



## Vírus oncolíticos no tratamento de câncer cerebral

Oncolytic viruses in the treatment of brain cancer

Virus oncolíticos en el tratamiento del cáncer cerebral

Gustavo Henrique Santos Mouro<sup>1</sup>, Enzo Gabriel Oliveira Silva<sup>1</sup>, Ruan Jeferson Fontenele Rodrigues<sup>1</sup>, Paulo Ricardo Casagrande Lazzarini<sup>1</sup>, Wellington Taylor Giovanuci Filho<sup>1</sup>, Luis Felipe Pinheiro de Souza<sup>1</sup>, Marcela de Andrade Silvestre<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descobrir qual o resultado do uso de vírus oncolíticos (VO) para a terapêutica de câncer cerebral, observando seus diferentes mecanismos de ação e vantagens ou desvantagens específicas. **Métodos:** Esta revisão integrativa selecionou 30 artigos nas seguintes bases de dados: MedLine, Pubmed e IBECs. Incluíram-se estudos clínicos, pré-clínicos e experimentações in vitro publicados de 2020 a 2025. **Resultados:** Vários vírus oncolíticos se mostraram eficazes no combate ao câncer cerebral, evidenciando a capacidade para induzir a desintegração de células cancerosas. Os estudos ressaltaram mecanismos como lise celular, ajuste imunológico, obstrução de PD-1 e potencial sinergia com outras modalidades terapêuticas. Desafios como a distribuição efetiva do vírus, a resposta imune do sujeito e a toxicidade necessitam ser superados para uma implementação clínica. Visto que, a acurácia dos VO na identificação de células tumorais e sua capacidade de alteração do tumor são vantagens notáveis, indicando um potencial se combinados com as terapias tradicionais. **Considerações finais:** A terapia viral oncolítica surge como uma nova possibilidade terapêutica, sendo necessários mais estudos para verificar sua eficiência e segurança em grupos maiores de pacientes.

**Palavras-chave:** Vírus oncolíticos, Neoplasias encefálicas, Terapêutica.

### ABSTRACT

**Objective:** To discover the results of using oncolytic viruses for brain cancer therapy, observing their different mechanisms of action and specific advantages or disadvantages. **Methods:** This integrative summary selected 30 articles from the following databases: MedLine, Pubmed and IBECs. Clinical, pre-clinical studies and in vitro experiments published from 2020 to 2025 were included. **Results:** A range of oncolytic viruses proved to be effective in combating brain cancer, demonstrating the ability to induce the disintegration of cancer cells. The studies highlighted different dynamics such as cell lysis, immunological adjustment, PD-1 obstruction and potential synergy with other therapeutic modalities. Challenges such as effective distribution of the virus, the subject's immune response and toxicity need to be overcome for clinical implementation. Since, the accuracy of OV's in identifying tumor cells and their ability to alter the tumor are notable advantages, indicating potential if combined with traditional therapies. **Final considerations:** OVT appears as a new therapeutic possibility, requiring more studies to verify its efficiency and safety in larger groups of patients.

**Keywords:** Oncolytic Viruses, Brain Neoplasm, Therapy.

<sup>1</sup> Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis – GO.

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer los resultados del uso de virus oncolíticos para la terapia del cáncer de cerebro, observando sus diferentes mecanismos de acción y ventajas o desventajas específicas. **Métodos:** Este resumen integrativo seleccionó 30 artículos de las siguientes bases de datos: MedLine, Pubmed e IBECs. Se incluyeron estudios clínicos, preclínicos y experimentos in vitro publicados entre 2020 y 2025. **Resultados:** Una variedad de virus oncolíticos demostraron ser eficaces en la lucha contra el cáncer cerebral, demostrando la capacidad de inducir la desintegración de las células cancerosas. Los estudios destacaron diferentes dinámicas como la lisis celular, el ajuste inmunológico, la obstrucción de PD-1 y la posible sinergia con otras modalidades terapéuticas. Para la implementación clínica es necesario superar desafíos como la distribución efectiva del virus, la respuesta inmune del sujeto y la toxicidad. Desde entonces, la precisión de los OV para identificar células tumorales y su capacidad para alterar el tumor son ventajas notables, lo que indica potencial si se combinan con terapias tradicionales. **Consideraciones finales:** La OVT aparece como una nueva posibilidad terapéutica, requiriendo más estudios para verificar su eficiencia y seguridad en grupos más grandes de pacientes.

