

**Uso da vacina mRNA-4157 contra a recidiva do melanoma:
mecanismos e impactos clínicos**

Use of mRNA-4157 vaccine against melanoma recurrence: mechanisms
and clinical impacts

Uso de la vacuna mRNA-4157 contra la recurrencia del melanoma:
mecanismos e impactos clínicos

Fernanda Gayger Longhi¹, Amanda Cristina Magro¹, Ana Clara Bosa Gadini¹, Andrieli Trevisan da Silva¹, Karla Scorsatto dos Santos¹, Laura Silva Gauer¹, Laura Scolari Rigo¹, Maria Antonia Sarturi Tres¹, Maria Eduarda Sotilli Nespolo¹, Gabriel Cabeda Spalding Alves².

RESUMO

Objetivo: Identificar os mecanismos e avaliar os impactos clínicos da vacina mRNA-4157 no combate à recidiva do melanoma, explorando as possibilidades terapêuticas desse novo método. **Revisão bibliográfica:** O melanoma é um dos cânceres de pele mais agressivos e letais, caracterizado por alta taxa de metástase e prognóstico reservado nos estágios avançados. Apesar da eficácia de tratamentos como excisão cirúrgica e imunoterapia nos estágios iniciais, as opções para melanoma metastático ainda apresentam limitações. Nos últimos anos, vacinas terapêuticas têm ganhado destaque por sua segurança e potencial multialvo. A vacina mRNA-4157 utiliza antígenos tumorais para induzir uma resposta imune específica e eficiente, destacando-se como uma abordagem inovadora e economicamente viável. Estudos apontam a crescente relevância dessa estratégia frente à alta incidência e mortalidade do melanoma, que registrou aumento significativo nas últimas décadas. **Considerações finais:** A vacina mRNA-4157 apresenta-se como uma promissora aliada no tratamento do melanoma, oferecendo avanços significativos em eficácia e segurança. Entretanto, estudos adicionais são necessários para consolidar sua aplicação em diferentes contextos clínicos, especialmente em casos de melanoma metastático. Diante da crescente prevalência da doença, o desenvolvimento de terapias mais efetivas é essencial para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade associada.

Palavras-chave: Melanoma, Pele, Vacina.

ABSTRACT

Objective: To identify the mechanisms and evaluate the clinical impacts of the mRNA-4157 vaccine in combating melanoma recurrence, exploring the therapeutic possibilities of this novel approach. **Literature review:** Melanoma is one of the most aggressive and lethal skin cancers, characterized by a high metastatic rate and a poor prognosis in advanced stages. Despite the effectiveness of treatments such as surgical excision and immunotherapy in early stages, options for metastatic melanoma remain limited. In recent years, therapeutic vaccines have gained prominence for their safety and multi-target potential. The mRNA-4157 vaccine uses tumor antigens to induce a specific and efficient immune response, standing out as an innovative and cost-effective approach. Studies highlight the growing relevance of this strategy in light of the high

¹ Atitus Educação, Passo Fundo – RS.

² Hospital Divina Providência, Porto Alegre – RS.

incidence and mortality of melanoma, which has increased significantly over the past decades. **Final considerations:** The mRNA-4157 vaccine emerges as a promising ally in melanoma treatment, offering significant advancements in efficacy and safety. However, further studies are necessary to consolidate its application in different clinical contexts, particularly in cases of metastatic melanoma. Given the increasing prevalence of the disease, the development of more effective therapies is essential to improve clinical outcomes and reduce associated mortality.

Keywords: Melanoma, Skin, Vaccine.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los mecanismos y evaluar los impactos clínicos de la vacuna mRNA-4157 en la lucha contra la recurrencia del melanoma, explorando las posibilidades terapéuticas de este nuevo método.

Revisión bibliográfica: El melanoma es uno de los cánceres de piel más agresivos y letales, caracterizado por una alta tasa de metástasis y un pronóstico reservado en las etapas avanzadas. A pesar de la eficacia de tratamientos como la escisión quirúrgica y la inmunoterapia en las etapas iniciales, las opciones para el melanoma metastásico siguen siendo limitadas. En los últimos años, las vacunas terapéuticas han ganado protagonismo por su seguridad y potencial multiblancos. La vacuna mRNA-4157 utiliza antígenos tumorales para inducir una respuesta inmunitaria específica y eficiente, destacándose como un enfoque innovador y económicamente viable. Los estudios destacan la creciente relevancia de esta estrategia ante la alta incidencia y mortalidad del melanoma, que ha aumentado significativamente en las últimas décadas.

