

## A FONDO

### ARNm y nanotecnología: el futuro de las vacunas y la medicina de precisión

Ana M. López-Estevez<sup>1</sup>, María J. Alonso<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Nanotecnología para Medicina de Precisión, Instituto Italiano de Tecnología, Via Morego, 30, Génova, 16163 Italia

<sup>2</sup> Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 15782 España

<sup>3</sup> Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (Ci-MUS), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 15782 España

#### Resumen

La pandemia de COVID-19 supuso la mayor emergencia sanitaria de la historia reciente. Ante esta situación, la prevención se convirtió en la única estrategia plausible para frenar su propagación, lo que provocó una carrera por el desarrollo de vacunas seguras y eficaces. Fueron las vacunas de ARNm de Pfizer-BioNTech y Moderna las primeras en recibir autorización para su comercialización. Este hito, conseguido en un tiempo récord, fue posible gracias a décadas de investigación en tecnologías ómicas, inteligencia artificial y nanotecnología. Particularmente la nanotecnología farmacéutica se convirtió en una herramienta fundamental para que el ARNm pudiera cumplir su función. El éxito logrado abrió una nueva etapa en el desarrollo de vacunas y terapias avanzadas indicadas en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. De hecho, la convergencia de la nanotecnología y la biología molecular está sentando las bases para tratamientos más precisos y eficaces, con el potencial de revolucionar la medicina en los próximos años. En este artículo repasamos la historia de las vacunas y su evolución paralela con la nanotecnología, así como el papel clave del ARNm y las nanopartículas en la pandemia. También abordamos los desafíos aún por resolver y ofrecemos una mirada hacia el futuro, explorando los próximos hitos en los que el ARNm y la nanotecnología serán protagonistas.

#### Palabras clave:

ARNm, COVID-19, nanotecnología, terapias avanzadas, vacunas.

#### Vacunas y terapias basadas en ARNm: perspectiva histórica

La pandemia de COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, puso en jaque a los sistemas sanitarios y a la sociedad a nivel mundial. El número

de casos y muertes aumentaba de forma alarmante y la vacunación se convirtió en la principal estrategia para frenar la propagación del virus. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente la pandemia, lo que impulsó una carrera científica y tecnológica sin precedentes para desarrollar una vacuna segura y eficaz en un tiempo récord.

En menos de 1 año, se autorizaron las vacunas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) contra la COVID-19, marcando una nueva era para las vacunas. Por primera vez, la sociedad pudo seguir en tiempo real el proceso de investigación, desarrollo y distribución de estas vacunas, presenciando cómo años de investigación básica se traducían en una herramienta crucial para controlar una crisis sanitaria global. Aunque para la sociedad las vacunas contra la COVID-19 supusieron un hito sin precedentes, la realidad es que el desarrollo de éstas es el fruto de décadas de investigación nutrida por la inmunología, virología, genética molecular y tecnología farmacéutica, así como las tecnologías ómicas y la inteligencia artificial. Ya en 1796, Edward Jenner demostró que, tras administrar parte del material contenido en las pústulas de viruela bovina, no se producía contagio tras la exposición al virus. Así, se desarrolló la primera vacuna eficaz contra la viruela, que además permitió acuñar el término “vacuna”, del latín *vacca*, vaca. Tras este éxito, muchos otros científicos entendieron que el concepto de vacuna era aplicable a otras muchas enfermedades. Es el caso de Louis Pasteur en 1885, con la vacuna contra la rabia o el aislamiento de una cepa de la difteria por Anna Wessels Williams en 1894, hallazgo crucial para el desarrollo de una antitoxina contra la enfermedad. Estos descubrimientos marcaron el inicio de una era en la que distintos científicos contribuyeron al desarrollo de nuevas vacunas contra enfermedades graves. Como ya es sabido, el desarrollo de una vacuna es solo la mitad de la batalla; la otra mitad es una vacunación masiva de la población, iniciativa que fue puesta en marcha por primera vez por la OMS en 1967 con el fin de erradicar la viruela (World Health Organization (OMS), 2025).

La década de los 60 supuso una etapa de plenitud para la ciencia. En esa década, no solo se desarrollaban vacunas y se seguían estrategias de vacunación mundial, sino que empezaban a germinar conceptos clave para las vacunas contra la COVID-19, como el de “sistemas de liberación controlada”. Este concepto introducido por los clínicos Judah Folkman y Alejandro Zaffaroni presentaba la idea de modular el paso de fármacos a través del organismo a fin de mejorar la respuesta terapéutica y reducir los efectos adversos. Fruto de esa línea de pensamiento fue la creación de la empresa Alza Corporation en 1968, la primera empresa orientada al diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos (Hillery y Park, 2017). Esta idea que en un principio parecía inalcanzable fue la semilla para el diseño de los miles de productos de liberación controlada de fármacos que encontramos en el mercado. Posiblemente, algunos de los sistemas inyectables de liberación de fármacos más conocidos son aquellos empleados en el tratamiento de la esquizofrenia (Risperdal®, Invega®) y del cáncer de próstata (Luprondepot®), entre otros.

