



## Terapias baseadas em mRNA: estratégias em formulação, sistemas de entrega e desafios translacionais para a aplicação clínica

Valquiria Kopke dos Santos<sup>1</sup>; Andressa de Oliveira Costa<sup>2</sup>

### Como Citar:

DOS SANTOS, Valquiria Kopke; COSTA, Andressa de Oliveira. Terapias baseadas em mRNA: estratégias em formulação, sistemas de entrega e desafios translacionais para a aplicação clínica. Revista Sociedade Científica, vol. 9, n. 1, p. 1691-1715, 2026. <https://doi.org/10.61411/rsc2026136519>

DOI: 10.61411/rsc2026136519

### Área do conhecimento:

Ciências da Saúde

### Sub-área:

Biotecnologia Farmacêutica

### Palavras-chaves:

Terapias com mRNA; Nanopartículas Lipídicas; Sistemas de Liberação de Fármacos; Formulação Farmacêutica.

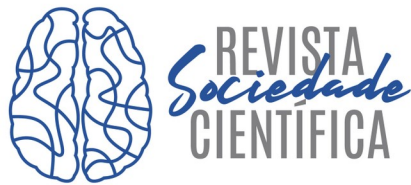
Publicado: 25 de junho de 2026.

### Resumo

As terapias baseadas em RNA mensageiro (mRNA) emergiram como uma plataforma transformadora na biotecnologia farmacêutica, impulsionada por avanços em engenharia molecular e sistemas de entrega de fármacos. Esta revisão narrativa crítica teve como objetivo discutir as principais estratégias de formulação, sistemas de entrega e aplicações clínicas das terapias baseadas em mRNA, bem como analisar os desafios translacionais para sua consolidação na prática clínica. O estudo foi conduzido com busca em PubMed, Scopus, ScienceDirect e Web of Science, de janeiro de 2018 a dezembro de 2025, incluindo referências clássicas relevantes. Foram utilizados termos como “messenger RNA”, “mRNA therapeutics”, “lipid nanoparticles” e “RNA delivery systems”. Incluíram-se artigos originais, revisões, ensaios clínicos e documentos regulatórios; excluíram-se duplicatas, resumos sem texto completo e estudos fora do escopo. A análise crítica integrou dados experimentais, perspectivas de especialistas e tendências regulatórias. O design do mRNA - incluindo modificações nucleotídicas, otimização de códons e engenharia de regiões não traduzidas - melhora estabilidade, tradução e tolerabilidade imunológica. Sistemas de entrega, como nanopartículas lipídicas (LNPs), polímeros, vesículas extracelulares e nanossistemas híbridos, são cruciais para eficácia terapêutica. Além de vacinas contra doenças infecciosas, o mRNA é aplicado em oncologia, doenças genéticas raras e medicina personalizada, considerando formulação, escalabilidade e aspectos regulatórios. O mRNA é uma plataforma terapêutica versátil, cujo impacto futuro depende de inovação contínua em formulação, controle de qualidade e sistemas de entrega, consolidando seu papel na medicina moderna.

<sup>1</sup>Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil. Email: ✉

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. Email: ✉



## **mRNA-based therapies: formulation strategies, delivery systems, and translational challenges for clinical application**

### **Abstract**

mRNA-based therapies have emerged as a transformative platform in pharmaceutical biotechnology, driven by advances in molecular engineering and drug delivery systems. This critical narrative review aimed to discuss the main formulation strategies, delivery systems, and clinical applications of mRNA-based therapies, as well as to analyze the translational challenges associated with their consolidation in clinical practice. The study was conducted through searches in PubMed, Scopus, Science Direct, and Web of Science from January 2018 to December 2025, including relevant classical references. Search terms included “messenger RNA,” “mRNA therapeutics,” “lipid nanoparticles,” and “RNA delivery systems.” Original articles, review papers, clinical trials, and regulatory documents were included, while duplicates, abstracts without full-text access, and studies outside the scope were excluded. The critical analysis integrated experimental data, expert perspectives, and regulatory trends. mRNA design including nucleotide modifications, codon optimization, and untranslated region engineering enhances stability, translation efficiency, and immunological tolerability. Delivery systems such as lipid nanoparticles (LNPs), polymers, extracellular vesicles, and hybrid nanosystems are crucial for therapeutic efficacy. Beyond vaccines for infectious diseases, mRNA is being applied in oncology, rare genetic disorders, and personalized medicine, considering formulation, scalability, and regulatory aspects. mRNA represents a versatile therapeutic platform, whose future impact depends on continuous innovation in formulation science, quality control, and delivery technologies, consolidating its role in modern medicine.



**Keywords:** mRNA Therapeutics; Lipid Nanoparticles; Drug Delivery Systems; Pharmaceutical Formulation.

## 1. Introdução

O RNA mensageiro (mRNA) é uma molécula de ácido ribonucleico de fita simples responsável por mediar a expressão gênica, transportando a informação do DNA para a síntese proteica no citoplasma celular [1].

Embora seu potencial terapêutico seja reconhecido desde a década de 1990, a aplicação clínica do mRNA foi historicamente limitada por desafios farmacotécnicos relevantes, como instabilidade estrutural, rápida degradação por nucleases e ativação indesejada do sistema imune inato [2].

Avanços recentes em bioengenharia molecular e nanotecnologia permitiram superar parte dessas limitações, consolidando o mRNA como uma plataforma terapêutica promissora. Diferentemente do DNA terapêutico e das terapias gênicas clássicas, o mRNA não requer integração ao genoma, o que reduz o risco de mutagênese e possibilita uma expressão proteica transitória, previsível e controlada [3].

Além disso, sua síntese *in vitro* é rápida, altamente reprodutível e escalonável, características que viabilizaram respostas ágeis a emergências sanitárias, como demonstrado no desenvolvimento das vacinas contra a SARS-CoV-2 [4].

