

**IMUNOTERAPIA E  
VIROTERAPIA ONCOLÍTICA  
NO MELANOMA:  
IMPLICAÇÕES  
IMUNOLÓGICAS E  
EVIDÊNCIAS CLÍNICAS EM  
REVISÃO INTEGRATIVA**

**IMMUNOTHERAPY AND ONCOLYTIC VIROTHERAPY IN MELANOMA:  
IMMUNOLOGICAL IMPLICATIONS AND CLINICAL EVIDENCE IN AN  
INTEGRATIVE REVIEW**

Ciências da Saúde • 01/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/790730325](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/790730325)

---

Leandra Alves Teixeira<sup>1</sup>

Laura de Carvalho Silva<sup>2</sup>

Clarice Paternoster Reis<sup>3</sup>

Daniele Sapede Alvarenga Medaglia<sup>4</sup>

Jamille Mirelle de Oliveira Cardoso<sup>5</sup>

Samyra Giarola Cecilio<sup>6</sup>

---

## RESUMO

Caracterizado pela alta capacidade de metastatização e a resistência a terapias convencionais em estágios avançados, o melanoma é um dos tipos de neoplasia de pele mais agressivos já documentados. Nos últimos anos, os vírus oncolíticos surgiram como uma estratégia inovadora no tratamento do melanoma, combinando destruição direta das células tumorais com ativação do sistema imunológico antitumoral. Além disso, a terapia com vírus oncolíticos apresenta um perfil de segurança favorável, sendo geralmente bem tolerada com efeitos adversos limitados a sintomas leves a moderados, como febre, fadiga e reações locais. O talimogene laherparepvec (T-VEC), comercializado como Imlygic<sup>®</sup>, derivado do vírus herpes simplex tipo 1 geneticamente modificado, é o primeiro vírus oncolítico aprovado clinicamente, demonstrando indução de regressão tumoral e sugerindo resposta imune sistêmica. Diante do exposto, este projeto tem por objetivo fazer uma análise acerca das principais terapias oncolíticas utilizadas no tratamento do melanoma por meio de uma revisão integrativa da literatura, tendo em vista que as terapias oncolíticas vêm oferecendo novas perspectivas no tratamento de tumores tradicionalmente refratários.

**Palavras-chave:** resposta imune; imunoterapia; vírus oncolíticos; melanoma.

## ABSTRACT

Characterized by a high capacity for metastasis and resistance to conventional therapies in advanced stages, melanoma is one of the most aggressive types of skin neoplasms ever documented. In recent years, oncolytic viruses have emerged as an innovative strategy for the treatment of melanoma, combining direct destruction of tumor cells with activation of the antitumor immune system. In addition, oncolytic virus therapy presents a favorable

safety profile and is generally well tolerated, with adverse effects limited to mild to moderate symptoms, such as fever, fatigue, and local reactions. Talimogene laherparepvec (T-VEC), marketed as Imlygic®, derived from a genetically modified herpes simplex virus type 1, is the first clinically approved oncolytic virus, demonstrating induction of tumor regression and suggesting a systemic immune response. In view of the above, this project aims to analyze the main oncolytic therapies used in the treatment of melanoma through an integrative literature review, considering that oncolytic therapies have been offering new perspectives for the treatment of traditionally refractory tumors.

**Keywords:** immune response; Immunotherapy; Oncolytic viruses; Melanoma.

## 1. INTRODUÇÃO

O melanoma é o câncer mais comum no mundo ocidental, com incidência crescente e corresponde a 90% da mortalidade entre os tipos de câncer de pele, sendo responsável por 1,7% dos tumores malignos globalmente (Sedlmayr et al., 2023). Pacientes que apresentam diagnóstico para melanoma maligno em estágio avançado, possuem prognósticos distintos entre países (Schadendorf et al., 2015). O melanoma avançado é resistente à maioria das terapias disponíveis, pelo que os tratamentos adjuvantes visaram reduzir o potencial de disseminação da doença e, por essa via, melhorar a sobrevivência (Ramos, 2009).

A busca por tratamentos específicos que apresentem boas taxas de sucesso, mas que apresentem efeitos adversos mínimos é de extrema importância para que a qualidade de vida do paciente seja mantida, juntamente com a efetividade da cura da doença. A

viroterapia oncolítica tem sido amplamente discutida nas últimas décadas, especialmente pela redução de quadros graves de câncer, após serem expostos a infecções virais, em função da interação entre o vírus e o sistema imune (Fukuhara, Ino, Todo, 2016). Tal terapia utiliza vírus geneticamente modificados que podem se replicar seletivamente em células tumorais e mediar a regressão tumoral (Cui et al., 2022). Os vírus oncolíticos (OVs) são aqueles que atacam células tumorais sem danificar o tecido saudável. A terapia é um novo promissor tipo de imunoterapia tumoral, os agentes antitumorais multimodais induzem a oncolise das células cancerosas infectadas e das células estromais associadas ao tumor, geralmente em uma forma de morte celular imunogênica (MCI). Acredita-se que a MCI estimule ainda mais as respostas imunes antitumorais adaptativas (Jiménez núñez, 2016; Yang et al., 2021).

