


ruep

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 20, n. 59, abr./jun. 2023
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

JULIANA VEIGA DOS SANTOS DE SOUZA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

CLEIDE BARBIERI DE SOUZA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em abril de 2023.
Aprovado em setembro de 2023.*

VACINA DE mRNA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE NEOPLASIAS

RESUMO

De acordo com a OPAS, em 2018, foram contabilizados 9,8 milhões de óbitos, no mundo, em decorrência do câncer. Tal fato emite uma urgência para encontrar novas alternativas terapêuticas, assim como o desenvolvimento de vacinas de mRNA. Este trabalho tem o objetivo de apresentar uma alternativa para o tratamento de neoplasias, baseada no desenvolvimento de uma molécula de mRNA para a elaboração de vacinas. Nesta pesquisa, foi demonstrado desde o processo do desenvolvimento da molécula de mRNA; da elaboração das vacinas; sua entrega nas células in vivo; efeitos sob o sistema imunológico; e, suas vantagens e desvantagens da utilização do mRNA para elaboração da vacina. Por fim, conclui-se que a imunoterapia, utilizando a vacina de mRNA, é uma promissora alternativa para o tratamento de neoplasias, sendo seguro e eficaz.

Palavras-Chave: molécula de mrna e câncer. vacina de mrna para tratar neoplasias. desenvolvimento da molécula de mrna.

mRNA VACCINE AS A THERAPEUTIC ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF NEOPLASMS

ABSTRACT

According to PAHO, in 2018, 9.8 million deaths were accounted for worldwide as a result of cancer. This fact emits an urgency to find new therapeutic alternatives, as well as the development of mRNA vaccines. This work aims to present an alternative for the treatment of neoplasms, based on the development of an mRNA molecule for the elaboration of vaccines. In this research, it was demonstrated from the process of developing the mRNA molecule; the elaboration of vaccines; their delivery to cells in vivo; effects on the immune system; and, its advantages and disadvantages of using mRNA for vaccine development. Finally, it is concluded that immunotherapy, using the mRNA vaccine, is a promising alternative for the treatment of neoplasms, being safe and effective.

Keywords: mrna molecule and cancer. mrna vaccine to treat neoplasms. mrna molecule development.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150
Boqueirão - Santos - São Paulo
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>
revista.unilus@lusiada.br

Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

No mundo, as neoplasias foram responsáveis, em 2018, por 9,8 milhões de óbitos (OPAS, 2020). No Brasil, estão associadas a uma alta taxa de mortalidade, de acordo com estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2019, cerca de 121.686 homens e 110.344 mulheres foram a óbito em decorrência do câncer. Só no ano de 2020, foram registrados 626.030 novos casos de câncer (INCA, 2021). Além disso, estima-se que até 2030, os números de mortes relacionados com neoplasias aumentem para 2,1 milhões (OPAS, 2020).

Esses números revelam uma preocupação em encontrar novas alternativas para o tratamento do câncer já que essa doença gera um impacto negativo na vida de diversos pacientes. Apesar dos tratamentos convencionais (cirurgia, quimioterapia e radioterapia) auxiliarem a qualidade de vida dos pacientes, a resistência e recorrência de neoplasias ainda impedem que a erradicação das células cancerígenas seja bem-sucedido, de forma que limitam o tratamento a longo período (LIU et al., 2020). Além do mais, esses tratamentos são agressivos, ocasionando mal-estar ao paciente, como dor, fadiga, distúrbio do sono, ansiedade e depressão (JURADO et al., 2019).

Nesse contexto, em decorrência da pandemia da COVID-19 desencadeada pelo SARS-CoV-2, foi revelada uma urgência para encontrar alternativas terapêuticas para controlar os crescentes números de infectados; e a vacina de mRNA que estava sendo estudada desde a década de 1990 para o câncer se tornou bastante atraente, sendo considerada a primeira vacina de mRNA aprovada para o uso emergencial no combate ao vírus SARS-CoV-2, o qual obteve sucesso em desenvolvimento, aplicação e a alta taxa de resposta entre as diversas populações (HUFF; JAFFEE; ZAIDI, 2022; HWANG et al., 2021).

Com isso, a vacina utilizando o mRNA vem sendo considerada atrativa para o campo da imunoterapia, visto que são seguras, eficazes e contém rápida fabricação (WANG et al., 2021), além de não serem adicionadas ao genoma, evitando o potencial oncogênico; e atuando no citoplasma, contribuindo, assim, para uma menor possibilidade de causar efeitos colaterais (IGARASHI; SASADA, 2020). Portanto, a vacina é responsável por estimular o sistema imune do paciente, de forma que a molécula de mRNA forneça a sequência completa ou parcial de um antígeno próprio associado ao câncer, sem depender de uma identificação pré-existente do haplótipo antígeno leucocitário humano do paciente (BECK et al., 2021).

Em vista disso, o presente trabalho tem o objetivo de demonstrar o desenvolvimento da molécula de mRNA, para a elaboração de vacinas para o tratamento de neoplasias. Essa é uma estratégia científica fundamental para aprimorar o surgimento de novas alternativas terapêuticas. Para tanto, neste estudo serão apresentados tópicos onde são abordados a construção da molécula de mRNA para o desenvolvimento da vacina; os tipos de vacinas de mRNA; estratégias de entrega da molécula; as vantagens e desvantagens do mRNA; como essa vacina estimula o sistema imune no tratamento da neoplasia; e suas vias de administração.

