

## **Imunoviroterapia oncolítica com Herpesvírus Simplex tipo I em tumores cerebrais malignos**

### **Oncolytic immunovirotherapy with Herpesvirus Simplex type I in cerebral malignancies**

DOI:10.34119/bjhrv6n1-277

Recebimento dos originais: 17/01/2023

Aceitação para publicação: 14/02/2023

#### **Lenín Patricio Maldonado Guamarrigra**

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: lennin.maldonad@gmail.com

#### **Cristian Carlos Ramirez Portilla**

Mestre em Aconselhamento Genético pela Universidad de Ciencias Médicas de la Habana

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: cristian.ramirez@ucacue.edu.ec

#### **José David Andrade Villalta**

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: david.andrade.v@gmail.com

#### **Homero Abel Chacho Aucay**

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: homeroabelchacho@gmail.com

#### **RESUMO**

Os ensaios pré-clínicos e clínicos com vírus oncolíticos para o tratamento de tumores sólidos difíceis de gerir, tais como tumores cerebrais, provaram ser melhores do que os tratamentos convencionais. Especialmente para o glioblastoma (GB), um tumor cerebral com prognóstico e tratamento sombrios, são investigadas diferentes variantes do herpesvirus simplex tipo I e utilizadas para melhorar a sobrevivência a longo prazo. Objectivo: descrever a imunoviroterapia oncolítica com vírus do herpesvírus simplex tipo 1 como um agente imunitário e perturbador lítico em tumores cerebrais malignos. Método: a investigação é uma revisão abrangente dos artigos publicados entre 2013 e 2022, utilizando a estratégia PICO que integrou a questão da investigação. A pesquisa de informação foi realizada a partir de fontes de dados Pubmed e ScienceDirect, utilizando descritores e os operadores Booleanos AND e OR. Resultados: O vírus Herpes simplex tipo I confere particularidades cognatas para a matança de células cancerosas e cria imunidade inata e adaptativa contra células tumorais em cancros cerebrais em crianças e adultos.

**Palavras-chave:** Glioma, Herpesvirus 1, HSV-1, Neoplasmas Cerebral, Viroterapia Oncolítica.

## ABSTRACT

Preclinical and clinical trials with oncolytic viruses for the treatment of difficult-to-manage solid tumours, such as brain tumours, have proved better than conventional treatments. Particularly for glioblastoma (GB), a brain tumour with poor prognosis and treatment, different variants of herpesvirus simplex type I are investigated and used to improve long-term survival. Objective: to describe oncolytic immunovirotherapy with herpesvirus simplex virus type 1 as an immune and lytic disruptive agent in brain malignancies. Method: the research is a comprehensive review of articles published between 2013 and 2022, using the PICO strategy that integrated the research question. The search for information was performed from Pubmed and ScienceDirect data sources, using descriptors and the Boolean operators AND and OR. Results: Herpes simplex virus type I confers cognate particularities for cancer cell killing and creates innate and adaptive immunity against tumour cells in childhood and adult brain cancers.

**Keywords:** Glioma, Herpesvirus 1, HSV-1, Brain Neoplasms, Oncolytic Virotherapy.

## 1 INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços nas abordagens terapêuticas como a ressecção cirúrgica e a quimiorradiação, as neoplasias cerebrais malignas continuam a ser um risco significativo de morbidade e mortalidade em crianças e adultos (Bernstock et al., 2021). As opções terapêuticas melhoraram nos últimos anos, contudo, na maioria dos casos, são decepcionantes, com sequelas neurológicas significativas (Suryawanshi & Schulze, 2021). Até 2020, de acordo com números globais, o cancro tornar-se-á a principal causa de morte (Organización Mundial de la Salud, 2020). A sua associação com tumores primários, e em particular com tumores do sistema nervoso central (SNC), representa 2% dos casos, 44% dos quais são diagnosticados como tumores malignos do cérebro (Contreras, 2017). Embora o sucesso da terapia imunitária para outros tumores sólidos tenha suscitado interesse na utilização de terapias semelhantes para tumores cerebrais, existem ainda várias limitações para se conseguir um tratamento permanente ou de precisão para a heterogeneidade dos tumores (Goradel et al., 2021; Hanahan, 2022; Watanabe et al., 2020). Das actuais modalidades terapêuticas imunológicas, o uso de vírus do herpes simples oncolítico (oHSV) é um tratamento útil para tumores difíceis de gerir. A sua utilização em modelos pré-clínicos e clínicos em diferentes fases tem produzido resultados excepcionais (Shi et al., 2020).

Em primeiro lugar, a utilização de um oHSV tira partido da função neurotrópica inerente do vírus do herpes simplex (HSV), que favorece a infecção selectiva para tumores cerebrais, diminuindo a possibilidade de infecções noutras regiões do corpo, para além da eliminação do

