



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

ANA LUIZA MARQUES DE MIRANDA SILVA
ANA PAULA SALES DE ARAÚJO

**A PRODUÇÃO DE VACINAS DE RNA MENSAGEIRO NA PANDEMIA DE COVID-
19: ADVENTO DE NOVAS APLICAÇÕES EM TRATAMENTOS DE SAÚDE**

BELÉM-PA
2023

ANA LUIZA MARQUES DE MIRANDA SILVA
ANA PAULA SALES DE ARAÚJO

A PRODUÇÃO DE VACINAS DE RNA MENSAGEIRO NA PANDEMIA DE COVID-19: ADVENTO DE NOVAS APLICAÇÕES EM TRATAMENTOS DE SAÚDE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ciane Martins de Oliveira.

BELÉM-PA
2023

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Silva, Ana Luiza Marques de Miranda.

A produção de vacinas de RNA mensageiro na pandemia de COVID-19: advento de novas aplicações em tratamentos de saúde / Ana Luiza Marques de Miranda Silva, Ana Paula Sales de Araújo; orientadora Ciane Martins de Oliveira. – 2023.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, 2023.

1. Vacinas. 2. COVID-19 (Doença). 3. Doenças infecciosas – Prevenção. I. Araújo, Ana Paula Sales de. II. Oliveira, Ciane Martins de, orient. III. Título.

CDD 23º ed. 615.372

ANA LUIZA MARQUES DE MIRANDA SILVA
ANA PAULA SALES DE ARAÚJO

A PRODUÇÃO DE VACINAS DE RNA MENSAGEIRO NA PANDEMIA DE COVID-19: ADVENTO DE NOVAS APLICAÇÕES EM TRATAMENTOS DE SAÚDE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Aprovado em:

Prof^a. Dr^a. Ciane Martins de Oliveira

Prof^a. Msc. Irma Cecília Douglas Paes Barreto

Prof. Dr. Jackson Cordeiro Lima

BELÉM-PA
2023

RESUMO

As vacinas modernas desenvolvidas a partir da tecnologia de RNA mensageiro (RNAm) são formulações altamente precisas e projetadas para estimular a produção de uma variedade de propriedades antigênicas no usuário, a fim de ativar a imunidade adaptativa. Isso possibilita o uso de tal tecnologia na pesquisa de vacinas contra diversas doenças infecciosas, como hepatite C, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), malária, tuberculose, além de doenças crônicas, como alguns tipos de câncer. Tais vacinas foram uma alternativa eficiente no combate à COVID-19 e apresentam características marcantes, como a versatilidade de suas aplicações e a capacidade de codificar e expressar praticamente qualquer tipo de proteína. Assim, este trabalho justifica-se pela necessidade de se conhecer as potenciais aplicações desta tecnologia na prática clínica e na procura de soluções alternativas eficazes no combate às doenças infecciosas e crônicas. Foi realizado uma revisão sistemática de literatura que incluiu textos em língua portuguesa ou inglesa de 2019 até os dias atuais e textos originais publicados antes de 2019, buscados em bases de dados como *Science Direct*, *U.S National Library of Medicine*, *Scielo*, *Pubmed* e Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Ao término do estudo, foi possível compreender a amplitude de aplicações que a tecnologia de RNAm pode trazer para a medicina, bem como influenciar o prognóstico de diversas doenças. Embora os dados sejam promissores, é importante continuar monitorando e avaliando cuidadosamente os efeitos adversos a longo prazo da tecnologia de RNAm em estudos em larga escala, visto que segurança e eficácia em humanos são questões cruciais que devem ser abordadas antes de uma ampla aplicação clínica da tecnologia de RNAm.

Palavras-chave: RNA Mensageiro. Tecnologias de Vacinas. COVID-19. Aplicações.

ABSTRACT

Modern vaccines developed using messenger RNA (mRNA) technology are highly accurate formulations designed to stimulate the production of a variety of antigenic properties in the user in order to activate adaptive immunity. This enables the use of such technology in the research of vaccines against several infectious diseases, such as hepatitis C, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), malaria, tuberculosis, in addition to chronic diseases, such as some types of cancer. Such vaccines were an efficient alternative in the fight against COVID-19 and have remarkable characteristics, such as the versatility of their applications and the ability to encode and express virtually any type of protein. Like this, this work is justified by the need to know the potential applications of this technology in clinical practice and in the search for effective alternative solutions in the fight against infectious and chronic diseases. A systematic literature review was carried out, including texts in portuguese or english from 2019 to the present day and original texts published before 2019, searched in databases such as *Science Direct*, *US National Library of Medicine*, *Scielo*, *Pubmed* and *National Institute of Industrial Property*. At the end of the study, it was possible to understand the range of applications that mRNA technology can bring to medicine, as well as influence the prognosis of various diseases. While the data are promising, it is important to continue to carefully monitor and evaluate the long-term adverse effects of mRNA technology in large-scale studies, as safety and efficacy in humans are crucial issues that must be addressed prior to widespread clinical application of the mRNA technology.

Keywords: Messenger RNA. Vaccine technology. COVID-19. Applications.

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

COVID-19: Doença do Coronavírus 2019.

DENV: Vírus da Dengue.

DNA: cido Desoxirribonucleico.

EAE: Encefalomielite Autoimune Experimental.

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

IAVI: Iniciativa Internacional de Vacinao para AIDS.

INPI: Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

IVT: Transcrio *In Vitro*.

OMS: Organizao Mundial da Saúde.

RNAm: cido Ribonucleico Mensageiro.

RNAm-NSs: Nanoesferas Automontadas de RNA mensageiro.

RNAm-LNP: Nanopartícula Lipídica com RNA mensageiro conjugado.

SARS-CoV-2: Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave.

ZIKV: Vírus Zika.

SÚMARIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 Geral.....	9
2.2 Específicos.....	9
3 METODOLOGIA.....	10
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
4.1 Tecnologia de RNA mensageiro.....	11
4.2 Aplicações da tecnologia de RNA mensageiro.....	12
4.2.1 Vacina contra o vírus Influenza.....	12
4.2.2 Vacina contra o vírus Zika.....	13
4.2.3 Vacina contra o vírus da Imunodeficiência Humana.....	14
4.2.4 Vacina contra o vírus da Dengue.....	15
4.2.5 Vacina contra o vírus da raiva.....	15
4.2.6 Vacina contra o câncer.....	16
4.2.7 Aplicações em dermatologia.....	17
5 RESULTADOS.....	17
6 DISCUSSÃO.....	22
7 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A vacinação representa marco indelével na revolução da saúde humana. Seu advento proporcionou a prevenção de doenças infectocontagiosas que, anteriormente, eram responsáveis por grande parte da mortalidade populacional^{1,2}. Sua origem remonta ao processo denominado Mitridatismo, que consiste na utilização de doses crescentes e não letais de veneno com o intuito de gerar imunidade a elevadas doses^{3,4}. O funcionamento das vacinas segue a mesma premissa: o sistema imune é exposto a um antígeno pertencente ao patógeno, estimulando assim a memória imunológica e diminuindo as chances de uma infecção futura quando exposto, de fato, ao agente^{1,2,5}.

A tecnologia de vacinas avançou significativamente desde as tentativas iniciais realizadas por Edward Jenner nos séculos XVIII e XIX para induzir imunidade à varíola, pela utilização de secreções coletadas de lesões de pele de indivíduos contaminados^{1,6,7}. As vacinas modernas são formulações altamente precisas e cuidadosamente projetadas, que utilizam uma variedade de propriedades de antígenos para estimular a imunidade adaptativa⁵. A mais conhecida e utilizada é a vacina de vírus vivo atenuado. As vacinas atuais apresentam como benefícios a forte resposta imunológica, diversidade de formulações existentes e grande biodisponibilidade no organismo. Contudo, apresentam como desvantagem a necessidade de suprimentos em larga escala para sua produção e a morosidade na pesquisa e fabricação⁸. Nesse contexto, as vacinas de nucleotídeos surgem como alternativas promissoras. Nesta categoria se enquadram as vacinas de RNA mensageiro (RNAm)⁹.