OBJETIVO

Demonstrar o desenvolvimento da molécula do mRNA, sua elaboração de vacinas que possam ser utilizadas no tratamento de neoplasias do seu desenvolvimento até os seus efeitos sob o sistema imunológico do paciente tratado.

METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi utilizada a ferramenta de busca PubmedNCBI para pesquisa de dados no MEDLINE, como também, os bancos de dados: Scholar Google; Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Como descritores foram utilizados: Vacina de mRNA; Neoplasias; Vacinas de mRNA para tratar o câncer/neoplasia; Imunoterapia; Molécula

de mRNA; Sistema imunológico para a busca por artigos científicos e trabalhos acadêmicos nacionais e estrangeiros possibilitando ampla abordagem do assunto, demonstrando a importância do tema desta pesquisa. Como critério de inclusão, foram dadas preferências para artigos com datas de publicação dos últimos 6 anos, no entanto, se houver algum trabalho com informações relevantes que seja inferior a essa data, poderá ser utilizado. Como critérios de exclusão, não serão utilizados os artigos que foram publicados anteriormente ao ano de 2015, já que as informações contidas poderão ser classificadas como desatualizadas, visando manter a qualidade do projeto de pesquisa.

DESENVOLVIMENTO DA MOLÉCULA mRNA PARA A FABRICAÇÃO DA VACINA

A molécula de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) não tinha sua devida visibilidade pelos cientistas por ser considerada instável, isto é, por ser suscetível à uma rápida degradação por ribonucleases (MIAO; ZHANG; HUANG, 2021). No entanto, nos últimos anos, isso foi sendo otimizado pelas alterações de seus elementos, sendo a estrutura cap 5', regiões 5' e 3' não traduzidas (UTRs do inglês untranslated region) cauda poli (A) na extremidade 3' e região de codificação (ORF) como demonstra a figura 1 (LIU et al., 2022). Esses elementos são fundamentais para manter a estabilidade e para o recrutamento de fatores transcricionais do mRNA. Alterar a sequência da molécula de mRNA baseado na sua estrutura completa pode potencializar a eficácia da vacina. Porém, o produto inicial da transcrição *in vitro* de mRNA é composto por elementos indesejáveis, sendo os fragmentos curtos ocasionados por iniciação prematura ou RNA de fita dupla, em decorrência da ampliação 3' autocomplementar; e por isso, o mRNA necessita ser purificado. Esse processo é possível através das técnicas de precipitação e extração da molécula, as quais irão remover impurezas, e as metodologias que utilizam cromatografia são empregadas para separar o mRNA alvo das demais impurezas contidas neste sistema (XU et al., 2020; HEINE; JURANEK; BROSSART, 2021).

Figura 1 - Molécula de mRNA.



Fonte: Adaptado de Kwon, Suji et al (2022).

Portanto, o cap 5' tem a função de manter o transcrito do mRNA da ação das exonucleases na direção 5' - 3', que é reconhecido pelo fator de iniciação da tradução de eucarioto eIF4E, essencial na estabilidade e tradução da molécula de mRNA. Desse modo o cap 5' do mRNA apresenta o eIF4E para auxiliar o reconhecimento do ribossomo e a iniciação da tradução, prevenindo assim, a degradação do mRNA pela ligação com a enzima decapagem, que tem a função de desgastar a fita de mRNA (LIU et al., 2022). Todavia, há duas formas de empregar o capeamento de mRNA *in vitro*. Sendo a primeira, adicionando um análogo de cap regular, a estrutura m⁷ GpppG, na transcrição de mRNA; e a segunda, completar o capping de mRNA pela reação enzimática. Contudo, existe o risco do análogo de cap regular se associar inversamente à sequência de mRNA, resultando uma baixa eficiência na tradução da molécula. Para evitar que isso ocorra de fato foram desenvolvidos análogos da capa anti reversa (ARCA), a qual é modificada no carbono 2 ou 3 para garantir que os grupos metil se unam com os grupos hidroxilas no local apropriado durante o processo de transcrição (XU et al., 2020).

A cauda poli (A) é inserida na extremidade 3' do transcrito de mRNA durante a transcrição para conferir uma maior durabilidade dessa molécula, e ocorrer a tradução simultânea com a 7- metilguanossina, o qual interage com o eIF4G, que por sua vez origina o complexo 7- metilguanossina G cap eIF4E (MCNAMARA et al., 2015; KIM et al., 2021).

O 5'-UTR é uma região não codificante, que auxilia a molécula de mRNA no momento de se ligar aos ribossomos. Essa região pode ser responsável por inibir a tradução do mRNA por conter uma grande quantidade de G (guanina) e C (citocina); por esse motivo, os mRNA transcritos in vivo necessitam ser fabricados sem 5'-UTRs enriquecidos com GC. Entretanto, o 3'-UTR maior em comprimento pode determinar uma meia-vida menor e uma tradução mais eficaz ao mRNA (WANG et al., 2022). Além do mais, a presença exagerada de GU ou AU pode contribuir para o decaimento rápido do mRNA transcrito in vivo, sendo necessário a adição da beta-globina na região 3' não traduzida para melhorar a estabilidade ao mRNA, e a expressão do antígeno (HUFF; JAFFEE; ZAIDI, 2022).

