

Vacinas de RNA mensageiro: da Revolução tecnológica à eficácia no controle da pandemia de COVID-19

Autoria:

Ellen Cristina Silva

Estudante de Graduação em Ciências Biológicas; Universidade Estadual da Paraíba; João Pessoa, PB

Daniela Santos Pontes

Doutora em Genética, Professora do Departamento de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas; Universidade Estadual da Paraíba; João Pessoa, PB

Resumo

O surgimento do novo coronavírus SARS-COV-2 em 2019 desencadeou a pandemia da COVID-19, resultando em milhões de mortes e destacando a importância da vacinação em massa. Entre as estratégias emergentes, as vacinas de RNA mensageiro (RNAm) surgiram como uma ferramenta crucial para conter a disseminação do vírus e reduzir as mortes pela doença. Considerando a segurança e eficácia dessas vacinas contra a COVID-19, o presente estudo teve como objetivo principal, realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os estudos envolvendo o desenvolvimento, evolução e utilização do RNAm como vacinas. Foram levantadas e analisadas informações relevantes sobre histórico, propriedades específicas, imunogenicidade, eficiência e segurança das vacinas de RNAm, enfatizando as vacinas contra COVID-19 que foram utilizadas pela primeira vez na imunização em massa de humanos. Essa revisão mostra a relevância das pesquisas para a saúde pública, reforçando a importância do desenvolvimento das vacinas e dos programas de vacinação, alertando que o aprimoramento e uso dessas novas formulações biotecnológicas poderão ser úteis no tratamento e combate a doenças patogênicas e cancerígenas.

Palavras-chave: Vacinas gênicas. Imunização. Resposta imune. SARS-COV-2.

Como citar este capítulo:

SILVA, Ellen Cristina., PONTES, Daniela Santos. A Incidência de Doenças Sazonais em Vila Nova Dos Martírios, Maranhão, Brasil. In: SILVA, Taísa Kelly Pereira (Org.). *Abordagens integrativas em Ciências da Saúde e comportamento humano*. Campina Grande: Licuri, 2024, p. 1-13. ISBN: 978-65-85562-29-4. DOI: 10.58203/Licuri.22941.

INTRODUÇÃO

As vacinas e a cobertura global de imunização são essenciais para prevenir pandemias e são uma das ferramentas mais importantes contra doenças infecciosas. Os programas de vacinação têm sido vitais na prevenção e controle de mais de 20 doenças, salvando vidas e promovendo a saúde mundial. Entre 2000 e 2019, houve melhorias significativas na saúde global, com reduções notáveis na incidência e mortalidade de várias doenças infecciosas. No entanto, apesar desses avanços, ainda enfrentamos surtos de doenças infecciosas evitáveis e emergentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Portanto, é crucial continuar desenvolvendo novas vacinas e intensificar as campanhas de vacinação para proteger a saúde pública e melhorar os índices de controle de doenças.

As vacinas convencionais são formuladas com microrganismos inativados, vivos atenuados ou subunidades imunogênicas derivadas de microrganismos, como toxinas, peptídeos e polissacarídeos. Elas induzem respostas imunológicas celulares e humorais contra diversos patógenos, essenciais para a eficácia da imunização e para promover a saúde pública (ROMANI; KAVYANIFARD; ALLAHBAKHSI, 2017). Muitas vacinas foram desenvolvidas com sucesso contra doenças como varíola, raiva, tétano, poliomielite, difteria, sarampo e influenza, contribuindo para a erradicação ou significativa redução da incidência dessas doenças globalmente. No entanto, essas vacinas ainda têm limitações em termos de segurança, estabilidade térmica, acessibilidade econômica, eficácia na indução de respostas imunológicas completas e conferência de imunidade duradoura (ADA, 1991).

