

REVISIÓN

Neoantigenos: el futuro de la inmunoterapia en el melanoma

Valentina García Malavé¹ , María Fernanda Gutiérrez² .

¹Médico Cirujano UDO, Residente de segundo año del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”

²Médico Cirujano UCV, Pediatra Puericultor UCV, Dermatólogo UCV, Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas. Caracas, Venezuela.

Resumen

Los neoantígenos han emergido como objetivos innovadores en la inmunoterapia del melanoma, al derivar de mutaciones somáticas que generan péptidos tumorales exclusivos y altamente inmunogénicos. El progreso en secuenciación genómica, bioinformática e inteligencia artificial ha permitido su identificación y caracterización, lo que abre la posibilidad de diseñar vacunas personalizadas capaces de inducir respuestas inmunitarias específicas y duraderas. En esta revisión se analizan los avances más relevantes en el desarrollo de terapias basadas en neoantígenos, los resultados de ensayos clínicos recientes en melanoma avanzado y los principales desafíos que aún limitan su implementación clínica. Asimismo, se discuten las perspectivas futuras de estas estrategias como complemento a las inmunoterapias convencionales.

Información del artículo

Autor para correspondencia:

Valentina García Malavé

E-mail:

valentinagamv24@gmail.com

Recibido:22/02/2025

Aceptado:10-10-2025

doi: <https://doi.org/10.1234567890>

Neoantigens: the future of immunotherapy in melanoma

Summary

Neoantigens have emerged as innovative targets in melanoma immunotherapy, arising from somatic mutations that generate tumor-specific and highly immunogenic peptides. Advances in genomic sequencing, bioinformatics, and artificial intelligence have enabled their identification and characterization, opening the possibility of designing personalized vaccines capable of inducing specific and durable immune responses. This review analyzes the most relevant progress in the development of neoantigen-based therapies, the results of recent clinical trials in advanced melanoma, and the main challenges that still limit their clinical implementation. Furthermore, the future perspectives of these strategies are discussed, particularly as complementary approaches to conventional immunotherapies.

Keywords: neoantigens, immunotherapy, melanoma, tumor vaccines, mutated proteins

Introducción

Los neoantígenos son péptidos derivados de mutaciones somáticas que se expresan exclusivamente en células tumorales y no en tejidos normales, lo que los convierte en blancos altamente específicos e inmunogénicos para la respuesta inmunitaria antitumoral¹. Estas moléculas resultan de alteraciones genéticas como sustituciones de nucleótidos, inserciones, delecciones o errores en el empalme, y son presentadas en la superficie celular por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), donde pueden ser reconocidas por linfocitos T citotóxicos².

Los antecedentes de la inmunología tumoral se remontan a mediados del siglo XX, cuando Gross demostró que los tumores trasplantables podían inducir inmunidad activa en modelos murinos³. Décadas más tarde, en 1996, De Plaen y colaboradores identificaron el primer neoantígeno reconocido por linfocitos T citotóxicos en un modelo murino de tumor inducido por metilcolantreno, lo que constituyó un hito en la comprensión de la inmunogenicidad tumoral⁴. Posteriormente, Rosenberg y su equipo reportaron en 2002 la regresión casi completa de un melanoma metastásico tras la transferencia adoptiva de linfocitos T infiltrantes de tumor (LIT), evidenciando el papel central de los neoantígenos en la respuesta antitumoral⁵.

El desarrollo de tecnologías de secuenciación de nueva generación (SNG) en 2008 permitió comparar de manera sistemática el genoma tumoral y el normal, identificando mutaciones capaces de generar antígenos tumorales específicos. Estos avances abrieron una nueva dimensión en la investigación de blancos inmunológicos y consolidaron el interés en los neoantígenos como herramientas terapéuticas⁶.

El melanoma cutáneo, caracterizado por una de las cargas mutacionales más elevadas entre los tumores sólidos, constituye un modelo ideal para el estudio de terapias basadas en neoantígenos⁷. Sin embargo, este tumor emplea diversos mecanismos de evasión inmunitaria que limitan la eficacia de las inmunoterapias convencionales, tales como la expresión de

proteínas supresoras, la secreción de citoquinas inmunosupresoras, la liberación de exosomas y la alteración del reconocimiento inmunitario por los linfocitos T8. Estas estrategias permiten al melanoma escapar de la vigilancia inmune, lo que contribuye a la progresión tumoral y a la resistencia terapéutica.

