

MEDICINA MOLECULAR E TERAPIAS BASEADAS EM RNA: AVANÇOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS E ONCOLÓGICAS

**Molecular Medicine And Rna-Based Therapies: Advances In The Treatment Of
Chronic And Oncological Diseases**

Lismeia Raimundo Soares

E-mail correspondente: lismeia@gmail.com

Data de publicação: 19 de Junho de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060206>

RESUMO

As terapias baseadas em RNA representam uma das principais inovações da medicina molecular contemporânea, por permitirem intervenções direcionadas sobre a expressão gênica, o processamento do RNA, a síntese proteica e a resposta imune antitumoral. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar os avanços das terapias baseadas em RNA no tratamento de doenças crônicas e oncológicas. Foram analisados 25 estudos publicados entre 2014 e 2025, selecionados em bases científicas reconhecidas e periódicos internacionais de alto impacto, contemplando ensaios clínicos, estudos translacionais e investigações clínicas em humanos. As principais plataformas identificadas incluíram RNA de interferência, pequenos RNAs interferentes, oligonucleotídeos antissenso, vacinas de RNA mensageiro, miméticos de microRNA e sistemas nanotecnológicos de entrega molecular. Os resultados demonstraram maior consolidação clínica das terapias baseadas em RNA em doenças crônicas, genéticas, metabólicas, cardiovasculares e neuromusculares, especialmente em condições com alvos moleculares bem definidos, como amiloidose por transtirretina, hipercolesterolemia, hiperoxalúria primária tipo 1, porfiria hepática aguda, atrofia muscular espinhal, esclerose lateral amiotrófica associada à mutação SOD1 e síndromes hipertrigliceridêmicas. Na oncologia, observou-se elevado potencial translacional, sobretudo em vacinas personalizadas de mRNA, imunoterapia baseada em neoantígenos, miméticos de microRNA e RNAi direcionado a oncogenes. Entretanto, desafios relacionados à entrega molecular, toxicidade, heterogeneidade tumoral, custo, acesso e validação clínica ainda limitam sua ampla incorporação. Conclui-se que as terapias baseadas em RNA constituem uma plataforma estratégica da medicina molecular, com aplicações já consolidadas em determinadas doenças crônicas e perspectivas promissoras para a oncologia personalizada.

Palavras-chave: medicina molecular; terapias baseadas em RNA; doenças crônicas; oncologia.

ABSTRACT

RNA-based therapies represent one of the major innovations in contemporary molecular medicine, as they enable targeted interventions in gene expression, RNA processing, protein synthesis, and antitumor immune responses. This integrative review aimed to analyze advances in RNA-based therapies for the treatment of chronic and oncological diseases. Twenty-five studies published between 2014 and 2025 were analyzed, selected from recognized scientific databases and high-impact international journals, including clinical trials, translational studies, and human clinical investigations. The main platforms identified included RNA interference, small interfering RNAs, antisense oligonucleotides, messenger RNA vaccines, microRNA mimics, and nanotechnology-based molecular delivery systems. The findings demonstrated greater clinical consolidation of RNA-based therapies in chronic, genetic, metabolic, cardiovascular, and neuromuscular diseases, particularly in conditions with well-defined molecular

targets, such as transthyretin amyloidosis, hypercholesterolemia, primary hyperoxaluria type 1, acute hepatic porphyria, spinal muscular atrophy, SOD1 mutation-associated amyotrophic lateral sclerosis, and hypertriglyceridemic syndromes. In oncology, substantial translational potential was observed, especially in personalized mRNA vaccines, neoantigen-based immunotherapy, microRNA mimics, and RNAi strategies targeting oncogenes. However, challenges related to molecular delivery, toxicity, tumor heterogeneity, cost, access, and clinical validation still limit broader implementation. It is concluded that RNA-based therapies constitute a strategic platform in molecular medicine, with established applications in selected chronic diseases and promising perspectives for personalized oncology.

Keywords: molecular medicine; RNA-based therapies; chronic diseases; oncology.

INTRODUÇÃO

A medicina molecular consolidou-se como uma das áreas mais transformadoras da biomedicina contemporânea ao permitir que mecanismos genéticos, transcriptômicos e pós-transcricionais sejam utilizados como alvos terapêuticos diretos. Diferentemente das abordagens farmacológicas tradicionais, baseadas majoritariamente na modulação de proteínas já expressas, as terapias baseadas em RNA atuam em etapas

anteriores da expressão gênica, possibilitando silenciamento, degradação, correção de splicing, reposição funcional ou indução imune dirigida. Esse avanço deslocou o eixo terapêutico de uma medicina predominantemente sintomática para estratégias de intervenção molecular altamente específicas, com potencial de modificar o curso natural de doenças hereditárias, metabólicas, cardiovasculares, neuromusculares e oncológicas.

Entre as principais plataformas terapêuticas baseadas em RNA, destacam-se o RNA de interferência, os pequenos RNAs interferentes, os oligonucleotídeos antissenso, as vacinas de RNA mensageiro, os miméticos de microRNA e os sistemas de entrega por nanopartículas. Essas tecnologias compartilham a capacidade de modular alvos genéticos ou transcriptômicos de maneira seletiva, mas diferem quanto ao mecanismo de ação, estabilidade molecular, via de administração, distribuição tecidual e perfil de segurança. Em doenças sistêmicas com produção hepática de proteínas patogênicas, por exemplo, terapias de RNAi têm demonstrado capacidade de reduzir a expressão de genes envolvidos na fisiopatologia de doenças raras e crônicas, como a amiloidose hereditária por transtirretina, a hiperoxalúria primária tipo 1 e a porfiria hepática aguda (1,3,8,9).

