

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

GABRIELLA OLIVEIRA REIS
JULIANA INÁCIA FERREIRA SILVA

**ESTRATÉGIAS NANOBIOtecnológicas PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE
ANTÍGENOS TUMORAIS: POSSIBILIDADES E DESAFIOS NA IMUNOTERAPIA
ANTITUMORAL**

GOIÂNIA/GO
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Gabriella Oliveira Reis e Juliana Inácia Ferreira Silva

Título do trabalho: "ESTRATÉGIAS NANOBIOtecnológicas PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE ANTÍGENOS TUMORAIS: POSSIBILIDADES E DESAFIOS NA IMUNOTERAPIA ANTITUMORAL"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento

SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 25/11/2025, às 11:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Inácia Ferreira Silva, Discente**, em 27/11/2025, às 15:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gabriella Oliveira Reis, Discente**, em 27/11/2025, às 22:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5757960** e o código CRC **427A64EF**.

GABRIELLA OLIVEIRA REIS
JULIANA INÁCIA FERREIRA SILVA

**ESTRATÉGIAS NANOBIOtecnológicas PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE
ANTÍGENOS TUMORAIS: POSSIBILIDADES E DESAFIOS NA IMUNOTERAPIA
ANTITUMORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Federal de Goiás, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof. Dr. Luís Antônio Dantas
Silva

GOIÂNIA/GO

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Reis, Gabriella Oliveira
ESTRATÉGIAS NANOBIOtecnológicas PARA ADMINISTRAÇÃO
ORAL DE ANTÍGENOS TUMORAIS: POSSIBILIDADES E DESAFIOS
NA IMUNOTERAPIA ANTITUMORAL [manuscrito] / Gabriella
Oliveira Reis, Juliana Inácia Ferreira Silva. - 2025.
XXXI, 31 f.

Orientador: Prof. Luís Antônio Dantas Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,
2025.
Bibliografia.

1. nanotecnologia. 2. imunoterapia tumoral. 3. administração oral. 4.
sistemas nanoestruturados. 5. microbiota intestinal. I. Silva, Juliana
Inácia Ferreira . II. Silva, Luís Antônio Dantas , orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 25 dias do mês de novembro do ano de 2025 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “ESTRATÉGIAS NANOBIOOTECNOLÓGICAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE ANTÍGENOS TUMORAIS: POSSIBILIDADES E DESAFIOS NA IMUNOTERAPIA ANTITUMORAL”, de autoria de **Gabriella Oliveira Reis e Juliana Inácia Ferreira Silva**, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Reginaldo Teixeira Mendonça - FF/UFG e Prof. Dr. José Realino de Paula - FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0 (dez), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 25/11/2025, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Reginaldo Teixeira Mendonca, Professor do Magistério Superior**, em 25/11/2025, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jose Realino De Paula, Professor do Magistério Superior**, em 25/11/2025, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5757957** e o código CRC **DDCFA279**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos à Deus, que nos acompanhou em cada passo desta jornada. Foi Ele quem nos deu força nos momentos de dificuldade, clareza para superar os obstáculos e sabedoria para continuar buscando o melhor de nós. Sem Sua presença em nossas vidas, este caminho certamente teria sido mais desafiador.

Às nossas famílias, em especial nossos pais, dedicamos um agradecimento cheio de carinho e gratidão. Pelo amor incondicional, pela paciência nos momentos de ausência, pelo incentivo nas horas de dúvida e pela confiança constante em nosso potencial. Vocês foram nosso porto seguro e nossa motivação diária para seguir em frente.

Agradecemos ao nosso orientador, Luís Antônio Dantas Silva, que com dedicação, paciência e sabedoria nos guiou ao longo deste trabalho. Suas orientações não só nos ajudaram a crescer não apenas academicamente, mas também pessoalmente. Estendemos os agradecimentos aos demais docentes e colaboradores da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, que fizeram parte de nossa formação. Cada aula, cada conselho e cada desafio enfrentado contribuíram para que pudéssemos crescer, não apenas como estudantes, mas como pessoas, ampliando nossos horizontes e fortalecendo nosso conhecimento.

Por fim, mas com igual importância, agradecemos aos nossos amigos, pelas risadas compartilhadas, pelo apoio nos momentos de tensão e pela companhia que tornou esta trajetória mais leve e divertida. Vocês fizeram com que os desafios se tornassem momentos de aprendizado e as conquistas se tornassem ainda mais especiais.

A todos que, de alguma forma, estiveram conosco durante esta caminhada, nossa sincera e profunda gratidão. Cada contribuição, por menor que parecesse, foi essencial para que chegássemos até aqui, prontas para novos desafios e conquistas.

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, a imunoterapia antitumoral tem se consolidado como uma das abordagens mais promissoras no tratamento do câncer, embora ainda enfrente desafios relacionados à resistência tumoral e à limitação das vias tradicionais de administração. Nesse cenário, as estratégias nanobiotecnológicas aplicadas à imunoterapia têm despertado crescente interesse, especialmente quanto à possibilidade de administração oral de antígenos. **Objetivo:** Analisar os avanços científicos e tecnológicos associados ao uso de estratégias nanobiotecnológicas para o desenvolvimento de imunoterapias orais no contexto oncológico. **Metodologia:** Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica descritiva, de natureza qualitativa, baseada em artigos publicados entre 2015 e 2025 nas bases PubMed, ScienceDirect, Scopus e Web of Science. A busca foi realizada utilizando descritores como nanobiotechnology, oral administration, tumor antigens e cancer immunotherapy, combinados pelo operador booleano AND. Foram incluídos estudos revisados por pares que abordassem estratégias nanobiotecnológicas aplicadas à administração oral de antígenos tumorais, e excluídos aqueles que não tratassem diretamente dessa temática. A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva e interpretativa. **Resultados:** A literatura revisada evidenciou progressos no desenvolvimento de sistemas nanoestruturados, como nanopartículas, lipossomos, microesferas e vesículas extracelulares, capazes de proteger antígenos contra a degradação enzimática, modular o microambiente tumoral e induzir respostas imunes robustas. Além disso, a integração entre nanotecnologia, microbiota intestinal e ativação de vias inatas, como a cGAS-STING, tem se mostrado promissora para superar a imunossupressão tumoral e ampliar a eficácia terapêutica. Observa-se, ainda, o avanço de vacinas de mRNA peptídeos naturais e bioveículos bacterianos como plataformas inovadoras para a imunoterapia oral. **Considerações finais:** Em síntese, os resultados indicam que a convergência entre nanotecnologia, biologia imunológica e engenharia de biomateriais redefine o campo da imunoterapia tumoral, apontando a via oral como alternativa viável, segura e de alto potencial para o desenvolvimento de terapias oncológicas mais acessíveis, eficazes e personalizadas.

Palavras-chave: nanotecnologia; imunoterapia tumoral; administração oral; sistemas nanoestruturados; microbiota intestinal.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, anti-tumor immunotherapy has emerged as one of the most promising approaches in cancer treatment, although it still faces challenges related to tumor resistance and the limitations of conventional administration routes. In this context, nanobiotechnological strategies applied to immunotherapy have gained increasing interest, particularly regarding the possibility of oral administration of antigens. **Objective:** To analyze the scientific and technological advances associated with the use of nanobiotechnological strategies for the development of oral immunotherapies in the oncological context. **Methodology:** This work consists of a descriptive, qualitative literature review based on articles published between 2015 and 2025 in the PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science databases. The search was conducted using descriptors such as nanobiotechnology, oral administration, tumor antigens, and cancer immunotherapy, combined using the Boolean operator AND. Peer-reviewed studies addressing nanobiotechnological strategies applied to the oral administration of tumor antigens were included, while those that did not directly address this topic were excluded. Data analysis was conducted in a descriptive and interpretive **Results:** The reviewed literature demonstrated progress in the development of nanostructured systems, such as nanoparticles, liposomes, microspheres, and extracellular vesicles, capable of protecting antigens from enzymatic degradation, modulating the tumor microenvironment, and inducing robust immune responses. Furthermore, the integration of nanotechnology, gut microbiota, and the activation of innate pathways, such as cGAS–STING, has shown promise in overcoming tumor immunosuppression and enhancing therapeutic efficacy. Advances have also been observed in mRNA vaccines, natural peptides, and bacterial delivery systems as innovative platforms for oral immunotherapy. **Final considerations:** In summary, the findings indicate that the convergence of nanotechnology, immunological biology, and biomaterial engineering is redefining the field of tumor immunotherapy, highlighting the oral route as a viable, safe, and highly promising alternative for the development of more accessible, effective, and personalized cancer therapies.