**Palabras clave:** Vírus oncolíticos, Neoplasias cerebrales, Terapia.

## INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços na medicina, os tumores cerebrais malignos continuam sendo um grande desafio na área oncológica, dada a sua localização complexa, taxa de reincidência e resistência notória às modalidades terapêuticas convencionais. A radioterapia e a neurocirurgia, provaram ser relativamente ineficazes contra glioblastomas (GBM), resultando em uma sobrevivência média de apenas 15 meses após o diagnóstico e uma taxa de sobrevivência de 5 anos, de apenas 6,8%, devido a reincidências, sequelas dos tratamentos ou falha terapêutica (MELÉNDEZ-VÁZQUEZ NM, et al., 2024). A morbidade e mortalidade associadas a esses tumores impulsionaram a busca por estratégias terapêuticas inovadoras, entre as quais a terapia viral oncolítica (TVO) emergiu como uma promissora candidata. Nesse sentido, a TVO emprega vírus modificados ou naturalmente seletivos que demonstram afinidade por células cancerígenas, promovendo sua lise, enquanto poupam células normais (HADDAD F, et al., 2021) e causam modulação imunológica (SAHA D, et al., 2020) e bloqueio de PD-1 (RONG L, et al., 2022). Sendo assim, essa revisão integrativa busca compreender qual o resultado do uso de vírus oncolíticos na terapêutica de câncer cerebral.

Entre os vírus oncolíticos investigados, o vírus Zika (ZIKV) demonstrou uma notável capacidade de infectar células progenitoras neurais e células de glioblastoma, oferecendo uma abordagem potencialmente segura e eficaz no tratamento de glioblastomas (ZHANG J, et al., 2023). Além disso, o poliovírus recombinante (PVSRIPO) tem sido estudado devido à sua habilidade de infectar e destruir células de glioma. Outro ponto relevante é que o vírus oHSV-1 é o principal vírus explorado nas terapias virais oncolíticas (TVOs), em virtude de seu mecanismo de ação, forma de atuação e resultados promissores no contexto oncológico (MONIE DD, et al., 2021).

No entanto, apesar do potencial terapêutico demonstrado, desafios associados à entrega eficaz do vírus, resposta imune do hospedeiro e toxicidade necessitam de investigação e superação meticolosas para a implementação clínica generalizada de terapias com vírus oncolíticos. Sendo assim, o objetivo deste estudo é reunir as evidências atuais sobre a eficácia e segurança dos vírus oncolíticos no tratamento de câncer cerebral, proporcionando uma compreensão aprofundada do estado atual da TVO e delineando as perspectivas futuras para esta modalidade terapêutica emergente.

## MÉTODOS

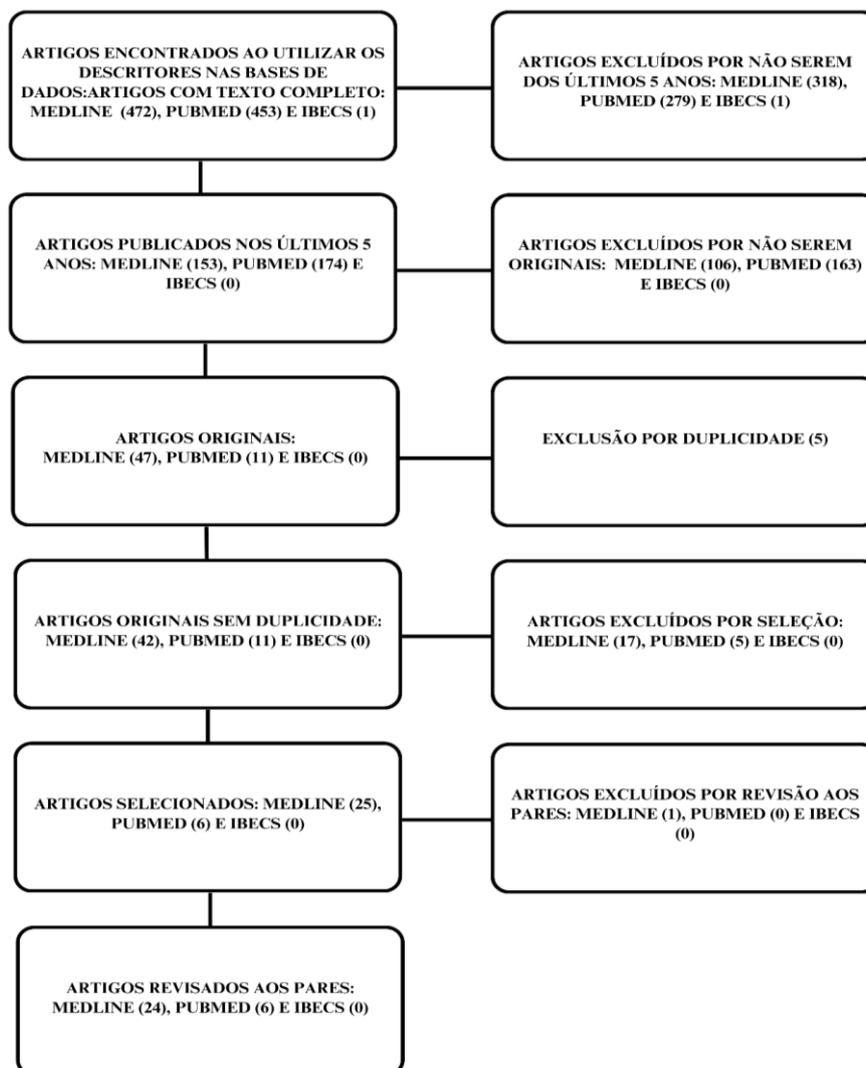
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo, que buscou responder à questão norteadora: Qual o resultado do uso de vírus oncolíticos para a terapêutica de câncer cerebral? E foram

utilizadas as seguintes etapas para a elaboração: identificação do tema, questão norteadora, utilização da estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; Co: contexto), DecsMesh para encontrar os descritores utilizados na base de dados eletrônicas, com os critérios de inclusão e exclusão, avaliação dos artigos e revisão em pares.