A ORF é uma região do mRNA responsável por codificar sequências do antígeno desejado, o qual será traduzido em proteínas quando o mRNA percorrer para o citoplasma da célula. Esse antígeno expresso passará por uma modificação pós-traducional e será dobrado para formar uma proteína funcional, e o mRNA residual será degradado para diminuir a potencial toxicidade. O aumento de GC nessa região pode melhorar a estabilidade, facilitando a tradução do mRNA; isso ocorre através da otimização de códons de ORF e a redução de uridina. Curiosamente, os códons raros são constantemente alterados por códons que contenham uma maior afilência de tRNA para elevar a taxa de tradução (DUAN et al., 2022).

Contudo, ainda existe a possibilidade de modificar a estrutura secundária do RNA, modificando a sequência primária (deixar mais claro o que é estrutura secundária sequência primária de um RNA. No entanto, pode ocorrer alterações realizadas na sequência primária, remodelando a utilização do códon, implicando determinadas consequências que possam ser concedidos apenas na estrutura do mRNA. Como alternativa para afetar somente a estrutura secundária sem remodelar os códons, é adicionar nucleotídeos modificados que preservam as mesmas relações de pareamento de bases estabelecidas por Watson e Crick, como é o caso da pseudouridina com a uridina; todavia, esses nucleotídeos modificados podem equilibrar ou desequilibrar os pares de bases, sendo assim a estrutura íntegra do mRNA (MAUGER et al., 2019).

VACINAS de mRNA

A vacina de mRNA se refere ao tipo de vacina que irá fornecer uma molécula de mRNA codificante de uma proteína de antígeno (KIM et al., 2021). Desse modo, a molécula de mRNA é dividida em duas categorias: não replicantes e autoamplificadores; sendo o mRNA não replicante utilizado para a produção de vacinas contra neoplasias, que codifica somente os antígenos desejados; e o mRNA autoamplificador é responsável por codificar a maquinaria de replicação do vírus, indicada para doenças infecciosas (HEINE; JURANEK; BROSSART, 2021).

Diante disso, a vacina de mRNA autoamplificador é desenvolvida a partir dos genomas de vírus de RNA com fita simples, como por exemplo, o alfavírus. A produção desse replicon viral empregando o alfavírus codificado pelo mRNA, resulta em células traduzidas capazes de reproduzir variadas cópias do mRNA do antígeno (KNEZEVIC et al., 2021). No entanto, a vacina que utiliza o mRNA não replicante, além de codificar os antígenos de interesse, possui regiões 5' e 3' UTR (PARDI et al., 2018); há também limitações de tamanho para inserção, principalmente em caso em que é necessário a utilização de vários epítopos para a vacina (JAHANAFROOZ et al., 2020).

Portanto, a imunoterapia baseada na vacina não replicante de mRNA pode ser subdividida principalmente em duas classes: a primeira classe utiliza a injeção direta da molécula de mRNA elaborada com as células apresentadoras de antígenos como elementos de entrega em células-alvo; em um ensaio clínico de fase 1B, essa categoria resultou na codificação do antígeno associado ao melanoma, o qual foi visto como seguro e eficaz em virtude de ter estimulado as respostas dos linfócitos TCD8+ e TCD4+ em pacientes com melanoma. A segunda classe requer os linfócitos T quiméricas de receptores de antígenos.

os quais reconhecem as células tumorais-alvo e a degeneram. Esse subtipo de imunoterapia tem sido estudado para pacientes com glioblastoma, leucemia, neoplasia de cólon, células renais e melanoma. Nesse caso, houve um estudo que analisava os camundongos que possuíam células de leucemia marcadas com CD19 em relação aos linfócitos T eletroporados com mRNA que codifica o anti-CD19 de receptores de antígenos com o intuito de demonstrar a cura, os quais atestavam a eficácia e segurança (GAO et al., 2021).

Apesar disso, para manusear o mRNA transcrito *in vitro* para o desenvolvimento da vacina é necessário selecionar antígenos, síntese de molde de DNA linear, transcrito *in vivo* e etapas de purificação da molécula de mRNA (KWON et al., 2022).

ESTRATÉGIAS DE ENTREGA DO mRNA

A vacina de mRNA contra o câncer faz parte da terapia genética que tem como objetivo aumentar e reativar uma possível resposta imunológica do corpo, tendo como principal alvo as células T inativas no microambiente tumoral, recrutando as células dendríticas (DC), fornecendo aos linfócitos T o domínio de serem antígenos tumorais específicos. Por essa razão, é de suma importância ter uma entrega eficiente dessas vacinas (ORZETTI et al., 2022), e para que isso ocorra, é necessário que a molécula de mRNA atravesse a dupla camada fosfolipídica, chegando ao citoplasma, onde será traduzida em proteína (MARQUES, 2020).

Existem as abordagens de entrega *in vivo*, onde o mRNA é administrado diretamente aos tecidos do corpo, e a entrega *ex vivo*, baseada na introdução de células apresentadoras de antígenos autólogas separadas fora do corpo, os quais são carregadas e devolvidas ao corpo (JAHANAFROOZ et al., 2020).