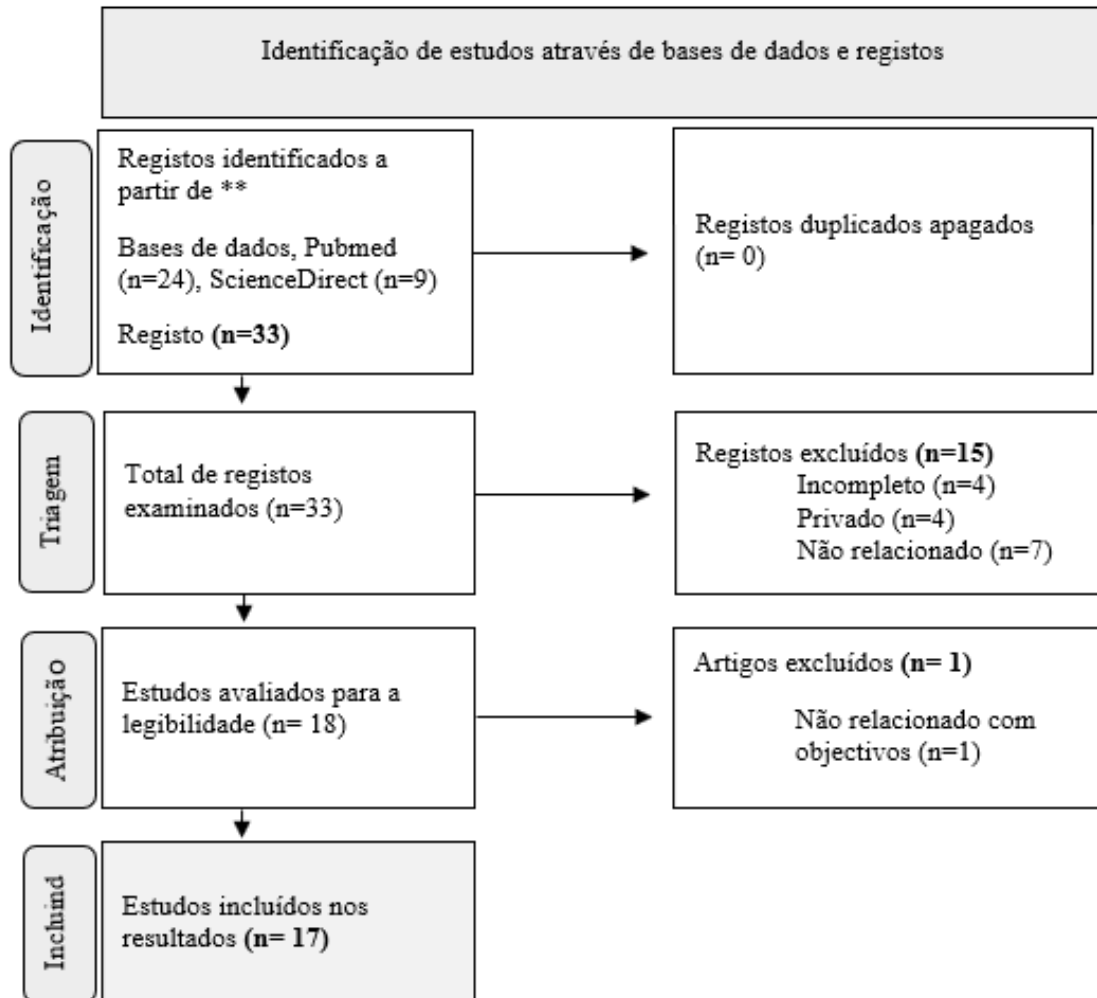
gene  $\gamma$ 134.5 que é necessário para que o HSV infecte células normais, melhorando a orientação do tratamento e minimizando os efeitos para as células não tumorais (Rius-Rocabert et al., 2020). O objectivo deste estudo é descrever a imunoviroterapia oncolítica com herpesvirus simplex tipo I como um agente imunitário e perturbador lítico em neoplasias malignas do cérebro.

## 2 MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de informação em Pubmed e ScienceDirect, documentando a estratégia de pesquisa tal como termos de pesquisa e o número de artigos descritos no PRISMA (Figura 1).

As palavras-chave utilizadas foram revistas nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCs) e no Título de Assuntos Médicos (MESH), sendo de fiabilidade "Viroterapia Oncolítica", "Herpesvirus 1", "HSV-1", "Neoplasias Cerebral", "glioma", e utilizando operadores booleanos como "AND", "OR", foi efectuada uma pesquisa precisa e guiada para recolher a informação para o estudo. Para a elaboração dos resultados, foram obtidos 33 registos, dos quais 17 artigos foram analisados com base nos objectivos e critérios estabelecidos para este estudo.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de recogida de datos



\*\* A informação recolhida cobre as datas de 02 de Agosto de 2013 a 28 de Agosto de 2022.  
Fonte: Preparado pelos autores, 2022.

### 3 MECANISMO DE ACTIVIDADE ANTITUMORAL DO HERPESVÍRUS SIMPLEX TIPO 1 (HSV-1)

#### 3.1 REPLICAÇÃO EM CÉLULAS TUMORAIS

HSV-1, um vírus de ADN de dupla cadeia, contém um grande genoma de 152 kb, tornando-o um candidato ideal para a manipulação genética (Foreman et al., 2017). A selectividade contra as células tumorais do cérebro e a segurança terapêutica são objectivos que sustentam a sua eficácia (Jahan et al., 2021). Quando o vírus entra no local de replicação viral no núcleo celular, não causa mutagenese e a infecção pode ser controlada com antivirais, tais como o aciclovir (Aldrak et al., 2021).

Os genes de vírus, impróprios para o alvo terapêutico e, portanto, eliminados ou suprimidos, são  $\gamma$ 34.5, UL39 e  $\alpha$ 47, envolvidos na codificação de proteínas, capacidades de evasão antivírica e replicação viral (Aldrak et al., 2021). O gene comumente eliminado  $\gamma$ 34.5 codifica a proteína ICP34.5, o que permite ao vírus escapar à resposta de paragem da síntese

proteica para que se possa espalhar sem problemas. Isto ocorre com o HSV-1 do tipo selvagem (WT), no entanto, no HSV-1 modificado, ambas as cópias deste gene são eliminadas (Hong et al., 2022).

A inativação do gene UL39, no caso da variante oHSV G207, que codifica a proteína ICP6, favorece a restrição da replicação viral apenas para a divisão de células e não para as células pós-mitóticas (Aldrak et al., 2021). ICP6, um ribonucleótido redutor, converte os ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos, um processo essencial para a replicação do ADN do vírus (Hong et al., 2022). Finalmente, o mecanismo do HSV-1 WT para escapar ao sistema imunitário ocorre através da desregulação da expressão do gene MHC classe I, causada pela ligação da proteína viral ICP47 codificada por  $\alpha 47$  ao transportador ligado à apresentação do antígeno, inibindo o transportador do peptídeo antigénico ao nível do retículo endoplasmático e gerando secundariamente um bloqueio da carga da molécula MHC classe I e subsequente apresentação na superfície da célula hospedeira (Aldrak et al., 2021). A resposta imune atenuada em conjunto com a inativação das células CD8 T para o reconhecimento antigénico aumenta a capacidade de sobrevivência do vírus (Aldrak et al., 2021).