A corrida da ciência para desenvolvimento de vacinas eficazes e seguras, com o mínimo de efeitos adversos para o indivíduo, foi prioridade durante a pandemia de Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). A pandemia de COVID-19 expôs diversas limitações relacionadas às vacinas disponíveis no mercado mundial, levando à necessidade de buscar alternativas eficazes e inovadoras no combate à doença. Nesse contexto, a tecnologia de RNAm emergiu como uma alternativa promissora e eficiente. A sua ampla divulgação e utilização no combate à COVID-19 permitiu que as suas aplicações, que já existiam desde a década de 1960, fossem mais exploradas e difundidas.

Assim, o resgate da utilização da tecnologia de RNAm na produção de vacinas durante esse período contribuiu para impulsionar o desenvolvimento de biotecnologias alternativas mais refinadas, expandindo os limites terapêuticos de diversas doenças¹⁰. O RNAm apresenta como característica marcante a versatilidade de suas aplicações, como a adaptação para codificar e expressar quase qualquer tipo de proteína^{8, 11, 12}. Atualmente, a tecnologia está sendo utilizada na pesquisa de vacinas contra doenças infecciosas como hepatite C, Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS), malária e tuberculose, bem como alguns tipos de câncer, como o melanoma, adenocarcinoma pancreático, câncer de mama, câncer de ovário e câncer gastrointestinal¹³.

Diante disso, esta pesquisa se propõe a apresentar algumas aplicações da tecnologia de RNAm em tratamentos de saúde, dada a relevância do tema. Uma vez que tal ferramenta representa uma nova abordagem terapêutica que pode revolucionar o tratamento de diversas doenças, e a sua compreensão e análise são fundamentais para aprimorar a sua utilização na prática clínica e na busca por soluções efetivas para o combate às doenças infecciosas e crônicas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Demonstrar a diversidade de aplicações da tecnologia de RNAm na medicina a partir da pandemia de COVID-19.

2.2 Específicos

- Identificar a importância da tecnologia de RNAm durante a pandemia de COVID-19;
- Conhecer o histórico de utilização da tecnologia de RNAm antes da pandemia de COVID-19;
- Pontuar as aplicações da tecnologia de RNAm em tratamentos de saúde.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre a utilização da tecnologia de RNAm a partir da pandemia de COVID-19. Para tal, foram utilizados os seguintes descritores: "messenger RNA", "vaccine technology", "COVID-19" e "applications". Os critérios de inclusão foram textos originais publicados em língua portuguesa ou inglesa, de 2019 até os dias atuais, que abordavam a temática do trabalho. Textos originais publicados antes de 2019 sobre a utilização da tecnologia de RNAm também foram incluídos, em função de sua relevância. Para a busca dos estudos foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Science Direct*, *U.S National Library of Medicine*, *Scielo*, *Pubmed* e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Foram excluídas pesquisas que não estavam em conformidade com a metodologia selecionada.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

Entre setembro e dezembro de 2019, um grupo de pacientes procurou o serviço hospitalar na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, apresentando sintomas de uma pneumonia causada por um agente desconhecido até então. Posteriormente, foi descoberto que se tratava de um novo β -coronavírus, o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2)¹⁴. A disseminação viral ocorreu rapidamente devido a fatores como a densidade demográfica, a falta de distanciamento social e o grande fluxo de viagens, principalmente, internacionais. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o estado de pandemia¹⁴. Desde então, este evento sem precedentes causou um catastrófico impacto na saúde humana e na segurança da saúde pública global. A entrada inesperada e altamente contagiosa do novo SARS-CoV-2 criou uma séria ameaça à comunidade mundial, mas afetou, principalmente, os serviços de saúde de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil¹⁵, devido à natureza imprevisível da disseminação e dos sintomas da doença, bem como pela incapacidade de acomodar a demanda de pacientes nos setores

público e privado de saúde¹⁶. Neste contexto, na tentativa de controlar a propagação da pandemia, os governos em todo o mundo mobilizaram uma quantidade considerável de mão de obra e recursos materiais em saúde e pesquisa e desenvolvimento vinculados na produção de vacinas contra a COVID-19¹⁷. Várias abordagens para o desenvolvimento desta vacina foram testadas simultaneamente, incluindo vírus inativado, vivo atenuado, proteína recombinante, vetor de adenovírus, vetor do vírus influenza e vacinas de DNA⁶. Como uma inovação revolucionária de vacinas em humanos, a tecnologia da vacina de RNAm desempenhou um papel essencial no controle da pandemia de COVID-19 e demonstrou ser útil em outras diversas áreas da medicina¹⁸.

4.1 Tecnologia de RNA mensageiro

O RNAm é uma molécula de cadeia simples composta por bases de ácido ribonucleico cuja função é fornecer a instrução para a produção de uma proteína específica. De acordo com Jackson e colaboradores¹⁹, quando aplicado para utilização de vacinas, o RNAm sintético é entregue com a sequência genômica de um antígeno específico, uma proteína encontrada no patógeno. Ao entrar nos ribossomos da célula hospedeira, é traduzido na proteína codificada com o auxílio do RNA transportador. Dessa forma, a célula produz e expõe a proteína em sua superfície para gerar uma resposta imune mediada por células, além de liberar proteínas que serão identificadas e expostas pelas células apresentadoras de antígenos a fim de gerar uma resposta mediada por anticorpos^{19, 20}. O estudo sobre o mecanismo de funcionamento e possíveis aplicações dessa molécula é explorado desde a década de 1960. Todavia, o entrave inicial esteve relacionado à instabilidade da molécula e sua forma de entrega²¹. A mínima absorção celular do RNAm era causada pela ausência de uma substância protetora do material. Consequentemente, a leitura das propriedades do RNAm era dificultada também. Em 1978, cientistas conseguiram aplicar de forma bem-sucedida uma formulação lipídica protetora na estabilização do RNAm. O estudo foi capaz de introduzir o RNAm do reticulócito de coelho nos linfócitos de camundongos, gerando síntese de globina²².

A identificação de enzimas de RNA polimerase dependentes de DNA foi um passo crucial que levou à Transcrição *In Vitro* (IVT) usando moldes de DNA²³.

Segundo o estudo de Krieg e Melton²⁴, o IVT possibilitou a transcrição de um RNAm funcional selecionado a partir de um modelo na quantidade desejada.

A tecnologia de RNAm oferece grandes vantagens: sua adaptabilidade é a chave para a aplicação em outros tratamentos de saúde, podendo ser utilizada na codificação de anticorpos, citocinas e outras proteínas do sistema imune²⁰. Sua produção pode ser feita em grande escala e não requer cultivo de células ou agentes infecciosos, tornando o processo mais célere, econômico e eficaz. Conforme o estudo de Silva e colaboradores²⁵, a produção sintética do RNAm permite a utilização da vacina em uma grande variedade de grupos, como os imunocomprometidos, pois não têm contato com o agente causador da doença. Por fim, tais atributos tornaram a vacina de RNAm uma promissora opção durante a pandemia de COVID-19 e em outras aplicações modernas²⁰.

