

Aplicação de vírus oncolíticos na terapia neoplásica: uma revisão da literatura

Application of oncolytic viruses in neoplastic therapy: a literature review

Lívia Victória Rodrigues BALDON¹, Jorge Gomes Goulart FERREIRA^{1,2}.

(1) Centro Universitário FAMINAS BH. Belo Horizonte – MG, Brasil.

(2) Instituto Mário Penna - Ensino Pesquisa e Inovação. . Belo Horizonte – MG, Brasil.

Autor correspondente:

Jorge Gomes Goulart Ferreira (jorge.ferreira@professor.faminas.edu.br)

Centro Universitário FAMINAS.

Av. Cristiano Machado, 12001 - Vila Clóris.

CEP 31744-007. Belo Horizonte – MG, Brasil.

Recebido: 30/05/2022

Revisado: 25/06/2024

Aceito: 10/07/2024

Editor de Seção:

Dra. Luciana de Andrade
Agostinho

Afiliação do Editor:

Centro Universitário
FAMINAS.

Conflitos de interesses: Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

Resumo

O uso de vírus oncolíticos na terapia neoplásica vem sendo cogitada há várias décadas. Diversos casos de redução de tumores em pacientes com infecções virais têm ampliado a visão da comunidade científica para um novo caminho no tratamento de neoplasias. A terapia viral oncolítica tem como principal aplicabilidade o uso de vetores virais que interagem com receptores específicos na membrana de células tumorais e através da sua replicação promovem a síntese de moléculas estimuladoras de linfócitos que, juntamente com os antígenos virais liberados no rompimento celular, modulam o sistema imune para que este reconheça e destrua células neoplásicas. Na presente revisão analisamos os avanços do uso de vírus oncolíticos na terapia neoplásica assim como alguns medicamentos já aprovados. Apesar de apresentar diversos desafios, a terapia viral oncolítica tem-se mostrado cada vez mais promissora, abrangendo diversos estudos acerca de variadas espécies virais que já apresentam medicamentos aprovados em alguns países.

Palavras-chave: Vírus oncolíticos; modulação do sistema imune; câncer.

Abstract

The use of oncolytic viruses in neoplastic therapy has been contemplated for several decades. Several cases of tumor reduction in patients with viral infections have expanded the scientific community's view towards a new pathway in cancer treatment. Oncolytic viral therapy primarily employs viral vectors that interact with specific receptors on the membrane of tumor cells and, through their replication, promote the synthesis of lymphocyte-stimulating molecules. Together with viral antigens released upon cell lysis, these molecules modulate the immune system to recognize and destroy neoplastic cells. In this review, we analyze the advances in the use of oncolytic viruses in neoplastic therapy, as well as some approved medications. Despite presenting various challenges, oncolytic viral therapy has shown increasing promise, encompassing numerous studies involving various viral species that have already yielded approved medications in some countries.

Keywords: *Oncolytic viruses; immune system modulation; cancer.*

1 Introdução

O câncer é retratado como uma neoplasia maligna caracterizada pelo surgimento de células com crescimento e multiplicação desordenados onde os pontos de checagem e indução a apoptose não funcionam corretamente, podendo evoluir para uma massa denominada tumor e/ou ser sistêmico, sendo disseminado para outros órgãos através de metástases (Brasil, 2022a). O câncer é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020 (WHO, 2022).

Os tratamentos existentes com possibilidade de cura estão diretamente limitados ao diagnóstico precoce, uma vez que, em estágios avançados a doença torna-se mais difícil de combater, principalmente devido à alta possibilidade de metástase, que favorece a queda da sobrevida geral dos pacientes. Ademais, além de não existirem tratamentos específicos para neoplasias, os disponíveis normalmente são agressivos para os pacientes, e na grande maioria dos casos é necessária a combinação de mais de uma modalidade terapêutica (Brasil, 2022b, WHO, 2022).

Os principais métodos terapêuticos envolvem a administração de fármacos (quimioterapia), radiação e em casos específicos cirurgia. A quimioterapia antineoplásica é uma forma de tratamento sistêmica que envolve a junção de um ou mais fármacos que atingem o funcionamento celular, principalmente o processo de mitose. Na radioterapia tem-se o uso de radiação ionizante de forma local, objetivando afetar o genoma celular induzindo apoptose. Apesar de considerados seguros, esses tratamentos que comumente são realizados em conjunto, afetam tecidos saudáveis aumentando os efeitos colaterais nocivos ao paciente (Araújo *et al.*, 2020; Silveira *et al.*, 2016).

Consequentemente, a busca por tratamentos específicos que apresentem boas taxas de sucesso contra o câncer, mas que apresentem efeitos adversos mínimos é de suma importância para que seja mantida a qualidade de vida do paciente e aumentem a efetividade de cura da doença. A terapia viral oncolítica tem sido amplamente discutida nas últimas décadas, principalmente em razão do surgimento de diversos quadros graves de câncer, que apresentaram redução após serem expostos a infecções virais, devido a interação entre vírus e sistema imune. Além disso, muitos estudos também avaliam a possibilidade do uso de vetores virais na terapia gênica, baseando-se na produção de antígenos, lise das células

neoplásicas e a ativação de células apresentadoras de antígenos (Cerullo *et al.*, 2018).