Consideraciones finales: La vacuna mRNA-4157 se presenta como una aliada prometedora en el tratamiento del melanoma, ofreciendo avances significativos en eficacia y seguridad. Sin embargo, se necesitan más estudios para consolidar su aplicación en diferentes contextos clínicos, especialmente en casos de melanoma metastásico. Dada la creciente prevalencia de la enfermedad, el desarrollo de terapias más efectivas es esencial para mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad asociada.

Palabras clave: Melanoma, Piel, Vacuna.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das patologias mais prevalentes da atualidade, dentre suas inúmeras formas, destacam-se as malignidades de pele, conhecidas como melanoma e não melanoma. O melanoma é um tumor originário dos melanócitos de caráter maligno, bastante agressivo e com baixas taxas de sobrevida. Por se tratar de um câncer de pele, ele tem como seu principal fator de risco a exposição ultravioleta, incluindo também histórico familiar e pessoal do câncer, outras características da pele e fenotípicas do paciente também podem influenciar em seu desenvolvimento (BIDRAM M, et al., 2021; ASCIERTO PA, et al., 2022).

O melanoma se destaca por possuir rápida capacidade de metastização, torna-se agressivo mesmo quando diagnosticado de maneira precoce. Os sítios com maiores incidências de metástase são os gânglios linfáticos e os pulmões. No que diz respeito ao melanoma metastático, ainda somos carentes de uma terapia sistêmica que produza bons resultados (PING H, et al., 2022).

O estágio de malignidade do melanoma determina seu tipo de tratamento. Dentre o arsenal terapêutico, cita-se a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e procedimentos cirúrgicos. A excisão cirúrgica completa apresenta boas taxas de sobrevida, chegando até 99,4% em 5 anos, para os melanomas em estágio I e II. Todavia, nos estágios III e IV, a sobrevida em 5 anos cai respectivamente para 68% e 29,8%. A imunoterapia carrega o título de método mais moderno e em constante evolução (KIM HJ e KIM YH, 2024; BIDRAM M, et al., 2021). A vacina possui destaque no campo da pesquisa por apresentar diversos benefícios, dentre eles sua segurança, caráter multi alvo de espectro alargado.

Os antígenos tumorais podem originar-se de diversas fontes, como variações de nucleotídeos únicos, inserções, deleções, fusões gênicas, mutações de deslocamento de quadro e alterações estruturais, entre outras. Também incluem antígenos associados a tumores e aqueles provenientes da linha germinativa do câncer. Dentre as vacinas mais recentes, destaca-se a mRNA que pode apresentar um grande avanço para as terapêuticas contra o melanoma, e é também viável economicamente (PING H, et al., 2022).

A necessidade de novos estudos e da exploração de possibilidades terapêuticas para o combate ao melanoma se justifica pelo fato de que, entre 1975 e 2018, a incidência da doença aumentou 320%, e mesmo constituindo uma pequena parcela dos cânceres de pele, ele é responsável por mais de 90% das mortes relacionadas a essa patologia.

Estima-se que em 2023, apenas nos Estados Unidos, ocorram 97 mil novos casos e 9 mil mortes decorrentes do melanoma (DEDEILIA A, et al., 2024; BIDRAM M, et al., 2021). Portanto, essa revisão analisou os mecanismos e os impactos clínicos da vacina contra o melanoma, passando por etapas de entendimento do seu mecanismo de ação, avaliação do impacto clínico e exploração das possibilidades da nova terapêutica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vacina mRNA-4157

A vacina mRNA-4157 representa um marco no desenvolvimento de vacinas de mRNA personalizadas contra neoplasias. Dessa maneira, utiliza neoantígenos tumorais específicos, identificados por meio do sequenciamento genético das células neoplásicas de cada paciente. Esses neoantígenos são incorporados no mRNA com o objetivo de induzir uma resposta imune altamente específica. A vacina codifica múltiplos neoantígenos tumorais, estimulando tanto a resposta de linfócitos T CD4 quanto de células T CD8, tornando a resposta imunológica ainda mais específica e eficaz. Nesse contexto, a combinação da mRNA-4157 com o inibidor de checkpoint demonstrou reduzir em 44% o risco de recorrência ou morte em pacientes com melanoma em estágios 3 e 4, após a ressecção cirúrgica (XU Z e FISHER DE, 2023).