A amiloidose por transtirretina representa um dos modelos clínicos mais relevantes da transição da terapia molecular experimental para a prática clínica. Estudos com patisiran e vutrisiran demonstraram que o silenciamento da produção hepática de transtirretina pode impactar manifestações neurológicas e cardíacas da doença, com benefícios funcionais e sistêmicos em pacientes com

polineuropatia e cardiomiopatia associadas à transtirretina (1,3-5). De forma complementar, o inotersen, um oligonucleotídeo antissenso direcionado ao RNA mensageiro da transtirretina, evidenciou a viabilidade de estratégias antissenso em doenças hereditárias progressivas, embora com necessidade de monitoramento de eventos adversos específicos (2). Esses achados reforçam que terapias baseadas em RNA não apenas reduzem biomarcadores moleculares, mas podem produzir repercussões clínicas mensuráveis em doenças multissistêmicas.

No campo cardiometabólico, o inclisiran introduziu uma nova perspectiva para o manejo da hipercolesterolemia ao utilizar siRNA direcionado ao PCSK9, promovendo reduções sustentadas do LDL-colesterol em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, risco cardiovascular elevado ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica (6,7). Paralelamente, terapias antissenso voltadas à apolipoproteína C-III, como volanesorsen e olezarsen, ampliaram o escopo da medicina molecular para distúrbios graves do metabolismo lipídico, incluindo a síndrome da quilomicronemia familiar e estados de hipertrigliceridemia associados a risco cardiovascular elevado

(13-15). Esses estudos indicam que a modulação de alvos genéticos relacionados ao metabolismo lipídico pode oferecer alternativas terapêuticas para condições em que as terapias convencionais apresentam resposta limitada ou insuficiente.

As doenças neuromusculares e neurodegenerativas também se tornaram um eixo central para a aplicação de terapias baseadas em RNA. O nusinersen, oligonucleotídeo antissenso administrado por via intratecal, demonstrou benefício clínico em formas infantil e tardia de atrofia muscular espinhal, por meio da modulação do splicing do gene SMN2 (10,11). De modo semelhante, o tofersen, direcionado ao RNA mensageiro da superóxido dismutase 1, reduziu biomarcadores moleculares em pacientes com esclerose lateral amiotrófica associada a mutações em SOD1, ainda que os desfechos clínicos dependam de fatores como estágio da doença, tempo de intervenção e sensibilidade dos instrumentos funcionais (12). Esses achados evidenciam tanto o potencial quanto os limites translacionais das terapias baseadas em RNA em doenças neurológicas complexas.

Na oncologia, as terapias baseadas em RNA vêm redefinindo o conceito de

imunoterapia personalizada. A incorporação de sequenciamento tumoral, identificação de neoantígenos e formulação de vacinas individualizadas permitiu que vacinas de RNA fossem desenhadas a partir do perfil mutacional de cada tumor. Estudos iniciais demonstraram que vacinas personalizadas de RNA podem mobilizar respostas policlonais de células T contra neoantígenos tumorais, especialmente em melanoma e tumores sólidos (16,17). Mais recentemente, a aplicação dessas plataformas em câncer pancreático e melanoma ressecado de alto risco reforçou o potencial das vacinas individualizadas de RNA como ferramentas adjuvantes e imunomoduladoras, especialmente quando combinadas a inibidores de checkpoint imunológico (18,19).

Além das vacinas de RNA mensageiro, outras estratégias oncológicas incluem miméticos de microRNA, RNAi contra oncogenes e sistemas nanotecnológicos de entrega de siRNA. O MRX34, mimético lipossomal de miR-34a, representou uma das primeiras tentativas clínicas de reposição de microRNA supressor tumoral em pacientes com tumores sólidos avançados, ao mesmo tempo em que evidenciou desafios relacionados à toxicidade

imunológica e à entrega sistêmica (22,23). Terapias de RNAi direcionadas a KRAS em câncer pancreático e nanopartículas contendo siRNA, como CALAA-01, ampliaram a discussão sobre a viabilidade de silenciar alvos oncogênicos historicamente considerados de difícil intervenção farmacológica (24,25). Esses estudos apontam para uma área em expansão, mas ainda marcada por desafios técnicos relacionados à estabilidade, especificidade, penetração tumoral, escape endossomal e segurança imunológica.

Apesar dos avanços expressivos, a incorporação clínica das terapias baseadas em RNA permanece heterogênea entre as diferentes áreas da medicina. Enquanto algumas doenças raras, metabólicas e cardiovasculares já contam com evidências robustas de ensaios clínicos fase 3, o campo oncológico ainda apresenta maior concentração de estudos fase 1, fase 2 e investigações translacionais. Essa

diferença reflete a complexidade biológica dos tumores, a heterogeneidade do microambiente tumoral e a necessidade de estratégias individualizadas capazes de integrar genômica, imunologia e sistemas avançados de entrega molecular.

Diante desse cenário, torna-se relevante reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre terapias baseadas em RNA em doenças crônicas e oncológicas, considerando seus mecanismos de ação, aplicações clínicas, resultados terapêuticos, limitações e perspectivas translacionais. Assim, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar os avanços da medicina molecular e das terapias baseadas em RNA no tratamento de doenças crônicas e oncológicas, com ênfase nas plataformas de RNAi/siRNA, oligonucleotídeos antissenso, vacinas de mRNA, microRNAs terapêuticos e sistemas de entrega molecular.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas sobre os avanços da medicina molecular e das terapias baseadas em

RNA no tratamento de doenças crônicas e oncológicas. A escolha da revisão integrativa justifica-se pela possibilidade de incluir diferentes delineamentos metodológicos, como ensaios clínicos

randomizados, estudos fase 1, fase 2, fase 3 e estudos translacionais, permitindo uma compreensão ampla das aplicações clínicas, mecanismos de ação, resultados terapêuticos e limitações das tecnologias baseadas em RNA.

A pergunta norteadora da revisão foi definida da seguinte forma: quais são os principais avanços, aplicações clínicas e limitações das terapias baseadas em RNA no tratamento de doenças crônicas e oncológicas? A formulação da pergunta considerou a necessidade de integrar evidências provenientes de diferentes plataformas terapêuticas, incluindo RNA de interferência, pequenos RNAs interferentes, oligonucleotídeos antissenso, vacinas de RNA mensageiro, miméticos de microRNA e sistemas nanotecnológicos de entrega molecular.