Foi realizada uma busca de artigos nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine), Pubmed e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS). Os descritores usados para essa pesquisa foram: “Vírus Oncolíticos”, “Neoplasias Encefálicas” e “Terapêutica”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 5 anos, originais, no inglês, texto completo. Foram excluídas dissertações, teses e artigos de opinião que não responderam à questão norteadora.

Esse processo compreendeu a utilização dos descritores da seguinte maneira: ((Oncolytic Viruses) OR (Vírus Oncolíticos) OR (Virus oncolytiques)) AND ((therapy) OR (Therapeutics) OR (Thérapeutique) OR (Terapêutica) OR (terapêutica)) AND ((Brain Neoplasm) OR (Neoplasias Encefálicas) OR (Tumeurs du cerveau)). E se utilizou dos marcadores booleanos AND e OR. Considerando esse processo obteve-se uma amostra textual de 30 artigos conforme o apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1-** Figura do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



**Fonte:** Mouro GHS, et al., 2025.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos textos selecionados foi possível evidenciar alguns pontos importantes na literatura sobre os mecanismos de ação, eficácia e potencial terapêutico dos vírus oncolíticos (OVs) no contexto dos tumores neurológicos conforme descrito e evidenciado nas **Tabelas 1 e 2**.

**Tabela 1-** Mecanismos de Ação, seus artigos correspondentes e os principais resultados encontrados.

Mecanismo de Ação	Artigos Correspondentes	Principais Resultados
Lise Celular e/ou Apoptose	TODO T, et al. (2022); PANAGIOTI E, et al. (2021); GARCÍA-ROMERO N, et al. (2020); FERREIRA RS, et al. (2024); LIU Y, et al. (2024); CALDERÓN-PELÁEZ MA, et al. (2024)	Indução da destruição de células tumorais, redução do tamanho do tumor.
Modulação Imunológica (Produção de IFN tipo 1)	PANAGIOTI E, et al. (2021); SAHA D e RABKIN SD (2020)	Ativação da resposta imune, recrutamento e ativação de células T para atacar o tumor.
Bloqueio de PD-1	RONG L, et al. (2022); PANAGIOTI E, et al. (2021); NASSIRI F, et al. (2023)	Alívio da supressão imunológica mediada pelo tumor, potencialização da resposta imune antitumoral.

**Fonte:** Mouro GHS, et al., 2025; dados extraídos de MedLine, Pubmed e IBECS.

Os vírus oncolíticos são vírus modificados geneticamente para atacar, matar células cancerígenas seletivamente, inativar genes cancerígenos e até mesmo estimular resposta imune. Os vírus oncolíticos são estudados em uma variedade de tipos de câncer, incluindo câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pulmão e câncer de cérebro. Estudos clínicos preliminares têm demonstrado resultados promissores, com taxas de resposta de até 50% em alguns casos. Eles representam uma abordagem promissora no tratamento do câncer por seu potencial de reduzir a dimensão de tumores e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os mecanismos de ação dos vírus oncolíticos são complexos e continuam sendo estudados (FARES J, et al., 2021). No entanto, sabe-se que eles envolvem uma combinação de fatores, incluindo:

**Lise Celular e/ou Apoptose:** Um dos mecanismos fundamentais através dos quais os OVs atuam é a indução da morte das células. Desse modo, os estudos que citam este mecanismo, conforme a **Tabela 1**, enfatizaram a capacidade intrínseca dos OVs de infectar e subsequentemente destruir células tumorais, levando à redução do tamanho do tumor. Este processo não apenas elimina diretamente as células tumorais, mas também libera antígenos tumorais no microambiente, potencializando relativamente a resposta imune contra o tumor. Como exemplo, os achados indicam que o ZIKV apresenta diferentes padrões de replicação nas diversas linhagens tumorais testadas. Isso sugere que a susceptibilidade das células tumorais ao vírus pode variar significativamente, dependendo de suas características moleculares. O estudo demonstra que o ZIKV pode induzir a morte de células tumorais, exercendo um efeito oncolítico. No entanto, a magnitude desse efeito varia entre os diferentes tipos de tumores (FERREIRA RS, et al., 2024). Soma-se a isso, a combinação, do adenovírus oncolítico TS-2021 com o medicamento olaparib, na qual os cientistas observaram um efeito surpreendente: a eficácia do tratamento contra o GBM foi significativamente ampliada ocorrendo amplificação dos danos diretos ao DNA, além de apoptose ou morte celular programada. Uma proteína específica, chamada p66shc, tem seu papel amplificado nessa combinação, induzindo as células cancerígenas a se autodestruírem (LIU Y, et al., 2024).