En paralelo, surgió la idea de modificar la biodistribución de fármacos mediante la nanotecnología. La visión de transportar fármacos a través de nuestro organismo para dirigirlos a su diana terapéutica se atribuye a Alec D. Bangham, quien, tratando de diseñar células sanguíneas artificiales, produjo unas vesículas constituidas por un interior acuoso y una doble capa fosfolipídica, similar a la membrana celular, a las que denominó liposomas (Bangham, 1995). Bangham observó que dichas vesículas podían transportar fármacos hacia su lugar de acción. Este concepto de orientación selectiva de fármacos (*drug targeting*) había sido anteriormente preconizado por el premio Nobel Paul Ehrlich, a través de la idea de la “bala mágica”.

Con el tiempo, el conocimiento generado sobre el uso de la nanotecnología para mejorar la eficacia de las terapias fue aplicado al ARN. Como los premios Nobel Karikó y Weissman han afirmado, sin las nanopartículas no hubieran existido las vacunas, ni existirían las numerosas terapias que actualmente se encuentran en desarrollo.

### Función del ARNm en el desarrollo de una respuesta inmune

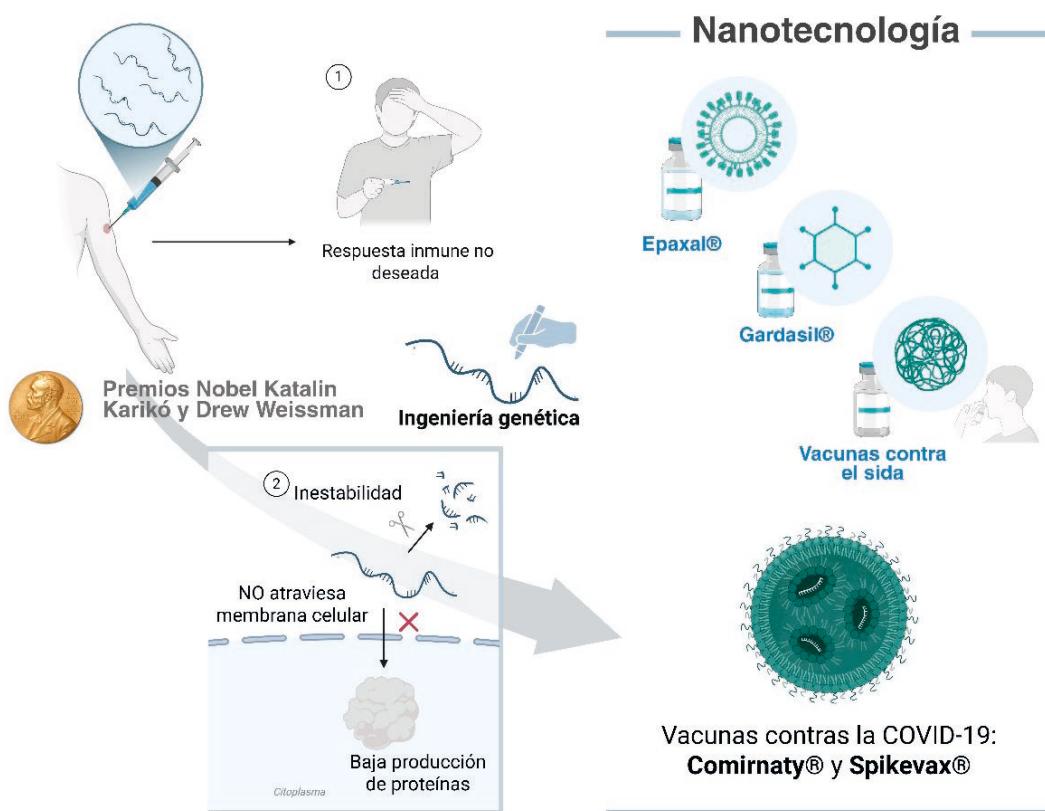
A diferencia de las vacunas convencionales, consistentes en virus atenuados o componentes víricos o bacterianos, las vacunas de ARNm contienen la información para que nuestro organismo sintetice el antígeno proteico sin necesidad de usar el virus real. Así, las células leen el mensaje que contiene el ARNm y fabrican una señal (antígeno/proteína). En el caso de las vacunas contra la COVID-19, este ARNm lleva las instrucciones para que las células produzcan una proteína que simula un componente del virus, conocida como la proteína Spike o proteína de la espícula. Esta proteína se encarga de alertar al sistema inmune produciendo anticuerpos capaces de neutralizar cualquier virus que entre en el organismo.