Desta forma, esta revisão discorre sobre o uso de agentes virais no tratamento do câncer, abordando os potenciais vírus oncolíticos e as suas interações com o organismo que contribuem para a terapia neoplásica, bem como a aplicação destes organismos como vetores na terapia gênica.

2 Métodos

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura. A seleção dos trabalhos utilizados foi realizada por meio de busca nos bancos de dados *Scielo (Scientific Electronic Library Online)*, *PubMed (mantido pela National Library of Medicine)*, *LILACS-BIREME (Base de dados da literatura Latino Americana, em Ciência da Saúde)*, *MEDLINE/Index Medicus (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)*, *Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde (OMS)*.

Foram incluídos estudos do ano de 2010 a 2023, selecionados através da combinação dos descritores vírus oncolíticos, câncer, terapia gênica e terapia oncolítica viral. Encontrou-se 41 trabalhos, englobando teses, dissertações, bulas, artigos originais e revisionais nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa que abordavam possíveis vírus utilizados na terapia e estudos com resultados de interações gênicas e imunes que culminou redução de neoplasias. Com critério de inclusão foram selecionados estudos que apresentavam aspectos de interação imunológica, molecular e celular, obtendo resultados ou traçaram um potencial vetor oncolítico, foram eliminados trabalhos publicados antecedentes ao ano de 2010.

3 Resultados e Discussão

3.1 Vírus oncolíticos

O primeiro relato de utilização de vírus oncolíticos em ensaios clínicos ocorreu em 1948, George T. Pack (1950) descreve o caso de uma mulher de 32 anos acometida por melanoma maligno com evolução para melanoma metastático que, após ser mordida por um cão foi submetida a aplicações de vacina antirrábica que culminaram no desaparecimento total da patologia. Tal caso, deu origem a experimentos na época em que, de 30 pacientes 8 tiveram relato de redução tumoral. A partir da observação de vários casos de redução de neoplasias ao longo do século, a comunidade científica atentou-se para possibilidade de

utilizar vírus para possivelmente tratar e curar o câncer (Bierman *et al.*, 1953; Buckner *et al.*, 2012; Challenor; Tucker, 2021).

Os vírus são patógenos intracelulares obrigatórios, que utilizam a maquinaria celular para se replicarem e continuar a invasão ao organismo. Vírus oncolíticos são geneticamente modificados para realizar a invasão e destruição apenas de células tumorais, através da correção gênica de determinados genes supressores de tumores ou estimulando e moldando o sistema imune antitumoral para que ele próprio reconheça e destrua essas células. Diversos vírus estão sendo considerados, testados e alguns obtiveram aprovação do FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos, ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no Brasil, EMA (*European Medicines Agency*) na Europa e PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) no Japão para uso em pacientes acometidos pela doença, porém não como monoterapia (Quadro 1) (Russel; Peng, 2018; ANVISA, 2022).

Quadro 1 – Principais vírus oncolíticos atualmente estudados para uso em tratamento de neoplasias, suas características, aplicações, ensaios clínicos já realizados e medicamentos aprovados

Vírus	Características	Aplicação Clínica	Descrição do estudo	Ensaio clínico registrado no ClinicalTrials.gov*	Medicamento já aprovado
Adenovírus	Material genético: DNA Família: Adenoviridae Tamanho: 70 a 90nm	Câncer de pulmão, gliomas, câncer de ovário, câncer de pâncreas.	Em fase de recrutamento de 60 pacientes com câncer ginecológico recorrente.	NCT05051696	Oncorine®
Vaccinia	Material genético: DNA Família: Poxviridae Tamanho: 70 a 100nm	Leucemia Mielóide Aguda, câncer avançado.	Estudo de fase I concluído em 2016 realizou testes em pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes ou refratários.	NCT01169584	Sem medicamento aprovado
Lentivírus (HIV)	Material genético: RNA Família: Retroviridae Tamanho: 80 a 100nm	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	Estudo em recrutamento para fase I 57 pacientes com grandes Linfomas de células B.	NCT05075603	Kymriah®
Herpes simplex	Material genético: DNA	Câncer de mama, adenocarcinoma de próstata, glioblastoma, câncer de pâncreas, melanoma.	Estudo em recrutamento de pacientes com melanoma em estágio III e IV para fase II do ensaio.	NCT04330430	Imlygic®

*O ClinicalTrials.gov é uma plataforma de informações sobre diversos estudos de variadas doenças. O banco de dados é produzido e mantido pela *National Library of Medicine* (NLM) e facilita o acesso a ensaios clínicos, a fase em que se encontram requisitos para participar do estudo, contato dos locais onde estão sendo realizados e os que já foram concluídos, os resultados encontrados.