**Modulação Imunológica:** A resposta imunológica desencadeada pelos OVs é multifacetada. Além da já mencionada liberação de antígenos tumorais, há uma indução notável na produção de IFN tipo 1, um potente mediador antiviral e imunomodulador. Esta resposta, conforme observado nos estudos selecionados, é crucial para a ativação subsequente de células T, as quais são recrutadas e ativadas para atacar o tumor (PANAGIOTI E, et al. 2021).

A terapia com vírus MV-s-NAP associado com anti-PD1 em murinos, constatou regulação positiva do sistema imune, com maior influxo cerebral de leucócitos CD45, macrófagos F4, células T CD3 e células T CD8+ com forte atividade antitumoral contra o tumor cerebral (PANAGIOTI E, *et al.* 2021). Uma terapia com PVSRIPO capaz de infectar células apresentadoras de antígeno (APC's) cronicamente e subletal que passam a secretar citocinas inflamatórias e ativam suas funções, recrutando células T CD8+ e causando efeito anti-neoplásico (MONIE DD, *et al.* 2021). A TVO com oHSV-shPKR permitiu observar o aumento das vias de sinalização da imunidade adaptativa, incluindo a ativação de células dendríticas (APC's). Devido à ativação das APC's ocorreu regulação positiva de ativação das células T69+CD8+, o que demonstrou uma ativação mais robusta das células T contra as células neoplásicas (SAHA D, *et al.* 2020).

**Bloqueio de PD-1:** A modulação dos checkpoints imunológicos, particularmente o bloqueio de PD-1, surgiu como uma estratégia complementar para potencializar a eficácia dos OV's. Ao bloquear PD-1, é possível aliviar a supressão imunológica mediada pelo tumor, permitindo que as células T ataquem o tumor de forma mais eficaz. Esta abordagem combinada, conforme evidenciado nos estudos, pode superar a resistência inerente de alguns tumores à viroterapia oncolítica isolada (RONG L, *et al.* 2022).

Foi demonstrado que a associação de inibidores de PD-1 e o agente antiangiogênico Bevacizumabe promove uma maior permissividade de atuação de células imunes no microambiente tumoral. Concomitantemente se observou que o fármaco VEGF pode aumentar a resposta imune de células T CD8+, além de aumentar a expressão de PD-1, agindo sinergicamente no combate às células neoplásicas (NIEBLAS-BEDOLLA E, *et al.* 2021).

**Tabela 2-** Eficácia e potencial da TVO, artigos correspondentes e os principais resultados encontrados:

Mecanismos Moleculares e Genéticos	MONIE DD <i>et al.</i> (2021); CHEN Y <i>et al.</i> (2024)	Modulação da expressão gênica em células tumorais, alteração nas redes de sinalização celular.

**Fonte:** Mouro GHS, et al., 2025; dados extraídos de MedLine, Pubmed e IBECs.

Ante o exposto, nota-se uma gama de vantagens da terapia viral oncolítica em relação ao tratamento convencional de tumores malignos, que incluem cirurgia e a radioterapia, dentre as vantagens:

**Especificidade e Personalização:** Os pesquisadores modificaram um vírus herpes simplex (HSV), conhecido por infectar células, para poderem também produzir a interleucina-2 (IL-2). A IL-2 é uma molécula

que estimula o sistema imunológico a combater o câncer. Ao inserir o gene da IL-2 no vírus, os pesquisadores criaram uma espécie de "fábrica de IL-2" no interior do tumor. A IL-2 produzida localmente atrai células do sistema imunológico, como os linfócitos T, para o local do tumor, fortalecendo a resposta imune contra as células cancerígenas (BOMMAREDDY PK, *et al.* 2024). Outro exemplo semelhante, é o uso do adenovírus oncolítico Ad-TD-nsIL12, o vírus também carrega um gene que codifica uma forma não secretada da interleucina-12 (IL-12). A IL-12 é uma potente molécula que estimula o sistema imunológico, ajudando-o a combater o câncer, que desempenha um papel crucial na diferenciação de células T helper em células Th1, especializadas em combater infecções intracelulares, como as causadas por vírus e bactérias. As células Th1, por sua vez, estimulam a produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), outra citocina importante na resposta imune antitumoral (NING W, *et al.* 2024). Um estudo dentre os revisados, demonstrou que o vírus Zika replica-se preferencialmente em células de tumores cerebrais agressivos, como glioblastoma, meduloblastoma e tumores teratóides/rabdoides atípicos (ATRT), em comparação com células cerebrais normais (FERREIRA RS, *et al.* 2024). Essa seletividade sugere que o vírus pode ser direcionado especificamente para as células cancerígenas, minimizando os danos aos tecidos saudáveis.