Os avanços nas áreas de genômica, transcriptômica, proteômica, engenharia genética e técnicas de sequenciamento de última geração têm transformado profundamente o campo do desenvolvimento de vacinas (OMERSEL; KARAS KUŽELIČKI, 2020). Esses progressos permitem a criação de plataformas que aprimoram a entrega de antígenos, melhoram a eficácia da resposta imune, garantem a segurança e reduzem os custos de produção de novas vacinas. A bioinformática desempenha um papel crucial ao agregar e fornecer informações valiosas para a identificação de novos antígenos imunogênicos e no desenho de vacinas *in silico* (VERMA et al., 2019). Além disso, as estratégias de desenvolvimento de novas vacinas, incluindo as vacinas gênicas, estão se beneficiando do rápido progresso das técnicas de geração de dados genômicos e computacionais de alta capacidade (LU et al., 2020, KAUSHIK; KANT; CHRISTODOULIDES, 2023).

Nas últimas décadas, as vacinas de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) surgiram como alternativas promissoras em relação às formulações vacinais convencionais (PASCOLO, 2015). Consideradas seguras, as vacinas de RNAm desencadeiam respostas imunes celular e humoral, e já mostraram resultados promissores contra diferentes patógenos (RICHNER, JM. et al., 2017, MEYER et al., 2018).

Recentemente, diante do desafio da COVID-19, as vacinas de RNAm ofereceram métodos alternativos para o desenvolvimento de formulações antigênicas, possibilitando sua produção rápida e em larga escala. Apesar da rapidez no desenvolvimento das vacinas para COVID-19, todas as etapas pré-clínicas e clínicas foram realizadas para assegurar sua eficácia e segurança (HOSANGADI et al., 2020; BORAH et al., 2021).

Apesar das vacinas de RNAm terem sido importantes para a contenção da COVID-19, a aceitação por parte da população enfrentou desafios em meio a movimentos anti-vacinas e de negação a ciências. Esta revisão bibliográfica visa analisar e compilar informações importantes sobre as vacinas de RNAm ao longo das décadas, destacando sua evolução, suas propriedades, seu potencial imunológico e sua importância no controle da pandemia.

DESENVOLVIMENTO DAS VACINAS DE RNA MENSAGEIRO

O RNA é uma molécula multifuncional conhecida por seu papel na codificação e decodificação da informação genética, controle da expressão genética e atividade enzimática (JACOB; MONOD, 1961).

Com o avanço das técnicas de biologia molecular, o RNAm emergiu como uma ferramenta promissora na medicina molecular, especialmente no campo da vacinação e das terapias representando uma alternativa segura e eficaz às vacinas e terapias baseadas em microrganismos inativados ou atenuados, proteínas recombinantes ou em DNA (PASCOLO, 2015). O mecanismo das vacinas de RNAm consiste na entrega de RNAm sintéticos, que codificam o antígeno ou epítipo de interesse, para serem rapidamente expressos pelas células hospedeiras e apresentados ao sistema imune dos organismos. Além disso, sua produção em larga escala é viável em condições controladas, sem integração ao genoma do hospedeiro (GRANADOS-RIVERON; AQUINO-JARQUIN, 2021).

A história dos estudos de RNAm para o desenvolvimento de terapias e vacinas remonta a várias décadas, explorando o potencial do RNAm na expressão de proteínas

terapêuticas ou antigênicas (VERBEKE et al., 2019). A tabela 1 apresenta marcos nesse desenvolvimento e destaca a evolução e promessa das vacinas de RNAm ao longo das últimas décadas.