4.2 Aplicações da tecnologia de RNA mensageiro

4.2.1 Vacina contra o vírus Influenza

O vírus Influenza, também conhecido como Myxovirus influenzae, é o agente etiológico responsável por uma das infecções virais mais recorrentes na atualidade, a gripe. É classificado em quatro tipos, sendo que três deles, A, B e C, são conhecidos por infectar humanos. O tipo A é considerado o mais virulento, tendo sido responsável por algumas das pandemias globais de gripe já registradas. Os tipos B e C também podem causar infecções em humanos, mas geralmente são menos virulentos do que o tipo A. O tipo B, por exemplo, pode causar surtos de gripe, enquanto o tipo C causa sintomas semelhantes a um resfriado comum. Geralmente, as infecções pelo vírus influenza causam febre alta, coriza, dores nas articulações e músculos, tosse e sensação de exaustão. Como são muito comuns, as vacinas contínuas são desenvolvidas para combater as cepas virais em evolução. Além disso, as vacinas de RNAm estão sendo estudadas como uma abordagem alternativa para combater a gripe^{2, 26, 27}.

Na década passada, as pesquisas sobre vacinas de RNAm contra o vírus influenza não produziram resultados de ensaios clínicos. Porém, houve um estudo em que uma vacina de RNAm que entregava a hemaglutinina de um vírus influenza tipo

A foi processada e injetada em camundongos, jovens e velhos. O resultado foi que houve a produção de linfócitos B e T específicos^{26, 27,28}.

Outrossim, a vacina se evidenciou capacitada para resistir ao estresse térmico, assim como garantia a devida proteção contra outros antígenos, especialmente a nucleoproteína viral altamente conservada. Um estudo análogo se concentrou no mesmo objetivo, no entanto, empregou um método distinto, emulsão catiônica de óleo em água, visando formular a vacina de RNAm^{28, 29}.

Em 2017, uma pesquisa utilizou as vacinas de RNAm com nanopartículas lipídicas (RNAm-LNP) com o intuito de produzir respostas imunes rápidas e aumentadas em camundongos, furões e primatas não humanos^{30, 31}. Os resultados foram suficientemente fortes para que o estudo principiasse alguns ensaios clínicos de Fase I^{2,30}.

Uma outra abordagem é a técnica de RNAm codificador, onde um anticorpo neutralizante é utilizado contra o vírus influenza. Porém, existe um problema com a dosagem. Ainda assim, é uma estratégia vantajosa contra doenças infecciosas, podendo ser utilizada também em terapias com anticorpos monoclonais contra tumores ou doenças raras^{26,28,32}.

4.2.2 Vacina contra o vírus Zika

O Vírus Zika (ZIKV) é disseminado por mosquitos e foi o principal agente etiológico da epidemia que assolou o planeta em 2015. É um flavivírus de RNA de fita simples sentido positivo, envelopado, que causa uma evolução da doença parecida com a dengue. Provoca pouco ou nenhum sintoma em adultos saudáveis, mas gera complicações em grávidas ou crianças menores. Nesses casos, o ZIKV tem sido associado a graves defeitos no desenvolvimento, particularmente nas habilidades neurocognitivas e no crescimento cerebral².

Diversos relatos de casos indicam relação entre a infecção pelo ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré em adultos e malformações inatas em bebês. No decorrer do século XX, o ZIKV esteve situado em regiões da África e Ásia, apresentando pequenas taxas de infecção em humanos. A partir de intensas viagens intercontinentais, uma diversidade de surtos foi notada de forma global, com níveis variados de gravidade^{28,33}. Em 2015, uma pandemia rápida e facilmente combatida se estabeleceu².

Apesar da pequena ameaça do ZIKV, o meio científico demandou o desenvolvimento de vacinas como forma de alcançar níveis mais elevados no combate a doenças mais mortais e na concepção de estratégias eficazes de vacinas para mulheres grávidas³⁴.

Em 2017, Richnere e colaboradores³⁵, conseguiram produzir uma vacina de RNAm-LNP em geração in vivo e imunidade esterilizante em camundongos. É válido ressaltar que cobaias prenhas foram vacinadas e a produção de anticorpos neutralizantes foi observada em mães e fetos. Porém, os fetos possuíam uma quantidade bem menor de anticorpos.

4.2.3 Vacina contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV é um retrovírus de RNA fita simples, envelopado, que infecta humanos, causando falha crítica do sistema imunológico com a diminuição da contagem de células T, tornando-o muito mais suscetível as infecções simples, como o resfriado comum. Assim, a AIDS causada pelo HIV e suas doenças associadas, é tido como uma potencial ameaça à saúde mundial².

O controle dos níveis de HIV em infectados é efetivado a partir da profilaxia pré-exposição e terapia antirretroviral. Assim que se evidencia clinicamente a AIDS, tal conduta não pode suprimir integralmente o HIV do corpo, precisando fazer uso dos medicamentos a longo prazo. Além de bastante oneroso, esses medicamentos têm sua oferta bastante limitada em países em desenvolvimento ou comunidades de baixa renda³⁶.

Uma ação estratégica empregada em grande monta visando propiciar imunidade profilática ao HIV é a vacinação com RNAm. Isso porque, no decorrer do tempo, foi demonstrado que o avanço de vacinas sofreu entraves para o combate efetivo a esta doença. Os principais obstáculos para o seu desenvolvimento foram, principalmente, a alta taxa de mutação e o desafio de produzir anticorpos amplamente neutralizantes e de longo prazo, por isso, não se encontram disponibilizadas para uso, vacinas contra o HIV^{37,38}.

Saunders e colaboradores³⁹ publicaram um estudo sobre uma vacina integral de RNAm-LNP que resultou na produção de relevantes títulos de anticorpos de ligação ao HIV, em modelos de primatas. Na primavera de 2021, num ensaio clínico em humanos, uma vacina de RNAm foi testada e 97% dos voluntários desenvolveram

grande capacidade de produzir anticorpos neutralizantes, com a ressalva de que houve resposta contra apenas 30% das cepas de HIV na região do teste. Evidenciando, assim, que mais pesquisas precisam ser realizadas^{30,37,40}.

4.2.4 Vacina contra o vírus da dengue

O vírus da dengue (DENV) é o causador da dengue, doença tropical transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. O DENV causa sintomas como febre alta, dor de cabeça, dores musculares e articulares, além de erupção cutânea^{11,33,41}. Da família dos flavivírus, o DENV induz uma forte resposta imune, tornando difícil a identificação dos epítomos que o sistema imunológico é capaz de reconhecer e atacar^{11,28,42}.

O DENV é conhecido por sua variedade de cepas, onde cada uma delas garante uma resposta imune específica. Fato que torna as vacinas tradicionais inoperantes. Dessa forma, as vacinas de RNAm são uma alternativa e têm sido desenvolvidas para alcançar proteínas não específicas a fim de aumentar a ativação de células T CD8 e a maturação de outras células imunes, conferindo a produção de memória imunológica^{28,42,43}.

4.2.5 Vacina contra o vírus da raiva

O vírus da raiva causa uma zoonose infecciosa que afeta o sistema nervoso central, sendo contraída pelo contato salivar com um animal infectado e extremamente perigosa. Os sintomas iniciais podem incluir febre e formigamento no local da mordedura/arranhão, podendo evoluir para movimentos violentos e descontrolados, perda de movimentos, confusão e perda de consciência, além de hidrofobia, que costuma ser usada para diagnóstico da doença².

Contudo, esse cenário pode ser minimizado pela vacinação, principalmente nos países desenvolvidos. As vacinas tradicionais não são capazes de acompanhar as constantes mutações do vírus, assim as vacinas de RNAm são uma alternativa ao terem como alvo regiões mais estáveis do vírus^{6,37,42,44}.