En este contexto, la inmunoterapia basada en neoantígenos se presenta como una alternativa prometedora. Al inducir respuestas específicas de linfocitos T CD4+ y CD8+, estas terapias pueden restaurar la detección tumoral y potenciar la eficacia de otras inmunoterapias, prolongando la supervivencia libre de recurrencia y metástasis en pacientes con melanoma⁹. Ensayos clínicos recientes han demostrado que las vacunas personalizadas de neoantígenos son seguras, inmunogénicas y capaces de mejorar la diversidad clonal de linfocitos T, lo que refuerza su potencial como complemento a los inhibidores de puntos de control inmunitario¹⁰.

El objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia más actual sobre el papel de los neoantígenos en la inmunoterapia del melanoma, describiendo sus fundamentos biológicos, los principales hitos históricos, las plataformas terapéuticas en desarrollo, los resultados de ensayos clínicos y los desafíos que aún limitan su aplicación clínica.

Neoantígenos

Las mutaciones son frecuentes en el cáncer e incluyen variantes de un solo nucleótido, inserciones y delecciones con desplazamiento del marco de lectura, empalme aberrante y alteraciones estructurales complejas. Estas modificaciones generan proteínas alteradas con nuevas secuencias de aminoácidos, que al ser reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario se denominan neoantígenos tumorales^{8,9}.

Estos péptidos atípicos no se encuentran en tejidos normales y cumplen funciones específicas, principalmente en la activación de la respuesta inmunitaria dirigida contra las células malignas. Al expresarse en la superficie de las células tumorales, los neoantígenos son procesados y

presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), lo que permite su reconocimiento por linfocitos T citotóxicos^{10,11} (Figura 1).

En el melanoma, los neoantígenos suelen originarse a partir de mutaciones aleatorias y específicas de cada paciente. La identificación de estos péptidos constituye la base para el diseño racional de vacunas personalizadas contra el cáncer, capaces de inducir respuestas inmunitarias altamente dirigidas¹².

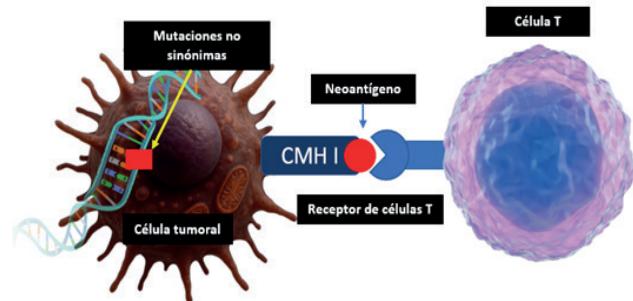


Figura 1 Unión de Neoantígenos a complejo mayor de histocompatibilidad para ser expresados en la superficie de la célula tumoral y ser reconocidos por los receptores de la célula T.

Clasificación de Neoantígenos

Se clasifican en dos categorías: neoantígenos compartidos y neoantígenos personalizados (Figura 2).

Los neoantígenos compartidos son antígenos mutados comunes en diferentes pacientes con cáncer y no están presentes en el genoma normal. Aquellos que son altamente inmunogénicos pueden ser utilizados como vacunas de amplio espectro contra el cáncer para un mismo gen mutado. Los neoantígenos, con fuerte inmunogenicidad, pueden reducir la probabilidad de escape inmunológico de las células tumorales.

A diferencia de los neoantígenos compartidos, los neoantígenos personalizados son únicos y completamente diferentes entre un paciente y otro, por lo tanto, el fármaco producido para un neoantígeno personalizado es una terapia

es una terapia especificada y personalizada para cada paciente^{11,12}.

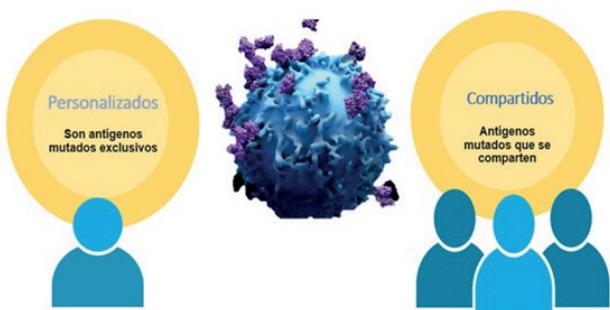


Figura 2. Clasificación de Neoantígenos

Identificación de Neoantígenos

Algunos tumores presentan una mayor carga mutacional que otros, lo que condiciona la variabilidad en la generación de neoantígenos inmunogénicos. El melanoma destaca por su elevada carga mutacional genómica, con un número significativo de mutaciones no sinónimas de un solo nucleótido, lo que lo convierte en uno de los tumores más estudiados en la investigación oncológica¹³.

