

mRNA vakcíny v léčbě melanomu

Linda Řandová¹, Ondřej Kodet^{1, 2}

¹Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

²Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha

Imunoterapie je jednou z klíčových forem léčby metastazujícího melanomu a adjuvantní terapie melanomu. Pro schopnost navození dlouhodobé terapeutické odpovědi je navzdory nižším léčebným odpovědím upřednostňována oproti cílené terapii BRAF a MEK inhibitory. Jedním z důvodů selhání imunoterapie je nedostatečná stimulace imunitního systému nádorově specifickými antigeny. mRNA vakcíny přináší nové možnosti při efektivnější stimulaci imunitního systému a navození specifické protinádorové imunitní reakce. Nejzásadnější je studie KEYNOTE-942, kde je porovnáván efekt 20 antigenů mRNA vakcíny v kombinaci s pembrolizumabem u kompletně resekovaného melanomu stadia III/IV. Prvotní výsledky ukazují slibný efekt jak při sledování do progresu onemocnění, tak i při hodnocení přežití do vzniku vzdálených metastáz. K ověření těchto výsledků bude však nutné vyčkat dlouhodobějšího sledování.

Klíčová slova: imunoterapie, checkpoint inhibitory, melanom, mRNA vakcína, neoantigeny.

mRNA vaccines in the treatment of melanoma

Immunotherapy is the crucial essential treatment of metastatic melanoma and melanoma adjuvant therapy. Despite lower treatment responses, its ability to induce a long-term therapeutic response is preferred over targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. One of the reasons for the failure of immunotherapy is insufficient immune system stimulation by tumour-specific antigens. mRNA vaccines bring new possibilities for more effective immune system stimulation and induction of a specific antitumor immune response. The most fundamental is the KEYNOTE-942 study, which compares the effect of a 20-antigen mRNA vaccine and pembrolizumab in completely resected stage III/IV melanoma. The initial results show a promising effect in progression-free and distant metastatic survival. However, waiting for a longer follow-up to verify these results will be necessary.

Key words: immunotherapy, checkpoint inhibitors, melanoma, mRNA vaccine, neoantigens.

Úvod

Imunoterapie je v současné době hlavním pilířem adjuvantní léčby melanomu i léčby metastazujícího melanomu (1). Zkušenosti s touto léčbou poukazují na relativně dlouhodobé terapeutické odpovědi, které jsou však zatíženy menším procentem terapeutických odpovědí než u cílené terapie BRAF a MEK inhibitory. V současné době je i u imunoterapie snaha o navýšení terapeutických odpo-

vědí a zajištění efektivní léčby většímu počtu pacientů. V adjuvantním podání může být částečný průlom např. studie **KEYNOTE-716**, kde byla terapeutická indikace posunuta do klinického stadia II (resp. IIB a IIC). V této studii bylo ve 2letém sledování dosaženo přežití bez recidivy (RFS) u 81,2 % pacientů a přežití bez vzdálených metastáz dokonce u 88,1 % (HR 0,64 vs. placebo) pacientů (2, 3). Tyto nadějně výsledky jsou do značné míry podpořeny pou-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(3):204-207

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.038>

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 5. 2024

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

ondrej.kodet@vfn.cz

žitím anti-PD-1 v nižším (prognosticky lepším) stadiu onemocnění. Podobně nadějný výsledek jsou i při neoadjuvantním podávání imunoterapie, a to např. při kombinaci anti-PD-1 a anti-CTLA-4 (ve studii **OpACIN** a **OpACIN-neo**), kde RFS se pohybuje při sledování 5 let okolo 70 % oproti 60 %, při podání stejné léčby v adjuvantním režimu a celkové přežití (OS) 90 % při neoadjuvantní léčbě oproti 70 % v adjuvanci (4). U metastazujícího melanomu jsou zatím nejlepší výsledky dosaženy při kombinaci anti-PD-1 a anti-CTLA-4 (nivolumabu a ipilimumabu), kdy ve studii **CheckMate 067**, bylo v 7,5letém sledování dosaženo 33 % pacientů přeživších bez progresse onemocnění (PFS) a 48 % pacientů s celkovým přežitím (OS) (5, 6). Navzdory těmto výsledkům je zejména v úvodu terapie poměrně velké procento pacientů, kteří na imunoterapii nevykazují žádnou nebo jen částečnou terapeutickou odpověď. Jednou z možných příčin selhání imunoterapie je nedostatečná stimulace imunitního systému nádorovými neoantigeny nebo i jejich nedostatečná produkce nádorovými melanocyty. mRNA protinádorové vakcíny mohou představovat účinný nástroj při stimulaci imunitního systému a společně s terapií checkpoint inhibitory může být navozena daleko účinnější protinádorová imunitní odpověď.

