

PRISCILA MENEGAZZO LONGO

A MENSAGEM NÃO BASTA

O RNAm e a biologia de quem recebe a informação

São Paulo
2026

Resumo

Em camundongos, a célula que traduz um RNAm ajuda a definir a resposta de linfócitos T CD8. Músculo e fígado produziram efeitos diferentes, mas os resultados dependem de antígeno, via e modelo experimental.

Palavras-chave: RNA mensageiro; vacinas de RNAm; microRNA; linfócitos T CD8; linfócitos T CD4; biodistribuição.

Nota de escopo: Edição de leitura com referências normalizadas segundo a apresentação ABNT. Não é trabalho acadêmico submetido nem reivindica conformidade normativa integral.

1 ABERTURA

Durante décadas, aprendemos a representar o RNA mensageiro como um intermediário obediente.

O DNA guardaria a informação.

O RNAm transportaria a instrução.

O ribossomo executaria a tarefa.

E a proteína surgiria como resultado previsível dessa sequência.

A imagem era funcional, didática e, em grande parte, correta. Também era incompleta.

Dois estudos pré-clínicos publicados em 2026 investigaram, em camundongos, uma pergunta que esse esquema costuma deixar de fora: em quais células o RNAm é traduzido - e como a fonte do antígeno altera braços diferentes da resposta imune.

NOTA DE EVIDÊNCIA. O ensaio parte do trabalho de Marks e colegas, centrado sobretudo em linfócitos T CD8, e o confronta com o estudo de Rood e colegas sobre CD4, Tfh e anticorpos. Não há dados clínicos humanos.

Talvez o RNAm não seja apenas uma instrução. Talvez seja uma instrução cujo efeito muda de acordo com quem a lê.

2 A CÉLULA QUE APRESENTA NÃO PRECISA SER A CÉLULA QUE PRODUZIU

Nas vacinas de RNAm, moléculas sintéticas são envolvidas por nanopartículas lipídicas, que as protegem e favorecem sua entrada nas células. No citoplasma, o RNAm é traduzido e dá origem, por tempo limitado, a uma proteína escolhida pelos pesquisadores.

Quando essa proteína funciona como antígeno, ela ensina o sistema imunológico a reconhecer um agente infeccioso ou, em abordagens experimentais contra o câncer, uma característica da célula tumoral.

Uma hipótese importante era que a tradução direta do RNAm em células dendríticas - apresentadoras profissionais de antígenos - fosse necessária para uma resposta robusta. Nos modelos avaliados pelo estudo, porém, silenciar a tradução em células hematopoiéticas, incluindo essas apresentadoras, não impediu a ativação de linfócitos T CD8.

Com Spike do SARS-CoV-2 e ovalbumina, a magnitude da resposta CD8 foi preservada. Com GFP, uma proteína fluorescente usada como marcador experimental, a resposta permaneceu, mas caiu de cerca de 10% para 5% das células T CD8.

As células dendríticas continuaram centrais para a apresentação do antígeno. O que deixou de ser indispensável, nesses experimentos, foi que elas próprias recebessem e traduzissem o RNAm.

Quimeras de medula óssea mostraram que macrófagos e células dendríticas adquiriram proteína produzida por células não hematopoiéticas. Em cultura, macrófagos adquiriram GFP produzida por miócitos transfectados. Os resultados demonstram transferência de proteína entre células, mas não revelam se ela ocorreu por morte celular, proteína solúvel, vesículas extracelulares ou outra rota.

NOTA DE EVIDÊNCIA. Apresentação cruzada é o carregamento do antígeno adquirido em MHC I, ligado à ativação de CD8. Cross-dressing é a transferência de complexos peptídeo-MHC I já montados. O segundo mecanismo permanece hipótese.

O estudo não troca uma protagonista por outra. Ele redistribui as funções dentro de uma rede.

3 CD8 E CD4 NÃO SEGUEM NECESSARIAMENTE A MESMA ROTA

Os resultados descritos até aqui dizem respeito principalmente a linfócitos T CD8 e à apresentação de antígenos em MHC I. Outro estudo em camundongos, publicado em 2026 por Rood e colegas, encontrou uma arquitetura diferente para a resposta CD4.