Os OV's derivados do herpes simplex vírus (HSV) representam uma plataforma promissora, devido ao seu caráter altamente lítico e à possibilidade de engenharia genética, como a deleção de genes de virulência (ex.: ICP34.5), o que confere maior seletividade tumoral. Esses vírus atuam tanto por lise direta das células neoplásicas quanto pela indução da resposta imune antitumoral do hospedeiro, apresentando, portanto, potencial de especificidade, aplicabilidade biotecnológica e relativa baixa toxicidade sistêmica. No entanto, sua eficácia clínica ainda enfrenta limitações, como dificuldades na entrega intratumoral eficiente, a indução de resposta imune contra o próprio vetor viral e a heterogeneidade tumoral, fatores que podem influenciar de forma distinta a resposta em cada paciente (Stahlie et al, 2021).

Entre os principais vírus utilizados em terapia oncolítica, destaca-se o Talimogene Laherparepvec (T-VEC), comercializado como

Imlygic<sup>®</sup>, derivado do herpes simplex tipo 1. Trata-se da primeira viroterapia oncolítica intralesional aprovada na União Europeia, nos Estados Unidos e na Austrália, com indicação para melanoma irresssecável em estádios IIIB, IIIC ou IVM1 na Europa e até IVM1c nos EUA. O T-VEC apresenta perfil de eficácia e segurança consistente em estudos clínicos e em dados de mundo real, especialmente em pacientes com lesões cutâneas injetáveis, podendo ser utilizado em monoterapia ou em combinação com imunoterápicos, como os inibidores de *checkpoint* (Ressler et al., 2021). Além dele, o H101 (Oncorine<sup>®</sup>), um adenovírus geneticamente modificado, foi aprovado na China para tumores sólidos com deficiência de p53, enquanto o ECHO-7 (Rigvir<sup>®</sup>), um enterovírus, obteve aprovação em alguns países para o tratamento de melanoma (Stahlie et al, 2021).

O T-VEC atua promovendo a lise seletiva de células neoplásicas, ao mesmo tempo em que induz uma robusta resposta imune antitumoral sistêmica. Avaliado inicialmente em estudos pré-clínicos em modelos animais e, posteriormente, em ensaios clínicos envolvendo pacientes oncológicos, o T-VEC demonstrou elevadas taxas de resposta terapêutica, com redução significativa do volume tumoral tanto no sítio de administração intralesional quanto em lesões metastáticas à distância, além de evidenciar aumento na taxa de sobrevida em 12 meses. Provou ser uma terapia segura, pois está associada a baixa toxicidade e reações adversas leves (Jiménez núñez, 2016).

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1. Melanoma**

No Brasil, o câncer de pele está entre as neoplasias mais incidentes e prevalentes. São divididas em neoplasias de pele não melanoma – consiste em carcinomas basocelular (CBC) e espinocelular (CEC) - e tipo melanoma. A principal diferença entre elas, apesar da distinção clínica e histopatológica, seria que a neoplasia de pele não melanoma está diretamente associada à exposição solar cumulativa e a neoplasia de pele tipo melanoma está associada à exposição solar intensa resultando em queimaduras (Bonulami, 2017).

O melanoma é predominantemente incidente em indivíduos de pele branca e as regiões mais acometidas são o tronco e os membros inferiores. Do ponto de vista histológico, as variantes mais prevalentes são o melanoma de extensão superficial, o lentigo maligno e o nodular. O risco de desenvolver melanoma é resultado da combinação de fatores constitucionais (antecedente familiar, fototipo de pele, idade, presença de múltiplos nevos, xeroderma pigmentoso e nevos displásicos) e exposição aos fatores ambientais (raios ultravioletas tipos A e B, principalmente em exposições em idade mais jovem sem proteção solar) (Bonulami, 2017).

Os marcadores moleculares têm papel importante no diagnóstico e prognóstico do melanoma cutâneo, estando relacionados a alterações genéticas, expressão de antígenos tumorais e substâncias circulantes. Entre os principais marcadores genéticos destaca-se o gene CDKN2A, responsável pela codificação da proteína p16, que inibe a CDK4 e bloqueia a progressão do ciclo celular na fase G1. A redução da expressão de p16 está associada ao aumento da proliferação tumoral na fase de crescimento vertical do melanoma, indicando perda do controle do ciclo celular e pior prognóstico, embora não participe do início da doença. Outro marcador relevante é o gene supressor tumoral p53, cuja expressão aumenta diante de

danos no DNA, promovendo parada do ciclo celular ou apoptose em melanomas malignos. O gene WAF1, regulado pelo p53, também atua na inibição da progressão celular, mas ainda necessita de mais estudos para comprovar sua utilidade prognóstica. Já o VEGF, frequentemente elevado em melanomas, estimula angiogênese e permeabilidade vascular, podendo auxiliar no diagnóstico. (Figuereido et al., 2003).

