anteriores, teniendo en cuenta la relación del título, resumen y resultados con el interés de la búsqueda; tal como se indica en la Figura 6 en la sección de Anexos.

8. Resultados

8.1. Mecanismo de acción de las vacunas de ARNm

Inicialmente, es necesario reconocer los dos tipos de inmunidad presentes en el cuerpo, la inmunidad innata y la adaptativa. La inmunidad innata (véase Figura 2) es la primera respuesta ante la presencia de un agente extraño al organismo, detectado por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) mediante la identificación por parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que comprende una amplia familia de las moléculas, tales como los receptores tipo Toll (TLR) para que actúen sobre las sustancias exógenas, ARNm y los componentes de la formulación, incluyendo las nanopartículas en qué esta pueda venir vehiculizado. Una vez identificados por estos tipos de receptores, se da inicio a la respuesta inmune innata mediante la proliferación de componentes de tipo inflamatorio como las citoquinas, que tendrán por objetivo la comunicación y reclutamiento de células inmunitarias como neutrófilos, células NK (Natural Killer), macrófagos y células dendríticas (Deng et al., 2022).

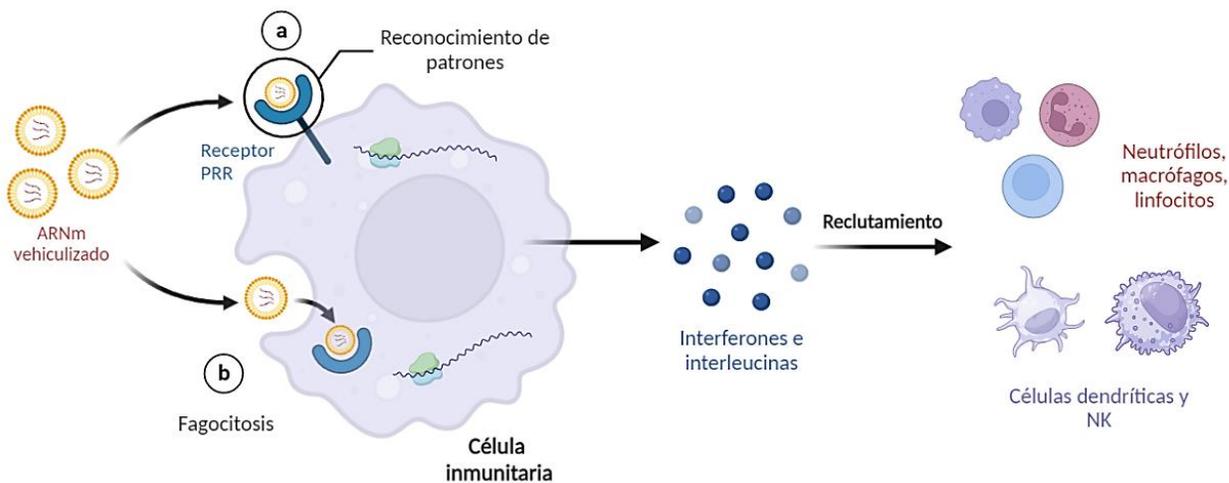


Figura 2. Mecanismo de acción de las vacunas ARNm para inducir inmunidad innata.

Adaptada de: Deng et al., (2022). Elaborada con BioRender.com

Por otra parte, la inmunidad adaptativa actúa de manera más específica respecto a la inmunidad innata. Para que se active la inmunidad adaptativa, se debe exponer al sistema inmune al *target* o diana que debe atacar para así crear memoria. En este caso la diana corresponde al ARNm transcrito *in vitro* transfectado en células dendríticas el cual ingresa a la célula mediante endocitosis y es liberado mediante escape endosomal para evitar su degradación por parte de este organelo (Figura 3). Posteriormente, el ARNm liberado es traducido en el ribosoma de la

célula huésped hacia las proteínas que se pretenden codificar. Dichas proteínas corresponden a los antígenos tumor asociados (TAAS) y tumores específicos (TAS), los cuales aparecen como manifestaciones moleculares de un proceso de iniciación y progresión oncológica, en las cuales únicamente las células mutadas expresan estas proteínas anormales u oncogénicas, producidas a partir de mutaciones somáticas (presentes en todo tipo de cáncer). Estas pueden ser reconocidas como una entidad foránea por parte del sistema inmune para así activar una respuesta mediante cascadas de señalización y estimulación celular (Gubin, Artyomov, Mardis, & Schreiber, 2015).

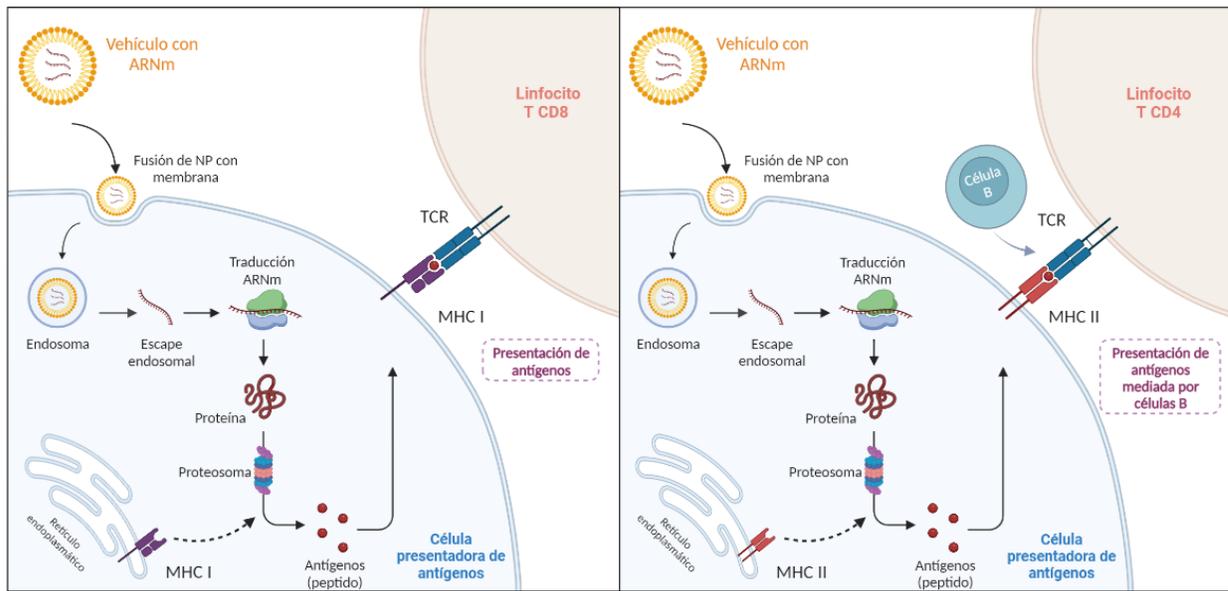


Figura 3. Mecanismo de acción de las vacunas ARNm para inducir inmunidad adaptativa usando células TCD8 (izquierda) y TCD4 (derecha). Adaptada de Wadhwa et al. (2020), elaborada en BioRender.com

Posteriormente, las proteínas codificadas son degradadas por el proteosoma hacia la conversión de unidades peptídicas, neoepítotos. La medida en que se expresan varía altamente entre individuos pues se dice que aproximadamente el 95% de las mutaciones tumorales son específicas de la neoplasia maligna (Kreiter, Castle, Türeci, & Sahin, 2012), se caracterizan por producir comportamientos anormales en células tumorales y por estar en concentraciones excesivas. En este escenario, las células presentadoras de antígeno; como las células dendríticas, los linfocitos B y los macrófagos, toman los neoepítotos y los exponen a los linfocitos T citotóxicos CD4 + (T-helper) y CD8 + mediante el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) una vez la proteína ha viajado desde el citoplasma/retículo endoplasmático. Los linfocitos CD4 + tienen un papel relevante para la activación de los linfocitos CD8 + que son los que

principalmente ejercen la acción citotóxica. Dentro de estos mecanismos, como lo describen Tay et al (2021), se encuentran la secreción de Interleucina-2, la regulación positiva del ligando CD40 y la secreción de citoquinas tóxicas para los tumores como el Interferón- γ (gamma). Estas células inmunitarias viajan a través del sistema circulatorio, y aprovechando la alta vascularización y desorden de la estructura celular del tejido cancerígeno, logran infiltrarse en el tumor y así hacer su efecto citotóxico para eliminarlas (Wadhwa et al., 2020).

8.2. Perfil de seguridad y eficacia

8.2.1. Estudios clínicos

Hasta el 8 de abril de 2023, se encontraron un total de 90 estudios clínicos en la base de datos de ClinicalTrials.gov. Los estados en que se encuentran los estudios son: aún sin reclutar (4), reclutando (13), terminado (8), completo (27), retirado (1), desconocido (6) y activo, no reclutando (7). Una característica común en varios de ellos es el descarte de la monoterapia con el biológico de ARNm de prueba, en los cuales, se recurre a su administración concomitante con otro tipo de terapia avanzada como lo son los anticuerpos monoclonales, las interleucinas y los inhibidores de puntos de regulación del ciclo celular como PDL-1. Esto, de acuerdo con Barbier et al (2022) es para que el sistema inmune responda ante los antígenos inducidos evadiendo el microambiente tumoral, que posee mecanismos de evasión para evitar la identificación y reconocimiento de las células tumorales.

Tabla 2. Estudios clínicos completos con vacunas de mRNA publicados en ClinicalTrials.com hasta el 8 de abril de 2023.