Além disso, vacinas de mRNA, como a mRNA-4157, apresentam vantagens significativas devido ao fato de serem desenvolvidas com base no perfil genético único do tumor do paciente, aumentando a precisão do tratamento. A tecnologia de mRNA permite adaptação e fabricação rápidas, características fundamentais tanto no contexto de pandemias quanto em terapias oncológicas personalizadas. Essa plataforma tecnológica também induz uma resposta imunológica abrangente, ativando diferentes componentes do sistema imunológico, como células B e células T, ampliando sua eficácia no combate aos tumores (KIM HJ e KIM YH, 2024; KEUNG EZ e GERSHENWALD JE, 2020).

Ainda no âmbito das vacinas de mRNA, como a mRNA-4157, destaca-se sua capacidade única de induzir respostas imunes robustas e abrangentes. Diferentemente de vacinas baseadas em proteínas recombinantes ou vetores virais, que frequentemente enfrentam limitações na amplitude das respostas imunológicas, as vacinas de mRNA podem simultaneamente ativar múltiplos braços do sistema imune, incluindo células T CD8+ citotóxicas e CD4+ auxiliares.

Ademais, elas apresentam vantagens logísticas e de fabricação, como tempos reduzidos de produção e maior adaptabilidade a mutações ou variações tumorais. Dados clínicos iniciais indicam que a mRNA-4157 supera outras formulações de mRNA em estudos oncológicos, mostrando eficácia combinada com inibidores de checkpoint imunológico, enquanto mantém perfis de segurança favoráveis e eventos adversos controlados. Tais características fazem desta plataforma uma promissora alternativa no tratamento personalizado contra o câncer (BIDRAM M, et al., 2021).

Também é importante considerar os desafios e as limitações relacionados à heterogeneidade tumoral e à resistência imunológica, frequentemente associados à diversidade genética e fenotípica das células tumorais. Essa variabilidade dificulta a eficácia uniforme das terapias, permitindo que subpopulações de células cancerígenas escapem da imunoterapia. Nesse cenário, as vacinas neoantigênicas podem ajudar a superar alguns desses obstáculos, visto que são desenvolvidas com base em solicitações específicas de tumores, proporcionando maior especificidade e tornando essencial o uso da medicina personalizada.

Além disso, os tumores modulam o microambiente para evitar respostas imunes, como a expressão de moléculas imunossupressoras (PD-L1). Por isso, as respostas limitadas às imunoterapias frequentemente resultam dessa heterogeneidade tumoral e da resistência imunológica, exigindo restrições de terapias-alvo e imunoterapias para contornar esses desafios (LIU H, et al., 2024; PATTON EE, et al., 2021).

Da mesma maneira, as dificuldades relacionadas ao custo e à acessibilidade da vacina reforçam a necessidade de tecnologias mais baratas e escaláveis, como as vacinas de mRNA. Nesse sentido, a eficácia de vacinas personalizadas precisa ser garantida sem ignorar os desafios econômicos diretamente associados, ao mesmo tempo que a fabricação em massa e a distribuição global são promovidas (KIM HJ e KIM YH, 2024; HUPPERT LA e DAUD AI, 2022).

Tecnologia mRNA no sistema imunológico

O mRNA representa uma nova fronteira nos estudos da ciência imunológica, oferecendo interações seguras e eficazes. Nos últimos anos, as vacinas baseadas em mRNA emergiram como uma das opções mais inovadoras e eficientes. Um dos principais benefícios dessa tecnologia é sua capacidade de induzir imunidade humoral e estimular uma resposta robusta dos linfócitos T citotóxicos (TCD-8+), fundamentais no combate a neoplasias e infecções virais. N

o contexto oncológico, os neoantígenos tumorais desempenham um papel crucial. Esses antígenos são gerados por mutações específicas de células tumorais, sendo as mutações INDEL (inserção ou deleção de nucleotídeos em uma sequência de DNA) um exemplo notável. Essas mutações resultam da inserção ou exclusão de pares de bases no genoma. Em neoplasias com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H), as mutações de mudança de quadro estão intimamente ligadas à geração de neoantígenos compartilhados, reconhecidos pelas células T, desencadeando uma resposta imune mais vigorosa. Esses atributos posicionam os neoantígenos INDEL como um foco promissor para imunoterapias baseadas em mRNA.

Além disso, vacinas de mRNA apresentam um perfil de segurança favorável, pois não interagem com o genoma do paciente. Outro diferencial significativo dessas vacinas é sua atuação no citoplasma, sem penetração no núcleo da célula-alvo, simplificando sua administração e eliminando riscos associados à manipulação do material genético nuclear (BIDRAM M, et al., 2021; XIE N, et al., 2023).