Entre os marcadores imunohistoquímicos destacam-se o HMB-45 e a tirosinase, utilizados no diagnóstico diferencial do melanoma maligno por estarem relacionados aos melanossomas e à síntese de melanina. Outros marcadores incluem Fas e Fas Ligante, ligados à apoptose celular, cuja ausência em metástases pode indicar progressão tumoral; Ki-67 (MIB-1), associado à proliferação celular; PCNA, relacionado à replicação do DNA em melanomas metastáticos; Mel-CAM, associado a processos metastáticos; integrinas  $\alpha\beta3$  e  $\beta3$ , relacionadas à adesão e migração celular; ICAM-1, envolvida na comunicação celular; e ciclina D1, reguladora do ciclo celular. Apesar de alguns desses marcadores também estarem presentes em lesões benignas, dificultando a diferenciação isolada entre nevos e melanomas, eles contribuem para avaliação diagnóstica e prognóstica quando utilizados em conjunto. Assim, p16 destaca-se principalmente como marcador prognóstico, enquanto p53, VEGF, HMB-45, tirosinase, integrinas  $\beta3$ , ICAM-1 e ciclina D1 auxiliam no diagnóstico diferencial entre lesões melanocíticas benignas e malignas. (Figuereido et al., 2003).

O melanoma cutâneo é a neoplasia de pele cuja resposta imune é mais estudada, embora ainda não existam marcadores imunológicos específicos totalmente validados. A radiação UVB é o principal fator desencadeante da doença, causando danos ao DNA

dos melanócitos e mutações em genes ligados ao controle do ciclo celular, reparo do DNA, sinalização celular, adesão, migração e angiogênese, além de induzir imunossupressão por meio da liberação de IL-10 e IFN- $\gamma$ . Essas alterações favorecem a proliferação inicial dos melanócitos e a progressão tumoral. Durante a evolução do melanoma, ocorre desorganização das moléculas de adesão e aumento do VEGF, promovendo angiogênese, invasão vertical e escape imunológico. A baixa expressão de ICAM-1 e VCAM-1 dificulta a infiltração de linfócitos no tumor, enquanto fatores produzidos pelo próprio melanoma, como VEGF, TGF- $\beta$ , IL-10 e PGE2, favorecem um microambiente imunossupressor. Apesar disso, antígenos como MART1, gp100 e tirosinase podem ser reconhecidos pelas células T, desencadeando inflamação crônica com participação de linfócitos T, células NK e macrófagos associados ao tumor (TAMs). Nesse contexto, os TAMs produzem IDO, que reduz a proliferação de células T e favorece o recrutamento de células T reguladoras (Tregs/FOXP3+), intensificando a imunossupressão e reduzindo a atividade antitumoral de linfócitos CD4 e CD8 (Bonulami, 2017)

As alterações genéticas mais frequentes no melanoma envolvem os genes CDKN2A, p53, RAS, B-RAF e PTEN. O gene CDKN2A, localizado em 9p21, é um gene supressor tumoral responsável por interromper o ciclo celular no checkpoint G1/S e estabilizar a proteína p53 por meio da proteína p14ARF; mutações nesse gene ocorrem em cerca de 70% dos melanomas. A proteína p53 atua como “guardião do genoma”, regulando reparo do DNA, checkpoints celulares e apoptose, embora sua inativação no melanoma seja relativamente incomum. As proteínas RAS, especialmente a N-RAS, participam da via MAPK e regulam proliferação, sobrevivência e transformação celular, estando mutadas em parte significativa dos melanomas primários e metastáticos. O gene B-RAF, também integrante da via

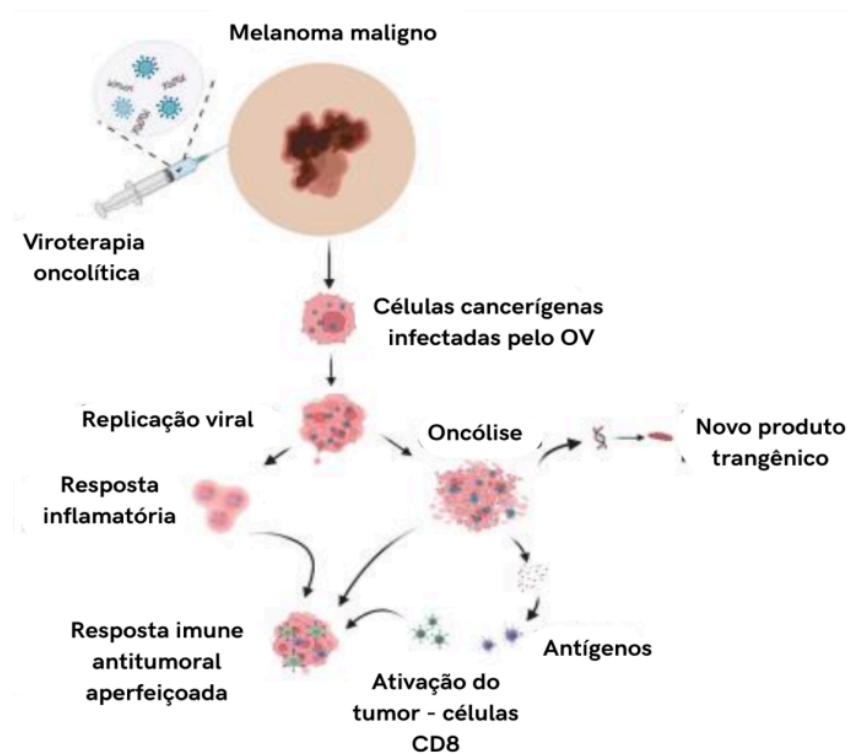
MAPK, apresenta frequentemente a mutação V600E, responsável pela ativação constitutiva da proteína RAF e associada tanto a melanomas quanto a nevos benignos, sugerindo participação na transformação maligna. Já o gene PTEN atua como supressor tumoral ao inibir a via PI3K; sua perda ou redução de expressão favorece a carcinogênese e pode atuar em conjunto com mutações em RAS para estimular invasão e metástase tumoral. (Bonulami, 2017).