A principal vantagem dessas novas tecnologias de terapia oncolítica é a alta especificidade que os vírus apresentam e a possibilidade de realizar um tratamento intracelular. Através de modificações no material genético excluem-se determinados genes virais que conferem ao vírus um tropismo por tecidos saudáveis e adicionam-se novos genes com diferentes funções em cada estudo a partir da escolha do vetor viral (Fukuhara; Ino; Todo, 2016). Genes excluídos desempenhavam funções

específicas de virulência que, ao serem excluídos do genoma viral original impedem que a infecção e ocorrência natural da doença aconteçam no paciente. Em contrapartida, os genes que são adicionados ao genoma viral aumentam o tropismo apenas por células neoplásicas, estimulam a resposta imune antitumoral e/ou induzem apoptose celular (Mondal *et al.*, 2020).

Apesar das vantagens descritas, ainda existem alguns de desafios para o alcance dessa nova tecnologia terapêutica como um tratamento eficaz e seguro contra neoplasias, dentre estes desafios destacam-se os tumores metastáticos que inviabilizam a injeção direta ao tumor e a chegada do vírus ao seu alvo, a inativação dos vírus pelo sistema imune antes de realizar a sua função, vírus com potência terapêutica insuficiente para serem usados como única terapia antineoplásica, e a disponibilidade de vírus fáceis de serem modificados com boa capacidade fusogênica e melhor distribuição nos tecidos neoplásicos (Cristi *et al.*, 2022).

3.2 Principais medicamentos já aprovados

3.2.1 Talimogene Laherparepve (T-vec)

O T-vec foi o primeiro medicamento viral oncolítico aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), seu nome comercial é IMLYGIC® e é produzido pela empresa Amgen Inc. através da tecnologia de DNA recombinante em células vero. É produzido a partir do vírus *herpes simplex* do tipo 1 (HSV-1) que apresenta diversas vantagens ao ser utilizado como vetor viral oncolítico, dentre elas replicação rápida, fácil modificação do seu genoma devido ao tamanho, diversidade de alvos neoplásicos e segurança, tendo em vista que, de acordo com a bula disponibilizada pelo fabricante, em casos de risco ao paciente é possível tratá-lo com antivirais (Aciclovir) de acordo com os sintomas, que normalmente não são graves (Ma; He; Wang, 2018).

O T-vec utiliza HSV-1 com deleções nos genes ICP34.5 e ICP47 responsáveis pela neurovirulência e inibição da apresentação de antígeno, respectivamente (Mondal *et al.*, 2020). O gene ICP34.5 é responsável por inibir atividade de defesa da própria célula, como a produção de proteína quinase dependente de RNA (PKR) que desencadeiam cascatas de sinalização impedindo a síntese proteica induzindo assim a apoptose contendo a replicação viral. O gene ICP47 por sua vez, é responsável por bloquear o transportador da apresentação de antígeno (TAP) impedindo o reconhecimento de células infectadas por linfócitos TCD8 (Conry *et al.*, 2018; Ferrucci *et al.*, 2021).

Desta forma, o gene ICP34.5 ao ser retirado do genoma viral, proporciona ao medicamento maior tropismo por células neoplásicas que inibem vias PKR e uma infecção abortiva em células normais, enquanto a exclusão do ICP47 garante que ocorra a apresentação de antígeno por moléculas MHC I aumentando a apresentação de antígenos tumorais, eliminação do vírus em casos de infecção em células normais e o reconhecimento pelos linfócitos TCD8, que tem um aumento em sua atividade pela inserção de duas cópias do gene responsável por produzir o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (Mondal *et al.*, 2020).

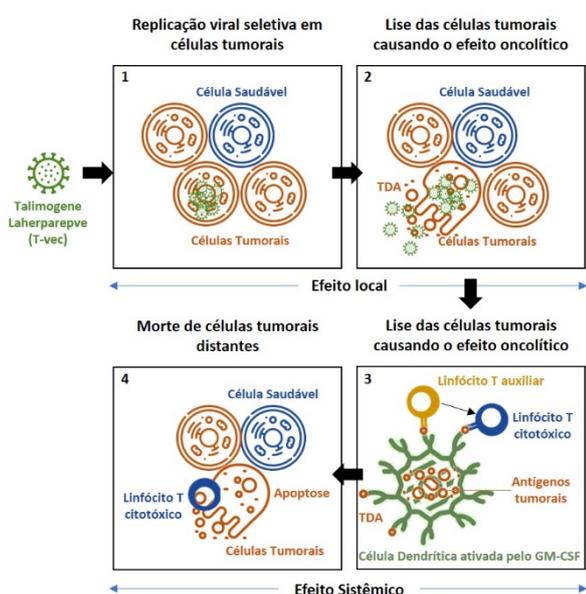


Figura 1 – Mecanismo de ação do T-Vec.

Fonte: Adaptado de Ferrucci *et al.*, 2021.