Tabela 1- Marcos selecionados no desenvolvimento das vacinas de RNAm

ANO	RESULTADO	REFERÊNCIA
1961	Identificação do RNAm como uma molécula intermediária na síntese proteica.	JACOB; MONOD, 1961
1976	Tradução <i>in vitro</i> do RNAm da zeína, destacando a manipulação do RNAm para expressão proteica.	LARKINS; JONES; TSAI, 1976
1989	Entrega eficaz de RNAm <i>in vitro</i> usando lipídios sintéticos.	MALONE; FELGNER; VERMA, 1989
1990	Expressão <i>in vivo</i> de genes repórteres em camundongos.	WOLFF et al., 1990
2004	Expressão do antígeno MPT83 de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> conferiu proteção modesta contra infecção em camundongos	XUE et al., 2004
2005	Identificação do RNAm como ativador de receptores Toll.	KARIKÓ et al., 2005
2006	Células dendríticas transfectadas com RNAm induziram respostas imunes específicas contra melanoma avançado-ensaios clínicos de fase I/II	KYTE et al., 2006
2012	Eficácia das vacinas de RNAm contra o vírus influenza em animais.	JAGESSAR et al., 2012
2014	Vacinas de RNAm usando partículas virais recombinantes demonstraram proteção completa e atraso no crescimento do câncer de próstata em camundongos.	LI et al., 2014
2016	Vacina de RNAm induziu anticorpos neutralizantes e proteção contra a raiva em camundongos e porquinhos-da-índia	SCHNEE et al., 2016
2018	Vacina de RNAm induziu altos níveis de IgG específica, anticorpos neutralizantes e proteção completa contra o vírus Ebola em porquinhos-da-índia	MEYER et al., 2018
2019	Imunoterapia com RNAm induziu respostas imunes específicas em pacientes com câncer de pulmão, mostrando uma taxa de sobrevivência global promissora	SEBASTIAN et al., 2019
2020	Vacinas de RNAm demonstraram potencial para proteção contra o Zika vírus em camundongos e primatas não humanos	LUIZI et al., 2020
2020	Desenvolvimento das primeiras vacinas de RNAm contra a COVID-19.	CORBETT et al., 2020 ; SAHIN et al., 2020

Desde a sua identificação como molécula intermediária na síntese proteica até o desenvolvimento das primeiras vacinas de RNAm contra a COVID-19, o progresso na utilização do RNAm para fins de saúde pública segue avançando e promete revolucionar ainda mais a imunização e o tratamento de doenças no futuro.

A utilização das vacinas de RNAm desenvolvidas pela Pfizer-BioNTech e Moderna, tem desempenhado um papel crucial no controle da COVID-19. Seu sucesso, como as primeiras vacinas de RNAm liberadas para imunização da população global, reafirma o potencial dessa tecnologia para enfrentar futuras ameaças à saúde pública. Contudo ainda é necessário lembrar que existem desafios relacionados ao seu armazenamento, estabilidade, reações adversas e variações na resposta imunológica. Otimizar a segurança, eficácia e acessibilidade dessas vacinas é crucial para enfrentar essas limitações (VERBEKE et al., 2019).

DESIGN E FUNCIONAMENTO DAS VACINAS DE RNAm

A estrutura do RNAm sintético é fundamental para sua eficácia como vacina, com elementos-chave incluindo a cap 7-metilguanossina na extremidade 5', a região não traduzida (UTR) 5', a janela aberta de leitura (ORF) do gene ou domínio de interesse, a UTR 3', e a cauda poli(A) de comprimento variável. A modificação desses elementos estruturais pode reduzir a imunogenicidade excessiva do RNAm. Além disso, as modificações nas regiões UTRs modulam a eficiência da tradução, enquanto a cap 5' e a cauda poli-A aumentam a estabilidade do RNAm e sua síntese proteica. A otimização do códon na ORF melhora a expressão proteica (VERBEKE et al., 2019, KIM et al., 2021).

Para aprimorar o design e a efetividade do RNAm nas vacinas, a inclusão de modificadores de nucleosídeos, como pseudouridina e 1-metilpseudouridina, tem sido reconhecida como uma estratégia essencial, uma vez que auxiliam na estabilidade do RNAm e favorecem a sua tradução em proteína (KARIKÓ et al., 2005).

As vacinas de RNAm são divididas em duas categorias: não replicantes e autorreplicantes. As vacinas autorreplicantes utilizam uma replicase viral para aumentar a expressão do antígeno e possuem RNAm de maior comprimento devido à região adicional que codifica proteínas virais não estruturais, enquanto as vacinas não replicantes empregam vetores recombinantes virais e codificam exclusivamente o antígeno alvo (LIU; LIANG; HUANG, 2021). Essas vacinas possuem um perfil imunoestimulatório ajustável,

resultando em melhor expressão proteica e resposta imune (PARDI, et al., 2018; GRANADOS-RIVERON; AQUINO-JARQUIN, 2021).

