



OS DESAFIOS DA IMUNOTERAPIA DE RNA MENSAGEIRO NO TRATAMENTO DO CÂNCER

THE CHALLENGES OF MESSENGER RNA IMMUNOTHERAPY IN CANCER TREATMENT

LOS DESAFÍOS DE LA INMUNOTERAPIA CON ARN MENSAJERO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER



<https://doi.org/10.56238/levv16n54-035>

Data de submissão: 07/10/2025

Data de publicação: 07/11/2025

Marília Soares Araújo

Graduanda Em Biomedicina

Instituição: Associação de Ensino Superior do Piauí (Aespí)

E-mail: mariliasoares99@hotmail.com

Elizângela Fernandes da Silva

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Associação de Ensino Superior do Piauí (Aespí)

E-mail: ely_fernandes@yahoo.com.br

Ana Clara Alves Araújo

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Associação de Ensino Superior do Piauí (Aespí)

E-mail: claraaujo11@gmail.com

Adiel Lima Costa

Graduando em Biomedicina

Instituição: Associação de Ensino Superior do Piauí (Aespí)

E-mail: adiellimaae@outlook.com

Marcia Conceição Rodrigues de Sousa

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Associação de Ensino Superior do Piauí (Aespí)

E-mail: marciarodregues9@gmail.com

Diego Menezes

Mestre

E-mail: diegomenezes086@gmail.com

Bianca de Sousa Leal

Mestre

E-mail: lealbiancasat@gmail.com

RESUMO

Dado a recorrente demanda por eficientes formas de tratar o câncer e suas adversidades, este estudo foi desenvolvido na finalidade de agregar conhecimentos para colaborar com uma das alternativas mais inovadoras e eficazes no combate a complexidade e resistência das células tumorais, a imunoterapia com utilização de mRNA. Para o mesmo, foram empregados banco de dados de 2015 a 2025 sobre a uso de mRNA no desenvolvimento de vacinas para câncer, bem como o mecanismo, especificações e implicações, ressaltando os principais desafios e resultados no desempenho das pesquisas. Logo, esta revisão visa elucidar a eficácia da terapia, demonstrando ensaios clínicos promissores em diversas frentes oncológicas e destacando a relevância dessa tecnologia na capacidade de modular a expressão gênica de forma altamente seletiva frente a proliferação descontrolada das células cancerígenas, a resistência a tratamentos e a evasão imunológica. Por fim, este estudo, por meio de acervo bibliográfico, integra com informações na busca por soluções, e medidas mais recentes para tratamento dos diferentes tipos de cânceres que acometem a humanidade.

Palavras-chave: Vacinas Contra o Câncer. Imunoterapia de Mrna. Antígenos Específicos do Tumor. Imunomoduladores Tumorais. Vacina de Mrna.

ABSTRACT

Given the recurring demand for efficient treatments for cancer and its adversities, this study was developed to aggregate knowledge to collaborate with one of the most innovative and effective alternatives for combating the complexity and resistance of tumor cells: mRNA immunotherapy. For this purpose, a database covering the use of mRNA in the development of cancer vaccines, as well as its mechanisms, specifications, and implications, was used from 2015 to 2025, highlighting the main challenges and results in research performance. Therefore, this review aims to elucidate the efficacy of the therapy, demonstrating promising clinical trials in various oncological areas and highlighting the relevance of this technology in its ability to modulate gene expression in a highly selective manner against uncontrolled cancer cell proliferation, treatment resistance, and immune evasion. Finally, this study, through the bibliographic collection, integrates information in the search for solutions and the most recent measures for treating the different types of cancer that affect humanity.

Keywords: Cancer Vaccines. mRNA Immunotherapy. Tumor-specific Antigens. Tumor Immunomodulators. mRNA Vaccine.

RESUMEN

Ante la constante demanda de métodos eficaces para tratar el cáncer y sus complicaciones, este estudio se diseñó para ampliar el conocimiento sobre una de las alternativas más innovadoras y efectivas para combatir la complejidad y la resistencia de las células tumorales: la inmunoterapia con ARNm. Para ello, se consultaron bases de datos publicadas entre 2015 y 2025 sobre el uso de ARNm en el desarrollo de vacunas contra el cáncer, así como sobre su mecanismo, especificaciones e implicaciones, destacando los principales retos y resultados de la investigación. Esta revisión tiene como objetivo dilucidar la eficacia de la terapia, demostrando ensayos clínicos prometedores en diversas áreas oncológicas y resaltando la relevancia de esta tecnología por su capacidad para modular la expresión génica de forma altamente selectiva contra la proliferación descontrolada de células cancerosas, la resistencia a los tratamientos y la evasión inmunitaria. Finalmente, mediante la investigación bibliográfica, este estudio integra información en la búsqueda de soluciones y medidas más recientes para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer que afectan a la humanidad.

Palabras clave: Vacunas Contra el Cáncer. Inmunoterapia con ARNm. Antígenos Tumorales Específicos. Inmunomoduladores Tumorales. Vacuna de ARNm.

1 INTRODUÇÃO

Em meio a avanços científicos que transformam o cenário da medicina moderna, a imunoterapia baseada em RNA mensageiro (mRNA) desponta como uma verdadeira reformulação no tratamento do câncer. Essa abordagem inovadora, fundamentada na manipulação da expressão gênica por meio de moléculas de RNA, amplia significativamente os horizontes terapêuticos atualmente disponíveis, redefinindo a precisão e a especificidade dos tratamentos oncológicos e rompendo as limitações impostas pelas terapias convencionais (Kowalski *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2025). A aplicação do mRNA é fruto de estudos fundamentais, particularmente, as pesquisas de Katalin Karikó e Drew Weissman que demonstraram alterações estruturais ao RNA para evitar ativação não desejada de sensores imunológicos, permitindo o uso do material como plataforma terapêutica sem provocar inflamações excessivas. Esse entendimento possibilitou a criação de vacinas de mRNA voltadas para várias doenças, incluindo novas abordagens para o tratamento do câncer. Esses progressos refletem o esforço da comunidade científica em desenvolver medicamentos que atuem de forma seletiva nas células tumorais, reduzindo os efeitos colaterais comuns de tratamentos tradicionais como quimioterapia e radioterapia. (Gao *et al.*, 2024).

A imunoterapia engloba conhecimentos sobre imunovigilância tumoral até as mais atuais técnicas de edição genética no isolamento de genes específicos do tumor, representando um avanço significativo no combate ao câncer, por oferecer resultados impressionantes na ativação do sistema imunológico pelo reconhecimento das células cancerígenas, permeando maior durabilidade, mais adaptabilidade e menos efeitos adversos associados ao tratamento (Silva *et al.*, 2021).