NTC	Ubicación	Fase	Tipo de cáncer	Pacientes	Referencia
01066390	Bélgica	1	Melanoma	18	Neyns (2014)
00834002		1	Leucemia mieloide	10	Berneman (2010)
02808416	China	1	Cáncer de cerebro Metástasis de neoplasias	10	Zhang (2016)
02808364		1	Glioblastoma	10	Zhang (2022)
02709616		1	Glioblastoma	10	Zhang (2022)
00978913	Dinamarca	1	Cáncer de mama Melanoma maligno	31	Svane (2009)
00890032	Estados Unidos	1	Neoplasia recurrente del Sistema Nervioso Central	50	Vlahovic (2016)

01456104		1	Melanoma	9	Young (2023)
01061840		1	Sarcoma de Ewings Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Cáncer de hígado	100	Barve (2022)
01995708		1	Mieloma múltiple	28	Chung (2022)
00639639		1	Neoplasia maligna del cerebro	42	Peters (2023)
00626483		1	Neoplasia maligna del cerebro	34	Khasraw (2021)
02529072		1	Glioma maligno, astrocitoma o glioblastoma	6	Peters (2020)
03164772	Estados Unidos	1/2	CPCNP	61	Gray (2022)
00831467		1/2	Cáncer de próstata refractario hormonal	48	Miller (2018)
00204516	Alemania	1/2	Melanoma maligno	31	Garbe (2013)
00923312		1/2	CPCNP	46	Knuth (2018)
01278914		1/2	Cáncer de próstata metastásico resistente a andrógenos	N/E	Oslo University Hospital. (2011)
00846456	Noruega	1/2	Glioblastoma Tumor cerebral	20	Aamdal (2015)
01278940		1/2	Melanoma maligno	31	Aamdal (2016)
00228189		1/2	Cáncer colorrectal Metástasis hepática	30	Sketners (2010)
00243529	Países Bajos	1/2	Melanoma etapa III o IV	64	Radboud University Nijmegen Medical Center. (2009)
01530698		1/2	Melanoma	28	Radboud University Nijmegen Medical Center. (2017)
01446731	Dinamarca	2	Neoplasias prostáticas	43	Kongstead (2016)
00510133		2	Leucemia mieloide aguda	21	DiPersio (2019)
02366728	Estados Unidos	2	Glioblastoma Astrocitoma grado IV	64	Randazzo (2022)
02285413	Países Bajos	2	Melanoma	54	Van der Graaf, W. (2016)

Tabla 3. Caracterización de las vacunas de ARNm reportadas en *ClinicalTrials.com* y resultados obtenidos.

NTC (Referencias)	Descripción de la vacuna	Brazo	Coadyuvante terapéutico	Evento adverso		Indicadores de efectividad			
				Relacionado al tratamiento	Grave relacionado al tratamiento	CR	PR	SD	PD
03164772 (Eisenhauer et al, 2009) (Gray, 2022)	Vacuna ARNm: BI 1361849, contiene F2408, F2409, F2410, F2624, F2625 y F2626 que codifica para MUC1, survivina, NY-ESO-1, 5T4, MAGE-C2 y MAGE-C1, respectivamente. Sistema de administración: PharmaJet Tropis® device	A	Anti-PD-L1: Durvalumab	Relacionado al tratamiento 56.5%	Grave relacionado al tratamiento 60.9%	CR 0.0%	PR 26.3%	SD 36.8%	PD 36.8%
		B	Anti-PD-L1: Durvalumab Anti-CTLA-4: Tremelimumab	Evento adverso relacionado al tratamiento 55.9%	Evento adverso grave relacionado al tratamiento 64.7%	CR 0.0%	PR 11.1%	SD 26.9%	PD 59.3%
02529072 (Peters, 2020)	Vacuna de ARNm transfectado en células dendríticas	I	Previo a la cirugía: Anti PD-1: Nivolumab Posterior a la cirugía Nivolumab + vacuna ARNm	100%	Graves 33.33%	Supervivencia 8.0 meses	Supervivencia libre de progresión 4.3 meses		
		II	Previo y posterior a la cirugía: Anti PD-1: Nivolumab + Vacuna ARNm	100%	Graves 66.67%	Supervivencia 15.3 meses	Supervivencia libre de progresión 6.3 meses		

02366728 (Alson et al., 2020) (Randazzo, 2022)	Vacunas de células dendríticas autólogas pulsadas con citomegalovirus humano pp65 y ARNm LAMP vía intradérmica.	I	Preacondicionamiento con CD autólogas no pulsadas.	92.59%	3.70%	Supervivencia 16 meses	Supervivencia libre de progresión 6.5 meses
		II	Preacondicionamiento con toxoide tetánico diftérico.	60.43%	14.29%	Supervivencia 20 meses	Supervivencia libre de progresión 6.7 meses
		III	Preacondicionamiento con Basiliximab y toxoide tetánico diftérico.	100.00%	22.22%	Supervivencia 19 meses	Supervivencia libre de progresión 7.1 meses
00831467 (Kübler et al, 2015) (Miller, 2018)	Vacuna: CV9103 Dirigida a: antígeno prostático específico (PSA), antígeno prostático específico de membrana (PSMA), antígeno prostático de células madre (PSCA) y antígeno epitelial 6-transmembrana de próstata 1 (STEAP1).	I	Mezcla de ARNm libre modificado y ARNm complejo con protamina para lograr mayor estabilidad	89%	20%	Supervivencia ¹ 31.4 meses	Supervivencia libre de progresión 1.8 meses
00846456 (Aamdal, 2015)	Vacuna: ARNm de células tumorales de células madre transfectado en células dendríticas	I	Pacientes con Glioblastoma multiforme	100.0%	4.76%	Supervivencia 25.3 meses	Supervivencia libre de progresión 23.1 meses (3 veces)

¹ De acuerdo a la estimación de Kaplan-Meier

8.2.2. Formulación

La industria farmacéutica enfocada hacia la elaboración de biológicos a base de ARNm no es un caso nuevo en el mundo. Actualmente, a nivel mundial empresas farmacéuticas como BioNTech, Moderna, EteRNA han apostado por esta tecnología. A continuación, se muestra un esquema general sobre la manufactura de una vacuna de ARNm:

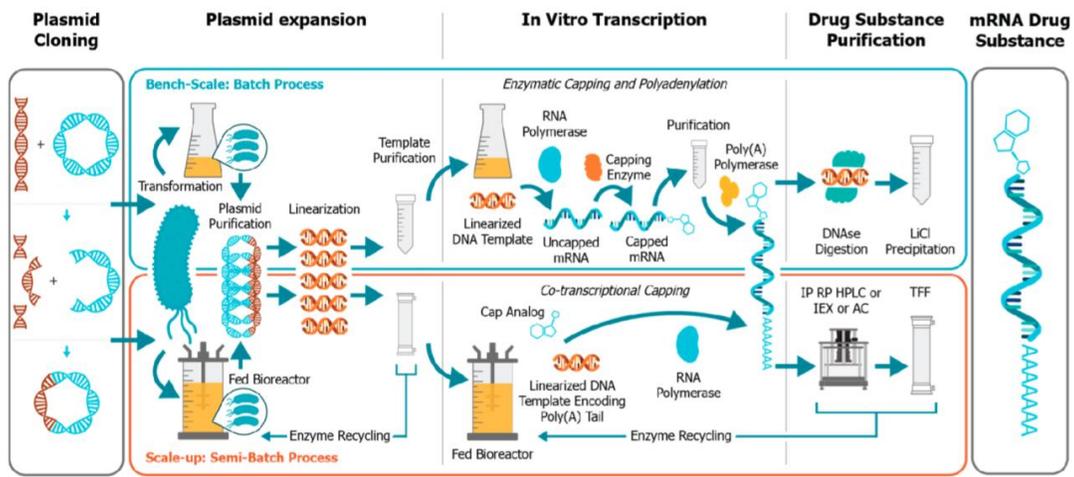


Figura 4. Etapas de manufactura para un ARNm terapéutico.

Tomada de Webb et al (2022.).

En lo que respecta a la formulación de la vacuna, en un primer escenario es la elección correcta de los TAA o los TAS. Tal como lo plantea Wang et al (2022), un punto clave a tener en cuenta es la preferencia de la elección de los TAS sobre los TAA, pues los primeros al ser únicamente expresados por la presencia del tumor, favorecen la reducción de posibles reacciones inmunes no deseadas, que pueden presentarse al incurrir en el uso de los TAA. A la vez que debe identificarse su potencial inmunogénico, para predecir una respuesta inmune satisfactoria por el aumento de la producción de células T y la disminución de los riesgos asociados al escape inmunológico (Murillo, 2020).

Para la identificación de estas moléculas, se hace necesario partir de un análisis de biopsia líquida o de tejido, teniendo en cuenta la heterogeneidad tumoral de los pacientes con el fin de analizarla idealmente mediante tecnología de Secuenciación de Nueva Generación (NGS), como es el caso de la modalidad de secuenciación del exoma completo para identificar la mutación blanco. El

proceso culmina desarrollando pruebas biológicas para determinar la capacidad inmunogénica previamente mencionada.(Lancaster, Jablons & Kratz, 2020).

A primera vista, la literatura describe tres pasos básicos para la obtención del ARNm. Estos pasos constan de la inserción de regiones codificantes para los antígenos de interés en un plásmido contenido en un vector adecuado para la expansión de producción, como lo es la *E. Coli* (Webb et al., 2022) para ser posteriormente linealizado obteniendo una hebra base de ADN. Lo anterior se completa empleando enzimas de restricción BamHI/NotI, empleada por Mai et al (2020) para el diseño de una vacuna de ARNm para el cáncer colorrectal. Una vez la hebra de ADN ha sido purificada, actuará como marco abierto de lectura para la transcripción *in vitro*. Esta etapa comprende un proceso enzimático que simula las condiciones y moléculas necesarias para dar inicio a la transcripción tradicional del ADN, como la ARN polimerasa derivada de bacteriófago. Finalmente, se purifica el ARNm empleando métodos cromatográficos (Webb et al., 2022).

Después, se realizan las modificaciones postranscripcionales necesarias al material genético para asimilarlo al ARNm endógeno con el fin de ser reconocido por el ribosoma del huésped. El uso de análogos de la caperuza en el extremo 5', parte relevante del reconocimiento del ribosoma para la traducción del ARNm, tal como ARCA (Anti-reverse cap analog, por sus siglas en inglés), modifica el grupo hidroxilo de los azúcares en el extremo 3' (Shanmugasundaram, Senthivelan, & Kore, 2022) de manera que solo hay una dirección para la traducción, aumentando la eficiencia de este paso y garantizando las posibilidades de éxito de reconocimiento por parte de la unidad ribosomal y su incorporación para iniciar dicho proceso (Kim et al., 2022). Respecto a la cola de poliadenina, la literatura destaca que una longitud final de 250 a 300 bases de adenina, concede mayor estabilidad y eficiencia traduccional cómo ya ha sido probado en estudios sobre otras vacunas como la de influenza (Liu, Liang & Huang, 2021). Por su parte, autores como To & Cho (2021) hacen hincapié en que las modificaciones al ARNm reducen las reacciones de inmunogenicidad y subsanan la baja estabilidad del material genético, a su vez de aumentar su eficiencia de transcripción en el ribosoma. Para ilustrar lo anterior, se encuentra la modificación a los nucleósidos, por ejemplo, el uso de pseudouridina, 5-metilcitidina, N6-metiladenosina, 2-tiouridina, o 5-metiluridina, que según lo sustentado por Rahman, Zhou & Huang (2021) han logrado disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias e interferones como resultado de una purificación del ARN construido *in vitro*.