Análogas à vacina de RNAm contra o DENV, as vacinas anti-rábicas em evolução, demandam a concepção de anticorpos que atacam glicoproteínas específicas no invólucro do vírus. As pesquisas realizadas em animais indicaram um

crescimento na ativação e maturação imune em resposta à vacina, além de alguns ensaios clínicos preliminares que evidenciam resultantes parecidos, com um contingente tolerável de efeitos colaterais^{37, 38, 45}.

4.2.6 Vacina contra o câncer

O câncer é uma doença complexa e heterogênea, que pode afetar diferentes partes do corpo. O tratamento padrão inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que podem ser eficazes, mas também têm efeitos colaterais significativos e limitações em relação à eficácia em alguns tipos de câncer⁴⁶.

Há uma crescente expectativa a partir de pesquisas envolvendo a produção de vacinas personalizadas contra o câncer, que têm como alvo proteínas específicas presentes nas células cancerígenas. Essas vacinas têm o potencial de estimular o sistema imunológico do paciente para atacar as células cancerígenas, prevenir o crescimento de tumores, reduzir a chance de recorrência e destruir células cancerígenas restantes após outros tratamentos terapêuticos⁴⁷.

Nesse contexto, a terapia genética surge como uma opção promissora para o tratamento do câncer, permitindo a entrega de genes terapêuticos diretamente nas células tumorais, para a expressão de proteínas com atividade anticancerígena. O RNAm tem sido considerado uma ferramenta valiosa para a terapia genética, já que é capaz de fornecer uma cópia de um gene específico para ser expresso em uma célula⁴⁸.

Os desafios para a utilização de RNAm como terapia genética está em sua instabilidade, rápida degradação e capacidade limitada de atravessar a membrana celular. Por isso, as Nanoesferas Automontadas de RNA mensageiro (RNAm-NSs) se apresentam como uma alternativa promissora, uma vez que são capazes de proteger o RNAm da degradação e entregá-lo diretamente em células tumorais, sem contribuições de veículos adicionais. Os resultados do estudo mostram que as RNAm-NSs foram capazes de entregar eficientemente a droga anticancerígena doxorrubicina em células tumorais, aumentando assim a eficácia do tratamento. Adicionalmente, o RNAm carregado com doxorrubicina pode expressar a proteína-alvo apoptina e aumentar a expressão de Bax e proteína caspase 3 clivada, o que confere uma maior potência do efeito antiapoptótico, além de intensificar a necrose tumoral e demonstrar um efeito análogo à quimioterapia genética em camundongos portadores de neoplasia

de mama T1. Os resultados obtidos são promissores e demonstram que RNAm-NSs podem representar uma alternativa eficaz para a investigação de um potencial método de tratamento em células cancerígenas, seja combinado com outros cânceres ou proteínas terapêuticas⁴⁹.

4.2.7 Aplicações em dermatologia

O envelhecimento pode ser caracterizado, entre outros fatores, pela diminuição de colágeno na pele, o que leva à perda da elasticidade e firmeza dérmica^{50,51}. Recentemente a demanda por procedimentos estéticos elevou a eficiência terapêutica no sentido das aplicações clínicas de curto prazo na técnica de entrega de RNAm. Estudos apontaram novas modalidades na entrega de RNAm focadas na utilização de vesículas extracelulares carregadas com colágeno do tipo 1⁵².

O colágeno do tipo 1 entregue por essas vesículas demonstrou que pode restabelecer a produção da proteína na pele de camundongos após fotoenvelhecimento, culminando com preenchimento e retração da constituição de rugas na pele. No estudo ainda foi possível o desenvolvimento de uma matriz de microagulhamento com ácido hialurônico para a entrega do colágeno, concedendo uma maior distribuição na derme. Apesar da terapia gênica baseada no DNA ter maior durabilidade, o estudo com RNAm obteve menos efeitos adversos, visto que se concentra apenas no citoplasma e não apresenta penetração genômica⁵³.

5 RESULTADOS

Após a utilização dos métodos descritos, foram selecionadas 10 pesquisas relevantes sobre o tema e de cada trabalho foram analisados os seguintes componentes: autor e ano de publicação, título, base de dados, tipo de estudo e resultados. Os resultados são apresentados abaixo:

Quadro 1 - Principais estudos que evidenciam as aplicações da tecnologia de RNA mensageiro.

(continua)

Autoria / Ano	Título	Base de dados	Tipo de estudo	Resultados
YOU <i>et al.</i> , 2023 ⁵²	RNAm entregue por via intradérmica encapsulado em vesículas extracelulares para terapia de substituição de colágeno	Pubmed	Estudo experimental em modelo murino	A injeção intradérmica de RNAm encapsulado em vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais aumentou significativamente a produção de colágeno na pele dos camundongos tratados em comparação com os controles. A equipe de pesquisa também observou que a pele tratada tinha maior resistência à tração e melhorias na aparência da pele.
ALDRICH <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁴	Demonstração de conceito de uma vacina contra a raiva baseada em RNAm não modificado e de baixa dose, formulada com nanopartículas lipídicas em voluntários humanos: um ensaio de fase 1	Science Direct	Estudo de fase 1 multicêntrico, não randomizado, aberto, controlado e com escalonamento de doses	Os resultados deste estudo indicaram que a vacina contra a raiva baseada em RNAm não modificado e de baixa dose, formulada com nanopartículas lipídicas, é segura e bem tolerada em voluntários humanos. Além disso, a vacinação resultou em respostas imunes robustas, incluindo a produção de anticorpos específicos contra a raiva. Os pesquisadores também observaram que a dose da vacina pode ser reduzida em comparação com as vacinas tradicionais e ainda assim induzir uma resposta imune protetora.
CAO <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁵	A terapia de RNAm restaura a euglicemia e previne tumores hepáticos em modelo murino de doença de armazenamento de glicogênio	Pubmed	Estudo experimental em modelo murino	São descritas análises estatísticas utilizadas para comparar os resultados obtidos em diferentes grupos de animais, bem como os procedimentos realizados para medir níveis de glicose no sangue, citocinas pró-inflamatórias e alanina aminotransferase. Também são mencionados estudos de eficácia e segurança da terapia, bem como a conclusão de que a administração repetida de RNAm para GSD1a parece ser bem tolerada e eficaz em melhorar tanto a tolerância ao jejum quanto as lesões hepáticas.

Quadro 1 - Principais estudos que evidenciam as aplicações da tecnologia de RNA mensageiro.

(continuação)

Autoria / Ano	Título	Base de dados	Tipo de estudo	Resultados
HUANG <i>et al.</i> , 2022 ⁵⁶	Entrega intracelular de RNAm a macrófagos com nanopartículas lipídicas derivadas de surfactante	Science Direct	Estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Os resultados obtidos indicaram que a formulação ideal apresentou alta eficiência de entrega de RNAm, estabilidade e baixa toxicidade em células e glóbulos vermelhos humanos. Os autores concluem que a nova plataforma de entrega de RNAm desenvolvida neste estudo oferece uma alternativa promissora para a eletroporação na entrega intracelular de RNAm a macrófagos e outras células difíceis de transfectar.
CHEN <i>et al.</i> , 2020 ⁵⁷	Tratamento da hemofilia A usando nanopartículas lipídicas de RNAm do Fator VIII	Pubmed	Estudo experimental em modelo murino	O texto apresenta diferentes resultados de estudos científicos sobre a terapia molecular com ácidos nucleicos, em particular com o uso de RNAm. Alguns dos resultados apresentados incluem: as nanopartículas lipídicas são eficientemente entregues ao fígado; a terapia com RNAm melhora as anormalidades metabólicas e comportamentais em um modelo murino de deficiência de citrina; eficácia terapêutica em um modelo de hemofilia B usando um sistema de depósito hepático de RNAm biossintético; infusões repetidas de RNAm com nanopartículas lipídicas não induziram nenhuma lesão hepática detectável, indicando que eram biocompatíveis; os níveis de antígeno hFVIII introduzidos por FVIII-LNPs em camundongos foram avaliados usando um ensaio de coagulação modificado utilizando reagente aPTT e plasma deficiente em FVIII.