Diversas estrategias se han desarrollado para identificar neoantígenos candidatos, entre ellas la secuenciación completa del exoma (SEC), el uso de algoritmos bioinformáticos de predicción de afinidad con moléculas del CMH y la validación inmunológica mediante ensayos funcionales¹⁴. En este proceso, las proteínas mutadas que se expresan en altos niveles en las células tumorales pueden ser reconocidas como neoantígenos. Posteriormente, los algoritmos permiten predecir la afinidad de los péptidos derivados con moléculas del CMH (Figura 3). Aquellos con mayor inmunogenicidad se seleccionan como candidatos y se evalúa su reconocimiento por linfocitos T.

En este contexto, Chen et al. demostraron que una proporción significativa de los neoepítopos predichos mediante SEC y análisis bioinformático fueron efectivamente reconocidos por linfocitos T autólogos aislados de pacientes con melanoma. Para ello, emplearon un enfoque combinado de secuenciación del exoma, predicción computacional de unión a HLA y validación

experimental mediante ensayos de reactividad de células T. Sus hallazgos confirmaron que la integración de estas metodologías constituye una estrategia robusta para la identificación de neoantígenos clínicamente relevantes¹⁵.

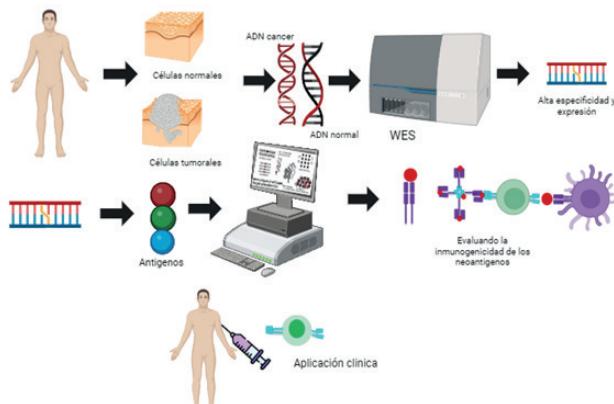


Figura 3. Flujo de trabajo para la detección de neoantígenos: secuenciación de exoma completo (SEC) en ADN tumoral y normal; predicción de afinidad de péptidos de neoantígenos por HLA-I; evaluación de reconocimiento por células T autólogas; y aplicación de inmunoterapias como vacunas de neoantígenos, terapia de células T adoptivas (TCA) o terapias combinadas. Figura elaborada por la autora con base en [Referencia 8]

Estrategias terapéuticas basadas en Neoantígenos

Los neoantígenos pueden servir como objetivos emergentes para diversas inmunoterapias contra el cáncer¹³. Figura 4

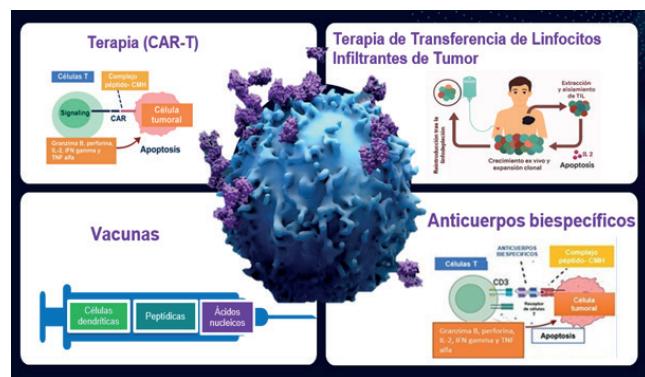


Figura 4. Clasificación de las terapias basadas en neoantígenos. Incluyen principalmente la terapia (CAR-T), LIT, vacunas contra el cáncer y anticuerpos biespecíficos.

Vacunas peptídicas

Las vacunas peptídicas han sido muy estudiadas debido a su alta especificidad, accesibilidad en la manufactura y seguridad en los registros sanitarios. Los péptidos neoantigénicos

se pueden producir como péptidos largos codificados genéticamente o polipeptídos fusionados y péptidos cortos sintetizados químicamente. Los péptidos se someten a cromatografía de afinidad, cromatografía de exclusión por tamaño o cromatografía líquida de alta presión para obtener productos estériles, libres de endotoxinas con una pureza de >98%. Después de la verificación por espectrometría de masas, los péptidos se mezclan con adyuvantes apropiados para la inmunización por inyección subcutánea. Las vacunas de péptidos neoantigénicos provocan y amplifican respuestas inmunitarias antitumorales en cánceres con carga mutacional alta o baja¹³.