**Microambiente Tumoral:** O microambiente tumoral em Neoplasias cerebrais é notoriamente supressivo, tornando difícil para as terapias convencionais e imunoterapias alcançarem eficácia ótima. No entanto, os OV's demonstram capacidade de modificar este microambiente. A mudança fenotípica de macrófagos de M2 pró-tumorais para M1 antitumorais é uma dessas modificações. Ao promover um ambiente pró-inflamatório, os OV's podem tornar o tumor mais suscetível a outras terapias e à própria resposta imune. Exemplo disso são as células natural killer (NK) são células imunes que possuem a capacidade de destruir células tumorais. A IL-12 aumenta a atividade citotóxica das células NK, tornando-as mais eficazes na eliminação de células cancerígenas. Ademais, a proteína CCN1 confere resistência aos glioblastomas ao tratamento com o HSV-1, através da coordenação de uma rede complexa de genes e processos celulares no interior do tumor, criando um ambiente hostil ao vírus. Ao identificar essa rede de resistência, os pesquisadores abrem caminho para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que inibam a CCN1, para então combater esse tipo de tumor cerebral (MONIE, DD, *et al.* 2021).

**Desenvolvimentos Clínicos e Segurança:** A transição da pesquisa básica para ensaios clínicos é um marco crucial no desenvolvimento de qualquer terapia. No contexto dos OV's, vários estudos clínicos têm mostrado resultados promissores (FARES J, *et al.* 2021). Estes resultados são encorajadores e sugerem que a viroterapia oncolítica pode em breve se tornar uma opção terapêutica padrão para tumores no cérebro. Sendo que dentre toda a nossa amostragem somente um estudo demonstrou efeitos negativos da TVO, colaborando para tese de que essa técnica apresenta-se como uma via possível, plausível e com uma boa margem de segurança (MONIE DD, *et al.* 2021).

**Combinações Terapêuticas:** A combinação de OV's com outras modalidades terapêuticas, como radioterapia e imunoterapia, tem sido uma área de crescente interesse científico. A sinergia potencial entre estas modalidades pode levar a resultados terapêuticos superiores do que qualquer terapia isolada. Estudos recentes demonstram que o fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF2) desempenha um papel crucial na modulação do microambiente tumoral, promovendo um estado imunossupressor que limita a eficácia das terapias oncolíticas. Visando superar essa resistência, foi desenvolvido uma nova geração do vírus oncolítico oHSV-D11mt. Esse vírus expressa um receptor decoy (IGF2R-D11mt) que se liga ao IGF2, sequestrando a molécula e impedindo sua interação com seus receptores de superfície celular. Ao neutralizar a ação do IGF2, o oHSV-D11mt reprograma o microambiente tumoral, tornando-o mais permissivo à resposta imune. Em modelos animais, o oHSV-D11mt demonstrou ser superior aos vírus oncolíticos tradicionais, induzindo uma infiltração significativamente maior de células T citotóxicas no tumor. Essa infiltração celular, associada à produção de citocinas pró-inflamatórias, promove uma resposta imune antitumoral mais robusta, resultando em uma maior eficácia terapêutica. Além disso, o estudo demonstrou que o oHSV-D11mt pode manifestar sinergismo com os inibidores de checkpoint imune, uma classe de medicamentos que liberam os freios do sistema imune, permitindo que ele combata o câncer de forma mais eficaz (NOH MH, *et al.* 2024). A combinação dessas terapias pode potencializar a resposta imune

antitumoral, oferecendo uma nova estratégia para o tratamento de diversos tipos de câncer (MONIE DD, *et al.* 2021).

Ademais, existem outros estudos que exploram estas combinações e têm mostrado resultados promissores (MELÉNDEZ-VÁZQUEZ NM, *et al.* 2024; DE LA NAVA D, *et al.* 2024).

**Mecanismos Moleculares e Genéticos:** Além dos mecanismos celulares e imunológicos, os OV's também influenciam as redes de sinalização celular no nível molecular e genético. Um estudo demonstra que o HSV-1, além de sua ação oncolítica direta (destruindo células cancerosas), pode reprogramar o funcionamento das células glioma através da modificação epigenética do RNA (CHEN Y, *et al.* 2024). Uma dessas modificações é a adição de um grupo metil à molécula de adenosina no RNA, conhecida como N6-metiladenosina (m6A). Essa modificação desempenha um papel crucial na regulação da expressão gênica, afetando a estabilidade, tradução e localização do RNA. Foi descoberto que a proteína viral ICP0 (Immediate Early Protein 0) do HSV-1 interage e degrada a proteína METTL14. A METTL14 é uma enzima "escritora" responsável por adicionar o grupo metil à adenosina no RNA, ou seja, pela formação da m6A. A redução da atividade da METTL14 pelo HSV-1 leva a uma diminuição geral dos níveis de m6A no RNA das células glioma. Essa alteração na "paisagem" de modificações do RNA afeta a expressão de diversos genes, incluindo genes relacionados à resposta antiviral e à sobrevivência celular.

Em resumo, a viroterapia oncolítica representa uma abordagem terapêutica útil para o tratamento de Neoplasias cerebrais, como o GBMs. Através da lise celular direta, modulação imunológica, especificidade celular e combinações terapêuticas. Com isso em mente, os OV's têm a possibilidade de se tornar uma via interessante para a terapêutica desse tipo de patologia. Mesmo que, mais estudos e ensaios clínicos sejam necessários para otimizar esta abordagem e garantir sua segurança e eficácia a longo prazo (RONG L, *et al.* 2022).