Sua durabilidade está ligada a capacidade de desencadear respostas nos linfócitos T de memória que possibilitam o combate as células tumorais de maneira prolongada mantendo o sistema vigilante contra recidivas tumorais, semelhante a imunização viral. Segundo os estudos experimentais mais recentes (cevumeran autógeno, mRNA-4157/V940 e BNT113), o tempo de respostas persistentes podem ultrapassar mais de 2-3 anos, com uma estimativa ainda mais prolongada, dependendo da combinação de terapias e estágio de tratamento (Pardi *et al.*, 2017; Sethna *et al.*, 2025).

Além disso, a utilização da imunoterapia pode proporcionar uma resposta especificamente adaptada a matriz extracelular do tumor (MEC) por meio da associação entre estimuladores e inibidores da resposta imune, denominada modulação tumoral. Essa modulação visa impedir os mecanismos de “escapes” do tumor à ação das células de defesa previamente estimuladas, propiciando, respectivamente, identificação e eliminação das células alteradas, que em suma, potencializa a eficácia do tratamento (Joyce, Fearon, 2015).

Já os menores efeitos adversos devem-se ao caráter específico e personalizado, de maneira a não ocorrer integração ou alteração no material genético, pois toda reação é controlada e direcionada as células danosas sem induzir qualquer inflamação sistêmica (diferentemente da quimioterapia, por

exemplo, que também afeta células saudáveis comprometendo seu funcionamento total ou parcial), refletindo drasticamente no bem-estar do paciente (Magee *et al.*, 2020).

Portanto, a imunoterapia soma atributos que tem possibilitado cada vez mais avanços clínico-científicos que podem reduzir não apenas a mortalidade, mas também a morbidade da doença (Kennedy, L.B.; Salama, A.K.S. 2020). Consequentemente, utilização de RNA mensageiro é produto do aprimoramento e refinamento desses avanços, por viabilizar uma maior rapidez e flexibilidade na conduta terapêutica para o desenvolvimento de vacinas, reduzir a mutagenicidade e induzir respostas imunes tanto celulares quanto humorais com menor toxicidade.

2 NEOANTÍGENOS NA PRODUÇÃO DE VACINAS DE mRNA

O sistema imunológico está em constante atividade de monitoramento, atuando principalmente no combate a microrganismos patogênicos. Entretanto, sua função vai além da defesa contra agentes infecciosos, incluindo também a vigilância e o controle de alterações celulares que podem representar riscos ao organismo, como ocorre com as neoplasias. Nessa situação, o maior desafio do sistema imunológico está em reconhecer e distinguir células anormais das demais células (Patel, Powell, 2023).

Após décadas de estudos, pesquisadores identificaram que células cancerígenas produzem determinadas proteínas com mudanças estruturais decorrentes de mutações em seu DNA. Essas modificações fazem com que tais proteínas não sejam reconhecidas como normais pelo sistema imunológico, podendo ser interpretadas como agentes estranhos ao corpo (de forma semelhante a microrganismos invasores) o que as caracteriza como antígenos, ou seja, substâncias capazes de desencadear uma resposta imune. Dessa forma, começaram a ser categorizados como antígenos específicos de tumor (TSAs) ou simplesmente neoantígenos (Li *et al.*, 2023).

Diante disso, a identificação dos TSAs tornou-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas imunológicas mais eficazes e direcionadas. Devido à sua alta especificidade, diversos TSAs em potencial começaram a ser analisados e classificados com base em seu grau de imunogenicidade, que viabilizou o desenvolvimento das vacinas personalizadas baseadas em RNA mensageiro no combate ao câncer (Zhao *et al.*, 2021).

Uma vez identificado os TSAs mais imunogênicos, é feita a conversão em mRNA para formulação da vacina. Esse processo ocorre com uma amostra de biópsia do tumor e obtenção dos tecidos normais correspondentes, seguido do sequenciamento do genoma para localização da sequência de DNA que codifica os TSAs, geralmente baseada na mutação tumoral única em comparação ao tecido normal, que gera um peptídeo imunogênico. E com base nessa informação, projeta-se in silico uma sequência de DNA complementar (cDNA) otimizada, incorporando elementos regulatórios essenciais (como regiões 5' e 3' UTRs, cauda poli-A e um "cap" na extremidade 5') os quais asseguram estabilidade e tradução eficiente do RNA nas células humanas. Assim, esse cDNA

pode ser usado como molde para a transcrição in vitro, processo no qual enzimas como a RNA polimerase T7 sintetizam o RNAm correspondente. Logo que transcrito, o RNA pode passar por modificações químicas, como a troca de uridina por pseudouridina, para aumentar sua estabilidade e reduzir reações imunes indesejadas. Por fim, o material produzido é então processado para protegê-lo contra degradação enzimática e facilitar sua entrega intracelular. Todo esse procedimento, extremamente personalizado, pode ser finalizado em poucas semanas, permitindo que a vacina seja rapidamente administrada ao paciente, o que é crucial em casos de progressão tumoral acelerada (Zhao et al., 2021).

3 IMUNOMODULADORES CODIFICADOS POR mRNA

Além da estratégia mencionada que usa mRNA para gerar neoantígenos, há também o uso de mRNA para imunomodular o microambiente do tumor (TME). Nesse caso, o mRNA não é responsável pela codificação de抗ígenos, mas sim pela facilitação da síntese de citocinas e moléculas que podem ser inibitórias ou estimuladoras. Assim, os estudos pré-clínicos e clínicos sobre imunomoduladores codificados por mRNA passaram a ser uma direção relevante para a vacina de mRNA contra o câncer (Gao, 2024).

Ao longo de todo avanço da imunoterapia, o TME tem sido um grande desafio a ser superado, por sua alta complexidade, e extrema capacidade de inibir a ativação das células efetoras para destruir células tumorais. Esse microambiente compreende a toda matriz extracelular, redes vasculares, células (endoteliais, estromais e imunes), proteínas (tanto estruturais quanto mediadoras) no em torno do tumor que contribuem para sua prevalência e proliferação. Pois cada um desses componentes contribui para condições de tumorigênese caracterizada pela hipóxia, baixo pH, alta pressão intersticial e hiperpermeabilidade vascular, mas é principalmente a atuação das células supressoras como derivadas das mieloides, macrófagos, e linfócitos T reguladoras que é garantido a sobrevivência do tumor (Wang et al., 2024).

As células supressoras impossibilitam a detecção imunológica, e simultaneamente, a ativação das células imunes, atribuindo resistência à imunoterapia por meio da secreção de citocinas, principalmente o fator de crescimento transformador- β (TGF- β), interleucina-10 (IL-10) e ligante de morte programada 1 (PD-L1). Inicialmente, ambas citocinas são expressadas pelas células cancerígenas para recrutar as células supressoras, proporcionando um ciclo de imunossupressão e uma cascata de reações favoráveis ao crescimento tumoral.