Contudo, há várias estratégias de entrega do mRNA para as células, como a injeção de mRNA nu, que codifica o antígeno de interesse, sem necessitar de uma molécula para o transporte até o citoplasma da célula, tendo como desvantagem a meia vida curta em relação a suscetível degradação por RNases, e como vantagem o rápido preparo e o armazenamento por um longo período, tornando-o econômico. O mRNA correlacionado com peptídeo catiônico, a protamina, proteína abundante em resíduos de arginina e lisina, que contêm cargas positivas, possibilita a formação de conjuntos com a molécula de mRNA, carregada negativamente. A utilização do peptídeo catiônico tem o propósito de elevar a estabilidade do mRNA, aumentando, portanto, a expressão do antígeno, estimulando o sistema imunológico a ativar linfócitos B, monócitos e células natural killer (MARQUES, 2020; RAMACHANDRAN; SATAPATHY; DUTTA, 2022).

Além disso, a manipulação das células dendríticas faz parte da estratégia de entrega *ex vivo*; já que é utilizado o método de eletroporação para abrir poros provisórios nas membranas celulares, que permitem a passagem do mRNA na célula, o qual é codificado a um antígeno tumoral conhecido, ou o RNA pode ser isolado de tumores do próprio paciente a ser tratado (a partir da biópsia). Com base nessa identificação, as células mononucleares contidas no sangue periférico do paciente são manipuladas para isolar monócitos (os quais são marcados com CD14+), gerando DCs imaturas. O RNA, é então, transfectado nas DCs imaturas, onde são ativadas e maturadas nas DCs *ex vivo* e reinfundidas no paciente (SULLENGER; NAIR, 2016; JAHANAFROOZ et al., 2020; WEI; HUI, 2022). Porém, essa estratégia contém um longo período de produção devido ao cultivo das DCs, sendo inviável quando há uma urgência no tratamento do paciente (RAMACHANDRAN; SATAPATHY; DUTTA, 2022).

Entretanto, o uso de nanopartículas à base de lipídios para entrega do mRNA é algo bastante vantajoso, já que essa molécula pode ser protegida pelas ações biológicas adversas, além de possuir carga positiva (VAN HOECKE et al., 2021). Desse modo, a nanopartícula à base de lipídios possibilita o seu escape da fagocitação pelo sistema fagocitário mononuclear, e aumenta o tempo de circulação, fazendo com que essas nanopartículas direcionem as áreas do tumor de forma eficaz através do efeito de

permeabilidade e retenção aprimorado. Com isso, os efeitos colaterais que possam ocorrer para os tecidos normais são reduzidos (ZHANG et al., 2022).

Conforme, um estudo que utilizou as nanopartículas lipídicas em camundongos, que apresentavam melanoma B16F10 em estágio agressivo, demonstrou estimular linfócitos TCD8 em dose única, além de diminuir o tumor e aumentar a sobrevivência dos camundongos que participaram desse tratamento (OBERLI et al., 2016). Outra pesquisa que também avaliou a vacina de nanopartícula lipídica como monoterapia em pacientes com tumores sólidos, os quais foram ressecados por completo, obtiveram como resposta a indução de linfócitos T neoantígenos características, sem reações adversas graves; foi demonstrado que 12 dos 13 pacientes recrutados para o estudo, prosseguiram livres de neoplasias, sendo acompanhados durante um período de 8 meses (LORENTZEN et al., 2022).

A princípio os antígenos tumorais podem ser classificados em antígenos associados diretamente ao tumor e os expressos por células neoplásicas e pelo tecido saudável; e neoantígenos, expressos exclusivamente na lesão neoplásica (TAY et al., 2021). Os neoantígenos possuem a propriedade de serem imunogênicos, e consequentemente ativam linfócitos TCD4 e TCD8 para gerarem uma resposta imunológica, sendo considerado um alvo promissor para imunoterapia tumoral. Em virtude disso, a tecnologia de bioinformática pode ser utilizada com o objetivo de identificar e prever *in silico* a afinidade dos neoantígenos, por arranjos distintos de algoritmos, para os principais complexos de histocompatibilidade (MHC) ou a imunogenicidade dos neoantígenos, o qual pode ser baseado no sequenciamento de exoma completo, exame genético responsável por identificar mutações nos éxons (PENG et al., 2019). Segundo, He et al. (2022) as vacinas de mRNA contra neoplasias tendem ir em direção à individualização e exatidão, visando o desenvolvimento de vacinas que utilizam múltiplos neoantígenos.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA UTILIZAÇÃO DO mRNA PARA A ELABORAÇÃO DA VACINA

As vacinas de mRNA possuem os antígenos associados a tumores como alvo, e atuam em uma resposta terapêutica crônica, em consequência à memória imunológica do paciente, fornecendo um tratamento personalizado e eficaz (MIAO; ZHANG; HUANG, 2021). Ou seja, promovem o desenvolvimento de imunidade específica ao antígeno formado de acordo com o paciente em questão, tendo como resultado a redução dos efeitos colaterais (KIM et al., 2021). Nesse contexto, a diminuição dos efeitos adversos ocorre pelo fato da molécula de mRNA não ter necessidade de ser integrada ao genoma, evitando possíveis efeitos oncogênicos (IGARASHI; SASADA, 2020).

Essa classe terapêutica tem a propriedade de ser personalizada para cada paciente, uma vez que atuam naqueles indivíduos com aquele determinado perfil genético e mutações específicas. Pois essas alterações nos perfis genéticos, responsáveis pelas mutações em proteínas ou receptores que estão comprometidos na sobrevivência e no aumento celular são essenciais para o desenvolvimento do tumor (ORZETTI et al., 2022).