Esta teórica capacidad del ARNm de producir proteínas se ve, sin embargo, limitada por su gran inestabilidad y dificultad para atravesar las membranas celulares, y transportar la información que lleva asociada (**Fig. 1**). Aquí es donde juega un papel esencial la nanotecnología.

### La conjunción del ARNm y la nanotecnología

Un descubrimiento fundamental en el ámbito de las vacunas logrado por los premios Nobel Katalin Karikó y Drew Weissman fue el de modificar las cadenas de ARN para evitar una respuesta inmune descontrolada (Karikó *et al.*, 2005; Anderson *et al.*, 2010). Por otro lado, investigadores de renombre como Peter Cullis y Robert Langer, entre otros, lograron diseñar nanopartículas capaces de proteger al ARN frente a su degradación en el organismo, así como facilitar su entrada a las células transportando la información para que se produzcan las proteínas o antígenos (Langer y Folkman, 1976; Cullis y Hope, 2017; Hou *et al.*, 2021). La nanotecnología, a través de la formulación de nanopartículas, ha abierto un gran abanico de estrategias terapéuticas, entre ellas la medicina personalizada. Ello se

debe a su capacidad para facilitar el acceso de los fármacos, y de forma particular el ARN, a órganos y células específicas en las que reside la diana terapéutica.



**Figura 1.** Simbiosis entre el ARNm y la nanotecnología. El ARNm tiene un gran potencial, pero a lo largo de su viaje en el cuerpo humano se enfrenta a: (1) el cuerpo humano reconoce al ARNm como un agente externo, lo que genera una respuesta inmune no deseada al ser administrado. Este problema fue resuelto por los premios Nobel Karikó y Weissman gracias a la modificación del ARNm y (2) la inestabilidad del ARNm en el cuerpo humano e incapacidad para atravesar la membrana celular, lo que impide la producción de proteínas. El desarrollo paralelo de la nanotecnología ha permitido resolver estos problemas mediante vacunas basadas en liposomas, partículas similares a virus u otras nanopartículas, usadas en enfermedades como el sida. Todo ello ha culminado en las vacunas contra la COVID-19.

Aunque la pandemia de la COVID-19 ha puesto en “punta de lanza” a la nanotecnología, lo cierto es que ya en 1978 varios científicos propusieron el uso de unas vesículas nanométricas denominadas liposomas para transportar ARNm (Dimitriadis, 1978; Ostro *et al.*, 1978) tratando de simular el comportamiento de un virus.

En esta línea, cabe mencionar las nanovacunas como Epaxal®, una vacuna comercializada para la prevención de la hepatitis que está basada en el con-

cepto de los virosomas, que son estructuras liposomales que contienen glicoproteínas virales convenientemente insertadas en su superficie. Otro claro ejemplo es Gardasil®, una vacuna de partículas similares a virus contra el virus del papiloma humano. Por otro lado, son numerosas las vacunas basadas en la formación de nanoemulsiones que combinan antígenos con agentes inmunoestimulantes, comercializadas para combatir la gripe estacional, y son también varios los desarrollos clínicos de vacunas en forma tanto de liposomas como de nanoemulsiones que sugieren una pronta comercialización (Bernasconi *et al.*, 2016; Filipić *et al.*, 2023). En definitiva, el campo de las vacunas está ampliamente abierto a la innovación en términos no únicamente de generar nuevos antígenos sino sistemas adyuvantes modernos, seguros y eficaces, aspecto en el que la nanotecnología puede dar lugar a importantes aportaciones. De hecho, fue el profesor Langer del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) quien en la década de los 70 propuso la idea de liberar antígenos, de forma controlada, a partir de un soporte polimérico, con el objetivo de prolongar su respuesta y evitar el calendario de vacunación múltiple requerido para la mayoría de las vacunas. Tras décadas de esfuerzo en el ámbito del ARN y de las nanopartículas, se pudieron diseñar nanopartículas lipídicas, adaptadas específicamente para transportar el ARNm, como son las presentes en las vacunas aprobadas contra la COVID-19: Comirnaty® y Spikevax®.