O TGF- β desempenha diversas funções no desenvolvimento celular, mas no que se relaciona ao TME destaque-se a inibição da diferenciação dos linfócitos T imaturos em linfócitos T efetores e paralelamente promove a diferenciação em linfócitos T reguladores (sendo esses linfócitos componentes das células supressoras). Além disso, ele também propicia toda a formação do TME, pois

estimula o fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF) para síntese de fibroses da MEC, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) juntamente com fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) na formação de novos vasos sanguíneos (Angiogênese). Já IL-10 inibe a produção outras interleucinas responsáveis por desencadear o processo inflamatório e instigar as células de defesas, também são mediadoras da associação dos macrófagos ao tumor. Para finalizar, o PD-L1 interage com receptor de morte programada-1 (PD-1) presente em linfócitos T CD8+ e células Natural Killer (NK), impedindo-as de desencadear a apoptose das células cancerígenas e induzindo a supressão de sinais de coestimulação, culminando no escape imune do tumor (Gulley et al., 2022; Liu et al, 2024).

Sabendo que as citocinas mencionadas coordenam praticamente toda evasão imunológica, os imunomoduladores baseados em mRNA tem sido incorporado como uma estratégia para reverter o estado imunossupressor do TME, favorecendo a produção localizada de citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina-12 (IL-12), Interferon- α (IFN- α) e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) para descompensar o mecanismo de inibição da IL-10, e também moléculas coestimuladoras, como CD40L e OX40L no intuito da reativação das células T CD8+ e NK. Em contramedida ao TGF- β , destacam-se os receptores solúveis de TGF- β (sTGF β R), capazes de sequestrar a citocina livre no microambiente tumoral, impedindo sua ligação aos receptores de membrana. E ainda, uso de variantes dominantes-negativas do receptor TGF β RII (dnTGF β RII) no bloqueio da sinalização intracelular e a expressão de decorina, um proteoglicano da matriz extracelular que se liga diretamente ao TGF- β , atuando como um antagonista natural (Gulley et al., 2022).

Desse modo, a utilização do mRNA para sintetizar in vivo essas proteínas imunomoduladoras visam reverter a “blindagem do câncer”, restaurar a imunovigilância e potencializar a resposta antitumoral, como uma abordagem complementar às vacinas baseadas em抗ígenos, expandindo a resposta imunológica e proporcionando novas opções terapêuticas na oncologia (Fu, Tang, Zhao 2023).

4 MECANISMO DE IMUNOGENICIDADE DO mRNA

Ao contrário das vacinas convencionais, que utilizam抗ígenos, fragmentos de抗ígenos ou patógenos atenuados/inativados, as vacinas baseadas em mRNA estimulam a resposta imunológica ao incorporar o RNA como molde para a produção de proteínas tumorais ou imunomoduladoras dentro de células especializadas que ativam todo o sistema imunológico (Sahin et al., 2017).

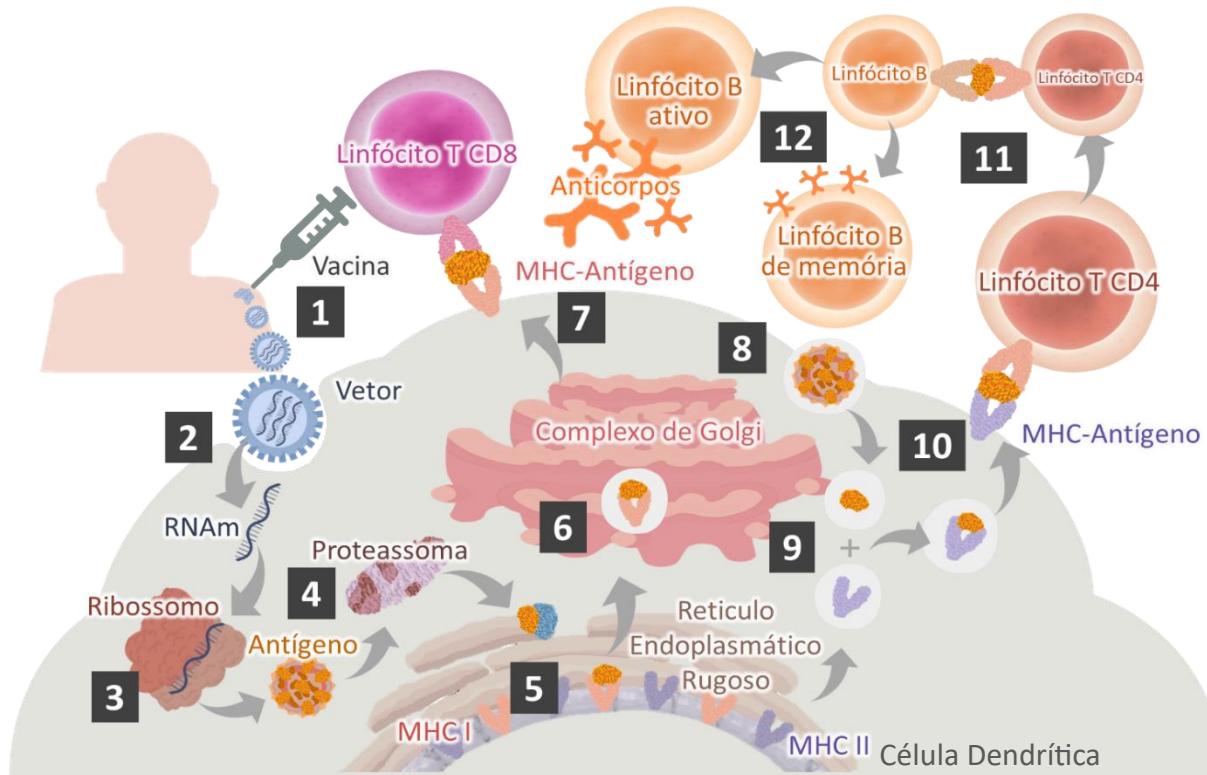
Com a aplicação da vacina, o mRNA é entregue às células apresentadoras de抗ígenos (APCs), especialmente às células dendríticas (DCs). No interior das DCs, o mRNA se integra ao maquinário de síntese proteica, os ribossomos, para a tradução dos neoantígenos. Dessa forma, os neoantígenos podem ser processados por duas formas complementares para a ação antitumoral: a via endógena, vinculado ao complexo de histocompatibilidade I (MHC I), e a via exógena, vinculado ao complexo de histocompatibilidade II (MHC II).

