

ANÁLISE DOS PRINCIPAIS AVANÇOS E LIMITAÇÕES DA VIROTERAPIA ONCOLÍTICA APLICADOS AO TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA

ANALYSIS OF THE MAIN ADVANCES AND LIMITATIONS OF ONCOLYTIC VIROTHERAPY FOR THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA

ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES AVANCES Y LIMITACIONES DE LA VIROTERAPIA ONCOLÍTICA APLICADA AL TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA

Nicole Fernanda Costa Mota¹
Kamilly Vitória Alencar Ribeiro²
Ana Gabriely Costa de Amorim³
Gabriel de Oliveira Rezende⁴
Jhemerson Fernandes Paes⁵

RESUMO: O glioblastoma (GBM) é o tumor cerebral primário mais agressivo em adultos, cuja resistência terapêutica está associada à heterogeneidade tumoral, às células-tronco de glioma, ao microambiente imunossupressor e à barreira hematoencefálica. A viroterapia oncolítica utiliza vírus geneticamente modificados para destruir seletivamente células tumorais e estimular a resposta imune antitumoral. O estudo teve como objetivo analisar os avanços e as limitações da viroterapia oncolítica como alternativa terapêutica para o glioblastoma. Realizou-se uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2021 e 2026, nas bases PubMed e ScienceDirect, em português e inglês, sobre viroterapia oncolítica, medicina de precisão e engenharia genética aplicadas ao GBM. Os resultados apontaram avanços na engenharia de vetores virais e no desenvolvimento de terapias combinadas, especialmente com inibidores de checkpoint imunológico, para intensificar a resposta antitumoral. As principais limitações envolveram a dificuldade de entrega dos vetores ao tecido tumoral, imposta pela barreira hematoencefálica, e a variabilidade molecular entre pacientes, que compromete a uniformidade da resposta imunológica. Concluiu-se que a viroterapia oncolítica apresentou potencial terapêutico, embora sua aplicação clínica ampliada ainda dependa da superação de barreiras farmacocinéticas e imunológicas.

Palavras-chave: Imunossupressão. Tumor cerebral. Terapia viral oncolítica.

¹ Acadêmica de Biomedicina. Centro Universitário Fametro.

² Acadêmica de Biomedicina. Centro Universitário Fametro.

³ Acadêmica de Biomedicina. Centro Universitário Fametro.

⁴ Orientador. Biomédico, Mestre em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia. Instituto Metropolitano de Ensino.

⁵ Coorientador. Biomédico, Mestre em Hematologia. Atuação: Universidade Federal do Amazonas (Doutorando - PPGIBA).

ABSTRACT: Glioblastoma (GBM) is the most aggressive primary brain tumor in adults, with therapeutic resistance associated with tumor heterogeneity, glioma stem cells, the immunosuppressive microenvironment, and the blood–brain barrier. Oncolytic virotherapy uses genetically modified viruses to selectively destroy tumor cells and stimulate antitumor immune responses. This study aimed to analyze the advances and limitations of oncolytic virotherapy as a therapeutic alternative for glioblastoma. A systematic review was conducted of articles published between 2021 and 2026 in PubMed and ScienceDirect, in Portuguese and English, addressing oncolytic virotherapy, precision medicine, and genetic engineering applied to GBM. The results highlighted advances in viral vector engineering and the development of combination therapies, particularly with immune checkpoint inhibitors, to enhance antitumor responses. The main limitations included difficulties in delivering vectors to tumor tissue due to the blood–brain barrier and molecular variability among patients, which compromises the consistency of immune responses. The study concluded that oncolytic virotherapy showed therapeutic potential, although its broader clinical application still depends on overcoming pharmacokinetic and immunological barriers.

Keywords: Immunosuppression. Brain tumor. Oncolytic virotherapy.

RESUMEN: El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más agresivo en adultos, cuya resistencia terapéutica se asocia con la heterogeneidad tumoral, las células madre de glioma, el microambiente inmunosupresor y la barrera hematoencefálica. La viroterapia oncolítica utiliza virus genéticamente modificados para destruir selectivamente células tumorales y estimular la respuesta inmunitaria antitumoral. El estudio tuvo como objetivo analizar los avances y las limitaciones de la viroterapia oncolítica como alternativa terapéutica para el glioblastoma. Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados entre 2021 y 2026 en PubMed y ScienceDirect, en portugués e inglés, sobre viroterapia oncolítica, medicina de precisión e ingeniería genética aplicadas al GBM. Los resultados señalaron avances en la ingeniería de vectores virales y en las terapias combinadas, especialmente con inhibidores de puntos de control inmunitario, para intensificar la respuesta antitumoral. Las principales limitaciones incluyeron las dificultades para administrar los vectores al tejido tumoral, impuestas por la barrera hematoencefálica, y la variabilidad molecular entre pacientes, que compromete la uniformidad de la respuesta inmunitaria. Se concluyó que la viroterapia oncolítica mostró potencial terapéutico, aunque su aplicación clínica ampliada todavía depende de superar barreras farmacocinéticas e inmunológicas.

Palabras clave: Inmunosupresión. Tumor cerebral. Viroterapia oncolítica.