Las estrategias de estabilización del ARNm modifican los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, optimizando la permeación y distribución de la sustancia biológicamente activa. Una de estas es el desarrollo de vehículos seguros y eficaces para la formulación, que comprende estrategias de entrega del ARNm de manera apropiada y otros métodos de optimización de secuencia. En el campo de los vehículos virales se destaca el uso de adenovirus y virus adenoasociados modificados pues poseen gran eficiencia de transfección, baja reacción de inmunogenicidad y por ende son más seguros para el organismo (Kanvinde et al., 2022).

De otro lado, el uso de nanopartículas lipídicas (NLP), carriers lipídicos, exosomas, lipoplexos y nanopartículas poliméricas han llamado la atención por la capacidad de encapsular adecuadamente el ARNm evitando así su degradación enzimática por las RNAsas o exonucleasas presentes en el ambiente, además, por presentar una ventaja frente a otros sistemas nanoparticulados como los liposomas en cuanto a un sistema de liberación sostenido (Ni et al., 2022). En particular, Huang et al (2022) resalta la utilidad de estos sistemas en lo que refiere a materiales biocompatibles, modificación de las propiedades farmacocinéticas así como la alteración de la entrega del fármaco y la posibilidad de direccionar y potenciar la especificidad de la inmunoterapia, motivos por los cuales hacen de este método de encapsulamiento el más efectivo, siendo útil para vacunas enfocadas en la inmunoterapia oncológica para el cáncer colorrectal, CPCNP y glioma. A su vez, los lípidos catiónicos y la incorporación de protaminas son una estrategia prometedora, pues su carga positiva interactúa fuertemente con los fosfatos negativos del ARNm, lo que facilita la formación de un complejo de encapsulación. Sin embargo, una indebida formulación que conste de exceso de cargas positivas puede suponer un problema pues puede interactuar con otras estructuras cargadas en el organismo como los fosfolípidos de la membrana plasmática (Guevara, Persano & Persano, 2020).

8.2.2.1. Invencciones asociadas a la formulación

En lo que concierne a la práctica, algunas invenciones divulgadas por patentes refieren el uso de vehiculización, tal como WO2018144082 (Valiante, Ashburn & Hopson, 2018), que divulga la formulación de un vehículo lipídico para formulaciones que comprenden ARNm, y WO2022191555 (Cho et al, 2022), que plantea una vacuna de ARNm que contiene epítopos comprendiendo varias mutaciones del gen KRAS para el tratamiento de varios tipos de cáncer, mediante una vacuna personalizada encapsulada en NLP a base de lípidos catiónico y neutral.

En cuanto a los auxiliares de formulación en las formas farmacéuticas inyectables tres patentes refieren la formulación de dos sistemas de NLP. De esta manera, la patente WO2018223092 incluye, más no se limita a cosolventes con grupos hidroxilo u otros grupos polares, como alcoholes glicoles, glicerol y alcoholes de polioxietileno; conservantes como EDTA, cloruro de benzalconio, ácido benzoico y benzoatos; antioxidantes como ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E y tocoferoles, y adyuvante como liposomas, copolímeros no iónicos, lipoproteína y polinucleótidos sintéticos. Invención que es apoyada por la acción de inhibidores del punto de control inmunitario como los inhibidores de PD-1, de PD-L1 y de CTLA-4 (pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab) en las vías de administración subcutánea, intradérmica, intramuscular, intranasal, intravenosa y sublingual.

Por otra parte, las patentes WO2017020026, WO2019141814 y WO2020097291 comprenden proporciones molares variadas entre los componentes del vehículo, como se especifica en la Tabla 5. La primera NLP cuenta con una cadena de ARNm con algunas modificaciones químicas a nucleósidos para dar ventaja a la formulación, no posee agentes estabilizantes, más dentro de su cadena incluye una región codificante para un antígeno de recuerdo (recall antigen) derivado del virus de la influenza para mejorar la respuesta inmune, a su vez, incluye una región codificante para un inhibidor de punto de control inmunitario tipo anti-CLD4 o anti-PLD1. Asimismo, la patente WO2020097291 cuenta con un inhibidor del punto de control de los grupos anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab o durvalumab), anti-CTLA-4 (tremelimumab o ipilimumab) y anti-PDI (nivolumab o pembrolizumab).

Tabla 4. *Patentes relacionadas a formulaciones con vehículos de carácter lipídico y sus componentes.*

		Codificación de las patentes		
		WO2017020026	WO2019141814	WO2020097291
Porcentaje molar de los componentes (%)	Lípido ionizable	10-60	20-60	
	lípido no catiónico	N/A	DSPC 5-25	
	lípido estructural (Esterol)	15-50	25-55	

	Lípido modificado con PEG	N/E	0.5-15
	Fosfolípido	5-15	DOPE y/o DOPC

Finalmente, la patente codificada *WO2009034172* señala que debido a las desventajas de las formulaciones de células presentadoras de antígeno (CD) pulsadas con ARNm, por lo que en esta se pulsa de manera simultánea con al menos dos moléculas de ARNm o ADN que codifica dos o más factores inmunoestimuladores como CD40L, CD70, caTLR4, IL-12p70, EL-selectin, CCR7, 4-1 BBL y opcionalmente moléculas inhibitorias de la expresión o función de SOCS, A20, PD-L1 o STAT3. Adicionalmente, se especifica un método para la amplificación *ex vivo* de células T aisladas del paciente con el agente de inmunoterapia. Y en la patente *WO2018140826* las moléculas de ARNm se encuentran comprendidas dentro de una partícula poliplex o de una proteína con carga positiva, quienes a su vez se encuentran encapsuladas en una bicapa lipídica biocompatible externa. Esta última tiene por objetivo facilitar la macropinocitosis de la partícula poliplex o del núcleo proteico por parte de las células presentadoras de antígenos (células dendríticas humanas, macrófagos o células B). Además, el espacio dentro de la bicapa comprende un adyuvante (CpG, poli (LC) y/o alumbre) y un compuesto inmunomodulador (proteína IL-12p70, ligando FLT3 o un inhibidor de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO-1)).

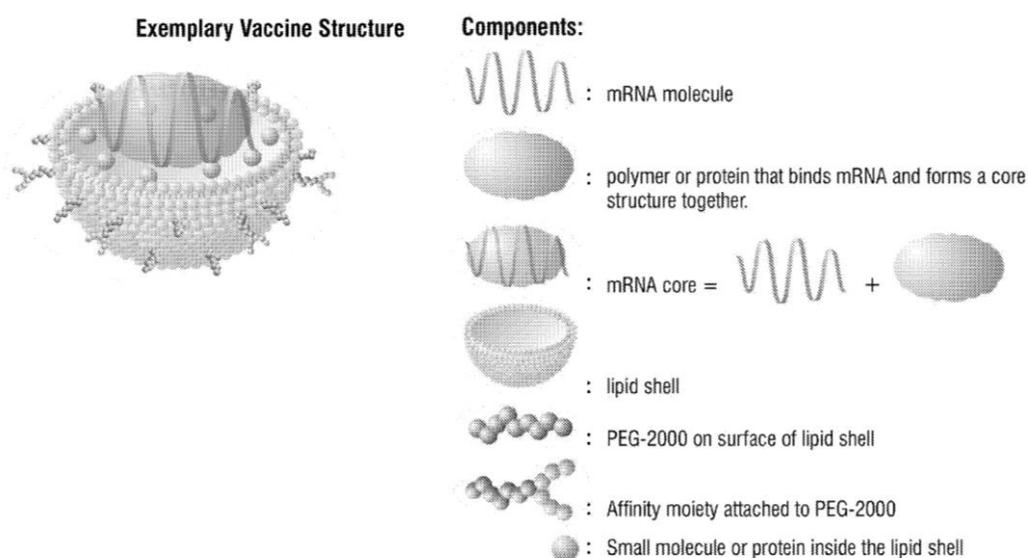


Figura 5. Estructura Core/Shell para la vehiculización de ARNm en inmunoterapia del cáncer. Tomado de: Johnston & Shen (2018).

9. Discusión de Resultados

9.1. Perfil de seguridad y eficacia

Con el objetivo de definir el perfil de seguridad y efectividad de las vacunas se realizó la consulta en ClinicalTrials.com para vacunas de ARNm con fin oncológico, por lo que solo se evaluaron aquellos estudios completados con resultados dentro de la base mencionada o con artículos indexados. Teniendo en cuenta que los parámetros y la comparación de los mismos entre los diferentes estudios se hace compleja por la diferencia de las patologías abordadas y las metodologías de la investigación, se pretendió en un inicio realizar la comparación con base en el artículo publicado por Eisenhauer et al (2009), en el cual se ejecutó la actualización del modelo elaborado por un grupo de trabajo internacional en el año 2000 con el que se simplificaron los criterios de respuesta a tratamientos sobre tumores sólidos en un solo modelo denominado RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, por sus siglas en inglés). Dentro de los criterios de respuesta definidos por el modelo se encuentra la evaluación de las lesiones diana mediante cuatro categorizaciones: respuesta completa (CR - desaparición de todas las lesiones diana), respuesta parcial (PR - disminución de al menos un 30% en la suma de los diámetros basales de las lesiones diana), enfermedad progresiva (PD - aumento igual o mayor al 20% en la suma más pequeña de los diámetros de las lesiones diana) y enfermedad estable (SD - caso en que no se cumplan las condiciones para clasificar como PR o PD).