Além dessas vantagens, estas vacinas possuem um desenvolvimento rápido, eficaz e econômico (DAMASE et al., 2021). Por serem capazes de codificar simultaneamente vários antígenos, sendo responsáveis por induzir imunidade humoral e celular mais abrangente, diminuindo assim, resistência às vacinas contra neoplasias (LIU et al., 2022).

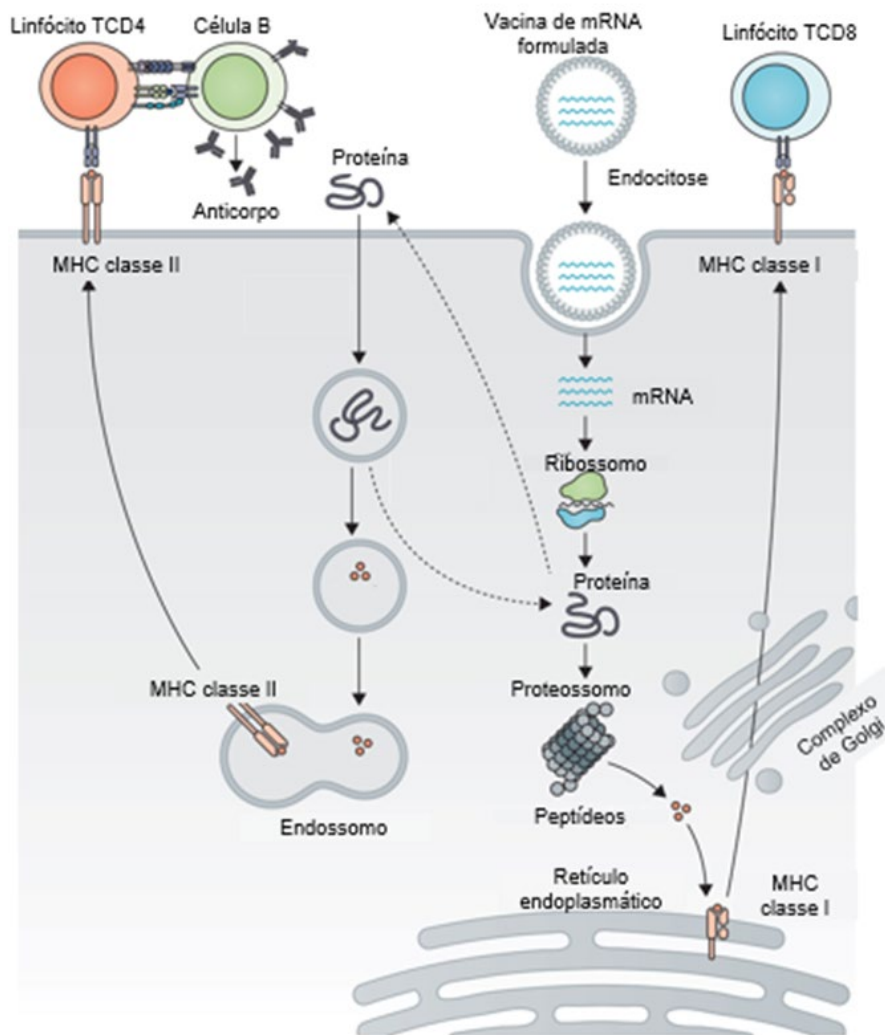
No entanto, pelo mRNA ser uma macromolécula aniônica, há uma dificuldade de fazer o mesmo, entrar nas células, devido à repulsão eletrostática presente na membrana celular, e a molécula de mRNA tende a ser degradada com facilidade no meio extracelular, por consequência de numerosas ribonucleases, visto como uma desvantagem (KIM et al., 2021).

MECANISMO DE AÇÃO DA VACINA DE mRNA E A VIA DE ADMINISTRAÇÃO

As vacinas de mRNA são compostas por ácido ribonucleico que codificam antígenos, formulados com base em determinada estratégia de entrega, o qual é

transportado diretamente para a célula hospedeira. Como o mRNA tem o objetivo de estimular a produção de antígenos através das células; essas vacinas desencadeiam as respostas imunológicas celulares e humorais por meio dos antígenos, que induzem uma resposta dos linfócitos TCD8 contra antígenos de origem tumoral que irão inibir ou reduzir o crescimento de tumores, como apresenta a figura 2. No entanto, essas vacinas geralmente são aplicadas quando o tumor atingiu um tamanho considerado razoável para o tratamento ou quando houve metástase (POVEDA et al., 2019; HEINE; JURANEK; BROSSART, 2021).