Keywords: nanotechnology; tumor immunotherapy; oral administration; nanostructured systems; intestinal microbiota.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 7 |
| 2. OBJETIVOS | 9 |
| 2.1 Objetivo Geral | 9 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 9 |
| 3. METODOLOGIA | 9 |
| 4. RESULTADOS | 11 |
| 5. DISCUSSÃO | 21 |
| 5.1 Desafios da administração oral de antígenos vacinais | 21 |
| 5.2 Estratégias nanobiotecnológicas aplicadas à imunoterapia tumoral | 22 |
| 5.2.1 Modulação do microambiente tumoral e mecanismos de escape imunológico | 22 |
| 5.2.2 Nanovacinas e compostos imunomoduladores | 23 |
| 5.2.3 Vesículas extracelulares | 24 |
| 5.2.4 Bioveículos bacterianos e microbiota intestinal | 25 |
| 5.3 Avanços recentes e perspectivas | 26 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 27 |
| 7. REFERÊNCIAS | 28 |

1. INTRODUÇÃO

O câncer configura-se como uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, caracterizando-se por um conjunto heterogêneo de doenças marcadas pelo crescimento celular descontrolado, invasão tecidual e capacidade de metástase. Segundo a *World Health Organization* (WHO), em 2022 foram diagnosticados aproximadamente 20 milhões de novos casos, resultando em 9,7 milhões de mortes relacionadas à doença (WHO, 2022). Estimativas recentes da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) projetam que, até 2050, o número de diagnósticos possa alcançar 35 milhões, representando um aumento de 77% em comparação com 2022 (IARC, 2024). No Brasil, as projeções do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que, entre 2023 e 2025, devem ocorrer cerca de 704 mil novos casos anuais, com maior incidência nos tumores de pele não melanoma, mama, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago (Primo, 2023). Esse panorama reforça a relevância do câncer como desafio global de saúde pública e evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes e acessíveis.

As terapias convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, continuam sendo fundamentais no manejo oncológico. No entanto, essas abordagens apresentam limitações importantes, incluindo toxicidade sistêmica, desenvolvimento de resistência tumoral e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (Fontoura *et al.*, 2021; Mainini *et al.*, 2021). Nesse cenário, a imunoterapia surge como alternativa promissora, uma vez que estimula o próprio sistema imunológico do paciente a reconhecer e combater as células malignas, proporcionando respostas potencialmente mais seletivas e duradouras (Zhang; Kuang, 2022).

Entre as diferentes modalidades de imunoterapia, as vacinas terapêuticas antitumorais têm ganhado destaque por sua capacidade de induzir respostas imunes específicas contra antígenos tumorais. O princípio de ação baseia-se na apresentação de antígenos associados ao tumor (TAA) ou específicos de tumor (TSA) ao sistema imunológico, promovendo a ativação de células apresentadoras de antígenos e linfócitos T para o reconhecimento e destruição das células neoplásicas (Zhang *et al.*, 2025). Apesar do grande potencial, esses imunoterápicos ainda enfrentam limitações, como a baixa imunogenicidade de determinados antígenos, a influência

imunossupressora do microambiente tumoral e a necessidade de sistemas de liberação mais eficazes (Zhang *et al.*, 2025).

Para superar tais barreiras, a nanobiotecnologia tem se consolidado como uma ferramenta inovadora no desenvolvimento de sistemas terapêuticos. Diferentes plataformas, como nanopartículas poliméricas, lipossomos, nanoemulsões e nanopartículas inorgânicas, vêm sendo estudadas por sua capacidade de proteger antígenos da degradação enzimática, prolongar o tempo de circulação sistêmica e direcionar a carga imunogênica para tecidos ou órgãos específicos, como linfonodos e órgãos linfoides (Amreddy *et al.*, 2017; Dutt *et al.*, 2023; Sun *et al.*, 2024; Ma *et al.*, 2023). Além disso, sistemas inteligentes responsivos a estímulos do microambiente tumoral, como variações de pH, hipóxia e espécies reativas de oxigênio, têm sido projetados para aumentar a seletividade, minimizar efeitos adversos e acelerar a viabilização clínica da nanomedicina aplicada à imunoterapia (Wang *et al.*, 2025).

No contexto das vacinas terapêuticas, a via oral tem despontado como estratégia inovadora e com alto potencial de impacto. Por ser não invasiva, apresenta maior aceitação pelos pacientes e a capacidade de induzir simultaneamente imunidade sistêmica e de mucosa, característica especialmente relevante em tumores localizados em tecidos expostos, como o trato gastrointestinal e respiratório (Costa; Silva, 2017). Contudo, a administração oral enfrenta obstáculos importantes, incluindo o baixo pH gástrico, a ação de enzimas digestivas e as barreiras físicas e imunológicas do trato intestinal, que podem comprometer a estabilidade e a eficácia dos antígenos (Hou *et al.*, 2024).

Avanços recentes em pesquisas com nanovacinas orais têm apontado soluções promissoras para esses desafios, com sistemas capazes de proteger os antígenos, otimizar sua absorção e potencializar a resposta imunológica. Esses progressos, observados principalmente em países como China e Estados Unidos, reforçam o potencial das nanovacinas para aplicação clínica no combate ao câncer (Hou *et al.*, 2024). Além do avanço científico, essa abordagem apresenta impacto social relevante, uma vez que vacinas orais seguras, estáveis e acessíveis podem ampliar o acesso a terapias oncológicas, sobretudo em países de baixa e média renda (WHO, 2022). Assim, a investigação de estratégias nanobiotecnológicas para administração oral de antígenos tumorais mostra-se essencial para a consolidação de

terapias mais eficazes, seguras e alinhadas às tendências globais de medicina personalizada.

Diante desse cenário, surge a pergunta que orienta este estudo: quais estratégias nanobiotecnológicas têm se destacado no desenvolvimento de imunoterapias orais antitumorais e de que forma esses avanços contribuem para superar os principais desafios dessa via de administração?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar e apresentar as estratégias nanobiotecnológicas aplicadas à administração oral de antígenos tumorais, discutindo suas possibilidades, limitações e perspectivas no contexto da imunoterapia contra o câncer.

2.2 Objetivos Específicos

- Reunir e descrever as principais estratégias nanobiotecnológicas propostas para a administração oral de antígenos tumorais.
- Identificar as barreiras e limitações associadas ao uso da via oral na entrega de vacinas antitumorais.
- Discutir os avanços recentes e as tendências da área, com base em evidências científicas atualizadas.
- Apontar lacunas de conhecimento e possíveis perspectivas futuras para o desenvolvimento de vacinas orais nanobiotecnológicas no tratamento do câncer.