## **2.2. Imunoterapia e Viroterapia Oncolítica**

A imunoterapia tem se consolidado como uma das principais estratégias terapêuticas no tratamento do melanoma, especialmente nos estágios avançados, proporcionando ganhos significativos em sobrevida e controle da doença. No entanto, sua eficácia ainda é limitada por fatores como a heterogeneidade tumoral, o microambiente imunológico e a variabilidade de resposta entre os diferentes subtipos histológicos, o que tem motivado diversos estudos na tentativa de compreender e superar tais obstáculos (Lima filho et al., 2025).

Por volta do início de 1900, os médicos notaram que alguns tumores apresentavam regressão em pacientes com infecções virais concomitantes. Experimentos conduzidos na década de 1920, nos quais pacientes com câncer foram expostos a infecções virais induzidas, sugeriram que os vírus podem exercer efeitos antitumorais. Os chamados vírus oncolíticos (OVs) são capazes de infectar e destruir seletivamente células tumorais, além de estimular uma resposta imune direcionada contra o tumor. Muitos vírus, reconhecidos por sua capacidade de infectar seletivamente células tumorais, estão sendo geneticamente modificados para eliminar

genes relacionados à virulência e incorporar o gene do fator estimulador de colônias, a fim de estimular a produção de leucócitos. Em 2015, a Food and Drug Administration (FDA) concedeu aprovação à primeira terapia viral oncolítica, o Imlygic™, um vírus herpes modificado para tratar o melanoma (Tortora et al., 2025).



**Figura 1.** Mecanismo da viroterapia oncolítica no tratamento de melanoma maligno avançado.

Traduzido de Alhaskawi et al. (2024)

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Caracterização da Amostra e do Estudo

Uma revisão integrativa da literatura será realizada com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar publicações científicas relevantes que abordem a relação entre imunoterapia e viroterapia oncolítica na resposta imunológica ao melanoma. Essa abordagem possibilitará a construção de um panorama atual e abrangente sobre a eficácia e segurança dessa forma terapêutica combinada.

### **3.2. Estratégias de Busca**

A busca dos estudos será realizada na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando as seguintes palavras-chave: "oncolytic viruses"; "virotherapy"; "immune response"; "immunotherapy" e "melanoma"; combinadas por meio dos operadores booleanos "AND" e "OR"; conforme a lógica de associação entre conceitos e sinônimos.

Adicionalmente, serão aplicados os seguintes filtros disponíveis: "Melanoma", "Oncolytic Therapy", "Oncolytic Viruses" e "Immunotherapy", com o intuito de refinar os resultados e garantir a pertinência dos estudos ao escopo da pesquisa. Também será aplicado filtro para idioma (inglês), texto completo disponível e publicações dos últimos cinco anos.

### **3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão**

Com o intuito de selecionar os artigos pertinentes para o presente estudo, serão adotados critérios de inclusão e exclusão. No que se refere aos critérios de inclusão, serão incluídos na amostra os estudos que atenderem aos seguintes critérios: a) Publicados entre 2020 e 2025; b) Escritos em língua inglesa; c) Disponíveis em texto completo; d) Que abordem diretamente a relação entre viroterapia oncolítica, resposta imunológica e/ou imunoterapia no contexto do melanoma; e) Estudos de natureza metodológica relevante, como: ensaios clínicos controlados, estudos observacionais, estudos de etiologia, estudos diagnósticos, estudos prognósticos e revisões sistemáticas.

Sobre os critérios de exclusão, serão excluídos os artigos que: a) Não apresentem texto completo disponível; b) Estiverem em idiomas

diferentes do inglês; c) Não abordem os temas propostos.

#### **4. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Os avanços em pesquisas envolvendo viroterapias, isoladas ou combinadas com imunoterapias, como os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs), têm ampliado as possibilidades terapêuticas no tratamento do melanoma, refletindo em melhores desfechos clínicos e em uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos imunológicos envolvidos.

O vírus T-VEC demonstrou atividade antitumoral por meio da replicação seletiva e lise de células de melanoma, promovendo liberação imunogênica de antígenos tumorais e amplificação do efeito oncolítico. A expressão de GM-CSF favorece o recrutamento e a maturação de células dendríticas, além da ativação de linfócitos T CD8<sup>+</sup> e células NK, contribuindo para resposta imune antitumoral sistêmica. Clinicamente, o vírus apresenta perfil de segurança favorável, com predominância de eventos adversos leves a moderados, embora ainda existam limitações relacionadas à administração intratumoral (Fay et al., 2023; Alhaskawi et al., 2024).