O uso da tecnologia de mRNA no sistema imunológico, especialmente para codificar neoantígenos tumorais, busca intensificar a resposta imunológica contra tumores utilizando neoantígenos personalizados derivados das mutações tumorais do próprio paciente. Essas vacinas podem ser projetadas para codificar esses neoantígenos, estimulando o sistema imunológico a reconhecer e atacar células cancerígenas. Estudos recentes identificaram vários neoantígenos potenciais para melanoma, como PTPRC, SIGLEC10, CARD11, LILRB1 e ADAMDEC1, derivados de genes superexpressos e mutados (PING H, et al., 2022).

As células apresentadoras de antígeno (APCs), como as células dendríticas (DCs), desempenham um papel essencial na ativação de células T, fundamentais para a resposta imune adaptativa. As DCs capturam antígenos tumorais no local do tumor e os transportam para os linfonodos, onde ativam células T CD4+ e CD8+. As células T CD4+ liberam interleucina-2 (IL-2), fundamental para a intensificação sustentada das células T CD8+, que desempenham um papel citotóxico direto na eliminação de células tumorais. Esse processo ocorre por mecanismos mediados por interferon-gama, que induzem a morte de células tumorais e ativam macrófagos, potencializando a resposta imune. Após a ativação nos linfonodos, as células T retornam ao local do tumor para reconhecer os antígenos tumorais específicos e promover sua destruição (BIRIKOVÁCS B, et al., 2023).

Estratégias de vacinação direcionadas a neoantígenos demonstraram estimular efetivamente respostas de células T CD8+ e CD4+, aumentando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais. Respostas de células T CD4+ também foram significativamente intensificadas após a vacinação, representando aproximadamente 20% das respostas induzidas. Essas células T CD4+ responderam de forma polifuncional, desempenhando um papel central na orquestração de uma resposta imune abrangente.

Enquanto células T CD8+ estão associadas à citotoxicidade direta, células T CD4+ são essenciais para apoiar outras células imunes, como T CD8+ e células B. O equilíbrio e a interação entre esses subconjuntos de células T são vitais para uma resposta imune adaptativa robusta contra tumores (OTT PA, et al., 2021). As células dendríticas, fundamentais no sistema imunológico, conectam as imunidades inata e adaptativa. Elas são consideradas as principais células apresentadoras de antígeno, com a função de reconhecer sinais de

perigo, capturar antígenos, processá-los e apresentá-los às células T. Esse processo é indispensável para ativar respostas imunológicas específicas e eliminar patógenos ou células anômalas, como tumores.

Durante sua maturação, as DCs sofrem alterações fenotípicas e funcionais, como a regulação positiva de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade e receptores coestimuladores, além da secreção de citocinas essenciais para ativação de células T. As DCs têm alta relevância em estratégias terapêuticas, como vacinas contra o câncer, visando estimular respostas específicas de células T antitumorais (ADAMIK J, et al., 2023).

Impacto Clínico

Tendo em vista a individualidade da vacina mRNA-4157, desenvolvida para ser personalizada para cada paciente, sua composição e combinação de tratamento são ajustadas para atender às mutações específicas da neoplasia de cada indivíduo. Essa abordagem singularizada tem como objetivo induzir uma resposta imunológica direcionada, o que é essencial para melhorar os desfechos em uma doença tão desafiadora quanto o melanoma. É importante destacar que a taxa de sobrevivência em cinco anos para pacientes com melanoma em estágio 4 é de apenas 34%, o que ressalta a necessidade de terapias mais eficazes (WEBER JS, et al. 2024; XU Z e FISHER DE, 2023).

A vacina mRNA-4157 tem demonstrado resultados promissores na prevenção de recidivas e na melhora da sobrevida em pacientes com melanoma de alto risco (BAFALOUKOS D, et al., 2023). Essa eficácia é especialmente evidente quando a vacina é combinada com o imunobiológico Pembrolizumab, um medicamento amplamente utilizado como tratamento de primeira linha para pacientes com melanoma ressecado de alto risco. Em um estudo de fase 2b, a combinação de mRNA-4157 e o Pembrolizumab foi avaliada, mostrando um aumento significativo na sobrevida livre de recorrência em comparação ao uso isolado do imunobiológico, tendo em vista que a vacina mRNA-4157 aumenta a quantidade de células T específicas para a neoplasia, enquanto o Pembrolizumab potencializa a resposta do sistema imunológico, tornando-a mais robusta e eficaz contra o melanoma.