Vacunas de ácidos nucleicos

Las vacunas de ácidos nucleicos, como las de ARN y ADN, también tienen la ventaja de ser altamente específicas y seguras. Las vacunas de ácido nucleico pueden administrar múltiples neoantígenos tumorales en una sola vacunación, lo que desencadena respuestas inmunitarias antitumorales tanto celulares como humorales.

Las moléculas de ARN se pueden introducir fácilmente como antígenos en el citoplasma sin necesidad de entrar en el núcleo o integrarse al genoma, lo que minimiza el riesgo de mutaciones de inserción y garantiza una seguridad relativa¹³. En la actualidad, la tecnología del ARNm se ha utilizado ampliamente en el tratamiento clínico de tumores, la prevención de enfermedades infecciosas y las terapias de codificación de proteínas. El reciente éxito de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 ha revelado el potencial terapéutico de la tecnología del ARNm.

En comparación con las vacunas peptídicas, las vacunas de RNA ofrecen una respuesta inmunogénica más potente y por lo tanto mayor eficacia terapéutica. Esta superioridad puede atribuirse a la función biológica del ARNm como plantilla para la síntesis de proteínas. La vacuna de ARNm permite la modificación postraduccional de productos proteicos en humanos, que tiene el potencial de presentar varios epítopos sin estar restringida a un tipo específico de HLA.

De la misma manera, las vacunas de ADN son una plataforma multifuncional con numerosos

beneficios, como la capacidad de reorganizar cualquier secuencia sin afectar su estabilidad. Además, son de elaboración industrial rápida y de fácil almacenamiento. Ejerce su acción a través de la secuencia de ADN que codifica los neoantígenos predichos, construyendo un vector de expresión adecuado, que se amplifica y purifica en células procariotas como *Escherichia coli*. Posteriormente, el ADN plasmídico se introduce en células o tejidos mediante inyección intramuscular o subcutánea en combinación con electroporación, donde se expresa el neoantígeno para inducir respuestas inmunitarias. Las vacunas de ADN también ofrecen una ventaja significativa en el refuerzo de la inmunidad, incluida la activación de la inmunidad humoral a través de respuestas de células T CD4 y CD8 inducidas por antígenos y la estimulación de la respuesta inmunitaria innata mediante el reconocimiento de la estructura de ADN bicatenario ^{13,14}.

Vacunas de células dendríticas

Las células dendríticas, presentan antígenos continuamente al sistema inmunitario, lo que las convierte en una plataforma eficaz para administrar neoantígenos. Las células dendríticas autólogas se pueden aislar de los pacientes y exponerlas a neoantígenos, que luego se inyectan nuevamente en el paciente para provocar respuestas inmunitarias específicas para los neoantígenos.

Las vacunas de células dendríticas cargadas con neoantígenos pueden aumentar la amplitud antigenica y la diversidad clonal de la inmunidad antitumoral. Varios ensayos clínicos están investigando la eficacia y seguridad de las vacunas de células dendríticas neoantigénicas personalizadas en tumores sólidos, como melanoma y otros tipos de cánceres ¹³.

Terapias celulares adoptivas basadas en neoantígenos

La terapia celular adoptiva (TCA) es un tipo de inmunoterapia en la que las células T se modifican de diferentes maneras. Puede ser a través de la transferencia adoptiva de linfocitos T infiltrantes (LIT). A través de modificaciones del

del receptor de células T (TCR T) o mediante modificación genética para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ¹⁵.

Transferencia adoptiva de linfocitos T infiltrantes

La transferencia adoptiva de linfocitos T infiltrantes de tumor consiste en aislar linfocitos autólogos del propio tumor del paciente, expandirlos *in vitro* bajo condiciones específicas y reinfundirlos tras un régimen de linfodepleción no mieloablativa, generalmente acompañado de interleucina-2 (IL-2) para potenciar su actividad antitumoral ^{16,17}.