1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é o tumor maligno primário mais comum do sistema nervoso central em adultos e corresponde a aproximadamente 50,1% dos tumores primários malignos do cérebro e de outras estruturas do SNC registrados nos Estados Unidos (OSTROM et al., 2022).

Tem sido consistentemente caracterizado por sua rápida progressão, altas taxas de mortalidade, desfechos clínicos desfavoráveis e recorrência tumoral (Zhou et al., 2025). A alta taxa de recorrência, decorre de múltiplos fatores como a alta heterogeneidade intratumoral, microambiente imunossupressor induzido pelo tumor, baixa imunidade infiltrativa, presença de células-tronco chamadas células-tronco de glioma (GSCs), existência da barreira hematoencefálica (BHE) e baixa carga mutacional tumoral no GBM (Hamad et al., 2023).

A classificação contemporânea do glioblastoma reconhece a acentuada heterogeneidade molecular do tumor e integra características histológicas e alterações genéticas ao diagnóstico. Conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde de 2021, a denominação glioblastoma é reservada aos gliomas difusos do tipo adulto, grau 4 e sem mutação nos genes IDH, podendo o diagnóstico molecular ser sustentado por alterações como mutação no promotor de TERT, amplificação do EGFR ou associação entre ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10. A identificação desses marcadores contribui para maior precisão diagnóstica, definição prognóstica e desenvolvimento de estratégias terapêuticas individualizadas (LOUIS et al., 2021).

O microambiente tumoral do GBM contém uma população diversificada de células imunes, principalmente macrófagos associados ao tumor (TAMs), microglia, células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), células dendríticas e vários subconjuntos de linfócitos T. Esses componentes desempenham papéis críticos na modulação do comportamento tumoral, que interrompe o reconhecimento eficaz do tumor e atenua a imunidade antitumoral (Esparza-Salazar et al., 2025).

A baixa imunidade infiltrativa do GBM o classifica como um “tumor frio” devido às barreiras necessárias para que as células de defesa cheguem ao tumor, e é caracterizado pela ausência ou número mínimo de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs). Além disso, o GBM contém uma subpopulação de células-tronco chamadas de células-tronco de glioma (GSCs) que desempenham um papel central na iniciação, progressão, manutenção e recorrência do tumor (Tang; Amin; Campian, 2025).

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma barreira semipermeável altamente seletiva que isola o SNC da circulação periférica (Cao et al., 2026). Essa barreira possui uma limitação na administração de fármacos e concede um privilégio imunológico para células tumorais ao oferecer maior quimiorresistência e radiorresistência ao GBM (Qi et al., 2022a). Portanto, tais

fatores necessitam ser levados em consideração para que sejam criadas novas abordagens terapêuticas para melhorar o tráfego celular (Singh et al., 2021).

A terapia com vírus oncolíticos é um tratamento que utiliza vírus geneticamente modificados para infectar e lisar seletivamente células tumorais alvo, permanecendo relativamente inofensivo para as células normais (Jadhav; J; Patel, 2025). O conceito de viroterapia para neoplasias malignas foi demonstrado pela primeira vez em um relato de caso em 1912, quando uma mulher com câncer cervical apresentou regressão tumoral após receber uma vacina atenuada contra o vírus da raiva. Desde então, estudos de caso relataram remissão do câncer em pacientes tratados com vírus naturais, especialmente em leucemias e linfomas (Rong; Li; Zhang, 2022).

A viroterapia oncolítica representa uma forma promissora de imunoterapia para o tratamento do GBM, podendo ser dividida em dois grupos: 1) vírus oncolíticos replicantes que infectam e se replicam seletivamente em células cancerígenas para destruir as células tumorais; e 2) vetores virais com replicação deficiente, utilizados como veículos de entrega de genes terapêuticos. As células cancerígenas frequentemente exibem vias de sinalização alteradas, respostas antivirais enfraquecidas e mecanismos apoptóticos comprometidos, tornando-as mais vulneráveis à infecção e replicação viral (Jadhav; J; Patel, 2025).

4

Nos últimos anos, vários vírus oncolíticos demonstraram potencial terapêutico em diversos tipos de tumores em pesquisas e ensaios clínicos, como por exemplo: DNX-2401 (adenovírus), G207 (vírus herpes simplex) e PVS-RIPO (poliovírus) (Shetty, et al., 2025). A relevância deste estudo fundamenta-se na urgência de alternativas terapêuticas para o glioblastoma, dada a sua agressividade e o prognóstico restrito dos tratamentos atuais. Ao investigar a viroterapia oncolítica, a pesquisa justifica-se pelo potencial dessa biotecnologia em superar barreiras biológicas e ativar a resposta imune contra o tumor.

Assim, o trabalho tem como objetivo geral identificar os principais avanços e limitações da viroterapia oncolítica aplicados ao tratamento do glioblastoma. E são objetivos específicos : descrever os princípios da terapia com os principais vírus oncolíticos e seu mecanismo de ação em células tumorais; pontuar os avanços tecnológicos e clínicos, incluindo o uso de terapias combinadas e modificações genéticas; e discutir as barreiras biológicas e as limitações técnicas que restringem a entrega sistêmica e a disseminação intratumoral dos vírus oncolíticos no microambiente do glioma.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, mediante análise interpretativa e síntese crítica do conteúdo dos estudos incluídos. Como fonte de dados, foi utilizada a bibliografia científica disponível sobre viroterapia oncolítica aplicada ao tratamento do glioblastoma.