Portanto, os resultados indicaram que a taxa de recidiva ou morte foi substancialmente menor no grupo que recebeu a terapia combinada, destacando o grande potencial dessa abordagem terapêutica na prevenção de recidivas e na melhoria dos desfechos clínicos (GAINIR JF, et al. 2024; REZAEI T, et al., 2021). Da mesma maneira, esse estudo comparou o uso isolado do Pembrolizumab com a terapia combinada com uma vacina mRNA, e demonstrou que ambos os tratamentos apresentam significativa redução da taxa de recorrência de melanoma. Entretanto, os resultados mostraram que os pacientes submetidos à terapia adjuvante obtiveram 79% de sobrevida livre de recorrência da neoplasia em 18 meses, enquanto aqueles que utilizaram somente o Pembrolizumab tiveram 62% para o mesmo período de tempo (WEBER JS, et al. 2024).

Ademais, a vacina de mRNA demonstra benefícios quando comparada a outras formas de tratamento, sendo a sua produção mais rápida e fácil, além de gerar menos complicações aos pacientes quando comparada a outros modelos de vacinas biológicas. Também apresenta alto perfil de segurança quando comparada às vacinas de DNA e vetores virais, por representar mínimo vetor genético e por conter somente os elementos necessários para a expressão da proteína codificada (BIDRAM M, et al., 2021).

Em relação aos efeitos adversos, as vacinas de mRNA estão associadas principalmente à ocorrência de efeitos adversos grau 1 e 2, como dor no local da aplicação, febre e enjoos. Além desses, essa terapêutica pode gerar complicações mais graves de grau 3 ou mais, mas que ocorrem raramente, como quadros de trombose e miocardite (QUINTANILHA T, et al., 2023). Além disso, são de grau 3 os efeitos adversos de 25% dos pacientes em uso de terapia adjuvante e de 18% dos em uso de monoterapia com Pembrolizumab. Também, não houve relação entre o uso de vacina mRNA com efeitos adversos grau 4 e 5 (WEBER JS, et al. 2024).

Um estudo multicêntrico de Fase 1, comparou os resultados da monoterapia adjuvante com mRNA-4157 em pacientes com melanoma sólido ressecado e, a terapia adjuvante com mRNA-4157 em conjunto com Pembrolizumabe, um inibidor de ponto de verificação, em pacientes com câncer avançado ou metastático e, obteve-se como resultado respostas clínicas favoráveis da terapia adjuvante combinada, assim como foi

relatado a indução das células T específicas de neoantígeno. Sendo assim, o presente estudo demonstrou que a união da vacina com um inibidor de ponto de verificação foi capaz de potencializar as respostas antitumorais (BURRIS HA, et al., 2019). Isso porque, as células cancerígenas do melanoma atuam sobre os pontos de verificação das células T, impedindo-as de desenvolver seu papel na defesa contra o câncer.