mRNA vakcína, princip a cíle

Již od 80.–90. let se mRNA začala využívat jako silný mediátor genové transkripce. Umělá indukce proteinové exprese díky použití mRNA v buněčných kulturách a myších modelech byla záhy široce použita ve výzkumu nádorů. Během dekády 1990–2000 bylo na preklinické úrovni provedeno několik pokusů o vývoj protinádorové vakcíny založené na mRNA s využitím indukované exprese zavedených nádorových antigenů, jako je karcinoembryonální antigen (CEA) a glykoprotein 100 (gp100). Nicméně vakcíny na bázi mRNA nebyly do propuknutí pandemie covidu-19 z velké části začleněny do klinické praxe, a to především kvůli nedostatku adekvátních vědeckých a technických prostředků k zajištění jejich imunogenního účinku a stability (7). Během posledních desetiletí se odborné znalosti týkající se výroby mRNA vakcín postupně zlepšovaly, což jim nakonec umožnilo stát se

milníkem v primární ochraně proti nedávné pandemii SARS-CoV-2. Samotné protinádorové mRNA vakcíny zprostředkovávají prezentaci antigenu, protože jsou inkorporovány dendritickými buňkami, které následně exprimují na svém povrchu nádorové antigeny kódované specifickou mRNA ve vakcíně, čímž indukují aktivaci cytotoxických CD8⁺ i pomocných CD4⁺ T-lymfocytů a zároveň zvyšují uvolňování zánětlivých mediátorů. Představují tedy slibný způsob doručení genetické informace imunitním buňkám bez zásahu do struktury jaderné DNA nebo trvalého ovlivnění exprese buněčného proteinu. Hlavním důvodem je, že mRNA neproniká do jádra buňky, což by mohlo vyvolat nepatřičné (nebezpečné) mutace. Kromě toho může být mRNA přenesena bez virových nebo plazmidových vektorů, je přirozeně rozpuštěna hostitelskou buňkou a její produkce je méně nákladná ve srovnání s terapeutiky obdobnou DNA, to umožňuje ještě bezpečnější podávání a produkci těchto vakcín ve velkém měřítku (8). Jak již bylo zmíněno, stabilita těchto vakcín je klíčem k účinné vakcinaci pomocí mRNA a to především díky křehké povaze mRNA a rozsáhlé přítomnosti extracelulárních RNáz, které snadno tyto molekuly degradují. Vytvoření robustní mRNA vakcíny lze dosáhnout začleněním 5' a 3' ne-translatovaných oblastí, které zahrnují kódující oblast, čímž se zabrání její degradaci. K další stabilizaci sekvence mRNA se používá překrytí (methyloací) 5' oblasti a připojení poly(A) konce (sekvence více adenosinmonofosfátů) k 3' oblasti (9). Na rozdíl od vakcinace v primární ochraně před infekčním onemocněním se pomocí protinádorových mRNA vakcín snažíme posílit protinádorovou imunitní reakci (nádorově) specifickou stimulací příslušným antigenem, který je specifický pro daný nádor.

Cílové proteiny kódované sekvencemi mRNA vakcín zkoumané v oblasti onkologie patří do jedné ze tří hlavních kategorií (10–12):

i) neoantigeny nebo mutované proteinové části exprimované výlučně nádorem v důsledku změn DNA, alternativního sestřihu mRNA nebo posttranskripčních změn. Vyznačují se vysokou a nádorově specifickou imunogenicitou a mohou být spojeny s typem nádoru nebo mohou být dokonce personalizovanými antigeny specifickými pro pacienta;

ii) antigeny asociované s nádorem, které se mohou nacházet na normální tkáni, jejichž exprese se kvantitativně nebo strukturně odchyľuje od normálních vzorců, jako je MAGE-A3 (číslo rodiny MAGE A3), NY-ESO-1 (karcinom dlaždicových buněk jícnu1), tyrosináza, TPTE (transmembránová fosfatáza s homologií tenzinu) a gp100;

iii) zánětlivé mediátory, buď chemokiny extracelulárně vylučované, jako je IL-12 (interleukin-12) a GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů), nebo exprimované na buněčném povrchu, jako je TLR4 (toll-like receptor 4).