O estudo foi realizado por meio da pesquisa em bancos de dados como PUBMED e Science Direct. Foram utilizados artigos científicos indexados a partir dos seguintes descritores, consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e nos Medical Subject Headings (MeSH): viroterapia oncolítica, glioblastoma, medicina de precisão, engenharia genética e imunoterapia. Os descritores serão utilizados tanto em língua portuguesa quanto em língua inglesa (*oncolytic virotherapy*, *glioblastoma*, *precision medicine*, *genetic engineering* e *immunotherapy*), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a estratégia de busca.

Foram selecionados artigos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2021 e 2026, com metodologia claramente descrita, que abordem os mecanismos de ação, os avanços tecnológicos/clínicos ou as limitações biológicas e técnicas da viroterapia oncolítica aplicada ao glioblastoma. Foram excluídos artigos incompletos, duplicados, indisponíveis para acesso em texto completo ou sem detalhamento metodológico adequado.

Foi realizada de agosto a setembro de 2026 através do levantamento de artigos científicos publicados entre 2021 e 2026, destacando as suas respectivas metodologias empregadas.

Após a seleção das fontes, será realizada leitura criteriosa e análise qualitativa do conteúdo dos estudos incluídos. As informações serão organizadas sistematicamente, de modo a permitir a síntese do conhecimento e a integração de múltiplas perspectivas sobre o tema. Os dados serão categorizados tematicamente em três eixos: (i) princípios e mecanismos de ação dos vírus oncolíticos em células tumorais; (ii) avanços tecnológicos e clínicos, incluindo terapias combinadas e modificações genéticas dos vetores virais; e (iii) barreiras biológicas e limitações técnicas relacionadas à entrega sistêmica e à disseminação intratumoral no microambiente do glioma. Essa categorização permitirá identificar padrões, lacunas e evidências convergentes entre os estudos, compondo uma discussão crítica e fundamentada sobre as limitações e potencialidades da viroterapia oncolítica no tratamento do glioblastoma.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Viroterapia oncolítica aplicada ao tratamento do glioblastoma

O glioblastoma apresenta crescimento infiltrativo, acentuada heterogeneidade celular e elevada capacidade de recorrência, características que dificultam sua remoção completa e reduzem a resposta aos tratamentos convencionais. Diante dessas limitações, a viroterapia oncolítica vem sendo investigada como uma estratégia capaz de atuar seletivamente sobre as células tumorais e estimular mecanismos imunológicos contra o tumor (Shoaf; Desjardins, 2022).

Qi et al. (2022b) explicam que a viroterapia utiliza vírus naturais ou geneticamente modificados para reconhecer, infectar e destruir preferencialmente células neoplásicas. No glioblastoma, essa seletividade pode ser favorecida por alterações moleculares presentes nas células malignas, as quais oferecem condições para a replicação viral, enquanto as modificações realizadas nos vetores procuram limitar sua atividade nos tecidos cerebrais saudáveis.

A destruição das células infectadas promove a liberação de novas partículas virais, antígenos tumorais e mediadores inflamatórios no microambiente do glioblastoma. Esse processo pode ampliar a disseminação do vírus no tumor e favorecer a ativação de células imunológicas, reunindo dois componentes terapêuticos: a lise direta das células neoplásicas e a indução de uma resposta imune antitumoral (Webb et al., 2023).

Todo et al. (2022) abordaram a aplicação intratumoral do G47 Δ , um herpes-vírus simples tipo 1 geneticamente modificado para apresentar maior seletividade pelas células tumorais e menor capacidade de provocar danos neurológicos. O desenvolvimento desse vetor demonstra como a engenharia genética pode alterar a replicação e a imunogenicidade viral, tornando a plataforma mais adequada ao tratamento de tumores cerebrais malignos.

Entre os vetores estudados também se encontra o adenovírus DNX-2401, elaborado para se replicar preferencialmente em células que apresentam alterações na via da proteína do retinoblastoma. A plataforma permite direcionar a atividade viral ao tecido tumoral e vem sendo analisada tanto isoladamente quanto em associação a outros tratamentos, sobretudo imunoterápicos (Jiang et al., 2023).

Nassiri et al. (2023) discutem a combinação do DNX-2401 com o pembrolizumabe, anticorpo que bloqueia a interação entre PD-1 e PD-L1. A proposta busca reduzir a supressão da

resposta imunológica após a infecção viral, permitindo que os linfócitos reconheçam com maior eficiência os antígenos liberados pela destruição das células do glioblastoma.

A viroterapia oncolítica pode ser coconsiderada, portanto, uma abordagem em desenvolvimento que pode complementar cirurgia, radioterapia, temozolomida e imunoterapia, cuja incorporação à prática clínica ainda depende da superação de obstáculos relacionados à entrega do vírus, à distribuição intratumoral, à resposta antiviral do organismo e à heterogeneidade do glioblastoma, exigindo ensaios clínicos controlados e acompanhamento prolongado (Webb et al., 2023).