Nesse contexto, o progresso das tecnologias de entrega foi determinante para a viabilidade clínica do mRNA. As nanopartículas lipídicas (*lipid nanoparticles* - LNPs) emergiram como a principal estratégia, atuando simultaneamente na proteção do material genético, na internalização celular e na liberação citoplasmática do mRNA para tradução proteica eficiente [5].



Paralelamente, outras abordagens, como sistemas poliméricos biodegradáveis, vesículas extracelulares e plataformas híbridas, vêm sendo investigadas com o objetivo de aprimorar biodistribuição, especificidade celular e perfil de segurança [6].

Diante desse avanço acelerado, esta revisão narrativa crítica tem como objetivo discutir as principais formulações e tecnologias de entrega de mRNA, bem como suas aplicações clínicas emergentes. São analisados os progressos recentes, os desafios tecnológicos e as limitações ainda existentes para a consolidação dessa plataforma como ferramenta terapêutica ampla e sustentável.

## 2. Metodologia

Esta revisão narrativa crítica foi elaborada a partir de uma busca bibliográfica abrangente nas bases de dados PubMed, Scopus, ScienceDirect e Web of Science. Foram considerados artigos publicados entre janeiro de 2018 e dezembro de 2025, com a inclusão de referências clássicas anteriores quando consideradas fundamentais para a contextualização histórica e conceitual do tema.

A estratégia de busca combinou descritores e termos livres, incluindo “messenger RNA”, “mRNA therapeutics”, “mRNA vaccines”, “lipid nanoparticles”, “RNA delivery systems” e “pharmaceutical biotechnology”, utilizando operadores booleanos para ampliar a sensibilidade e a especificidade da seleção dos estudos.

Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, ensaios clínicos e documentos regulatórios publicados em inglês ou português.

A busca inicial identificou 311 registros nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade, 54 estudos foram selecionados para análise qualitativa e composição desta revisão.

Foram excluídos trabalhos duplicados, resumos sem acesso ao texto completo, estudos fora do escopo das ciências farmacêuticas e publicações que não apresentassem



relevância direta para terapias baseadas em mRNA ou sistemas de entrega. A triagem dos títulos, resumos e textos completos foi realizada por dois revisores de forma independente, com resolução de eventuais divergências por consenso.

Os estudos selecionados foram submetidos à análise qualitativa descritiva, considerando aspectos relacionados ao desenho experimental, características das formulações, sistemas de entrega empregados, resultados de eficácia e segurança, estágio de desenvolvimento tecnológico e potencial de aplicação clínica.

As evidências identificadas foram organizadas em categorias temáticas previamente definidas, abrangendo: (i) design e modificação do mRNA; (ii) sistemas de entrega e formulação; (iii) desempenho farmacotécnico; (iv) aplicações clínicas emergentes; e (v) desafios translacionais e perspectivas futuras.

A análise crítica integrou dados experimentais, evidências clínicas disponíveis, perspectivas regulatórias e tendências tecnológicas, com o objetivo de identificar avanços, limitações, lacunas de conhecimento e desafios atuais no desenvolvimento de terapias baseadas em mRNA.

### **3. Desenvolvimento e discussão**

#### **3.1 Fundamentos e evolução do mRNA terapêutico**

O uso terapêutico do mRNA remonta à década de 1990, mas só nas últimas duas décadas os avanços tecnológicos tornaram viável sua aplicação clínica em larga escala [7]. Esses avanços incluem melhorias na estabilidade da molécula, redução da imunogenicidade, desenvolvimento de métodos de entrega eficazes e aumento da eficiência de tradução proteica [8].

A revolução no uso terapêutico do mRNA foi catalisada pela pandemia de COVID-19, que acelerou o desenvolvimento e a aprovação de vacinas baseadas em



mRNA [1]. No entanto, seu potencial vai além da imunização: inclui terapias contra o câncer, doenças genéticas, infecções virais e condições autoimunes [7].

### 3.2 Tipos de mRNA utilizados em aplicações terapêuticas

Existem diferentes tipos de mRNA explorados para uso clínico, cada um com características específicas em termos de estabilidade, imunogenicidade e capacidade de expressão [7].

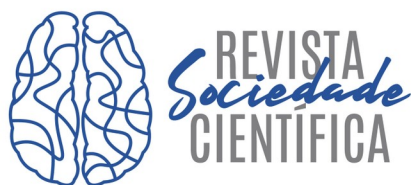
O mRNA convencional, não modificado, reflete diretamente a sequência natural de um gene, porém tende a apresentar maior imunogenicidade e menor estabilidade, sendo empregado principalmente em vacinas básicas e estudos iniciais [8].

Em contraste, o mRNA modificado incorpora substituições nucleotídicas como pseudouridina e 5-metilcitosina que reduzem a ativação da imunidade inata e aumentam a estabilidade da molécula e a expressão, viabilizando seu uso em vacinas contra a COVID-19 e terapias crônicas [4].

Já o mRNA autoamplificante (saRNA), derivado de vírus de RNA, contém não apenas a sequência codificante de interesse, mas também elementos replicativos que promovem a amplificação intracelular, permitindo níveis mais elevados de expressão proteica, alta estabilidade, com imunogenicidade moderada, sendo promissor para vacinas oncológicas e doenças raras, devido à amplificação intracelular do RNA [9].

A escolha do tipo de mRNA a ser utilizado depende da aplicação terapêutica e das características desejadas no perfil farmacológico [2]. A Tabela 1 apresenta um comparativo das características (estabilidade, imunogenicidade, nível de expressão e aplicações típicas) dos diversos tipos de mRNA.