A associação do T-VEC com inibidores de checkpoint imunológico, como ipilimumabe e pembrolizumabe, demonstrou maior atividade antitumoral em comparação às monoterapias, favorecendo expansão e ativação de linfócitos T antitumorais e promovendo respostas mais intensas e duradouras. Além disso, estudos sugerem que o uso neoadjuvante do T-VEC combinado à cirurgia pode melhorar desfechos oncológicos e aumentar a infiltração de células T CD8<sup>+</sup> no microambiente tumoral, reforçando o potencial dessa

estratégia no tratamento do melanoma de alto risco (Dummer et al., 2023; Chesney et al., 2023)

O vírus OH2 demonstrou atividade antitumoral relevante e perfil de segurança favorável em melanoma. O tratamento foi bem tolerado, sem eventos adversos limitantes de dose ou toxicidades graves. Os efeitos colaterais foram majoritariamente leves, incluindo febre e alterações cutâneas, e a análise de biodistribuição indicou replicação viral local e transitória, sem evidências de disseminação sistêmica significativa. O OH2 não atua apenas por oncolise direta, mas também por reprogramação do microambiente tumoral para um estado imunologicamente ativo, mesmo em tumores previamente refratários à imunoterapia (Wang et al., 2025).

Em conjunto, os dados indicam que o OH2 apresenta potencial clínico relevante no melanoma avançado, particularmente em pacientes resistentes a anti-PD-1, sustentando seu desenvolvimento como agente oncolítico com forte componente imunomodulador e possível candidato a estratégias terapêuticas combinadas. Em alguns estudos foi visto que a terapia anti-PD-1 pode ocasionar em perda da função JAK1/JAK2 e STING, isso pode beneficiar a viroterapia, pois as células tumorais se encontram mais vulneráveis a morte por OV's (Wang et al., 2025).

O vírus CARG 2020 demonstrou capacidade de remodelar o microambiente tumoral e induzir resposta antitumoral sistêmica robusta, associada principalmente à ativação de linfócitos T CD8<sup>+</sup> e a um perfil imune Th1. Além do controle tumoral e prolongamento da sobrevida em modelos murinos, o vetor apresentou indução de memória imunológica duradoura e efeito terapêutico mesmo na ausência de infecção tumoral direta significativa, reforçando seu

potencial imunomodulador. Os resultados também sugerem eficácia relevante em tumores imunologicamente “frios”, com desempenho superior ao bloqueio isolado de PD-1 em alguns modelos experimentais. Estratégias adicionais, como associação com outros checkpoints imunológicos e modificação do tropismo viral, são apontadas como perspectivas promissoras para ampliar a seletividade tumoral e otimizar a administração sistêmica do vetor (Ahmadi et al., 2025).

O vírus OrienX010 demonstrou atividade antitumoral promissora em pacientes com melanoma avançado, incluindo o subtipo acral, historicamente menos responsivo à imunoterapia. A combinação neoadjuvante do vírus com anti-PD-1 promoveu respostas patológicas profundas e resultados favoráveis de sobrevida livre de recorrência, sugerindo potencial sinergismo entre viroterapia oncolítica e bloqueio de checkpoint imunológico. Além disso, a discrepância observada entre resposta radiológica e patológica indica que a avaliação histopatológica pode representar um método mais sensível para mensurar benefício terapêutico nesse contexto. O tratamento também apresentou perfil de segurança predominantemente favorável, com baixa incidência de toxicidades graves (Liu et al., 2024).

O vírus ONCOS-102 demonstrou capacidade de induzir respostas imunes inatas e adaptativas, promovendo remodelação do microambiente tumoral e aumento da infiltração de linfócitos T em tumores previamente imunologicamente “frios”. Em pacientes com melanoma refratário à terapia anti-PD-1, a combinação com bloqueio de PD-1 apresentou atividade antitumoral relevante, incluindo respostas duráveis e regressão de lesões não injetadas, sugerindo efeito sistêmico mediado pela ativação imune. Os

achados também indicam que o ONCOS-102 pode contribuir para reversão da resistência imunoterápica por meio da indução de respostas do tipo Th1, aumento da atividade citotóxica e maior expressão de moléculas associadas ao checkpoint imunológico, reforçando seu potencial como estratégia combinada em melanoma avançado (Shoushtari et al., 2023).

O Coxsackievirus A21 (V937) demonstrou atividade oncolítica relevante em modelos pré-clínicos de melanoma, com redução tumoral em lesões locais e distantes e preservação de células normais, reforçando sua seletividade tumoral. Estudos clínicos indicam que sua combinação com pembrolizumabe ou ipilimumabe potencializa a resposta antitumoral, sugerindo efeito sinérgico entre a replicação viral intratumoral e o bloqueio de checkpoint imunológico, especialmente em pacientes com melanoma avançado e resistência prévia à terapia anti-PD-1. (Sakunchotpanit et al., 2024).