El trabajo pionero de Rosenberg y colaboradores en 1988 demostró por primera vez que esta estrategia podía inducir regresiones tumorales objetivas en pacientes con melanoma metastásico, alcanzando tasas de respuesta del 40–50% ¹⁷. Estudios posteriores han confirmado que un subgrupo de pacientes logra respuestas completas y duraderas, lo que consolidó a la terapia con LIT como una de las aproximaciones más prometedoras en inmunoterapia celular.

No obstante, la terapia no está exenta de efectos adversos. La toxicidad se relaciona principalmente con el régimen de linfodepleción y la administración de IL-2, incluyendo citopenias, fiebre, escalofríos, fatiga, síndrome de fuga capilar con hipotensión y riesgo de disfunción orgánica, además de infecciones oportunistas en el período de inmunosupresión. Estos eventos, aunque manejables en centros especializados, requieren monitorización estrecha y soporte clínico intensivo ¹⁸.

Terapia de receptor de linfocitos T (TCR-T)

Las células T modificadas con receptores de linfocitos T tienen la capacidad de dirigirse a cualquier antígeno, ya sea en la superficie celular o intracelular. Investigaciones recientes han demostrado un enfoque eficiente que incluye varias etapas:

1. Identificación y predicción de neoantígenos: Se utilizan técnicas avanzadas para identificar y predecir los neoantígenos específicos de cada

2. Aislamiento de células T específicas: Se aíslan las células T que reconocen estos neoantígenos.

3. Secuenciación de receptores de células T: Se secuencian los receptores de estas células T para diseñar células T citotóxicas dirigidas específicamente a los neoantígenos.

Este enfoque integral permite la creación de terapias personalizadas y más efectivas para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el melanoma. Los receptores de células T de alta avidez diseñados hacen que las células T CD8 + sean específicamente citotóxicas para los tumores que contienen neoantígenos ¹⁹.

Terapia con receptor de antígeno químérico CAR-T

La terapia con linfocitos T portadores de receptores de antígeno químérico constituye una de las estrategias más innovadoras de inmunoterapia celular adoptiva. En este procedimiento, los linfocitos T autólogos se aíslan del paciente y se modifican genéticamente ex vivo para expresar un receptor químérico capaz de reconocer antígenos tumorales de superficie de manera independiente del CMH. Posteriormente, estas células se expanden hasta alcanzar cientos de millones de copias y se reinfunden en el paciente tras un régimen de linfodepleción, con el objetivo de potenciar su actividad antitumoral.

El desarrollo clínico de las terapias CAR T ha mostrado resultados notables en neoplasias hematológicas, particularmente en leucemia linfoblástica aguda y linfomas no Hodgkin, donde se han alcanzado tasas de respuesta objetivas elevadas y, en algunos casos, respuestas completas sostenidas. En contraste, su aplicación en tumores sólidos continúa siendo objeto de investigación, debido a la heterogeneidad antigenica y a las barreras impuestas por el microambiente tumoral¹⁶.

Un objetivo futuro de este campo es la identificación de neoantígenos específicos y la caracterización de receptores de células T capaces de reconocerlos, lo que permitiría diseñar terapias personalizadas. Este enfoque

podría integrarse tanto en la terapia adoptiva de células T convencionales como en el desarrollo de CAR T dirigidos a dianas tumorales más selectivas.

En cuanto a la seguridad, las principales toxicidades asociadas a CAR T incluyen el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la neurotoxicidad asociada a células efectoras (ICANS), además de citopenias prolongadas e infecciones secundarias al acondicionamiento. Estos efectos adversos, aunque potencialmente graves, son manejables en centros especializados mediante monitorización estrecha y el uso de terapias de soporte como antagonistas de IL 6¹⁶.

Si bien las plataformas terapéuticas descritas muestran un gran potencial, su verdadero impacto clínico solo puede evaluarse a través de ensayos en pacientes. En este sentido, los estudios recientes han aportado evidencia clave sobre seguridad e inmunogenicidad.

Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos (bsAb) son una forma avanzada de inmunoterapia que puede reconocer y unirse a dos antígenos diferentes en la superficie celular. Esto les permite atacar células cancerosas de manera más efectiva al conectar las células malignas con las células inmunitarias.

En el contexto de los neoantígenos, los anticuerpos biespecíficos pueden diseñarse para dirigirse a estos neoantígenos únicos. Esto permite una mayor precisión en el tratamiento del cáncer, ya que los neoantígenos son específicos del tumor y no se encuentran en las células normales ¹³.