3.2 Princípios e mecanismos de ação dos vírus oncolíticos em células tumorais

Os vírus oncolíticos são agentes naturais ou geneticamente modificados capazes de infectar e destruir preferencialmente células tumorais. Sua seletividade está relacionada à expressão aumentada de determinados receptores nas células malignas e às alterações das vias responsáveis pela defesa antiviral. Dessa forma, o vírus encontra condições mais favoráveis para penetrar e multiplicar-se no tecido neoplásico do que nas células saudáveis (Chaurasiya; Fong; Warner, 2021).

Kwan, Winder e Muthana (2021) explicam que a ação dos vírus oncolíticos envolve dois mecanismos principais: a destruição direta das células infectadas e a indução de uma resposta imunológica contra o tumor. Após a entrada na célula, o vírus utiliza componentes da estrutura celular para replicar seu material genético e produzir novas partículas virais, comprometendo progressivamente a integridade e o funcionamento da célula tumoral.

A replicação viral pode provocar a morte celular por lise, apoptose, necrose, autofagia ou outras vias reguladas, dependendo da plataforma viral e das características do tumor. A ruptura da célula infectada libera novos vírus, permitindo a infecção de células malignas próximas e a continuidade do ciclo de replicação no tecido tumoral. Esse processo representa o componente direto da atividade oncolítica (Hamad et al., 2023).

A morte provocada pelos vírus também pode apresentar caráter imunogênico, pois libera antígenos associados ao tumor, componentes virais e padrões moleculares relacionados ao dano celular. Essas substâncias são reconhecidas pelo sistema imunológico como sinais de perigo, favorecendo o recrutamento de células dendríticas, macrófagos e células natural killer para o microambiente tumoral (Volovat et al., 2024).

As células dendríticas processam os antígenos liberados e os apresentam aos linfócitos T, permitindo o desenvolvimento de respostas citotóxicas direcionadas contra as células malignas. A imunidade formada pode alcançar células tumorais não infectadas pelo vírus e regiões distantes do local inicial de aplicação, ampliando a ação terapêutica para além da oncolise direta (Jadhav et al., 2025).

Volovat et al. (2024) acrescentam que a infecção viral pode modificar o microambiente tumoral por meio da produção de interferons, citocinas e quimiocinas inflamatórias. Essa modificação favorece a infiltração de células imunológicas e pode converter tumores imunologicamente “frios”, caracterizados pela baixa presença de linfócitos, em ambientes mais inflamatórios e suscetíveis à resposta antitumoral.

No glioblastoma, alterações moleculares das células neoplásicas podem favorecer a replicação de herpes-vírus, adenovírus, poliovírus e outros vetores estudados. Entretanto, a heterogeneidade celular e a intensa imunossupressão do microambiente dificultam uma distribuição uniforme do agente viral, fazendo com que diferentes populações tumorais apresentem graus variados de suscetibilidade à infecção (Liu et al., 2025).

A engenharia genética permite aumentar a seletividade e a segurança dos vírus mediante a retirada de genes relacionados à virulência ou a inserção de sequências controladas por promotores ativos nas células malignas. Os vetores também podem receber genes que codificam citocinas, anticorpos ou moléculas coestimuladoras, possibilitando a produção localizada de agentes terapêuticos no interior do tumor (Chaurasiya; Fong; Warner, 2021).

Assim, a atuação dos vírus oncolíticos reúne diferentes mecanismos complementares: infecção seletiva, replicação intracelular, destruição da célula tumoral, propagação local e ativação das respostas imunes inata e adaptativa. A integração desses processos fundamenta a combinação da viroterapia com radioterapia, quimioterapia e inibidores de pontos de controle imunológico (Hamad et al., 2023).

3.3 Infecção seletiva, replicação viral e lise das células tumorais

A seletividade é um dos princípios da viroterapia oncolítica e corresponde à capacidade do vírus de infectar preferencialmente células tumorais, com menor comprometimento dos tecidos saudáveis, em que esse direcionamento pode ocorrer naturalmente ou ser obtido por modificações genéticas que restringem a entrada e a replicação viral às células que apresentam

receptores, enzimas ou vias moleculares associadas à transformação maligna (Chaurasiya; Fong; Warner, 2021).

Segundo Jadhav et al. (2025), a infecção inicia-se pela ligação das proteínas virais aos receptores presentes na membrana celular, seguida pela entrada do vírus e pela liberação de seu material genético. A expressão aumentada ou desregulada de determinados receptores nas células neoplásicas pode facilitar esse processo, embora a susceptibilidade também dependa do tipo de vírus, da origem do tumor e das alterações moleculares presentes em cada população celular.

As células tumorais frequentemente apresentam falhas nas vias de defesa antiviral, individualmente na produção e sinalização dos interferons do tipo I, assim as alterações reduzem a capacidade de reconhecer e interromper a infecção, possibilitando que o vírus utilize a maquinaria celular para replicar seu genoma, produzir proteínas e formar novas partículas infecciosas. As células normais, por apresentarem respostas antivirais preservadas, tendem a limitar essa replicação (Volovat et al., 2024).