*Tabela 1: Tipos de mRNA terapêutico e características.*



Tipo de mRNA	Estabilidade	Imunogenicidade	Nível de expressão	Aplicações típicas
Convencional (não modificado)	Baixa	Alta	Moderado	Vacinas básicas, estudos iniciais
Modificado (pseudouridina, 5-mC)	Alta	Baixa	Alta	Vacinas COVID-19, terapias crônicas
Autoamplificante (saRNA)	Alta	Moderada	Muito alta	Vacinas oncológicas, doenças raras

Fonte: Adaptado de Verbeke *et al.* [4]; Maugeri *et al.* [9]; Samsa *et al.* [10].

A comparação entre os diferentes tipos de mRNA evidencia que as modificações estruturais introduzidas ao longo do desenvolvimento dessa tecnologia foram fundamentais para ampliar sua viabilidade terapêutica [10].

Enquanto o mRNA convencional apresenta limitações relacionadas à menor estabilidade e maior imunogenicidade, as versões modificadas e autoamplificantes demonstram desempenho superior em termos de expressão proteica e potencial clínico. Nesse contexto, a incorporação de nucleotídeos modificados e de elementos capazes de promover amplificação intracelular representa um avanço importante para aplicações que exigem maior duração ou intensidade de resposta terapêutica [4].

A escolha do tipo de mRNA deve considerar não apenas o nível de expressão desejado, mas também aspectos relacionados à segurança, à tolerabilidade imunológica e aos requisitos específicos de cada aplicação clínica [10].

### 3.3 Estabilidade e desafios intrínsecos

Uma das principais limitações iniciais da tecnologia de mRNA terapêutico era a sua instabilidade química e estrutural. A molécula é altamente suscetível à degradação por ribonucleases (RNases) presentes no ambiente extracelular, e sua meia-vida funcional intracelular também é relativamente curta [11]. Essa instabilidade exige cuidados específicos na purificação, formulação e armazenamento do mRNA [12].



Além da instabilidade inerente da molécula, fatores relacionados ao reconhecimento imunológico e ao desempenho translacional representam obstáculos importantes para a eficácia terapêutica do mRNA [8,13].

O reconhecimento por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como TLR3, TLR7 e RIG-I, pode desencadear respostas inflamatórias que reduzem a expressão proteica, enquanto características estruturais da molécula incluindo conformação secundária, regiões UTR, 5'-cap e cauda poli(A) modulam diretamente a taxa e a duração da tradução [14].

#### 3.4 Nanotecnologia na entrega de mRNA

O sucesso clínico das terapias com mRNA depende, em grande parte, do desenvolvimento de sistemas de entrega eficientes, seguros e direcionáveis. O mRNA é uma molécula instável, suscetível à degradação por nucleases e com baixa capacidade de penetração celular quando administrado isoladamente [15].

Nesse contexto, a nanotecnologia tem desempenhado papel central no desenvolvimento de sistemas capazes de aumentar a biodisponibilidade intracelular do mRNA, favorecendo sua utilização terapêutica em diferentes aplicações clínicas [16].

#### 3.5 LNPs como padrão-ouro

As LNPs representam atualmente o sistema de entrega mais avançado e bem-sucedido para mRNA, sendo utilizadas nas vacinas contra a COVID-19 da Pfizer-BioNTech e Moderna [17].

Essas nanopartículas são compostas, em geral, por quatro componentes principais: lípidos ionizáveis, que promovem o encapsulamento e a liberação do mRNA, fosfolípidios, colesterol, e PEG-lípídeos, que prolongam a meia-vida circulante [18].

A estrutura das LNPs permite a proteção eficiente do mRNA contra degradação, facilita sua endocitose e garante a liberação no citoplasma após fusão com a membrana

endossomal [19]. Estudos demonstraram que LNPs apresentam alta eficiência de translação, biocompatibilidade, boa viabilidade em escala industrial e perfil clínico favorável, o que as consolidou como padrão-ouro no campo [20].

Contudo, limitações como a ativação de respostas imunológicas indesejadas, acúmulo hepático, desafios no direcionamento tecidual além do alto custo impulsionaram a busca por novas plataformas de entrega [21]. A Figura 1 ilustra o processo de entrega do mRNA terapêutico encapsulado em LNPs.