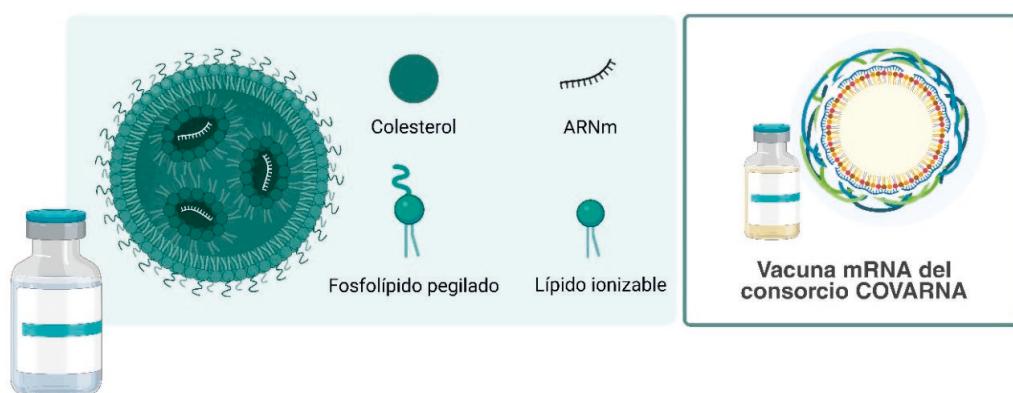
Nuestro grupo de investigación ha trabajado durante décadas en el uso de la nanotecnología para el desarrollo de vacunas. En los años 90 nuestro trabajo se centró en el desarrollo de vacunas que no necesitan ser inyectadas ya que se pueden administrar por vía nasal. Este desarrollo fue potenciado por el programa de salud global financiado por la Fundación Bill & Melinda Gates. En esta línea se enmarca nuestro desarrollo de una potencial vacuna frente al sida, administrada por vía nasal, en colaboración con investigadores estadounidenses y canadienses.

### **Adyuvantes clásicos y nanopartículas como vehículos de vacunas**

Las vacunas convencionales están compuestas por un antígeno y un adyuvante. Los antígenos pueden ser proteínas de origen vírico o bacteriano. Los adyuvantes se usan para potenciar la respuesta inmunitaria, siendo los más usados en la clínica las sales de aluminio. Ejemplos de vacunas que contienen sales de aluminio son las vacunas contra la difteria, el tétanos, la meningitis y la hepatitis B, entre otras (Shi *et al.*, 2019).

Las vacunas ARN han representado una innovación disruptiva que, si bien no requieren de un adyuvante clásico, no funcionan a menos que sean transportadas por un vehículo de tamaño nanométrico. Las nanopartículas lipídicas han sido precisamente diseñadas para proteger el ARNm y transportarlo hasta el interior de las células. Su eficacia viene determinada por su composición, típicamente formada por lípidos ionizables, fosfolípidos, colesterol y un lípido PEGilado (**Fig. 2**).

En 2018 se comercializó la primera nanopartícula lipídica compuesta por estos lípidos para la administración de ARN, Onpattro®, indicada para el tratamiento de la polineuropatía por amiloidosis hereditaria. Esta experiencia demostró la eficacia y seguridad de las nanopartículas lipídicas, que dos años después inspiraron la tecnología utilizada en las vacunas de COVID-19. Siguiendo esta estela, en 2024, se comercializó otra vacuna-ARNm (mResvia™), en este caso, para prevenir la enfermedad de las vías respiratorias inferiores.



**Figura 2.** Estructuras y composición de las nanopartículas lipídicas para la entrega de ARNm. La mezcla lipídica incluye un lípido ionizable que interactúa con el ARNm durante la formulación, protegiéndolo en el interior de la nanopartícula. En el desarrollo de vacunas en el ámbito nacional destaca el consorcio COVARNA, integrado por investigadores españoles, que trabajaron en una vacuna nasal alternativa a las comercializadas.

### Vacunas contra la COVID-19

En diciembre de 2020, solo 11 meses después de la notificación de los primeros casos de COVID-19, se aprobaron las vacunas ARNm de Pfizer–BioNTech (Comirnaty®) y Moderna (Spikevax®). El reto para estas empresas no fue solo luchar contra el rápido avance de la COVID-19, sino asegurar que el ARNm era un producto seguro y eficaz que permitía estimular el sistema inmunológico de forma controlada. Para ello, usaron ARNm modificado químicamente, sustituyendo la uridina por metil-pseudouridina (Kon *et al.*, 2022). Otras muchas empresas con experiencia en ARNm han seguido la estela de Pfizer–BioNTech y Moderna.

Aunque las vacunas comercializadas no se desarrollaron en España, grupos del país – incluido nuestro laboratorio en la Universidad de Santiago de Compostela – trabajamos en el desarrollo de una vacuna alternativa a las comerciales. Para ello constituyimos el consorcio COVARNA, formado por varios grupos españoles y un equipo belga (Marcos-Villar *et al.*, 2024). Los resultados iniciales obtenidos con estas formulaciones han sido muy prometedores y nos han llevado a la colaboración con un consorcio europeo en el desarrollo de vacunas nasales basadas en ARN.