A via intratumoral apresentou eficácia superior à administração intravenosa, possivelmente devido à maior entrega viral ao tumor e menor interferência de fatores circulatórios. Além disso, embora o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes represente um possível obstáculo para administrações repetidas, a eficácia terapêutica parece estar relacionada também à ativação imunológica induzida pelo vírus. O V937 apresentou perfil de segurança predominantemente favorável, apesar da ocorrência rara de eventos imunomediados graves, reforçando a necessidade de monitoramento clínico em terapias combinadas. Limitações relacionadas à heterogeneidade dos subtipos de melanoma e à baixa diversidade populacional dos estudos indicam a necessidade

de investigações adicionais para melhor definição de sua aplicabilidade clínica (Sakunchotpanit et al., 2024).

O vírus PVSRIPO demonstrou elevada atividade oncolítica em células de melanoma, mantendo replicação viral, propagação e citotoxicidade mesmo na presença de respostas antivirais mediadas por interferon tipo I. Esses achados sugerem que a eficácia do vírus não depende da completa evasão da resposta antiviral inata, mas sim da sua capacidade de modular o microambiente tumoral e sustentar imunogenicidade antitumoral. Além disso, a ativação inicial da resposta imune inata pode favorecer o recrutamento e a ativação de células imunológicas, contribuindo para respostas antitumorais mais duradouras. Em conjunto, os resultados reforçam o potencial imunoterapêutico do PVSRIPO mesmo em melanomas com sinalização de interferon parcialmente preservada (Walton, et al., 2018).

O Vírus da Estomatite Vesicular (VSV) tem se mostrado um vetor atraente por não infectar humanos naturalmente e, se ocorrer, de forma assintomática ou de forma leve semelhante a uma gripe não contagiosa e que se resolve em poucos dias. Normalmente, a maioria da população não apresenta anticorpos anti-VSV neutralizantes pré-existentes por não ser facilmente infectado. Com um perfil de segurança considerado manejável e compatível com o esperado para vírus oncolíticos administrados sistemicamente, os eventos adversos observados foram predominantemente leves a moderados, enquanto as toxicidades mais relevantes em doses elevadas mostraram caráter transitório e resolução adequada com manejo clínico. Além disso, a ausência de disseminação viral persistente e de toxicidade cumulativa reforça a viabilidade biológica dessa plataforma terapêutica. Esses achados sustentam o

potencial do vírus para uso em estratégias combinadas, especialmente associadas a inibidores de checkpoint imunológico (Smith et al., 2023).

O vírus HF10 demonstrou forte atividade oncolítica contra o melanoma, com potente lise tumoral, efeito espectador robusto e desempenho superior a outros HSVs oncolíticos em modelos experimentais, o que sustenta seu potencial como monoterapia e em estratégias combinadas. Estudos experimentais indicam que a associação com agentes moduladores do microambiente tumoral pode intensificar a replicação viral e ampliar a resposta imune antitumoral. Nos estudos clínicos, o HF10 apresentou perfil de segurança e tolerabilidade favorável, associado a evidências de atividade antitumoral. A combinação com ipilimumabe demonstrou resultados clínicos mais expressivos, reforçando o potencial sinérgico entre vírus oncolíticos e bloqueio de checkpoint imunológico no tratamento do melanoma avançado (Eissa et al., 2017).

O vírus Vaccinia (VV) apresentam capacidade de replicação seletiva em células tumorais, promovendo lise celular, liberação de antígenos tumorais e remodelação do microambiente tumoral, favorecendo a conversão de tumores “frios” em “quentes”. Estratégias de engenharia genética, incluindo deleções gênicas e armamento com citocinas imunomoduladoras, aumentam sua seletividade tumoral e potencializam a resposta imune antitumoral. Além disso, a combinação dos vírus oncolíticos Vaccina (OVVs) com inibidores de checkpoint imunológico, terapias-alvo, terapia gênica baseada em miRNAs e abordagens metabólicas demonstra potencial para ampliar a eficácia da viroterapia oncolítica. Embora os resultados clínicos em melanoma ainda sejam heterogêneos, vírus como Pexa-Vec e GL-ONC1 evidenciaram capacidade de induzir

resposta imune sistêmica e modular o microambiente tumoral, reforçando o potencial dos OVVs como plataformas promissoras para estratégias combinadas de imunoterapia no tratamento do melanoma (Zhang et al., 2025).

O vírus ICOVIR-5 apresentou um perfil de segurança aceitável em pacientes com melanoma uveal e cutâneo, com toxicidades predominantemente leves a moderadas. Apesar de não terem sido observadas respostas objetivas, observou-se doença estável, especialmente nas doses mais altas, sugerindo potencial atividade antitumoral. A detecção de genomas virais em biópsias tumorais reforça a capacidade de direcionamento tumoral do adenovírus, enquanto a ativação precoce da imunidade inata, evidenciada pelo aumento de IL-6 e IL-10, confirma a indução de resposta imune sistêmica. Além disso, a ausência de associação entre anticorpos neutralizantes e benefício clínico sugere que a imunidade antiviral inicial não compromete significativamente a ação terapêutica do vírus (García et al., 2018).