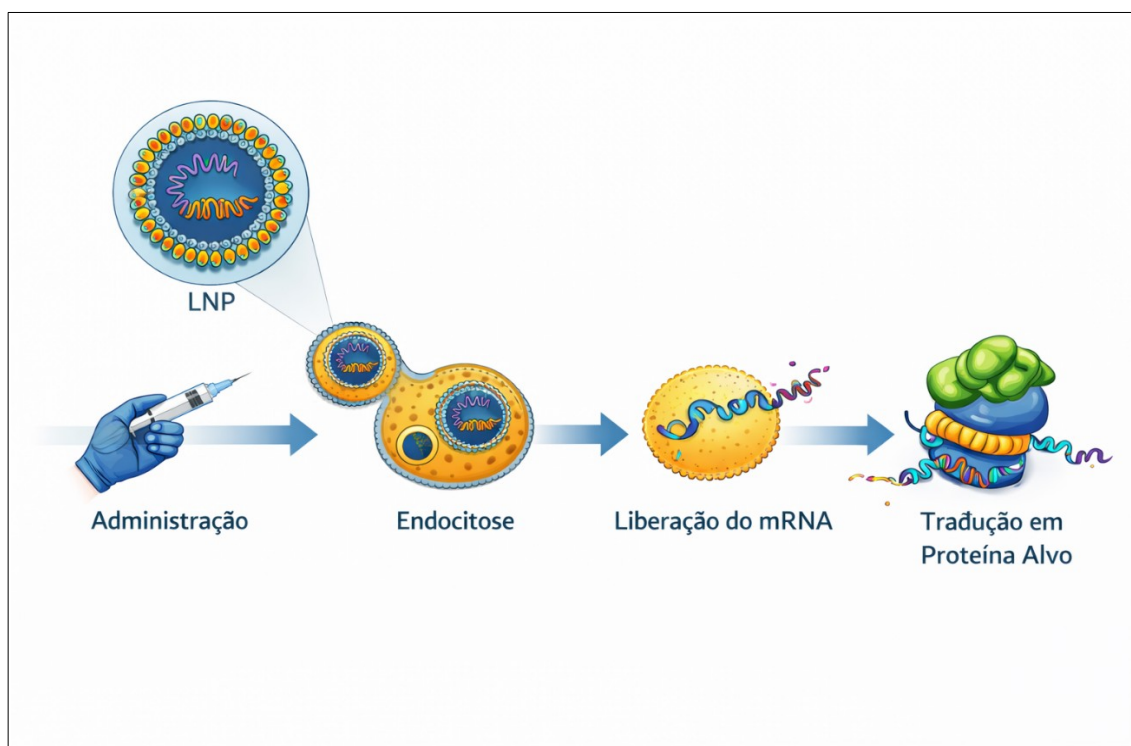


Figura 1: Representação esquemática da entrega terapêutica de mRNA via LNP. Abreviação: LNP= Lipid Nanoparticle.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

### 3.6 Novas alternativas: polímeros, exossomos e vesículas híbridas



Além das LNPs, plataformas alternativas para a entrega de mRNA vêm sendo exploradas, incluindo polímeros catiônicos, exossomos e vesículas híbridas [22].

Os sistemas poliméricos, como PEI, PLGA e outros biodegradáveis, possuem eficiência moderada e alta viabilidade de produção, além de flexibilidade estrutural. No entanto, sua utilização ainda é restrita majoritariamente a estudos pré-clínicos, uma vez que questões relacionadas à citotoxicidade e à maior imunogenicidade precisam ser melhor controladas e validadas antes da progressão para ensaios clínicos [23].

Os exossomos destacam-se pela elevada biocompatibilidade, tropismo natural e baixa imunogenicidade, embora enfrentem desafios de padronização na produção e no carregamento do mRNA [24,25].

As vesículas híbridas combinam propriedades de nanopartículas sintéticas e componentes de membranas celulares, com alta eficiência e baixo potencial imunogênico, mas a complexidade de produção ainda restringe sua translação clínica, situando-se em fase pré-clínica [26,27].

As plataformas de entrega de mRNA apresentam diferenças relevantes em eficiência, imunogenicidade, maturidade tecnológica e viabilidade industrial [27].

A Tabela 2 apresenta um comparativo das plataformas de entrega de mRNA em termos de eficiência de entrega, imunogenicidade, viabilidade de produção em larga escala, estágio de desenvolvimento tecnológico, vantagens e limitações. Cabe ressaltar que os valores de eficiência de entrega apresentados representam intervalos aproximados reportados na literatura, variando conforme modelo experimental, composição do sistema e método de avaliação.



Tabela 2: Comparação entre as plataformas de entrega de mRNA

Plataforma	Eficiência de Entrega	Imunogenicidade de	Viabilidade de Produção em Larga Escala	Estágio de Desenvolvimento Tecnológico	Vantagens	Limitações
LNPs	Alta 70-95% de células transfectadas	Moderada	Alta	Aprovada (vacinas COVID-19)	Testado e aprovado	Acúmulo hepático, custo
Polímeros	Moderada 40-70% de células transfectadas	Alta	Alta	Pré-clínico	Flexível, modificado	Citotoxicidade
Exossomos	Alta >80% de internalização celular	Baixa	Baixa	Exploratória	Biocompatível	Difícil padronização
Vesículas Híbridas	Alta 70-90%	Baixa	Moderada	Pré-clínico	Reconhecimento celular	Complexidade de produção

Fonte: Adaptado de Hou *et al.* [5]; Cullis e Hope [17]; Lv *et al.* [22]; El Andaloussi *et al.* [41] e Kamerkar *et al.* [42].

A comparação entre as diferentes plataformas evidencia que as LNPs permanecem como a tecnologia mais madura para aplicações clínicas, especialmente devido à combinação entre elevada eficiência de entrega, viabilidade de produção em larga escala e histórico regulatório já estabelecido [17].

Em contraste, sistemas poliméricos apresentam vantagens relacionadas à flexibilidade estrutural e ao potencial de funcionalização, porém ainda enfrentam limitações decorrentes de citotoxicidade e imunogenicidade [42].

Os exossomos e as vesículas híbridas destacam-se pela elevada biocompatibilidade e pelo potencial de direcionamento celular mais específico, características particularmente relevantes para aplicações em medicina personalizada



[22]. Entretanto, desafios relacionados à padronização produtiva, escalabilidade industrial e controle de qualidade ainda restringem sua translação clínica [5].

Dessa forma, observa-se que o avanço futuro das terapias baseadas em mRNA dependerá do equilíbrio entre eficiência de entrega, segurança biológica e viabilidade industrial [41].

### 3.7 Avanços na bioengenharia de mRNA

A bioengenharia do mRNA é um dos pilares que possibilitou sua aplicação terapêutica moderna. Modificações estruturais, químicas e funcionais do mRNA têm sido fundamentais para aumentar sua estabilidade, reduzir sua imunogenicidade e melhorar a eficiência da tradução proteica [28]. Os avanços nessa área têm permitido o desenvolvimento de moléculas mais seguras, eficientes e adaptáveis a diferentes contextos clínicos [29].

### 3.8 Otimização de códons e modificação de nucleotídeos

A otimização de códons consiste na substituição de códons menos frequentes por equivalentes mais comuns na célula-alvo, o que melhora a eficiência da tradução proteica sem alterar a sequência de aminoácidos [30]. Essa estratégia reduz a formação de estruturas secundárias indesejadas e acelera a síntese da proteína codificada [31].

