Perspectivas en Ciencias Médicas y Biológicas

REVISIÓN NARRATIVA

Genética, Genómica y Oncología Molecular

Terapia basada en ARNm en melanoma: vacunas personalizadas de neoantígenos y futuro de la inmunoterapia de precisión

mRNA-Based Therapy in Melanoma, Personalized Neoantigen Vaccines and the Future of Precision Immunotherapy

Iliyan Pochileev [1,2]

ORCID: 0009-0002-8445-2583 E-mail: iliyan.pochileev@gmail.com

1 Department of Medical Genetics, Medical University of Sofia, Bulgaria

2 Department of Medical Genetics, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Título corto: Terapia con ARNm en melanoma

RESUMEN

El melanoma es una neoplasia altamente inmunogénica y un modelo relevante para la inmunoterapia de precisión. La tecnología de ARN mensajero (ARNm) permite traducir con rapidez la información genómica específica del tumor en tratamientos individualizados, principalmente mediante vacunas que codifican neoantígenos propios de cada paciente. Esta revisión narrativa resume el fundamento biológico, el desarrollo clínico, los sistemas de administración, la integración multiómica y las perspectivas de la terapia basada en ARNm en melanoma. El ensayo aleatorizado de fase IIb KEYNOTE-942 y su seguimiento a 5 años respaldan un beneficio sostenido relacionado con la recurrencia para intismeran autogene (V940/mRNA-4157) combinado con pembrolizumab después de la resección completa de melanoma de alto riesgo. En agosto de 2026, Merck y Moderna anunciaron resultados preliminares positivos del ensayo de fase III INTerpath-001, que alcanzó los desenlaces de supervivencia libre de recurrencia y de metástasis a distancia; las estimaciones detalladas del efecto aún esperan publicación científica completa. El futuro dependerá de mejorar la priorización de neoantígenos, la administración mediante nanopartículas lipídicas, la integración multiómica, las combinaciones terapéuticas y el seguimiento molecular longitudinal.

Palabras clave: Melanoma; ARNm; Vacunas; Neoantígenos; Inmunoterapia; Medicina de precisión.

ABSTRACT

Melanoma is a highly immunogenic malignancy and a leading model for precision immunotherapy. Messenger RNA (mRNA) technology enables rapid translation of tumor-specific genomic information into individualized treatment, most notably through vaccines encoding patient-specific neoantigens. This narrative review summarizes the biological rationale, clinical development, delivery systems, multi-omic integration, and future directions of mRNA-based therapy in melanoma. The randomized phase IIb KEYNOTE-942 study and its 5-year follow-up support durable recurrence-related benefit from intismeran autogene (V940/mRNA-4157) plus pembrolizumab after complete resection of high-risk melanoma. In August 2026, Merck and Moderna announced positive topline phase III INTerpath-001 results, reporting that the combination met the recurrence-free survival and distant metastasis-free survival endpoints; detailed peer-reviewed phase III effect estimates remain pending. Future development will depend on improved neoantigen prioritization, lipid nanoparticle delivery, integration of genomics and other omics, combination strategies, and longitudinal molecular monitoring. mRNA therefore represents not only a vaccine format but a programmable therapeutic platform that may support increasingly adaptive precision immunotherapy in melanoma.

Keywords: Melanoma; mRNA; Vaccines; Neoantigens; Immunotherapy; Precision medicine.

INTRODUCCIÓN

El melanoma representa un modelo importante de oncología de precisión debido a su considerable complejidad genómica, elevada carga mutacional tumoral y estrecha interacción con el sistema inmunitario. Los inhibidores de puntos de control inmunitario y la terapia dirigida a BRAF/MEK han transformado el manejo del melanoma avanzado; sin embargo, la resistencia primaria, la resistencia adquirida y la recurrencia de la enfermedad continúan siendo desafíos clínicos relevantes. [1,2]

Estas limitaciones han impulsado estrategias terapéuticas capaces de generar inmunidad antitumoral altamente específica y duradera. El ARN mensajero (ARNm) ha surgido como una plataforma en rápido desarrollo porque no requiere integración genómica y se traduce de manera transitoria en el citoplasma, lo que permite un diseño terapéutico flexible. [3]