Legenda: 1- Invasão e replicação do vírus no interior da célula. 2- Lise celular liberando moléculas de GM-CSF e antígenos específicos do vírus. 3- Apresentação de antígenos pelas células dendríticas e estímulo dos GM-CSF aos linfócitos T. 4- Linfócito reconhecendo e causando apoptose das células tumorais.

O medicamento aprovado pelas organizações governamentais tem apenas um método de administração, injeção direta no tumor, em casos em que não seja palpável deve-se utilizar aparelho de ultrassom para direcionar a aplicação (Kaufman *et al.*, 2015). Uma vez administrado o T-vec se liga a receptores específicos superexpressos por células neoplásicas: o mediador de entrada de herpesvirus (HVEM) e nectinas, através dos quais conseguem invadir as células e dispersar seu material genético no citoplasma. O material genético é direcionado ao núcleo onde é feita a tradução dos genes realizando a síntese da glicoproteína GM-CSF e a replicação viral. Com a replicação a célula se rompe em determinado momento, liberando antígenos derivados de tumor (TDA) e moléculas de GM-CSF, que desempenham a função de ativar células dendríticas

responsáveis pela apresentação de antígenos e ativação de linfócitos TCD8 e TCD4. Através do estímulo, o linfócito reconhece e lisa outras células tumorais, fundindo a sua membrana e disseminando em seu citoplasma grânulos citoplasmáticos constituídos de proteínas específicas que levam a morte celular programada, e assim a redução tumoral (Ferrucci *et al.*, 2021).

3.2.2 Oncorine®

Oncorine® é um medicamento produzido pela empresa Shanghai Sunway Biotech a partir de um adenovírus humano recombinante de sorotipo 5 (AdV5), foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (CFDA) da China para tratamento de câncer (Liang, 2018). A administração é realizada através de injeção intratumoral ou intravenosa em paralelo a outras terapias, como quimioterapia, cisplatina e 5-fluorouracil, tais combinações revelaram resultados promissores em câncer de pulmão, fígado, pâncreas e derrame maligno e se mostraram mais eficientes que o tratamento apenas com quimioterapia (Wei *et al.* 2018).

O medicamento é modificado geneticamente a partir de deleções nos genes E3 e E1B, tais modificações aumentam a eficácia e segurança do AdV5. O produto do gene E1B-55k se liga a proteína pro-apoptótica p53, inativando-a e bloqueando a apoptose e necrose celular, enquanto, os produtos do gene E3 desempenham papéis importantes que impedem a resposta imune do hospedeiro contra o vírus. Portanto, ao infectar uma célula saudável, o AdV5 não conseguirá se replicar normalmente, pois suas defesas foram retiradas do seu genoma tornando o um alvo visível e facilmente de ser exterminado (Mondal *et al.*, 2020).

O AdV5 apresenta tropismo por células defeituosas de p53, geralmente células tumorais, o vírus insere seu material genético através de integrinas presentes na membrana plasmática. Ao inserir seu genoma no núcleo celular, ocorre a transcrição dos genes precoces, o primeiro a ser transcrito é a subunidade de E1, E1A, que tem como principal função forçar a célula a entrar em fase S tornando-a mais passível da replicação do DNA viral continuando a multiplicação do AdV5 e estimulando naturalmente o reconhecimento pelo sistema imune e consequentemente lise celular com liberação de antígenos específicos que aumentam e dispersam o ataque imunológico tumoral-específico, o mecanismo do medicamento não é completamente elucidado pela literatura (Wirth; Ylä-Herttua, 2014).

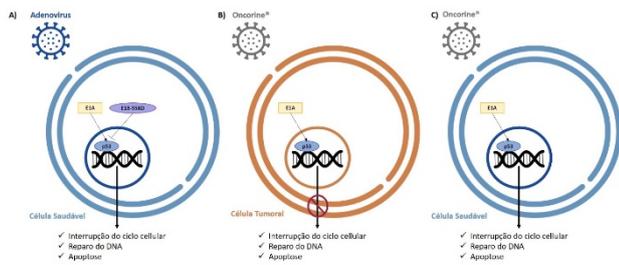


Figura 2 – Mecanismo de ação de Oncorine dependente da expressão de p53

Fonte: Adaptado de Wirth; Ylä-Herttuala, 2014.

Legenda: A) Em células normais, as proteínas precoces (E1A e E1B) são expressas após infecção com adenovírus e estão envolvidas com a replicação viral. As células respondem à expressão da proteína E1A estimulando a expressão de P53. A P53 é o produto de genes supressores de tumores e um importante regulador transcricional. A expressão de p53 resulta na interrupção do ciclo celular, no reparo de danos no DNA e indução de apoptose. Essas respostas impedem que o vírus se replique em células normais, porém a proteína E1B-55KD pode degradar a proteína P53 favorecendo a replicação viral. B) Comparado ao adenovírus selvagem, a capacidade de replicação do vírus de deleção E1B-55KD foi reduzida, ao mesmo tempo em que, após a deleção de E1B-55KD, o P53 não pôde ser efetivamente degradado. Portanto, Oncorine® não pode se replicar em células normais. C) Em células tumorais a falta de p53 não induz uma resposta celular, favorecendo a replicação do vírus recombinante, favorecendo a replicação seletiva de Oncorine®.