### 3.2 INDUÇÃO DA ACTIVIDADE IMUNITÁRIA INATA

A imunoterapia tem sido de grande interesse e exploração no tratamento do cancro, entre os seus destaques estão as células T quiméricas receptoras de antígenos conhecidas como células CAR-T e a imunoviroterapia oncolítica (Chalise et al., 2022). O mecanismo que envolve o sistema imunitário inato ocorre através da activação de células T, células assassinas naturais (NK) e células dendríticas (DC) (Aldrak et al., 2021). O seu efeito segue-se a uma infecção selectiva das células tumorais induzida por oHSV e pode também anular o microambiente supressivo da massa tumoral, desenvolvendo actividade antiviral em conjunto com actividade antitumoral (Aldrak et al., 2021).

O processo ocorre em quatro etapas. Primeiro, uma vez que o oHSV infecta e se reproduz dentro das células tumorais, causa lise e uma resposta conhecida como morte celular imunogénica, que ocorre através da activação de vias de sinalização de perigo e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) (Hemminki et al., 2020; Lemos de Matos et al., 2020). Em segundo lugar, esta resposta induzida por DAMP, compreendendo a libertação de ATP e proteína B1 do grupo de alta mobilidade (HMGB1), libertada pelas células tumorais moribundas, juntamente com a expressão da proteína de calreticulina na superfície celular, leva ao recrutamento de várias DC imaturas que, à medida que se infiltram no tecido neoplásico, adquirem capacidades celulares maduras (Aldrak et al., 2021). Em terceiro lugar, as alterações

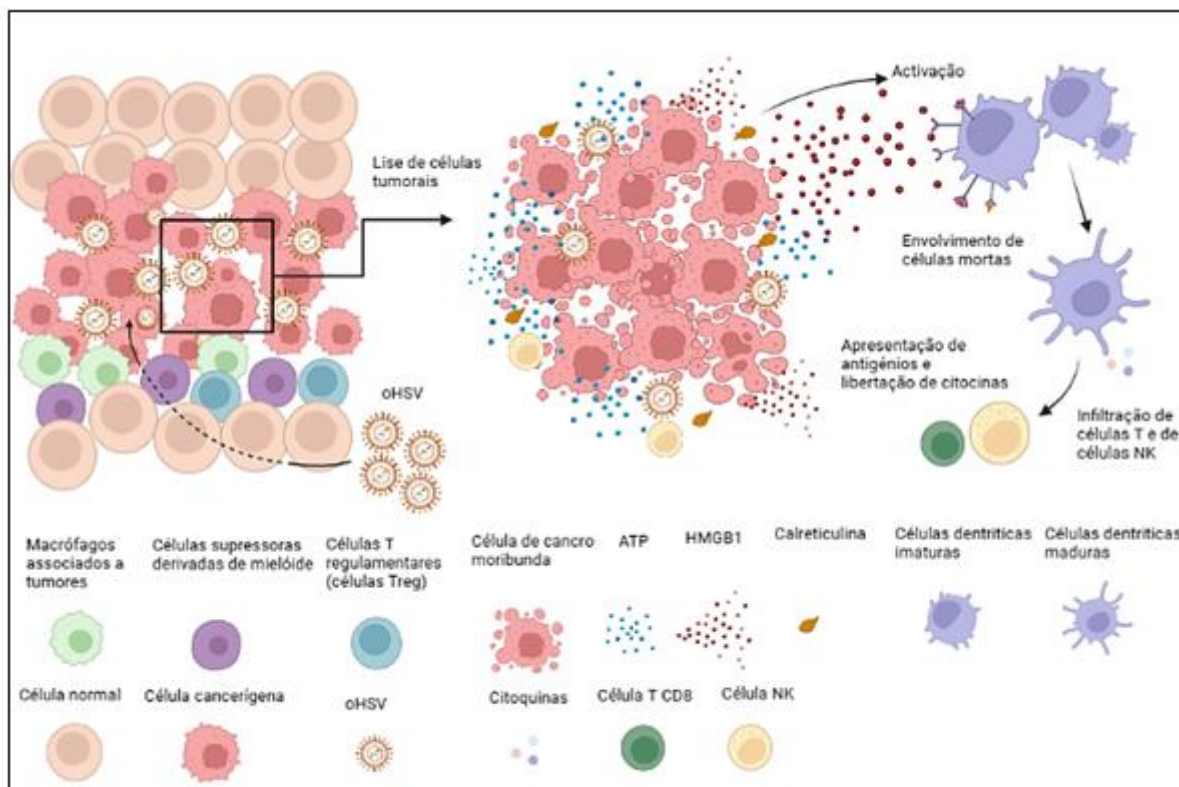
que ocorrem são detectadas por macrófagos e DC locais, resultando no envolvimento de tumores e lise, convertendo o material residual em antígenos tumorais (Aldrak et al., 2021). A quarta etapa integra a função de apresentação destes antígenos às células CD8 e NK T, levando à oncolise imunológica (Lemos de Matos et al., 2020). A actividade do sistema imunitário inato é descrita em **(Figura 2)**.

### 3.3 INDUÇÃO DA ACTIVIDADE IMUNITÁRIA ADAPTATIVA

A resposta imunitária adaptativa ocorre através da activação de células T, graças à imunidade inata e à apresentação de antígeno favorecida pelas moléculas MHC classe I (Glorioso et al., 2021). As células CD8 T produzem a sua expansão clonal em gânglios linfáticos e baço, migrando subsequentemente para locais de inflamação guiados por quimiocinas (Aldrak et al., 2021). Como o microambiente tumoral é imunossupressor ao tráfico de células imunitárias, o efeito da viroterapia oncolítica (VO) favorece a sua infiltração (Uche et al., 2021).

O microambiente tumoral, ao desenvolver a evasão imunológica, pode ser superado pela viroterapia quando instigado pela presença de actividade viral nas células cancerosas (Feola et al., 2022). A imunidade adaptativa desenvolve a memória imunológica, através da qual os antígenos anteriormente expostos são re-reconhecidos e a resposta induzida pelas células T CD8 que permanecem na vigilância específica dos tumores pode ser muito maior (Aldrak et al., 2021).