El tiempo habitual para el desarrollo de nuevas vacunas es de varios años, sin embargo, en el caso de las vacunas COVID-19 este proceso se completó en solo 11 meses. De hecho, desde la publicación del primer genoma viral, la secuencia de la vacuna se obtuvo en solo dos días, la primera dosis se fabricó en 25 días, y se administró a un paciente en el ensayo clínico de fase 1 en tan solo 63 días (Kon *et al.*, 2022). Esta drástica reducción de tiempo fue consecuencia del desarrollo previo de las tecnologías facilitadoras, el extraordinario esfuerzo realizado por los científicos y las farmacéuticas, así como por la altísima financiación motivada por la catástrofe mundial. Además, se recurrió a estrategias que permitieron acortar la duración de los ensayos clínicos y su evaluación por parte de las agencias evaluadoras de los medicamentos. Esta situación ha dado herramientas a las agencias reguladoras para actuar en situaciones de emergencia a la vez que estandarizar procesos y armonizar datos o procesos con otras agencias. Además, se dedicaron notables esfuerzos para acelerar la producción masiva de vacunas preservadas a bajas temperaturas (entre -20 y -80 °C), lo que supuso un reto aún mayor para países en desarrollo.

### **ARNm más allá de las vacunas contra la COVID-19**

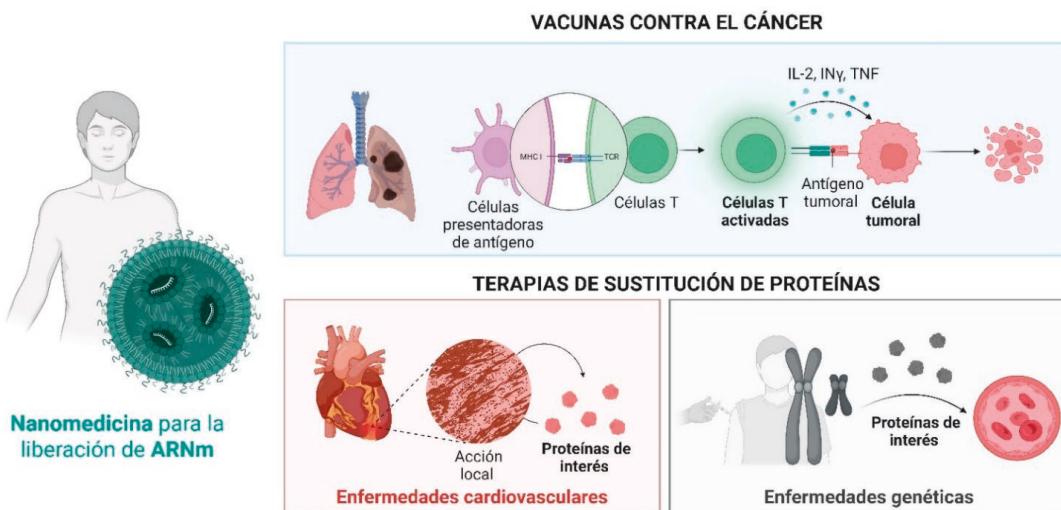
Las terapias ARNm representan un cambio paradigmático en el modo de tratar las enfermedades. Si bien, la mayoría de los medicamentos comercializados actúan aliviando y corrigiendo los síntomas de las enfermedades, las terapias ARN actúan a nivel del origen de la enfermedad, siendo la causa principal la alteración en las proteínas, bien por su deficiencia, exceso o mal funcionamiento. De este modo, el ARN actúa produciendo la proteína deficiente,

silenciando la proteína que se produce en exceso o corrigiendo las proteínas aberrantes como es el caso de las oncoproteínas. Además, en el caso del cáncer pueden actuar potenciando el sistema inmune (**Fig. 3**) (Qin *et al.*, 2022).

Vacunas de ARNm contra el cáncer. Las vacunas contra el cáncer usan el sistema inmune del organismo y lo hacen más eficaz. En general, el objetivo es estimular la actividad de células T citotóxicas para que puedan atacar el tumor y eliminarlo. Aunque no hay ninguna vacuna de ARNm con nanopartículas aprobada contra el cáncer, recientemente ha entrado en fases clínicas avanzadas una vacuna para pacientes con melanoma y cáncer de pulmón (Merck, 2024). De esta forma, el sistema inmune, que hasta el momento ayudaba al tumor a seguir creciendo, invierte su función participando en la eliminación del tumor. La misma estrategia hoy en día se estudia para tumores sólidos avanzados o recurrentes (Everest Medicines, 2025).