3.2.3 Kymriah®

Kymriah® é produzido pela *Tisagenlecleucel Novartis Biociências S.A.* e em fevereiro de 2022 foi aprovado pela ANVISA para terapia de pacientes pediátricos e adultos até 25 anos acometidos por LLA de células B (ANVISA, 2022). O medicamento utiliza a tecnologia de tratamento CAR-T (receptor de antígenos quiméricos-T), onde as próprias células do paciente são modificadas recebendo um transgene que codifica receptores de antígenos CAR, os linfócitos T autólogos com antígenos CAR expressos, reconhecem e lisam células com CD19 presente na membrana (Ali *et al.*, 2020).

Apesar de não ser um vírus oncolítico, o processo de modificação das células T do paciente é realizado por um vetor lentiviral HIV-1 inativado de terceira geração que apresenta defeito na replicação (Kymriah, 2021). As células do paciente são coletadas via leucaferese, criopreservadas até o laboratório responsável onde são purificadas e ativadas por meio de esferas revestidas por anticorpos e fatores de crescimento (IL-12). Os linfócitos são incubados junto com o vetor lentiviral, que se liga a célula introduzindo seu material genético (RNA) que é transcrito em DNA de forma reversa e se insere ao DNA celular de forma permanente, garantindo que a expressão continue também nas próximas gerações de células (Levine *et al.*, 2016).

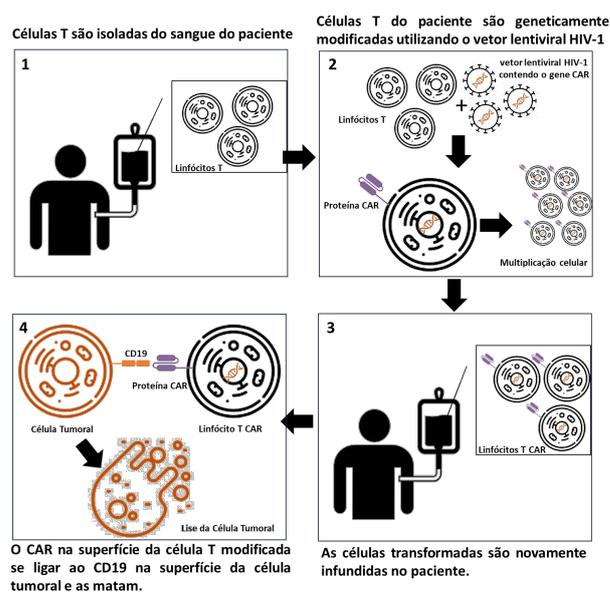


Figura 3 – Produção e aplicação do Kymriah®

Fonte: Adaptado de *Understanding Cancer Immunotherapy Research*, 2023.

Legenda: O Kymriah® é produzido a partir das próprias células T do paciente. 1) O sangue do paciente é coletado e os glóbulos brancos, incluindo as células T, são separados e o restante do sangue é devolvido ao paciente. 2) Essas células T são enviadas para um laboratório especializado, onde são geneticamente modificadas utilizando um vetor lentiviral HIV-1 autoinativado de terceira geração que apresenta defeito na replicação e que carrega o gene do receptor de antígeno quimérico (CAR). Ao inserir o gene nos linfócitos T eles passam a expressar o CAR em sua superfície, tornando-as linfócitos T CAR. Essas células modificadas são então multiplicadas para criar milhões delas. 3) As células modificadas são infundidas no sangue do paciente. 4) O CAR na superfície dessas células T modificadas pode se ligar a uma proteína chamada CD19, presente nas células tumorais. Quando ocorre essa ligação, as células T reconhecem e matam as células tumorais.

3.3 Desafios da monoterapia baseada em vírus oncolítico

A aplicação de vírus oncolíticos como uma alternativa de monoterapia no tratamento de cânceres tem sido explorada por muitos pesquisadores, porém essa abordagem ainda enfrenta muitos desafios. Apesar de esta terapia apresentar segurança satisfatória em estudos clínicos, os resultados de eficácia dos vírus oncolíticos no tratamento de tumores são variáveis e muitas vezes insatisfatórios (Lin *et al.*, 2023).

Muitos fatores estão associados à limitação da aplicabilidade de vírus oncolíticos como monoterapia, dos quais se pode citar, a presença de anticorpos neutralizantes, a interação com o microambiente tumoral supressivo e os mecanismos de resistência viral (Moaven *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2023). Além disso, à expressão de transgenes, que pode comprometer a capacidade de replicação dos vírus oncolíticos. Estes fatores limitam a replicação viral e a resposta imunológica induzida por esses vírus afetando sua eficácia terapêutica em longo prazo (Chen *et al.*, 2023).