Para superar a fragilidade do RNA diante das enzimas celulares, sua carga negativa e hidrofobicidade, é essencial escolher métodos eficazes de entrega. As nanopartículas lipídicas (LNPs) emergem como uma opção eficiente, protegendo o RNA da degradação enzimática e facilitando sua absorção pelas células alvo por endocitose. O escape do RNAm do endossomo faz com que ele seja liberado no citoplasma e então traduzido pela maquinaria da célula hospedeira (KACZMAREK; KOWALSKI; ANDERSON, 2017; ALTURKI SO. et al, 2020). Métodos como entrega intracitoplasmática através de dispositivo balístico ou transfecção de células dendríticas também são utilizados.

Essas inovações são cruciais para o desenvolvimento de vacinas de RNAm eficazes, seguras e versáteis.

ATIVAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Vacinas de RNAm são eficazes na ativação tanto da resposta imune mediada pelas células T citotóxicas CD8⁺ (associadas ao MHC classe I) quanto na produção de anticorpos (associada ao MHC classe II), induzindo memória imunológica e oferecendo proteção abrangente contra infecções virais e tumorais (EDWARDS et al., 2017; PARDI et al., 2018). Além disso, elas aumentam a resposta imune inata, reconhecendo patógenos e ativando receptores específicos de padrões (PRRs) (FOTIN-MIECZEK et al., 2011; EDWARDS et al., 2017; LAMB, 2021).

A resposta imune inata é a primeira linha de defesa contra patógenos e moléculas antigênicas, mediada por PRRs expressos nas células apresentadoras de antígenos (APCs), células B e T (LIANG et al., 2017; PARDI et al., 2018). Vacinas de RNAm administradas por via intramuscular podem promover a infiltração local de neutrófilos e monócitos, os quais estimulam a inflamação no sítio de administração. As células APCs são então recrutadas e apresentam a molécula antigênica em sua superfície, desencadeando eventos de sinalização intracelular e estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias importantes contra patógenos intracelulares (FOTIN-MIECZEK et al., 2011; EDWARDS et al., 2017). Isso também induz resposta celular adaptativa por linfócitos T e resposta humoral, promovendo a memória imunológica (ANAND; STAHEL, 2021).

As LNPs atuam como adjuvantes, melhorando a indução de respostas imunes em vacinas de RNAm (RICHNER et al., 2017; ESPESETH et al., 2020; ALTURKI SO. et al., 2020). Além disso, a utilização de nucleosídeos modificados presentes naturalmente nos RNAm das células hospedeiras permite o reconhecimento diferenciado do RNAm exógeno pelos receptores do tipo toll-like (TLR), permitindo o escape do RNAm de interesse dos sensores de imunidade inata e levando a uma redução da reação inflamatória (KARIKÓ et al., 2005).

O potencial imunogênico das vacinas de RNAm foi crucial no desenvolvimento das vacinas contra COVID-19 e desempenhou um papel fundamental no controle da pandemia.

EFICÁCIA NO CONTROLE DA PANDEMIA DE COVID-19

A pandemia de COVID-19 teve início em dezembro de 2019 com o surgimento do coronavírus SARS-CoV-2, desencadeando uma resposta global para o desenvolvimento de vacinas eficazes contra a doença. O sequenciamento do vírus foi fundamental para entender sua estrutura genética e identificar alvos para o desenvolvimento de vacinas, destacando a proteína Spike (S) como um antígeno potencial devido à sua ligação aos receptores ACE2 nas células humanas (STERNBERG; NAUJOKAT, 2020).

Duas vacinas de RNAm foram desenvolvidas e aprovadas para uso emergencial: BNT162b2 (Pfizer-Biontech) e mRNA-1273 (Moderna). Ambas contêm um RNA mensageiro codificador da proteína S completa, formulado em lipoproteínas para administração intramuscular (EL SHALY et al., 2021; PAWLOWSKI et al., 2021). As vacinas BNT162b2 e mRNA-1273 mostraram induzir a produção de anticorpos neutralizantes e de células T específicas capazes de impedir ou minimizarem a infecção viral. Ambas foram inicialmente administradas em duas doses e demonstraram eficácia de 95% e 94% respectivamente, protegendo contra o desenvolvimento de sintomas graves e reduzindo a mortalidade causada pela infecção viral (PAWLOWSKI et al., 2021; STEENSELS et al., 2021). Foram autorizadas posteriormente a serem administradas também grupos específicos como crianças a partir de 6 meses a adolescentes até 16/17 anos, grávidas e pacientes imunossuprimidos (SZABÓ et al., 2022). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou em 2021 o uso emergencial da vacina BNT162b2 (“Anvisa concede primeiro registro definitivo para vacina contra a Covid-19 nas Américas”, 2021).