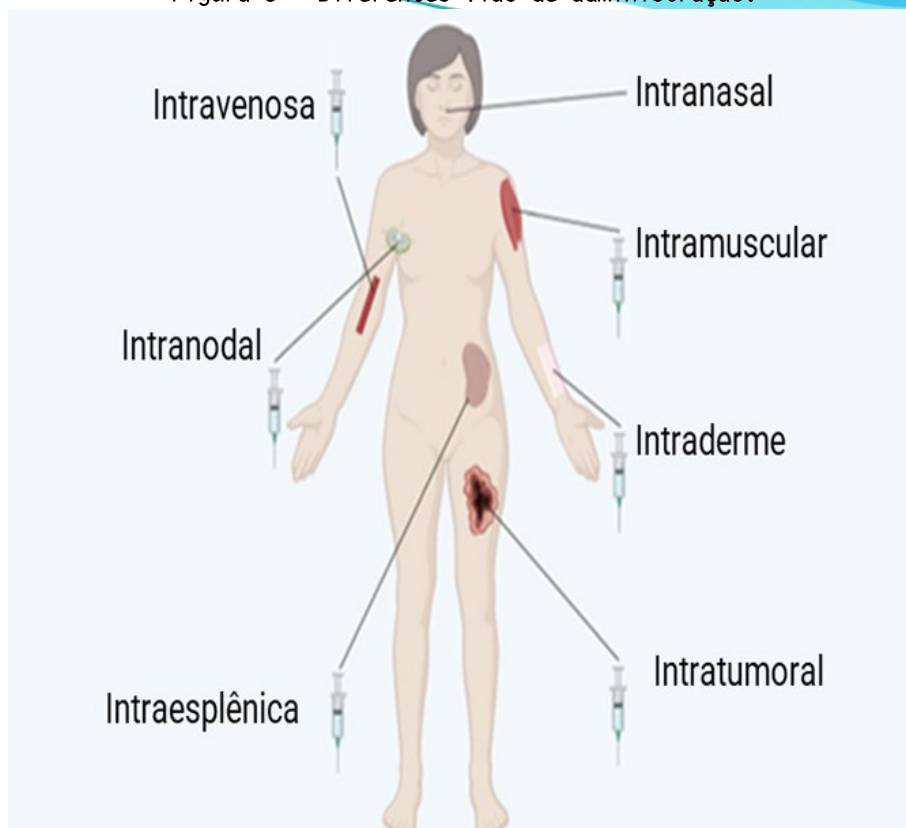
Figura 2 - Mecanismo de ação do mRNA.



Fonte: Adaptado de Lorentzen et al (2022).

Com isso, a via de administração é de suma importância na determinação da eficácia da vacina de mRNA (KOWALZIK et al., 2021). Há uma vasta variedade nas vias de entrega, podendo incluir a via subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intralinfática e injeção intanodal, como mostra a figura 3 (JAHANAFROOZ et al., 2020).

Figura 3 - Diferentes vias de administração.



Fonte: Adaptado de Heine; Juranek; Brossart (2021).

Para induzir de forma eficiente as respostas imunes adaptativas, a escolha da via de administração (sendo intradérmica, subcutânea ou intramuscular) é de extrema relevância para demonstrar os antígenos as células apresentadoras de antígenos (APC), em especial as células dendríticas, pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I (aos linfócitos TCD8) ou II (linfócito TCD4). Essas formas de administração exercem contato com os vasos linfáticos, gerando um aumento da vacina aos linfonodos (LIU et al., 2020; KIM et al., 2021; HEINE; JURANEK; BROSSART, 2021). Com isso, um estudo apresentou melhora na sobrevida de pacientes com glioblastoma que utilizaram a vacina de mRNA cerreada com DC pela via intradérmica, aumentando, conseqüentemente, a migração de DC para os linfonodos SULLENGER; NAIR, 2016).

Mas, todavia, vale ressaltar que os efeitos adversos resultantes da injeção administrada pela via intramuscular são mais leves, comparado com as vias intradérmica e subcutânea. A absorção na área subcutânea é mais prolongada, facilitando a degradação da vacina de mRNA, e a injeção por via intradérmica, além de ser aplicada em menor volume, possui a formação de edema local, dor, eritema e prurido na região onde é aplicada a vacina (ZENG; ZHANG; WALKER; DONG, 2020).

Já a administração intravenosa contém uma ampla biodisponibilidade pela corrente sanguínea, podendo ser considerada como desvantagem em relação aos efeitos colaterais, já que ocorre na forma sistêmica. Porém, essa via é responsável por ter o fígado como órgão alvo, com o objetivo de produzir proteínas imunológicas para neutralizar as células cancerígenas, ao passo que produz anticorpos (KIM et al., 2021).

A vacina intranodal que visa os órgãos linfóides secundários, como o baço; é uma forma considerada eficiente, visto que as APCs presentes nos órgãos linfóides internalizam a molécula de mRNA injetada. No entanto, a vacina administrada por essa via necessita do auxílio da ultrassonografia, o que a torna inviável durante a rotina médica (ZENG; ZHANG; WALKER; DONG, 2020).

DISCUSSÃO

De acordo com Gao et al., (2021) algumas pesquisas in vitro relatam que a pseudouridina pode executar um papel primordial na regulação da tradução, pois a sua presença altera a atividade dos ribossomos na tradução devido à estrutura secundária de mRNA, auxiliada pela ligação do hidrogênio a pseudouridina, igual ao aumento de GC. Porém, outros estudos revelam que esses resultados podem não ser fidedignos já que cada organismo reage de uma forma, como ocorre no sistema de reticulócitos presentes nos coelhos, onde a alteração da uridina por pseudouridina na molécula de mRNA sintético proporciona a tradução, à medida que nos sistemas de E.coli, a pseudouridina é moderadamente reprimida, bloqueando, conseqüentemente a tradução.

Durante o desenvolvimento da molécula de mRNA, XU et al. (2020) cita a importância da ARCA para a etapa de transcrição; no entanto, conforme DUAN et al., (2022), a ARCA pode resultar no decapeamento da molécula de mRNA, expondo uma baixa eficiência no capeamento, comparado com o método enzimático (que possui cerca de 100%). Como solução, é descrito o CleanCap, novo análogo de cap cotranscricional, em que fornece uma composição de cap não modificada, tendo uma maior eficiência.