No método endógeno, os neoantígenos recém-sintetizados são reduzidos a pequenos fragmentos peptídicos por um complexo proteico celular abundante em proteases (enzimas degradadoras), conhecido como Proteassoma. Esses peptídeos com alta capacidade imunogênica, também conhecidos como epítopos, são levados ao retículo endoplasmático rugoso (RER) pela proteína Transportadora Associada ao Processamento de Antígenos (TAP). Nesse local, os epítopos se associam ao MHC I e são encaminhadas ao complexo de Golgi para empacotamento e modificações adicionais, que impactam a estabilidade da interação entre MHC I e epítopo, além do transporte até a membrana plasmática para sua apresentação. Na superfície da célula, eles permitem o reconhecimento e ativação dos linfócitos T CD8+, que posteriormente se diferenciam em linfócitos T citotóxicos, sendo responsáveis pela destruição seletiva e controlada das células tumorais que expressam o antígeno apresentado.

Perpendicularmente, alguns抗ígenos produzidos são liberados no meio extracelular por meio de vesículas, permitindo que outras APCs os incorporem e deem início à rota exógena de apresentação. Assim, os lisossomos abrangem o antígeno incorporado e o fragmentam em epítopos para que possam interagir com o MHC II. Em comparação com o MHC I, este complexo é processado no RER e no complexo de Golgi de forma separada, posteriormente transportado por vesículas para se agrupar com os epítopos resultantes da degradação lisossomal. Somente assim, eles formam a associação MHC II-epítopo e são expostos na membrana da APC para ativar os linfócitos CD4+, responsáveis pela sinalização imunológica através da liberação de citocinas, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2) e IL-12, essenciais para o fortalecimento da resposta imunológica. Ademais, os linfócitos CD4+ ativos realizam uma interação direta com linfócitos B imbuídos da capacidade de reconhecer os抗ígenos, para efetivar sua ativação, diferenciação em plasmócitos e constituição em alguns linfócitos B de memória. Iniciando-se a produção de anticorpos no intuito de opsonização das células neoplásicas, facilitando a ação dos macrófagos e neutrófilos na erradicação de todo câncer. Ao fim, restando apenas os linfócitos de memória para neutralizar qualquer recidiva tumoral por meio receptor de linfócito B (BCR), uma imunoglobulina de superfície celular se liga especificamente ao抗ígeno previamente reconhecido, que pode transmitir um sinal para o interior da célula e estimular a resposta imune mais rápida e direcionada, assegurando a imunização prolongada.

Portanto, a imunogenicidade do mRNA se fundamenta em uma atuação complexa e coordenada que abrange a imunidade inata e adaptativa. Isso não apenas comprova o caráter promissor de sua utilização, mas também demonstra a conformidade de todos os mecanismos envolvidos com a função essencial do sistema imunológico, evitando qualquer desvio de sua capacidade intrínseca. Essa interação harmoniosa facilita a indução de respostas imunes específicas, controladas e duradouras, que promovem o reconhecimento seletivo de抗ígenos, a eliminação eficaz de células anormais e a formação de uma memória imunológica duradoura.

Figura 1 – Mecanismos imunológicos de vacinas de mRNA contra tumores in vivo.



Fonte: Autoria própria

1 A vacina é administrada ao paciente, contendo o mRNA correspondente aos neoantígenos, encapsulado em nanopartículas/lipossomos que asseguram seu deslocamento até APCs. 2 O vetor com o mRNA é integrado a membrana plasmática da APC, liberando o material intacto no citoplasma. 3 Os ribossomos reconhecem e utilizam o mRNA como molde para produzir proteínas ou fragmentos proteicos que funcionarão como抗原s endógenos e exógenos. 4 Os抗原s produzidos são degradados em pequenos peptídeos (epítopos) pela Proteassoma. 5 Os epítopos são direcionados ao Reticulo Endoplasmático Rugoso pelo TAP, para a junção com MHC I. 6 A associação MHC I - epítopo é redirecionada ao complexo de Golgi para modificações moleculares. 7 O MHC I -epítopo aprimorado é encaminhado e exposto à membrana plasmática, ativando os linfócitos CD8+. 8 Os抗原s inicialmente sintetizados também são liberados em vesículas no meio extracelular, sendo captadas por outras APCs. 9 A vesícula de抗原 captada associa-se ao lisossomo, que a degrada em epítopos, viabilizando a interação com MHC II recém-sintetizado e processado, respectivamente, no Reticulo Endoplasmático Rugoso e Complexo de Golgi. 10 O MHC II -epítopo é deslocado e exposto à membrana plasmática, possibilitando a ativação dos linfócitos CD4. 11 Os linfócitos CD4 ativos interagem com os linfócitos B para complementar sua ativação após o reconhecimento do抗原. 12 Os linfócitos B ativos se diferenciam em plasmócitos para produção de anticorpos que permanecem com linfócitos B de memória para combater recidivas.

5 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DA VACINA

Quanto à aplicação da vacina de RNA contra o câncer, esta consiste num desafio de contingencia na biofarmacotécnica, e pode ser administrada por vias comuns, como intradérmica, intramuscular, subcutânea ou intranasal, bem como por rotas não convencionais, como intranodal,

intravenosa ou intratumoral. A escolha do método busca otimizar a orientação da resposta imunológica, levando em conta as particularidades anatômicas e fisiológicas de cada local de aplicação. Em geral, as vias de administração possuem benefícios e desvantagens em relação à imunogenicidade, à taxa de depuração do RNA, à formação de memória imunológica, principalmente de dosagem e frequência necessárias (Fu et al., 2025).

Para a via intradérmica (ID), as vantagens são a presença de numerosas APCs, com vasos vasculares e linfáticos que favorecem a entrega do mRNA, mas por sua composição de tecido conjuntivo denso comporta pouco volume e propicia efeitos adversos ao local de aplicação (geralmente edema, dor, eritema e prurido). Já, em oposição, a via subcutânea (SC) permite maior volume por ser composta de tecido adiposo frouxo e poucos efeitos relacionados ao local aplicado, entretanto com número bem menor de APCs, que torna a entrega mais lenta. Na via intramuscular (IM), a capacidade de administração é um pouco maior que a via ID e efeitos mais leves que a via SC, em contrapartida não dispõe de APCs especializadas, pois imunização ocorre decorrente do processo inflamatório após o material ser injetado, e com a grande vascularização dos músculos facilita a migração de diferentes células imunes que podem desempenhar a apresentação do antígeno. Mais recentemente foi considerada como alternativa a via intranasal (em particular à estudos pré-clínicos sobre câncer nos pulmões), por esta ser rica em células imunes e APCs, induzirem uma eficaz resposta imunológica e demonstrarem afinidade com o sistema de entrega intracelular (He et al., 2022).