A evolução do SARS-CoV-2 gerou variantes mais infecciosas e capazes de evadir o sistema imunológico, aumentando o risco de COVID-19 grave e reinfecção. Após a

vacinação completa, observou-se um decaimento da proteção, recomendando-se doses de reforço após 6 a 8 meses da segunda dose. Estudos demonstraram que as doses de reforço aumentaram a proteção, inclusive contra a variante Ômicron (MISTRY P., et al 2021; ANDREWS et al., 2022; TSENG et al., 2022), embora um estudo tenha indicado proteção insatisfatória contra infecção sintomática após a terceira dose (KUHLMANN et al., 2022).

As formulações vacinais foram adaptadas às novas variantes, levando ao desenvolvimento de vacinas bivalentes específicas para as subvariantes da Ômicron em 2022. No Brasil, a ANVISA aprovou o registro das vacinas bivalentes da Pfizer e Moderna em 2023 (“Anvisa aprova registro de vacina bivalente contra a Covid-19”, 2023; “Anvisa aprova registro da vacina Spikevax monovalente, 2024) e, em 2024, aprovou a vacina monovalente atualizada para a variante Ômicron XBB 1.5 (“Anvisa aprova registro da vacina Spikevax monovalente”, 2024). Essas atualizações garantem a proteção contínua contra a COVID-19.

Os efeitos colaterais das vacinas de RNAm BNT162b2 e mRNA-1273 incluem reações leves a moderadas, como dor no local da injeção, fadiga e dores de cabeça (ANAND; STAHEL, 2021). Efeitos adversos raros foram observados, incluindo casos de choque anafilático e miocardite/pericardite, possivelmente relacionados à resposta inflamatória induzida pelas vacinas (TROUGAKOS et al., 2022). Apesar disso, a incidência desses efeitos é significativamente menor do que os casos graves e óbitos causados pela COVID-19 e permanecem monitorados continuamente para garantir a segurança das vacinas.

Estudos em andamento continuam a analisar a eficácia, imunogenicidade, segurança e necessidade de doses de reforço das vacinas, bem como sua eficácia contra variantes emergentes. Apesar dos desafios técnicos, como a otimização da expressão do antígeno, a melhoria dos sistemas de encapsulação e entrega com afinidade tissular, a direcionamento do RNAm a tecidos específicos e o desenvolvimento de estratégias que permitam doses de reforço para tratar condições crônicas, além dos desafios socioeconômicos, como a hesitação da população em se vacinar e as desigualdades no acesso aos imunizantes, as vacinas de RNAm continuam a representar uma nova geração de vacinas prontas para revolucionar o tratamento de doenças humanas. (LI et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vacinas de RNAm representam uma inovação significativa na imunização contra doenças infecciosas e oferecem uma nova abordagem para o desenvolvimento de vacinas.

Diante da terrível pandemia de COVID-19 e dos desafios sem precedentes enfrentados pela saúde global, essas vacinas emergiram como uma poderosa ferramenta na luta contra doenças infecciosas. Seu desenvolvimento rápido e eficaz demonstra a urgência e a necessidade de investir em tecnologias inovadoras para proteger a saúde pública e enfrentar futuras ameaças pandêmicas com eficiência e efetividade. Essas vacinas têm demonstrado eficácia e segurança em várias doenças, incluindo a COVID-19, e têm o potencial de revolucionar a forma como enfrentamos futuras pandemias e epidemias.

Os avanços na tecnologia de RNA, bioinformática e engenharia genética estão impulsionando o desenvolvimento rápido e eficiente dessas vacinas, abrindo novas oportunidades para a prevenção e controle de doenças infecciosas em todo o mundo. No entanto, é crucial continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento para superar as limitações, os desafios restantes e garantir a disponibilidade e acessibilidade dessas vacinas para todos que delas necessitam. Com esforços contínuos e colaborativos, podemos aproveitar todo o potencial das vacinas de RNAm e fortalecer nossa capacidade de resposta a ameaças futuras à saúde pública.