Nesse segundo trabalho, silenciar a produção do antígeno em células hematopoiéticas reduziu linfócitos CD4 convencionais, células T foliculares auxiliares e anticorpos. Para esse braço, a produção endógena do antígeno dentro de células apresentadoras foi importante para a apresentação em MHC II e para respostas máximas.

Os dois trabalhos não autorizam uma regra única para a imunidade. Indicam que CD8, CD4 e anticorpos podem depender de fontes celulares distintas, conforme o antígeno, a formulação, a dose e a via.

A mensagem não encontra um único leitor nem percorre uma única rota.

4 MÚSCULO E FÍGADO NÃO LEEM A MESMA MENSAGEM DA MESMA MANEIRA

Para observar a contribuição de cada território, os pesquisadores acrescentaram ao RNAm trechos reconhecidos por microRNAs abundantes em certos tipos celulares. Onde o microRNA correspondente estava presente, a molécula era degradada antes de virar proteína.

- miR-142 para células da linhagem hematopoiética;
- miR-122 para hepatócitos;
- miR-133 e miR-206 para fibras musculares esqueléticas.

A estratégia criou uma regra molecular: nesta célula, a mensagem pode ser lida; naquela, será silenciada.

Após o reforço intramuscular, a frequência de linfócitos T CD8 específicos para Spike caiu cerca de 30% quando a expressão nas fibras musculares foi silenciada. A produção do antígeno no músculo contribuía, portanto, para ampliar essa resposta.

Em um experimento diferente - intravenoso e com GFP como antígeno-modelo -, impedir a tradução nos hepatócitos elevou de cerca de 10% para 28% a proporção de células específicas para GFP entre as células T CD8 do baço, cinco dias após o segundo reforço.

NOTA DE EVIDÊNCIA. São experimentos diferentes. O resultado muscular usou Spike e via intramuscular; o resultado hepático mais citado usou GFP e via intravenosa. Não é correto transportar diretamente o ganho observado no fígado para as vacinas licenciadas contra a covid-19.

Parte do efeito hepático envolveu a via regulatória PD-1/PD-L1. Com anticorpo anti-PD-1, desapareceu a diferença entre o RNAm convencional e o RNAm silenciado nos hepatócitos. A evidência vem de bloqueio farmacológico, não de deleção gênica, e os autores descrevem a contribuição como parcial. O experimento não distinguiu apresentação direta pelo hepatócito de transferência do antígeno a outras células do fígado.

No músculo, a expressão favoreceu a expansão de células T CD8.

No fígado, sua expressão esteve associada à contenção dessa expansão no modelo intravenoso.

A sequência era a mesma. O contexto celular, não.

5 O FÍGADO COMO TERRITÓRIO DE TOLERÂNCIA

O comportamento observado nos hepatócitos dialoga com uma característica conhecida do fígado. O órgão recebe continuamente moléculas da alimentação, da microbiota e da circulação portal; responder com inflamação intensa a toda proteína desconhecida seria insustentável.

Pesquisas anteriores mostram que o ambiente hepático participa de mecanismos de tolerância e que a intensidade da expressão de um antígeno pode alterar o destino de linfócitos T CD8.

Essa propriedade pode ser inconveniente quando se deseja uma resposta vigorosa, como em uma vacina terapêutica. Mas pode ser útil quando o objetivo é produzir uma proteína terapêutica sem provocar sua rejeição.

O fenômeno, portanto, não é bom ou ruim em si. Seu valor depende da finalidade, da via de administração, da formulação e das células alcançadas.

A distribuição celular da mensagem pode ser tão importante quanto a própria mensagem.

6 UM NOVO PARÂMETRO NO DESENHO DE TERAPIAS DE RNAM

A farmacologia costuma perguntar qual é a molécula, qual é a dose, por qual via será administrada e qual processo biológico será atingido. As terapias de RNAm acrescentam outra pergunta:

Em quais células a instrução será traduzida?