Izolace výše uvedených proteinů a sekvencí mRNA a rozpoznání nejvíce imunogenních neoantigenů a odpovídajících změn DNA umožnilo vytvoření vhodných templátů DNA, které lze použít při výrobě různých mRNA vakcín.

Preklinické experimentální použití

mRNA vakcíny byly použity v celé řadě preklinických studií, které dokázaly zajímavé protinádorové a imunogenní vlastnosti v *in vitro* i *in vivo* experimentech. Oberli a jeho kolegové stabilizovali mRNA vakcínu lipidovými nanočásticemi fosforečnanu vápenatého, a tím dosáhli zlepšeného účinku mRNA vakcíny kódující gp100 a TRP-2 (s tyrosinázou související protein 2), která byla podána v melanomovém myším modelu s imunokompetentní myší B16F10. Očkování vyvolalo významné zmenšení nádoru a zároveň prodloužilo přežití léčených myší (13, 14). V roce 2018 Wang a kolegové popsali úspěšnou *in vitro* transfekci dendritických buněk pomocí vakcíny obsahující mRNA kódující TRP-2 a inhibující siRNA (silencing RNA) expresi PD-L1. V myším melanomovém modelu pak došlo k posílení tvorby specifických CD8⁺ T-lymfocytů v lymfatických uzlinách a zpomalení růstu nádorů. Nebyl ale prokázán synergický vliv mRNA vakcíny proti TRP-2 v kombinaci s anti-PD-1 monoklonální protilátkou (15).

Z dalších prací lze zmínit experiment s použitím mRNA vakcíny opět kódující TRP-2 a ovalbumin, protein vaječného bílku, o kterém se ukázalo, že zvyšuje rozpoznání neoantigenů především cytotoxickými CD8⁺

T lymfocyty. Tyto poznatky byly ověřeny v vyšším modelu s paralelně použitým anti-PD-1 inhibítorem, kde kompletní odpovědi dosáhlo 40 % léčených myší. Navíc bylo prokázáno, že tato očkovací látka byla schopna navodit dlouhodobou imunitní odpověď. Při pokusech u očkovaných myší indukovat opětovně metastatický nádorový růst, došlo jen k částečné progresi oproti neočkovaným myším (16).

mRNA vakcíny v klinických studiích

V terapii melanomu se tyto vakcíny začínají objevovat překvapivě již od roku 2006. mRNA vakcíny byly podávány pacientům s pokročilým melanomem v kontextu několika klinických studií fáze I/II. Již v roce 2006 byla intranodálně nebo intradermálně injikována 22 pacientům s maligním melanomem vakcína sestávající z autologních dendritických buněk derivovaných z monocytů, *ex vivo* stimulovaných autologní nádorovou mRNA. Imunitní reakce specifická pro vakcínu, charakterizovaná expanzí T lymfocytů s produkcí interferonu- γ , byla pozorována u devíti z 19 pacientů. Intradermální nebo intranodální podání vyvolalo imunitní odpověď u 70 % (7/10) a u 25 % (3/12) léčených pacientů. Později byly u devíti respondentů hlášeny imunospécifické CD4⁺ a CD8⁺ T buněčné reakce proti neoantigenům kódovaným vakcinační mRNA (17).

V roce 2009 byla publikována studie s použitím přímého intradermálního podání protaminem stabilizované mRNA kódující melanomové antigeny (Melan-A, tyrosináza, gp100, MAGE-A1, MAGE-A3, Survivin) u 21 pacientů s metastazujícím melanomem. Jednalo se o první studii, kde byly použity specifické melanocytární či melanomové antigeny. Vakcinace byla dobře tolerována a nevyvolávala žádné nežádoucí účinky stupně 3–4. U očkovaných pacientů byla výrazně omezena cirkulace regulačních a myeloidních supresorových buněk. Specifická imunitní reakce T lymfocytů proti antigenům vakcíny byla zaznamenána u dvou ze čtyř hodnotitelných pacientů a úplná odpověď byla pozorována u jednoho ze sedmi pacientů (18).