REFERÊNCIAS

ADA, G. L. The ideal vaccine. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, v. 7, n. 2, p. 105-109, 1 mar. 1991.

Anvisa concede primeiro registro definitivo para vacina contra a Covid-19 nas Américas. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/02/anvisa-concede-primeiro-registro-definitivo-para-vacina-contra-a-covid-19-nas-americas> . Acesso em: 27 de março de 2024.

Anvisa aprova registro de vacina bivalente contra a Covid-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-registro-de-vacina-bivalente-contra-covid-19> . Acesso em: 27 de março de 2024.

Anvisa aprova registro da vacina Spikevax monovalente. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-registro-da-vacina-spikevax-monovalente> . Acesso em: 29 mar. 2024.

Anvisa aprova registro da vacina Spikevax monovalente. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-registro-da-vacina-spikevax-monovalente> . Acesso em: 29 mar. 2024

ALTURKI, S. O. et al. The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 19 ago. 2020.

ANAND, P.; STAHEL, V. P. The safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Safety in Surgery*, v. 15, n. 1, 1 maio 2021.

ANDREWS, N. et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 16, 2 mar. 2022.

BORAH, P. et al. Perspectives on RNA Vaccine Candidates for COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 8, 25 mar. 2021.

CORBETT, K. S. et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *New England Journal of Medicine*, 28 jul. 2020.

EDWARDS, D. K. et al. Adjuvant effects of a sequence-engineered mRNA vaccine: translational profiling demonstrates similar human and murine innate response. *Journal of Translational Medicine*, v. 15, n. 1, 3 jan. 2017.

EL SHALY, H. M. et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *New England Journal of Medicine*, 22 set. 2021.

ESPESETH, A. S. et al. Modified mRNA/lipid nanoparticle-based vaccines expressing respiratory syncytial virus F protein variants are immunogenic and protective in rodent models of RSV infection. *npj Vaccines*, v. 5, n. 1, 14 fev. 2020.

FOTIN-MIECZEK, M. et al. Messenger RNA-based Vaccines With Dual Activity Induce Balanced TLR-7 Dependent Adaptive Immune Responses and Provide Antitumor Activity. *Journal of Immunotherapy*, v. 34, n. 1, p. 1-15, jan. 2011.

GRANADOS-RIVERON, J. T.; AQUINO-JARQUIN, G. Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 142, p. 111953, out. 2021.

HOSANGADI, D. et al. Enabling emergency mass vaccination: Innovations in manufacturing and administration during a pandemic. *Vaccine*, v. 38, n. 26, p. 4167-4169, maio 2020.

JACOB, F.; MONOD, J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology*, v. 3, n. 3, p. 318-356, jun. 1961.

JAGESSAR, S. A. et al. Antibodies Against Human BLYS and APRIL Attenuate EAE Development in Marmoset Monkeys. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 7, n. 3, p. 557-570, 30 jun. 2012.

KARIKÓ, K. et al. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*, v. 23, n. 2, p. 165-175, ago. 2005.

KAUSHIK, R.; KANT, R.; CHRISTODOULIDES, M. Artificial intelligence in accelerating vaccine development - current and future perspectives. *Frontiers in Bacteriology*, v. 2, 9 out. 2023.

KACZMAREK, J. C.; KOWALSKI, P. S.; ANDERSON, D. G. Advances in the delivery of RNA therapeutics: from concept to clinical reality. *Genome Medicine*, v. 9, n. 1, 27 jun. 2017.

KIM, S. C. et al. Modifications of mRNA Vaccine Structural Elements for Improving mRNA Stabschety and Translation Efficiency. *Molecular & Cellular Toxicology*, v. 18, n. 1, p. 1-8, 20 set. 2021.

KYTE, J. A. et al. Phase I/II trial of melanoma therapy with dendritic cells transfected with autologous tumor-mRNA. *Cancer Gene Therapy*, v. 13, n. 10, p. 905-918, 1 out. 2006.

KUHLMANN, C. et al. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose. *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 625-626, 12 fev. 2022.