En melanoma, el concepto con mayor desarrollo clínico es la vacunación personalizada con ARNm que codifica neoantígenos. En lugar de dirigirse a un antígeno tumoral compartido, las vacunas individualizadas codifican un conjunto seleccionado de neoantígenos generados por mutaciones somáticas en el tumor de cada paciente. [4,5]

El desarrollo contemporáneo de vacunas contra el cáncer enfatiza cada vez más los neoantígenos específicos del tumor, mientras que la secuenciación de nueva generación y la predicción computacional han permitido diseños vacunales progresivamente más individualizados. [5,6]

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA LITERATURA

Esta revisión narrativa se desarrolló a partir de una búsqueda bibliográfica focalizada e iterativa destinada a captar evidencia consolidada y desarrollos científicos, tecnológicos y clínicos recientes en inmunoterapia oncológica basada en ARNm, con particular énfasis en melanoma. Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE y Google Scholar, y se revisaron manualmente las listas de referencias de publicaciones clave y estudios clínicos relevantes. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de mRNA, messenger RNA, melanoma, cancer immunotherapy, personalized cancer vaccine, individualized neoantigen vaccine, mRNA-4157, V940, intismeran autogene, pembrolizumab, KEYNOTE-942 e INTerpath-001.

La selección de la literatura se guio por la relevancia científica, la calidad metodológica, la importancia clínica y la contribución a la comprensión evolutiva de la oncología de precisión basada en ARNm. Se dio prioridad a investigación original revisada por pares, ensayos clínicos, estudios traslacionales y revisiones de autoridad que abordaran el fundamento biológico, los mecanismos terapéuticos, la eficacia clínica, la seguridad, la administración y las aplicaciones emergentes.

Debido a la rápida evolución del campo, la literatura se actualizó durante la revisión del manuscrito para incorporar desarrollos recientes en vacunas individualizadas de neoantígenos, priorización computacional, perfilado tumoral multiómico, inteligencia artificial y traslación clínica. Los resultados a largo plazo de KEYNOTE-942 y los resultados preliminares de fase III de INTerpath-001 anunciados públicamente se consideraron por separado de acuerdo con su nivel de evidencia.

Al tratarse de una revisión narrativa y no sistemática, la selección de estudios fue guiada por criterio experto y no se basó en un protocolo de revisión sistemática predefinido. Este diseño permite integrar evidencia establecida con desarrollos emergentes, pero no sustenta afirmaciones de cobertura exhaustiva de la literatura.

FUNDAMENTO BIOLÓGICO DE LA TERAPIA CON ARNM EN MELANOMA

El melanoma presenta con frecuencia un número elevado de mutaciones somáticas. Una parte de estas alteraciones puede generar secuencias peptídicas ausentes en los tejidos normales que, tras su procesamiento y presentación por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, pueden ser reconocidas como neoantígenos por los linfocitos T. [7,9-11]

El melanoma también responde al bloqueo de puntos de control inmunitario, lo que demuestra que pueden existir linfocitos T reactivos frente al tumor dentro del microambiente tumoral, aunque su función puede estar limitada por vías inhibitorias como PD-1/PD-L1 y CTLA-4. Por ello, aumentar la frecuencia y diversidad de linfocitos T específicos del tumor puede complementar la inhibición de puntos de control. [2,8]

Las vacunas de ARNm proporcionan expresión intracelular transitoria de múltiples neoantígenos codificados. Tras su captación por células presentadoras de antígeno, las proteínas traducidas se procesan en péptidos antigénicos que pueden presentarse por las vías de MHC clase I y clase II, favoreciendo la activación de linfocitos T citotóxicos CD8+ y cooperadores CD4+. [4,9,10]

La codificación de múltiples neoantígenos en una sola construcción terapéutica puede ampliar el reconocimiento inmunitario y reducir la dependencia de un único antígeno. En este sentido, la vacunación individualizada con ARNm puede entenderse como una inmunoterapia guiada por genómica, en la que la secuenciación tumoral se traduce directamente en un producto terapéutico específico para cada paciente. [5,10,11]

VACUNAS PERSONALIZADAS DE NEOANTÍGENOS BASADAS EN ARNM

El desarrollo de una vacuna personalizada de ARNm generalmente comienza con tejido tumoral y material normal pareado. Se analizan el ADN tumoral y, cuando está disponible, el ARN para identificar alteraciones somáticas y caracterizar su expresión. Los neoantígenos candidatos se priorizan utilizando factores como el tipo de mutación, la abundancia del transcrito, el genotipo HLA, el procesamiento peptídico predicho, la unión al MHC y la evidencia de probable presentación. [10,28]