Teniendo en cuenta lo anterior el estudio NTC03164772 plantea que el uso de la vacuna de ARNm en combinación con un solo inhibidor de punto de control (Durvalumab) presenta mejor pronóstico respecto al uso adicional de Tremelimumab en cuanto en el primero un mayor porcentaje de pacientes mostraron una respuesta parcial o estable frente al tratamiento, mientras que en la segunda la mayoría de pacientes presentaron progresión en el cáncer de células no pequeñas. Lo anterior contradice la perspectiva general que dictaría que al usar mayor número de inhibidores de puntos de control, así como los resultados obtenidos en la revisión sistemática realizada por Li et al (2020), en la cual encontraron que la administración combinada de agentes anti-CTLA-4 y anti-PD-1 mostró una tasa de respuesta objetiva (33.3%) mayor a la observada con la monoterapia anti-CTLA-4 (0 - 17%) y la monoterapia anti-PD-1 (>15%), dicha discordancia se adjudica a la sobrecarga que se pudo generar con la adición de la vacuna ARNm, lo cual explica a su vez la generación de mayores eventos adversos en el caso en que se usaron los dos inhibidores de los puntos de control. Sin embargo, este fue el único estudio en que se pudo

recolectar información del modelo RECIST, ya que a pesar de que en otros artículos se mencionaba su aplicación este no llegó a conectarse de manera efectiva. Tal es el caso del artículo publicado por Kübler et al (2015), anexo al estudio clínico NTC00831467, en el cual se diseñó la inmunoterapia para el cáncer de próstata resistente a la castración, cuyas únicas opciones de tratamiento consisten hasta el momento en la administración de tratamiento antitumoral mediante la administración de abiraterona o enzalutamida; o la administración de quimioterapia paliativa con docetaxel o cabazitaxel que puede prolongar la expectativa de vida de los pacientes en 2 a 4 meses. Teniendo en cuenta la baja efectividad y tasa de supervivencia, la vacuna CV9103 codifica los antígenos señalados en la Tabla 3, encargados de generar la inducción en la respuesta de las células T y B, y cuya sobreexpresión es exclusiva del cáncer de próstata, a excepción de PSMA cuya expresión ha sido observada en tumores neovasculares de otros tipos de cáncer. Como resultado de este estudio 45% de los pacientes demostraron respuestas a múltiples antígenos de vacunación, aunque, solo el 8% la mostró para los cuatro antígenos. No obstante, la evaluación de respuesta RECIST no fue posible debido a que durante el estudio no se solicitaron tomografías frecuentes y la progresión del tumor no se pudo determinar.

Teniendo en cuenta lo anterior la comparación se definió para el resto de los estudios con base en el porcentaje de aparición de eventos adversos asociados al tratamiento y el tiempo de supervivencia media y sin progresión de la enfermedad. Con el estudio NTC02529072 se establece que se obtienen mayores tasas de supervivencia cuando la administración de la inmunoterapia se da tanto previo como posterior a la resección del tumor, por lo que los tratamientos de tipo neoadyuvantes se consideran como primera opción; esto coincide con los resultados obtenidos con anterioridad por Cloughesy et al (2019), en los que los pacientes que recibieron la terapia neoadyuvante con el anti-PD-1 mostraron un supervivencia media de 417 días, respecto a aquellos que solo recibieron el inhibidor posterior a la resección quirúrgica en la que dicho parámetro fue de tan solo 228,5 días. Por otra parte, el estudio NTC02366728 señala que el precondicionamiento con toxoide diftérico es el más seguro debido a que presenta el menor número de eventos adversos y una eficiencia comparable a cuando se pre acondiciona este mismo en combinación con Basiliximab, el uso del primero se debe a que mejora la migración de las células dendríticas, aumenta la tasa de proliferación de los linfocitos, IFN- γ , TNF- α y la supervivencia general de los pacientes (Alson et al., 2020). Y mediante el estudio NTC00846456 se corroboró la eficiencia de las vacunas ARNm respecto a un grupo placebo, para el cual se triplicó el tiempo de supervivencia sin progresión de la enfermedad. Sin embargo, se hace

imprescindible resaltar qué al realizar la búsqueda y análisis de los estudios clínicos, estos a pesar de contar con varios artículos anexos, no presentan los resultados publicados en la plataforma de ClinicalTrials.com aun habiendo terminado estos mismos hace un tiempo considerable.

9.2. Formulaciones

En primera instancia, es necesario realizar una aclaración respecto a la selección y pertinencia de las patentes presentadas para las vacunas de ARNm discutidas en el presente trabajo, y es en el campo de la propiedad intelectual (PI). Tal como se muestra en la *Tabla 4*, se nombraron patentes de invención presentadas ante la OMPI, esto, debido a que por medio del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) facilita la entrada de una patente extranjera a territorios pertenecientes al tratado, como Colombia, que sin obviar lo fundamental que es tener el registro sanitario, es una medida que permitiría la comercialización fidedigna de estos medicamentos innovadores. Ahondando en el marco normativo de la PI, a Colombia le aplican normas como la Decisión 486 de la Comunidad Andina, que explícitamente nombra en su artículo 20(d), que no serán patentables los métodos de terapéuticos y de diagnóstico, parámetros que se encontraron en el alcance de la materia a proteger de las patentes mencionadas. Por lo cual, en términos legales, el trámite de concesión de la patente en el país se prolongaría, más no sería incapaz de completarse por las opciones de modificación y adecuación de las patentes para que cumpla con los requisitos establecidos por dicha Decisión.

Entrando en materia técnica y qué le compete al químico farmacéutico dentro del desarrollo de los biológicos es la selección de excipientes, teniendo en cuenta el vehículo de formulación empleado y el propósito de cada excipiente en la formulación. Como se muestra en la patente mencionada *WO2018223092*, los excipientes encontrados sin contar aquellos usados para la construcción del vehículo lipídico (Figura 5), incluye conservantes, antioxidantes, cosolventes y un adyuvante que comprende un tipo de vehículo de entrega no viral cómo se especifica en la sección de formulación. Dentro de los lípidos utilizados se nombran DOPE, colesterol, DOPC, DSPC, PEG. El DOPE (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina) es un lípido cargado positiva y negativamente debido a la fosfoetilamina, lo que lo hace un lípido tipo zwitterion y cuya estructura a pH ácido (hexagonal invertida) favorece el escape endosomal y por ende la transfección celular, factor esencial pues es uno de los puntos en los cuales depende la entrega eficaz del material genético en la célula; desestabilizando las membranas del endosoma así evitando la digestión de

la partícula (Hou *et al.*, 2021). Por otro lado, DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) es otro fosfolípido común en las formulaciones de ARNm, y cabe resaltar que es parte de los excipientes de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) ya comercializada y aplicada en el país. Estudios han evaluado la eficiencia de transfección usando ambos lípidos, cómo es el caso de Grant-Serroukh *et al.* (2022) que estudian este parámetro de manera *in vitro* y *ex vivo*, donde encontraron la preferencia de usar DOPE en lugar de DPSC debido a que la estructura del último al adoptar una conformación cilíndrica, que empaqueta de una manera muy compacta el material genético dificulta la salida del ARNm. Cabe mencionar que estos investigadores también evidenciaron que las formulaciones con esteroides potencian la expresión génica a comparación de aquellas que carecen del componente, y este se encuentra presente en las 3 formulaciones propuestas en la Tabla 5, por lo que, en conjunto con estos fosfolípidos, se esperaría que los vehículos sean exitosos para entregar el ARNm con menores posibilidades de degradación y con altos rendimientos de transfección.

Un aspecto llamativo que se encontró en la patente *WO2017020026* es el uso del elemento “antígeno de recuerdo”. Esta molécula potencia la vacuna en usuarios cuyos organismos han sido previamente expuestos al virus en cuestión y han adquirido cierto grado de inmunidad generando los anticuerpos como respuesta, pues cuando el sistema inmune gracias a su facultad de memoria identifique rápidamente este tipo de antígenos, activará una respuesta más rápida, de modo que la señalización hacia macrófagos y linfocitos activan la erradicación del elemento exógeno. En esta patente se hizo el uso de antígenos de influenza, pero, por otro lado, existen invenciones dirigidas a vacunas de ARNm para tratamiento del cáncer que poseen un tipo de antígeno de recuerdo más actualizado y que cubriría a un gran grupo poblacional, y son los antígenos del SARS-CoV-2 divulgada en la solicitud *WO2022164937*. Gracias a que muchas personas han sido vacunadas contra la COVID-19, los inventores de esta formulación Bradley & Gravekamp (2022) propusieron una formulación que comprende una bacteria atenuada de preferencia *Listeria monocytogenes* la cual contiene el material genético para expresar la proteína Spike del SARS-CoV-2.

De manera adicional, la transfección en células dendríticas es un paso clave y común en la mayoría de los estudios clínicos revisados, esto se debe a que estas corresponden a un tipo de glóbulo blanco y son las encargadas de captar el ARNm y ser las presentadoras de los antígenos codificados ante los linfocitos T y B localizados en los ganglios linfáticos, generando de esta forma la activación de las células T y B específicas como respuesta. Es a causa de esto que en los

estudios resaltan la importancia de que el ARNm codifique cadenas de antígenos completas y no haya cabida para que algún epítipo evada la respuesta inmune. No obstante, en la patente WO2009034172 señalan que a pesar de que las células dendríticas se encuentran cargadas con un antígeno-blanco específico, la respuesta inmune generada no es suficientemente fuerte debido a la compleja manipulación *in vitro*, así como la pérdida de citoquinas. Además, las células dendríticas generadas artificialmente generalmente no expresan la cantidad suficiente de biomarcadores en la superficie, por lo que se opta por el uso de células dendríticas autólogas.

Para concluir, hay que resaltar la importancia de las vías de administración seleccionadas para este tipo de vacunas. Cómo se evidenció en las formulaciones patentadas como los biológicos de prueba en estudios clínicos, estos se enfocan más a una administración intramuscular, intradérmica subcutánea e incluso intravenosa, pues estas rutas poseen menos barreras fisiológicas que deba atravesar las partículas. Nitika et al (2022) hablan de diferentes características de estas vías, por ejemplo, tanto intravenosa y subcutánea permiten la inserción de largos volúmenes, y esta última al tener disponibilidad de más tejido adiposo, disminuye la presión en el sitio de administración y por ende disminuye el dolor provocado al paciente. A pesar de ello, la vascularización de la zona es baja, característica que por el contrario es alta para la administración intramuscular, lo que la hace la más común y de elección principal para la administración de vacunas. De manera adicional y como se señaló en la Tabla 3, el estudio clínico NTC03164772 empleo el uso del dispositivo PharmaJet Tropis® device, el cual se usa exclusivamente para la administración por vía intradérmica de un volumen máximo de 0,1 mL; omite el uso de jeringas y agujas, algunas ventajas de su uso incluyen la eliminación de lesiones por agujas, la eliminación de desechos cortopunzantes, la reutilización de agujas implicada en la transmisión de enfermedades y contaminación cruzada y la disminución en los tiempos de administración (Zehr, 2019).