Nesse sentido, a utilização do imunobiológico se justifica pela inibição do checkpoint imunológico das células T, deixando-as livres para atuar contra as células cancerígenas (LOPES L, et al., 2022). Além disso, um ensaio randomizado de Fase 2b, comparou a eficácia da terapia adjuvante de mRNA-4157 em conjunto com Pembrolizumabe, com a monoterapia adjuvante Pembrolizumabe e, quando comparados os resultados, relatou-se uma redução de 44% do risco de recorrência ou risco de morte nos pacientes em uso da terapia adjuvante combinada. Assim, ambos os estudos foram capazes de demonstrar a aplicabilidade da terapia conjunta e os possíveis impactos positivos dela no tratamento do melanoma (XU Z e FISHER DE, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vacinas de mRNA possuem capacidade de induzir imunidade humoral e celular, com destaque para a ativação dos linfócitos TCD8+, fundamentais na eliminação de células tumorais. Elas codificam antígenos tumorais específicos, promovendo uma resposta imunológica personalizada e eficiente. Um diferencial importante dessas vacinas é seu perfil de segurança, já que atuam no citoplasma, reduzindo o risco de interação com o genoma do paciente e os problemas associados à manipulação genética. A integração das vacinas de mRNA com outras terapias, como os inibidores de checkpoint imunológico, demonstrou eficácia no tratamento do melanoma, potencializando os resultados clínicos e diminuindo as taxas de recidiva. Essa abordagem sinérgica sugere um impacto terapêutico ampliado, promovendo avanços significativos no manejo do câncer. O potencial dessas vacinas, no entanto, vai além do melanoma. Estudos indicam sua aplicabilidade em outras condições complexas, como diferentes tipos de câncer e doenças infecciosas. Contudo, o sucesso dessas aplicações depende de avanços tecnológicos e do aprofundamento no entendimento sobre os mecanismos imunológicos e a interação com antígenos personalizados. Assim, a necessidade de novas pesquisas em imunoterapia baseada em mRNA é evidente, não apenas para aprimorar tratamentos contra o melanoma, mas também para explorar seu potencial em outras doenças multifacetadas. O desenvolvimento contínuo dessa tecnologia representa um marco na medicina moderna, oferecendo alternativas mais seguras, eficazes e personalizadas, capazes de transformar os desfechos clínicos e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ADAMIK J, et al. Immuno-metabolic dendritic cell vaccine signatures associate with overall survival in vaccinated melanoma patients. *Nature communications*, 2023; 14(1): 7211.
2. ASCIERTO PA, et al. Perspectives in Melanoma: meeting report from the Melanoma Bridge (December 2nd - 4th, 2021, Italy). *Journal of translational medicine*, 2022; 20(1): 391.
3. BAFALOUKOS D, et al. Evolution and progress of mRNA vaccines in the treatment of melanoma: Future prospects. *Vaccines*, 2023; 11: 3.
4. BHAVE P, et al. Melanoma recurrence patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis. *British journal of cancer*, 2021; 124(3): 574–580.
5. BIDRAM M, et al. mRNA-Based Cancer Vaccines: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Melanoma Patients. MDPI, 2021.
6. BIRA-KOVÁCS B, et al. Peptide vaccines in melanoma: Chemical approaches towards improved immunotherapeutic efficacy. *Pharmaceutics*, 2023; 15(2): 452.
7. BRIDAM M, et al. MRNA-based cancer vaccines: A therapeutic strategy for the treatment of melanoma patients. *Vaccines*, 2021; 9(10): 1060.
8. BURRIS HA, et al. A phase I multicenter study to assess the safety, tolerability, and immunogenicity of mRNA-4157 alone in patients with resected solid tumors and in combination with pembrolizumab in patients with unresectable solid tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019; 37(15): 2523–2523.
9. DEDEILIA A, et al. Factors affecting recurrence and survival for patients with high-risk stage II melanoma. *Annals of surgical oncology*, 2024; 31(4): 2713–2726.

10. FRANZIN R, et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: Where do we stand? *Frontiers in immunology*, 2020; 11: 574271.
11. GAINIR JF, et al. T-cell responses to individualized neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) alone or in combination with pembrolizumab in the phase 1 KEYNOTE-603 study. *Cancer Discovery*, 2024; 14:2209-2223.
12. HUPPERT LA e DAUD AI. Intratumoral therapies and in-situ vaccination for melanoma. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2022; 18(3): 1890512.
13. KEUNG EZ e GERSHENWALD JE. Clinicopathological features, staging, and current approaches to treatment in high-risk resectable melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2020; 112 (9): 875–885.
14. KIM HJ e KIM YH. Molecular frontiers in melanoma: Pathogenesis, diagnosis, and therapeutic advances. *International journal of molecular sciences*, 2024; 25(5): 2984.
15. LIU H, et al. Immunotherapy and delivery systems for melanoma. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2024; 20(1): 2394252.
16. LOPES L, et al. The influence of checkpoint inhibitors on cancer patient survival. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(2): 5635-5646.
17. OTT PA, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017, 547(7662): 217–221.
18. PATTON EE, et al. Melanoma models for the next generation of therapies. *Cancer cell*, 2021; 39(5): 610–631.
19. PING H, et al. Analysis of melanoma tumor antigens and immune subtypes for the development of mRNA vaccine. *Investigational new drugs*, 2022; 40(6): 1173–1184.
20. QUINTANILHA T e BECKER R. Vacinas de mRNA: Uma nova era na produção de imunizantes. *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde*, 2024; 8(1).
21. REZAEI T, et al. Strategies in DNA vaccine for melanoma cancer. *Pigment cell & melanoma research*, 2021; 34(5): 869–891.
22. WEBER JS, 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.
23. XIE N, et al. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 2023; 8(1): 9.
24. XU Z e FISHER DE. mRNA melanoma vaccine revolution spurred by the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Immunology*, 2023; 14: 1155728.