Posteriormente, la lista de candidatos se filtra para seleccionar los neoantígenos con mayor probabilidad de ser procesados de forma natural e inmunogénicos. Las secuencias seleccionadas se incorporan en una construcción de ARNm, se formulan en un sistema de administración y se administran con el objetivo de generar respuestas de linfocitos T específicas del tumor. [10,23,28]

Biopsia tumoral → secuenciación → identificación de mutaciones → predicción de neoantígenos → evaluación HLA → priorización → síntesis de ARNm → formulación → vacunación → activación de linfocitos T

Uno de los ejemplos más avanzados es intismeran autogene (V940; anteriormente mRNA-4157), una terapia individualizada de neoantígenos basada en ARNm diseñada a partir del perfil mutacional del tumor de cada paciente y capaz de codificar hasta 34 neoantígenos específicos del paciente. [12,13]

Este enfoque es especialmente relevante en melanoma porque su elevada carga mutacional puede proporcionar un amplio conjunto de neoantígenos candidatos. Sin embargo, el número de mutaciones por sí solo es insuficiente: un objetivo útil debe expresarse, procesarse, presentarse y ser reconocible inmunológicamente. [11,15,28]

DESARROLLO CLÍNICO: DE FASE II A FASE III

El ensayo clínico KEYNOTE-942 (NCT03897881) evaluó la combinación de pembrolizumab y terapia individualizada de ARNm con neoantígenos (V940) en pacientes con melanoma de alto riesgo resecado. El análisis primario proporcionó evidencia aleatorizada de que una terapia individualizada de neoantígenos basada en ARNm podía potenciar el bloqueo de PD-1 en el contexto adyuvante. [12]

El seguimiento a cinco años publicado en 2026 incluyó 157 pacientes aleatorizados y mostró una mejoría sostenida en la supervivencia libre de recurrencia (HR 0,510; IC 95%: 0,294-0,887) y en la supervivencia libre de metástasis a distancia (HR 0,411; IC 95%: 0,200-0,843) con intismeran autogene más pembrolizumab en comparación con pembrolizumab solo. La supervivencia global se mantuvo como un desenlace exploratorio (HR 0,471; IC 95%: 0,165-1,345) y no se identificaron nuevas señales de seguridad. [13]

Para el ensayo de fase III INTerpath-001, Merck y Moderna anunciaron resultados preliminares positivos el 19 de agosto de 2026. En 1.137 pacientes con melanoma cutáneo estadio IIB-IV completamente resecado,

la combinación alcanzó el desenlace primario de supervivencia libre de recurrencia y el desenlace secundario clave de supervivencia libre de metástasis a distancia en un análisis interino preespecificado.

Las estimaciones detalladas del efecto de fase III y el conjunto completo de datos revisado por pares aún no estaban disponibles al momento de esta revisión, por lo que los hallazgos deben describirse como resultados preliminares anunciados por las compañías y no como un conjunto de datos comparativo ya publicado. [14]

Tabla 1. Evidencia clínica clave sobre terapia individualizada de neoantígenos con ARNm en melanoma

Ensayo clínico	Fase / población	Tratamiento	n	Hallazgos principales	Estado de la evidencia
KEYNOTE-942 (NCT03897881)	Fase IIb; melanoma cutáneo estadio IIIB-IV resecado	Intismeran autogene + pembrolizumab vs pembrolizumab	157	SLR a 5 años HR 0,510 (IC 95%: 0,294-0,887); SLMD HR 0,411 (IC 95%: 0,200-0,843); SG exploratoria HR 0,471 (IC 95%: 0,165-1,345); sin nuevas señales de seguridad.	Resultados a 5 años revisados por pares publicados en 2026.
INTerpath-001 (NCT05933577)	Fase III; melanoma cutáneo estadio IIB-IV resecado	Intismeran autogene + pembrolizumab vs pembrolizumab	1.137	En el análisis interino preespecificado, los desenlaces de SLR y SLMD se informaron como estadísticamente significativos y clínicamente relevantes; estimaciones detalladas del efecto aún no comunicadas.	Anuncio preliminar positivo del 19 de agosto de 2026; datos completos de fase III revisados por pares pendientes.