Figura 2: Mecanismo de indução de imunidade contra antígenos tumorais



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022. A complexa interação entre o microambiente do tumor imunossupressor é geralmente regulada por células tais como macrófagos associados a tumores, células supressoras derivadas de mielóides e células T reguladoras, que protegem a massa das terapias químicas (J. Ma et al., 2021). Quando um oHSV entra na célula cancerígena, deposita o seu material genético, desencadeando uma resposta em cadeia molecular entre o sistema imunitário e a patogénese do HSV (Aldrak et al., 2021). Os viriões libertados infectam as células e o campo de detritos expostos ao antígeno das células cancerosas lisadas, resultando na morte imunogénica das células, libertando uma grande quantidade de calreticulina, ATP e HMGB1 (Hemminki et al., 2020).

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os oHSVs utilizados no tratamento de diferentes tumores cerebrais apoiam a gestão da maioria dos GB, que tem características agressivas e é a forma mais comum de tumor cerebral maligno primário (Aldrak et al., 2021). O **(Quadro 1)** resume as variantes de oHSV mais utilizadas, a sua modificação genética e as linhas celulares das neoplasias cerebrais que foram testadas.

Quadro 1. Variantes Oncolíticas baseadas no HSV-1 utilizadas para o tratamento de malignidades cerebrais.

		<b>Variante oHSV</b>	<b>Modificação genética</b>	<b>Linhas celulares</b>
<b>1</b>	(Alayo et al., 2020; Nakashima et al., 2015)	rQNestin34.5	Supressão diploide de $\gamma$ 134.5, supressão da UL39 mais adição de $\gamma$ 34.5 inserido no locus suprimido da UL39.	U251 GBM30 U87 $\Delta$ EGFR BT145 Outras variantes.
<b>2</b>	(Aldrak et al., 2021; Saha et al., 2018)	G47 $\Delta$ -mIL12	Eliminação diploide de $\gamma$ 134.5, eliminação de $\alpha$ 47, IL-12 fusion transgene.	005 GSC
<b>3</b>	(Friedman et al., 2018; Markert et al., 2014)	G207	Eliminação diploide do gene $\gamma$ 134.5, inativação do gene UL39.	D456 X21415 BT-44 D283 Outras variantes.
<b>4</b>	(Friedman et al., 2018; Markert et al., 2014)	M002	Eliminação diploide do gene $\gamma$ 134.5, expressão IL-12.	D456 X21415 BT-44 D283 Outras variantes.
<b>5</b>	(Fukuhara et al., 2021)	T-hTERT	Derivado de G47 $\Delta$ onde o promotor hTERT regula o gene ICP6.	OS-RC-2 DU145 U87MG
<b>6</b>	(Todo, Ino, et al., 2022; Todo, Ito, et al., 2022)	G47 $\Delta$	Supressão diploid de $\gamma$ 34.5, inativação da UL39, supressão de $\alpha$ 47.	GB residual/recorrente

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

RqNestin34.5, é uma variante de oHSV com eliminação diplóide dos genes  $\gamma$ 34.5 mais uma eliminação do gene UL39 com adição no seu locus de uma cópia de  $\gamma$ 34.5 sob o controlo do promotor do nestin (Aldrak et al., 2021). Em modelos animais pré-clínicos, demonstrou a sua eficácia como tratamento para a GB (Alayo et al., 2020; Meisen et al., 2015; Nakashima et al., 2015, p. 6; Okemoto et al., 2013). Em 2015, Nakashima et al. (Nakashima et al., 2015) estudaram o oHSV rQNestin34.5 e rHSVQ1, indicando que ao inibirem por meios farmacológicos como o ácido valpróico (VPA) ou tubacina a deacetylase 6 (HDAC6), responsável pelo aparelho microtubular e necessário para os processos autofágicos como mecanismo de defesa, aumentam a replicação do VO, aumentando o transporte do vírus para o núcleo celular de preferência pela via endossômica (Nakashima et al., 2015). Okemoto et al. (Okemoto et al., 2013) relatou que a combinação do rQNestin34,5 com AVP aumenta a fosforilação/ativação da via STAT3, um regulador da transformação mesenquimal dos gliomas malignos, aumentando a replicação viral ao reduzir a sinalização de interferão nas células infectadas. Num estudo de Meisen et al. (Meisen et al., 2015), ratos com células de glioma derivadas de glioma intracraniano infectados com microglia/macrófagos foram tratados com TNF $\alpha$ -bloqueio de anticorpos mais um oHSV (rHSVQ1, rHSVQ1-Luciferase e rQNestin34,5).



Este tratamento aumentou a infiltração de macrófagos 7,9 vezes como resposta imunitária inata, melhorando a replicação viral e aumentando a sobrevivência animal (Meisen et al., 2015).

Alayo et al. (Alayo et al., 2020) demonstraram que nos modelos de GB do rato, a sobreexpressão da nectina-1 permitiu uma maior infecciosidade VO, utilizando o rQNestin34,5 entre os seus oHSVs, concluindo que se consegue uma maior infiltração das células T CD8.

Outra variante do oHSV é G47 $\Delta$ -mIL12, um VO com eliminação diplóide do gene  $\gamma$ 134.5, eliminação de  $\alpha$ 47 e inserção do transgene IL-12, que demonstrou eficácia como tratamento pré-clínico para tumores neurológicos (Aldrak et al., 2021). Após o procedimento terapêutico com G47 $\Delta$ -mIL12, 77% dos ratos portadores da variante 005 GSC foram curados promovendo a proliferação de células NK e T, reduzindo o tamanho do tumor e causando uma infiltração intratumoral significativa, contudo, foi necessário combinar o tratamento com dois inibidores de pontos de controlo como o anti-PD-1 e o anti-CTLA-4 que regulam e inibem negativamente as células T, respectivamente (Aldrak et al., 2021; Saha et al., 2018). Além disso, a protecção imunológica da memória induzida pós-tratamento esteve presente até seis meses após o início da terapia.

Estudos com as variantes G207 e M002, ou HSVs com supressões diplóides do gene  $\gamma$ 134.5 e incluindo uma inactivação da UL39 para G207, demonstraram eficácia no tratamento de tumores cerebrais em crianças e adultos (Aldrak et al., 2021). Em 2018, Friedman et al. (Friedman et al., 2018) estudou a sensibilidade com o xenoenogato de tumores cerebrais pediátricos e GB adultos, descobrindo que a nectina-1, uma molécula de adesão à superfície celular, regula a passagem do HSV para a célula, sendo mais abundante em tumores cerebrais pediátricos, tais como tumores embrionários e gliais. Os resultados concluíram que houve 74 vezes e 14 vezes mais sensibilidade ao tratamento com M002 e 16 vezes e 6 vezes mais sensibilidade ao G207 em comparação com a GB respectivamente. Sabe-se agora que os GB humanos com expressão <20% de nectina-1 são menos sensíveis ao efeito terapêutico de um oHSV (Friedman et al., 2018).