Outro ponto a ser discutido, é o processo de preparação do mRNA, o qual é considerado rápido e econômico. Segundo He et al. (2022), pode demorar cerca de 3 semanas para o seu manuseio, entretanto, no caso dos neoantígenos tumorais, o processo de triagem e identificação pode levar um longo período, tornando-a inacessível; e a condição dos pacientes podem ser alteradas no decorrer do manuseio da vacina, ocasionando em perdas para os pesquisadores perante a ocasião ideal do tratamento para os pacientes, já que afetam exclusivamente a eficácia clínica. Contudo, as técnicas da biologia molecular e da bioinformática podem auxiliar na velocidade do desenvolvimento da vacina, resultando no seu produto final em aproximadamente 160 dias.

Portanto, a vacina de mRNA tem sido demonstrada como o tratamento do futuro para o câncer, já que há inúmeros estudos comprovando a sua eficácia, apresentando variadas opções de métodos de entrega para a sua devida ação no paciente. A aprovação da primeira vacina de mRNA pela FDA durante a COVID-19 aumentou as esperanças dos pesquisadores que estudavam há anos a molécula de mRNA para a formulação de uma vacina, seja para o uso em neoplasias ou para infecção viral.

CONCLUSÃO

A vacina de mRNA tem tido sua devida visibilidade perante uma ampla aplicabilidade no campo farmacêutico, principalmente após a comprovação da sua eficácia durante a pandemia da COVID-19. O uso da molécula de ácido ribonucleico visa a estimulação do sistema imunológico do paciente a partir da apresentação de antígenos tumorais sendo considerado um método seguro, eficaz e com menores efeitos colaterais para o tratamento de neoplasias.

REFERÊNCIAS

BECK, Jan D. et al. mRNA therapeutics in cancer immunotherapy. *Molecular Cancer*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-24, 15 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-021-01348-0>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8047518/pdf/12943_2021_Article_1348.pdf. Acesso em: 30 abr. 2022.

DAMASE, Tulsi Ram et al. The Limitless Future of RNA Therapeutics. *Frontiers In Bioengineering And Biotechnology*, [S.L.], v.9, p. 1-24, 18 mar. 2021. *Frontiers Media AS*. <http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8012680/pdf/fbioe-09-628137.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2022.

DUAN, Li-Juan et al. Potentialities and Challenges of mRNA Vaccine in Cancer Immunotherapy. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 13, p. 1-7, 26 maio 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9196868/pdf/fimmu-13-923647.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2022.

GAO, Minsong et al. Synthetic modified messenger RNA for therapeutic applications. *Acta Biomaterialia*, [S.L.], v. 131, p. 1-15, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.020>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198544/pdf/main.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2022.

GAO, Minsong; ZHANG, Qingyi; FENG, Xin-Hua; LIU, Jianzhao. Synthetic modified messenger RNA for therapeutic applications. *Acta Biomaterialia*, [S.L.], v. 131, p. 1-15, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.020>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198544/pdf/main.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2022.

HE, Qing et al. MRNA cancer vaccines: advances, trends and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 2969-2989, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2022.03.011>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942458/pdf/main.pdf>. Acesso em: 3 dez. 2022.

HEINE, Annkristin; JURANEK, Stefan; BROSSART, Peter. Clinical and immunological effects of mRNA vaccines in malignant diseases. *Molecular Cancer*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-20, 15 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-021-01339-1>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957288/pdf/12943_2021_Article_1339.pdf. Acesso em: 22 mar. 2022.

HUFF, Amanda L.; JAFFEE, Elizabeth M.; ZAIDI, Neeha. Messenger RNA vaccines for cancer immunotherapy: progress promotes promise. *Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 132, n. 6, p. 1-12, 15 mar. 2022. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci156211>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920340/pdf/jci-132-156211.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2022.

HWANG, Joyce K. et al. COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *Journal Of Hematology & Oncology*, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-11, 27 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-021-01046-w>. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13045-021-01046-w.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2022.

IGARASHI, Yuka; SASADA, Tetsuro. Cancer Vaccines: toward the next breakthrough in cancer immunotherapy. *Journal Of Immunology Research*, [S.L.], v. 2020, p. 1-13, 17 nov. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/5825401>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685825/>. Acesso em: 07 mar. 2022.

Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas de câncer. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 29 abr. 2022.