SLR: supervivencia libre de recurrencia; SLMD: supervivencia libre de metástasis a distancia; SG: supervivencia global. La información de fase III refleja resultados preliminares anunciados públicamente, no un conjunto de datos completo revisado por pares.

En conjunto, la publicación de fase IIb y el anuncio preliminar de fase III fortalecen el fundamento clínico de la vacunación personalizada con ARNm en el melanoma adyuvante, manteniendo una distinción importante entre estimaciones maduras revisadas por pares y hallazgos de fase III recientemente anunciados. [12-14]

MÁS ALLÁ DE LAS VACUNAS: EL ARNM COMO PLATAFORMA TERAPÉUTICA

Aunque la vacunación personalizada de neoantígenos es la principal aplicación clínica, el ARNm también puede codificar proteínas inmunoestimuladoras, como citocinas o moléculas coestimuladoras. La expresión transitoria puede permitir señalización terapéutica sin modificación genética permanente. [16,40]

Otra línea de desarrollo es la modulación del microambiente tumoral mediada por ARNm. La progresión del melanoma está influida por linfocitos T reguladores, macrófagos asociados al tumor, poblaciones mieloides disfuncionales y otros mecanismos inmunosupresores; las formulaciones de ARNm podrían utilizarse eventualmente para administrar combinaciones diseñadas para volver el microambiente más permisivo a la inmunidad antitumoral. [17,41]

El ARNm también puede emplearse para la reprogramación transitoria ex vivo de células inmunitarias, permitiendo la expresión controlada de receptores terapéuticos o moléculas de señalización sin alteración genómica permanente. [18]

Estas aplicaciones respaldan la consideración del ARNm como una plataforma terapéutica programable y no únicamente como una tecnología de vacunas de ARN.

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS Y SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE PRÓXIMA GENERACIÓN

El éxito clínico de las terapias con ARNm depende en gran medida de la administración. El ARNm desnudo es vulnerable a la degradación y presenta permeabilidad de membrana limitada, por lo que las nanopartículas lipídicas (LNP) constituyen una plataforma de administración importante. [19]

Las formulaciones modernas de LNP pueden proteger el ARNm, facilitar la captación celular y promover el escape endosomal, permitiendo su liberación citoplasmática y traducción. En melanoma, la formulación puede influir en la biodistribución, la focalización de células presentadoras de antígeno y la magnitud de la respuesta inmunitaria. [19,20]

La investigación actual sobre vacunas contra melanoma incluye tanto estrategias de administración mediante LNP como basadas en células dendríticas. Los sistemas futuros podrían incluir nanopartículas dirigidas a tumores o células dendríticas, transportadores biodegradables o sensibles a estímulos, microagujas intradérmicas, hidrogeles de liberación controlada, sistemas inspirados en exosomas y formulaciones específicas de tejido. [21,23]

La administración local o dirigida a ganglios linfáticos resulta especialmente atractiva porque las respuestas vacunales eficaces dependen de una presentación eficiente del antígeno y del cebado linfocitario. [22]

INTEGRACIÓN CON MEDICINA DE PRECISIÓN GENÓMICA Y MULTIÓMICA

Es probable que la siguiente evolución de la terapia con ARNm integre múltiples capas moleculares en lugar de depender exclusivamente de las alteraciones del ADN. Las plataformas actuales de neoantígenos ya combinan variantes somáticas con información HLA y determinados datos de expresión, pero la biología del melanoma es considerablemente más compleja. [23,27,28]

- **Secuenciación genómica:** identificación de mutaciones somáticas, variantes estructurales y clonalidad.
- **Secuenciación de ARN:** confirmación de que las alteraciones candidatas se expresan a nivel transcripcional.
- **Tipificación HLA e inmunopeptidómica:** evaluación de si los péptidos candidatos pueden presentarse de manera natural.
- **Perfilado unicelular y espacial:** caracterización de la heterogeneidad intratumoral, los estados inmunitarios y la organización espacial.
- **Perfilado epigenómico y proteómico:** evidencia adicional sobre el contexto regulador y la expresión proteica.