Na inoculação cerebelar do G207 numa estirpe imunocompetente de rato, foi capaz de atingir o meduloblastoma murino, aumentando a sobrevivência mediana (Bernstock et al., 2020). Dois estudos clínicos fase I em adultos com tumores supratentoriais malignos recorrentes demonstraram a eficácia do G207 intratumoral em conjunto com radioterapia adjuvante, o que poderia aumentar a sobrevivência mediana após a inoculação em 3 a 7,5 meses (Markert et al., 2009, 2014).

Estudos pré-clínicos com G47 $\Delta$  uma terceira geração de oHSV, feita com eliminação diplóide de  $\gamma$ 134.5, inactivação da UL39 e eliminação de  $\alpha$ 47, demonstraram a sua maior

capacidade de replicação e segurança contra as células tumorais (Aldrak et al., 2021). Fukuhara et al. (Fukuhara et al., 2021). tomou o G47 $\Delta$  como espinha dorsal para montar um potente mas seguro OV, utilizando um sistema cromossômico bacteriano artificial que regula a expressão do gene ICP6, o que, especificamente, ao restaurá-lo utilizando o promotor hTERT (expresso em níveis elevados em células tumorais), resulta numa melhor capacidade de replicação selectiva e facilita a infecção por qualquer tumor independentemente da sua taxa de crescimento. O oHSV resultante é conhecido como T-hTERT, utilizado para tumores de crescimento lento como o DII45 ou tumores de crescimento rápido como o U87MG (Fukuhara et al., 2021). O problema geral da mutação tripla é a inactivação do ICP6, que restringe a actividade para o tratamento de tumores de crescimento rápido necessários para atingir alvos terapêuticos em diferentes linhas celulares (Fukuhara et al., 2021).

T-hTERT, causou uma inibição significativa do tamanho dos tumores enxertados, com as espécies de ratos a sobreviverem e a permanecerem saudáveis durante até três semanas após o tratamento (Fukuhara et al., 2021). Em dois estudos da fase II utilizando G47 $\Delta$  em doentes com GB residuais/recorrentes, os espécimes histológicos e as provas de ressonância magnética mostraram taxas de sobrevivência de um ano de 38,5% e 84,2% respectivamente (Todo, Ino, et al., 2022; Todo, Ito, et al., 2022). O **(Quadro 2)** resume alguns ensaios pré-clínicos com HSV-1 utilizados nos últimos 10 anos para o tratamento de GB.

Quadro 2: Resumo dos ensaios pré-clínicos com variantes HSV para GB

	<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Variante</b>	<b>Modelo animal</b>	<b>Terapia combinada</b>	<b>Estado</b>	<b>Vírus</b>	<b>Linha celular</b>
<b>1</b>	(Okemoto et al., 2013)	2013	rQNes tin34.5	-	Ácido valproico o IL-6	Completo	HSV-1	U251
<b>2</b>	(Miao et al., 2014)	2014	YE-10 2 YE-P C8	Ratos	-	Completo	HSV-1	$\Delta$ Gli36
<b>3</b>	(Roth et al., 2014)	2014	M032	Primatas	-	Completo	HSV-1	-
<b>4</b>	(Mazzacurati et al., 2015)	2015	T124	Ratos	-	Completo	HSV-1	GBM30
<b>5</b>	(Nakashima et al., 2015)	2015	rQNes tin34.5	Ratos	Ácido valproico ou tubacina	Completo	HSV-1	U251
<b>6</b>	(Meisen et al., 2015)	2015	rHSV Q1 rHSV Q1-Luc rQNes tin34.5	Ratos	-	Completo	HSV-1	LN229

7	(Saha et al., 2018)	2018	G47Δ-mIL12	Ratos	Anti-CTLA-4 e anti-PD-1	Completo	HSV-1	GSC 005
8	(Friedman et al., 2018)	2018	G207 M002	Ratos	-	Completo	HSV-1	D456
9	(Lee et al., 2019)	2019	rHSV Q1 rHSV Q1-Luc	Ratos	OS2966	Completo	HSV-1	U25173 y MDA-231
10	(Yoo et al., 2019)	2019	rHSV Q rHSV Q-Luc	Ratos	Trametinib	Completo	HSV-1	U251T3
11	(Bernstock et al., 2020)	2020	G207	Ratos	-	Completo	HSV-1	Medulloblastoma murino do grupo III
12	(Alayo et al., 2020)	2020	NG34 - Fluc rQNes tin34.5	Ratos	-	Completo	HSV-1	CT2A
13	(Otani et al., 2022)	2022	rHSV Q 34.5E NVE	Ratos	-	Completo	HSV-1	U87ΔEGF
14	(Fukuhara et al., 2021)	2021	T-hTE RT	Ratos	-	Completo	HSV-1	U87MG

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

#### 4.1 BENEFÍCIOS E OBJECTIVOS FUTUROS DO TRATAMENTO VIRAL

Os benefícios associados ao tratamento de tumores como a GB e outros tumores cerebrais resultaram favoravelmente na diminuição significativa do tamanho do tumor e, assim, no aumento da sobrevivência a longo prazo, no aumento da eficácia no tratamento de tumores cerebrais pediátricos e na melhoria da eficácia nas neoplasias cerebelares, na melhoria da segurança terapêutica e como tratamento emergente utilizado noutros países (Bernstock et al., 2020, 2020; Fukuhara et al., 2021; Miao et al., 2014; Nakashima et al., 2015; Okemoto et al., 2013; Otani et al., 2020; Todo, Ito, et al., 2022).