V další pilotní studii byly použity dendritické buňky elektroporované TriMix mRNA vakcínou kódující ligand CD40 (protein buněčného povrchu CD+ T lymfocytů, zprostředku-

jící antigen-specifickou reakci), konstitutivně aktivní toll-like receptor 4 (hematopoetický a nehematopoetický povrchový antigen zprostředkující rozpoznání exogenních a endogenních antigenů) a CD70 (nádorový kontrolní imunitní antigen). Tyto stimulované dendritické buňky byly transfekovány mRNA kódující antigeny asociovanými s melanomem (MAGE-A3, MAGE-C2, tyrosináza nebo gp100). Takto připravené dendritické buňky byly podávány 35 pacientům s inoperabilním melanomem stadia III/IV. I když samotná vakcinace nepřinesla žádné objektivní odpovědi, bylo prokázáno, že po stimulaci interferonem alfa-2b byly jak v periferní krvi, tak v biopsiích z metastáz prokázány stimulované T-lymfocyty. Mezi 14 hodnotitelnými pacienty byly zaznamenány dvě úplné a jedna částečná objektivní odpověď a u čtyř pacientů bylo dosaženo stability onemocnění (19). Tato pilotní studie sice nepřinesla zásadnější zlom v počtu terapeutických odpovědí, ale poukázala na techniky zvládnutí specifické stimulace imunitního systému externě podanými nádorovými neoantigeny a *in vitro* stimulovanými dendritickými buňkami.

Ve snaze rozšířit spektrum neoantigenů spojených s melanomem, které by bylo možné aplikovat na mRNA vakcíny, bylo porovnáno 471 vzorků melanomů s 812 vzorky normální kůže. Bylo identifikováno celkem pět potenciálně možných nádorových antigenů (PTPRC, SIGLEC10, CARD11, LILRB1, ADAMDEC1). Vyšší exprese těchto pěti antigenů v melanomu byla spojena s robustnější nádorovou imunitní infiltrací a zlepšeným OS pacienta, zatímco nižší hladiny exprese a kratší doba přežití byly spojeny s imunogenně „chladnými“ melanomy (s malým závažným infiltrátem). Takové studie přispívají k rozpoznání vysoce imunogenních antigenů, které by mohly sloužit jako základ pro konstrukci nových mRNA vakcín (20).

Zatím asi největší studie s použitím mRNA vakcíny je KEYNOTE-942 (NCT03897881). Tato adjuvantní studie probíhá ve fázi IIb a první údaje ukazují na povzbudivé výsledky. V této studii byla pacientům (157 pacientů) s kompletně chirurgicky odstraněným melanomem stadia III/IV podávána kombinace personalizované mRNA vakcíny kódující 20 různých mutovaných neoantigenů

a anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu ve srovnání s léčbou pembrolizumabem v monoterapii. Kombinovaná léčba byla podána pacientům v poměru 2:1 oproti monoterapii pembrolizumabem. Vakcína mRNA-4157 byla podávána intramuskulárně (maximálně devět dávek) a pembrolizumab intravenózně (maximálně 18 dávek) ve 3týdenních cyklech. Podle nedávno publikovaných dat se zdá, že pacienti, kteří dostávají adjuvantní léčbu pembrolizumabem v kombinaci s vakcínou mRNA-4157/V940, mají o 44 % nižší riziko relapsu onemocnění nebo úmrtí ve srovnání s pacienty léčenými jen monoterapií pembrolizumabem (míra rizika (HR) = 0,56, 95%; interval spolehlivosti (CI), 0,31–1,08; p = 0,0266). Po 18 měsících sledování byl RFS 79 % (95% CI 69,0–85,6) na kombinaci vakcíny a pembrolizumabu, oproti 62 % (95% CI 46,9–74,3) na monoterapii pembrolizumabem. Ještě lepší výsledky byly dosaženy při hodnocení přežití do vzniku vzdálených metastáz (DMFS). V intervalu 18 měsíců dosáhlo DMFS 92 % pacientů na kombinaci vakcíny a pembrolizumabu (95% CI 84,2–95,8) oproti 77 % na monoterapii pembrolizumabem (95% CI 61,0–86,8). Závažné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny u 14,4 % pacientů na kombinaci a u 10 % pacientů na monoterapii. Poměrně zásadní je i výsledek sledování PFS u pacientů s vysokým mutačním zatížením nádoru (TMB) a bez něj. U pacientů s vysokým TMB je obecně imunoterapie daleko efektivnější. V této studii byla pozorována obdobná míra rizika (HR) u pacientů s vysokým mutačním zatížením 0,652 (95%; CI 0,284–1,494) a 0,586 (95%; CI 0,243–1,415). Z dalších biomarkerů možného selhání imunoterapie je exprese PD-L1. Při porovnání efektu kombinované terapie a monoterapie pembrolizumabem nebyl pozorován výraznější rozdíl v efektu léčby u pacientů s expresí PD-L1 a bez exprese (21). Tyto dílčí poznatky tak dokumentují poměrně slušnou aktivaci protinádorové imunitní odpovědi navzdory nepříznivým prognostickým faktorům.