Em relação às rotas não tradicionais para a administração de vacinas de RNA mensageiro, a via intravenosa (IV) se sobressai por permitir a infusão de volumes maiores, mostrar boa tolerância e possibilitar aplicações recorrentes para a manutenção da imunização, porém tem sido relatado em alguns estudos o risco de toxicidade sistêmica, principalmente devido um direcionamento persistente ao fígado ligado a utilização de nanopartículas lipídicas. Por outro lado, a via intranodal (IN) tem alta eficácia na entrega ao maior contato com áreas ricas em muitas células imunocompetentes, mas tem limitações de volume, requer uma complexidade técnica maior para a administração e pode sofrer uma depuração significativa devido à ação degradativa das células da primeira linha de defesa presentes nos linfonodos. Por fim, a via intratumoral (IT) tem sido mais utilizada para mRNA imunomoduladores pelas características imunossupressoras do microambiente do tumor e também muitas vezes o difícil acesso local acometido, mas tem sido investigado a integração com mRNA de neoantígenos, no intuito de potencializar a atividade antitumoral (Fu et al., 2025).

Embora as vias subcutânea e intramuscular sejam mais frequentes, a definição da melhor via de administração é complexa devido ao caráter individual da vacina. Nesse sentido, considera-se as condições que favoreçam uma via específica; por exemplo, em estágios mais avançados, a via intratumoral e intranodal são preferíveis, pois permitem uma ativação mais rápida e, consequentemente, uma resposta mais eficiente e direcionada a curto prazo (Fu et al., 2025).

6 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DAS VACINAS

Assim como qualquer outra vacina, a vacinação com mRNA está sujeita a reações adversas relacionadas a via de administração, geralmente leves e temporárias como dor, inchaço, rubor e calor. Apesar da vacina ter um princípio de ação mais seguro em comparação aos outros tipos de vacina, por não utilizar partículas virais, ainda há poucos estudos e dados que comprovem e validem sua segurança. Pelo caráter experimental, as vacinas de mRNA estão sujeitas a diferentes variações de dosagem, frequência, veículos de administração e biotecnologias associados ao tratamento que requerem investigações mais detalhadas sobre a possibilidade de desapontar em reações alérgicas (Al Fayez, 2023).

Adicionalmente, não se pode ignorar as variações individuais no sistema imunológico inato. Neste momento, a análise do perfil de segurança das vacinas de mRNA é restrinida pelo tamanho das amostras, pela existência ou não de grupos comparadores, pela duração do acompanhamento, além de fatores como idade, gênero e diversidade racial/étnica dos participantes. Pesquisas futuras que investiguem a conexão entre vacinação e eventos adversos possibilitarão uma avaliação mais completa da segurança dessas vacinas candidatas. Em conclusão, é crucial continuar investindo em educação e comunicação públicas, que são vitais para aumentar a conscientização e reforçar a confiança na eficácia e segurança das vacinas de mRNA. Essas vacinas têm o potencial de melhorar significativamente a saúde global e salvar milhões de vidas (Adicionalmente, não se pode ignorar as variações individuais no sistema imunológico inato. Neste momento, a análise do perfil de segurança das vacinas de mRNA é restrinida pelo tamanho das amostras, pela existência ou não de grupos comparadores, pela duração do acompanhamento, além de fatores como idade, gênero e diversidade racial/étnica dos participantes. Pesquisas futuras que investiguem a conexão entre vacinação e eventos adversos possibilitarão uma avaliação mais completa da segurança dessas vacinas candidatas. Em conclusão, é crucial continuar investindo em educação e comunicação públicas, que são vitais para aumentar a conscientização e reforçar a confiança na eficácia e segurança das vacinas de mRNA. Essas vacinas têm o potencial de melhorar significativamente a saúde global e salvar milhões de vidas (Al Fayez, 2023).

7 SISTEMAS DE ENTREGA

O sistema de entrega é fundamental para o estímulo imunológico desencadeado por essa plataforma terapêutica, pois garante que o mRNA chegue ao seu local de atuação sem ser degradado ou sofrer qualquer alteração estrutural que comprometa sua funcionalidade. Por essa razão, muitos estudos estão sendo realizados para desenvolver vetores mais eficazes e estáveis, que possam proteger o mRNA durante todo o percurso até o interior das células (Hong et al., 2023).

Dentre as estratégias mais recentes, sobressaem-se as nanopartículas (NPs), especialmente as fundamentadas em lipídios, polímeros e peptídeos, que têm a capacidade de serem projetadas com

variados tamanhos, cargas e níveis de hidrofobicidade. Esses parâmetros físico-químicos são essenciais para vencer obstáculos biológicos, como a degradação enzimática por ribonucleases, o reconhecimento imune inato intenso e a complexidade de internalização pelas células apresentadoras de antígeno (Hou et al, 2021)

Atualmente, as nanopartículas lipídicas (LNPs) constituem a tecnologia mais estabelecida, graças à sua biocompatibilidade, eficácia na entrega citoplasmática e habilidade para fundir-se com membranas celulares. Ademais, é possível modificar as LNPs com moléculas direcionadoras, o que possibilita uma administração mais precisa, inclusive em tecidos tumorais específicos, diminuindo os efeitos colaterais sistêmicos (Li M. et al, 2023)

Em contraste, os nanocarregadores poliméricos estão sendo desenvolvidos para oferecer maior estabilidade e liberação controlada do mRNA. Ao mesmo tempo, os sistemas baseados em peptídeos mostram grande potencial ao facilitarem a entrada nas células por meio de mecanismos como translocação direta ou endocitose mediada por receptores. Essa variedade de arquiteturas enriquece as opções para personalização terapêutica em diversas neoplasias (Yang et al, 2023).

8 PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS

Atualmente, o mRNA tem sido incrementado em diversas frentes de pesquisa da imunoterapia, no intuito de verificar sua eficácia nos diferentes tipos e estágios do tumor. Dessa maneira, os pesquisadores tem concentrado esforços para viabilizar tratamentos alternativos baseados na imunoterapia e reduzir os números alarmantes de incidência dos casos de câncer.

Infelizmente, os principais ensaios clínicos utilizando imunomoduladores foram descontinuados ou concluídos com futuro incerto, entre eles sobressaem o MEDI1191, TriMix-DC e BNT131 por demonstrarem efetividade tanto como monoterapia quanto combinados com medicamentos. O MEDI1191 baseava-se no uso de mRNA com intuito de induzir a síntese de IL-12. Já o BNT131 continha mRNAs modificados que codificam quatro citocinas imunomoduladoras: interleucina-12 de cadeia única (IL-12 sc), Interleucina-15 modificada (IL-15 sushi), fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e interferon- α (IFN- α). Com incerteza de progressão, a TriMix-DC usa células dendríticas autólogas modificadas por mRNA que sintetizam deliberadamente ligante Cluster de Diferenciação 40 (CD40L), Cluster de Diferenciação 70 (CD70) e uma forma constitutivamente ativa de receptor toll-like 4 (TLR4). De modo geral, todos eles foram considerados seguros e bastante toleráveis, porém apresentaram resultados preliminares limitados para maioria dos pacientes, corroborando com a necessidade combinação com inibidores de checkpoints, que ainda assim não houve uma melhoria tão significativa a curto prazo, diminuindo os interesses sobre essa vertente por não atender os critérios esperados e requerer ainda mais investigações para selecionar melhores combinação com medicamentos que pudessem garantir os resultados esperados.