3. METODOLOGIA

Este trabalho configura-se como uma revisão bibliográfica descritiva, de natureza qualitativa e narrativa, cujo propósito é reunir, analisar e interpretar criticamente as principais estratégias nanobiotecnológicas destinadas à administração oral de antígenos tumorais, discutindo suas possibilidades e limitações no contexto da imunoterapia contra o câncer. Essa modalidade de revisão foi escolhida por possibilitar uma análise ampla e contextualizada da literatura disponível, permitindo

integrar resultados de diferentes tipos de estudos sem a obrigatoriedade de comparações quantitativas entre eles, como ocorre nas revisões sistemáticas.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus* e *Web of Science*, selecionadas por sua relevância na área biomédica e pela ampla cobertura de artigos revisados por pares. Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões sistemáticas e revisões narrativas, publicados em inglês ou português, entre janeiro de 2015 e junho de 2025. O recorte temporal foi definido com o intuito de reunir informações atualizadas, refletindo os avanços recentes na área da nanobiotecnologia aplicada à imunoterapia.

Foram estabelecidos critérios de exclusão temáticos e metodológicos para refinar a análise. Foram excluídos: (i) resumos de eventos científicos, teses, dissertações e documentos institucionais não revisados por pares; (ii) artigos indisponíveis na íntegra; e (iii) publicações que, embora se relacionassem ao uso de nanotecnologia em oncologia, não abordassem diretamente a administração oral de antígenos tumorais como estratégia para imunoterapia. Dessa forma, estudos com foco em outras vias de administração (intravenosa, intratumoral, transdérmica, entre outras) foram descartados, assim como aqueles que discutiam apenas aspectos gerais da nanotecnologia sem conexão com a temática central.

A estratégia de busca foi estruturada mediante o uso de descritores específicos, definidos com base no *Medical Subject Headings* (MeSH) e em termos livres relacionados ao tema. Os descritores principais foram: *nanobiotechnology*, *oral administration*, *tumor antigens* e *cancer immunotherapy*, bem como suas variações e traduções para o português. Para refinar a pesquisa, os termos foram combinados por meio do operador booleano AND, resultando em combinações como: *nanobiotechnology AND oral administration*, *nanobiotechnology AND tumor antigens*, *nanobiotechnology AND cancer immunotherapy*, *oral administration AND tumor antigens* e *oral administration AND cancer immunotherapy*. Essas combinações foram escolhidas para garantir que os artigos selecionados estivessem alinhados ao objetivo da revisão, evitando resultados muito amplos ou não relacionados.

O processo de seleção dos artigos foi realizado em duas etapas: na primeira, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, eliminando as publicações que não

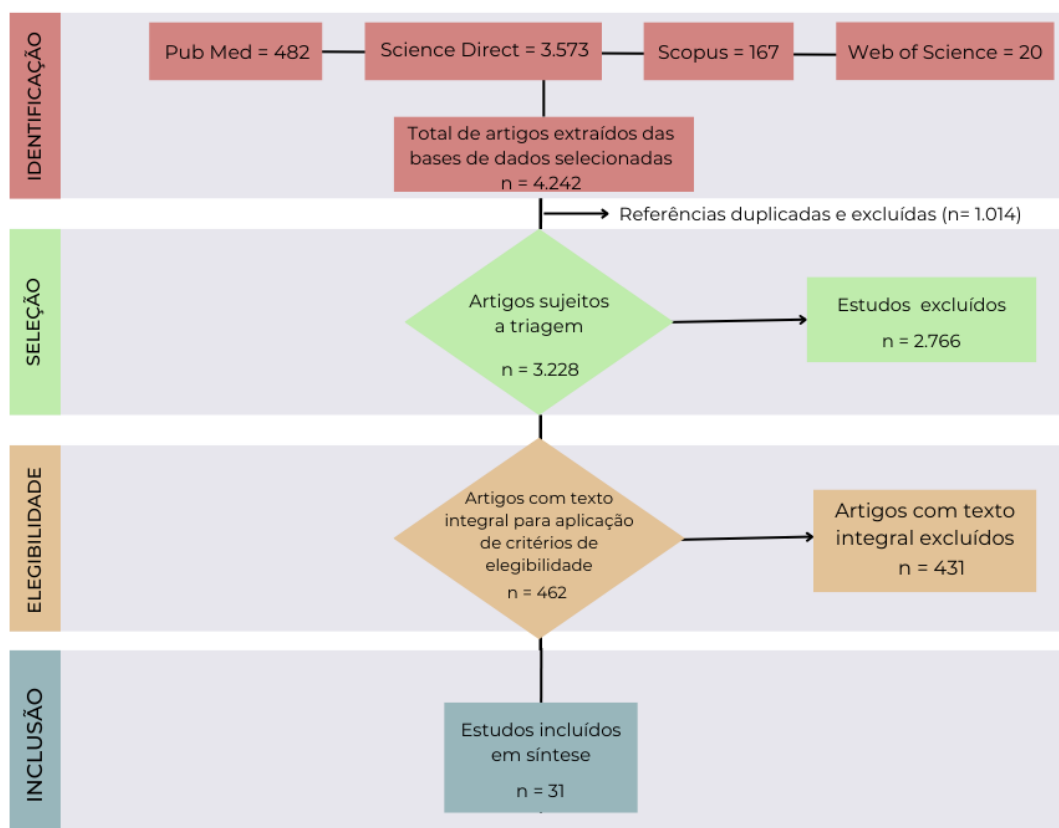
atendiam aos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os artigos potencialmente relevantes foram analisados integralmente, considerando-se sua pertinência ao tema. Para organizar as informações, elaborou-se uma planilha de extração de dados, contemplando: autores, ano de publicação, periódico, país de origem, tipo de estudo, objetivos, estratégias nanobiotecnológicas descritas, principais resultados e limitações apontadas.

A análise dos dados obtidos foi realizada de forma descritiva e interpretativa, buscando não apenas sintetizar os achados da literatura, mas também identificar padrões de resultados e perspectivas futuras no emprego de estratégias nanobiotecnológicas para a administração oral de antígenos tumorais. Dessa forma, pretendeu-se fornecer uma visão integrada sobre o estado atual do conhecimento, contribuindo para discussões acadêmicas e para o avanço de pesquisas nessa área emergente.

4. RESULTADOS

Como demonstrado na Figura 1, a busca inicial resultou em 4.242 artigos, sendo 482 estudos no *PubMed*, 3.573 no *Science Direct*, 167 no *Scopus* e 20 no *Web of Science*. No primeiro momento identificou-se os estudos duplicados, excluindo-se 1.014 registros, restando 3.228 para posterior análise. Na sequência, realizou-se a análise dos títulos, do tipo de publicação e da disponibilidade do texto completo. Assim, 2.766 estudos foram excluídos por não apresentarem relação direta com o tema proposto, permanecendo 462 potenciais estudos para inclusão. Após a leitura integral dos textos, 31 estudos foram selecionados para compor este trabalho, enquanto 431 foram excluídos por não estarem totalmente alinhados aos critérios estabelecidos, sendo desconsiderados aqueles que não abordavam estratégias nanobiotecnológicas, a via de administração oral ou a imunoterapia antitumoral.

Figura 1 - Fluxograma com os resultados encontrados a partir da pesquisa bibliográfica realizada nos bancos de dados.