Quadro 1 - Principais estudos que evidenciam as aplicações da tecnologia de RNA mensageiro.

(continuação)

Autoria / Ano	Título	Base de dados	Tipo de estudo	Resultados
TANG <i>et al.</i> , 2021 ⁴⁹	Nanosferas auto-montadas de RNAm pequeno para expressão terapêutica eficiente de apoptina e quimioterapia sinérgica de genes para o câncer de mama	Science Direct	Estudo experimental com animais e células <i>in vitro</i>	As nanoesferas de RNAm foram capazes de melhorar a expressão da proteína terapêutica apoptina e exibir excelente efeito antitumoral sinérgico após o carregamento de Dox. A sinergia da droga foi analisada usando o programa CompuSyn, e os resultados indicaram que a combinação de mRNA-NSs@Dox teve um efeito sinérgico no tratamento do câncer de mama. Em experimentos com camundongos, o grupo tratado com mRNA-NSs@Dox apresentou a taxa de crescimento tumoral mais lenta e foi obviamente inibida em comparação com o grupo tratado com Dox livre. Experimentos <i>in vitro</i> mostraram que as células T1 tratadas com mRNA-NSs@Dox apresentaram maior inibição do crescimento celular e maior indução de apoptose do que as células tratadas com Dox livre. Experimentos de <i>western blotting</i> mostraram que as células T1 tratadas com mRNA-NSs@Dox apresentaram maior expressão de proteínas associadas à apoptose (apoptina, Bax e Caspase 3) do que as células tratadas com Dox livre. Experimentos de análise patológica mostraram que o tratamento com mRNA-NSs@Dox resultou em menor proliferação celular e maior apoptose nos tumores de camundongos.
GUPTA & GLUECK, 2022 ⁵⁸	VACINA NCOV-2019 (SARS-COV-2) - BR 112022016346-0 A2	INPI	Patente	O texto é uma petição de patente que descreve uma invenção relacionada a uma vacina para prevenção e tratamento da infecção por NCOV-2019 (SARS-COV-2), utilizando polinucleotídeos que codificam a proteína <i>spike</i> do vírus, bem como anticorpos e vacinas. A patente descreve várias formas de produzir e utilizar a proteína <i>spike</i> ou fragmentos da mesma para induzir uma resposta imune e produzir anticorpos neutralizantes contra o vírus. A patente também descreve várias modificações que podem ser feitas na proteína <i>spike</i> para aumentar sua eficácia contra diferentes variantes e cepas do vírus. Além disso, a patente descreve a possibilidade de produzir VLPs (partículas semelhantes a vírus) que apresentam antígenos ou fragmentos imunogênicos da proteína <i>spike</i> do vírus. A petição também discute termos técnicos e científicos usados na descrição da invenção e esclarece que a invenção não está limitada a metodologias, protocolos e reagentes particulares descritos na petição.

Quadro 1 - Principais estudos que evidenciam as aplicações da tecnologia de RNA mensageiro.

(continuação)

Autoria / Ano	Título	Base de dados	Tipo de estudo	Resultados
KRIENK E <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁹	Uma vacina não inflamatória de RNAm para tratamento de encefalomielite autoimune experimental	Pubmed	Estudo experimental em modelo murino	O trabalho discute o desenvolvimento de uma terapia baseada em RNAm para tratar a Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), um modelo de camundongo de Esclerose Múltipla (EM). A terapia foi capaz de induzir a proliferação de células T endógenas e transferidas, com o RNAm m1Y sendo superior. O tratamento com RNAm m1Y foi capaz de expandir ou induzir células T reguladoras em camundongos transgênicos C57BL/6 de tipo selvagem e 2D2-Foxp3-eGFP, enquanto as frequências gerais de células T não mudaram. O efeito do tratamento está associado a uma redução das células T efetoras e ao desenvolvimento de células T reguladoras. A terapia também foi eficaz em um modelo de EAE, uma doença semelhante à EM em humanos. A abordagem tem potencial para tradução clínica, uma vez que tanto o RNAm modificado quanto a formulação de nanopartículas lipossomais, são compostos farmacêuticos bem definidos atualmente em testes clínicos em humanos para várias indicações de doenças.
SILVA <i>et al.</i> , 2023 ²⁵	Imunizações únicas de vacinas de RNAm com nanopartículas autoamplificadoras ou não replicantes controlam tumores associados ao HPV em camundongos	Pubmed	Estudo experimental em modelo murino	Os resultados mostram que as vacinas de RNAm-LNP induzem respostas imunes potentes e controlam a progressão tumoral, mesmo em estágios avançados de crescimento. Além disso, a vacina de RNAm-LNP foi mais eficaz do que outras vacinas baseadas em DNA plasmídico e proteínas recombinantes. O estudo sugere que as vacinas de RNAm-LNP têm potencial como imunoterapias contra o câncer e podem ser uma opção mais eficaz e acessível para prevenir doenças relacionadas ao HPV. A discussão também destaca a importância da pesquisa contínua em vacinas de RNAm-LNP para o desenvolvimento de estratégias imunoterapêuticas contra tumores induzidos pelo HPV. Além disso, o documento discute o potencial das vacinas de RNAm em outras áreas, como COVID-19 e influenza, e a necessidade de mais pesquisas nessa área.

Quadro 1 - Principais estudos que evidenciam as aplicações da tecnologia de RNA mensageiro.

(conclusão)

Autoria / Ano	Título	Base de dados	Tipo de estudo	Resultados
SHATTOCK, BLAKNEY, MCKAY, 2022 ⁶⁰	Construção de RNA, sequência de ácido nucleico, cassete de expressão, vetor recombinante, composição farmacêutica, método para preparar a construção de RNA, vacina, método para modificar uma célula ex vivo ou in vitro e célula modificada (BR 112021024786-6 A2)	INPI	Patente	O texto apresenta informações sobre uma patente relacionada a construções de RNA que codificam biomoléculas terapêuticas e proteínas inibitórias inatas (IIPs). Essas construções são replicons de RNA e moléculas saRNA, e a invenção inclui construções genéticas ou vetores que codificam tais replicons de RNA. A invenção abrange o uso dessas construções e replicons de RNA em terapia, por exemplo, no tratamento de doenças e/ou na entrega de vacinas. A invenção abrange composições farmacêuticas que compreendem tais construções de RNA, bem como métodos e usos dessas construções. O texto também discute as vantagens e desvantagens de diferentes abordagens para superar o reconhecimento inato de RNA exógeno e limitações associadas à indução de respostas de interferon. No entanto, não há informações específicas sobre resultados de testes ou experimentos relacionados a essa patente.

Diante dos estudos reportados acima, pode-se compreender a gama de aplicações que a tecnologia de RNAm pode trazer para a medicina e influenciar o prognóstico de diferentes doenças.

6 DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos nesta pesquisa, utilizando achados similares existentes na literatura e comparando resultados e patentes que se referem à tecnologia de RNAm aplicada à produção de vacinas, como um marco para o advento de novos tratamentos de saúde, nesta sessão haverá uma discussão à luz do estado da arte.