Direcionar não é apenas levar uma substância até um órgão. É também controlar quais células poderão transformar uma informação genética temporária em proteína.

- sequência codificadora e regiões regulatórias;
- formulação e via de administração;
- tecidos e células que poderão traduzir o RNAm;
- duração da expressão;
- resposta imune que se deseja ampliar ou conter.

A unidade de projeto deixa de ser apenas a molécula e passa a incluir o percurso que ela fará pelo organismo.

7 VACINAS CONTRA O CÂNCER: EVITAR O LUGAR ERRADO

Os pesquisadores implantaram sob a pele de camundongos células de linfoma A20 que expressavam GFP e administraram por via intravenosa vacinas de RNAm contra esse antígeno-modelo.

O RNAm convencional contra GFP já reduziu o crescimento em relação ao controle mCherry. Quando a expressão de GFP foi silenciada nos hepatócitos, o volume tumoral caiu mais de 50% adicionalmente em relação à formulação correspondente sem silenciamento hepático. As células T específicas foram mais frequentes no tumor e exibiram menos PD-1 e TIM-3, um fenótipo compatível com menor exaustão.

NOTA DE EVIDÊNCIA. GFP não é um neoantígeno humano. Foram cinco animais por grupo, em dois experimentos independentes, com quatro doses intravenosas. O trabalho não avaliou durabilidade, sobrevida nem eficácia em pessoas.

Vacinas personalizadas contra o câncer já exigem selecionar o antígeno adequado. O estudo acrescenta outra camada de projeto: controlar onde esse antígeno será produzido.

Não basta escolher a informação. Também pode ser necessário desenhar sua distribuição.

8 QUANDO PRODUZIR MENOS IMUNIDADE É O OBJETIVO

Em vacinas contra infecções ou câncer, deseja-se ampliar a resposta imune. Em outras aplicações de RNAm, essa resposta pode eliminar células tratadas, encurtar o benefício ou dificultar novas administrações.

O artigo menciona aplicações experimentais como a produção de Cas9 para edição gênica, fatores de reprogramação celular e receptores usados em terapias CAR-T. Nesses casos, reduzir a imunidade contra a proteína produzida pode ser tão importante quanto aumentar sua expressão.

ampliar a resposta quando o organismo precisa atacar;

contê-la quando o organismo precisa tolerar;

direcioná-la quando o organismo precisa distinguir.

Essa é uma promessa de desenho da plataforma, não uma capacidade clínica demonstrada por este estudo.

9 O QUE O ESTUDO NÃO DEMONSTROU

- Não demonstrou maior eficácia em seres humanos: os experimentos foram feitos em camundongos.
- Não demonstrou que o resultado intravenoso com GFP valha para vacinas intramusculares licenciadas.
- Não demonstrou que um antígeno-modelo reproduza a complexidade de neoantígenos tumorais reais.
- Não estabeleceu o cross-dressing como mecanismo nem mostrou que todas as nanopartículas terão a mesma distribuição celular.
- Não mostrou que a expressão hepática deva ser evitada sempre; em algumas terapias, tolerância pode ser desejável.
- Não demonstrou que a mesma formulação produza, em humanos, o mesmo mapa de células transfectadas nem o mesmo grau de silenciamento seletivo in vivo.

NOTA DE EVIDÊNCIA. Os microRNAs de alta abundância usados nessa estratégia são conservados entre camundongos e humanos, e o alvo de miR-122 silenciou a expressão em hepatócitos humanos HuH7 em cultura. A incerteza translacional está na biodistribuição funcional e na eficiência do silenciamento seletivo in vivo.

NOTA DE EVIDÊNCIA. Segurança: os resultados não mostram que vacinas de RNAm licenciadas causem dano hepático ou muscular clinicamente relevante. Os autores destacam o histórico de segurança das plataformas clínicas; os experimentos de dano celular usaram condições específicas, inclusive células T transferidas e administração intravenosa.

NOTA DE EVIDÊNCIA. Transparência: o artigo informa que um autor possui patente sobre o uso de alvos de microRNA em vetores gênicos, declarada como não relacionada ao trabalho, e que dois autores mantêm vínculos de consultoria, conselhos científicos ou participação societária. O estudo teve financiamento público e filantrópico.