Outra estratégia fundamental no desenvolvimento de mRNA terapêutico é a modificação química de seus nucleotídeos. Substituições como a pseudouridina ( $\Psi$ ) e a 5-metilcitosina (m5C) têm sido amplamente empregadas para aumentar a estabilidade da molécula, reduzir seu reconhecimento por sensores imunológicos como TLR3, TLR7 e RIG-I e, conseqüentemente, melhorar a eficiência da tradução proteica [32].

Essas modificações modulam diretamente a interação do mRNA com o sistema imune inato, permitindo sua aplicação terapêutica com menor risco de inflamação ou toxicidade, sem comprometer a funcionalidade biológica da molécula [33].



### 3.9 Redução da imunogenicidade não desejada

A ativação do sistema imune inato por RNAs exógenos é um obstáculo crítico à terapia com mRNA. Moléculas não modificadas são rapidamente reconhecidas como estranhas e induzem uma resposta inflamatória, muitas vezes prejudicial ao efeito terapêutico pretendido [34].

Além das modificações nucleotídicas, diversas estratégias complementares vêm sendo adotadas para reduzir a imunogenicidade indesejada do mRNA. Entre elas destacam-se a otimização de elementos regulatórios nas regiões 5' e 3' UTR, a seleção de estruturas 5'-cap sintéticas que mimetizam os caps naturais, como o CleanCap®, a padronização do comprimento da cauda poli(A) e a purificação rigorosa para remoção de subprodutos gerados durante a transcrição *in vitro* [35].

Em conjunto, essas abordagens têm viabilizado o desenvolvimento de formulações mais toleráveis e eficientes, com menor risco de efeitos adversos, aspecto particularmente relevante em aplicações repetidas, como doses de reforço vacinal ou terapias de uso crônico [36].

### 3.10 Aplicações clínicas emergentes

As aplicações clínicas das terapias baseadas em mRNA expandiram-se de forma significativa nos últimos anos, impulsionadas pela validação tecnológica obtida com as vacinas contra a COVID-19 [37].

Esse sucesso clínico consolidou o mRNA como uma plataforma terapêutica viável, demonstrando que desafios históricos relacionados à estabilidade, entrega e segurança podem ser superados quando associados a sistemas de formulação adequados e processos industriais robustos [38].

### 3.11 Vacinas contra a COVID-19



As vacinas de mRNA contra a COVID-19 (como a BNT162b2 da Pfizer-BioNTech e a mRNA-1273 da Moderna) foram os primeiros produtos terapêuticos dessa classe a obter aprovação para uso humano em larga escala. Elas demonstraram alta eficácia, rapidez de desenvolvimento, bom perfil de segurança e capacidade de adaptação frente a variantes do vírus [39].

A experiência global com essas vacinas acelerou o interesse em consolidar plataformas de desenvolvimento e produção de mRNA. Como exemplo dessa iniciativa temos a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) no Brasil que criou em 2024 a Plataforma Nacional de Vacinas de mRNA da Fiocruz, com o objetivo de desenvolver vacinas de mRNA, com domínio de todas as etapas produtivas, desde a síntese de nucleotídeos até a etapa de formulação final em LNPs [40].

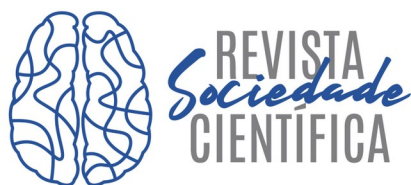
A Plataforma Nacional de Vacinas da Fiocruz tem como foco inicial a produção de vacinas para a COVID-19 e outras doenças infecciosas relevantes para o contexto epidemiológico brasileiro, como dengue, chikungunya e influenza [40].

### 3.12 Vacinas contra o câncer

As vacinas terapêuticas de mRNA para câncer têm como objetivo ativar o sistema imune do paciente contra antígenos tumorais específicos ou neoantígenos personalizados. Ao codificar proteínas tumorais em mRNA, essas vacinas induzem respostas de células T citotóxicas direcionadas ao tumor [41].

Estudos em melanoma, câncer de pulmão e câncer de próstata mostraram respostas imunes robustas e melhora na sobrevida livre de progressão quando combinadas com imunoterápicos, como inibidores de *checkpoint* (anti-PD-1/PD-L1) [42].

Apesar do potencial promissor, essas aplicações ainda se encontram majoritariamente em estágios clínicos iniciais, devido à maior complexidade associada à



personalização, à necessidade de administração repetida e aos desafios relacionados à biodistribuição seletiva e à toxicidade cumulativa dos sistemas de entrega [43].

### 3.13 Doenças genéticas raras

O mRNA também está sendo investigado como ferramenta para substituição de proteínas ausentes ou disfuncionais em doenças genéticas raras [44]. Diferente das terapias gênicas que promovem edição permanente do DNA, o mRNA permite expressão transitória, sendo mais seguro em determinadas aplicações [45].

Entre as principais doenças-alvo investigadas para terapias baseadas em mRNA destacam-se a fibrose cística, a deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC), a doença de *Gaucher* e a atrofia muscular espinhal [46].

Estudos pré-clínicos utilizando mRNA encapsulado em LNPs têm demonstrado restauração funcional de proteínas e melhora de marcadores clínicos, indicando que essa abordagem representa uma estratégia promissora para doenças nas quais outras opções terapêuticas falharam ou ainda não estão disponíveis [30].

Assim, a consolidação das terapias com mRNA em indicações além das vacinas dependerá não apenas da inovação biológica, mas do amadurecimento tecnológico das formulações, da integração com requisitos regulatórios e da demonstração de viabilidade industrial sustentável [44].