No glioblastoma, a seletividade viral pode ser orientada por alterações nas vias do retinoblastoma, p53, EGFR, RAS e PI3K/AKT, frequentemente relacionadas à proliferação e sobrevivência das células malignas. Uma vez que, vetores como adenovírus e herpes-vírus podem ser modificados para depender dessas alterações, restringindo sua replicação às células tumorais e reduzindo o risco de neurotoxicidade nos tecidos cerebrais saudáveis (Hamad et al., 2023).

Liu et al. (2025) destacam que, após a formação das novas partículas virais, ocorre comprometimento progressivo da estrutura e do metabolismo da célula infectada. A elevada carga viral interfere nas organelas, altera a permeabilidade das membranas e ativa diferentes vias de morte celular, entre elas apoptose, necrose, autofagia e piroptose, cuja predominância varia conforme o vetor utilizado e as características biológicas do tumor.

A ruptura da célula tumoral libera os vírus recém-formados no espaço extracelular, permitindo a infecção de células malignas adjacentes e a repetição do ciclo de replicação. De modo que, a propagação pode aumentar a destruição da massa tumoral, embora seja limitada pela matriz extracelular, pela necrose, pela vascularização irregular e pela heterogeneidade celular, fatores particularmente relevantes no microambiente do glioblastoma (LIU et al., 2025).

A lise viral diferencia essa estratégia de terapias que atuam sobre um único alvo molecular, pois cada célula infectada pode produzir numerosas partículas capazes de alcançar

outras áreas do tumor. Entretanto, a eficiência da propagação depende do equilíbrio entre o tempo necessário para a replicação e a velocidade de destruição da célula hospedeira, visto que uma lise muito precoce pode reduzir a produção e a disseminação dos novos vírus (Jadhav et al., 2025).

3.4 Ativação da resposta imunológica contra o tumor

A atividade dos vírus oncolíticos não se limita à destruição direta das células infectadas. A lise promove a liberação de antígenos tumorais, componentes virais e moléculas relacionadas ao dano celular, como ATP, HMGB1 e calreticulina. Nos quais, os elementos funcionam como sinais de perigo e caracterizam uma forma de morte imunogênica capaz de tornar o tumor mais reconhecível pelo sistema imunológico (Kwan; Winder; Muthana, 2021).

Volovat et al. (2024) explicam que os componentes virais são identificados por receptores de reconhecimento de padrões presentes nas células tumorais e imunológicas, estimulando a produção de interferons, citocinas e quimiocinas inflamatórias, favorecendo o recrutamento de células dendríticas, macrófagos, células natural killer e outras populações responsáveis pela resposta imune inicial.

As células dendríticas capturam os antígenos liberados durante a oncolise, processam essas estruturas e as apresentam aos linfócitos T nos órgãos linfoides. A apresentação antigênica, acompanhada de sinais inflamatórios e coestimuladores, favorece a expansão de linfócitos T CD8+ capazes de reconhecer e destruir células tumorais que expressam os mesmos antígenos, mesmo quando não foram diretamente infectadas pelo vírus (Chaurasiya; Fong; Warner, 2021).

As células naturais killer também participam da resposta inicial ao reconhecer alterações provocadas pela infecção e sinais de estresse expressos na superfície das células malignas. Sua atuação pode ocorrer por meio da liberação de perforinas e granzimas, contribuindo para a destruição das células infectadas, embora uma resposta antiviral excessivamente precoce possa eliminar o vetor antes que ele se replique e se espalhe adequadamente pelo tumor (Jadhav et al., 2025).

No glioblastoma, o microambiente apresenta baixa infiltração linfocitária e elevada presença de células imunossupressoras, circunstâncias que limitam a resposta antitumoral. A infecção por vírus oncolíticos pode alterar esse ambiente ao aumentar a produção de mediadores inflamatórios e favorecer a entrada de células imunes, convertendo um tumor

imunologicamente pouco responsivo em uma região mais suscetível à atividade citotóxica (Hamad et al., 2023).

Liu et al. (2025) ressaltam que o efeito imunológico pode alcançar células tumorais distantes do local de administração do vírus, pois os linfócitos ativados circulam pelo organismo e reconhecem antígenos comuns às diferentes populações malignas. Esse mecanismo amplia o alcance da viroterapia, principalmente quando a disseminação viral é limitada pelas barreiras físicas e moleculares do tecido tumoral.

A resposta induzida pelo vírus também pode ser restringida pela expressão de moléculas imunossupressoras, como PD-L1, que reduzem a atividade dos linfócitos T. Por essa razão, a associação entre vírus oncolíticos e inibidores de pontos de controle imunológico vem sendo estudada para preservar a ativação das células efectoras e prolongar a resposta contra o tumor (Volovat et al., 2024).

Dessa forma, a resposta imunológica desencadeada pela viroterapia resulta da integração entre morte imunogênica, liberação de antígenos, inflamação local, apresentação antigênica e ativação dos componentes inato e adaptativo. Além de contribuir para a eliminação das células não alcançadas pelo vírus, essa resposta pode favorecer a formação de memória imunológica e auxiliar no controle de possíveis recidivas tumorais (Kwan; Winder; Muthana, 2021).