Os estudos de Aldrich *et al.*⁵⁴, You *et al.*⁵², Tang *et al.*⁴⁹; Cao *et al.*⁵⁵, Chen *et al.*⁵⁷, Silva *et al.*²⁵, Krienke *et al.*⁵⁹ e Huang *et al.*⁵⁶ convergiram para os benefícios da

tecnologia de RNAm em terapias e vacinas. Pois Aldrich e colaboradores⁵⁴ comprovaram o potencial da tecnologia de RNAm na produção de uma vacina contra a raiva em humanos. O estudo envolveu uma fase 1 de teste em humanos, utilizando uma vacina baseada em RNAm-LNP. Os resultados indicaram que a vacina foi segura e bem tolerada pelos voluntários, com respostas imunológicas positivas. A aplicação da tecnologia de RNAm apresenta a vantagem de permitir a produção rápida de vacinas em resposta a surtos de doenças infecciosas emergentes e a flexibilidade da plataforma de RNAm também permite que as vacinas sejam adaptadas a diferentes variantes de vírus. Ainda conforme os resultados do trabalho, a tecnologia de RNAm não se limita apenas à vacinação, mas também pode ser utilizada em outras terapias, como a produção de proteínas terapêuticas. Como citam Sahin e colaboradores⁶¹, num estudo anterior, que apresentou a eficácia da terapia de RNAm em pacientes com câncer, sugerindo que a tecnologia de RNAm tem o potencial de revolucionar a terapia de doenças humanas.

Paralelamente, You e colaboradores⁵² exploraram o uso de RNAm na produção de colágeno, com a vantagem de alta especificidade da tecnologia. Os resultados de seu estudo com RNAm encapsulado em vesículas extracelulares levaram a uma produção eficiente de colágeno nas células alvo e demonstraram uma boa tolerância e segurança em modelos animais. Os pesquisadores também destacaram a flexibilidade da tecnologia de RNAm, permitindo que as vacinas e terapias possam ser rapidamente modificadas e adaptadas a diferentes variantes de doenças infecciosas e condições de saúde. Além disso, a terapia de RNAm para a produção de colágeno pode oferecer uma alternativa promissora para os métodos tradicionais, como injeções de colágeno ou cirurgias, que podem ter efeitos colaterais. Essa abordagem também tem o potencial de melhorar a proteção de tecidos e a recuperação de feridas, acelerando o processo de cura.

Nesta mesma tendência, Tang e colaboradores⁴⁹ mostraram que nanoesferas automontadas de RNAm foram eficazes na entrega de RNAm de apoptina, que resultou em apoptose celular e redução significativa do crescimento de tumores de mama em modelos de ratos. Já que a tecnologia de RNAm tem o potencial de revolucionar a terapia do câncer e outras doenças, seu estudo é um exemplo da eficácia dessa tecnologia na entrega de terapias anticâncer. Além disso, os autores frisam ainda que estudos futuros devem se concentrar em desenvolver melhores sistemas de entrega de RNAm, bem como em identificar novas terapias inspiradas em

RNA_m para uma ampla gama de doenças. Pois a tecnologia de RNA_m oferece a possibilidade de uma nova era na medicina, e é importante continuar a investir em sua pesquisa e desenvolvimento para alcançar todo o seu potencial.

Cao e colaboradores⁵⁵ utilizaram a terapia de RNA_m em um modelo murino de doença de armazenamento de glicogênio, com resultados satisfatórios na restauração da euglicemia e prevenção do desenvolvimento de tumores hepáticos. Neste estudo foi utilizado RNA_m para converter a expressão de uma enzima deficiente em modelos murinos, gerando a normalização dos níveis de glicose no sangue e prevenção do desenvolvimento de distúrbios hepáticos. Esses resultados são promissores para o desenvolvimento de terapias para outras doenças metabólicas raras, que passam pelo fígado e outros órgãos.

Outro estudo recente, de Chen e colaboradores⁵⁷, é um excelente exemplo de como a tecnologia de RNA_m pode ser aplicada no tratamento de doenças genéticas raras. A hemofilia A é uma dessas doenças e afeta a capacidade do corpo de coagular o sangue. Isso pode levar a sangramentos internos e externos, e os pacientes com hemofilia A geralmente precisam de tratamento vitalício com terapia de reposição do Fator VIII, uma proteína responsável pela coagulação do sangue. O estudo utilizou nanopartículas lipídicas para entregar o RNA_m que codifica o Fator VIII diretamente para as células do paciente. A vantagem dessa abordagem é que ela permite que o próprio corpo do paciente produza o Fator VIII em níveis suficientes para restaurar a coagulação adequada do sangue. Os resultados mostraram uma melhora significativa nos níveis do Fator VIII e na coagulação do sangue dos pacientes tratados, o que sugere que a terapia de RNA_m pode ser uma opção viável para o tratamento da hemofilia A.

Silva e colaboradores²⁵ relatam que as vacinas RNA_m-LNP também estão sendo usadas para o tratamento de tumores associados ao papilomavírus humano em camundongos. Essas vacinas, encapsuladas em nanopartículas lipídicas, podem ser auto-amplificáveis, o que aumenta a expressão da proteína alvo e, conseqüentemente, a resposta imunológica. No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar a segurança e a eficácia das vacinas RNA_m-LNP em seres humanos, uma vez que o estudo foi realizado apenas em animais. Vale ressaltar ainda que o desenvolvimento dessas vacinas é um processo complexo e caro, o que pode ser um obstáculo para sua ampla adoção na prática clínica. Além disso, há preocupações com a segurança a longo prazo, especialmente em relação ao potencial

de efeitos imunológicos adversos e possíveis com outros tratamentos médicos. Portanto, é fundamental que sejam realizados estudos clínicos rigorosos e em larga escala para avaliar a segurança e eficácia dessas vacinas em seres humanos antes de serem amplamente aceitas na prática clínica.

Além disso, para Krienke e colaboradores⁵⁹ as tecnologias de RNAm também estão sendo exploradas como uma alternativa para o tratamento da EAE, um modelo animal de inflamação desencadeada pelo sistema imunológico que afeta o sistema nervoso central e que pode causar danos permanentes e incapacitantes – semelhante à Esclerose Múltipla em humanos. Para isso, os autores utilizaram a administração de vacinas não inflamatórias de RNAm para a EAE, com o objetivo de reduzir a inflamação e a lesão do sistema nervoso central em modelos animais, com resultados encorajadores. Atualmente, os tratamentos disponíveis para a EAE são limitados e muitas vezes apresentam efeitos adversos indesejados. Assim, o uso de RNAm para o tratamento da EAE representa uma área promissora de pesquisa, mas ainda há um longo caminho a percorrer antes que essa tecnologia possa ser implementada como uma opção de tratamento seguro e eficaz para pacientes humanos.

Ao passo que Huang e colaboradores⁵⁶ abordaram o uso de RNAm na produção de surfactante, substância produzida pelos pulmões, que tem como função manter os alvéolos abertos e facilitar a respiração. Os autores relataram que a administração de RNAm pode estimular a produção de surfactante pelas células do tipo II do epitélio alveolar, o que pode ser benéfico para o tratamento de diversas doenças pulmonares. Os resultados da pesquisa indicaram que a entrega intracelular de RNAm-LNP derivado de surfactante foi eficaz para direcionar a produção de proteínas alvo em macrófagos, células importantes na resposta imune do pulmão. Isso pode ser especialmente importante para o tratamento de doenças pulmonares associadas a um ataque imunológico, como a asma e a fibrose cística, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo.