A Tabela 3 mostra um comparativo das aplicações clínicas do mRNA em Vacinas da COVID-19, Oncologia e Doenças Genéticas Raras.

*Tabela 3: Comparativo das aplicações clínicas do mRNA em Vacinas da COVID-19, Oncologia e Doenças Genéticas Raras.*

Área terapêutica	Produto/mRNA	Fase de desenvolvimento	Resultados clínicos	Observações
Vacinas COVID-19	BNT162b2, mRNA-1273	Aprovado	Alta eficácia	Rapidez de produção



Área terapêutica	Produto/mRNA	Fase de desenvolvimento	Resultados clínicos	Observações
Oncologia	Vacinas personalizadas	Fase I-II	Respostas imunes robustas	Necessário sequenciamento genômico
Doenças raras	genéticas mRNA OTC, mRNA CFTR	Pré-clínico	Restauração funcional	Escalonamento complexo

Fonte: Adaptado de Azeem *et al.* [39]; Kamerkar *et al.* [42] e Schürmann *et al.* [46].

Legenda: OTC = ornithinetranscarbamilase; CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; BNT162b2 = Pfizer-BioNTechCOVID-19 vaccine.

Os dados apresentados demonstram diferentes níveis de maturidade tecnológica entre as aplicações clínicas do mRNA. Enquanto as vacinas contra a COVID-19 já alcançaram consolidação regulatória e ampla utilização clínica, as aplicações oncológicas permanecem em estágios intermediários de desenvolvimento, principalmente devido à necessidade de personalização baseada no perfil molecular de cada paciente [42,46].

No caso das doenças genéticas raras, embora os resultados pré-clínicos sejam promissores, persistem desafios relacionados à biodistribuição tecidual, à necessidade de administrações repetidas e à viabilidade econômica da produção [39]. Essas diferenças evidenciam que a evolução das terapias baseadas em mRNA não depende exclusivamente da eficácia biológica da molécula, mas também da superação de barreiras farmacotécnicas, regulatórias e produtivas específicas para cada contexto clínico [39,42,26].

### 3.14 Desafios Translacionais e Perspectivas Futuras

Apesar dos avanços expressivos da tecnologia de mRNA, sua consolidação como uma plataforma terapêutica ampla ainda enfrenta desafios regulatórios, produtivos e translacionais [47]. Esses entraves incluem barreiras à transposição eficiente de resultados pré-clínicos para aplicações clínicas e industriais, além de limitações no escalonamento produtivo e na viabilidade da medicina personalizada baseada em mRNA, aspectos críticos para garantir acesso seguro, escalável e equitativo a essas terapias [48,49].



Do ponto de vista regulatório, produtos baseados em mRNA desafiam modelos tradicionais de avaliação, exigindo a adaptação de parâmetros relacionados à validação dos processos de transcrição *in vitro* (*in vitro transcription*, IVT) e purificação, à caracterização e consistência de nanopartículas entre lotes e à avaliação da imunogenicidade não intencional, especialmente em regimes de administração repetida [50].

Embora agências como a EMA e a FDA tenham atualizado suas diretrizes desde 2021, persistem lacunas regulatórias entre jurisdições que podem dificultar a translação clínica e a aprovação global desses produtos [51,52,53].

Em paralelo, o escalonamento da produção de mRNA terapêutico permanece tecnicamente e economicamente desafiador, envolvendo a síntese eficiente por IVT, a remoção de contaminantes, a fabricação sob condições de boas práticas de manufatura (GMP) e o encapsulamento reprodutível em LNPs, além do elevado custo de insumos críticos, como nucleotídeos modificados e lipídios ionizáveis [54].

Adicionalmente, a adaptabilidade do mRNA viabiliza abordagens terapêuticas personalizadas, incluindo vacinas oncológicas sob medida, proteínas terapêuticas customizadas e correções funcionais transitórias de distúrbios genéticos [55].

No entanto, essas estratégias ampliam os desafios translacionais ao demandarem infraestrutura bioinformática integrada, revisão de protocolos clínicos e éticos e enfrentarem custos e prazos superiores aos das terapias padronizadas.

Assim, o avanço sustentável da medicina personalizada baseada em mRNA dependerá da integração efetiva entre pesquisa clínica, indústria biotecnológica e políticas públicas de saúde [56,57].



#### 4. Considerações finais

Esta revisão teve como objetivo discutir as principais estratégias de formulação, sistemas de entrega e aplicações clínicas das terapias baseadas em mRNA, bem como analisar os desafios translacionais associados à sua consolidação na prática clínica.

A análise da literatura evidencia que as terapias baseadas em mRNA se consolidaram como uma plataforma estratégica na biotecnologia farmacêutica contemporânea, impulsionadas pela convergência entre engenharia molecular, nanotecnologia e ciências farmacêuticas.

Os avanços observados nas últimas décadas permitiram ampliar significativamente o potencial terapêutico do mRNA, viabilizando aplicações que vão além da imunização contra doenças infecciosas e alcançam áreas como oncologia, doenças genéticas raras e medicina personalizada.

Nesse contexto, as LNPs permanecem como a tecnologia mais consolidada para entrega de mRNA, enquanto plataformas emergentes, como exossomos, polímeros e sistemas híbridos, representam alternativas promissoras para aplicações futuras.

Apesar do progresso acelerado, desafios relacionados à escalabilidade produtiva, harmonização regulatória, direcionamento tecidual e sustentabilidade econômica ainda precisam ser superados para ampliar o acesso e a utilização dessas terapias em diferentes contextos clínicos.

As perspectivas futuras indicam que as tecnologias baseadas em mRNA poderão desempenhar papel central na consolidação da medicina personalizada, permitindo o desenvolvimento de vacinas individualizadas, terapias direcionadas a perfis moleculares específicos e estratégias terapêuticas mais precisas e adaptáveis às necessidades de cada paciente.