Horizonte - não resultado do estudo. O artigo menciona usos do RNAm para expressar fatores de reprogramação, mas não investigou rejuvenescimento. A conexão é prospectiva: qualquer tentativa de alterar temporariamente o estado de uma célula dependerá também do tecido alcançado, da duração da expressão e das células excluídas.

10 INFORMAÇÃO NÃO É DESTINO

Como leitura editorial - e não como conclusão experimental -, o estudo relembra que informação biológica e contexto são inseparáveis. Uma molécula encontra células com histórias, metabolismos, receptores e relações próprias com o restante do organismo.

A sequência pode ser a mesma.

O efeito não será necessariamente o mesmo.

O organismo não é apenas um conjunto de códigos. É uma comunidade de leitores, e cada célula lê a informação a partir do território que ocupa.

Durante muito tempo, perguntamos: o que está escrito nesta molécula? A medicina de RNAm acrescenta outra pergunta: quem poderá lê-la - e em que contexto?

A mensagem permanece central. O que muda é reconhecer que ela nunca esteve sozinha.

REFERÊNCIAS

MARKS, Adam et al. mRNA vaccine immunity is enhanced by hepatocyte detargeting and not dependent on dendritic cell expression. Nature Biotechnology, 29 abr. 2026. Publicação on-line antecipada. DOI: 10.1038/s41587-026-03099-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-026-03099-z>. Acesso em: 26 jul. 2026.

MUGHAL, Haseeb; HU, Yizong; ANDERSON, Daniel G. Tuning the immune response to mRNA vaccines. News & Views. Nature Biotechnology, p. 1-2, 29 abr. 2026. DOI: 10.1038/s41587-026-03125-0. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-026-03125-0>. Acesso em: 26 jul. 2026.

BROWN, Brian D. et al. Endogenous microRNA regulation suppresses transgene expression in hematopoietic lineages and enables stable gene transfer. Nature Medicine, v. 12, n. 5, p. 585-591, 2006. DOI: 10.1038/nm1398.

BROWN, Brian D. et al. Endogenous microRNA can be broadly exploited to regulate transgene expression according to tissue, lineage and differentiation state. Nature Biotechnology, v. 25, n. 12, p. 1457-1467, 2007. DOI: 10.1038/nbt1372.

ANNONI, Andrea et al. In vivo delivery of a microRNA-regulated transgene induces antigen-specific regulatory T cells and promotes immunologic tolerance. Blood, v. 114, n. 25, p. 5152-5161, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-04-214569.

KRANZ, Lena M. et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. Nature, v. 534, n. 7607, p. 396-401, 2016. DOI: 10.1038/nature18300.

JAIN, Ruchi et al. MicroRNAs enable mRNA therapeutics to selectively program cancer cells to self-destruct. Nucleic Acid Therapeutics, v. 28, n. 5, p. 285-296, 2018. DOI: 10.1089/nat.2018.0734.

PARRETT, Brian J.; YAMAOKA, Satoko; BARRY, Michael A. Reducing off-target expression of mRNA therapeutics and vaccines in the liver with microRNA binding sites. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, v. 33, n. 1, art. 101402, 19 dez. 2024. DOI: 10.1016/j.omtm.2024.101402.

von OPPEN, Nicole et al. Systemic antigen cross-presented by liver sinusoidal endothelial cells induces liver-specific CD8 T-cell retention and tolerization. Hepatology, v. 49, n. 5, p. 1664-1672, 2009. DOI: 10.1002/hep.22795.

TAY, Szun Szun et al. Antigen expression level threshold tunes the fate of CD8 T cells during primary hepatic immune responses. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 111, n. 25, p. E2540-E2549, 2014. DOI: 10.1073/pnas.1317170111.

ROOD, Julia E. et al. Optimal murine CD4⁺ T cell priming by mRNA-lipid nanoparticle vaccines requires endogenous antigen processing. Nature Communications, v. 17, art. 1327, 2026. DOI: 10.1038/s41467-025-68080-x.