ARNm para la sustitución de proteínas en enfermedades. Algunas enfermedades genéticas, cardiovasculares y autoinmunes, entre otras, se deben a que el organismo no puede producir ciertas proteínas funcionales, ya sea por ausencia total o por deficiencia. Esto provoca graves alteraciones metabólicas o funcionales. En estos casos, el uso de ARNm encapsulado en nanopartículas permite que las células fabriquen la proteína que falta, restaurando su función

normal. Este enfoque resulta especialmente prometedor para enfermedades raras, ya que facilita el desarrollo de tratamientos personalizados adaptados a cada paciente. Actualmente, patologías como la fibrosis quística (Rowe *et al.*, 2023) y enfermedades metabólicas se encuentran en fase de evaluación clínica con esta tecnología. Por su parte, Moderna ha iniciado dos ensayos clínicos para evaluar la seguridad de este tipo de terapia en enfermedades metabólicas hereditarias graves: acidemia propiónica (NCT04159103) y acidemia metilmalónica aislada (NCT04899310). El objetivo es que las células produzcan las enzimas que el organismo no puede generar por sí mismo. Ambos estudios están en curso, por lo que sus resultados se darán a conocer en los próximos años.



**Figura 3.** Más allá de la COVID-19. El ARNm hace uso de la nanotecnología en inmunoterapia -vacunas contra el cáncer- y terapias de sustitución de proteínas destacando las enfermedades cardiovasculares y genéticas.

### Desafíos y retos por resolver

A pesar de los avances logrados con la aprobación de las vacunas, todavía hay margen de mejora del que no solo se pueden beneficiar las futuras generaciones de vacunas sino la nanomedicina en su conjunto.

Maximizar la respuesta inmunitaria y reducir la reactogenicidad. La modificación química de la secuencia de nucleótidos o la optimización de las formulaciones de nanopartículas son métodos que ya se están explorando.

Optimizar la seguridad, el cumplimiento y la producción. Factores que pueden parecer poco relevantes, como la edad, el estado de salud del paciente o la administración en pacientes polimedicados, son claves para garantizar la seguridad de las vacunas. Además, la posibilidad de administrar las vacunas por vía nasal se presenta como una posibilidad para facilitar el cumplimiento, así como

la vacunación en los países que no dispongan de infraestructura sanitaria. Respecto a la producción de vacunas, la producción local es fundamental, no solo por la reducción de costos de traslados y mejora de la seguridad, sino que dota al país de la capacidad de investigar y producir tratamientos para enfermedades que son específicas de su región y que de otro modo podrían quedar desatendidas.

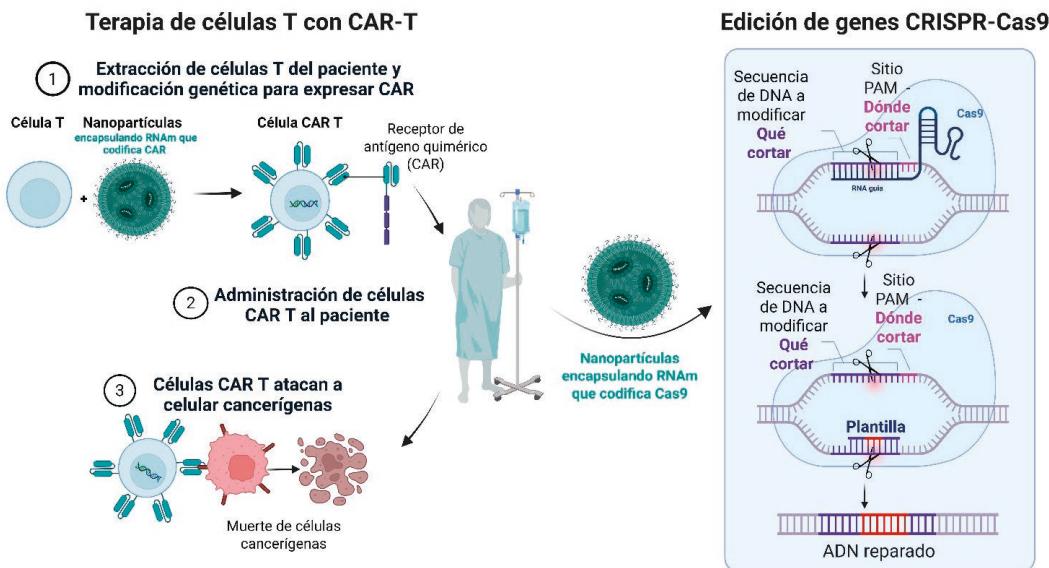
Almacenamiento y estabilidad de las vacunas. Un desafío claro supone la vacunación de la población independientemente de su contexto geográfico y/o socioeconómico. Uno de los factores que limita dicha expansión es la estabilidad de las vacunas. Las vacunas contra la COVID-19 se congelan para su almacenamiento a largo plazo y tras su descongelación se almacenan por un periodo limitado a 2–8 °C. Sin embargo, es necesario que sean estables a 4 °C y a temperatura ambiente durante periodos más largos, garantizando así el acceso a nivel mundial. Para lograr dicha termoestabilidad, se están estudiando varias estrategias, como modificar los componentes de las vacunas o la estructura del ARNm, adicionar azúcares al medio de formulación o la consideración de otras formas farmacéuticas, en lugar de administrar su forma líquida, como es el caso de las vacunas liofilizadas, rehidratadas antes de la administración.