A busca bibliográfica foi conduzida em bases científicas reconhecidas internacionalmente, com prioridade para PubMed/MEDLINE, além de periódicos de alto impacto indexados em bases biomédicas, como New England Journal of Medicine, The Lancet, Nature, Nature Medicine, Journal of Clinical Investigation, British Journal of Cancer, Oncotarget e Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. A seleção contemplou

estudos publicados entre 2014 e 2025, período marcado pela consolidação clínica das terapias baseadas em RNA e pela expansão de suas aplicações em doenças crônicas, genéticas, metabólicas, cardiovasculares, neuromusculares e oncológicas.

Foram utilizados descritores e termos livres em inglês, combinados por operadores booleanos, incluindo: “RNA therapy”, “RNA interference”, “RNAi”, “siRNA”, “antisense oligonucleotide”, “mRNA vaccine”, “microRNA mimic”, “molecular medicine”, “chronic disease”, “cancer”, “oncology”, “transthyretin amyloidosis”, “inclisiran”, “patisiran”, “vutrisiran”, “givosiran”, “lumasiran”, “nusinersen”, “tofersen”, “neoantigen vaccine” e “personalized RNA vaccine”. As estratégias de busca foram adaptadas conforme a base consultada e complementadas por busca manual nas listas de referências de estudos relevantes, priorizando artigos com registro PubMed, DOI, publicação em periódico indexado e relevância direta para o objeto da revisão.

Os critérios de inclusão foram: estudos originais publicados em periódicos científicos indexados; pesquisas envolvendo terapias baseadas em RNA aplicadas a doenças crônicas, genéticas, metabólicas, cardiovasculares,

neuromusculares ou oncológicas; ensaios clínicos randomizados ou não randomizados; estudos fase 1, fase 2 ou fase 3; estudos translacionais com aplicação clínica em humanos; artigos disponíveis em inglês; e estudos com identificação bibliográfica rastreável por DOI, PMID ou periódico internacional reconhecido. Foram priorizados estudos com relevância clínica, descrição clara da intervenção baseada em RNA e apresentação de desfechos terapêuticos, moleculares, funcionais, imunológicos ou de segurança.

Foram excluídos estudos exclusivamente pré-clínicos sem validação em humanos, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, comentários, estudos duplicados, publicações sem dados clínicos ou translacionais aplicáveis, artigos sem rastreabilidade bibliográfica adequada e estudos cujo foco principal não estivesse relacionado ao uso terapêutico de RNA. Também foram excluídas publicações voltadas exclusivamente à tecnologia diagnóstica baseada em RNA, quando não associadas a intervenção terapêutica.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas. Inicialmente, foram avaliados títulos e resumos para identificação da aderência temática. Em seguida, os

artigos potencialmente elegíveis foram analisados quanto ao desenho metodológico, população estudada, intervenção investigada, desfechos avaliados e relevância para a pergunta norteadora. Após essa triagem, foram selecionados 25 estudos que atenderam aos critérios de inclusão e apresentaram maior robustez científica, rastreabilidade bibliográfica e pertinência ao escopo da revisão.

A extração dos dados foi realizada de maneira padronizada, contemplando os seguintes campos: autor e ano de publicação, país ou contexto de desenvolvimento, tipo de estudo, população ou modelo clínico, plataforma terapêutica baseada em RNA, intervenção avaliada, comparador quando aplicável, principais desfechos, achados centrais e contribuição científica para a medicina molecular. Os estudos foram posteriormente organizados em dois grandes eixos analíticos: terapias baseadas em RNA em doenças crônicas, genéticas e metabólicas e terapias baseadas em RNA em oncologia molecular.

A análise dos dados foi conduzida por síntese narrativa e integrativa, considerando a heterogeneidade dos delineamentos, populações, doenças e

plataformas terapêuticas incluídas. Os resultados foram interpretados de forma comparativa, buscando identificar padrões de eficácia, segurança, mecanismos de ação, limitações translacionais e perspectivas clínicas. A síntese final priorizou a integração entre evidências clínicas e fundamentos moleculares, de modo a permitir uma compreensão abrangente do impacto das terapias baseadas em RNA na medicina contemporânea.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em dados secundários disponíveis publicamente na literatura científica, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Ainda assim, foram respeitados os princípios de integridade científica, rastreabilidade bibliográfica, fidelidade às fontes originais e padronização das referências no estilo Vancouver.

RESULTADOS

A amostra final desta revisão integrativa foi composta por 25 estudos publicados entre 2014 e 2025, contemplando diferentes plataformas terapêuticas baseadas em RNA, incluindo RNA de interferência, pequenos RNAs interferentes, oligonucleotídeos

antissenso, vacinas de RNA mensageiro, miméticos de microRNA e sistemas nanotecnológicos de entrega molecular. Os estudos selecionados envolveram principalmente ensaios clínicos randomizados de fase 3, estudos fase 1, fase 2, estudos translacionais e investigações clínicas iniciais em humanos.

Os artigos foram organizados em dois eixos principais. O primeiro eixo reuniu 15 estudos voltados a doenças crônicas, genéticas, metabólicas, cardiovasculares e neuromusculares. O segundo eixo incluiu 10 estudos direcionados à oncologia molecular, com destaque para vacinas personalizadas de RNA, terapias baseadas em neoantígenos, miméticos de microRNA, RNAi contra oncogenes e nanopartículas contendo siRNA.

De modo geral, os estudos sobre doenças crônicas e genéticas apresentaram maior maturidade clínica, com predominância de ensaios fase 3 e resultados associados à redução de biomarcadores, melhora funcional, controle de progressão clínica e impacto em desfechos metabólicos ou neurológicos. Em contraste, os estudos oncológicos apresentaram caráter mais translacional e experimental, com foco

em segurança, imunogenicidade, resposta personalizada terapêutica e sinais de células T, viabilidade da preliminares de atividade antitumoral.