La integración de estas capas podría permitir una priorización multiómica de neoantígenos, en la que los objetivos no se seleccionen simplemente porque exista una mutación, sino porque la evidencia respalde toda la cadena desde la alteración genómica hasta la expresión, presentación y reconocimiento inmunitario. La inmunopeptidómica puede aportar evidencia directa de péptidos presentados de forma natural, mientras que los estudios multiómicos específicos de melanoma vinculan cada vez más características intrínsecas del tumor con rasgos inmunitarios. [24,26,27,38]

En melanoma, este marco también crea una intersección natural entre genómica, transcriptómica, epigenética, biología de microARN e inmunoterapia. [27,33]

TERAPIA CON ARNM Y HETEROGENEIDAD MOLECULAR

Un desafío importante para la vacunación personalizada con ARNm es la heterogeneidad molecular y celular del melanoma primario y metastásico. Distintos subclones pueden portar alteraciones somáticas parcialmente superpuestas pero no idénticas, y un neoantígeno restringido a un subclon minoritario puede inducir inmunidad sin proporcionar reconocimiento suficiente de la población maligna dominante. La selección inmunitaria puede además favorecer la expansión de células que pierden o reducen la expresión o presentación de los antígenos objetivo. [25-27,41]

Por lo tanto, la selección de neoantígenos de próxima generación debería considerar la inmunogenicidad predicha junto con la clonalidad, la expresión, la presentación HLA y la relevancia biológica. Priorizar alteraciones clonales o troncales puede reducir oportunidades de escape inmunitario, mientras que el muestreo de múltiples lesiones y el uso de ADN tumoral circulante podrían mejorar la representación de la evolución tumoral. [26-28,39]

Estos conceptos respaldan un modelo adaptativo de vacunación con ARNm en el que el seguimiento molecular longitudinal identifica clones emergentes, pérdida de antígenos o cambios en el microambiente tumoral e informa el rediseño posterior del repertorio antigénico. Este enfoque continúa siendo experimental, pero es biológicamente coherente con la naturaleza dinámica del melanoma. [27,39,41]

TERAPIA COMBINADA: EL FUTURO DEL TRATAMIENTO CON ARNM

La evidencia clínica actual respalda la terapia basada en ARNm principalmente como parte de una inmunoterapia combinada y no como modalidad independiente. La vacunación personalizada con ARNm puede ampliar los linfocitos T reactivos frente al tumor, mientras que el bloqueo de puntos de control puede potenciar su actividad al reducir señales inhibitorias. El ejemplo clínicamente más avanzado es intismeran autogene combinado con pembrolizumab. [12-14,29,30]

La terapia dirigida también es relevante en melanoma con mutación BRAF porque la inhibición BRAF/MEK puede modificar la señalización tumoral, la expresión de antígenos y el microambiente inmunitario, aunque la secuencia y duración óptimas siguen siendo inciertas. [31]

Es poco probable que la respuesta a la terapia individualizada con ARNm dependa de un solo biomarcador. El estado BRAF/NRAS, la carga mutacional tumoral, el genotipo HLA, la calidad de los neoantígenos, la expresión antigénica, la infiltración inmunitaria y la evolución tumoral pueden contribuir conjuntamente. Por ello, podría requerirse una estratificación molecular multidimensional para orientar la selección de pacientes, los tratamientos combinados, la secuencia terapéutica y el repertorio vacunal. [11,26,27,32,33]

PERSPECTIVAS FUTURAS

Es probable que los avances futuros surjan de la integración de inteligencia artificial, perfilado multiómico y tecnologías de ARN programables. Los enfoques basados en inteligencia artificial podrían mejorar la priorización de neoantígenos mediante la combinación de características genómicas, transcriptómicas, HLA, inmunopeptidómicas y proteómicas para aumentar la probabilidad de seleccionar antígenos expresados, presentados e inmunogénicos. [27,36]

Una fabricación más rápida y estandarizada también será esencial para reducir el intervalo entre el perfilado tumoral y la administración de la terapia individualizada. La programabilidad del ARNm crea oportunidades para la administración multiplexada de neoantígenos con componentes inmunomoduladores y para el rediseño iterativo sin modificar la plataforma subyacente. [29,34,35,37,40]

El seguimiento longitudinal mediante biopsia líquida y ADN tumoral circulante podría ayudar a detectar enfermedad residual, evolución clonal, pérdida de antígenos y resistencia emergente, proporcionando una base biológica para el rediseño adaptativo de construcciones personalizadas de ARNm. [39,41]