Sin embargo, otros estudios han planteado una administración diferente como la intranodal o la intranasal. Esta última, que aparece como una opción en la invención WO2018223092, ya ha sido explorada por Mai et al (2020), que describe la cavidad nasal como ideal pues no solo por su alta vascularización se logra acceder a las células presentadoras de antígeno, sino también porque llega al tejido linfoide asociado a nariz (NALT), que contiene altas cantidades de linfocitos B y T junto con células dendríticas, a su vez que células M nasales, que pueden actuar como presentadoras de antígeno. Si bien da ventajas respecto a la activación de la respuesta inmune, hay que tener en cuenta que las mucosas nasales cuentan con una carga negativa, por lo que la

formulación debe diseñarse según la necesidad de adhesión o penetración de esta barrera teniendo en cuenta estas interacciones electrostáticas, el pH de la cavidad nasal y el uso de viscosidades apropiadas.

9.3. Panorama en Colombia

Notoriamente, el uso de terapias avanzadas y blanco específicas en la población colombiana es inferior a la cantidad de personas cuyo tratamiento consiste en las terapias convencionales. El reto para suministrar estas terapias comprende la cobertura del PBS, la accesibilidad, la infraestructura y la optimización respecto a los tiempos de aprobación de los agentes biológicos o biotecnológicos por parte del Estado en conjunto con la autoridad sanitaria INVIMA, los cuales actualmente implican para el caso de terapias similares, como los inhibidores de los puntos de control inmunitario, la optimización de los procedimientos terapéuticos y por ende la oportunidad del paciente de una mejora en su pronóstico.

En concordancia con lo anteriormente mencionado, un estudio realizado por Ballen *et al* (2022) donde se estudia la supervivencia de pacientes con CPCNP (de las mayores incidencias en Colombia) refleja que el bajo porcentaje de uso de esta terapia se debe a su autorización tardía en 2016 y su establecimiento como terapia de segunda línea para esta patología, donde sigue primando el uso de quimioterapia citotóxica como tratamiento base y a veces incluyendo medicamentos anti-PD1. Por otra parte, los autores denotan que la tardanza en ordenar y recibir pruebas de diagnóstico molecular en algunos casos es un factor que impide usar estos medicamentos en una primera instancia.

Por otra parte, en lo referente a la capacidad para el desarrollo propiamente de vacunas se reflejan grandes vacíos en el aspecto regulatorio para la introducción y verificación de la calidad de un producto biológico de este tipo, procesos de escalado y planificación de recursos. Además, la parte investigativa y revisiones sobre el tema que se encuentran de manera pública y accesible para el trabajo son pocos. No obstante, pueden traerse a colación referentes transversales que tengan un punto en común con el tema de esta monografía, cómo lo es el boletín de la Superintendencia de Industria y Comercio sobre “Vacunas antivirales y su desarrollo tecnológico” (Cuellar et al., 2021). Aquí se resaltan unas brechas y retos a superar para dar cabida al desarrollo de estas vacunas en el país, cómo lo son el limitado desarrollo en investigación preclínica, falta

de capacitación sobre Propiedad Intelectual, escasa divulgación de normativa, reglamentación y políticas nacionales para impulsar el desarrollo biotecnológico.

Si bien hay muchos aspectos a mejorar, no hay que refutar la idea de avances en la investigación y desarrollo de estrategias de inmunoterapia y terapias avanzadas realizadas en el país. Para ilustrar este punto, se destaca la gestión y progreso realizado por el Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud, que para el año 2020, puso en marcha un proyecto de desarrollo de infraestructura destinado para la aplicación y la manufactura de productos para terapia celular, conocida como Sala Blanca. Adicionalmente, esta institución fomenta la investigación cooperativa con distintos grupos académicos universitarios cuyos resultados se ven reflejados en la Unidad de Terapias Avanzadas (UTA), donde se adelantan proyectos como la ingeniería de células CAR-T (IDCBIS, 2021). Otros espacios fundamentales para el diseño de estos biológicos son aquellos que en primera instancia ofrezcan servicios de pruebas genéticas y análisis clínicos sobre las mutaciones y progresiones del cáncer, por esto, los laboratorios clínicos deben tenerse en cuenta para este proceso. En Colombia, laboratorios como FICMAC, COLCAN y GENETIX ofrecen pruebas moleculares de detección de mutaciones somáticas y hereditarias, cómo también los centros de investigación CTIC en Bogotá y Fundación Valle del Lili en Cali realizan pruebas como pruebas de *BRCA* y exoma dúo-trío.

Desde la parte académica también se puede aportar con las áreas de investigación enfocadas en los avances de las terapias avanzadas y la medicina de precisión en Colombia. La Universidad Nacional de Colombia cuenta con el Grupo de Investigación en Inmunología y Medicina Traslacional (I&MT), que en colaboración con el Grupo de Investigación en Inmunología y Oncología Clínica (GIIOC) de la Fundación Salud de los Andes a la fecha se cuentan con un proyecto encaminado a generar una planta piloto de producción de neoantígenos para la inmunoterapia de pacientes con cáncer de mama triple negativo, al igual que la validación de la inmunogenicidad de los neo epítomos candidatos (UNAL, s.f.). A futuro, si este proyecto culmina satisfactoriamente, podría complementarse con las capacidades técnicas que se generaran con la construcción de la planta de producción de biológicos VaxThera en Rionegro, Antioquia, infraestructura que busca cumplir con la demanda de vacunas en Latinoamérica cumpliendo los más altos estándares de calidad que se espera sea certificada por INVIMA y la organización Mundial de la Salud (OMS) en lo referente a Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Cabe aclarar que por el momento, se enfocarán en las vacunas aprobadas por el Plan Ampliado de

Inmunización (PAI) a la vez qué refuerzos para la inmunización contra la COVID-19 (VaxThera, s.f.)

Así mismo, la ampliación del ámbito legal referente a los medicamentos de origen biotecnológico se hace necesaria en cuanto a que por el momento se vería como opción más optativa el ingreso de las vacunas desarrolladas en otros países, y aun con estas la farmacovigilancia debe ser exhaustiva para garantizar que la población con que se desarrollaron los estudios de seguridad y eficacia posea características similares en la expresión de los antígenos tumor específicos y tumor asociados. De esta forma, cuando se cuente con el vencimiento de las patentes sobre las invenciones, la infraestructura necesaria acorde al Informe de la OMS que rija para dicho momento en la fabricación de estériles y el marco legal se pueda ejecutar el desarrollo de biosimilares, o en un escenario más prometedor de innovadores. Debido a que, para el momento, para la demostración de la bioequivalencia solo se cuenta con la Resolución 1124 de 2016, para la cual en el Parágrafo del Artículo 2 que establece el ámbito de aplicación se dictamina que “Quedan excluidos de los contenidos de la presente resolución, los medicamentos de origen biológico tales como vacunas, sueros de origen animal, productos derivados de la sangre humana y de plasma y productos fabricados por biotecnología”.

9.4. Rol del químico farmacéutico

El químico farmacéutico es una pieza esencial para el desarrollo de terapias personalizadas, pues áreas como la medicina de precisión, el acondicionamiento del medicamento y preparaciones farmacéuticas en base a las necesidades del paciente e incluso su farmacogenómica, son algunos de los pilares que caracterizan a este profesional para consagrar los avances en nuevas alternativas terapéuticas dentro del país. Lo anterior, sin olvidar que la instauración y regulación normativa de estos biológicos debe ser una responsabilidad en conjunto, a nivel macro, por INVIMA, donde el QF hace una presencia notable en la farmacovigilancia ejerciendo trazabilidad tanto de paciente como de medicamento, ciencia esencial para el reporte y evaluación de las RAM a tener en cuenta en la inmunoterapia oncológica, como a un nivel micro, siendo el QF el encargado del control y aseguramiento de la calidad, siempre haciendo uso de las BPM e incluso los estándares internacionales que suministran lineamientos para la manufactura de biotecnológicos.

Por ejemplo, la implementación QbD (Quality by Design, por sus siglas en inglés) por el cual se puede ejecutar el desarrollo racional del medicamento desde un inicio en pro de promover la seguridad y la eficiencia para el éxito de la farmacoterapia en el paciente, y las guías ICH-Q8, ICH-Q9 e ICH-Q10 relacionados al Desarrollo de productos farmacéuticos, Análisis de riesgos y Sistemas de Gestión de la Calidad. Así mismo, el QF puede estar involucrado dentro de los controles en proceso en las etapas de procesamiento upstream y downstream de la vacuna, identificando los Parámetros Críticos de Proceso (CPP por sus siglas dentro del modelo QbD), cómo la selección de los excipientes y vehículos apropiados acorde al blanco a tratar durante los estudios de preformulación y el método más apropiado para la purificación del ARNm, teniendo en cuenta qué fallos en esta operación pueden desencadenar reacciones inmunogénicas no deseadas posterior a la administración de la vacuna.

Un tercer escenario donde este profesional pueda estar implicado es en el área asistencial, teniendo en cuenta qué tal cómo se reportó en los estudios clínicos, los resultados del uso de vacunas de ARNm son más satisfactorios cuando no se usa como monoterapia, por el contrario, se obtiene un mejor desenlace al acompañarlo con terapia de anticuerpos monoclonales o inhibidores de puntos de control inmunitario. Cómo se ha demostrado a través del presente trabajo, este tratamiento hace parte de la medicina personalizada, donde se prioriza al paciente y no solamente la enfermedad, de ahí que la función asistencial del QF cobra importancia. Dentro del Modelo de Atención Farmacéutica CMO adaptado al Paciente con Neoplasias Oncológicas y Hematológicas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, se destacan actividades relacionadas a esta función cómo el asesoramiento y educación al paciente sobre su tratamiento; evaluando los efectos adversos potenciales junto con la efectividad de estos medicamentos, la historia clínica y perfil farmacoterapéutico para elaborar una conciliación medicamentosa, obteniendo los mejores resultados con el propósito de evitar una sobresaturación de la respuesta inmune y riesgos asociados a polimedicación sabiendo la complejidad en este aspecto para el paciente oncológico que derive en resultados no deseados o baja adherencia a la terapia. Aplicado a un contexto clínico en Colombia, el QF debe asegurar el reporte adecuado de PRM (Problemas Relacionados a Medicamentos) o PRUM (Problemas relacionados al Uso de Medicamentos) mediante el formato FOREAM y el Algoritmo de Naranja en los tiempos adecuados junto con otros profesionales de la salud, del mismo modo, trabajar mediante el Comité de Farmacia y Terapéutica para evaluar la necesidad de estos medicamentos dentro de una institución.