Atualmente, os imunomoduladores protagonizando respostas imunes possuem apenas estudos pré-clínicos com novas combinações e/ou aprimoramento de sua constituição para uma atividade mais abrangente e eficiente (Carneiro et al, 2022; Jansen et al, 2021; Gao et al, 2024).

Em contrapartida, os ensaios clínicos com mRNA codificante de neoantígenos tem crescido exponencialmente com resultados promissores devido a descoberta de cada vez mais TSAs imunogênicos, demostrado no quadro 1. Dentre esses ensaios, destacam-se autogene cevumeran e intismeran autogene, ambos estudos em expansão, englobando diferentes tipos de tumores. No estudo Intismeran Autogene em pacientes com melanoma de alto risco após ressecção, constatou-se que a terapia combinada diminuiu o risco de recidiva ou óbito em aproximadamente 49% (HR ≈ 0,51; IC 95% 0,288-0,906; seguimento mediano ~34,9 meses). No grupo com combinação, a taxa de sobrevida livre de recidiva em 2,5 anos foi de 74,8%, enquanto no grupo tratado apenas com pembrolizumabe foi de 55,6%. Ademais, em comparação com o grupo controle, o risco de metástase à distância ou óbito foi reduzido em aproximadamente 62% com o uso da combinação. No estudo que envolveu o Autogene Cevumeran em pacientes com adenocarcinoma ductal de pâncreas (PDAC) após ressecção, em combinação com Atezolizumab + quimioterapia (mFOLFIRINOX), foram observadas respostas de células T CD8+ de alta magnitude. A vida média dos clones foi estimada em aproximadamente 7,7 anos, com variação de cerca de 1,5 a 100 anos. Nos respondedores, 86% dos clones por paciente mantiveram uma frequência substancial cerca de 3 anos após a vacinação. Em um breve acompanhamento, aproximadamente 8 dos 16 pacientes vacinados apresentaram uma resposta imune detectável, e alguns deles permaneceram sem recorrência por mais de três anos após a cirurgia (Weber et al, 2024; Sethna et al, 2025)

Em resumo, os resultados até agora indicam que as vacinas de mRNA que codificam neoantígenos já ultrapassaram a barreira teórica e mostram um impacto clínico mensurável, especialmente quando usadas em combinação com imunoterápicos como o anti-PD-1. A significativa diminuição do risco de recorrência em melanomas de alto risco e a indução de respostas T duradouras, mesmo em tumores altamente agressivos como o adenocarcinoma pancreático, destacam o potencial revolucionário dessa estratégia no contexto da oncologia personalizada e tem aberto portas para novas formulações. Apesar de ainda ser necessário amadurecer mais os dados em fases avançadas e expandir para populações tumorais maiores, as evidências atuais indicam que essas terapias são fortes candidatas a fazer parte do padrão de cuidado futuro, apoiando o progresso contínuo para estudos de fase 3 e ampla aplicação clínica. Existem ainda, ensaios clínicos projetados para serem padronizados como a BNT111 (FixVac) e outros pré-clínicos constituídos pela combinação de neoantígenos e imunomoduladores ambos derivados de mRNA (Wu et al, 2024; Mehta et al, 2025).

Quadro 1 –Principais ensaios clínicos em andamento com vacinas de mRNA contra o câncer

Estudo	Tipo de Câncer / População	Terapia Associada	Fase / Status do Ensaio	Referências / Observações
mRNA-4157 / V940 (Moderna + Merck)	Melanoma de alto risco após ressecção	Pembrolizumabe (anti-PD-1)	Fase 2b concluída (KEYNOTE-942, NCT03897881); Fase 3 em andamento	FDA concedeu Breakthrough Therapy Designation (2023) para uso adjuvante.
Autogene Cevumeran (BNT122 / RO7198457) (BioNTech + Genentech)	Adenocarcinoma ductal de pâncreas (PDAC) após cirurgia	Atezolizumabe + mFOLFIRINOX	Fase 1 concluída; Fase 2 em expansão para PDAC e melanoma	Vacina personalizada baseada em neoantígenos; resultados promissores de memória imunológica.
BNT116	Câncer de pulmão não-pequenas células (NSCLC) avançado/metastático	Docetaxel (quimioterapia)	Fase 1 (NCT05142189) – em andamento	Abordagem off-the-shelf (antígenos tumorais compartilhados).
mRNA-5671 (Moderna)	Tumores sólidos com mutações KRAS (NSCLC, CCR, PDAC)	Monoterapia ou com anti-PD-1	Fase 1 (NCT03948763) – em andamento	Vacina dirigida a mutações KRAS G12D, G12C, G12V e G13D.
BNT111 (FixVac)	Melanoma metastático ou não-ressecável	Cemiplimabe (anti-PD-1)	Fase 2 (NCT04526899) – em andamento	Plataforma FixVac com 4 antígenos tumorais; respostas imunes e clínicas em pacientes pré-tratados.
BNT113	Câncer de cabeça e pescoço HPV-16 positivo	Pembrolizumabe	Fase 2 (NCT04534205) – em andamento	Primeira vacina mRNA voltada para tumores HPV-positivos; combinação com checkpoint inhibitor.

Fonte: Autoria própria a partir dados de ClinicalTrials.gov

9 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, que possibilitou reunir, analisar e sintetizar resultados de pesquisa, de forma integrada e abrangente, sobre os desafios da imunoterapia de RNA mensageiro no tratamento do câncer. Essa abordagem metodológica permite uma compreensão ampliada do estado atual do conhecimento científico e das

lacunas existentes na área, além de integrar diferentes perspectivas sobre eficácia, mecanismos de ação, limitações e aplicações clínicas.

9.1 ETAPAS DA REVISÃO

A revisão foi realizada em seis etapas: (1) definição da pergunta de pesquisa e dos objetivos do estudo; (2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; (3) seleção das bases de dados e estratégias de busca; (4) triagem e seleção dos artigos com base nos títulos, resumos e, posteriormente, na leitura completa; (5) extração e análise dos dados relevantes; e (6) síntese e interpretação dos resultados à luz da literatura científica.

9.2 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa foi realizada nas bases de dados: PubMed e Science Direct. Serão utilizados descritores em português e inglês, combinados por meio de operadores booleanos (AND, OR), incluindo: “cancer vaccines”; “mRNA immunotherapy”; “tumor-specific antigens”; “tumor immunomodulators”; “mRNA vaccine” limitada; e estudos duplicados. Os estudos elegíveis atenderam todos esses critérios expostos e foram avaliados de acordo com a qualidade metodológica aplicada.