Aunque este marco adaptativo sigue limitado por la precisión de las predicciones, el tiempo de fabricación, la regulación, el costo y la logística clínica, podría desplazar el tratamiento del melanoma desde una intervención personalizada estática hacia una estrategia terapéutica que evolucione con las características moleculares del tumor. [15,41]

CONCLUSIONES

La tecnología de ARNm ha progresado desde un concepto molecular experimental hasta una plataforma clínicamente avanzada para la inmunoterapia oncológica de precisión. El melanoma constituye un modelo especialmente atractivo debido a su carga mutacional, inmunogenicidad y extensa caracterización molecular.

Los resultados a cinco años de KEYNOTE-942 aportan evidencia revisada por pares de un beneficio sostenido relacionado con la recurrencia para intismeran autogene combinado con pembrolizumab, mientras que el anuncio positivo de fase III de INTerpath-001 representa un hito clínico importante pero todavía preliminar, para el cual permanecen pendientes estimaciones detalladas del efecto revisadas por pares. [12-14,34,37]

El desarrollo futuro requerirá una priorización más robusta de neoantígenos, integración de evidencia genómica y multiómica, mejores sistemas de administración y un manejo explícito de la evolución tumoral y del escape inmunitario. La inteligencia artificial y el seguimiento molecular longitudinal pueden ayudar a conectar el diagnóstico molecular con un diseño terapéutico iterativo. [27,36,38,39,41]

La importancia más amplia del ARNm reside en su programabilidad: la información terapéutica puede rediseñarse mientras se conserva la arquitectura subyacente de administración y fabricación. Determinar si una personalización molecular creciente puede traducirse de forma consistente en beneficio clínico duradero y si el rediseño terapéutico puede mantenerse biológicamente ajustado a un tumor en evolución son preguntas centrales para la próxima generación de inmunoterapia de precisión en melanoma. [35,40,41]