A viroterapia oncolítica tem se destacado como uma abordagem inovadora no tratamento de glioblastomas (GBMs), uma forma agressiva de câncer cerebral. A capacidade dos vírus oncolíticos de se replicar seletivamente em células tumorais, causando sua lise e, simultaneamente, estimulando uma resposta imune antitumoral, oferece uma estratégia terapêutica promissora (SURYAWANSHI, *et al.* 2021).

Dentro dessa abordagem alguns estudos demonstram a clara eficácia via lise celular, como a demonstração da eficiência do vírus oncolítico G47 $\Delta$ , onde a maioria dos pacientes apresentou aumento da lesão-alvo. Embora a sobrevivência global mediana tenha sido de 6,5 meses, é importante considerar que os GBMs são tumores notoriamente resistentes a muitas formas de tratamento. A notável capacidade do agente terapêutico G47 $\Delta$  de controlar a progressão da doença destaca seu potencial clínico (TODO T, *et al.* 2022). Como será visto posteriormente, a inibição do receptor PD-1 atua permitindo a lise celular de células tumorais (PANAGIOTI E, *et al.* 2021).

O vírus da doença de Newcastle (NDV) é um paramixovírus aviário com propriedades oncolíticas e imunoestimulantes é proposto para o tratamento do GBM. Os achados revelaram que mais de 50% dos pacientes com GBM apresentam alguma deleção de IFN. Além disso, a suscetibilidade do GBM ao NDV foi encontrada ser dependente da perda do IFN tipo I. A infecção de células de GBM com uma proteína NS1 do vírus da gripe que expressa NDV conseguiu superar a resistência à oncolise pelo NDV de células competentes para IFN tipo I, gerando assim lise celular (GARCÍA-ROMERO N, *et al.* 2020).

Ademais, o vírus herpes simplex-1 oncolítico (oHSV-1) é um agente terapêutico em investigação que demonstrou eficácia contra vários tipos de câncer, incluindo cânceres encefálicos. Os resultados demonstraram que tecidos de tumores cerebrais de alto grau derivados de pacientes apresentaram sensibilidade variável à viroterapia com oHSV-1, devido à pesquisa demonstrar que o HSV-1 reduz a expressão do fator de transcrição Sp1 nas células glioma. O Sp1 é um fator de transcrição ubíquo envolvido na regulação de uma ampla gama de genes, incluindo genes relacionados à invasão celular (ZHANG J, *et al.* 2023).

Assim como os outros vírus citados anteriormente, o Delta-24-RGD é um adenovírus recombinante projetado para replicar-se em células tumorais com uma via de RB aberrante. Este vírus demonstrou ser seguro e eficaz em gliomas, sendo utilizado também em terapias promissoras combinadas, como o uso concomitante do ONC201, uma droga que interfere no metabolismo das células cancerígenas, tornando-as mais vulneráveis à morte. A combinação dessas duas terapias demonstrou um efeito antitumoral significativamente maior do que o uso de cada uma delas isoladamente, tanto em células de glioma humanas quanto em modelos animais. (DE LA NAVA D, *et al.* 2024) Aqui, nota-se que a administração de Delta-24-RGD pode resultar em um aumento significativo na sobrevida dos pacientes. Nossos resultados mostram que o efeito anti-glioma do Delta-24-RGD é mediado pelo efeito oncolítico e pela resposta imunológica contra o tumor (VAN PUTTEN EHP, *et al.* 2022).

A modulação imunológica, especialmente a indução da produção de IFN tipo 1, é uma característica chave de muitos vírus oncolíticos. O DNX-2401 demonstrou ser bem tolerado pelos pacientes, reduzindo o tamanho do tumor e melhorando a qualidade de vida, o DNX-2401 foi modificado para expressar o peptídeo RGD no receptor de botão de fibra. O peptídeo RGD é uma sequência de aminoácidos que se liga às integrinas, proteínas que estão presentes na superfície de muitas células, incluindo células cancerígenas. A ligação do peptídeo RGD às integrinas facilita a entrada do DNX-2401 nas células cancerígenas, infectando-as, além de estimular a resposta imune, capaz de eliminar o vírus (SURYAWANSHI, *et al.* 2021). Soma-se a isso, o PVSRIPO (pólio modificado) que consegue infectar células apresentadoras de antígeno (APC's) de forma crônica e subletal, que passam a secretar citocinas pró-inflamatórias e ativam a função das APC's de forma que ocorre o intenso recrutamento de células T citotóxicas, resultando em intenso efeito citotóxico anti-neoplásico, atuando também na parte de modulação imune (MONIE DD, *et al.* 2021). A capacidade do PVSRIPO de induzir uma resposta imune antitumoral, aumentando a infiltração de linfócitos T e macrófagos no tumor, destaca a interação multifacetada entre o vírus oncolítico e o sistema imunológico. Outro mecanismo na atuação da modulação imune é que o oHSV-1 pode aumentar a eficácia da terapia com células T específicas para CD70 no tratamento do glioblastoma. A combinação de oHSV-1 e células T específicas para CD70 pode superar os desafios da baixa infiltração de células T no tumor e da supressão imune, atuando como uma estimulação imunológica (ZHU G, *et al.* 2022).