Terapias combinadas

Radio y quimioterapia

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia se diseñaron en función de sus efectos citotóxicos directos sin tener en cuenta su impacto en el sistema inmunológico. El daño genómico y la transcripción genética alterada durante estas terapias convencionales pueden promover la producción de neoantígenos específicos del tumor, lo que muestra potencial para estimular la respuesta inmunitaria antitumoral ²⁰.

Las vacunas neoantigénicas basadas en las mutaciones inmunogénicas inducidas por la radioterapia provocan la aparición de células T CD8 y CD4, que mejoraron la eficacia de la radioterapia²¹.

Inmunoterapias basadas en neoantígenos e inhibidores del punto de control inmunitario

Los inhibidores de puntos de control inmunitario actúan bloqueando señales inhibitorias que limitan la activación y función de los linfocitos T frente al tumor. Existen dos vías principales: CTLA-4, que regula la fase inicial de activación de los linfocitos T en los ganglios linfáticos, y PD-1/PD-L1, que interviene en la fase efectora dentro del microambiente tumoral. El bloqueo de CTLA-4 con anticuerpos monoclonales (como ipilimumab) potencia la expansión clonal de linfocitos T, mientras que la inhibición de PD-1/PD-L1 (con agentes como nivolumab o pembrolizumab) restaura la actividad citotóxica de los linfocitos T previamente agotados.

Aunque algunos pacientes pueden responder a la monoterapia con un solo agente, la mayoría de los estudios clínicos han demostrado que la combinación de anti-CTLA-4 y anti PD-1 produce respuestas más profundas y sostenidas, ya que actúan en fases complementarias de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, la eficacia de esta inmunoterapia también depende de factores intrínsecos del tumor, como la carga de neoantígenos y la heterogeneidad intratumoral, que influyen en la magnitud de la respuesta clínica.

En este contexto, la integración de vacunas basadas en neoantígenos con inhibidores de puntos de control inmunitario representa una estrategia prometedora, al potenciar la generación de linfocitos T específicos contra antígenos tumorales y, simultáneamente, liberar los frenos inmunológicos que limitan su acción. Esta combinación podría lograr una respuesta antitumoral más robusta y duradera¹³.

Vacunación con neoantígenos y terapia de células T adoptivas

Estudios recientes han demostrado que la

vacunación con neoantígenos aumenta la cantidad de linfocitos T reactivos en la circulación. Para aumentar la eficacia clínica de la TCA, se utilizan vacunas de neoantígenos para preparar los LIT reactivos antes del cultivo de los linfocitos T in vitro. Este método, resultaría en la inducción de respuesta de linfocitos T memoria.

La vacuna también se utiliza para mejorar la eficacia de la terapia CAR-T para eliminar tumores sólidos. Se ha diseñado una vacuna de refuerzo para células CAR-T, en la que los neoantígenos peptídicos pueden ser transportados a los ganglios linfáticos y posteriormente decorar la membrana de las células presentadoras de antígeno residentes por sus polímeros fosfolípidos que se unen a la albúmina²².

Ensayos clínicos y resultados

La investigación realizada por Carreño B et al. en 2015 demostró que una vacuna personalizada basada en células dendríticas puede ampliar la diversidad y la amplitud de las respuestas de células T específicas contra neoantígenos en pacientes con melanoma avanzado. El estudio reveló la inducción de nuevos neoantígenos restringidos por HLA clase I, así como una respuesta inmunitaria policlonal caracterizada por variabilidad en el repertorio de receptores de células T y en la composición clonal del infiltrado tumoral²³.

Posteriormente, un ensayo clínico de fase Ib publicado en 2022 evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna NEO-PV-01 en combinación con nivolumab en pacientes con melanoma avanzado, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma urotelial. Los resultados evidenciaron que la terapia combinada fue bien tolerada y capaz de inducir respuestas específicas de células T CD4+ y CD8+ en todos los participantes, con potencial para mejorar la eficacia antitumoral en tumores sólidos²⁴.

Más recientemente, el ensayo de fase IIb KEYNOTE-942 marcó un avance significativo en la aplicación clínica de vacunas de neoantígenos. Este estudio evaluó la eficacia de ARNm-4157 (V940), una vacuna de ARN mensajero que codifica hasta 34 neoantígenos personalizados, en combinación

con pembrolizumab en pacientes con melanoma cutáneo resecado en estadio IIIB-IV de alto riesgo. En total, se incluyeron 157 pacientes, aleatorizados en proporción 2:1 para recibir la vacuna intramuscular cada tres semanas (hasta nueve dosis) junto con pembrolizumab durante un año ($n = 107$), o pembrolizumab solo ($n = 50$). La combinación mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de recaída a los 18 meses (78,6% vs. 62,2%), con un perfil de seguridad aceptable ²⁵.