3.5 Avanços tecnológicos e clínicos, incluindo terapias combinadas e modificações genéticas dos vetores virais

Conforme Friedman et al. (2021), os avanços da engenharia genética permitiram reduzir a capacidade dos vírus oncolíticos de provocar doenças e conservar sua atividade contra as células tumorais, como observado no G207, herpes-vírus simples tipo 1 modificado pela remoção de genes relacionados à neurovirulência e testado em pacientes pediátricos com gliomas de alto grau, incluindo sua associação à radioterapia para ampliar a ação antitumoral.

As alterações realizadas nos vetores procuram aumentar a seletividade, controlar a replicação viral e reduzir possíveis danos aos tecidos cerebrais saudáveis, podendo envolver exclusão, inativação ou inserção de genes no genoma viral, além da utilização de promotores ativos preferencialmente nas células tumorais, recursos que possibilitaram o desenvolvimento de plataformas mais seguras para aplicação intracraniana (Jiang et al., 2023).

Segundo Todo et al. (2022a), o G47 Δ representa um herpes-vírus oncolítico de terceira geração produzido a partir de três modificações genéticas, incluindo alterações nos genes

relacionados à neurovirulência, à evasão imunológica e à replicação viral, configuração que procura restringir sua multiplicação às células tumorais e favorecer a apresentação de antígenos ao sistema imunológico durante a destruição do glioblastoma.

A evolução clínica do G47 Δ permitiu sua avaliação por administração intratumoral repetida em pacientes com glioblastoma residual ou recorrente, contribuindo para sua aprovação condicional no Japão em 2021 sob a denominação teserpaturev, primeiro vírus oncolítico autorizado naquele país para o tratamento de glioma maligno, embora novos estudos ainda sejam necessários para confirmar sua eficácia em populações maiores (Todo et al., 2022b; Frampton, 2022).

De acordo com Nassiri et al. (2023), outra estratégia em desenvolvimento combina o adenovírus oncolítico DNX-2401 com o pembrolizumabe, anticorpo inibidor do receptor PD-1, associação planejada para unir a infecção e a lise das células tumorais ao bloqueio dos mecanismos que reduzem a atividade dos linfócitos T, favorecendo a continuidade da resposta imunológica contra o glioblastoma recorrente.

As terapias combinadas também podem associar os vírus oncolíticos à radioterapia, à temozolomida e a outros imunoterápicos, buscando aumentar a liberação de antígenos, facilitar a disseminação viral e reduzir a imunossupressão presente no microambiente tumoral, enquanto modificações adicionais podem inserir genes codificadores de citocinas, anticorpos e moléculas coestimuladoras diretamente nos vetores (Jiang et al., 2023).

12

3.6 Terapias combinadas e modificações genéticas dos vetores virais

Segundo Friedman et al. (2021), o vírus herpes-simplex tipo 1 G207 foi geneticamente modificado mediante deleções nos genes de neurovirulência $\gamma_{134.5}$ e inativação do gene UL39, restringindo sua replicação preferencialmente às células tumorais. No ensaio clínico realizado com pacientes pediátricos portadores de gliomas de alto grau, a administração intratumoral seguida de radioterapia em baixa dose mostrou-se segura e promoveu infiltração de linfócitos no tumor, indicando que a radiação pode ampliar a replicação viral e a resposta imunológica antitumoral.

As modificações introduzidas no G47 Δ representam um aperfeiçoamento dos vetores derivados do HSV-1, pois combinam a deleção de $\gamma_{134.5}$, a inativação de ICP6 e a remoção do gene $\alpha 47$. A retirada de $\alpha 47$ aumenta a expressão do complexo principal de histocompatibilidade classe I nas células infectadas, favorecendo a apresentação de antígenos tumorais aos linfócitos

T, enquanto as demais alterações restringem a replicação viral às células neoplásicas e reduzem o risco de neurotoxicidade (Todo et al., 2022a).

Conforme Todo et al. (2022b), a administração intratumoral repetida do G47Δ em pacientes com glioblastoma residual ou recorrente demonstrou que um vírus geneticamente modificado pode atuar simultaneamente como agente citolítico e imunoterapêutico. A replicação viral promove a destruição das células malignas e libera antígenos tumorais no microambiente, enquanto a inflamação desencadeada pelo vetor contribui para transformar tumores imunologicamente pouco ativos em tecidos mais susceptíveis ao reconhecimento pelo sistema imune.

A associação entre o adenovírus oncolítico DNX-2401 e o pembrolizumabe exemplifica a integração entre viroterapia e bloqueio de pontos de controle imunológico. O DNX-2401 apresenta uma deleção de 24 pares de bases no gene E1A, responsável por limitar sua replicação a células com alterações na via da proteína do retinoblastoma, além da inserção do motivo RGD, que melhora a entrada viral nas células do glioma; após a infecção, o pembrolizumabe bloqueia a via PD-1 e favorece a atividade dos linfócitos T estimulados pelo vírus (NASSIRI et al., 2023).

De acordo com Ling et al. (2023), o CAN-3110 diferencia-se de outros vírus derivados do HSV-1 por conservar o gene ICP34.5 sob o controle de um promotor de nestina, proteína intensamente expressa no glioblastoma, mas pouco encontrada no tecido cerebral adulto diferenciado. A regulação transcricional permite manter maior capacidade de replicação no tumor sem reproduzir integralmente a neurovirulência do vírus selvagem, enquanto a infecção intratumoral estimula alterações na diversidade clonal dos linfócitos T e em programas de ativação imunológica associados à sobrevida.