9.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Para seleção dos resultados obtidos em busca nos bancos de dados citados foi feita a leitura dos títulos e resumos, inicialmente 4.774 artigos sendo excluídos 2783 por não se adequarem nos critérios de inclusão. Em uma nova etapa de avaliação, tendo em vista a grande quantidade de artigos e o objetivo principal desta pesquisa, foram excluídos mais 1158 restando ainda 833 artigos para inclusão no estudo. Uma última avaliação foi realizada considerando a relevância dos artigos para os tópicos previamente selecionados a serem abordados no decorrer da revisão, com isso foram excluídos mais 792 artigos, refinando para 41 artigos incluídos no estudo.

Quadro 2 – Estratégia de busca e seleção de artigos

PARÂMETRO	DESCRIÇÃO
Base de dados	PubMed e Science Direct.
Chaves de busca	“cancer vaccines”; “mRNA immunotherapy”; “tumor-specific antigens”; “tumor immunomodulators”; “mRNA vaccine”.
Número de artigos identificados	4.774 artigos identificados no total (a partir dos dois bases de dados)
Período de publicação	2015 a 2025
Idiomas	Inglês e Português
Critérios de inclusão	Artigos originais e revisões publicadas entre 2015 e 2025, nos idiomas inglês e português, que abordem o uso de mRNA em imunoterapia contra o câncer, incluindo ensaios clínicos, estudos in vitro e in vivo, dados sobre eficácia, mecanismos de ação, segurança, aplicações clínicas e perspectivas futuras.
Critérios de exclusão	Estudos sobre vacinas de mRNA voltadas apenas a doenças não oncológicas; artigos sem dados relevantes de eficácia, segurança ou mecanismos de ação; resumos sem texto completo; estudos duplicados; revisões narrativas, editoriais ou relatos de caso.

Fonte: Autoria própria

10 DISCUSSÃO

Dadas informações apresentadas nessa revisão, a imunoterapia de RNA mensageiro constitui uma das inovações mais promissoras da biotecnologia no campo da oncologia, porém, seus progressos ainda se deparam com desafios significativos. Como indicado nos artigos “Cancer mRNA vaccines: Clinical application progress and challenges” e “mRNA: A promising platform for cancer immunotherapy”, a tecnologia do mRNA pode revolucionar o tratamento do câncer, especialmente ao possibilitar a personalização terapêutica com base em neoantígenos tumorais específicos. Esta característica a distingue de outras formas de imunoterapia, como os anticorpos monoclonais e as terapias com células CAR-T, ao permitir respostas mais abrangentes e adaptativas, diminuindo a probabilidade de resistência tumoral.

No entanto, os artigos “mRNA vaccines in tumor targeted therapy: mechanism, clinical application, and development trends.”, “Engineering neoantigen vaccines to improve cancer personalized immunotherapy” e “Tumor immunotherapy resistance: Revealing the mechanism of PD-1/PD-L1-mediated tumor immune escape” demonstram que os resultados dos ensaios clínicos ainda são heterogêneos, conforme do tipo de tumor, estágio da doença e características genéticas do paciente. Em várias situações, a eficácia da vacina de mRNA está fortemente relacionada à composição do microambiente tumoral (TME). Quando esse ambiente é dominado por células que suprimem o sistema imunológico, a ação das células T citotóxicas é limitada. Essa descoberta destaca a importância de estratégias combinadas, que envolvem o uso de imunomoduladores baseados em mRNA, capazes de reverter a imunossupressão local e restaurar a vigilância imunológica.

A dependência dos sistemas de entrega é outro aspecto fundamental. Apesar de as nanopartículas lipídicas (LNPs) terem demonstrado ser eficazes e seguras, aspectos como toxicidade hepática, estabilidade do RNA e direcionamento específico ainda constituem desafios significativos. Os estudos “mRNA delivery in cancer immunotherapy” e “Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery” indicam a incorporação de novas gerações de nanocarregadores poliméricos e peptídicos, capazes de melhorar a biodistribuição e diminuir reações adversas, aumentando assim a segurança clínica dessa plataforma.

Adicionalmente, a durabilidade da resposta imunológica gerada pelas vacinas de mRNA é um ponto positivo apresentado principalmente em “RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8⁺ T cells in pancreatic cancer.” e “. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma”, ensaios clínicos indicando que a imunidade pode durar por um longo período. Todavia, para confirmar a preservação dessa resposta em diversos tipos de câncer, ainda são necessários dados de longo prazo. O custo de produção é outro desafio significativo, pois envolve processos de síntese, purificação e encapsulamento altamente especializados. Isso limita o acesso generalizado a essa tecnologia nos sistemas de saúde dos países em desenvolvimento.

Dessa maneira, apesar de a imunoterapia de mRNA mostrar evidências robustas de eficácia e um perfil de segurança encorajador, sua validação clínica exige o aprimoramento dos vetores de entrega, a padronização dos protocolos terapêuticos e a expansão dos estudos clínicos multicêntricos. O progresso constante desses estudos pode tanto estabelecer o mRNA como uma ferramenta terapêutica eficaz contra o câncer quanto transformar a prática oncológica ao combinar de maneira sinérgica a precisão molecular, a biotecnologia e a imunologia.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vacinas de mRNA surgem como uma plataforma inovadora e versátil na imunoterapia oncológica, combinando a codificação de neoantígenos altamente específicos com imunomoduladores que podem reverter o estado imunossupressor do microambiente tumoral. A escolha da via de administração — seja intradérmica, subcutânea, intramuscular ou rotas mais especializadas como intranodal, intravenosa e intratumoral — é fundamental para otimizar a imunogenicidade, controlar a depuração do RNA e formar a memória imunológica, o que afeta diretamente a eficácia terapêutica. Sistemas de entrega sofisticados, como nanopartículas lipídicas e peptídicas, asseguram a proteção e estabilidade do mRNA até o local de ação, possibilitando respostas imunes específicas e duradouras.

Os ensaios clínicos mais recentes com vacinas que codificam neoantígenos mostram reduções consideráveis na recorrência do tumor e indução de respostas duradouras de células T, especialmente quando usadas em conjunto com imunoterápicos. Embora as novas pesquisas com mRNA de



imunomoduladores ainda estarem em fases pré-clínicas ou iniciais, elas apresentam um potencial complementar, expandindo e reforçando a resposta antitumoral. Esses resultados destacam o potencial promissor das vacinas de mRNA, sugerindo sua futura incorporação aos protocolos clínicos de tratamento do câncer, com segurança relativa, personalização e eficácia possivelmente superiores às terapias tradicionais. Para consolidar essa abordagem inovadora como uma estratégia central na oncologia personalizada, é fundamental dar continuidade aos estudos, focando na padronização de doses, rotas de administração e monitoramento de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

AL FAYEZ, Nojoud et al. Recent advancement in mRNA vaccine development and applications. *Pharmaceutics*, [S.I.], v. 15, n. 7, p. 1972, 2023.