Tabela 1 - Caracterização dos estudos sobre terapias baseadas em RNA em doenças crônicas, genéticas e metabólicas

Nº	Autor/ano	Condição clínica	Plataforma/intervenção	Tipo de estudo	Principais achados
1	Adams et al., 2018	Amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia	Patisiran/RNAi	Ensaio clínico fase 3	Melhorou manifestações neurológicas e qualidade de vida, demonstrando eficácia do silenciamento da transtirretina.
2	Benson et al., 2018	Amiloidose hereditária por transtirretina	Inotersen/oligonucleotídeo antisense	Ensaio clínico fase 3	Reduziu progressão neurológica e melhorou qualidade de vida, com necessidade de monitoramento de segurança.
3	Adams et al., 2023	Amiloidose ATTRv com polineuropatia	Vutrisiran/RNAi	Ensaio clínico fase 3	Demonstrou redução sustentada da transtirretina e benefício clínico com administração subcutânea menos frequente.
4	Maurer et al., 2023	Amiloidose cardíaca por transtirretina	Patisiran/RNAi	Ensaio clínico fase 3	Preservou capacidade funcional e estado de saúde em pacientes com cardiomiopatia ATTR.
5	Fontana et al., 2025	Amiloidose por transtirretina com cardiomiopatia	Vutrisiran/RNAi	Ensaio clínico fase 3	Reduziu eventos clínicos cardiovasculares e preservou qualidade de vida e capacidade funcional.
6	Ray et al., 2020	LDL-colesterol elevado e risco cardiovascular	Inclisiran/siRNA anti-PCSK9	Dois ensaios fase 3	Promoveu reduções sustentadas do LDL-colesterol com esquema terapêutico intermitente.
7	Raal et al., 2020	Hipercolesterolemia familiar heterozigótica	Inclisiran/siRNA anti-PCSK9	Ensaio clínico fase 3	Reduziu significativamente o LDL-colesterol em doença lipídica genética.
8	Garrelfs et al., 2021	Hiperoxalúria primária tipo 1	Lumasiran/RNAi	Ensaio clínico fase 3	Reduziu a produção de oxalato, demonstrando eficácia em doença metabólica rara.
9	Balwani et	Porfiria hepática aguda	Givosiran/RNAi	Ensaio	Reduziu ataques de porfiria, uso de hemina e

	al., 2020			clínico fase 3	biomarcadores urinários relacionados à doença.
10	Finkel et al., 2017	Atrofia muscular espinhal infantil	Nusinersen/oligonucleotídeo antissenso	Ensaio clínico randomizado	Melhorou sobrevida e resposta motora em lactentes com doença grave.
11	Mercuri et al., 2018	Atrofia muscular espinhal de início tardio	Nusinersen/oligonucleotídeo antissenso	Ensaio clínico randomizado	Melhorou função motora em crianças com formas tardias da doença.
12	Miller et al., 2022	Esclerose lateral amiotrófica por mutação SOD1	Tofersen/oligonucleotídeo antissenso	Ensaio clínico	Reduziu SOD1 no líquido cefalorraquidiano e biomarcadores de neurodegeneração, com efeito clínico dependente do tempo e estágio da doença.
13	Witztum et al., 2019	Síndrome da quilomicronemia familiar	Volanesorsen/antissenso anti-APOC3	Ensaio clínico fase 3	Reduziu substancialmente triglicerídeos em doença metabólica rara e grave.
14	Stroes et al., 2024	Síndrome da quilomicronemia familiar	Olezarsen/antissenso anti-APOC3 conjugado com GalNAc	Ensaio clínico fase 3	Reduziu triglicerídeos e eventos relacionados à carga metabólica, com perfil tecnológico de nova geração.
15	Bergmark et al., 2024	Hipertrigliceridemia e alto risco cardiovascular	Olezarsen/antissenso anti-APOC3	Ensaio clínico	Reduziu triglicerídeos, apolipoproteína B e colesterol não HDL em pacientes cardiometabólicos de alto risc

cardiovasculares em condições progressivas e multissistêmicas (1-5). Esse conjunto de evidências posiciona a amiloidose por transtirretina como um dos modelos mais consistentes da aplicação clínica do RNAi e dos oligonucleotídeos antissenso.

Nas doenças cardiometabólicas, o inclisiran consolidou o silenciamento de

Os achados do primeiro eixo demonstram que as terapias baseadas em RNA apresentam maior consolidação clínica em doenças com alvos moleculares bem definidos e expressão predominantemente hepática ou neuromuscular. Em doenças associadas à transtirretina, os estudos com patisiran, inotersen e vutrisiran demonstraram que a redução da síntese de proteínas patogênicas pode produzir benefícios neurológicos, funcionais e

PCSK9 como estratégia terapêutica para redução sustentada do LDL-colesterol, enquanto volanesorsen e olezarsen demonstraram que a modulação de APOC3 pode reduzir triglicerídeos em síndromes raras e em populações de alto risco cardiovascular (6,7,13-15). Esses resultados indicam que as terapias baseadas em RNA podem ser incorporadas tanto em doenças raras quanto em condições crônicas prevalentes, especialmente quando o alvo molecular apresenta papel fisiopatológico claro.

Nas doenças metabólicas raras, lumasiran e givosiran evidenciaram a

capacidade do RNAi de modular vias hepáticas específicas, reduzindo a produção de metabólitos tóxicos ou intermediários relacionados a crises clínicas graves (8,9). Já nas doenças neuromusculares, nusinersen demonstrou impacto clínico relevante por meio da modulação de splicing em atrofia muscular espinhal, enquanto tofersen evidenciou redução de biomarcadores moleculares em ELA por mutação SOD1, reforçando a importância do tempo de intervenção e da seleção molecular dos pacientes (10-12).