Para superar os desafios citados, estratégias de combinação terapêutica têm sido exploradas. Por exemplo, a combinação de vírus oncolíticos com quimioterapia convencional, pode potencializar a atividade antitumoral agindo em diferentes vias e mitigando a resistência imunológica (Moaven *et al.*, 2021). Além disso, novas gerações de vírus oncolíticos estão sendo desenvolvidas com múltiplos transgenes imunoestimulantes, visando aumentar a eficácia terapêutica e a resposta imune antitumoral (Lin *et al.*, 2023).

3.4 Potencial oncolítico do SARS-CoV-2

Em 31 de dezembro de 2019 a OMS foi notificada acerca de vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Em pouco tempo descobriu-se que se tratava de uma nova cepa de coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que se o disseminou para o mundo em poucos meses. Em janeiro de 2021 foi publicada uma notícia de que um paciente de 61 anos, acometido por linfoma de Hodgkin em estágio III foi internado e iniciaram sintomas como falta de ar e chiado, característicos de infecção por SARS-CoV-2. Após quatro meses notou-se a redução na linfadenopatia paupável e através de exames de imagem verificou-se a redução do linfoma de Hodgkin, os médicos responsáveis acreditam que o paciente desenvolveu uma resposta imune antitumoral causada pela infecção por coronavírus 2 (Challenor, 2021). Com a evolução da pandemia e as milhões de infecções, surgiram diversos casos clínicos que indicavam o desenvolvimento de uma resposta imune antitumoral relacionada à infecção por Covid-19 que culminavam em redução de diversas neoplasias (Kandeel *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, envelopado e não segmentado. Através da proteína glicoproteína Spike o coronavírus se liga a receptores denominados enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), encontrados principalmente em células pulmonares, desencadeiam uma série de reações na membrana plasmática e resultam na invaginação do vírus, uma vez no citoplasma celular, ele libera seu material genético e inicia o processo de replicação utilizando a maquinaria celular. O principal meio de patogênese do SARS-CoV-2 é a desregulação de angiotensina 2 (AT2) devido ao uso do receptor ACE2, um aumento em AT2 aumenta a permeabilidade vascular e é um potente fator de lesão pulmonar, característica da forma mais grave da doença (Samudrala *et al.*, 2020).

Embora ainda não esteja completamente elucidado o papel do SARS-CoV-2 como vírus oncolítico, os diversos casos clínicos encontrados na literatura deixam claro que há possibilidade de regressão tumoral em infecções causadas por ele (Barkhordar *et al.*, 2022; Pasin *et al.*, 2020; Sousa *et al.*, 2022; Raishan *et al.*, 2019; Challenor *et al.*, 2021; Ottaiano *et al.*, 2021; Sollini *et al.*, 2021; Kandeel *et al.*, 2021).

Os principais mecanismos descritos nos relatos de casos supracitados foram resumidos em uma revisão da literatura. Um dos mecanismos observados está relacionado a ativação de células NK em resposta à infecção pelo vírus. Este evento foi observado em uma resolução espontânea de um microadenoma hipofisário durante uma infecção por covid-19, sugerindo uma sobreposição da resposta imunológica antiviral com a resposta antitumoral. Relatos de casos mostraram ainda, a remissão de linfoma de Hodgkin e redução de metástases após a ativação de células NK e linfócitos T induzidos pela infecção (Bounassar-Filho *et al.*, 2023).

Outro mecanismo proposto envolve o mimetismo molecular, onde as proteínas do SARS-CoV-2 desencadeiam uma resposta imunológica semelhante à de células tumorais devido a expressão de antígenos semelhantes. Além disso, a entrada viral através de receptores ACE2/NRP-1 parece poder levar à destruição de células cancerígenas, como observado em pacientes com câncer colorretal metastático. Outra possível via oncolítica envolve a regulação negativa de células NK através da expressão de moléculas inibitórias após infecção por SARS-CoV-2 através do receptor ACE2, especialmente em malignidades hematológicas como os linfomas NK. Nessas condições, as células cancerígenas desenvolvem mecanismos de evasão imunológica, incluindo a expressão de moléculas inibitórias. Em um caso de remissão de linfoma NK, o SARS-CoV-2 infectou tanto células NK saudáveis quanto neoplásicas, induzindo a expressão abundante do receptor inibitório NKG2A. Isso resultou na exaustão das células NK, reduzindo sua atividade citotóxica e até mesmo induzindo apoptose (Bounassar-Filho *et al.*, 2023).

Outro trabalho recente demonstrou aplicações oncolíticas de componentes virais do SARS-CoV-2. Este estudo demonstrou que a adição do domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2 ao vírus oncolítico VSV-Δ51 resultou em uma melhoria significativa na replicação viral e na toxicidade em células cancerígenas. Apesar de serem necessários mais estudos para compreender os mecanismos moleculares e imunológicos envolvidos e avaliar a segurança e eficácia clínica

dessa estratégia, os resultados sugerem um potencial promissor para o VSV- Δ 51-RBD como uma terapia viral oncolítica (Alkayyal *et al.*, 2023).