CARNEIRO, Benedito A. et al. First-in-human study of MEDI1191 (mRNA encoding IL-12) plus durvalumab in patients (pts) with advanced solid tumors [abstract CT183]. *Cancer Research*, v. 82, n. 12 Suppl., p. CT183–CT183, 2022.

CUI, Jia-Wen et al. Tumor immunotherapy resistance: Revealing the mechanism of PD-1/PD-L1-mediated tumor immune escape. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 171, p. 116203, 2024..

DI MEO, Francisco et al. Mapping the cancer surface proteome in search of target antigens for immunotherapy. *Molecular Therapy*, 32(9), 2892-2904, 2024.

FU, Qiang et al. mRNA vaccines in the context of cancer treatment: from concept to application. *Journal of Translational Medicine*, [S.I.], v. 22, n. 1, p. 402, 2025.

FU, Yong; TANG, Renhong; ZHAO, Xiaofeng. Engineering cytokines for cancer immunotherapy: a systematic review. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023, artigo 1218082.

GAO, Yu et al. mRNA vaccines in tumor targeted therapy: mechanism, clinical application, and development trends. *Biomarker Research*, v. 12, art. n. 93, 2024.

GULLEY, James L. et al. Phase III trial of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v37, n13, p1051–1061; 2019.

HE, Qing et al. mRNA cancer vaccines: Advances, trends and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, [S.I.], v. 12, n. 7, p. 2969-2989; 2022.

HONG, Yichen et al. mRNA delivery in cancer immunotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 13, n. 4, p. 1348-1357, 2023.

HOU, Xucheng et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*, v. 6, n. 12, p. 1078–1094, 2021.

JOYCE, Johanna A.; FEARON, D.T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, v348, e6230, p74-80; 2015.

KENNEDY, Lucy B.; SALAMA, April K. S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: a cancer journal for clinicians*, v70. e2, p86–104; 2020.

KONG, B. et al. mRNA: A promising platform for cancer immunotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 199, art. 114993, 2023.

KONG, Shijia et al. *Mechanisms of low MHC I expression and strategies for targeting MHC I with small molecules in cancer immunotherapy*. *Cancer Letters*, v. 611, p. 217432, 2024.

KOWALSKI, Piotr S. et al. Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery. *Molecular Therapy*, v27, n4, p710–728; 2019.

LAM, Jenny K. W. et al. siRNA Versus miRNA as Therapeutics for Gene Silencing. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, v4, e252; 2015.

LI, Jiangping et al. The screening, identification, design and clinical application of tumour-specific neoantigens for TCR-T cells. *Molecular Cancer*, [S. l.], v. 22, art. 141, 2023.

LI, Hang et al. Cancer mRNA vaccines: Clinical application progress and challenges. *Cancer Letters*, v. 625/626, p. 217752, 2025.

LI, Minghui et al. mRNA delivery in cancer immunotherapy: lipid nanoparticles and beyond. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 13, n. 7, p. 2632–2653, 2023.

LIU, Rui et al. PD-1-mediated inhibition of T cell activation: Mechanisms and strategies for cancer combination immunotherapy. *Cell Insight*, v. 3, n. 2, p. 100146, 2024.

LIU, Zaoqu et al. Engineering neoantigen vaccines to improve cancer personalized immunotherapy. *International Journal of Biological Sciences*, 18(15), 5607-5623, 2025.

LV, Zhen; DAI, Yuheng. mRNA vaccines and SiRNAs targeting cancer immunotherapy: challenges and opportunities. *Discover Oncology* v16, n1265; 2025.

MAGEE, Diane E. et al. Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, v31. e1, p50–60; 2020.

MEHTA, Apoorva et al. A Review of PD-1 Inhibitors, T-VEC, mRNA Vaccines, and Other Emerging Therapies for Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 4, art. 1200, 2025.

OTT, Patrick A.; WU, Catherine J. Cancer vaccines: steering T cells down the right path to eradicate tumors. *Cancer Discovery*, v9, n4, p476–481; 2019.

PARDI, Norbert et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery* v17, p261–279; 2018..

PARK, Seohyun et al. Nanoparticle-Based Delivery Strategies for Combating Drug Resistance in Cancer Therapeutics. *Cancers*, v17, e16, n2628; 2025.

PATEL, Chirag H.; POWELL, Jonathan D. Immune Cell Metabolism and Immuno-Oncology. *Annual Review of Cancer Biology*, v. 7, p. 93-110, 2023.

RAHMAN, Md Ataur et al. A Comprehensive Review of Nanoparticle-Based Drug Delivery for Modulating PI3K/AKT/mTOR-Mediated Autophagy in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v26, e5, n1868; 2025.

SALAZAR, Ulisse et al. Protein engineering to overcome limitations of key cytokines in cancer immunotherapy: current approaches and future perspectives. *Immuno-Oncology Technology*, v. 28, 2025.

SAHIN, Ugur et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*, v. 547, p. 222–226, 2017..

SETHNA, Zachary et al. RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8⁺ T cells in pancreatic cancer. *Nature*, v639, p1042–1051; 2025.

SHEN, You-Min. Advances of mRNA vaccines in genitourinary cancers. *Reviews on Cancer*, v. 1880, p. 189427, 2025.

SILVA, Estela Vieira de Souza et al. Elucidando a imunovigilância e imunoedição tumoral: uma revisão abrangente. *Ciência Animal Brasileira*, Goiânia, v22, e68544; 2021.

WEBER, Jeffrey S. et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *The Lancet*, v. 403, n. 10443, p. 847–857, 2024.

WU, Da-Wei et al. Personalized neoantigen cancer vaccines: current progression, challenges and a bright future. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 24, art. 229, 2024.

YANG, Wenqian et al. Polymer-Based mRNA Delivery Strategies for Advanced Therapies. *Advances in Healthcare Materials*, v. 12, n. 15, e2202688, 2023.

ZHANG, A. et al. mRNA vaccine in gastrointestinal tumors: Immunomodulatory effects and immunotherapy. *BioMed Pharmacother.*, v. 166, p. 115361, 2023.

ZHANG, Zheng et al. Recent advances in mRNA delivery for cancer therapy. *Molecular Cancer*, v22, p14; 2023.

ZHAO, Yue et al. Cancer Vaccines: Antigen Selection Strategy. *Vaccines (Basel)*, v. 9, n. 2, art. 85, 2021.