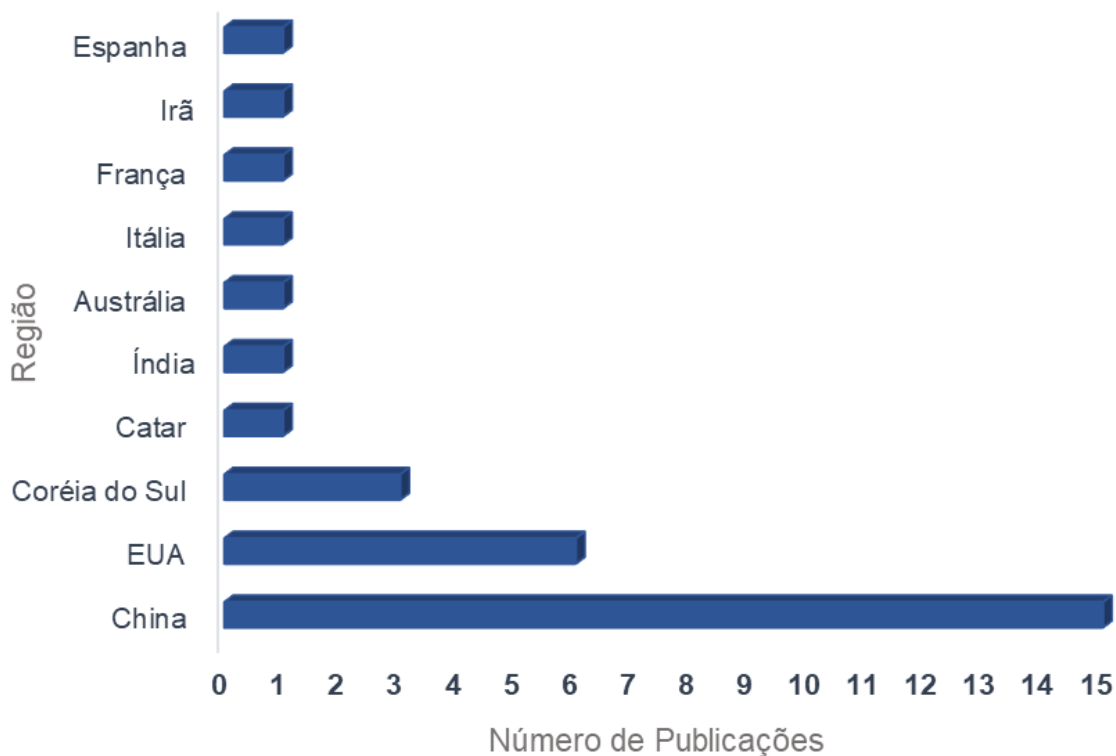


Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos na metodologia, foram selecionados 31 artigos científicos considerados relevantes para a presente revisão. Esses estudos foram publicados entre janeiro de 2015 e junho de 2025, refletindo uma década de avanços significativos nas pesquisas relacionadas às estratégias nanobiotecnológicas para administração oral de antígenos tumorais e ao desenvolvimento de novas abordagens em imunoterapia contra o câncer. O período de abrangência adotado permitiu reunir evidências atualizadas, contemplando desde os estudos iniciais sobre nanovetores imunoterápicos até as plataformas mais recentes baseadas em RNA mensageiro e sistemas bioinspirados.

A análise dos trabalhos revela uma maior concentração de estudos provenientes de centros de pesquisa da China, Estados Unidos e países europeus, responsáveis por aproximadamente 80% das publicações incluídas. Essa predominância se justifica pela liderança tecnológica e científica desses países na área da nanomedicina oncológica e da imunologia translacional, segmentos que

recebem investimentos substanciais em pesquisa e desenvolvimento. Também foram observadas contribuições relevantes de grupos localizados em países emergentes, evidenciando o crescente interesse global em soluções terapêuticas inovadoras e acessíveis. A Figura 2 representa essa distribuição no número de trabalhos por região.

Figura 2: Distribuição de publicações por região do mundo.



Em relação à natureza das publicações, cerca de 60% dos artigos correspondem a estudos experimentais originais, voltados ao desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados aplicados à entrega de antígenos tumorais, enquanto 40% consistem em revisões narrativas e sistemáticas, que discutem avanços conceituais e tendências emergentes no campo da imunoterapia baseada em nanotecnologia. Essa distribuição demonstra o equilíbrio entre inovação laboratorial e reflexão teórica, reforçando a maturidade científica da área e sua consolidação como campo interdisciplinar promissor.

O conteúdo analisado permitiu identificar quatro principais eixos temáticos. O primeiro refere-se às estratégias nanotecnológicas voltadas à administração oral de antígenos tumorais, que exploram o uso de nanopartículas poliméricas, lipossomos,

nanoemulsões e vesículas extracelulares como vetores de proteção e liberação controlada de biomoléculas (Gurunathan *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2025). O segundo eixo engloba estudos sobre o microambiente tumoral e resistência imunológica, discutindo mecanismos de escape imune mediados por PD-1/PD-L1, reprogramação de macrófagos e sinalização inflamatória, os quais influenciam diretamente a eficácia das terapias imunológicas (Cui *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2023). O terceiro grupo aborda os sistemas nanotecnológicos responsivos e multifuncionais, que combinam propriedades físico-químicas específicas para responder a estímulos do microambiente tumoral, como pH, temperatura, hipóxia e espécies reativas de oxigênio, promovendo maior seletividade e segurança terapêutica (Li *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2025). O quarto eixo compreende as pesquisas relacionadas à interação entre microbiota intestinal e imunidade antitumoral, nas quais se destacam os efeitos moduladores da microbiota sobre a absorção de antígenos e a indução de respostas imunes sistêmicas e de mucosa, fundamentais para o sucesso da via oral (Zhuang *et al.*, 2023; Uribe-Herranz *et al.*, 2023). O quadro 1 apresenta a distribuição das publicações de acordo com o eixo temático.

Quadro 1: Distribuição de publicações por eixo temático.

| Eixo Temático | Publicação | Autoria | Ano |
|---|--|--------------------------------|------|
| Eixo 1 - Estratégias nanotecnológicas para a administração oral de antígenos tumorais | Bio-vehicles of cytotoxic drugs for delivery to tumor specific targets for cancer precision therapy | Al-Mansooril; Elsinga; Goda | 2021 |
| | Plant-derived vesicle-like nanoparticles: A new tool for inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer treatment | Fang <i>et al.</i> | 2024 |
| | Nanovaccines: An effective therapeutic approach for cancer therapy | Gurunathan <i>et al.</i> | 2024 |
| | Bacteria and bacterial derivatives as delivery carriers for immunotherapy | Kang <i>et al.</i> | 2022 |
| | Advances in drug-loaded microspheres for targeted, controlled, and sustained drug delivery: Potential, applications, and future directions | Lee <i>et al.</i> | 2025 |
| | mRNA vaccines and their delivery | Malla <i>et al.</i> | 2024 |
| | Nanoparticle-based immunotherapeutics: From the properties of nanocores to the | Perez Potti <i>et al.</i> | 2023 |

| | | | |
|--|--|-----------------------------------|------|
| | differential effects of administration routes | | |
| | Extracellular vesicles as nature's nano carriers in cancer therapy: Insights toward preclinical studies and clinical applications | Wu <i>et al.</i> | 2025 |
| Eixo 2 - Microambiente tumoral e Resistência Imunológica | Tumor immunotherapy resistance: Revealing the mechanism of PD-1 / PD-L1-mediated tumor immune escape | Cui <i>et al.</i> | 2024 |
| | Overcoming therapy resistance in pancreatic cancer: challenges and emerging strategies | Du Toit-Thompson <i>et al.</i> | 2025 |
| | Classic versus innovative strategies for immuno-therapy in pancreatic cancer | Formelli <i>et al.</i> 2025 | 2025 |
| | Reprogramming tumor immune microenvironment by milbemycin oxime results in pancreatic tumor growth suppression and enhanced anti-PD-1 efficacy | Gaikwad; Srivastava | 2024 |
| | Improving cancer immunotherapy by preventing cancer stem cell and immune | Li <i>et al.</i> | 2024 |