Os objectivos futuros incluem a continuação de versões melhoradas do HSV-1 com potenciais fortes mas seguros, abordagens de tratamento para diferentes cancros, possíveis terapias de combinação para melhorar a capacidade de replicação viral, biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento de tumores cerebrais e padrão de cuidados para glioma de alta qualidade (Bernstock et al., 2020; Friedman et al., 2018; Fukuhara et al., 2021; Miao et al., 2014; Nakashima et al., 2015; Okemoto et al., 2013; Otani et al., 2020; Todo, Ito, et al., 2022, p. 2). **(Quadro 3)**

Quadro 3: Benefícios e objectivos futuros do tratamento de tumores cerebrais guiados por uma terapia viral oncolítica

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Benefícios</b>	<b>Objectivos futuros</b>
<b>1</b> (Okemoto et al., 2013)	013	Aumento significativo na mediana de sobrevivência dos gliomas.	Sugerir vias para uma possível melhoria do VO.
<b>2</b> (Miao et al., 2014)	014	Regressão do crescimento tumoral em gliomas.	Abordagens de tratamento viáveis para melhorar o prognóstico em cancros humanos.
<b>3</b> (Nakashima et al., 2015)	2015	Aumento significativo na mediana de sobrevivência dos gliomas.	Possíveis abordagens para melhorar a replicação de oHSV e subsequente lise das células tumorais.
<b>4</b> (Friedman et al., 2018)	018	Aumento da eficácia em tumores cerebrais pediátricos para o tratamento viral oncolítico.	Utilizar a detecção de Nectin-1 como um importante biomarcador para prever a resposta do paciente ao tratamento com oHSV.
<b>5</b> (Bernstock et al., 2020)	020	Segurança e eficácia para ensaios clínicos pediátricos em cerebelar malignos.	Encontrar métodos melhorados para a aplicação de diferentes oHSVs para tratar cancros localizados e metastáticos.
<b>6</b> (Otani et al., 2020)	020	Vantagens terapêuticas em diferentes modelos de glioma intracraniano, sem afectar o perfil de segurança do vírus in vivo.	Importância da utilização de um oHSV para o tratamento de GB em estudos futuros.
<b>7</b> (Fukuhara et al., 2021)	021	Viroterapia altamente capaz de matar células cancerosas de crescimento rápido ou lento.	Facilitar a utilização de HSV-1 oncolítico para todos os tumores, independentemente da taxa de crescimento.
<b>8</b> (Todo, Ito, et al., 2022)	022	Sobrevivência e segurança. Isto levou à aprovação do G47 $\Delta$ como o primeiro produto OV no Japão para tratamento GB.	O padrão de cuidados para o glioma maligno.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

## 5 CONCLUSÕES

A imunoviroterapia tornou-se uma abordagem direccionada com resultados optimistas para o tratamento de tumores cerebrais, especialmente do glioblastoma. Vários melhoramentos genéticos levaram a que o HSV-1 fosse utilizado em múltiplos ensaios clínicos e mostraram ser prometedores em terapias combinadas com agentes farmacológicos numa variedade de cenários, melhorando a morte de diferentes linhas de células tumorais cerebrais tanto em adultos como em crianças. Até à data, nenhum vírus oncolítico foi aprovado pela FDA para utilização no tratamento de um tumor cerebral, a maioria dos oHSVs ainda se encontram em fase de investigação, no entanto, os ensaios clínicos em curso demonstram a sua eficácia no prolongamento da sobrevivência mediana. Embora ainda existam várias barreiras para ultrapassar os problemas de replicação viral, foi demonstrada viabilidade na sua execução, com potencial para causar oncolise e induzir respostas imunitárias de memória contra as células tumorais.

## REFERÊNCIAS

- Alayo, Q. A., Ito, H., Passaro, C., Zdioruk, M., Mahmoud, A. B., Grauwet, K., Zhang, X., Lawler, S. E., Reardon, D. A., Goins, W. F., Fernandez, S., Chiocca, E. A., & Nakashima, H. (2020). Glioblastoma infiltration of both tumor- and virus-antigen specific cytotoxic T cells correlates with experimental virotherapy responses. *Scientific Reports*, *10*, 5095. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61736-2>
- Aldrak, N., Alsaab, S., Algethami, A., Bhare, D., Wakimoto, H., Shah, K., Alomary, M. N., & Zaidan, N. (2021). Oncolytic Herpes Simplex Virus-Based Therapies for Cancer. *Cells*, *10*(6), 1541. <https://doi.org/10.3390/cells10061541>
- Bernstock, J. D., Hoffman, S. E., Chen, J. A., Gupta, S., Kappel, A. D., Smith, T. R., & Chiocca, E. A. (2021). The Current Landscape of Oncolytic Herpes Simplex Viruses as Novel Therapies for Brain Malignancies. *Viruses*, *13*(6), 1158. <https://doi.org/10.3390/v13061158>
- Bernstock, J. D., Vicario, N., Li, R., Nan, L., Totsch, S. K., Schlappi, C., Gessler, F., Han, X., Parenti, R., Beierle, E. A., Whitley, R. J., Aban, I., Gillespie, G. Y., Markert, J. M., & Friedman, G. K. (2020). Safety and Efficacy of Oncolytic HSV-1 G207 Inoculated into the Cerebellum of Mice. *Cancer gene therapy*, *27*(3-4), 246-255. <https://doi.org/10.1038/s41417-019-0091-0>
- Chalise, L., Kato, A., Ohno, M., Maeda, S., Yamamichi, A., Kuramitsu, S., Shiina, S., Takahashi, H., Ozone, S., Yamaguchi, J., Kato, Y., Rockenbach, Y., Natsume, A., & Todo, T. (2022). Efficacy of cancer-specific anti-podoplanin CAR-T cells and oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  combination therapy against glioblastoma. *Molecular Therapy Oncolytics*, *26*, 265-274. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.07.006>
- Contreras, L. E. (2017). EPIDEMIOLOGÍA DE TUMORES CEREBRALES. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *28*(3), 332-338. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.001>
- Feola, S., Russo, S., Ylösmäki, E., & Cerullo, V. (2022). Oncolytic ImmunoViroTherapy: A long history of crosstalk between viruses and immune system for cancer treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, *236*, 108103. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108103>
- Foreman, P. M., Friedman, G. K., Cassady, K. A., & Markert, J. M. (2017). Oncolytic Virotherapy for the Treatment of Malignant Glioma. *Neurotherapeutics*, *14*(2), 333-344. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0516-0>
- Friedman, G. K., Bernstock, J. D., Chen, D., Nan, L., Moore, B. P., Kelly, V. M., Youngblood, S. L., Langford, C. P., Han, X., Ring, E. K., Beierle, E. A., Gillespie, G. Y., & Markert, J. M. (2018). Enhanced Sensitivity of Patient-Derived Pediatric High-Grade Brain Tumor Xenografts to Oncolytic HSV-1 Virotherapy Correlates with Nectin-1 Expression. *Scientific Reports*, *8*, 13930. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32353-x>
- Fukuhara, H., Takeshima, Y., & Todo, T. (2021). Triple-mutated oncolytic herpes virus for treating both fast- and slow-growing tumors. *Cancer Science*, *112*(8), 3293-3301. <https://doi.org/10.1111/cas.14981>