REFERENCIAS

1. Timis T, Buruiana S, Dima D, Nistor M, Muresan XM, Cenariu D, et al. Advances in cell and immune therapies for melanoma. Biomedicines. 2025;13(1):98. doi:10.3390/biomedicines13010098.
2. Rausch MP, Hastings KT. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of melanoma: from basic science to clinical application. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. doi:10.15586/codon.cutaneousmelanoma.2017.ch9.
3. Zhou H, Wei D, Chen Z, Chen H, Dong C, Yao W, et al. The mRNA-based innovative strategy: progress and challenges. Nano Micro Lett. 2026;18(1):118. doi:10.1007/s40820-025-01906-x.
4. Plewa P, Ćmil M, Lewandowski F, Poniewierska-Baran A, Pawlik A. mRNA vaccines in melanoma immunotherapy: a narrative review. Cells. 2026;15(3):298. doi:10.3390/cells15030298.
5. Wu AC, Nakamura Y, Kiyotani K. Advances in neoantigen-based cancer vaccines. Cancers (Basel). 2025;18(1):144. doi:10.3390/cancers18010144.
6. Bafaloukos D, Gazouli I, Koutserimpas C, Samonis G. Evolution and progress of mRNA vaccines in the treatment of melanoma: future prospects. Vaccines (Basel). 2023;11(3):636. doi:10.3390/vaccines11030636.
7. Pearlman AH, Hwang MS, Konig MF, Hsiue EH, Douglass J, DiNapoli SR, et al. Targeting public neoantigens for cancer immunotherapy. Nat Cancer. 2021;2(5):487-497. doi:10.1038/s43018-021-00210-y.
8. Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. Cancer. 2017;123(S11):2143-2153. doi:10.1002/cncr.30444.
9. Peng M, Mo Y, Wang Y, Wu P, Zhang Y, Xiong F, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. Mol Cancer. 2019;18(1):128. doi:10.1186/s12943-019-1055-6.
10. Demircan T, Yıldırım B, Ünsal Hİ, Bilir A. Personalized mRNA neoantigen vaccines in cancer: linking precision antigen selection, immune remodeling, and checkpoint blockade. Int J Mol Sci. 2026;27(18):8163. doi:10.3390/ijms27188163.
11. Sun S, Liu L, Zhang J, Sun L, Shu W, Yang Z, et al. The role of neoantigens and tumor mutational burden in cancer immunotherapy: advances, mechanisms, and perspectives. J Hematol Oncol. 2025;18(1):84. doi:10.1186/s13045-025-01732-z.
12. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. Lancet. 2024;403(10427):632-644. doi:10.1016/S0140-6736(23)02268-7.
13. Khattak A, Carlino MS, Meniawy T, Ansstas G, Taylor MH, Kim KB, et al. Intismeran autogene plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone in high-risk resected melanoma: 5-year update of the randomized phase IIb KEYNOTE-942 study. J Clin Oncol. 2026;44(26):2482-2489. doi:10.1200/JCO-26-00835.
14. Merck & Co., Inc.; Moderna, Inc. Merck and Moderna announce Phase 3 INTerpath-001 trial of intismeran autogene plus KEYTRUDA met endpoints of recurrence-free survival and distant metastasis-free survival in patients with completely resected stage IIB-IV melanoma [Internet]. 2026 Aug 19 [cited 2026 Oct 2]. Available from: https://www.merck.com/news/merck-and-moderna-announce-phase-3-interpath-001-trial-of-intismeran-autogene-plus-keytruda-met-endpoints-of-recurrence-free-survival-rfs-and-distant-metastasis-free-survival-dmfs-in-patient/.
15. Singh S, Banerjee M, Kushwah AS. Personalized neoantigen cancer vaccines: why clinical benefit remains inconsistent. Crit Rev Oncol Hematol. 2026;223:105336. doi:10.1016/j.critrevonc.2026.105336.
16. Zhao H, Li M, Zhou J, Hu L, Lu S, Li P. The recent research progress of the tumor mRNA vaccine. Vaccines (Basel). 2024;12(10):1167. doi:10.3390/vaccines12101167.
17. Persico I, Doro MG, Frogheri L, Sini MC, Maestrale GB, Manca A, et al. How deeply can mRNA vaccines affect the responsiveness to immune checkpoint inhibitors through changes in the tumor microenvironment? Evidence from melanoma. Cells. 2026;15(11):986. doi:10.3390/cells15110986.
18. Van Oers F, Katana Z, Flumens D, Lion E, Campillo-Davo D. Advances in ex vivo mRNA-based gene transfer for cell-based cancer immunotherapy. Mol Ther Nucleic Acids. 2026;37(3):102994. doi:10.1016/j.omtn.2026.102994.
19. Wei T, Tao W, Cheng Q. Lipid nanoparticles for mRNA therapy: recent advances in targeted delivery. Life Med. 2022;1(1):21-23. doi:10.1093/lifemedi/lnac004.
20. Wang J, Chen R, Xie Y, Qin X, Zhou Y, Xu C. Endo/lysosomal-escapable lipid nanoparticle platforms for enhancing mRNA delivery in cancer therapy. Pharmaceutics. 2025;17(7):803. doi:10.3390/pharmaceutics17070803.
21. Sisk CK, Turner LM, Meraj S, Yusuf N. Advances in mRNA-based melanoma vaccines: a narrative review of lipid nanoparticle and dendritic cell delivery platforms. Cells. 2026;15(2):99. doi:10.3390/cells15020099.
22. Ding Y, Li Z, Jaklenec A, Hu Q. Vaccine delivery systems toward lymph nodes. Adv Drug Deliv Rev. 2021;179:113914. doi:10.1016/j.addr.2021.113914.
23. Li X, Jabbarzadeh Kaboli P, Roozitalab G, Salahi S, Qian H, Zhang X, et al. Next-generation neoantigen mRNA vaccines: immuno-engineering strategies for precision cancer immunotherapy. Cell Oncol (Dordr). 2026;49(2):72. doi:10.1007/s13402-026-01199-1.
24. Ferreira HJ, Stevenson BJ, Pak H, Yu F, Almeida Oliveira J, Huber F, et al. Immunopeptidomics-based identification of naturally presented non-canonical circRNA-derived peptides. Nat Commun. 2024;15(1):2357. doi:10.1038/s41467-024-46408-3.
25. Gazouli I, Bafaloukos D, Koutserimpas C, Samonis G. Individualized mRNA vaccines in melanoma: where do we stand? Vaccines (Basel). 2025;13(9):986. doi:10.3390/vaccines13090986.
26. Shteinman ER, Attrill GH, Maher NG, Gnana K, Addala V, Mao Y, et al. Enhanced measures of neoantigenicity capture unique tumor-immune interactions across primary melanoma subtypes. Genome Med. 2026;18(1):106. doi:10.1186/s13073-026-01673-3.
27. Hou Y, Chen C, Chen X. Advancing precision immuno-oncology in melanoma: the synergistic convergence of personalized neoantigen vaccines and multi-omics biomarker profiling. Front Immunol. 2026;17:1831047. doi:10.3389/fimmu.2026.1831047.
28. Lang F, Schrörs B, Löwer M, Türeci Ö, Sahin U. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(4):261-282. doi:10.1038/s41573-021-00387-y.
29. Zhang M, Chen S, Hu H, Ong Y, Ni Q. Advances and strategies in enhancing mRNA cancer vaccines. Adv Mater. 2025;37(42):e09880. doi:10.1002/adma.202509880.
30. Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. CTLA-4 and PD-1 pathway blockade: combinations in the clinic. Front Oncol. 2015;4:385. doi:10.3389/fonc.2014.00385.
31. Hu-Lieskovan S, Robert L, Homet Moreno B, Ribas A. Combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: promise and challenges. J Clin Oncol. 2014;32(21):2248-2254. doi:10.1200/JCO.2013.52.1377.

32. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Kricker A, et al. Association between NRAS and BRAF mutational status and melanoma-specific survival among patients with higher-risk primary melanoma. JAMA Oncol. 2015;1(3):359-368. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0493.
33. Pochileev I, Fakirova A, Tashkova D, Gerdgikova A, Ilieva N, Serteva D, et al. Upregulation of miR-4286 and miR-146a-5p in metastatic melanoma, revealed by multiplex expression analysis. Curr Issues Mol Biol. 2026;48(3):279. doi:10.3390/cimb48030279.
34. Adhikary K, Paul A, Madan A, Islam A, Ashique S, Ramzan M. Personalized precision: revolutionizing cancer treatment with mRNA-based vaccines in melanoma therapy. Adv Immunol. 2025;166:137-167. doi:10.1016/bs.ai.2024.10.011.
35. Magoola M, Niazi SK. Current progress and future perspectives of RNA-based cancer vaccines: a 2025 update. Cancers (Basel). 2025;17(11):1882. doi:10.3390/cancers17111882.
36. Brlek P, Kolić J, Bulić L, Škaro V, Primorac D. Artificial intelligence in peptide cancer vaccine design: from neoantigen discovery to immunogenicity prediction. Front Genet. 2026;17:1875066. doi:10.3389/fgene.2026.1875066.
37. Afzal A, Abbasi MH, Ahmad S, Sheikh N, Khawar MB. Current trends in messenger RNA technology for cancer therapeutics. Biomater Res. 2025;29:0178. doi:10.34133/bmr.0178.
38. Menyhárt O, Győrffy B. Multi-omics approaches in cancer research with applications in tumor subtyping, prognosis, and diagnosis. Comput Struct Biotechnol J. 2021;19:949-960. doi:10.1016/j.csbj.2021.01.009.
39. Gouda MA, Huang HJ, Piha-Paul SA, et al. Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA to predict treatment outcomes in advanced cancers. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2100512. doi:10.1200/PO.21.00512.
40. Yan Y, Liu S, Wen J, He Y, Duan C, Nabavi N, et al. Advances in RNA-based cancer therapeutics: pre-clinical and clinical implications. Mol Cancer. 2025;24(1):251. doi:10.1186/s12943-025-02463-y.
41. Moussallem N, Awada A, El Darzi R, Tarhini A, Khaled A, Ashy C, et al. Therapeutic resistance in melanoma: molecular mechanisms and emerging pharmaceutical strategies. Pharmaceuticals (Basel). 2026;19(9):1455. doi:10.3390/ph19091455.

DECLARACIONES

Financiación: El autor declara que no recibió financiación específica para la preparación de este manuscrito.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Contribuciones del autor: Iliyan Pochileev: conceptualización, revisión de la literatura, interpretación, redacción del borrador, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Disponibilidad de datos: No se generaron ni analizaron nuevos conjuntos de datos para esta revisión narrativa.