O bloqueio de PD-1, um checkpoint imunológico, tem sido uma estratégia terapêutica emergente em oncologia, a combinação da viroterapia oncolítica com o pembrolizumab demonstrou uma alta taxa de resposta em pacientes com melanoma avançado. A resposta ao tratamento não pareceu estar associada à infiltração inicial de células T CD8+ ou à assinatura de IFN- $\gamma$ , sugerindo que a viroterapia oncolítica pode melhorar a eficácia da terapia com bloqueio de PD-1 alterando o microambiente tumoral (RIBAS, *et al.* 2017). A supressão imunológica do microambiente tumoral é um desafio significativo no tratamento de GBMs. Os vírus oncolíticos possuem a capacidade de aliviar essa supressão de PD-1, envolvendo o uso de células imunológicas, como células T ou células CAR T, para atacar o tumor, pode abrir caminho para combinações terapêuticas mais eficazes (RONG L, *et al.* 2022).

Sobre o Microambiente tumoral sabe-se que a capacidade dos vírus oncolíticos de aliviar a supressão imunológica no microambiente tumoral foi comprovada, como demonstrado no estudo (RIVADENEIRA, *et al.* 2019), que discute sobre os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) os quais são frequentemente disfuncionais no microambiente tumoral (TME) devido a restrições metabólicas. E que apresenta como resultados o fato de que a VV-leptina aumentou a glicólise e a oxidação de ácidos graxos (FAO) nos TILs in vitro e in vivo. Essas alterações metabólicas foram associadas a uma maior ativação, proliferação e função dos linfócitos T. Em camundongos, o tratamento com VV-leptina levou a um controle tumoral significativamente melhorado em comparação com o VV controle. Além disso, o VV-leptina induziu o desenvolvimento de linfócitos T de memória no TME.

A análise de redes modulares revelou que a terapia viro-oncolítica pode modular a expressão gênica em células tumorais. Esta capacidade de alterar a rede de sinalização celular e promover a morte celular é um indicativo promissor da capacidade dos vírus oncolíticos de modificar o microambiente tumoral e promover respostas imunes antitumorais. A terapia viro-oncolítica também foi explorada em combinação com outras modalidades terapêuticas, como a radioterapia. A combinação de radioterapia com terapia viro-oncolítica

resultou em sinergia terapêutica, aumentando a eficácia antitumoral. Além disso, a combinação de terapia viro-oncolítica com inibidores de checkpoint imunológico mostrou promessa em modelos pré-clínicos, sugerindo que esta combinação pode superar a resistência ao tratamento e melhorar os resultados clínicos.

## CONCLUSÃO

Ante o exposto, é inegável que as neoplasias encefálicas, em especial o GBM, continuam sendo um dos cânceres mais desafiadores de tratar devido à sua natureza agressiva e resistência a terapias convencionais. A viroterapia oncolítica surge como uma estratégia terapêutica promissora, oferecendo uma nova esperança para superar as limitações das terapias existentes. Os resultados obtidos de diferentes estudos analisados neste trabalho demonstram que os vírus oncolíticos, como G47Δ e Delta-24-RGD, têm mostrado favoráveis respostas terapêuticas em modelos pré-clínicos e clínicos. Além disso, a modulação da resposta imune e a combinação de viroterapia com outras modalidades terapêuticas, como imunoterapia e radioterapia, podem potencializar os efeitos antitumorais, abrindo novas portas para terapias combinadas. No entanto, a variabilidade na eficácia dos diferentes vírus oncolíticos sugere a necessidade de uma abordagem personalizada, com base na heterogeneidade dos tumores neuronais e a complexidade do seu microambiente tumoral. Futuras investigações devem focar na identificação de biomarcadores preditivos de resposta à viroterapia, bem como na exploração de combinações terapêuticas otimizadas para maximizar a eficácia antitumoral, melhorar o prognóstico dos pacientes com esse tipo de patologia e garantir mais segurança e viabilidade para esse novo tipo de tratamento antitumoral.