- JAHANAFROOZ, Zohreh et al. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. *Drug Discovery Today*, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 552-560, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2019.12.003>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080609/pdf/nihms-1547139.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2022.
- JURADO, Sonia Regina et al. Sintomas depressivos em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia e radioterapia: uma revisão integrativa. *Nursing (São Paulo)*, [S.L.], v. 22, n. 253, p. 2967-2972, 1 jun. 2019. MPM Comunicacao. <http://dx.doi.org/10.36489/nursing.2019v22i253p2967-2972>. Disponível em: <http://revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/revistanursing/article/view/340/324>. Acesso em: 16 maio 2022.
- KIM, Jeonghwan et al. Self-assembled mRNA vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [S.L.], v. 170, p. 83-112, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.014>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837307/pdf/main.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2022.
- KNEZEVIC, Ivana et al. Development of mRNA Vaccines: scientific and regulatory issues. *Vaccines*, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 81-91, 23 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9020081>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7910833/pdf/vaccines-09-00081.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2022.
- KOWALZIK, Frank et al. MRNA-Based Vaccines. *Vaccines*, [S.L.], v. 9, n. 4, p.390, 15 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9040390>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8103517/pdf/vaccines-09-00390.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2022.
- KWON, Suji et al. MRNA vaccines: the most recent clinical applications of synthetic mrna. *Archives Of Pharmacal Research*, [S.L.], p. 1-18, 15 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-022-01381-7>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012156/pdf/12272_2022_Article_1381.pdf. Acesso em: 01 maio 2022.
- LIU, Jian et al. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *Journal Of Hematology & Oncology*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-26, 18 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-022-01247-x>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931585/pdf/13045_2022_Article_1247.pdf. Acesso em: 07 mar. 2022.
- LIU, Jingjing et al. Nanoparticle cancer vaccines: design considerations and recent advances. *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, [S.L.], v.15, n. 5, p. 576-590, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2019.10.006>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7610208/pdf/main.pdf>. Acesso em: 04 maio 2022.
- LORENTZEN, Cathrine Lund et al. Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment. *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 23, n. 10, p. 450-458, out. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00372-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00372-2). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1470-2045%2822%2900372-2>. Acesso em: 29 dez. 2022.

MARQUES, Joana Henriques de Sousa Costa. MRNA: Nova Terapia No Tratamento do Cancro. 2020. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/93114/1/Monografia%20JCM%202020.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2022.

MAUGER, David M. et al. mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 116, n. 48, p. 24075-24083, 11 nov. 2019. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1908052116>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883848/pdf/pnas.201908052.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2022.

MCNAMARA, Megan A. et al. RNA-Based Vaccines in Cancer Immunotherapy. *Journal Of Immunology Research*, [S.L.], v. 2015, p. 1-9, nov. 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/794528>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668311/pdf/JIR2015-794528.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2022.

MIAO, Lei; ZHANG, Yu; HUANG, Leaf. MRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Molecular Cancer*, [S.L.], v. 20, n. 1, fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-021-01335-5>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8047518/pdf/12943_2021_Article_1348.pdf. Acesso em: 07 mar. 2022.

OBERLI, Matthias A. et al. Lipid Nanoparticle Assisted mRNA Delivery for Potent Cancer Immunotherapy. *Nano Letters*, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 1326-1335, 5 dez. 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03329>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5523404/pdf/nihms879951.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2022.

Organização Pan-Americana da Saúde. Câncer. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 29 abr. 2022.

ORZETTI, Sabrina et al. Genetic Therapy and Molecular Targeted Therapy in Oncology: safety, pharmacovigilance, and perspectives for research and clinical practice. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v.23, n. 6, p. 3012-3038, 10 mar. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23063012>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8951339/pdf/ijms-23-03012.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2022.

PARDI, Norbert et al. MRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 261-279, 12 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.243>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906799/pdf/nihms955599.pdf>. Acesso em: 01 maio 2022.

PENG, Miao et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Molecular Cancer*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-14, 23 ago.2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-019-1055-6>. Disponível em: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12943-019-1055-6.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2022.

POVEDA, Cristina et al. Establishing Preferred Product Characterization for the Evaluation of RNA Vaccine Antigens. *Vaccines*, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 131-145, 27 set. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines7040131>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963847/pdf/vaccines-07-00131.pdf>. Acesso em: 3 dez. 2022.

RAMACHANDRAN, Sivakumar; SATAPATHY, Soumya Ranjan; DUTTA, Tathagata. Delivery Strategies for mRNA Vaccines. *Pharmaceutical Medicine*, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 11-20, 30 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40290-021-00417-5>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8801198/pdf/40290_2021_Article_417.pdf. Acesso em: 10 nov. 2022.

TAY, Ban Qi et al. Evolution of Cancer Vaccines—Challenges, Achievements, and Future Directions. *Vaccines*, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 535, 20 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9050535>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160852/pdf/vaccines-09-00535.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2022.

VAN HOECKE, Lien et al. mRNA in cancer immunotherapy: beyond a source of antigen. *Molecular Cancer*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-14, 3 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-021-01329-3>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7926200/pdf/12943_2021_Article_1329.pdf. Acesso em: 01 maio 2022.

WANG, Yang et al. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. *Molecular Cancer*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-23, 16 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-021-01311-z>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884263/pdf/12943_2021_Article_1311.pdf. Acesso em: 29 abr. 2022.

WANG, Yusi et al. Nonviral Delivery Systems of mRNA Vaccines for Cancer Gene Therapy. *Pharmaceutics*, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 512-542, 25 fev. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14030512>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8949480/pdf/pharmaceutics-14-00512.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2022.

WEI, Jiao; HUI, Ai-Min. The paradigm shift in treatment from COVID-19 to oncology with mRNA vaccines. *Cancer Treatment Reviews*, [S.L.], v. 107, p. 102405-102420, jun. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102405>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9068246/pdf/main.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2022.

XU, Shuqin et al. mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 18, p. 6582-6617, 9 set. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21186582>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554980/pdf/ijms-21-06582.pdf>. Acesso em: 20 maio 2022.

ZHANG, Chi et al. Modification of Lipid-Based Nanoparticles: an efficient delivery system for nucleic acid-based immunotherapy. *Molecules*, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1943-0, 17 mar. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27061943>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/6/1943/htm>. Acesso em: 01 maio 2022.