Paralelamente, a flexibilidade das plataformas de mRNA tem potencial para transformar os modelos tradicionais de pesquisa, desenvolvimento e produção farmacêutica, reduzindo o tempo de desenvolvimento de novos produtos e ampliando a capacidade de resposta frente a desafios sanitários globais.

Dessa forma, o futuro das terapias baseadas em mRNA dependerá não apenas da inovação científica, mas também da integração entre pesquisa acadêmica, desenvolvimento tecnológico, capacidade produtiva e políticas regulatórias.

A evolução contínua desses elementos deverá consolidar o mRNA como uma das plataformas terapêuticas mais relevantes da medicina moderna e um importante vetor de inovação para o desenvolvimento farmacêutico global.

## 5. Declaração de direitos

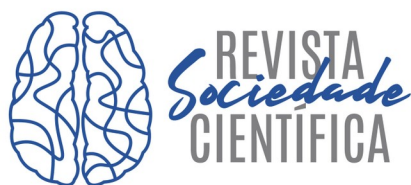
As autoras declaram ser detentoras dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade das autoras, e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declaram não cometer plágio ou autoplágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade das autoras.

## 6. Referências

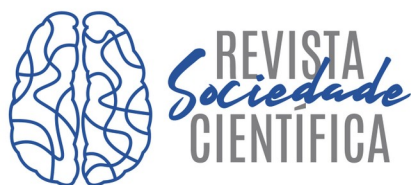
1. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(10):759-780.
2. Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines.* 2019;7(2):1-20.
3. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-A new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261-279.



4. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Eur J Pharm Sci.* 2021;164(28):1-17.
5. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater.* 2021;6(12):1078-1094.
6. Buschmann MD, Carrasco MJ, Alishetty S, Paige M, Alameh MG, Weissman D. Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines. *Vaccines.* 2021;9(1):1-30.
7. Kowalski PS, Rudra A, Miao L, Anderson DG. Delivering the technology: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery. *Mol Ther.* 2019;27(4):710-728.
8. Mauger DM, Cabral BJ, Presnyak V, Su SV, Reid DW, Goodman B, *et al.* mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(48):24075-24083.
9. Maugeri M, Nawaz M, Papadimitriou A, Angerfors A, Camponeschi A, Na M, *et al.* Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells. *Nat Commun.* 2019;10:1-15.
10. Samsa MM, Dupuy LC, Beard CW. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(8):821-831.
11. Baiersdörfer M, Boros G, Muramatsu H, Mahiny A, Vlatkovic I, Sahin U, Karikó K. A facile method for the removal of dsRNA contaminant from in vitro-transcribed mRNA. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;15:26-35.
12. Weissman D. mRNA transcript therapy. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(2):265-281.
13. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the nucleoside modification and the evolutionary role of RNA. *Immunity.* 2005;23(2):165-175.



14. Svitkin YV, Cheng YM, Chakraborty T, Presnyak V, Sonenberg N. Modifications in mRNA enhance translation and stability. *Nat Rev Drug Discov.* 2025;24(2):97-112.
15. Viger-Gravel J, Leclair G, Gauthier C, Leclerc S. Lipid-based delivery systems for mRNA vaccines and therapeutics. *Nanomedicine.* 2022;17(18):1319-1338.
16. Reichmuth AM, Oberli MA, Jeklenec A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv.* 2016;7(5):319-334.
17. Cullis PR, Hope MJ. Lipid nanoparticle systems for enabling gene therapies. *Mol Ther.* 2017;25(7):1467-1475.
18. Kulkarni JA, Cullis PR, van der Meel R. Lipid nanoparticles enabling gene therapies: from concepts to clinical utility. *Nucleic Acid Ther.* 2018;28(3):146-157.
19. Semple SC, Akinc A, Chen J, Sandhu AP, Mui BL, Cho CK, *et al.* Rational design of cationic lipids for siRNA delivery. *Nat Biotechnol.* 2010;28(2):172-176.
20. Patel S, Ashwanikumar N, Robinson E, DuRoss A, Sun C, Murphy-Benenato KE, *et al.* Boosting intracellular delivery of lipid nanoparticle-encapsulated mRNA. *Nano Lett.* 2017;17(9):5711-5718.
21. Yingchoncharoen P, Kalinowski DS, Richardson DR. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):701-787.
22. Lv H, Zhang S, Wang B, Cui S, Yan J. Toxicity of cationic lipids and cationic polymers in gene delivery. *J Control Release.* 2006;114(1):100-109.
23. Li Y, Tian R, Xu J, Zou Y, Wang T, Liu J. Recent developments of polymeric delivery systems in gene therapeutics. *Polym Chem.* 2024;15(19):1908-1931.
24. Kirian RD, Steinman D, Jewell CM, Zierden HC. Extracellular vesicles as carriers of mRNA: opportunities and challenges in diagnosis and treatment. *Theranostics.* 2024;14(5):2265-2289.
25. Haghghi R, Mendonca SR, Bangera PD, Keerikkadu M, Tippavajhala VK, Rathnanand M. Multifunctional engineering of exosomes for precision therapeu-