10. Conclusiones y recomendaciones

A nivel técnico, se comprobó que las investigaciones dirigidas hacia la estabilización de la formulación de ARNm se han enfocado en vehículos no virales, especialmente el uso de nanopartículas lipídicas en compañía de lipídico de soporte como el DOPE que favorezcan el escape endosomal. Así mismo, los estudios clínicos en concordancia con la literatura evidencian que estas vacunas no garantizan un resultado óptimo en monoterapia, de modo que en la mayoría de estudios se acompaña con otras terapias avanzadas como los anticuerpos monoclonales o inhibidores de puntos de control inmunitario.

Para que esta inmunoterapia tenga un panorama esperanzador en el país, el camino a recorrer es largo y los recursos a invertir son significativos. Esta revisión revela el potencial de cómo el material genético, la construcción de memoria del sistema inmune y un diagnóstico temprano son piezas clave para dar respuesta ante esta patología. Contamos con bases para la proyección nacional de estas vacunas, teniendo en cuenta que ya hay laboratorios de diagnóstico especializados en Oncología como FICMAC, instituciones de salud cuyo abordaje se centra en la investigación de terapias avanzadas como el IDC BIS y CTIC y una opción de escalado del proceso con la planta de producción de biológicos por la empresa colombiana VaxThera, también es necesario considerar, que no hay soporte normativo y regulatorio lo suficientemente claro que permita la entrada de las vacunas de ARNm para el tratamiento de cáncer al país y cuál deba ser su cadena de abastecimiento.

Finalmente, se plantean dos oportunidades de mejora; la primera relacionada a los estudios clínicos, abundantes en diferentes estadios de la enfermedad, son pocos los que reportan los resultados con base en un protocolo de investigación clínica estandarizado de mayor robustez con el que se pueda hacer un estudio comparativo. Esto es clave teniendo en cuenta que al momento se cuenta con el Modelo RECIST, el cual a pesar de contar con parámetros pertinentes no permite su aplicación en la mayoría de los estudios completados hasta el momento debido al propio diseño de los mismos. El papel que cumple el QF no es discutido aunque tampoco divulgado en concreto para la inmunoterapia, por lo cual se requiere investigación puntual en la intervención técnica, investigativa y asistencial, considerando la relevancia que ha venido tomando la medicina de precisión para la mejora de la calidad de vida de un paciente crónico con una enfermedad demandante física, emocional y económicamente cómo lo es el cáncer.

11. Anexos

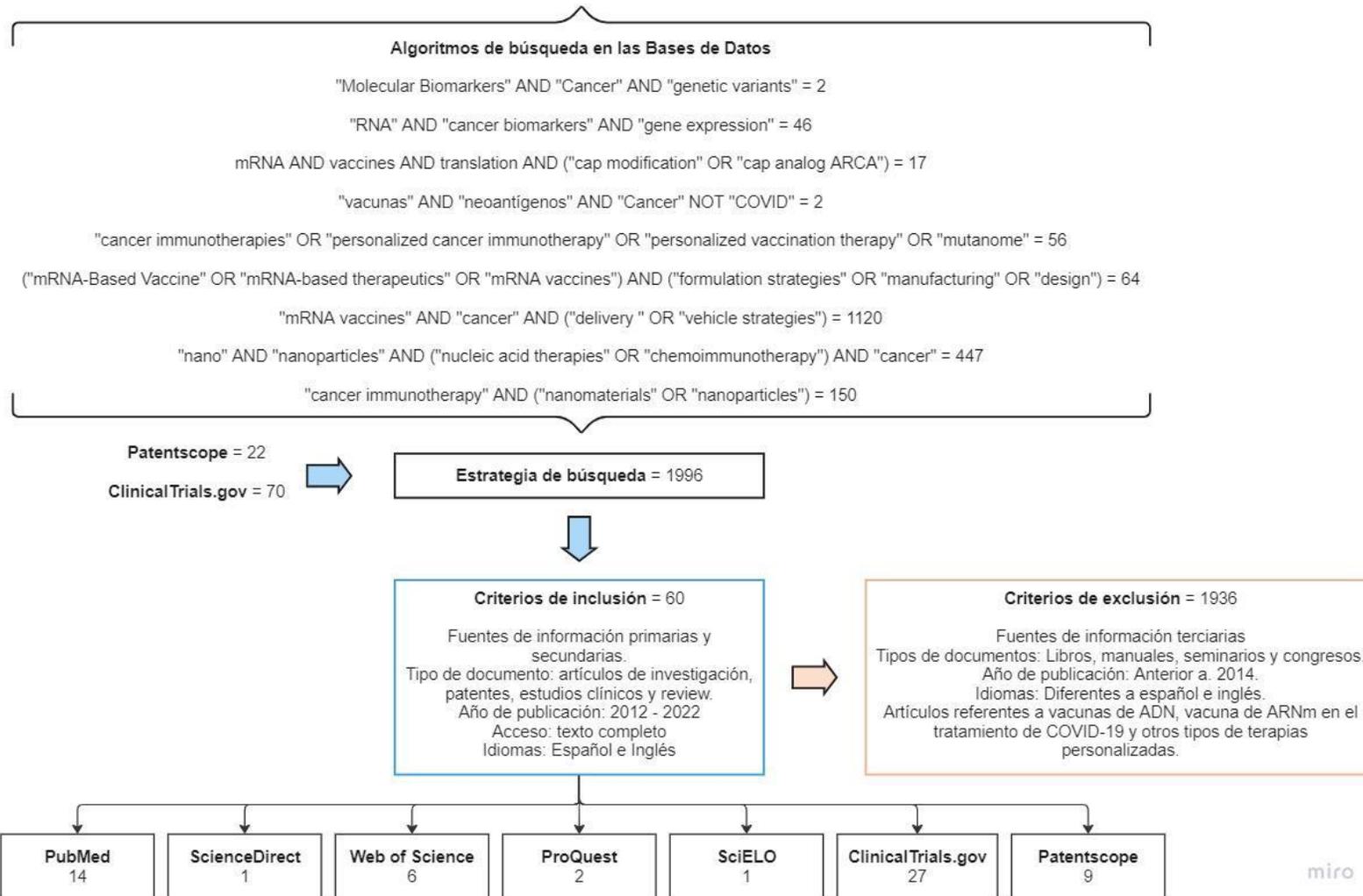


Figura 6. Metodología de búsqueda y selección de la literatura

12. Referencias bibliográficas

Aamdal, S. (2015). Safe Study of Dendritic Cell (DC) Based Therapy Targeting Tumor Stem Cells in Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. [NCT00846456]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00846456?term=00846456&draw=2&rank=1>

Aamdal, S. (2016). Trial of Vaccine Therapy With mRNA- Transfected Dendritic Cells in Patients With Advanced Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. [NCT01278940]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01278940?term=01278940&draw=2&rank=1>

Abbott, M., & Ustoyev, Y. (2019). Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in oncology nursing*, 35(5), 150923. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002>

Alson, D., Schuyler, S. C., Yan, B.-X., Samimuthu, K., & Qiu, J. T. (2020). Combination Vaccination With Tetanus Toxoid and Enhanced Tumor-Cell Based Vaccine Against Cervical Cancer in a Mouse Model. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00927>

Ashburn, T., HOPSON, K., Keating, K., Senn, J., Swenson, C., Breton, B., Zhong, S. & Garnaas, M. (2020). RNA cancer vaccines (Patente PCT No. PCT/US2019/060208). OMPI. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2020097291>

Ballen, D. F. et al (2022). *Desenlaces clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico con acceso limitado a inmunoterapia y terapia dirigida en un centro oncológico de referencia en Colombia*. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/20.500.12495/6752>.

Barbier, A. J., Jiang, A. Y., Zhang, P., Wooster, R., & Anderson, D. G. (2022). The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nature Biotechnology*, 40(6), 840–854. <https://doi.org/10.1038/s41587022012942>

Barve, M. (2022). Trial of Bi-shRNA-furin and GM-CSF Augmented Autologous Tumor Cell Vaccine

for Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. [NCT01061840]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01061840?term=01061840&draw=2&rank=1>

Berneman, Z. (2010). Dendritic Cell Vaccination for Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission (CCRG 05-001). ClinicalTrials.gov. [NCT00834002]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00834002?term=00834002&draw=2&rank=1>

Bialkowski, L., Van der Jeught, K., Renmans, D., van Weijnen, A., Heirman, C., Keyaerts, M., ... Thielemans, K. (2016). Adjuvant-Enhanced mRNA Vaccines. *RNA Vaccines*, 179–191. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6481-9_11

Bracci, L., Schiavoni, G., Sistigu, A., & Belardelli, F. (2014). Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell death and differentiation*, 21(1), 15–25. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.67>

Bradley, C. & Gravekamp, R. (2022). TREATMENT OF CANCER USING MRNA-MEDIATED VIRUS VACCINATION ANTIGENS DELIVERED BY ATTENUATED BACTERIA (Patente PCT No. PCT/US2022/013949). OMPI. https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2022164937&_cid=P10-LGITC9-95543-2

Cho, YJ., Kim, SH., Kim, K., & Park, SA. (2022) COMPOSITION FOR IN VIVO DELIVERY OF RNA AND PREPARATION METHOD THEREFOR (Patente PCT No. PCT/KR2022/003220). OMPI. https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2022191555&_cid=P10-LGJZ1Z-02930-1

Chung, D. (2022). CT7, MAGE-A3, and WT1 mRNA-electroporated Autologous Langerhans-type Dendritic Cells as Consolidation for Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. [NCT01995708]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01995708?term=01995708&draw=2&rank=1>

Ciaramella, G., Huang, E., Valiante, N & Zaks, T. (2017) Concatemeric peptide epitopes RNAS (Patente PCT No. PCT/US2016/0449185). OMPI.

https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2018144082&_cid=P10-LG32TN-31101-1

Cloughesy, T *et al.* (2019). Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nature Medicine*, 25(3), 477–486. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>

Cooper, G. M. (2012). Translation of mRNA. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9849/>

Cloughesy, T. F., Mochizuki, A. Y., Orpilla, J. R., Hugo, W., Lee, A. H., Davidson, T. B., Wang, A. C., Ellingson, B. M., Rytlewski, J. A., Sanders, C. M., Kawaguchi, E. S., Du, L., Li, G., Yong, W. H., Gaffey, S. C., Cohen, A. L., Mellingshoff, I. K., Lee, E. Q., Reardon, D. A., & O'Brien, B. J. (2019). Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nature Medicine*, 25(3), 477–486. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>

Cuellar, S., Medina, C., & Mojica, P. (2021). Vacunas antivirales y su desarrollo tecnológico. In *Superintendencia de Industria y Comercio*. https://www.sic.gov.co/sites/default/files/files/2021/Vacunaboletin_final.pdf

Decisión 486. Régimen Común sobre Propiedad Industrial (1 de diciembre del 2000). https://propiedadintelectual.unal.edu.co/fileadmin/recursos/innovacion/docs/normatividad_pi/decision486_2000.pdf

De Koker, S., Bevers, S., Tomme, P. (2019). Lipid nanoparticles (Patente PCT No. PCT/EP2019/051261). OMPI. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2019141814>.