Tabela 2 - Caracterização dos estudos sobre terapias baseadas em RNA em oncologia molecular

Nº	Autor/ano	Condição oncológica	Plataforma/intervenção	Tipo de estudo	Principais achados
16	Sahin et al., 2017	Câncer/melanoma	Vacina personalizada de RNA baseada em mutanoma	Estudo translacional/ensaio inicial	Demonstrou indução de imunidade terapêutica policlonal contra neoantígenos tumorais.
17	Sahin et al., 2020	Melanoma tratado com inibidores de checkpoint	Vacina de RNA lipossomal	Ensaio clínico fase 1	Induziu respostas imunes específicas e duráveis, com potencial integração à imunoterapia.
18	Rojas et al., 2023	Câncer pancreático ressecado	Vacina personalizada de RNA neoantígeno-específica	Ensaio clínico fase 1	Estimulou células T específicas em tumor de baixa imunogenicidade histórica.
19	Weber et al., 2024	Melanoma ressecado de alto risco	mRNA-4157/V940 + pembrolizumabe	Ensaio clínico randomizado fase 2b	Avaliou melhora da sobrevida livre de recorrência com terapia individualizada de mRNA combinada à imunoterapia.

20	Lopez et al., 2025	Tumores sólidos avançados	Autogene cevumeran com ou sem atezolizumabe	Ensaio clínico fase 1	Demonstrou viabilidade, imunogenicidade e respostas de células T neoantígeno-específicas.
21	Cafri et al., 2020	Câncer gastrointestinal	Vacina de mRNA baseada em neoantígenos	Estudo clínico-translacional	Induziu respostas de células T contra mutações tumorais previamente não detectadas.
22	Beg et al., 2017	Tumores sólidos avançados	MRX34/mimético lipossomal de miR-34a	Estudo fase 1	Avaliou segurança, dose e viabilidade da reposição sistêmica de microRNA supressor tumoral.
23	Hong et al., 2020	Tumores sólidos avançados	MRX34/mimético de miR-34a	Estudo fase 1	Demonstrou sinais de atividade clínica, mas evidenciou desafios de toxicidade e entrega sistêmica.
24	Golan et al., 2015	Câncer pancreático localmente avançado	siG12D-LODER/siRNA contra KRASG12D	Fase 1/2a	Apresentou viabilidade de silenciamento locorregional de KRAS combinado à quimioterapia.
25	Zuckerman et al., 2014	Tumores sólidos	CALAA-01/nanopartícula polimérica contendo siRNA	Fase Ia/Ib/translacional	Demonstrou viabilidade inicial de entrega sistêmica de siRNA em humanos.

respostas imunes específicas, particularmente em melanoma, câncer pancreático, tumores gastrointestinais e tumores sólidos avançados (16-21).

No segundo eixo, os estudos indicaram que a oncologia molecular baseada em RNA está em fase de rápida expansão, embora ainda apresente maior heterogeneidade metodológica em comparação às doenças crônicas e genéticas. As vacinas personalizadas de RNA demonstraram capacidade de integrar sequenciamento tumoral, predição de neoantígenos e indução de

Os estudos com vacinas individualizadas baseadas em neoantígenos demonstraram que a personalização terapêutica é uma das principais contribuições das tecnologias de RNA à oncologia. A identificação de mutações tumorais específicas e sua tradução em formulações vacinais individualizadas permitiram a indução de respostas de células T contra alvos

tumorais próprios de cada paciente (16,18,20,21). Esse achado representa uma mudança relevante na terapêutica oncológica, pois desloca o tratamento de uma lógica exclusivamente histológica para uma abordagem molecular individualizada.

A combinação de terapias de RNA com imunoterapia também emergiu como eixo relevante. No melanoma, a associação entre mRNA-4157/V940 e pembrolizumabe foi avaliada em estudo randomizado fase 2b, indicando o avanço das vacinas de mRNA de plataformas experimentais para investigações clínicas comparativas de maior robustez (19). Da mesma forma, estudos com autogene cevumeran demonstraram imunogenicidade e viabilidade em tumores sólidos, incluindo contextos combinados com bloqueio de checkpoint imunológico (20).

As estratégias baseadas em microRNA e RNAi oncológico apresentaram potencial terapêutico, mas também revelaram desafios importantes. O MRX34, mimético lipossomal de miR-34a, mostrou a viabilidade da reposição de microRNA supressor tumoral em humanos, mas evidenciou limitações relacionadas à toxicidade e à complexidade da entrega sistêmica

(22,23). Já o siG12D-LODER e o CALAA-01 demonstraram a possibilidade de silenciar alvos oncogênicos por RNAi, incluindo KRAS e outros alvos moleculares relevantes, porém ainda em estágios clínicos iniciais e com necessidade de maior validação em estudos randomizados (24,25).

A análise integrada dos 25 estudos evidencia que as terapias baseadas em RNA já alcançaram maior grau de consolidação clínica em doenças crônicas, genéticas, metabólicas e neuromusculares, especialmente quando o alvo molecular é bem definido e acessível. Em contrapartida, na oncologia, essas terapias apresentam elevado potencial inovador, principalmente em imunoterapia personalizada, mas ainda enfrentam desafios relacionados à heterogeneidade tumoral, entrega molecular, toxicidade imunológica, seleção de neoantígenos e validação em grandes ensaios clínicos.

Assim, os resultados desta revisão demonstram que a medicina molecular baseada em RNA constitui uma fronteira terapêutica de alta relevância científica e clínica, com aplicações já consolidadas em algumas doenças crônicas e perspectivas promissoras na oncologia personalizada.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que as terapias baseadas em RNA representam uma das frentes mais relevantes da medicina molecular contemporânea, com impacto crescente no tratamento de doenças crônicas, genéticas, metabólicas, neuromusculares e oncológicas. A análise dos 25 estudos incluídos demonstra que essas tecnologias não constituem apenas uma inovação farmacológica incremental, mas uma mudança conceitual na forma de intervir sobre doenças humanas. Ao atuar diretamente sobre RNA mensageiro, splicing, expressão gênica, neoantígenos tumorais ou microRNAs regulatórios, essas terapias deslocam o tratamento de uma lógica predominantemente fenotípica para uma abordagem orientada por mecanismos moleculares específicos.