Glorioso, J. C., Cohen, J. B., Goins, W. F., Hall, B., Jackson, J. W., Kohanbash, G., Amankulor, N., Kaur, B., Caligiuri, M. A., Chiocca, E. A., Holland, E. C., & Quéva, C. (2021). Oncolytic HSV Vectors and Anti-Tumor Immunity. *Current Issues in Molecular Biology*, 41, 381-468. <https://doi.org/10.21775/cimb.041.381>

Goradel, N. H., Alizadeh, A., Hosseinzadeh, S., Taghipour, M., Ghesmati, Z., Arashkia, A., & Negahdari, B. (2022). Oncolytic virotherapy as promising immunotherapy against cancer: Mechanisms of resistance to oncolytic viruses. *Future Oncology (London, England)*, 18(2), 245-259. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0802>

Goradel, N. H., Baker, A. T., Arashkia, A., Ebrahimi, N., Ghorghanlu, S., & Negahdari, B. (2021). Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. *Current Problems in Cancer*, 45(1), 100639. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2020.100639>

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

Hausman, D. M. (2019). What Is Cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4), 778-784. <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>

Hemminki, O., dos Santos, J. M., & Hemminki, A. (2020). Oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 84. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00922-1>

Hong, B., Sahu, U., Mullarkey, M. P., & Kaur, B. (2022). Replication and Spread of Oncolytic Herpes Simplex Virus in Solid Tumors. *Viruses*, 14(1), 118. <https://doi.org/10.3390/v14010118>  
Hu, P.-Y., Fan, X.-M., Zhang, Y.-N., Wang, S.-B., Wan, W.-J., Pan, H.-Y., & Mou, X.-Z. (2020). The limiting factors of oncolytic virus immunotherapy and the approaches to overcome them. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(19), 8231-8242. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10802-w>

Hua, L., & Wakimoto, H. (2019). Oncolytic herpes simplex virus therapy for malignant glioma: Current approaches to successful clinical application. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19(8), 845-854. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1614557>

Jahan, N., Ghose, S. M., Martuza, R. L., & Rabkin, S. D. (2021). In Situ Cancer Vaccination and Immunovirotherapy Using Oncolytic HSV. *Viruses*, 13(9), 1740. <https://doi.org/10.3390/v13091740>

Lee, T. J., Nair, M., Banasavadi-Siddegowda, Y., Liu, J., Nallanagulagari, T., Jaime-Ramirez, A. C., Guo, J. Y., Quadri, H., Zhang, J., Bockhorst, K. H., Aghi, M. K., Carbonell, W. S., Kaur, B., & Yoo, J. Y. (2019). Enhancing Therapeutic Efficacy of Oncolytic Herpes Simplex Virus-1 with Integrin  $\beta$ 1 Blocking Antibody OS2966. *Molecular cancer therapeutics*, 18(6), 1127-1136. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0953>

Lemos de Matos, A., Franco, L. S., & McFadden, G. (2020). Oncolytic Viruses and the Immune System: The Dynamic Duo. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, 17, 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.01.001>

Ma, J., Chen, C. C., & Li, M. (2021). Macrophages/Microglia in the Glioblastoma Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5775. <https://doi.org/10.3390/ijms22115775>

Markert, J. M., Liechty, P. G., Wang, W., Gaston, S., Braz, E., Karrasch, M., Nabors, L. B., Markiewicz, M., Lakeman, A. D., Palmer, C. A., Parker, J. N., Whitley, R. J., & Gillespie, G. Y. (2009). Phase Ib Trial of Mutant Herpes Simplex Virus G207 Inoculated Pre-and Post-tumor Resection for Recurrent GBM. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 17(1), 199-207. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.228>

Markert, J. M., Razdan, S. N., Kuo, H.-C., Cantor, A., Knoll, A., Karrasch, M., Nabors, L. B., Markiewicz, M., Agee, B. S., Coleman, J. M., Lakeman, A. D., Palmer, C. A., Parker, J. N., Whitley, R. J., Weichselbaum, R. R., Fiveash, J. B., & Gillespie, G. Y. (2014). A Phase 1 Trial of Oncolytic HSV-1, G207, Given in Combination With Radiation for Recurrent GBM Demonstrates Safety and Radiographic Responses. *Molecular Therapy*, 22(5), 1048-1055. <https://doi.org/10.1038/mt.2014.22>

Mazzacurati, L., Marzulli, M., Reinhart, B., Miyagawa, Y., Uchida, H., Goins, W. F., Li, A., Kaur, B., Caligiuri, M., Cripe, T., Chiocca, N., Amankulor, N., Cohen, J. B., Glorioso, J. C., & Grandi, P. (2015). Use of miRNA Response Sequences to Block Off-target Replication and Increase the Safety of an Unattenuated, Glioblastoma-targeted Oncolytic HSV. *Molecular Therapy*, 23(1), 99-107. <https://doi.org/10.1038/mt.2014.177>

Meisen, W. H., Wohleb, E. S., Jaime-Ramirez, A. C., Bolyard, C., Yoo, J. Y., Russell, L., Hardcastle, J., Dubin, S., Muili, K., Yu, J., Caligiuri, M., Godbout, J., & Kaur, B. (2015). The impact of macrophage and microglia secreted TNF $\alpha$  on oncolytic HSV-1 therapy in the glioblastoma tumor microenvironment. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(14), 3274-3285. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3118>