## REFERÊNCIAS

1. BOMMAREDDY PK, et al. Oncolytic herpes Simplex virus expressing IL-2 controls glioblastoma growth and improves survival. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2024; 12(4).
2. CALDERÓN-PELÁEZ MA, et al. Zika Virus: A Neurotropic Warrior against High-Grade Gliomas—Unveiling Its Potential for Oncolytic Virotherapy. *Viruses*, 2024; 16(4): 561.
3. CHEN Y, et al. HSV-1-induced N6-methyladenosine reprogramming via ICP0-mediated suppression of METTL14 potentiates oncolytic activity in glioma. *Cell Reports*, 2024; 42(10).
4. DE LA NAVA D, et al. The oncolytic adenovirus Delta-24-RGD in combination with ONC201 induces a potent antitumor response in pediatric high-grade and diffuse midline glioma models. *Neuro-oncology*, 2024; 26(8): 1509-1525.
5. FARES J, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial. *The Lancet Oncology*, 2021; 22(8): 1103-1114.
6. FERREIRA RS, et al. Differential Replication and Oncolytic Effects of Zika Virus in Aggressive CNS Tumor Cells: Insights from Organoid and Tumoroid Models. *Viruses*, 2024; 16(11): 1764.
7. GÁLLEGO PÉREZ-LARRAYA J, et al. Vírus oncolítico DNX-2401 para glioma pontino intrínseco difuso pediátrico. *New England Journal of Medicine*, 2022; 386(26): 2471-2481.
8. GARCÍA-ROMERO N, et al. Newcastle disease virus (NDV) oncolytic activity in human glioma tumors is dependent on CDKN2A-type I IFN gene cluster codeletion. *Cells*, 2020; 9(6): 1405.
9. GHAJAR-RAHIMI G, et al. Clinical advances in oncolytic virotherapy for pediatric brain tumors. *Pharmacology & therapeutics*, 2022; 239: 108193.
10. HADDAD AF, et al. Immunologic aspects of viral therapy for glioblastoma and implications for interactions with immunotherapies. *Journal of neuro-oncology*, 2021; 152: 1-13.
11. HONG B, et al. PKR induces TGF- $\beta$  and limits oncolytic immune therapy. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2023; 11(2).
12. LAL S, RAFFEL C. Protocols to Manufacture an Oncolytic Measles Virus–Sensitive Immunocompetent Mouse Model of Medulloblastoma. *Medulloblastoma: Methods and Protocols*, 2022; 2423: 165-177.
13. LIU Y, et al. Olaparib Enhances the Efficacy of Third-Generation Oncolytic Adenoviruses Against Glioblastoma by Modulating DNA Damage Response and p66shc-Induced Apoptosis. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2024; 30(11).

14. MELÉNDEZ-VÁZQUEZ NM, et al. Oncolytic Virotherapies and Adjuvant Gut Microbiome Therapeutics to Enhance Efficacy Against Malignant Gliomas. *Viruses*, 2024; 16(11): 1775.
15. MONIE DD, et al. Modular network mechanism of CCN1-associated resistance to HSV-1-derived oncolytic immunovirotherapies for glioblastomas. *Scientific reports*, 2021; 11(1): 11198.
16. NASSIRI F, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nature medicine*, 2023; 29(6): 1370-1378.
17. NIEBLAS-BEDOLLA E, et al. Emerging immunotherapies in the treatment of brain metastases. *The Oncologist*, 2021; 26(3): 231-241.
18. NING W, et al. Non-secreting IL12 expressing oncolytic adenovirus Ad-TD-nsIL12 in recurrent high-grade glioma: a phase I trial. *Nature Communications*, 2024; 15(1): 9299.
19. NOH MH, et al. Targeting IGF2 to reprogram the tumor microenvironment for enhanced viro-immunotherapy. *Neuro-oncology*, 2024; 26(9): 1602-1616.
20. PANAGIOTI E, et al. Immunostimulatory bacterial antigen-armed oncolytic measles virotherapy significantly increases the potency of anti-PD1 checkpoint therapy. *The Journal of clinical investigation*, 2021; 131(13).
21. RIVADENEIRA DB, et al. Oncolytic viruses engineered to enforce leptin expression reprogram tumor-infiltrating T cell metabolism and promote tumor clearance. *Immunity*, 2019; 51(3): 548-560.
22. RONG L, et al. Emerging therapies for glioblastoma: Current state and future directions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2022; 41(1): 1-18.
23. SAHA D, RABKIN SD. Immunohistochemistry for tumor-infiltrating immune cells after oncolytic virotherapy. *Oncolytic Viruses*, 2020; 2058: 179-190.
24. SURYAWANSHI YR, SCHULZE AJ. Oncolytic viruses for malignant glioma: On the verge of success?. *Viruses*, 2021; 13(7): 1294.
25. TODO T, et al. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  in patients with progressive glioblastoma. *Nature communications*, 2022; 13(1): 4119.
26. TODO T, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nature medicine*, 2022; 28(8): 1630-1639.
27. VAN PUTTEN EHP, et al. Convection enhanced delivery of the oncolytic adenovirus delta24-RGD in patients with recurrent GBM: a phase I clinical trial including correlative studies. *Clinical Cancer Research*, 2022; 28(8): 1572-1585
28. ZENG J, et al. Oncolytic viro-immunotherapy: an emerging option in the treatment of gliomas. *Frontiers in immunology*, 2021; 12: 721830.
29. ZHANG J, et al. Oncolytic HSV-1 suppresses cell invasion through downregulating Sp1 in experimental glioblastoma. *Cellular Signalling*, 2023; 103: 110581.
30. ZHU G, et al. Enhancement of CD70-specific CAR T treatment by IFN- $\gamma$  released from oHSV-1-infected glioblastoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2022; 71(10): 2433-2448.