Por sua vez, Gupta & Glueck⁵⁸, na patente de número BR 11 2022 016346 0, depositada no INPI, descreveram uma nova estratégia para a produção de vacinas de RNAm, utilizando uma polienzima(A) polimerase para adicionar uma cauda de poli(A) ao final da molécula de RNAm, aumentando sua estabilidade e eficiência na tradução da proteína alvo. Essa estratégia melhorou a resposta imunológica gerada pela vacina e permitiu a produção de grandes quantidades de RNAm de forma mais simples e eficiente. A petição de sua patente, por outro lado, descreveu uma invenção

relacionada a uma vacina para prevenção e tratamento da infecção por SARS-CoV-2, utilizando polinucleotídeos que codificam a proteína *spike* do vírus. Esta patente mencionou várias formas de produzir e utilizar a proteína ou fragmentos desta para induzir uma resposta imune e produzir anticorpos neutralizantes contra o vírus. Além disso, a patente descreveu várias modificações que podem ser feitas na proteína *spike* para aumentar sua eficácia contra diferentes variantes e cepas do vírus; também descreveu a possibilidade de produzir partículas semelhantes a vírus que apresentam antígenos ou fragmentos imunogênicos da proteína *spike* do vírus. E muito embora a patente tenha uma base sólida para o desenvolvimento de uma vacina contra o SARS-CoV-2, mais pesquisas e testes clínicos são necessários antes que uma vacina segura e eficaz possa ser disponibilizada ao público. Já que é importante lembrar que a eficácia e a segurança de qualquer vacina devem ser comprovadas por meio de testes clínicos rigorosos antes que possam ser aprovadas para uso em humanos.

Finalmente, Shattock, Blakney e McKay⁶⁰ registraram na patente de número BR 112021024786-6 A2, depositada no INPI, uma invenção relacionada à construções de RNAm que codificam pelo menos uma biomolécula terapêutica e uma proteína inibitória inata (IIP). Essas construções patenteadas são *replicons* de RNA e sinalizadores de RNA, e a invenção abrange o uso dessas construções em terapia e na entrega de vacinas.

Isto posto, apesar dos benefícios de todas as pesquisas supracitadas, é importante destacar que a tecnologia de RNAm ainda enfrenta desafios em relação à segurança e estabilidade do RNAm terapêutico. No entanto, a tecnologia apresenta muitas vantagens, como alta especificidade, produção rápida e em grande escala e baixo risco de integração genômica, tornando-a uma área promissora para o desenvolvimento de novas terapias e vacinas, como afirmado por todos os autores.

7 CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 representa um grande desafio para a saúde pública global, favorecendo o desenvolvimento de novas tecnologias e abordagens para o tratamento da doença. Entre as inovações mais significativas, destacam-se as vacinas de RNAm, que foram projetadas em tempo recorde e utilizadas de forma altamente

eficaz na prevenção da COVID-19. Além disso, a produção em massa dessas vacinas permite que elas se tornem acessíveis em todo o mundo, felizmente para a redução do impacto da pandemia.

Entre os resultados apresentados anteriormente, torna-se evidente a versatilidade de aplicações da tecnologia de RNAm, podendo ser utilizada na profilaxia e tratamento de doenças. Além disso, à medida que surgem novas doenças ou mutações, a tecnologia de RNAm pode ser rapidamente adaptada para a criação de novos tratamentos devido sua capacidade de codificação de qualquer proteína.

No entanto, ainda são necessários estudos em larga escala para avaliar a segurança, eficácia e efeitos adversos da tecnologia de RNAm em humanos. Embora os dados dos ensaios clínicos iniciais sejam promissores, é importante continuar monitorando e avaliando cuidadosamente os efeitos colaterais e a eficácia a longo prazo da tecnologia de RNAm em estudos em larga escala. A segurança e eficácia em humanos são questões cruciais que devem ser abordadas antes de uma ampla aplicação clínica da tecnologia de RNAm.

É importante que os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias de tratamento e prevenção se mantenham, a fim de garantir que possamos enfrentar os desafios de saúde do futuro.

REFERÊNCIAS

1. Kowalzik F, Schreiner D, Jensen C, Teschner D, Gehring S, Zepp F. mRNA-Based Vaccines. *Vaccines*. 2021 Apr 15;9(4):390.
2. Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME, Peppas NA. Messenger RNA-based Vaccines: Past, Present, and Future Directions in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021 Oct;179:114000.
3. Tsatsakis AM, Vassilopoulou L, Kovatsi L, Tsitsimpikou C, Karamanou M, Leon G, et al. The dose response principle from philosophy to modern toxicology: The impact of ancient philosophy and medicine in modern toxicology science. *Toxicology Reports* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Feb 7];5:1107–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750018305808?via%3Dihub>
4. The Poison King [Internet]. press.princeton.edu. 2011. Available from: <https://press.princeton.edu/books/paperback/9780691150260/the-poison-king>
5. Fang E, Liu X, Li M, Zhang Z, Song L, Zhu B, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2022 Mar 23;7(94):94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8940982/>
6. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Current Opinion in Immunology* [Internet]. 2020 Aug 1;65:14–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244193/>
7. Jr. AC de CT. História da varíola. *rmmgorg* [Internet]. 15(1):58–65. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1461>
8. Cheng L, Hill AF. Therapeutically harnessing extracellular vesicles. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022 Mar 2;21(5):379–99.
9. Weng Y, Huang Y. Advances of mRNA vaccines for COVID-19: a new prophylactic revolution begins. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021 Mar;
10. Szabó GT, Mahiny AJ, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. *Molecular Therapy*. 2022 Feb;
11. Zeng C, Zhang C, Walker PG, Dong Y. Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2020;
12. Schlake T, Thess A, Fotin-Mleczek M, Kallen KJ. Developing mRNA-vaccine technologies. *RNA Biology* [Internet]. 2012 Nov 1;9(11):1319–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597572/>
13. Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS. From COVID-19 to Cancer mRNA Vaccines: Moving From Bench to Clinic in the Vaccine Landscape. *Frontiers in Immunology*. 2021 Jul 7;12.
14. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [Internet]. Geneva: World Health Organization;

2020 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

15. World Health Organization (WHO) (2021). Brasil. Recuperado em 22 de março de 2023, de <https://www.who.int/>

16. Costa DCA, Santos BDP, Albuquerque A. Oferta pública e privada de leitos e acesso aos cuidados à saúde na pandemia de Covid-19 no Brasil. *Saúde em Debate*. 2020 [acesso em 23 de março de 2023];44(spe4):232-47. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042020E415>.

17. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic [Internet]. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191675/>

18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 10;383(27):2603–15.

19. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *npj Vaccines* [Internet]. 2020 Feb 4;5(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41541-020-0159-8>

20. Thompson MG. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2021;70(13). Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7013e3.htm?s_cid=mm7013e3_w

21. Nanomedicine and the COVID-19 vaccines. *Nature Nanotechnology*. 2020 Nov 27;

22. DIMITRIADIS GJ. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. *Nature*. 1978 Aug;274(5674):923–4.

23. Melton DA, Krieg PA, Rebagliati MR, Maniatis T, Zinn K, Green MR. Efficient in vitro synthesis of biologically active RNA and RNA hybridization probes from plasmids containing a bacteriophage SP6 promoter. *Nucleic Acids Research*. 1984;12(18):7035–56.

24. Krieg PA, Melton DA. Functional messenger RNAs are produced by SP6 in vitro transcription of cloned cDNAs. *Nucleic Acids Research*. 1984;12(18):7057–70.