### **Impacto de los avances en ARNm y mirada al futuro.**

A lo largo de las últimas décadas, los nanomedicamentos han ido demostrando de forma creciente su impacto en la prevención y tratamiento de enfermedades, alcanzando su punto más álgido con el desarrollo de las vacunas frente a la COVID-19. La demostrada capacidad de estas tecnologías para mejorar el balance eficacia/toxicidad de medicamentos conocidos, así como para hacer factibles nuevas terapias y vacunas, como es el caso de las vacunas ARNm, ha suscitado una gran atención por parte del mundo académico y también de la industria. Esta atención creciente se ha traducido en un incremento exponencial en el número de artículos científicos y de patentes. El análisis de esta evolución nos lleva a prever un futuro muy prometedor para la nanomedicina en su relación con las vacunas, las terapias de precisión y las terapias avanzadas (**Fig. 4**). En esta línea destaca la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) cuyo objetivo es la modificación de los linfocitos T para que destruyan células cancerosas. Aunque esto inicialmente se ha logrado mediante el uso de vectores virales, estudios recientes sugieren que la liberación de ARNm mediante nanopartículas es una alternativa realista (Wu *et al.*, 2024; Bot *et al.*, 2025).

No podemos olvidar el papel del ARNm para corregir enfermedades hereditarias. Este es el caso de la herramienta de edición de genes CRISPR-Cas9 (Wu *et al.*, 2025). Se trata de un método inspirado en la inmunidad bacteriana que permite editar secuencias específicas del ADN. Consta de la proteína Cas9 (tijeras que cortan el ADN) y un ARN guía que dirige a Cas9 a la secuencia a cortar. Este enfoque ha demostrado resultados prometedores en ensayos clínicos para el tratamiento de amiloidosis por transtiretina: enfermedad que da lugar a disfunción progresiva de los órganos, especialmente el corazón y el sistema nervioso.

Estos han hecho uso de la nanotecnología como plataforma de administración (Intellia Therapeutics, Inc., s.f.).



**Figura 4.** Aplicaciones futuras del ARNm y nanopartículas: terapia con CAR-T y edición genética con CRISPR-Cas9.

El prometedor futuro del ARNm y la nanotecnología dependerá de una gestión constante de factores que acompañan su proceso de desarrollo natural. Algunos de ellos son las consideraciones regulatorias, la seguridad, la logística (ultracongelación y escalabilidad), así como los costes de producción y el acceso universal a estos tratamientos. Actualmente, existen más de 50 productos nanotecnológicos comercializados y cientos de candidatos en fase de desarrollo clínico. Además, el conocimiento generado en el ámbito académico ha crecido de manera exponencial, lo que permite proyectar que, en un futuro cercano, los nanomedicamentos se consolidarán como herramientas terapéuticas clave, contribuyendo no solo a salvar vidas, sino también a mejorar significativamente su calidad.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Xunta de Galicia (Grupos de Referencia competitiva 2025, Consellería de Educación e Ordenación Universitaria, Xunta de Galicia, Ref: ED431C 2021/17 y ED431C 2025/01), Consellería de Educación, Ciencia, Universidades e Formación Profesional de la Xunta de Galicia (acreditación ED431G/2023/02), así como cofinanciada por la UE a través del Programa FEDER Galicia 2021-2027. Las figuras han sido creadas con <https://www.BioRender.com>.