- tics: strategies for targeted delivery, barrier evasion, and clinical translation. *Pharm Res.* 2025;42(11):1931-1952.
26. Wang X, Munson MJ, Friis K, Marzeda A, Silva AM, Kohl F, *et al.* Hybrid extracellular vesicles for efficient loading and functional delivery of mRNA. *J Extracell Vesicles.* 2025;14(12):1-21.
27. Pareja Tello R, Lamparelli EP, Ciardulli MC, Hirvonen J, Barreto G, Mafulli N, *et al.* Hybrid lipid nanoparticles derived from human mesenchymal stem cell extracellular vesicles by microfluidic sonication for collagen I mRNA delivery to human tendon progenitor stem cells. *Biomater Sci.* 2025;13(8):2066-2081.
28. Hou X, Shi J, Xiao Y. mRNA medicine: recent progresses in chemical modification, design, and engineering. *Nano Res.* 2024;17(10):9015-9030.
29. Chen H, Liu D, Guo J, Aditham A, Zhou Y, Tian J, *et al.* Branched chemically modified poly(A) tails enhance the translation capacity of mRNA. *Nat Biotechnol.* 2025;43(2):194-203.
30. Li Y, Wang F, Yang J, Han Z, Chen L, Jiang W, *et al.* Deep generative optimization of mRNA codon sequences for enhanced mRNA translation and therapeutic efficacy. *Nat Commun.* 2025;16:1-17.
31. Paremskaia AI, Kogan AA, Murashkina A, Naumova DA, Satish A, Abramov IS, Feoktistova SG, Mityaeva ON, Deviatkin AA, Volchkov PY. Codon-optimization in gene therapy: promises, prospects and challenges. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024;12:1-18.
32. Liu A, Wang X. The pivotal role of chemical modifications in mRNA therapeutics. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:1-11.
33. Shi Y, Zhen X, Zhang Y, Li Y, Koo S, Saiding Q, Kong N, Liu G, Chen W, Tao W. Chemically modified platforms for better RNA therapeutics. *Chem Rev.* 2024;124(3):929-1033.



34. Beljanski V, Smith SL. Innate immune sensing of therapeutic mRNA: mechanisms and mitigation strategies. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(6):345-361.
35. Quan Y, Yang H, Li W, Li L. mRNA vaccines: immunogenicity and quality characteristics. *J Nanobiotechnol*. 2025;24(1):1-35.
36. Medjmedj A, Genon H, Hezili D, Ngalle Loth A, Clemençon R, Guimpied C, *et al*. Evaluation of synthetic mRNA with selected UTR sequences and alternative poly(A) tail, in vitro and in vivo. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2025;36(3):1-15.
37. Akinc A, Maier MA, Manoharan M, Fitzgerald K, Jayaraman M, Barros S, *et al*. The Onpatro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs. *Nat Nanotechnol*. 2019;14(12):1084-1087.
38. Magoola M, Niazi SK. Current progress and future perspectives of RNA-based cancer vaccines: a 2025 update. *Cancers*. 2025;17(11):1-11.
39. Azeem M, Cancemi P, Mukhtar F, Marino S, Peri E, Di Prima G, De Caro V. Efficacy and limitations of SARS-CoV-2 vaccines - a systematic review. *Life Sci*. 2025;371:1-11.
40. Fundação Oswaldo Cruz. Plataforma de mRNA [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2025 [acesso em 24 abr 2026]. Disponível em: <https://captacao.fiocruz.br>
41. El Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):347-357.
42. Kamberkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, Yang S, Ruivo CF, Melo SA, Lee JJ, Kalluri R. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature*. 2017;546:498-503.



43. Fuhrmann G, Serio A, Mazo M, Nair R, Stevens MM. Active loading into extracellular vesicles significantly improves the cellular uptake and photodynamic effect of porphyrins. *J Control Release*. 2015;205:35-44.
44. Paunovska K, Loughrey D, Dahlman JE. Drug delivery systems for RNA therapeutics. *Nat Rev Genet*. 2022;23(5):265-280.
45. Du J, Fan Z, Huang J, Li Z, Hu H, Li Y. The rise of mRNA therapeutic technologies: progress, challenges and future perspectives. *RSC Pharm*. 2025;2:235-256.
46. Schürmann PJJ, van Breda Vriesman SPE, Castro-Alpízar JA, Kooijmans SAA, Nieuwenhuis EES, Schiffelers RM, Fuchs SA. Therapeutic application of mRNA for genetic diseases. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 2025;17(3):1-20.
47. Niazi SK. mRNA therapeutics beyond vaccines: dosing precision challenges and clinical translation framework. *RSC Pharm*. 2026;3(1):10-21.
48. Shi Y, Shi M, Wang Y, You J. Progress and prospects of mRNA-based drugs in pre-clinical and clinical applications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:1-43.
49. Boël G, Letso R, Neely H, Price WN, Wong KH, Su M, *et al*. Codon influence on protein expression in *E. coli* correlates with mRNA levels. *Nature*. 2016;529:358-363.
50. Andries O, McCafferty S, De Smedt SC, Weiss R, Sanders NN, Kitada T. Nucleoside modifications in mRNA therapy: advances and challenges. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2015;4:1-12.
51. Vervaeke P, Borgos SE, Sanders NN, Combes F. Regulatory guidelines and pre-clinical tools to study the biodistribution of RNA therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;184:1-17.



52. European Medicines Agency. Guideline on the quality aspects of mRNA technology [Internet]. Amsterdã: EMA; 2025 [acesso em 24 abr 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>
53. U.S. Food and Drug Administration. Vaccine and related biological product guidances [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [acesso em 24 abr 2026]. Disponível em: <https://www.fda.gov>
54. Youssef M, Hitti C, Fulber JPC, Kamen AA. Enabling mRNA therapeutics: current landscape and challenges in manufacturing. *Biomolecules*. 2023;13(10):1-27.
55. Ibragimova AA, Fedorov AA, Kirilenko KM, Choynzonov EL, Denisov EV, Patysheva MR. mRNA-based personalized cancer vaccines: opportunities, challenges and outcomes. *Acta Nat*. 2025;17(4):17-37.
56. Saw PE, Song E. Advancements in clinical RNA therapeutics: present developments and prospective outlooks. *Cell Rep Med*. 2024;5(5):1-16.
57. Skerritt JH. Considerations for mRNA product development, regulation and deployment across the lifecycle. *Vaccines*. 2025;13(5):1-37.