LAMB, Y. N. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: First approval. *Drugs*, v. 81, n. 4, p. 1-7, 8 mar. 2021.

LARKINS, B. A.; JONES, R. A.; TSAI, C. Y. Isolation and in vitro translation of zein messenger ribonucleic acid. *Biochemistry*, v. 15, n. 25, p. 5506-5511, 1 dez. 1976.

LI, J. et al. Messenger RNA vaccine based on recombinant MS2 virus-like particles against prostate cancer. *International Journal of Cancer*, v. 134, n. 7, p. 1683-1694, 8 out. 2013.

LI, D. et al. Messenger RNA-Based Therapeutics and Vaccines: What's beyond COVID-19? *ACS Pharmacol. Transl. Sci*, v. 6, n. 7, p. 943-969, 3 jul. 2023.

LIANG, F. et al. Efficient Targeting and Activation of Antigen-Presenting Cells In Vivo after Modified mRNA Vaccine Administration in Rhesus Macaques. *Molecular Therapy*, v. 25, n. 12, p. 2635-2647, dez. 2017.

LIU, T.; LIANG, Y.; HUANG, L. Development and Delivery Systems of mRNA Vaccines. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 9, n. 718753, 27 jul. 2021.

LU, G. et al. Novel vaccine design based on genomics data analysis: A review. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 93, n. 3, 26 out. 2020.

LUISI, K. et al. Development of a potent Zika virus vaccine using self-amplifying messenger RNA. *Science Advances*, v. 6, n. 32, p. eaba5068, ago. 2020.

MALONE, R. W.; FELGNER, P. L.; VERMA, I. M. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 86, n. 16, p. 6077-6081, 1 ago. 1989.

MEYER, M. et al. Modified mRNA-Based Vaccines Elicit Robust Immune Responses and Protect Guinea Pigs From Ebola Virus Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 217, n. 3, p. 451-455, 1 fev. 2018.

MISTRY, P. et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 809244, 2021.

OMERSEL, J.; KARAS KUŽELIČKI, N. Vaccinomics and Adversomics in the Era of Precision Medicine: A Review Based on HBV, MMR, HPV, and COVID-19 Vaccines. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 11, p. 3561, 5 nov. 2020.

PAWLOWSKI, C. et al. FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *Med*, v. 2, n. 8, p. 979-992.e8, ago. 2021.

PARDI, N. et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 17, n. 4, p. 261-279, 12 jan. 2018.

PASCOLO, S. The messenger's great message for vaccination. *Expert Review of Vaccines*, v. 14, n. 2, p. 153-156, 14 jan. 2015.

RICHNER, J. M. et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*, v. 168, n. 6, p. 1114-1125.e10, mar. 2017.

ROMANI, B.; KAVYANIFARD, A.; ALLAHBAKHSI, E. Antibody production by in vivo RNA transfection. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, 7 set. 2017.

SAHIN, U. et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. *Nature*, v. 586, 30 set. 2020.

SCHNEE, M. 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. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 6, p. e0004746, 23 jun. 2016.

SEBASTIAN, M. et al. A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 68, n. 5, p. 799-812, 15 fev. 2019.

STEENSELS, D. et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA*, 30 ago. 2021.

STERNBERG, A.; NAUJOKAT, C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sciences*, v. 257, p. 118056, jul. 2020.

SZABÓ, G. T.; MAHINY, A. J.; VLATKOVIC, I. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. *Molecular Therapy*, fev. 2022

TROUGAKOS, I. P. et al. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends in Molecular Medicine*, v. 28, n. 7, abr. 2022.

TSENG, H. F. et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nature Medicine*, 21 fev. 2022.

VERBEKE, R. et al. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*, v. 28, p. 100766, 1 out. 2019.

VERMA, S. et al. Computational tools for modern vaccine development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 23 set. 2019.

WOLFF, J. et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*, v. 247, n. 4949, p. 1465-1468, 23 mar. 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2023. [s.l.] World Health Organization, 2023.

XUE, T. et al. RNA Encoding the MPT83 Antigen Induces Protective Immune Responses against *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Infection and Immunity*, v. 72, n. 11, p. 6324-6329, nov. 2004.