Miao, L., Fraefel, C., Sia, K. C., Newman, J. P., Mohamed-Bashir, S. A., Ng, W. H., & Lam, P. Y. P. (2014). The potential application of a transcriptionally regulated oncolytic herpes simplex virus for human cancer therapy. *British Journal of Cancer*, 110(1), 94-106. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.692>

Nakashima, H., Kaufmann, J. K., Wang, P.-Y., Nguyen, T., Speranza, M. C., & Kasai, K. (2015). *Histone deacetylase 6 inhibition enhances oncolytic viral replication in glioma—PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4639993/>

Okemoto, K., Wagner, B., Meisen, H., Haseley, A., Kaur, B., & Chiocca, E. A. (2013). STAT3 Activation Promotes Oncolytic HSV1 Replication in Glioma Cells. *PLoS ONE*, 8(8), e71932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071932>

*Organización Mundial de la Salud. 2022.Cáncer*. Recuperado 20 de septiembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Ostrom, Q. T., Francis, S. S., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 21(12), 68. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01152-9>

Otani, Y., Yoo, J. Y., Chao, S., Liu, J., Jaime-Ramirez, A. C., Lee, T. J., Hurwitz, B., Yan, Y., Dai, H., Glorioso, J. C., Caligiuri, M. A., Yu, J., & Kaur, B. (2020). Oncolytic HSV infected glioma cells activate NOTCH in adjacent tumor cells sensitizing tumors to gamma secretase inhibition. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 26(10), 2381-2392. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3420>

Otani, Y., Yoo, J. Y., Shimizu, T., Kurozumi, K., Date, I., & Kaur, B. (2022). Implications of immune cells in oncolytic herpes simplex virotherapy for glioma. *Brain Tumor Pathology*, 39(2), 57-64. <https://doi.org/10.1007/s10014-022-00431-8>

Rahman, M. M., & McFadden, G. (2021). Oncolytic Viruses: Newest Frontier for Cancer Immunotherapy. *Cancers*, 13(21), 5452. <https://doi.org/10.3390/cancers13215452>

Raja, J., Ludwig, J. M., Gettinger, S. N., Schalper, K. A., & Kim, H. S. (2018). Oncolytic virus immunotherapy: Future prospects for oncology. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 6, 140. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0458-z>

Rius-Rocabert, S., García-Romero, N., García, A., Ayuso-Sacido, A., & Nistal-Villan, E. (2020). Oncolytic Virotherapy in Glioma Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), E7604. <https://doi.org/10.3390/ijms21207604>

Roth, J. C., Cassady, K. A., Cody, J. J., Parker, J. N., Price, K. H., Coleman, J. M., Peggins, J. O., Noker, P. E., Powers, N. W., Grimes, S. D., Carroll, S. L., Gillespie, G. Y., Whitley, R. J., & Markert, J. M. (2014). Evaluation of the safety and biodistribution of M032, an attenuated herpes simplex virus type 1 expressing hIL-12, after intracerebral administration to aotus nonhuman primates. *Human Gene Therapy. Clinical Development*, 25(1), 16-27. <https://doi.org/10.1089/humc.2013.201>

Saha, D., Martuza, R. L., & Rabkin, S. D. (2018). Oncolytic herpes simplex virus immunovirotherapy in combination with immune checkpoint blockade to treat glioblastoma. *Immunotherapy*, 10(9), 779-786. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0009>

Shi, T., Song, X., Wang, Y., Liu, F., & Wei, J. (2020). Combining Oncolytic Viruses With Cancer Immunotherapy: Establishing a New Generation of Cancer Treatment. *Frontiers in Immunology*, 11, 683. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00683>

Suryawanshi, Y. R., & Schulze, A. J. (2021). Oncolytic Viruses for Malignant Glioma: On the Verge of Success? *Viruses*, 13(7), 1294. <https://doi.org/10.3390/v13071294>

Todo, T., Ino, Y., Ohtsu, H., Shibahara, J., & Tanaka, M. (2022). A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  in patients with progressive glioblastoma. *Nature Communications*, 13(1), 4119. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31262-y>

Todo, T., Ito, H., Ino, Y., Ohtsu, H., Ota, Y., Shibahara, J., & Tanaka, M. (2022). Intratumoral oncolytic herpes virus G47 $\Delta$  for residual or recurrent glioblastoma: A phase 2 trial. *Nature Medicine*, 28(8), 1630-1639. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01897-x>

Uche, I. K., Kousoulas, K. G., & Rider, P. J. F. (2021). The Effect of Herpes Simplex Virus-Type-1 (HSV-1) Oncolytic Immunotherapy on the Tumor Microenvironment. *Viruses*, 13(7), 1200. <https://doi.org/10.3390/v13071200>



Wang, L.-B., Karpova, A., Gritsenko, M. A., Kyle, J. E., Cao, S., Li, Y., Rykunov, D., Colaprico, A., Rothstein, J. H., Hong, R., Stathias, V., Cornwell, M., Petralia, F., Wu, Y., Reva, B., Krug, K., Pugliese, P., Kawaler, E., Olsen, L. K., ... Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. (2021). Proteogenomic and metabolomic characterization of human glioblastoma. *Cancer Cell*, 39(4), 509-528.e20. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.006>

Watanabe, N., McKenna, M. K., Rosewell Shaw, A., & Suzuki, M. (2020). Clinical CAR-T Cell and Oncolytic Virotherapy for Cancer Treatment. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(2), 505-520. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.10.023>

Yoo, J. Y., Swanner, J., Otani, Y., Nair, M., Park, F., Banasavadi-Siddegowda, Y., Liu, J., Jaime-Ramirez, A. C., Hong, B., Geng, F., Guo, D., Bystry, D., Phelps, M., Quadri, H., Lee, T. J., & Kaur, B. (2019). Oncolytic HSV therapy increases trametinib access to brain tumors and sensitizes them in vivo. *Neuro-Oncology*, 21(9), 1131-1140. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz079>

Zhang, S., & Rabkin, S. D. (2021). THE DISCOVERY AND DEVELOPMENT OF ONCOLYTIC VIRUSES: ARE THEY THE FUTURE OF CANCER IMMUNOTHERAPY? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(4), 391. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1850689>