**Tabela 1.** Síntese das principais viroterapias oncolíticas descritas para o melanoma.

| OVs                                                                | Fase do estudo/Evidência científica                | Resultados e aplicações clínicas                                                                                   | Mecanismos de ação                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T-VEC (Vírus HSV-1 geneticamente modificado, com deleção dos genes | Fase II e III concluídas, aprovado pela FDA (2015) | Demonstra aumento de infiltração de células T CD8+, efeito abscopal observado, maior eficácia quando combinado com | Replicação seletiva em células tumorais com vias PKR e IFN tipo I defeituosas; lise tumoral; liberação de DAMPs (HMGB1, ATP, calreticulina); recrutamento e |

ICP34.5 e ICP47 e expressão de GM-CSF humano)

inibidores de checkpoint (pembrolizumabe ou ipilimumabe) e perfil de segurança favorável. A monoterapia demonstrou uma taxa de resposta objetiva (ORR) de até 31,5% e uma sobrevida global mediana (mOS) de 23,3 meses, além de promover redução superior a 50% do tamanho das lesões. Usado em melanoma irressecável estágio III–IV, terapia intratumoral isolada ou combinada. O OV é utilizado para tratar melanoma inoperável, pode ser injetado diretamente na lesão para produzir resposta imune anticancerígena e invadir as células cancerígenas, começando a se replicar, o resultado é as células se

maturação de células dendríticas via GM-CSF; ativação de linfócitos T CD8<sup>+</sup>; recrutamento de células NK; produz fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; aumenta imunidade antitumoral; eliminação dos genes de neurovirulência impedindo evolução de bolhas de febre; eliminação de um gene específico que bloqueia apresentação de antígenos; atinge e se propaga em células tumorais por meio de nectinas ligadas à superfície celular; atividade oncogênica suprime ativação da PKR, permitindo tradução proteica contínua e replicação viral eficiente; expressão precoce do gene US11 bloqueia a fosforilação de eIF-2 $\alpha$ , favorecendo replicação viral mesmo se ICP34.5 ausente; em células normais, com PKR e IFN tipo I funcionais, a infecção é abortiva, garantindo segurança biológica; deleção do ICP47 restaura a apresentação de antígenos via MHC I; exercem efeitos imunoativos-ativadores

|                                                                                                                      |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                      |            | apresentarem inchadas e se rompem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | por meio da ativação da via STING.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| OH2 (HSV-2 modificado com deleção dos genes ICP34.5 e ICP47 e expressão de GM-CSF para potencializar resposta imune) | Fase Ia/Ib | <p>Benefícios: perfil de segurança favorável, sem eventos adversos grau <math>\geq 3</math>; atividade antitumoral durável com regressão de lesões, com uma taxa de sobrevivência em 1 ano de 94,3% na fase Ia+Ib e uma ORR de 37% na fase Ib; potencial para superar resistência aos anti-PD-1 por modulação do microambiente tumoral; ativação da resposta imune inata e adaptativa (<math>\uparrow</math> IFN-<math>\gamma</math>, quimiocinas, células T e neutrófilos); maior eficácia em pacientes com LDH normal.</p> <p>Malefícios: eficácia reduzida em doença avançada; ausência da taxa resposta objetiva (ORR) na fase Ia; acompanhamento limitado na fase</p> | <p>Lise tumoral direta; ativação imune inata e adaptativa; aumento de IFN-<math>\gamma</math>, quimiocinas (CXCL9, CXCL10, CXCL11); ativação de neutrófilos e células T CD8<sup>+</sup>; remodelação do microambiente tumoral. Em um estudo sobre GBM, foi visto que o OV induz danos citotóxicos ao DNA da célula cancerígena, limita proliferação de células tumorais e macrófagos associados ao tumor, reforça infiltração de macrófagos, células T CD4 e CD8, algumas características moleculares que afetam a sensibilidade ao OH2 revelaram potenciais influenciadores, como mutações no TTN, HMCN2 ou IRS4, deleção do CDKN2A/B e amplificação do IDO1</p> |

|                                                             |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                            | <p>Ib; evidências ainda restritas a ensaios iniciais, demandando estudos randomizados maiores para confirmação de eficácia e impacto na sobrevida. Usado em melanoma estágio III-IV, principalmente subtipo acral e pacientes resistentes a anti-PD-1.</p> |                                                                                                                                                                            |
| <p>CARG-2020<br/>Vírus oncolítico engenheira do (VLV)</p>   | <p>Estudos pré-clínicos em modelos murinos de melanoma</p> | <p>Erradicação tumoral completa em parte dos modelos; efeito abscopal; proteção contra recidiva tumoral; potencial candidato clínico futuro.<br/>Modelos experimentais de melanoma.</p>                                                                    | <p>Indução de resposta Th1; aumento da infiltração de células T CD8<sup>+</sup>; redução de imunossupressão mediada por IL-17 e PD-L1; indução de memória imunológica.</p> |
| <p>OrienX010<br/>(HSV-1 modificado semelhante ao T-VEC)</p> | <p>Fase Ib.</p>                                            | <p>Taxa de resposta objetiva de 19,2%; perfil semelhante ao T-VEC; taxa de controle de doença de 54,6%, com respostas em lesões injetadas e não injetadas. Usado em melanoma</p>                                                                           | <p>Lise tumoral seletiva; ativação de resposta imune antitumoral sistêmica</p>                                                                                             |