Um dos principais resultados observados foi a maior maturidade clínica das terapias baseadas em RNA no campo das doenças crônicas, raras e geneticamente determinadas. Estudos com patisiran, inotersen e vutrisiran em amiloidose hereditária por transtirretina demonstraram que a redução da produção hepática de proteínas patogênicas pode modificar manifestações neurológicas e sistêmicas da doença, com benefícios

funcionais e de qualidade de vida (1-3). Essa consolidação se amplia com os estudos em cardiomiopatia por transtirretina, nos quais patisiran e vutrisiran demonstraram potencial para preservar capacidade funcional, reduzir eventos cardiovasculares e impactar desfechos clínicos relevantes (4,5). Tais achados posicionam a amiloidose ATTR como um modelo paradigmático de sucesso translacional das terapias de silenciamento gênico.

A efetividade dessas abordagens em amiloidose ATTR também revela um aspecto central para a medicina molecular: a importância da escolha adequada do alvo terapêutico. A transtirretina é uma proteína majoritariamente produzida no fígado, com papel fisiopatológico bem definido na deposição amiloide. Essa característica favorece o uso de RNAi e oligonucleotídeos antissenso, especialmente quando combinados a sistemas de entrega hepatotrópicos. Dessa forma, o sucesso clínico observado nesses estudos não depende apenas da plataforma de RNA em si, mas da convergência entre alvo molecular validado, tecido acessível, biomarcadores mensuráveis e desfechos clínicos relevantes.

No campo cardiometabólico, os estudos com inclisiran demonstram a expansão das terapias baseadas em RNA para condições de alta prevalência, como hipercolesterolemia e risco cardiovascular aterosclerótico. A redução sustentada do LDL-colesterol por meio do silenciamento de PCSK9 representa uma aplicação particularmente relevante, pois combina eficácia molecular, regime posológico intermitente e potencial de melhora da adesão terapêutica em longo prazo (6,7). De modo semelhante, volanesorsen e olezarsen demonstraram que a modulação de APOC3 pode reduzir de forma expressiva triglicerídeos em síndromes metabólicas raras e em pacientes com risco cardiovascular elevado (13-15). Esses estudos ampliam o horizonte das terapias de RNA para além das doenças raras, indicando potencial aplicabilidade em populações maiores e em condições crônicas de grande impacto epidemiológico.

As doenças metabólicas raras, como hiperoxalúria primária tipo 1 e porfiria hepática aguda, também exemplificam a precisão das terapias de RNAi em vias bioquímicas específicas. O lumasiran reduziu a produção de oxalato em pacientes com hiperoxalúria primária tipo 1, enquanto o givosiran reduziu ataques de porfiria e biomarcadores urinários

associados à fisiopatologia da doença (8,9). Esses achados demonstram que a intervenção sobre a expressão hepática de enzimas-chave pode alterar de maneira significativa o curso clínico de doenças metabólicas graves. Além disso, reforçam a relevância do fígado como órgão estratégico para terapias baseadas em RNA, tanto pela sua centralidade metabólica quanto pela disponibilidade de sistemas de entrega molecular mais eficientes.

No eixo neuromuscular, o nusinersen representa uma das maiores conquistas clínicas dos oligonucleotídeos antissenso. Ao modular o splicing do gene SMN2, a terapia promove aumento da produção da proteína SMN funcional, resultando em melhora da sobrevida e da função motora em pacientes com atrofia muscular espinhal infantil e de início tardio (10,11). Esse mecanismo diferencia-se das estratégias de silenciamento, pois não busca reduzir a expressão de um gene patogênico, mas corrigir o processamento do RNA para restaurar uma proteína essencial. A experiência com nusinersen demonstra que terapias baseadas em RNA podem ser aplicadas tanto para inibir quanto para restaurar funções moleculares, ampliando o repertório terapêutico da medicina genética.

O tofersen, por sua vez, ilustra os desafios da translação clínica em doenças neurodegenerativas complexas. Embora tenha reduzido a concentração de SOD1 no líquido cefalorraquidiano e biomarcadores de neurodegeneração em pacientes com esclerose lateral amiotrófica associada a mutações em SOD1, o efeito clínico no período randomizado foi menos evidente (12). Esse achado sugere que, em doenças neurodegenerativas rapidamente progressivas, a modulação molecular pode não se traduzir imediatamente em benefício funcional, especialmente quando a intervenção ocorre em estágios avançados ou quando já há perda neuronal irreversível. Portanto, o sucesso das terapias de RNA nesse campo pode depender de diagnóstico precoce, estratificação genética, biomarcadores sensíveis e acompanhamento prolongado.

Em contraste com a maior maturidade observada nas doenças crônicas e genéticas, a oncologia molecular baseada em RNA apresenta cenário mais heterogêneo, embora altamente promissor. As vacinas personalizadas de RNA demonstram uma das aplicações mais inovadoras da medicina de precisão, ao transformar informações genômicas do tumor em imunoterapias individualizadas. Estudos

com vacinas baseadas em mutanoma e neoantígenos demonstraram indução de respostas de células T específicas em melanoma, câncer pancreático, tumores gastrointestinais e tumores sólidos avançados (16-21). Essa abordagem redefine o conceito de tratamento oncológico ao integrar sequenciamento tumoral, bioinformática, imunologia e formulação terapêutica personalizada.

A aplicação de vacinas personalizadas de RNA em câncer pancreático é particularmente relevante, considerando o caráter agressivo e historicamente pouco imunogênico desse tumor. A demonstração de que vacinas de RNA neoantígeno-específicas podem estimular células T em pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático ressecado indica que mesmo tumores com microambiente imunossupressor podem ser parcialmente convertidos em alvos imunológicos exploráveis (18). Esse achado possui grande importância translacional, pois sugere que a baixa imunogenicidade tumoral não é necessariamente uma barreira absoluta, desde que a estratégia terapêutica seja capaz de selecionar neoantígenos relevantes e induzir resposta imune efetiva.

No melanoma, a combinação entre mRNA-4157/V940 e pembrolizumabe representa um marco no avanço das vacinas de mRNA para desenhos clínicos comparativos mais robustos. Ao avaliar uma terapia individualizada baseada em neoantígenos associada a bloqueio de checkpoint imunológico, o estudo indica que as vacinas de RNA podem funcionar como amplificadoras da resposta imune antitumoral em contextos nos quais a imunoterapia já possui papel estabelecido (19). Essa integração entre plataformas de RNA e imunoterapia convencional pode constituir um caminho estratégico para aumentar a profundidade, especificidade e durabilidade da resposta antitumoral.