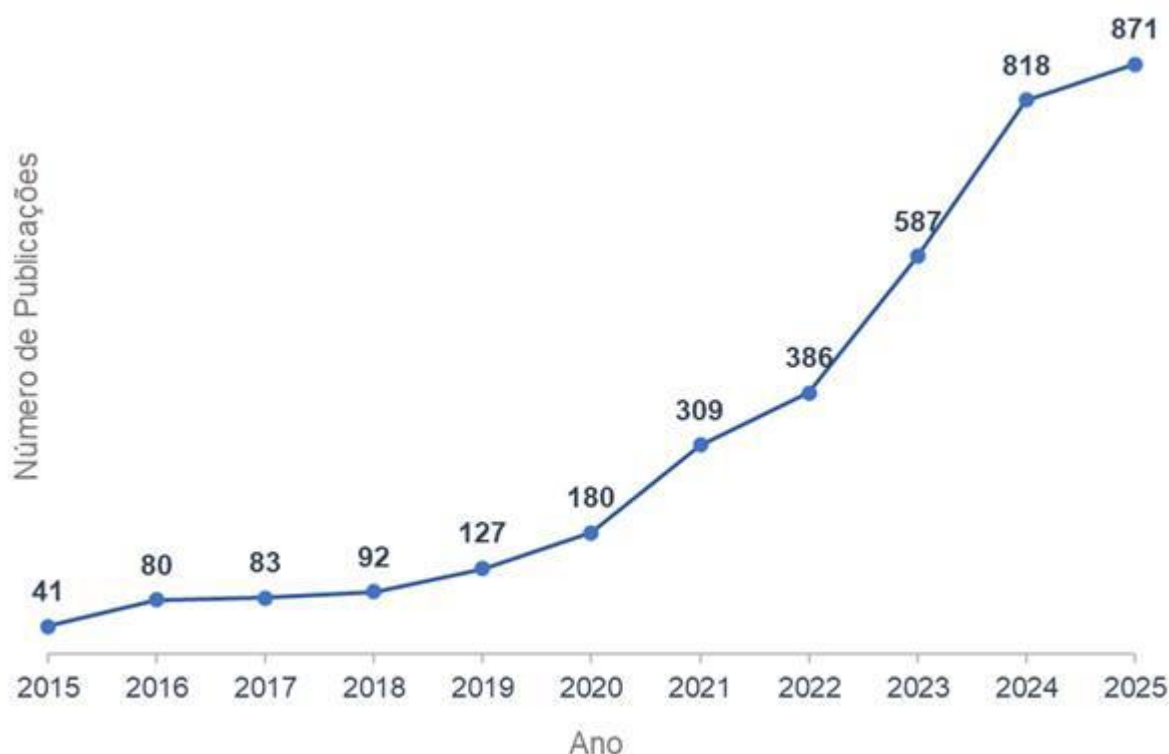
| | | | |
|--|--|-------------------------|------|
| | cell linking in the tumor microenvironment | | |
| | Potential roles of exosomes in the initiation and metastatic progression of lung cancer | Liang <i>et al.</i> | 2023 |
| | Biology and function of exosomes in tumor immunotherapy | Liu <i>et al.</i> | 2023 |
| | Engineering challenges for brain tumor immunotherapy | Lyon <i>et al.</i> | 2017 |
| | The effects of the combination therapy of chemotherapy drugs on the fluctuations of genes involved in the TLR signaling pathway in glioblastoma multiforme therapy | Norollahi <i>et al.</i> | 2024 |
| | Tumor-associated macrophages: A promising target for a cancer immunotherapeutic strategy | Zhang <i>et al.</i> | 2020 |
| | The therapeutic potential of andrographolide in cancer treatment | Hu <i>et al.</i> | 2024 |

| | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------|
| <p>Eixo 3 - Sistemas Nanotecnológicos responsivos e multifuncionais</p> | <p>Exploring the immuno-nano nexus: A paradigm shift in tumor vaccines</p> | <p>Li, Y. <i>et al.</i></p> | <p>2025</p> |
| | <p>Fibrotic immune microenvironment remodeling mediates superior anti-tumor efficacy of a nano-PD-L1 trap in hepatocellular carcinoma</p> | <p>Liu <i>et al.</i></p> | <p>2023</p> |
| | <p>Biomaterial-enabled therapeutic modulation of cGAS-STING signaling for enhancing antitumor immunity</p> | <p>Liu <i>et al.</i></p> | <p>2023</p> |
| | <p>Neurosurgery at the crossroads of immunology and nanotechnology. New reality in the COVID-19 pandemic</p> | <p>Ljubimov <i>et al.</i></p> | <p>2022</p> |
| | <p>Recent advancements of nanoparticles application in cancer and neurodegenerative disorders: At a glance</p> | <p>Rahman <i>et al.</i></p> | <p>2022</p> |
| | <p>Nanomedicine and epigenetics: New alliances to increase the odds in pancreatic cancer survival</p> | <p>Urbanova <i>et al.</i></p> | <p>2023</p> |

| | | | |
|---|--|-----------------------------|------|
| | The roles of ultrasound-responsive nanomaterials in enhancing cancer immunotherapy | Wang <i>et al.</i> | 2025 |
| | Natural peptides for immunological regulation in cancer therapy: Mechanism, facts and perspectives | Zhang <i>et al.</i> | 2023 |
| Eixo 4 - Interação entre microbiota intestinal e imunidade antitumoral | Bacteria-mediated cancer therapy (BMCT): Therapeutic applications, clinical insights, and the microbiome as an emerging hallmark of cancer | Jayaprakash <i>et al.</i> | 2025 |
| | Modulation of the gut microbiota engages antigen cross-presentation to enhance antitumor effects of CAR T cell immunotherapy | Uribe-Herranz <i>et al.</i> | 2023 |
| | Decoding the microbiota metabolome in hepatobiliary and pancreatic cancers: Pathways to precision diagnostics and targeted therapeutics | Xu <i>et al.</i> | 2024 |
| | Gut microbiota interactions with antitumor immunity in colorectal cancer: From understanding to application | Zhuang <i>et al.</i> | 2023 |

A Figura 3 evidencia a distribuição temporal dos artigos, demonstrando uma tendência de crescimento expressivo a partir de 2021, com o maior volume de publicações concentrado de 2023 a 2025. Esse aumento coincide com o avanço das pesquisas em nanocarreadores inteligentes, plataformas de RNA mensageiro e biomateriais funcionais, que impulsionaram novas possibilidades de aplicação da nanobiotecnologia na imunoterapia tumoral. Além disso, observa-se que o contexto pós-pandemia de COVID-19 estimulou o desenvolvimento de tecnologias vacinais de base nanotecnológica, muitas das quais têm sido adaptadas para o tratamento de neoplasias (Malla *et al.*, 2024; Ljubimov *et al.*, 2022).

Figura 3: Distribuição temporal das publicações entre 2015 e 2025.



De modo geral, os artigos analisados revelam uma forte integração multidisciplinar entre as áreas de biotecnologia, imunologia, farmacologia e engenharia de materiais, refletindo a complexidade dos desafios envolvidos na administração oral de antígenos tumorais. Os estudos convergem para a necessidade de aprimorar a estabilidade dos antígenos no trato gastrointestinal, otimizar a absorção

intestinal e garantir a indução eficaz da imunidade de mucosa, aspectos considerados críticos para o sucesso clínico das nanovacinas antitumorais. Assim, o conjunto de publicações revisadas oferece uma visão abrangente e atualizada sobre os avanços científicos, as limitações técnicas e as perspectivas futuras das estratégias nanobiotecnológicas voltadas à imunoterapia oral, consolidando-se como base teórica para a discussão aprofundada que se segue.