Deng, Z., Tian, Y., Song, J., An, G., & Yang, P. (2022). mRNA Vaccines: The Dawn of a New Era of Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 13, 887125. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.887125>

DiPersio, J. (2019). A Study of Active Immunotherapy With GRNVAC1 in Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. [NCT00510133]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510133?term=00510133&draw=2&rank=1>

Dolgin, E. (2021). The tangled history of mRNA vaccines. *Nature*, 597(7876), 318–324. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02483-w>

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

Fracchiolla, N. S., Artuso, S., & Cortelezzi, A. (2013). Biosensors in clinical practice: focus on oncohematology. *Sensors* (Basel, Switzerland), 13(5), 6423–6447. <https://doi.org/10.3390/s130506423>

Garbe, C. (2013). Vaccination With Tumor mRNA in Metastatic Melanoma - Fixed Combination Versus Individual Selection of Targeted Antigens. ClinicalTrials.gov. [NCT00204516]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00204516?term=00204516&draw=2&rank=1>

García-Chico, C., López -Ortiz, S., Peñín-Grandes, S., Pinto-Fraga, J., Valenzuela, P. L., Emanuele, E., Ceci, C., Graziani, G., Fiuza-Luces, C., Lista, S., Lucia, A., & Santos-Lozano, A. (2023). Physical Exercise and the Hallmarks of Breast Cancer: A Narrative Review. *Cancers*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/cancers15010324>

Gasparri, M. L., Ruscito, I., Taghavi, K., Farooqi, A. A., Papadia, A., Focaccetti, C., ... Mueller, M. D. (2017). The Immunobiology of Cancer: From Tumor Escape to Cancer Immunoediting Towards Immunotherapy in Gynecologic Oncology. In *Molecular Oncology: Underlying Mechanisms and Translational Advancements* (pp. 193–204). Springer.

Grant-Serroukh, D., Hunter, M. R., Maeshima, R., Tagalakis, A., Aldossary, A. M., Allahham, N., Williams, G. R., Edbrooke, M., Desai, A., & Hart, S. L. (2022). Lipidpeptide nanocomplexes for mRNA delivery in vitro and in vivo. *Journal of Controlled Release*, 348, 786–797. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.018>

Gray, J. (2022). Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Vaccine in Subjects With NSCLC. ClinicalTrials.gov. [NCT03164772]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164772?term=03164772&draw=2&rank=1>

Greenhalgh, T. A., & Symonds, R. P. (2014). Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 24(9), 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.06.004>

Gubin, M., Artyomov, M., Mardis, E., & Schreiber, R. (2015). Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(9), 3413–3421. PubMed. <https://doi.org/10.1172/JCI80008>

Guevara, M. L., Persano, F., & Persano, S. (2020). Advances in Lipid Nanoparticles for mRNA-Based Cancer Immunotherapy. *Frontiers in chemistry*, 8, 589959. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.589959>

Hasan, M. R., Ahommed, M. S., Daizy, M., Bacchu, M. S., Ali, M. R., AlMamun, M. R., Aly, S., Khan, M. Z. H., & Hossain, S. I. (2021). Recent development in electrochemical biosensors for cancer biomarkers detection. *Biosensors and Bioelectronics: X*, 8, 100075. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2021.100075>

Helmy, K. Y., Patel, S. A., Nahas, G. R., & Rameshwar, P. (2013). Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. *Therapeutic delivery*, 4(10), 1307–1320. <https://doi.org/10.4155/tde.13.88>

Huang, T., Peng, L., Han, Y., Wang, D., He, X., Wang, J., & Ou, C. (2022). Lipid nanoparticle-based mRNA vaccines in cancers: Current advances and future prospects. *Frontiers in immunology*, 13, 922301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.922301>

Hou, X., Zaks, T., Langer, R., & Dong, Y. (2021). Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*, 6(12), 1078–1094. <https://doi.org/10.1038/s41578021003580>

IDCIBS. (2021). *El instituto distrital de ciencia biotecnología e innovación en salud pone al servicio de la ciencia y la salud la primera sala blanca gmp de bogotá - Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud - IDCIBS*. Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología E Innovación En Salud. <https://idcbis.org.co/2021/11/12/el-instituto-distrital-de-ciencia->

biotecnologia-e-innovacion-en-salud-pone-al-servicio-de-la-ciencia-y-la-salud-la-primera-sala-blanca-gmp-de-bogota/

Instituto Nacional de Cancerología (2021). Anuario estadístico 2020. Bogotá, D. C.: INC. Recuperado de: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Anuario_INC_2020-_19_NOV.pdf

Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, ESE (2017) - Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento del cáncer.

Johnston, S. & Shen L. (2018). A method to create personalized cancer vaccines (Patente PCT No. PCT/US2018/035741). OMPI. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018223092>

Kanvinde, S., Kulkarni, T., Deodhar, S., Bhattacharya, D., & Dasgupta, A. (2022). NonViral Vectors for Delivery of Nucleic Acid Therapies for Cancer. *BioTech*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/biotech11010006>

Khasraw, M. (2021). Basiliximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Undergoing Targeted Immunotherapy and Temozolomide-Caused Lymphopenia (REGULATE). ClinicalTrials.gov. [NCT00626483]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00626483?term=00626483&draw=2&rank=1>

Kim, H. J., Seo, S. K., & Park, H. Y. (2022). Physical and chemical advances of synthetic delivery vehicles to enhance mRNA vaccine efficacy. *Journal of Controlled Release*, 345, 405–416. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.029>

Kim, S. K., & Cho, S. W. (2022). The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in pharmacology*, 13, 868695. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868695>

Knuth, A. (2018). Trial of an RNActive®-Derived Cancer Vaccine in Stage IIIB/IV Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. [NCT00923312]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00923312?term=00923312&draw=2&rank=1>

Kongstead, P. (2016). Dendritic Cell Vaccination and Docetaxel for Patients With Prostate Cancer. *ClinicalTrials.gov*. [NCT01446731]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446731?term=01446731&draw=2&rank=1>

Kreiter, S., Castle, J. C., Türeci, O., & Sahin, U. (2012). Targeting the tumor mutanome for personalized vaccination therapy. *Oncoimmunology*, 1(5), 768–769. PubMed. <https://doi.org/10.4161/onci.19727>

Kübler, H., Scheel, B., Gnad-Vogt, U., Miller, K., Schultze-Seemann, W., vom Dorp, F., Parmiani, G., Hampel, C., Wedel, S., Trojan, L., Jocham, D., Maurer, T., Rippin, G., Fotin-Mleczek, M., von der Mülbe, F., Probst, J., Hoerr, I., Kallen, K.-J., Lander, T., & Stenzl, A. (2015). Self-adjuvanted mRNA vaccination in advanced prostate cancer patients: a first-in-man phase I/IIa study. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-015-0068-y>

La Thangue, N. B., & Kerr, D. J. (2011). Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(10), 587–596. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.121>.

Lancaster, E. M., Jablons, D., & Kratz, J. R. (2020). Applications of Next-Generation Sequencing in Neoantigen Prediction and Cancer Vaccine Development. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 24(2), 59–66. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0211>

Li, J., Kan, H., Zhao, L., Sun, Z., & Bai, C. (2020). Immune checkpoint inhibitors in advanced or metastatic mucosal melanoma: a systematic review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 175883592092202. <https://doi.org/10.1177/1758835920922028>

Li, Y.-R., Zhou, Y., Kramer, A., & Yang, L. (2021). Engineering stem cells for cancer immunotherapy. *Trends in Cancer*, 7(12), 1059–1073. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.08.004>

Liu, T., Liang, Y., & Huang, L. (2021). Development and Delivery Systems of mRNA Vaccines. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 718753. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.718753>

Lybaert, L., Vermaelen, K., De Geest, B. G., and Nuhn, L. (2018). Immunoengineering through Cancer Vaccines - A Personalized and Multistep Vaccine Approach towards Precise Cancer Immunity. *J. Controlled Release* 289, 125–145. doi:10.1016/j.jconrel.2018.09.009

Mai, Y., Guo, J., Zhao, Y., Ma, S., Hou, Y., & Yang, J. (2020). Intranasal delivery of cationic liposomeprotamine complex mRNA vaccine elicits effective antitumor immunity. *CELLULAR IMMUNOLOGY*, 354. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104143>

Majeed, H., & Gupta, V. (2021). Adverse effects of radiation therapy. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Miller, K. (2018). Safety and Efficacy Trial of a RNActive®-Derived Prostate Cancer Vaccine in Hormone Refractory Disease. *ClinicalTrials.gov*. [NCT00831467]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831467?term=00831467&draw=2&rank=1>

Murillo, R. (2020). Vacunas basadas en neoantígenos y control del cáncer: perspectivas. *Revista Colombiana de Cancerología*, 24(4), 165-175. Epub March 30, 2021. <https://doi.org/10.35509/01239015.195>

National Library of Medicine. (s.f.). *Immunotherapy* - MeSH - NCBI. En www.ncbi.nlm.nih.gov. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68007167>

National Library of Medicine. (s.f.). *Neoplasm* - MeSH - NCBI. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009369>

National Library of Medicine. (s.f.). Precision Medicine- MeSH - NCBI. In www.ncbi.nlm.nih.gov. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=medicine%2C+personalized>

Neyns, B. (2014). A Study on the Safety and Immunogenicity of Combined Intradermal and Intravenous Administration of an Autologous mRNA Electroporated Dendritic Cell Vaccine in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. *ClinicalTrials.gov*. [NCT01066390]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066390?term=01066390&draw=2&rank=1>

Ni, Q., Xu, F., Wang, Y., Li, Y., Qing, G., Zhang, Y., ... Liang, X. (2022). Nanomaterials with changeable physicochemical property for boosting cancer immunotherapy. *Journal of Controlled Release*, 342, 210–227. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.003)

Nitika, Wei, J., & Hui, A. M. (2022). The Delivery of mRNA Vaccines for Therapeutics. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1254. <https://doi.org/10.3390/life12081254>

Nurgali, K., Jagoe, R. T., & Abalo, R. (2018). Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245>

Organización Mundial de la Salud. (2022). COVID-19 Vaccine Advice. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>.