Apesar do entusiasmo, a oncologia baseada em RNA ainda enfrenta limitações relevantes. A heterogeneidade intratumoral, a instabilidade dos neoantígenos, o escape imune, a variabilidade do microambiente tumoral e a necessidade de produção individualizada em tempo clinicamente viável são barreiras importantes. Além disso, diferentemente das doenças monogênicas ou metabólicas, em que o alvo molecular costuma ser mais estável e claramente definido, os tumores apresentam evolução clonal dinâmica, o que pode reduzir a eficácia de estratégias direcionadas a alvos específicos. Assim,

embora os estudos oncológicos indiquem forte potencial, a consolidação clínica dependerá de ensaios maiores, biomarcadores preditivos e otimização dos sistemas de entrega.

As estratégias com microRNA e RNAi em oncologia também revelam o duplo caráter promissor e desafiador das terapias de RNA. O MRX34, mimético lipossomal de miR-34a, demonstrou a possibilidade de reposição sistêmica de um microRNA supressor tumoral em humanos, mas também evidenciou limitações relacionadas à toxicidade e à ativação imune (22,23). Esse ponto é particularmente importante porque microRNAs regulam múltiplos alvos simultaneamente, o que pode ser vantajoso em doenças multifatoriais como o câncer, mas também aumenta o risco de efeitos fora do alvo e toxicidade sistêmica. Portanto, a terapia por microRNA exige equilíbrio rigoroso entre potência regulatória e segurança biológica.

O silenciamento de oncogenes por RNAi, exemplificado por estratégias contra KRAS em câncer pancreático e por nanopartículas contendo siRNA, representa outra fronteira de grande relevância translacional (24,25). KRAS foi historicamente considerado um alvo

terapêutico difícil, e a possibilidade de reduzir sua expressão por RNAi abre perspectivas para tumores dependentes de vias oncogênicas específicas. No entanto, a entrega eficiente do siRNA ao tecido tumoral, a penetração em massas tumorais densas, a evasão da degradação nucleásica e o escape endossomal continuam sendo obstáculos críticos. Assim, a eficácia dessas terapias depende tanto da seleção do alvo quanto da engenharia do veículo de entrega.

A análise comparativa entre os dois eixos desta revisão mostra que o grau de maturidade clínica das terapias baseadas em RNA está diretamente relacionado a quatro fatores: clareza do alvo molecular, acessibilidade do tecido-alvo, disponibilidade de biomarcadores e previsibilidade fisiopatológica da doença. Doenças hepáticas, metabólicas e genéticas com alvos bem definidos apresentam maior taxa de sucesso clínico. Por outro lado, doenças oncológicas e neurodegenerativas, marcadas por heterogeneidade biológica e progressão complexa, apresentam maior dificuldade de tradução de efeitos moleculares em benefícios clínicos consistentes.

Outro aspecto relevante é a segurança. Embora várias terapias de RNA tenham demonstrado perfil

aceitável, os eventos adversos variam conforme plataforma, via de administração e sistema de entrega. O inotersen exige monitoramento por risco hematológico e renal (2), enquanto terapias como MRX34 evidenciam desafios relacionados à imunotoxicidade em oncologia (22,23). Intervenções intratecais, como nusinersen e tofersen, envolvem desafios associados à via de administração e ao acompanhamento neurológico especializado (10-12). Dessa forma, a segurança das terapias baseadas em RNA não deve ser interpretada como atributo uniforme da classe, mas como propriedade específica de cada molécula, plataforma e indicação clínica.

Do ponto de vista da medicina personalizada, os estudos incluídos demonstram que as terapias baseadas em RNA representam uma ponte entre genômica, transcriptômica e intervenção clínica. Em doenças hereditárias, a identificação do gene ou transcrito patogênico orienta diretamente a intervenção terapêutica. Na oncologia, o sequenciamento tumoral permite desenhar vacinas personalizadas contra neoantígenos específicos. Em doenças metabólicas, a modulação de vias hepáticas permite reduzir metabólitos tóxicos ou lipoproteínas aterogênicas. Essa convergência reforça a tendência de

uma medicina progressivamente orientada por alvos moleculares, biomarcadores e estratificação individual.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação desta revisão. A heterogeneidade dos estudos incluídos impede comparação quantitativa direta entre intervenções, populações e desfechos. Além disso, os estudos oncológicos apresentam maior proporção de ensaios fase 1 e investigações translacionais, o que limita inferências definitivas sobre eficácia clínica. Também há concentração de evidências em doenças raras ou populações altamente selecionadas, reduzindo a generalização para contextos assistenciais amplos. Por fim, o custo, a complexidade de produção, o acesso a tecnologias de sequenciamento e a necessidade de infraestrutura especializada podem limitar a incorporação dessas terapias em sistemas de saúde com menor capacidade tecnológica.

Apesar dessas limitações, os resultados indicam que as terapias baseadas em RNA já ultrapassaram o estágio de promessa experimental em diversas áreas. Em doenças como amiloidose por transtirretina, hipercolesterolemia, hiperoxalúria,

porfiria, atrofia muscular espinhal e síndromes hipertriglicéridêmicas, há evidências clínicas robustas sustentando seu uso ou sua incorporação progressiva à prática médica (1-15). Na oncologia, embora a consolidação ainda esteja em curso, os estudos apontam para um campo de alto impacto, especialmente na imunoterapia personalizada e no silenciamento de alvos oncogênicos (16-25).

Assim, esta revisão reforça que a medicina molecular baseada em RNA constitui uma plataforma terapêutica transversal, capaz de atuar em doenças raras, crônicas prevalentes, distúrbios metabólicos, doenças neuromusculares e câncer. O futuro dessas tecnologias dependerá da otimização dos sistemas de entrega, da redução de toxicidades, da ampliação do acesso, da validação de biomarcadores preditivos e da realização de ensaios clínicos mais amplos e diversificados. Ainda assim, o conjunto de evidências analisado demonstra que as terapias baseadas em RNA já ocupam posição estratégica na transformação da medicina contemporânea, especialmente por sua capacidade de converter conhecimento molecular em intervenção clínica direcionada.