Desafíos

A pesar del avance significativo de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma metastásico, las estrategias basadas en neoantígenos aún enfrentan múltiples desafíos que limitan su aplicación clínica rutinaria. Uno de los principales obstáculos es la necesidad de optimizar los métodos de detección y predicción de neoantígenos. La ausencia de técnicas rápidas, precisas y estandarizadas dificulta la identificación de péptidos inmunogénicos relevantes. Si bien los algoritmos de predicción han mejorado gracias al desarrollo de herramientas bioinformáticas, inteligencia artificial y aprendizaje automático, su rendimiento sigue siendo variable y dependiente de múltiples factores biológicos y técnicos.

Otro reto importante es el prolongado ciclo de desarrollo de las vacunas neoantigénicas. Este proceso incluye la obtención de tejido tumoral, la secuenciación genómica, el análisis inmunoinformático, la validación funcional de los epítopes seleccionados y la formulación personalizada de la vacuna. Cada una de estas etapas requiere tiempo, infraestructura especializada y recursos económicos significativos, lo que limita su escalabilidad y disponibilidad en contextos clínicos convencionales.

Además, el melanoma posee una notable capacidad de evasión inmunológica. Mecanismos como la pérdida de expresión antigenica, la alteración en la presentación de péptidos por moléculas del CMH, y la heterogeneidad intratumoral comprometen la eficacia de las terapias dirigidas. Esta variabilidad genética

intratumoral comprometen la eficacia de las terapias dirigidas. Esta variabilidad genética puede generar discrepancias entre los neoantígenos predichos y los realmente expresados en distintas regiones del tumor, lo que plantea interrogantes sobre la representatividad del tejido utilizado para el diseño vacunal.

Finalmente, el costo asociado a estas terapias representa una barrera crítica. Al tratarse de intervenciones altamente personalizadas, que incluyen análisis genómicos, síntesis de péptidos específicos y formulación individualizada, el impacto económico es considerable tanto para los sistemas de salud como para los pacientes. La implementación de estas estrategias en países con recursos limitados requiere modelos de producción más eficientes y accesibles.

En conjunto, estos desafíos subrayan la necesidad de continuar desarrollando tecnologías que permitan mejorar la precisión, reducir los tiempos de producción y ampliar el acceso a terapias basadas en neoantígenos. La investigación translacional y los ensayos clínicos multicéntricos serán fundamentales para validar su eficacia y viabilidad en escenarios reales de atención dermatológica.

Aun con estas limitaciones, los avances en bioinformática, secuenciación y terapias combinadas permiten vislumbrar un futuro en el que los neoantígenos se integren de manera rutinaria en la práctica clínica.

Conclusiones

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico y los neoantígenos están en el centro de esta revolución ya que ofrecen una oportunidad sin precedentes para desarrollar terapias personalizadas que pueden cambiar el curso de esta enfermedad devastadora. Los estudios recientes han demostrado que las vacunas personalizadas de neoantígenos pueden desencadenar respuestas inmunitarias específicas y potentes. Las terapias basadas en ARN mensajero (ARNm), como el ARNm-4157 (V940) en combinación con pembrolizumab, están mostrando resultados prometedores en ensayos clínicos. El pembrolizumab es un anticuerpo

monoclonal que bloquea el receptor PD-1 en los linfocitos T, impidiendo su inactivación por las células tumorales y potenciando así la respuesta inmunitaria antitumoral. Los datos preliminares indican que esta combinación puede prolongar la supervivencia libre de recidiva en pacientes con melanoma de alto riesgo resecado.

A pesar de los avances, las terapias basadas en neoantígenos enfrenta desafíos significativos. La identificación y producción de neoantígenos específicos para cada paciente es un proceso complejo y costoso. Además, la variabilidad en la respuesta inmunitaria entre los pacientes puede afectar la eficacia de estos tratamientos. Sin embargo, la investigación continua y el desarrollo de nuevas tecnologías están ayudando a superar estos obstáculos.

La combinación de vacunas de neoantígenos con inhibidores de puntos de control inmunitario ha mostrado tasas de respuesta más altas y una reducción en la progresión del tumor en comparación con los tratamientos convencionales. Además, estos tratamientos suelen tener menos efectos secundarios graves, lo que mejora la tolerabilidad y la calidad de vida de los pacientes.