A aprovação japonesa do tesorparev, denominação farmacológica do G47Δ, representa um avanço clínico relevante para a viroterapia aplicada aos gliomas malignos. O desenvolvimento do produto demonstrou que deleções e inativações genéticas planejadas podem equilibrar seletividade tumoral, capacidade de replicação e segurança neurológica; contudo, o benefício clínico permanece dependente da localização da aplicação, da resposta imunológica do paciente e da integração com radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia, justificando novos estudos controlados e multicêntricos (Frampton, 2022).

3.7 Barreiras biológicas e limitações técnicas relacionadas à entrega sistêmica e à disseminação intratumoral no microambiente do glioma

Segundo Shoaf e Desjardins (2022), a entrega sistêmica dos vírus oncolíticos é limitada pela barreira hematoencefálica, pela depuração hepática e esplênica e pela neutralização das partículas virais no sangue. Anticorpos preexistentes, proteínas do sistema complemento e células fagocíticas podem remover o vetor antes de sua chegada ao cérebro, reduzindo a quantidade de partículas capazes de alcançar o tumor; por tal motivo, a maioria dos ensaios clínicos utiliza injeção intratumoral ou aplicação na cavidade cirúrgica.

O microambiente do glioblastoma apresenta hipoxia, necrose, acidificação, imunossupressão e elevada heterogeneidade celular, condições que podem comprometer diferentes fases da infecção viral. Regiões com baixa disponibilidade de oxigênio e nutrientes possuem células metabolicamente menos ativas, nas quais a replicação de determinados vírus se torna reduzida, enquanto macrófagos associados ao tumor e fatores como TGF- β e IL-10 limitam a formação de uma resposta imunológica antitumoral efetiva (QI et al., 2022).

Conforme Webb et al. (2023), a disseminação intratumoral também é dificultada pela distribuição irregular das células neoplásicas e pela presença de componentes da matriz extracelular que restringem o deslocamento das partículas virais. Após a aplicação em um único ponto, parte do vetor permanece concentrada nas proximidades da agulha, sem atingir células infiltrativas localizadas em regiões distantes, o que permite a permanência de focos tumorais viáveis e favorece a recorrência após uma resposta inicialmente localizada.

A heterogeneidade molecular do glioblastoma produz diferenças na expressão dos receptores utilizados para a entrada viral e na integridade das vias antivirais intracelulares. Enquanto determinadas células apresentam alterações em interferons, proteínas do ciclo celular ou vias de apoptose que facilitam a replicação, outras preservam mecanismos capazes de bloquear a infecção; assim, um mesmo tumor pode conter populações altamente susceptíveis e populações resistentes ao vetor escolhido (Hamad et al., 2023).

De acordo com Ahmed (2023), células-tronco neurais podem funcionar como veículos para proteger os vírus da neutralização imunológica e transportá-los até regiões infiltrativas do glioblastoma, aproveitando sua capacidade natural de migração em direção ao tumor. A estratégia ainda apresenta limitações relacionadas ao controle da carga viral, à liberação do vetor no momento adequado, à padronização da produção celular e à segurança biológica, pois as

células transportadoras precisam alcançar o tumor sem adquirir comportamento indesejado ou liberar o vírus em tecidos saudáveis.

A aplicação intratumoral contorna parcialmente as barreiras sistêmicas, mas envolve dificuldades técnicas ligadas ao posicionamento do cateter, ao refluxo pelo trajeto da agulha, ao volume limitado de infusão e à pressão intersticial do tumor. Além disso, a produção em condições de boas práticas de fabricação, a estabilidade durante o armazenamento, a definição da dose e o monitoramento da eliminação viral aumentam a complexidade da utilização clínica, tornando necessária a padronização dos protocolos de administração e biossegurança (Stergiopoulos; Concilio; Galanis, 2024).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu identificar que a viroterapia oncolítica apresentou avanços relevantes no tratamento do glioblastoma, principalmente por sua capacidade de promover a destruição seletiva das células tumorais e estimular a resposta imunológica antitumoral. Os principais vírus investigados, como herpes-simplex, adenovírus, poliovírus e reovírus, atuaram por meio da infecção seletiva, replicação no interior das células malignas e consequente lise celular, favorecendo também a liberação de antígenos tumorais e a ativação dos mecanismos de defesa do organismo.

15

Entre os avanços tecnológicos e clínicos, destacaram-se as modificações genéticas destinadas a aumentar a seletividade, reduzir a neurovirulência e ampliar a replicação dos vetores no tecido tumoral. As combinações com radioterapia, quimioterapia e inibidores de pontos de controle imunológico demonstraram potencial para intensificar a resposta terapêutica e superar a imunossupressão característica do glioblastoma. Apesar dos resultados promissores, grande parte das evidências permaneceu concentrada em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais, o que limitou a confirmação da eficácia, da segurança em longo prazo e do impacto sobre a sobrevida.