5. DISCUSSÃO

5.1 Desafios da administração oral de antígenos vacinais

A via oral constitui uma alternativa altamente promissora para a imunoterapia tumoral, por permitir tanto a indução de resposta imune sistêmica quanto de mucosa. No entanto, essa via apresenta barreiras biofarmacêuticas e imunológicas, que comprometem a eficácia das vacinas antitumorais. Entre os desafios biofarmacêuticos estão a instabilidade física, química e enzimática dos antígenos, a degradação em meio gástrico ácido e a ação de proteases intestinais, que limitam sua absorção e biodisponibilidade (Lee *et al.*, 2025). A barreira intestinal impõe ainda restrição à permeabilidade de macromoléculas e partículas, exigindo o desenvolvimento de sistemas de liberação com alta estabilidade e capacidade mucoadesiva (Rahman *et al.*, 2022).

No contexto imunológico, destaca-se o desafio de promover uma resposta efetora, ao invés de tolerogênica. A exposição contínua de antígenos à mucosa intestinal, sem estímulo inflamatório adequado, pode induzir tolerância oral, com ausência de ativação de linfócitos T citotóxicos e falha na formação de memória imunológica (Zhuang *et al.*, 2023). Assim, o controle sobre a cinética de liberação e o direcionamento celular torna-se essencial para garantir que a sinalização de reconhecimento antigênico ocorra em contexto imunogênico, promovendo ativação robusta de células dendríticas e secreção de citocinas pró-inflamatórias.

Outro desafio importante é garantir que os antígenos, após absorção, sejam entregues de forma eficiente às células apresentadoras de antígeno (APCs) e ao sistema linfático. Estratégias como nanopartículas direcionadas a receptores específicos de células M e macrófagos intestinais têm demonstrado aumento da captação e da imunogenicidade, o que é essencial para induzir respostas antitumorais eficazes (Malla *et al.*, 2024). Em conjunto, esses avanços evidenciam que o enfrentamento das barreiras físico-químicas e imunológicas da via oral requer uma abordagem integrada entre bioengenharia, farmacotécnica e imunologia molecular.

Para superar esses obstáculos, o uso de biomateriais inteligentes e nanopartículas sensíveis ao ambiente intestinal tem se destacado. Essas formulações protegem o antígeno contra degradação prematura e garantem liberação controlada no intestino delgado, local de maior densidade de células imunes associadas à mucosa (Wang *et al.*, 2025). Além disso, o uso de microesferas poliméricas e lipossomos funcionalizados com polímeros bioadesivos tem possibilitado o transporte prolongado e a penetração paracelular de antígenos (Perez-Potti *et al.*, 2023), resultando em maior estabilidade e absorção.

5.2 Estratégias nanobiotecnológicas aplicadas à imunoterapia tumoral

5.2.1 Modulação do microambiente tumoral e mecanismos de escape imunológico

A resistência à imunoterapia tumoral permanece como um dos principais desafios clínicos, sendo o eixo PD-1/PD-L1 um dos mecanismos centrais de escape imune. Tumores podem superexpressar PD-L1, induzindo a exaustão de linfócitos T e reduzindo a citotoxicidade antitumoral (Cui *et al.*, 2024). Além disso, em tumores localizados no sistema nervoso central, desafios adicionais surgem devido à barreira hematoencefálica, que limita a penetração de agentes imunoterápicos e requer soluções de engenharia baseadas em nanotecnologia para otimizar a entrega e a eficácia terapêutica (Lyon *et al.*, 2017).

Estratégias que combinam bloqueio de *checkpoint* imunológico com modulação do microambiente tumoral têm mostrado resultados promissores, uma vez que as nanopartículas podem carrear agentes imunomoduladores capazes de reduzir a expressão de PD-L1 ou aumentar a ativação de linfócitos T, complementando a ação dos inibidores tradicionais de *checkpoint*. A reprogramação induzida pela milbemicina oxima, por exemplo, foi capaz de suprimir o crescimento de tumores pancreáticos e aumentar a eficácia de inibidores de PD-1 (Gaikwad & Srivastava *et al.*, 2024).

A reprogramação de macrófagos associados ao tumor (TAMs) do fenótipo M2 (imunossupressor) para M1 (pró-inflamatório) representa outra via de restauração da vigilância imune e sinergia com terapias anti-PD-1/PD-L1 (Zhang *et al.*, 2020; Urbanova *et al.*, 2023). Além disso, compostos bioativos como *andrographolide* têm mostrado efeito imunomodulador e antitumoral, que estimula a ativação de linfócitos e a expressão de citocinas inflamatórias quando incorporados em nanossistemas (Hu *et al.*, 2024).

Outra via relevante é a cGAS-STING, responsável pela detecção de DNA citosólico e pela ativação da imunidade inata via interferons tipo I. Em diversos tumores, essa via encontra-se silenciada, contribuindo para a baixa imunogenicidade. Biomateriais capazes de carrear agonistas de STING e liberá-los de forma controlada em tecidos tumorais têm mostrado potencial para reverter essa supressão e aumentar a eficácia de vacinas e inibidores de *checkpoint* (Liu *et al.*, 2023).

O microambiente tumoral também é influenciado pela interação entre células-tronco cancerígenas e células imunes, uma associação que contribui para a evasão imune e resistência terapêutica. Estratégias que previnam essa ligação mostraram potencial para aumentar a eficácia de imunoterapias (Li *et al.*, 2024). De modo semelhante, o uso de armadilhas nano-PD-L1, que sequestram ligantes imunossupressores no microambiente tumoral, apresentou resultados superiores em carcinoma hepatocelular (Liu *et al.*, 2023).

5.2.2 Nanovacinas e compostos imunomoduladores

As nanovacinas representam um dos maiores avanços em imunoterapia tumoral, com potencial para redefinir o modo de entrega de antígenos e adjuvantes. Essas plataformas baseadas em nanotecnologia promovem uma resposta imune mais

intensa e duradoura, ao protegerem o antígeno da degradação e direcionarem sua liberação para células apresentadoras de antígeno (Gurunathan *et al.* 2024).

As vacinas de mRNA encapsuladas em nanocarreadores lipídicos possibilitam a entrega eficiente e estável do material genético, aumentando a expressão intracelular do antígeno e induzindo respostas citotóxicas robustas (Malla *et al.*, 2024). E a coentrega de adjuvantes peptídicos potencializa esse efeito imunogênico, resultando em formulações multifuncionais com maior eficácia terapêutica (Zhang *et al.*, 2023).

Essas abordagens podem ser integradas à administração oral por meio de sistemas nanoestruturados com revestimento entérico ou bioadesivo, que protegem o mRNA da degradação enzimática e promovem liberação gradual no intestino (Rahman *et al.*, 2022). Compostos naturais como peptídeos bioativos e andrographolide têm demonstrado atividades antitumorais e imunomodulatórias, sendo capazes de atuar como adjuvantes em plataformas nanobiotecnológicas (Hu *et al.*, 2024).

Desse modo, a farmacologia combinada tem se mostrado uma tendência emergente, especialmente em tumores refratários, como o de pâncreas, onde a associação entre quimioterapia e imunoterapia modula vias de sinalização, como TLR, e aumenta a imunogenicidade tumoral (Norollahi *et al.*, 2024; Thompson *et al.*, 2025). Essa sinergia evidencia a necessidade de compreender as redes moleculares envolvidas para o desenho racional de nanoplateformas combinatórias.

5.2.3 Vesículas extracelulares

As vesículas extracelulares são pequenas vesículas secretadas pelas células, que transportam proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, participando ativamente da comunicação intercelular. No contexto tumoral, podem exercer dupla função, promovendo tanto a imunossupressão quanto a estimulação imune, dependendo de sua origem celular (Liu *et al.*, 2023). Os exossomos atuam como nanocarreadores biológicos altamente estáveis e versáteis, com potencial translacional em modelos pré-clínicos e clínicos de imunoterapia tumoral, reforçando o papel das EVs como sistemas naturais de entrega nanotecnológica (Wu *et al.*, 2025). Quando derivados de células tumorais, podem favorecer metástase e evasão imune (Liang *et al.*, 2023), mas quando obtidos de células dendríticas ou vegetais, atuam como veículos naturais de

entrega de antígenos e adjuvantes, com alta biocompatibilidade e segurança (Fang *et al.*, 2024).