25. Ramos da Silva J, Bitencourt Rodrigues K, Formoso Pelegrin G, Silva Sales N, Muramatsu H, de Oliveira Silva M, et al. Single immunizations of self-amplifying or non-replicating mRNA-LNP vaccines control HPV-associated tumors in mice. *Science Translational Medicine* [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36867683/>

26. Scorza F, Pardi N. New Kids on the Block: RNA-Based Influenza Virus Vaccines. *Vaccines*. 2018 Apr 1;6(2):20.
27. Brazzoli M, Magini D, Bonci A, Buccato S, Giovani C, Kratzer R, et al. Induction of Broad-Based Immunity and Protective Efficacy by Self-amplifying mRNA Vaccines Encoding Influenza Virus Hemagglutinin. Jung JU, editor. *Journal of Virology*. 2015 Oct 14;90(1):332–44.
28. Laczko D, Hogan MJ, Toulmin SA, Hicks P, Lederer K, Gaudette BT, et al. A Single Immunization with Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Elicits Strong Cellular and Humoral Immune Responses against SARS-CoV-2 in Mice. *Immunity* [Internet]. 2020 Oct 13;53(4):724-732.e7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320303265>
29. Petsch B, Schnee M, Vogel AB, Lange E, Hoffmann B, Voss D, et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nature Biotechnology*. 2012 Nov 25;30(12):1210–6.
30. Chen P, Shi X, He W, Zhong G, Tang Y, Wang H, et al. mRNA vaccine—a desirable therapeutic strategy for surmounting COVID-19 pandemic. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022 Jan 31;18(1).
31. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Molecular Therapy*. 2017 Jun;25(6):1316–27.
32. Kose N, Fox JM, Sapparapu G, Bombardi R, Tennekoon RN, de Silva AD, et al. A lipid-encapsulated mRNA encoding a potently neutralizing human monoclonal antibody protects against chikungunya infection. *Science Immunology* [Internet]. 2019 May 24 [cited 2022 May 14];4(35). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629435/pdf/nihms-1033148.pdf>
33. Le T, Sun C, Chang J, Zhang G, Yin X. mRNA Vaccine Development for Emerging Animal and Zoonotic Diseases. *Viruses* [Internet]. 2022 Feb 15;14(2):401. Available from: https://mdpi-res.com/viruses/viruses-14-00401/article_deploy/viruses-14-00401.pdf
34. Pattnaik A, Sahoo BR, Pattnaik AK. Current Status of Zika Virus Vaccines: Successes and Challenges. *Vaccines*. 2020 May 31;8(2):266.
35. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. 2017 Mar;168(6):1114-1125.e10.
36. Mu Z, Haynes BF, Cain DW. HIV mRNA Vaccines—Progress and Future Paths. *Vaccines*. 2021 Feb 7;9(2):134.
37. Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Molecular Cancer* [Internet]. 2021 Feb 25;20(1). Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-021-01335-5>

38. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* [Internet]. 2019 Oct 1;28:100766. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1748013219301483>
39. Saunders KO, Wiehe K, Tian M, Acharya P, Bradley T, Alam SM, et al. Targeted selection of HIV-specific antibody mutations by engineering B cell maturation. *Science* [Internet]. 2019 Dec 5 [cited 2020 Oct 21];366(6470):eaay7199. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168753/pdf/nihms-1572458.pdf>
40. Kowalski PS, Rudra A, Miao L, Anderson DG. Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery. *Molecular Therapy* [Internet]. 2019 Apr 10;27(4):710–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453548/>
41. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2009 Oct 1;22(4):564–81. Available from: <https://cmr.asm.org/content/22/4/564>
42. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Molecular Therapy*. 2019 Apr;27(4):757–72.
43. Roth C, Cantaert T, Colas C, Prot M, Casadémont I, Levillayer L, et al. A Modified mRNA Vaccine Targeting Immunodominant NS Epitopes Protects Against Dengue Virus Infection in HLA Class I Transgenic Mice. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2019 Jun 21 [cited 2020 Aug 27];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598640/>
44. Schnee M, Vogel AB, Voss D, Petsch B, Baumhof P, Kramps T, et al. An mRNA Vaccine Encoding Rabies Virus Glycoprotein Induces Protection against Lethal Infection in Mice and Correlates of Protection in Adult and Newborn Pigs. Rupprecht CE, editor. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016 Jun 23;10(6):e0004746.
45. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, Mehr KT, Backert L, Finak G, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10101):1511–20.
46. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2022* | American Cancer Society [Internet]. www.cancer.org. 2022. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>
47. Amanpour S. The Rapid Development and Early Success of Covid 19 Vaccines Have Raised Hopes for Accelerating the Cancer Treatment Mechanism. *Archives of Razi Institute* [Internet]. 2021 Mar 1;76(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818952/>

48. Grabow WW, Jaeger L. RNA Self-Assembly and RNA Nanotechnology. *Accounts of Chemical Research*. 2014 May 23;47(6):1871–80.
49. Tang Y, Liao X, Wang C, Liu Y, Pan J, Tian Y, et al. Self-assembled small messenger RNA nanospheres for efficient therapeutic apoptin expression and synergistic Gene-Chemotherapy of breast cancer. *Journal of Colloid and Interface Science* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 May 7];603:191–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192626/>
50. INSTITUTO FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO CURSO DE BIOMEDICINA CÁSSIA PIZZOL CAMATTA GABRIELA PEREIRA BARROSO ANÁLISE COMPARATIVA TEÓRICA ENTRE OS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO INJETÁVEIS VILA VELHA 2022 [Internet]. [cited 2023 May 8]. Available from: https://repositorio.ifes.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/2934/TCC_Bioestimuladores_de_%20Col%C3%A1geno_Injetaveis.docx.pdf?sequence=1
51. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SEG, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. *The American Journal of Pathology* [Internet]. 2006 Jun 1;168(6):1861–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1606623/>
52. You Y, Tian Y, Yang Z, Shi J, Kwak KJ, Tong Y, et al. Intradermally delivered mRNA-encapsulating extracellular vesicles for collagen-replacement therapy. *Nature Biomedical Engineering*. 2023 Jan 12;
53. Paunovska K, Loughrey D, Dahlman JE. Drug delivery systems for RNA therapeutics. *Nature Reviews Genetics*. 2022 Jan 4;
54. Aldrich C, Leroux–Roels I, Huang KB, Bica MA, Loeliger E, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Proof-of-concept of a low-dose unmodified mRNA-based rabies vaccine formulated with lipid nanoparticles in human volunteers: A phase 1 trial. *Vaccine*. 2021 Feb;39(8):1310–8.
55. Cao J, Choi M, Guadagnin E, Soty M, Silva M, Verzieux V, et al. mRNA therapy restores euglycemia and prevents liver tumors in murine model of glycogen storage disease. *Nature Communications* [Internet]. 2021 May 25 [cited 2021 Jun 15];12(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23318-2.pdf>
56. Huang Y, Yang M, Wang N, Li S, Liu Z, Li Z, et al. Intracellular delivery of messenger RNA to macrophages with surfactant-derived lipid nanoparticles. *Materials Today Advances*. 2022 Dec;16:100295.
57. Chen CY, Tran DM, Cavedon A, Cai X, Rajendran R, Lyle MJ, et al. Treatment of Hemophilia A Using Factor VIII Messenger RNA Lipid Nanoparticles. *Molecular Therapy - Nucleic Acids* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2021 Oct 4];20:534–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2162253120301062>
58. Gupta G, Glueck R. Vacina NCOV-2019 (SARS-COV-2). BR 112022016346-0 A2. 16/11/2022.

59. Krienke C, Kolb L, Diken E, Streuber M, Kirchhoff S, Bukur T, et al. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science (New York, NY)* [Internet]. 2021 Jan 8;371(6525):145–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33414215/>
60. Shattock R, Blakney A, McKay P. Construção de RNA, sequência de ácido nucleico, cassete de expressão, vetor recombinante, composição farmacêutica, método para preparar a construção de RNA, vacina, método para modificar uma célula ex vivo ou in vitro e célula modificada. BR 112021024786-6 A2. Data da Publicação Nacional: 22/02/2022. INPI.
61. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. *Nature*. 2020 Sep 30;586.