A medida que la tecnología avanza y se acumulan más datos, es probable que veamos una mejora continua en los resultados de los pacientes.

La promesa de los neoantígenos en la inmunoterapia no solo representa un avance científico, sino también una luz de esperanza para aquellos que luchan contra el melanoma.

Referencias

1. Zhu Y, Liu J, Wang X, et al. The role of neoantigens in cancer immunotherapy. *Front Oncol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 20];11:682325. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.682325>
2. Jiang T, Shi T, Zhang H, et al. Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 20];12(1):93. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0787-5>
3. Guan H, Wu Y, Li L, et al. Tumor neoantigens: novel strategies for application of cancer immunotherapy. *Oncol Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 20];31(4):437–48. Available from: <https://doi.org/10.3727/096504023X16735319420234>
4. Liu Z, Lv J, Dang Q, et al. Engineering neoantigen vaccines to improve cancer personalized immunotherapy. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 20];18(15):5607–23. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.76072>
5. Peng M, Mo Y, Wang Y, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Mol Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 20];18(1):128. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1055-6>
6. Frunteală RF, Marius M, Boboc IKS, et al. Mechanisms of altered immune response in skin melanoma. *Curr Health Sci J* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 20];49(3):297–311. Available from: <https://doi.org/10.12865/CHSJ.49.03.18>
7. Hu Z, Leet DE, Allesøe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *Nat Med* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 20];27(3):515–25. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01206-4>
8. Fang X, Guo Z, Liang J, et al. Neoantigens and their potential applications in tumor immunotherapy (Review). *Oncol Lett* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 20];23(3):88. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13208>
9. Zhang Q, Jia Q, Zhang J, et al. Neoantigens in precision cancer immunotherapy: from identification to clinical applications. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 20];135(11):1285–98. Available from: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002104>
10. Shang S, Zhao Y, Qian K, et al. The role of neoantigens in tumor immunotherapy. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 20];151:113118. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113118>
11. Zhang Z, Lu M, Qin Y, et al. Neoantigen: a new breakthrough in tumor immunotherapy. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 20];12:672356. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672356>
12. D'Alise AM, Scarselli E, Rossi G, et al. Getting personal in metastatic melanoma: neoantigen-based vaccines as a new therapeutic strategy. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 20];35(2):94–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000923>
13. Xie N, Shen G, Gao W, et al. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 20];8(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01270-x>
14. Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, et al. Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 20];23(10):e450–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00372-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00372-2)
15. Wang Z, Cao YJ, Li H, et al. Adoptive cell therapy

15. Wang Z, Cao YJ, Li H, et al. Adoptive cell therapy targeting neoantigens: a frontier for cancer research. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 20];11:176. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00176>
16. De Mattos-Arruda L, Vazquez M, Finotello F, et al. Neoantigen prediction and computational perspectives towards clinical benefit: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 20];31(8):978–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.008>
17. Sun Y, Li F, Sonnemann H, et al. Evolution of CD8+ T cell receptor (TCR) engineered therapies for the treatment of cancer. *Cells* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 20];10(9):2379. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10092379>
18. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 [cited 2024 Jul 15];319(25):1676–80. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198812223192527>
19. Schmidt J, Chiffelle J, Perez MAS, et al. Neoantigen-specific CD8 T cells with high structural avidity preferentially reside in and eliminate tumors. *Nat Commun* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 20];14(1):3188. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38946-z>
20. Anand U, Dey A, Chandel AKS, et al. Cancer chemotherapy and beyond: current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 20];10(4):1367–401. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
21. Lhuillier C, Rudqvist NP, Yamazaki T, et al. Radiotherapy-exposed CD8+ and CD4+ neoantigens enhance tumor control. *J Clin Invest* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 20];131(5):e138740. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI138740>
22. Huang R, Zhao B, Hu S, et al. Adoptive neoantigen-reactive T cell therapy: improvement strategies and current clinical researches. *Biomark Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 20];11(1):41. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40364-023-00478-5>
23. Carreño BM, Magrini V, Becker-Hapak M, et al. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 20];348(6236):803–8. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aaa3828>
24. Awad MM, Govindan R, Balogh KN, et al. Personalized neoantigen vaccine NEO-PV-01 with chemotherapy and anti-PD-1 as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 20];40(9):1010–26.e11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.08.003>
25. 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* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 20];403(10427):632–44. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02268-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02268-7)