Essas estruturas têm sido exploradas para administração oral, pois resistem ao ambiente gastrointestinal e podem fundir-se com células epiteliais intestinais, entregando antígenos diretamente ao sistema imune associado à mucosa (Li *et al.*, 2025). Dessa forma, representam uma alternativa natural e versátil às nanopartículas sintéticas, com potencial de tradução clínica mais elevado.

5.2.4 Bioveículos bacterianos e microbiota intestinal

O uso de bactérias e derivados bacterianos na imunoterapia tem emergido como estratégia inovadora e multifuncional. As chamadas Bacterial-Mediated Cancer Therapies (BMCTs) utilizam cepas atenuadas ou geneticamente modificadas para entregar imunoterápicos seletivamente em tecidos tumorais, aproveitando a capacidade natural de colonizar ambientes hipóxicos e estimular a imunidade inata (Kang *et al.*, 2022; Jayaprakash *et al.*, 2025). De modo semelhante, Al-Mansoori *et al.* (2021) desenvolveram bioveículos capazes de transportar fármacos citotóxicos de forma direcionada a células tumorais, reforçando o potencial da nanotecnologia na entrega seletiva e na precisão terapêutica contra o câncer.

Além disso, a microbiota intestinal tem papel determinante na modulação da resposta imune e na eficácia das vacinas orais. Disbiose intestinal pode comprometer a resposta a imunoterapias, enquanto sua modulação por probióticos ou simbióticos pode melhorar a apresentação de antígenos e a ativação de linfócitos T (Zhuang *et al.*, 2023). Estudos recentes também exploram o papel metabólico da microbiota no eixo fígado–intestino, destacando metabólitos bacterianos com potencial diagnóstico e terapêutico em neoplasias pancreáticas e hepatobiliares (Xu *et al.*, 2024). A modulação da microbiota pode ainda induzir a apresentação cruzada de antígenos, potencializando os efeitos da imunoterapia com células T CAR (Uribe-Herranz *et al.*, 2023).

Essa interação bidirecional entre microbiota e sistema imune tumoral abre caminho para o uso de nanopartículas mucoadesivas e bioveículos bacterianos, compreendidos como microrganismos vivos ou geneticamente modificados, capazes de atuar como sistemas biológicos de entrega de antígenos. Eles favorecem o tráfego

intestinal de antígenos, possibilitando imunização eficaz por via oral (Formelli *et al.*, 2025).

5.3 Avanços recentes e perspectivas

Nos últimos anos, especialmente entre 2023 e 2025, a literatura científica tem destacado uma consolidação tecnológica da nanomedicina aplicada à imunoterapia tumoral, com foco em novas rotas de administração, incluindo a via oral. Observa-se o desenvolvimento de nanomateriais híbridos e sistemas inteligentes, que respondem a estímulos específicos do microambiente tumoral, como pH, enzimas e espécies reativas de oxigênio, aumentando a seletividade e reduzindo os efeitos adversos (Lee *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025).

Além disso, surgiram avanços significativos em microesferas poliméricas e nanoplataformas com modelo racional assistido por inteligência artificial, capazes de otimizar propriedades físico-químicas, prever interações biológicas e melhorar a biodisponibilidade de antígenos (Perez-Potti *et al.*, 2023). O uso de modelagem computacional e aprendizado de máquina na engenharia de nanopartículas tem permitido prever a estabilidade em fluidos biológicos e o comportamento de liberação, reduzindo a dependência de ensaios empíricos (Li *et al.*, 2025).

As estratégias epigenéticas integradas à nanomedicina também emergem como campo inovador, especialmente no câncer de pâncreas, com potencial de aumentar a sobrevivência e sensibilidade à imunoterapia (Urbanova *et al.*, 2023). Paralelamente, a combinação de nanotecnologia com terapias bacterianas e modulação da microbiota intestinal reforça a importância do eixo imuno-nano-microbiano na resposta imune antitumoral (Jayaprakash *et al.*, 2025; Zhuang *et al.*, 2023).

A interdisciplinaridade entre biotecnologia, farmacologia e imunologia tumoral permitiu o desenvolvimento de abordagens mais complexas, como nanovacinas de mRNA, exossomos derivados de plantas, sistemas sensíveis a ultrassom e bioveículos bacterianos modificados geneticamente, todos voltados à otimização da resposta imune adaptativa e à superação da resistência tumoral (Malla *et al.*, 2024; Fang *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2025; Kang *et al.*, 2022).

Esses avanços consolidam a tendência de integração de múltiplas plataformas (nanotecnológicas, bacterianas, lipídicas e exossomais) para potencializar a imunogenicidade dos antígenos tumorais e aumentar a eficácia das imunoterapias. Assim, evidencia-se um paradigma emergente em que a nanotecnologia atua não apenas como veículo de entrega, mas como componente ativo na modulação da resposta imune e na reprogramação do microambiente tumoral.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas ao longo desta revisão demonstram que as estratégias nanobiotecnológicas para administração oral de antígenos tumorais representam um avanço promissor na imunoterapia contra o câncer. Os sistemas nanoestruturados, incluindo nanopartículas, lipossomos, exossomos e microesferas, mostraram-se capazes de proteger os antígenos da degradação gastrointestinal, aumentar a absorção intestinal e estimular respostas imunes robustas, superando parte das limitações associadas à via oral (Lee *et al.*, 2025; Rahman *et al.*, 2022).

Essas abordagens também demonstraram capacidade de complementar terapias imunológicas já estabelecidas, como o bloqueio de *checkpoint* PD-1/PD-L1, atuando na reprogramação do microambiente tumoral e na ativação de vias inatas de defesa, como cGAS-STING (Cui *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2023). Além disso, o uso de bioveículos bacterianos e modulação da microbiota intestinal destacou-se como alternativa natural e eficiente para melhorar a imunogenicidade e potencializar o efeito de vacinas orais (Jayaprakash *et al.*, 2025; Zhuang *et al.*, 2023).

No entanto, persistem limitações relevantes, como a baixa previsibilidade da estabilidade *in vivo*, a dificuldade de padronização de nanopartículas para uso clínico e as variações interindividuais da microbiota, que impactam diretamente na biodisponibilidade e eficácia. Tais desafios reforçam a necessidade de ensaios clínicos robustos e da integração de abordagens computacionais e biológicas para otimizar o design e a funcionalidade das formulações.

Em síntese, conclui-se que as estratégias nanobiotecnológicas voltadas à via oral têm potencial para transformar o cenário da imunoterapia tumoral, oferecendo

alternativas menos invasivas, seguras e personalizadas. Os avanços observados principalmente entre 2023 e 2025 apontam para um futuro em que a nanotecnologia e a biologia molecular convergem na criação de vacinas antitumorais orais de alta eficácia, capazes de redefinir o tratamento oncológico e ampliar o acesso a terapias imunológicas inovadoras.

7. REFERÊNCIAS

AL-MANSOORI, L.; ELSINGA, P.; GODA, S. K. Bio-vehicles of cytotoxic drugs for delivery to tumor specific targets for cancer precision therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 144, p. 112260, 1 dez. 2021.

AMREDDY, N. *et al.* Recent Advances in Nanoparticle-Based Cancer Drug and Gene Delivery. **Advances in cancer research**, v. 137, p. 115–170, 7 dez 2017.