Deve-se considerar a grande capacidade do coronavírus de gerar formas graves da doença, e avaliar como seriam realizadas modificações para reduzir os riscos para o paciente, sendo este um enorme desafio, uma vez que, o principal meio envolvido na forma grave, está diretamente relacionado à sua porta de entrada na célula, receptores ACE2, e a cascata de citocinas geradas no decorrer da doença. Entretanto, devido ao seu potencial oncolítico natural, estudos têm demonstrado a necessidade de aprofundar os conhecimentos

acerca da viabilidade da aplicação do SARS-CoV-2 na terapia de tumores (Al Agha; Al Garalleh, 2024).

4 Conclusão

A terapia viral oncolítica expande a visão da sociedade científica acerca das novas opções de tratamento de neoplasias, e a aprovação de diversos medicamentos com essa tecnologia representam um grande passo da humanidade em direção a possível cura do câncer. Além da disponibilidade no mercado atual, ainda existem múltiplos desafios para que essa tecnologia seja utilizada como monoterapia, entretanto, outros vetores virais oncolíticos estão constantemente em estudo e apresentam resultados promissores em suas fases atuais.

5 Referências

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE N° 560, de 18 de fevereiro de 2022**, Defere petição de registro de produto de terapia avançada da empresa Novartis Biociências S.A. denominado Kymriah. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de fev. de 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-560-de-18-de-fevereiro-de-2022-382329255>

AL AGHA, Afnan; AL GARALLEH, Hakim. Oncolysis by SARS-CoV-2: modeling and analysis. **AIMS Mathematics**, v. 9, n. 3, p. 7212-7252, 2024. Disponível em: <https://www.aimspress.com/article/doi/10.3934/math.2024351>

ALI, S.; KJEKEN, R.; NIEDERLAENDER, C.; MARKEY, G.; SAUNDERS, T. S.; OPSATA, M.; MOLTU, K.; BREMNES, B.; ... PIGNATTI, F. The European medicines agency review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. **The oncologist**, v.25, n.2, p.e321-e327, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043764/>

ALKAYYAL, Almohanad A et al. SARS-CoV-2 RBD protein enhances the oncolytic activity of the vesicular stomatitis virus. **Frontiers in immunology** v.14 1082191, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9927213/pdf/fimmu-14-1082191.pdf>

ARAÚJO, D. F. B.; CAVALCANTI, I. D. L.; LARRAZABAL-HADJ-IDRIS, B. R.; PERES, A. L. Análise de toxicidade hematológica e bioquímica da quimioterapia em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.56, 2020. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442020000100421&script=sci_arttext&tlng=pt

BARKHORDAR, M.; ROSTAMI, F. T.; YAGHMAIE, M.; ABBASZADEH, M.; CHAHARDOULI, B.; MOUSAVI, S. A. Spontaneous Complete Remission of Acute Myeloid Leukemia in the Absence of Disease-Modifying Therapy following Severe Pulmonary Involvement by Coronavirus Infectious Disease-19. **Case reports in hematology** v. 2022 2603607, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8777391/>

BIERMAN, H. R.; CRILE, D. M.; DOD, K. S.; KELLY, K. H.; PETRAKIS, N. L.; WHITE, L. P.; SHIMKIN, M. B. Remissions

in leukemia of childhood following acute infectious disease: staphylococcus and streptococcus, varicella, and feline panleukopenia. **Cancer**, Cleveland, v. 6, n. 3, p. 591-605, 1953. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13042782/>

BOUNASSAR-FILHO, J. P.; BOECKLER-TRONCOSO, L.; CAJIGAS-GONZALEZ, J.; ZAVALA-CERNA, M. G. SARS-CoV-2 as an Oncolytic Virus Following Reactivation of the Immune System: A Review. **International journal of molecular sciences**, v. 24 n. 3, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9916917/pdf/ijms-24-02326.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é câncer?** Instituto Nacional de Câncer – INCA. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento do câncer.** Instituto Nacional de Câncer – INCA. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/tratamento>.