Ainda, verificou-se que a barreira hematoencefálica, a neutralização imunológica, a heterogeneidade molecular, a hipoxia, a matriz extracelular e a distribuição irregular das células tumorais restringiram a entrega sistêmica e a disseminação intratumoral dos vírus. Também foram identificadas limitações relacionadas à dose, à via de administração, ao posicionamento dos cateteres, à produção dos vetores e à padronização dos protocolos clínicos.

Concluiu-se que a viroterapia oncolítica pode ser utilizada como uma estratégia para o glioblastoma, porém sua incorporação à prática clínica depende do desenvolvimento de sistemas de entrega e da realização de estudos multicêntricos com amostras maiores e acompanhamento prolongado.

REFERÊNCIAS

AHMED, Tanvir. Oncolytic virotherapy using neural stem cells as a novel treatment option for glioblastoma multiforme. **MedComm – Oncology**, v. 2, n. 1, e23, 2023. DOI: 10.1002/mog2.23.

CAO, Zixuan et al. Recurrent glioblastoma and the tumor immune landscape: emerging immunotherapeutic strategies. **ImmunoTargets and Therapy**, v. 15, p. 1–25, 2026. DOI: <https://doi.org/10.2147/ITT.S581012>.

ESPARZA-SALAZAR, Felipe et al. Glioblastoma: a multidisciplinary approach to its pathophysiology, treatment, and innovative therapeutic strategies. **Biomedicines**, v. 13, n. 8, art. 1882, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13081882>.

FRAMPTON, James E. Teserpaturev/G47Δ: first approval. **BioDrugs**, v. 36, n. 5, p. 667–672, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00549-7>.

FRIEDMAN, Gregory K. et al. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 17, p. 1613–1622, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024947>.

HAMAD, Azzam; YUSUBALIEVA, Gaukhar M.; BAKLAUSHEV, Vladimir P.; CHUMAKOV, Peter M.; LIPATOVA, Anastasiya V. Recent developments in glioblastoma therapy: oncolytic viruses and emerging future strategies. **Viruses**, v. 15, n. 2, art. 547, 2023. DOI: 10.3390/v15020547.

JADHAV, A. et al. A comprehensive review redefining viruses as therapeutic agents in cancer treatment. **Discover Oncology**, v. 16, n. 1, art. 2342, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03973-3>.

JIANG, Shuang et al. Clinical advances in oncolytic virus therapy for malignant glioma. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 149, p. 12699–12716, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-023-04953-2>.

LING, Alexander L. et al. Clinical trial links oncolytic immunoactivation to survival in glioblastoma. **Nature**, v. 623, n. 7985, p. 157–166, 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-06623-2.

LOUIS, David N. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro-Oncology**, v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.

NASSIRI, Farshad et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. **Nature Medicine**, v. 29, p. 1370–1378, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02347-y>.

OSTROM, Quinn T. et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. **Neuro-Oncology**, v. 24, supl. 5, p. vi–v95, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>.

QI, Zhen et al. Glioblastoma microenvironment and its reprogramming by oncolytic viruses. **Frontiers in Immunology**, v. 13, art. 974072, 2022a. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974072>.

QI, Zhongbing; LONG, Xiangyu; LIU, Jiyan; CHENG, Ping. Glioblastoma microenvironment and its reprogramming by oncolytic virotherapy. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 16, art. 819363, 2022b. DOI: [10.3389/fncel.2022.819363](https://doi.org/10.3389/fncel.2022.819363).

RONG, Lei; LI, Ning; ZHANG, Zeng. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 41, n. 1, art. 135, 2022.

SHOAF, Michael L.; DESJARDINS, Annick. Oncolytic viral therapy for malignant glioma and their application in clinical practice. **Neurotherapeutics**, v. 19, p. 1818–1831, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01276-3>.

SINGH, K. et al. Enhancing T cell chemotaxis and infiltration in glioblastoma. **Cancers**, v. 13, n. 21, art. 5367, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13215367>.

STERGIOPOULOS, Georgios M.; CONCILIO, Susanna C.; GALANIS, Evanthia. An update on the clinical status, challenges, and future directions of oncolytic virotherapy for malignant gliomas. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 25, p. 952–991, 2024. DOI: [10.1007/s11864-024-01211-6](https://doi.org/10.1007/s11864-024-01211-6).

TANG, J.; AMIN, M. A.; CAMPIAN, J. L. Glioblastoma stem cells at the nexus of tumor heterogeneity, immune evasion, and therapeutic resistance. **Cells**, v. 14, n. 8, art. 562, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14080562>.

TODO, Tomoki et al. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47Δ in patients with progressive glioblastoma. **Nature Communications**, v. 13, art. 4119, 2022a. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31262-y>.

TODO, Tomoki et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. **Nature Medicine**, v. 28, p. 1630–1639, 2022b. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01897-x>.

WEBB, Matthew J. et al. Current status and challenges of oncolytic virotherapy for glioblastoma. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, art. 1154, 2023. DOI: [10.3390/biomedicines11051154](https://doi.org/10.3390/biomedicines11051154).

ZHOU, Y. et al. An update on the clinical trial research of immunotherapy for glioblastoma. **Frontiers in Immunology**, v. 16, art. 1582296, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1582296>.