CONCLUSÃO

As terapias baseadas em RNA representam uma das mais relevantes transformações da medicina molecular contemporânea, ao possibilitarem intervenções terapêuticas diretamente orientadas por mecanismos genéticos, transcriptômicos e pós-transcricionais. Os estudos analisados nesta revisão integrativa demonstram que essas tecnologias já ultrapassaram o estágio exclusivamente experimental, especialmente em doenças crônicas, genéticas, metabólicas, cardiovasculares e neuromusculares, nas quais há maior consolidação clínica, alvos moleculares bem definidos e evidências robustas provenientes de ensaios clínicos avançados.

Os achados indicam que plataformas como RNAi, siRNA e oligonucleotídeos antisense apresentam impacto significativo em doenças associadas à produção de proteínas patogênicas, alterações metabólicas específicas, disfunções lipídicas e distúrbios neuromusculares. Nesse contexto, terapias como patisiran, vutrisiran, inclisiran, lumasiran, givosiran, nusinersen, tofersen, volanesorsen e olezarsen exemplificam a capacidade da medicina molecular de modificar vias

fisiopatológicas específicas e produzir benefícios clínicos mensuráveis.

Na oncologia, as terapias baseadas em RNA demonstram elevado potencial inovador, particularmente no desenvolvimento de vacinas personalizadas de mRNA, imunoterapias baseadas em neoantígenos, miméticos de microRNA e estratégias de RNAi contra oncogenes. Embora ainda apresentem maior concentração de estudos em fases iniciais e translacionais, essas abordagens apontam para uma nova etapa da oncologia personalizada, marcada pela integração entre sequenciamento tumoral, bioinformática, imunologia molecular e formulação terapêutica individualizada.

Apesar dos avanços, persistem desafios relevantes para a ampla incorporação clínica dessas tecnologias. Entre eles, destacam-se a necessidade de otimização dos sistemas de entrega molecular, redução de toxicidades, controle de efeitos fora do alvo, ampliação da durabilidade terapêutica, seleção adequada de pacientes e validação de biomarcadores preditivos. Além disso, fatores como custo, infraestrutura tecnológica e acesso desigual podem limitar a implementação dessas terapias em diferentes sistemas de saúde.

Conclui-se que a medicina molecular baseada em RNA constitui uma plataforma terapêutica transversal e estratégica, com aplicações já consolidadas em algumas doenças crônicas e perspectivas promissoras na oncologia personalizada. O avanço dessa área dependerá da continuidade de estudos clínicos robustos, da integração entre biologia molecular e prática médica e do desenvolvimento de soluções que tornem essas terapias mais seguras, acessíveis e aplicáveis em larga escala.

REFERÊNCIAS

1. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1716153. PMID:29972753.
2. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1716793. PMID:29972757.
3. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023;30(1):18-26. doi:10.1080/13506129.2022.2091985. PMID:35875890.
4. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *N Engl J Med.* 2023;389(17):1553-1565. doi:10.1056/NEJMoa2300757. PMID:37888916.
5. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025;392(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa2409134. PMID:39213194.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519. doi:10.1056/NEJMoa1912387. PMID:32187462.
7. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530. doi:10.1056/NEJMoa1913805. PMID:32197277.
8. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O’Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1216-1226. doi:10.1056/NEJMoa2021712. PMID:33789010.
9. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2289-2301. doi:10.1056/NEJMoa1913147. PMID:32521132.

10. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752. PMID:29091570.
11. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1710504. PMID:29443664.
12. Miller TM, Cudkovic ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, et al. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1099-1110. doi:10.1056/NEJMoa2204705. PMID:36129998.
13. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531-542. doi:10.1056/NEJMoa1715944. PMID:31390500.
14. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1781-1792. doi:10.1056/NEJMoa2400201. PMID:38587247.
15. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, Curto M, Ramos V, Jevne A, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1770-1780. doi:10.1056/NEJMoa2402309. PMID:38587249.
16. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature.* 2017;547(7662):222-226. doi:10.1038/nature23003. PMID:28678784.
17. Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature.* 2020;585(7823):107-112. doi:10.1038/s41586-020-2537-9. PMID:32728218.
18. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023;618(7963):144-150. doi:10.1038/s41586-023-06063-y. PMID:37165196.
19. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, Meniawy T, Anstas G, Taylor MH, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet.* 2024;403(10427):632-644. doi:10.1016/S0140-6736(23)02268-7. PMID:38246194.
20. Lopez J, Powles T, Braithe F, Siu LL, LoRusso P, Friedman CF, et al. Autogene cevumeran with or without atezolizumab in advanced solid tumors: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2025;31(1):152-164. doi:10.1038/s41591-024-03334-7. PMID:39762422.
21. Cafri G, Gartner JJ, Zaks T, Hopson K, Levin N, Paria BC, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5976-5988. doi:10.1172/JCI134915. PMID:33016924.
22. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, et

- al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2017;35(2):180-188. doi:10.1007/s10637-016-0407-y. PMID:27917453.
23. Hong DS, Kang YK, Borad M, Sachdev J, Ejadi S, Lim HY, Brenner AJ, et al. Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2020;122(11):1630-1637. doi:10.1038/s41416-020-0802-1. PMID:32238921.
24. Golan T, Khvalevsky EZ, Hubert A, Gabai RM, Hen N, Segal A, et al. RNAi therapy targeting KRAS in combination with chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer patients. *Oncotarget*. 2015;6(27):24560-24570. doi:10.18632/oncotarget.4183. PMID:26009994.
25. Zuckerman JE, Gritli I, Tolcher A, Heidel JD, Lim D, Morgan R, et al. Correlating animal and human phase Ia/Ib clinical data with CALAA-01, a targeted, polymer-based nanoparticle containing siRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(31):11449-11454. doi:10.1073/pnas.1411393111. PMID:25049380.