BUCKNER, T. W.; DUNPHY, C.; FEDORIW, Y. D.; VAN DEVENTER, H. W.; FOSTER, M. C.; RICHARDS, K. L. Complete spontaneous remission of diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus after concurrent infections. **Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.**, v. 12, p. 455-458, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23025990/>

CERULLO, V.; CAPASSO, C.; VAHA-KOSKELA, M.; Hemminki, O., & Hemminki, A. . Cancer-targeted oncolytic adenoviruses for modulation of the immune system. **Current Cancer Drug Targets**, v.18, n.2, p.124-138, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464762/>

CHALLENGOR, S., TUCKER, D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. **Haematology**, v. 192, p. 415. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386647/>

CHALLENGOR, Sarah; TUCKER, David. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. **Br J Haematol**, v.192, n.3, p.415, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386647/>

CHEN L, et al. Oncolytic virotherapy in cancer treatment: challenges and optimization prospects. **Front Immunol**. v.15,

- n.14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1308890>.
- CONRY, R. M.; WESTBROOK, B.; MCKEE, S.; NORWOOD, T. G. Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 14, n. 4, p. 839-846, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420123/>
- CRISTI, F.; GUTIÉRREZ, T.; HITT, M. M.; SHMULEVITZ, M. Genetic Modifications That Expand Oncolytic Virus Potency. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, p. 831091, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8826539/>
- FERRUCCI, P. F.; PALA, L.; CONFORTI, F.; COCOROCCHIO, E. Talimogene laherparepvec (T-VEC): an intralosomal cancer immunotherapy for advanced melanoma. **Cancers**, v. 13, n. 6, p. 1383, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003308/>
- FUKUHARA, Hiroshi; INO, Yasushi; TODO, Tomoki. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. **Cancer science**, v.107, n.10, p.1373-1379, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486853/>
- KANDEEL, Eman Z. et al. Could COVID-19 induce remission of acute leukemia? **Hematology**, v.26, n.1, p.870-873, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34719343/>
- KAUFMAN, Howard L.; KOHLHAPP, Frederick J.; ZLOZA, Andrew. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. **Nature reviews Drug discovery**, v. 14, n. 9, p. 642-662, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323545/>
- KYMRIAH [informação de prescrição]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2021.
- LEVINE, Bruce L. et al. Global manufacturing of CAR T cell therapy. **Molecular Therapy-Methods & Clinical Development**, v.4, p.92-101, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344995/>
- LIANG, Min. Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China. **Current cancer drug targets**, v.18, n.2, p.171-176, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189159/>
- LIN, D., SHEN, Y. & LIANG, T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. **Sig Transduct Target Ther** v.8, n.156, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>.
- MA, Wenqing; HE, Hongbin; WANG, Hongmei. Oncolytic herpes simplex virus and immunotherapy. **BMC immunology**, v.19, n.1, p.1-11, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563466/>
- MOAVEN O, et al. Evolving Role of Oncolytic Virotherapy: Challenges and Prospects in Clinical Practice. **JCO Precis Oncol**. v.24, n.5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/PO.20.00395>.
- MONDAL, M.; GUO, J.; HE, P.; ZHOU, D. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 16, n. 10, p. 2389-2402, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078405/>
- OTTAIANO, Alessandro *et al.* Unexpected tumor reduction in metastatic colorectal cancer patients during SARS-Cov-2 infection. **Therapeutic advances in medical oncology** v.13, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8107669/>
- PASIN, Federico et al. Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma. **Acta bio-medica: Atenei Parmensis** v. 91 n.3, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716983/>
- RAISHAN, Salah et al. Resolution of pituitary microadenoma after coronavirus disease 2019: a case report. **Journal of medical case reports** v.15,1 p.544, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8559425/>
- RUSSELL, Luke; PENG, Kah-Whye. The emerging role of oncolytic virus therapy against cancer. **Chinese clinical oncology**, v. 7, n. 2, p. 16, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764161/>
- SAMUDRALA, Pavan Kumar et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European journal of pharmacology**, v. 883, p.173375, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366121/>
- SILVEIRA, Caroline Freitas et al. Qualidade de vida e toxicidade por radiação em pacientes com câncer ginecológico e mama. **Escola Anna Nery**, v. 20, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/3fcRCQWVFS3z4XCq39MJqzh/?lang=pt&format=pdf>
- SOLLINI, Martina et al. "Complete remission of follicular lymphoma after SARS-CoV-2 infection: from the "flare phenomenon" to the "abscopal effect"." **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 48, n.8, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913037/>
- SOUSA, Luana Guimaraes de et al. "Spontaneous tumor regression following COVID-19 vaccination." **Journal for immunotherapy of cancer**, v.10, n.3, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8896046/>
- UNDERSTANDING CANCER IMMUNOTHERAPY RESEARCH. **Tisagenlecleucel** (Kymriah). 2023. Disponível em: <https://www.ucir.org/immunotherapy-drugs/tisagenlecleucel>
- WEI D, Xu J, LIU XY, CHEN ZN, BIAN H. Fighting Cancer with Viruses: Oncolytic Virus Therapy in China. **Hum Gene Ther.**, v. 29, n. 2, p. 151-159, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284308/>
- WIRTH, T.; YLÄ-HERTTUALA, S. Gene Therapy Used in Cancer Treatment. **Biomedicines**, v. 2, n. 2, p. 149-162, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189159/>.
- WIRTH, Thomas; PARKER, Nigel; YLÄ-HERTTUALA, Seppo. History of gene therapy. **Gene**, v. 525, n. 2, p. 162-169, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23618815/>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cancer. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.