Oslo University Hospital. (2011). Trial of Vaccine Therapy With mRNA- Transfected Dendritic Cells in Patients With Androgen Resistant Metastatic Prostate Cancer. *ClinicalTrials.gov*. [NCT01278914]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01278914?term=01278914&draw=2&rank=1>

Panawala, L. (2017). Difference Between Humoral and Cell Mediated Immunity. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/320180727_Difference_Between_Humoral_and_Cell_Mediated_Immunity

Pandya, P. H., Murray, M. E., Pollok, K. E., & Renbarger, J. L. (2016). The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *Journal of immunology research*, 2016, 4273943. <https://doi.org/10.1155/2016/4273943>

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Patel, H. R. H., Amodeo, A., & Joseph, J. V. (2009). Robotic oncological surgery: Technology that's here to stay? *International Journal of Advanced Robotic Systems*, 6(3), 161-168. [doi:10.5772/7231](https://doi.org/10.5772/7231)

Peters, K. (2020). Nivolumab With DC Vaccines for Recurrent Brain Tumors (AVERT). ClinicalTrials.gov. [NCT02529072]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02529072?term=02529072&draw=2&rank=1>

Peters, K. (2023). Vaccine Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme (ATTAC). ClinicalTrials.gov. [NCT00639639]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639639?term=00639639&draw=2&rank=1>

Qin, S., Tang, X., Chen, Y., Chen, K., Fan, N., Xiao, W., Zheng, Q., Li, G., Teng, Y., Wu, M., & Song, X. (2022). mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01007-w>

Radboud University Nijmegen Medical Center. (2009). Peptide-pulsed vs. RNA-transfected Dendritic Cell Vaccines in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. [NCT00243529]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00243529?term=00243529&draw=2&rank=1>

Radboud University Nijmegen Medical Center. (2017). Single-step Antigen Loading and TLR Activation of Dendritic Cells in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. [NCT01530698]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01530698?term=01530698&draw=2&rank=1>

Rahman, M. M., Zhou, N., & Huang, J. (2021). An Overview on the Development of mRNA Based Vaccines and Their Formulation Strategies for Improved Antigen Expression In Vivo. *Vaccines*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/vaccines9030244>

Randazzo, D. (2022). DC Migration Study for Newly-Diagnosed GBM (ELEVATE). ClinicalTrials.gov. [NCT02366728]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02366728?term=02366728&draw=2&rank=1>

Resolución 1124 de 2016 (5 de abril de 2016) Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1124-de-2016.pdf>

Resolución 2292 de 2021 (23 de diciembre de 2021). Por la cual se actualizan y establecen los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC). https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202292%20de%202021.pdf

Rodríguez J., Moreno E & Morillo, R (s.f.) Adaptación del Modelo de Atención Farmacéutica CMO al Paciente con Neoplasias Oncológicas y Hematológica. Recuperado de: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/Adaptacin_Modelo_CMO_al_paciente_OH.pdf

Sahin, U., Karikó, K., & Türeci, Ö. (2014). mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(10), 759–780. <https://doi.org/10.1038/nrd4278>

Sarhadi, V. K., & Armengol, G. (2022). Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*, 12(8), 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>

Shanmugasundaram, M., Senthilvelan, A., & Kore, A. R. (2022). Recent Advances in Modified Cap Analogs: Synthesis, Biochemical Properties, and mRNA Based Vaccines. *Chemical record (New York, N. Y.)*, 22(8), e202200005. <https://doi.org/10.1002/tcr.202200005>

Shen, H. (2018). Core/shell structure platform for immunotherapy (Patente PCT No. PCT/US2018/015601). OMPI. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018140826>

Sistema de Información de la Investigación - HERMES. (s.f.). *Producción y validación de la inmunogenicidad de vacunas de neoantígenos para la inmunoterapia del cáncer basados en péptidos*. [Www.hermes.unal.edu.co](http://www.hermes.unal.edu.co). Recuperado de: <http://www.hermes.unal.edu.co/pages/Consultas/Proyecto.xhtml?idProyecto=53654>

Sketners, C. (2010). Carcinoembryonic Antigen-loaded Dendritic Cells in Advanced Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [NCT00228189]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00228189?term=00228189&draw=2&rank=1>

Svane, I. (2009). Transfected Dendritic Cell Based Therapy for Patients With Breast Cancer or Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. [NCT00978913]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00978913?term=00978913&draw=2&rank=1>

Tay, R. E., Richardson, E. K., & Toh, H. C. (2021). Revisiting the role of CD4+ T cells in cancer immunotherapy-new insights into old paradigms. *Cancer gene therapy*, 28(1-2), 5–17. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-0183-x>

Thielemans, MM Bonehill A (2009). ENHANCING THE T-CELLS STIMULATORY CAPACITY OF HUMAN ANTIGEN PRESENTING CELLS AND THEIR USE IN VACCINATION (Patente PCT No. PCT/EP2008/062174). OMPI. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2009034172>

Tohme, S., Simmons, R. L., & Tsung, A. (2017). Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer research*, 77(7), 1548–1552. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1536>

To, K. K. W., & Cho, W. C. S. (2021). An overview of rational design of mRNA-based therapeutics and vaccines. *Expert opinion on drug discovery*, 16(11), 1307–1317. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1935859>

Valiante, N., Ashburn, T., & Hopson, K. (2018). RNA CANCER VACCINES(Patente PCT No. PCT/US2017/058595). OMPI. https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2018144082&_cid=P10-LG32TN-31101-1

Van der Graaf, W. (2016). Platin-based Chemotherapeutics to Enhance Dendritic Cell Vaccine Efficacy in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. [NCT02285413]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02285413?term=02285413&draw=2&rank=1>

Van der Westhuizen, D., Bezuidenhout, D. I., & Munro, O. Q. (2021). Cancer molecular biology and strategies for the design of cytotoxic gold(I) and gold(III) complexes: a tutorial review. *Dalton*

transactions (Cambridge, England: 2003), 50(47), 17413–17437.
<https://doi.org/10.1039/d1dt02783b>

Vlahovic, G. (2016). Vaccine Therapy in Treating Patients Undergoing Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. [NCT00890032]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00890032?term=00890032&draw=2&rank=1>

VaxThera. (s.f.). *VaxThera – Investigación y desarrollos biológicos*. App-Portal-Vaxthera-Pdn-001.Azurewebsites.net. Recuperado de: <https://app-portal-vaxthera-pdn-001.azurewebsites.net/>

Wadhwa, A., Aljabbari, A., Lokras, A., Foged, C., & Thakur, A. (2020). Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-based Vaccines. *Pharmaceutics*, 12(2), 102. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020102>

Wang, Y., Zhang, R., Tang, L., & Yang, L. (2022). Nonviral Delivery Systems of mRNA Vaccines for Cancer Gene Therapy. *Pharmaceutics*, 14(3), 512. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14030512>

Wang, Q.-T., Nie, Y., Sun, S.-N., Lin, T., Han, R.-J., Jiang, J., Li, Z., Li, J.-Q., Xiao, Y.-P., Fan, Y.-Y., Yuan, X.-H., Zhang, H., Zhao, B.-B., Zeng, M., Li, S.-Y., Liao, H.-X., Zhang, J., & He, Y.-W. (2020). Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 69(7), 1375–1387. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02496-w>

Webb, C., Ip, S., Bathula, Nuthan V, Popova, P., Soriano, Ly, H. H., Eryilmaz, B., Anh, Broadhead, R., Rabel, M., Villamagna, I., Abraham, S., Raeesi, V., Thomas, A., Clarke, S., Ramsay, E. C., Perrie, Y., & Blakney, A. K. (2022). Current Status and Future Perspectives on MRNA Drug Manufacturing. *Mol. Pharmaceutics*, 19(4), 1047–1058. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00010>

Young, J. (2023). Immune Responses to Autologous Langerhans-type Dendritic Cells Electroporated With mRNA Encoding a Tumor-associated Antigen in Patients With Malignancy: A Single-arm Phase I Trial in Melanoma. ClinicalTrials.gov. [NCT01456104]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01456104?term=01456104&draw=2&rank=1>

Zehr, L. (2019, February 26). PharmaJet injection devices creating needle-free world - BioTuesdays. BioTuesdays. <https://biotuesdays.com/2019/02/26/2019-2-26-pharmajet-injection-devices-creating-needle-free-world/>

Zhang, J. (2016). Personalized Cellular Vaccine for Brain Metastases (PERCELLVAC3) (PerCellVac3). ClinicalTrials.gov. [NCT02808416]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808416?term=02808416&draw=2&rank=1>

Zhang, J. (2022). Personalized Cellular Vaccine for Recurrent Glioblastoma (PERCELLVAC2) (PerCellVac2). ClinicalTrials.gov. [NCT02808364]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808364?term=02808364&draw=2&rank=1>

Zhang, J. (2022). Personalized Cellular Vaccine for Glioblastoma (PERCELLVAC) (PERCELLVAC). ClinicalTrials.gov. [NCT02709616]. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709616?term=02709616&draw=2&rank=1>

Zhang, Y., Liang, W., Zhang, P., Chen, J., Qian, H., Zhang, X., & Xu, W. (2017). Circular RNAs: emerging cancer biomarkers and targets. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 36(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0624-z>

Zhao, J., Lin, Q., Song, Y., & Liu, D. (2018). Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0677-2>