COSTA, A. M.; SILVA, V. V. Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 5, n. 2, p. 1–13, 3 set 2017.

CUI, J. W. *et al.* Tumor immunotherapy resistance: Revealing the mechanism of PD-1 / PD-L1-mediated tumor immune escape. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 171, p. 116203, 1 fev. 2024.

DU TOIT-THOMPSON, T. *et al.* Overcoming therapy resistance in pancreatic cancer: challenges and emerging strategies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 224, p. 115647, 1 set. 2025.

DUTT, Y. *et al.* Therapeutic applications of nanobiotechnology. **Journal of nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, 6 maio 2023.

FANG, X. *et al.* Plant-derived vesicle-like nanoparticles: A new tool for inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer treatment. **Molecular Therapy**, v. 32, n. 4, p. 890–909, 3 abr. 2024.

FONTOURA, B. A. *et al.* Imunoterapia como tratamento de câncer e o papel da enfermagem. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, e38710615902, 7 jun. 2021.

FORMELLI, M. G. *et al.* Classic versus innovative strategies for immuno-therapy in pancreatic cancer. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 225, p. 115671, 1 out. 2025.

GAIKWAD, S.; SRIVASTAVA, S. K. Reprogramming tumor immune microenvironment by milbemycin oxime results in pancreatic tumor growth

suppression and enhanced anti-PD-1 efficacy. **Molecular Therapy**, v. 32, n. 9, p. 3145–3162, 4 set. 2024.

GURUNATHAN, S. *et al.* Nanovaccines: An effective therapeutic approach for cancer therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 170, p. 115992, 1 jan. 2024.

HOU, Y. *et al.* Current status and future directions of nanovaccine for cancer: a bibliometric analysis during 2004-2023. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 29 jul. 2024.

HU, J. *et al.* The therapeutic potential of andrographolide in cancer treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 180, p. 117438, 1 nov. 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Cancer burden worldwide. Lyon: **IARC**, 2024. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/>

JAYAPRAKASH, M. *et al.* Bacteria-mediated cancer therapy (BMCT): Therapeutic applications, clinical insights, and the microbiome as an emerging hallmark of cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 192, p. 118559, 1 nov. 2025.

KANG, S. R. *et al.* Bacteria and bacterial derivatives as delivery carriers for immunotherapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 181, p. 114085, 1 fev. 2022.

LEE, Y. J.; KIM, M. S. Advances in drug-loaded microspheres for targeted, controlled, and sustained drug delivery: Potential, applications, and future directions. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 189, p. 118244, 1 ago. 2025.

LI, D. *et al.* Improving cancer immunotherapy by preventing cancer stem cell and immune cell linking in the tumor microenvironment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 170, p. 116043, 1 jan. 2024.

LI, Y. *et al.* Exploring the immuno-nano nexus: A paradigm shift in tumor vaccines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 184, p. 117897, 1 mar. 2025.

LIANG, H.; ZHANG, L.; RONG, J. Potential roles of exosomes in the initiation and metastatic progression of lung cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 165, p. 115222, 1 set. 2023.

LIU, C.; XIA, C. Biology and function of exosomes in tumor immunotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 169, p. 115853, 31 dez. 2023.

LIU, X. *et al.* Fibrotic immune microenvironment remodeling mediates superior anti-tumor efficacy of a nano-PD-L1 trap in hepatocellular carcinoma. **Molecular Therapy**, v. 31, n. 1, p. 119–133, 4 jan. 2023.

LIU, Y. *et al.* Biomaterial-enabled therapeutic modulation of cGAS-STING signaling for enhancing antitumor immunity. **Molecular Therapy**, v. 31, n. 7, p. 1938–1959, 5 jul. 2023.

LJUBIMOV, V. A. *et al.* Neurosurgery at the crossroads of immunology and nanotechnology. New reality in the COVID-19 pandemic. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 181, p. 114033, 1 fev. 2022.

LYON, J. G. *et al.* Engineering challenges for brain tumor immunotherapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 114, p. 19–32, 15 maio 2017.

MA, B. *et al.* Tumor microenvironment-responsive spherical nucleic acid nanoparticles for enhanced chemo-immunotherapy. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, 26 maio 2023.

MAININI, F. *et al.* Nanobiotechnology and Immunotherapy: Two Powerful and Cooperative Allies against Cancer. **Cancers**, v. 13, n. 15, 27 jul. 2021.

MALLA, R. R. *et al.* mRNA vaccines and their delivery strategies: A journey from infectious diseases to cancer. **Molecular Therapy**, v. 32, n. 1, p. 13–31, 3 jan. 2024.

NOROLLAHI, S. E. *et al.* The effects of the combination therapy of chemotherapy drugs on the fluctuations of genes involved in the TLR signaling pathway in glioblastoma multiforme therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 177, p. 117137, 1 ago. 2024.

PEREZ-POTTI, A. *et al.* Nanoparticle-based immunotherapeutics: From the properties of nanocores to the differential effects of administration routes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 197, p. 114829, 1 jun. 2023.

PRIMO, W. Q. S. P. National Cancer Institute and the 2023–2025 estimate – cancer incidence in Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 45, n. 1, p. 01–02, 6 mar. 2023.

RAHMAN, M. M. *et al.* Recent advancements of nanoparticles application in cancer and neurodegenerative disorders: At a glance. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113305, 1 set. 2022.

URBANOVA, M. *et al.* Nanomedicine and epigenetics: New alliances to increase the odds in pancreatic cancer survival. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 165, p. 115179, 1 set. 2023.

URIBE-HERRANZ, M. *et al.* Modulation of the gut microbiota engages antigen cross-presentation to enhance antitumor effects of CAR T cell immunotherapy. **Molecular Therapy**, v. 31, n. 3, p. 686–700, 1 mar. 2023.

WANG, M.; YU, F.; ZHANG, Y. Present and future of cancer nano-immunotherapy: opportunities, obstacles and challenges. **Molecular Cancer**, v. 24, n. 1, 18 jan. 2025

WANG, X. *et al.* The roles of ultrasound-responsive nanomaterials in enhancing cancer immunotherapy. **Pharmacological Research**, v. 221, p. 107975, 1 nov. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cancer. Geneva: **WHO**, 2021.
Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Over 35 million new cancer cases are projected for 2050, a 77 % increase from 2022. **Global Cancer Observatory** (IARC).
Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.

WU, X. *et al.* Extracellular vesicles as nature's nano carriers in cancer therapy: Insights toward preclinical studies and clinical applications. **Pharmacological Research**, v. 217, p. 107751, 1 jul. 2025.

XU, Y. *et al.* Decoding the microbiota metabolome in hepatobiliary and pancreatic cancers: Pathways to precision diagnostics and targeted therapeutics. **Pharmacological Research**, v. 208, p. 107364, 1 out. 2024.

YUAN, X. *et al.* Recent advances of nanovaccines on cancer theranostics. **Frontiers in Nanotechnology**, v. 7, 12 fev. 2025.

ZHANG, H.; KUANG, H. Intelligent oral tumor vaccines for cancer therapy. **Matter**, v. 5, n. 8, p. 2476–2478, 5 ago. 2022.

ZHANG, M. *et al.* Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. **Molecular Cancer**, v. 24, art. 136, 7 maio 2025.

ZHANG, S. Y. *et al.* Tumor-associated macrophages: A promising target for a cancer immunotherapeutic strategy. **Pharmacological Research**, v. 161, p. 105111, 1 nov. 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Natural peptides for immunological regulation in cancer therapy: Mechanism, facts and perspectives. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 159, p. 114257, 1 mar. 2023.

ZHUANG, Y. P. *et al.* Gut microbiota interactions with antitumor immunity in colorectal cancer: From understanding to application. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 165, p. 115040, 1 set. 2023.