## Bibliografía

- Anderson, B.R., Muramatsu, H., Nallagatla, S.R., Bevilacqua, P.C., Sansing, L.H., Weissman, D., y Karikó, K. 2010. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Research*. 38(17):5884–5892.
- Bangham, A.D. 1995. Surrogate cells or trojan horses. The discovery of liposomes. *Bio-Essays*. 17(12):1081–1088.
- Bernasconi, V., Norling, K., Bally, M., Höök, F., y Lycke, N.Y. 2016. Mucosal vaccine development based on liposome technology. *Journal of Immunology Research*. 2016: 5482087.
- Bot, A., Scharenberg, A., Friedman, K., Guey, L., Hofmeister, R., Andorko, J.I., Klichinsky, M., Neumann, F., Shah, J.V., Swayer, A.J., Trudeau, K., Weissman, D., Stephan, M.T., Buchholz, C.J., y June, C.H. 2025. In vivo chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. doi: 10.1038/s41573-025-01291-5.
- Cullis, P.R., y Hope, M.J. 2017. Lipid nanoparticle systems for enabling gene therapies. *Molecular Therapy*. 25(7):1467–1475.
- Dimitriadis, G.J. 1978. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. *Nature*. 274(5674):923–924.
- Everest Medicines. 2025. Everest Medicines announces first patient dosed with EVM16, its first internally developed personalized mRNA cancer vaccine. Disponible en: <https://www.everestmedicines.com/news/everest-medicines-announces-first-patient/8d51d56f-b856-47bd-86e1-61551cb9841b> (Accedido: 13/09/2025).
- Filipić, B., Pantelić, I., Nikolić, I., Majhen, D., Stojić-Vukanić, Z., Savić, S., y Krajišnik, D. 2023. Nanoparticle-based adjuvants and delivery systems for modern vaccines. *Vaccines*. 11(7):1172.
- Hillery, A.M., y Park, K. 2017. *Drug delivery: fundamentals & applications*. CRC Press, Boca Raton, EE.UU.
- Hou, X., Zaks, T., Langer, R., y Dong, Y. 2021. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*. 6(12):1078–1094.
- Intellia Therapeutics, Inc. s.f. Intellia announces positive clinical proof-of-concept data for redosing a CRISPR-based therapy with its proprietary LNP-based delivery platform. Disponible en: <https://ir.intelliatax.com/news-releases/news-release-details/intellia-announces-positive-clinical-proof-concept-data-redosing> (Accedido: 10/09/2025).
- Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H., y Weissman, D. 2005. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 23(2):165–175.
- Kon, E., Elia, U., y Peer, D. 2022. Principles for designing an optimal mRNA lipid nanoparticle vaccine. *Current Opinion in Biotechnology*. 73:329–336.

- Langer, R., y Folkman, J. 1976. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature*. 263(5580):797–800.
- Marcos-Villar, L., Perdiguero, B., Anthiya, S., Borrajo, M.L., Lou, G., Franceschini, L., Esteban, I., Sánchez-Cordón, P.J., Zamora, C., Sorzano, C.Ó.S., Jordá, L., Codó, L., Gelpí, J.L., Sisteré-Oró, M., Meyerhans, A., Thielemans, K., Martínez-Jiménez, F., López-Bigas, N., García, F., Alonso, M.J., Plana, M., Esteban, M., y Gómez, C.E. 2024. Modulating the immune response to SARS-CoV-2 by different nano-carriers delivering an mRNA expressing trimeric RBD of the spike protein: CO-VARNA Consortium. *npj Vaccines*. 9(1):53.
- Merck. 2024. Moderna & Merck announce 3-year data for mRNA-4157 (V940) in combination with KEYTRUDA® (pembrolizumab) demonstrated sustained improvement in recurrence-free survival & distant metastasis-free survival versus KEYTRUDA in patients with high-risk stage III/IV melanoma following complete resection. Disponible en: <https://www.merck.com/news/moderna-and-merck-announce-mrna-4157-v940-in-combination-with-keytruda-pembrolizumab-demonstrated-continued-improvement-in-recurrence-free-survival-and-distant-metastasis-free-survival-in-pa/> (Accedido: 13/07/2025).
- Ostro, M.J., Giacomoni, D., Lavelle, D., Paxton, W., y Dray, S. 1978. Evidence for translation of rabbit globin mRNA after liposomemediated insertion into a human cell line. *Nature*. 274(5674):921–923.
- Qin, S., Tang, X., Chen, Y., Chen, K., Fan, N., Xiao, W., Zheng, Q., Li, G., Teng, Y., Wu, M., y Song, X. 2022. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 7(1):166.
- Rowe, S.M., Zuckerman, J.B., Dorgan, D., Lascano, J., McCoy, K., Jain, M., Schechter, M.S., Lommatsch, S., Indihar, V., Lechtzin, N., McBennett, K., Callison, C., Brown, C., Liou, T.G., MacDonald, K.D., Nasr, S.Z., Bodie, S., Vaughn, M., Meltzer, E.B., y Barbier, A.J. 2023. Inhaled mRNA therapy for treatment of cystic fibrosis: interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 22(4):656–664.
- Shi, S., Zhu, H., Xia, X., Liang, Z., Ma, X., y Sun, B. 2019. Vaccine adjuvants: understanding the structure and mechanism of adjuvanticity. *Vaccine*. 37(24):3167–3178.
- World Health Organization (OMS). 2025. A brief history of vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination#:~:text=Dr%20Edward%20Jenner%20created%20the,cowpox%20were%20immune%20to%20smallpox.&text=In%20May%201796%2C%20English%20physician,the%20hand%20of%20a%20milkmaid> (Accedido: 13/07/2025).
- Wu, F., Li, N., Xiao, Y., Palanki, R., Yamagata, H., Mitchell, M.J., y Han, X. 2025. Lipid nanoparticles for delivery of CRISPR gene editing components. *Small Methods*. en prensa.
- Wu, J., Wu, W., Zhou, B., y Li, B. 2024. Chimeric antigen receptor therapy meets mRNA technology. *Trends in Biotechnology*. 42(2):228–240.