Závěr

Dosavadní výsledky studie KEYNOTE-942 se podle mnohých odborníků dají přirovnat k „objevení penicilinu“ v terapii melanomu. V roce 2024 se připravuje fáze III této studie.

I když jsou tyto výsledky velice slibné, bude nutné vyčkat hodnocení na větším souboru pacientů, a především při dlouhodobém sledování. Další významným faktorem bude

i zhodnocení efektu v léčbě metastazujícího, neresekovatelného melanomu. Zásadním pokrokem této léčby je možnost personalizované medicíny, a navíc klíč k překonání

jednoho mechanismu rezistence na terapii *checkpoint* inhibitory, a to nízkou schopnost nádoru stimulovat imunitní systém nádorovými neoantigeny (22).

LITERATURA

1. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;126:159–177.
2. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022;23(11):1378–1388.
3. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2022;399(10336):1718–1729.
4. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol*. 2023;34(4):420–430. doi: 10.1016/j.annonc.2023.01.004. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36681299.
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(2):127.
6. Updated Data for First-Line Immunotherapy Combinations Reinforce Their Value in Metastatic Melanoma | ASCO Daily News [Internet]. Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/updated-data-first-line-immunotherapy-combinations-reinforce-their-value-metastatic>.
7. Payandeh Z, Yarahmadi M, Nariman-Saleh-Fam Z, et al. Immune therapy of melanoma: Overview of therapeutic vaccines. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019;234(9):14612–14621.
8. Van Hoesel L, Verbeke R, Dewitte H, Lentacker I, Vermaelen K, Breckpot K, et al. mRNA in cancer immunotherapy: beyond a source of antigen. *Mol Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Apr 20];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658037/>.
9. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2018;17(4):261–279.
10. Gjerstorff MF, Kock K, Nielsen O, et al. MAGE-A1, GAGE and NY-ESO-1 cancer/testis antigen expression during human gonadal development. *Hum Reprod* [Internet]. 2007;22(4):953–960.
11. Niemi JVL, Sokolov AV, Schiöth HB. Neoantigen Vaccines; Clinical Trials, Classes, Indications, Adjuvants and Combinatorial Treatments. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14(20).
12. Hu Z, Leet DE, Allesøe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(3):515–525.
13. Reichmuth AM, Oberli MA, Jeklenec A, et al. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv*. 2016;7(5):319–334.
14. Oberli MA, Reichmuth AM, Dorkin JR, et al. Lipid Nanoparticle Assisted mRNA Delivery for Potent Cancer Immunotherapy. *Nano Lett* [Internet]. 2017;17(3):1326–1335.
15. Wang Y, Zhang L, Xu Z, et al. mRNA Vaccine with Antigen-Specific Checkpoint Blockade Induces an Enhanced Immune Response against Established Melanoma. *Mol Ther* [Internet]. 2018;26(2):420–434.
16. He M, Huang L, Hou X, et al. Efficient ovalbumin delivery using a novel multifunctional micellar platform for targeted melanoma immunotherapy. *Int J Pharm* [Internet]. 2019;560:1–10.
17. Kyte JA, Mu L, Aamdal S, et al. Phase I/II trial of melanoma therapy with dendritic cells transfected with autologous tumor-mRNA. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2006;13(10):905–918.
18. Weide B, Pascolo S, Scheel B, et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J Immunother* [Internet]. 2009;32(5):498–507.
19. Wilgenhof S, Van Nuffel AMT, Corthals J, et al. Therapeutic vaccination with an autologous mRNA electroporated dendritic cell vaccine in patients with advanced melanoma. *J Immunother* [Internet]. 2011;34(5):448–456.
20. Ping H, Yu W, Gong X, et al. Analysis of melanoma tumor antigens and immune subtypes for the development of mRNA vaccine. *Invest New Drugs* [Internet]. 2022;40(6):1173–1184.
21. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2024;403(10427):632–644.
22. Bafaloukos D, Gazouli I, Koutserimpas C, et al. Evolution and Progress of mRNA Vaccines in the Treatment of Melanoma: Future Prospects. *Vaccines* [Internet]. 2023;11(3).