|                                                                      |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      |                                                                                                                                                             | estágio IIIC–IV<br>(principalmente<br>acral e mucoso)                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ONCOS-102<br>Adenovírus<br>modificado                                | Fase I/II                                                                                                                                                   | Em combinação<br>com<br>pembrolizumabe<br>mostrou ORR de<br>35% em pacientes<br>resistentes à PD-1,<br>com 53%<br>apresentando<br>regressão das<br>lesões não<br>injetadas;<br>alcançou taxa de<br>encolhimento<br>tumoral de 70%.<br>Usado em<br>melanoma<br>avançado<br>refratário a anti-<br>PD-1                                             | Indução de inflamação<br>local; ativação de<br>células apresentadoras<br>de antígeno; aumento<br>da resposta a bloqueio<br>de PD-1; induzem<br>respostas antitumorais<br>por meio da ativação da<br>via cGAS–STING e da<br>indução da morte<br>celular imunogênica.                                                                                                                                                                                                                 |
| Coxsackievirus A21<br>(V937)<br>Picornaviridae (RNA fita<br>simples) | Monoterapia:<br>fase I/II<br>concluídas;<br>Em<br>recrutamento de ensaio<br>fase I em<br>terapia<br>combinada<br>com<br>ipilimumab<br>ou<br>pembrolizumabe. | Benefícios: alta<br>seletividade por<br>células de<br>melanoma com<br>superexpressão<br>de ICAM-1 e DAF,<br>promovendo<br>oncólise direta<br>com preservação<br>de células<br>normais. Induz<br>morte celular<br>imunogênica e<br>ativa respostas<br>imunes inatas e<br>adaptativas,<br>possibilitando<br>efeitos<br>antitumorais<br>sistêmicos. | Entrada seletiva por<br>interação com ICAM-1 e<br>DAF superexpressos;<br>replicação viral e lise<br>tumoral direta; indução<br>de morte celular<br>imunogênica (ICD);<br>liberação de antígenos<br>tumoriais e sinais de<br>perigo; reconhecimento<br>do RNA viral como<br>PAMP; ativação de<br>respostas imunes inatas<br>e adaptativas, com<br>potencial efeito<br>antitumoral sistêmico.<br>Evidências de um<br>sorotipo relacionado<br>(CVB3) sugerem que o<br>V937 também pode |

Demonstra redução significativa da carga tumoral e maior eficácia clínica quando administrado por via intratumoral, especialmente em combinação com inibidores de checkpoint imunológico.

Malefícios: Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes pode limitar a eficácia com administrações repetidas, principalmente pela via intravenosa. A administração sistêmica apresenta menor eficácia clínica, possivelmente por diluição circulatória e entrega viral reduzida ao tumor. Eventos adversos leves-moderados são relatados, além de resposta limitada em subtipos específicos, como o melanoma uveal. Usado em

atuar como um potente imunomodulador.

|                                                      |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                                                                                                                                                            | <p>melanoma<br/>estágio III–IV;<br/>isolado ou<br/>combinado com<br/>ICIs.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                        |
| <p>Reovirus<br/>(Pelareorep<br/>)<br/>Reoviridae</p> | <p>Monoterapi<br/>a: ensaios<br/>I/II<br/>concluídos;<br/>Terapia<br/>combinada<br/>com<br/>carboplatin<br/>a/paclitaxel:<br/>ensaio II<br/>concluída.</p> | <p>Segurança<br/>elevada;<br/>benefícios de<br/>sobrevivência a<br/>longo prazo e<br/>resposta clínica<br/>modesta foram<br/>vistos em<br/>monoterapia.<br/>Usado em<br/>melanoma e<br/>outros tumores<br/>sólidos. A terapia<br/>combinada com<br/>carboplatina/paclitaxel não<br/>demonstrou<br/>eventos adversos<br/>ou mortes grau 4,<br/>mas toxicidades<br/>de grau 3<br/>controláveis<br/>comumente<br/>atribuídas à<br/>REOLISINA®,<br/>incluindo pirexia,<br/>calafrios, mialgia,<br/>dor, fadiga e<br/>náusea. O<br/>número de ciclos<br/>de tratamento<br/>variou de 2 a 20,<br/>com mediana de<br/>6 ciclos. O estudo<br/>atingiu sua meta<br/>de tratamento e<br/>eficácia para a</p> | <p>Preferência por células<br/>com via Ras ativada;<br/>ativação de células NK e<br/>linfócitos T.</p> |

|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                     | <p>primeira etapa com três respostas parciais (ORR foi de 21%).</p> <p>Nenhuma resposta completa foi registrada. A mediana do PFS e do OS era, respectivamente, de 5,2 e 10,9 meses. A SO em 1 ano foi de 43%, com uma taxa de controle da doença de 85%</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>PVSRIPO (Poliovírus modificado, carrega um sítio de entrada ribossômica interna (IRES) heterólogo do rinovírus humano tipo 2 (HRV2))</p> | <p>Recebeu, em 2016, a designação de Terapia Inovadora (Breakthrough Therapy) pela FDA. Porém não possui, até o momento, ensaios clínicos avançados ou consolidados em melanoma</p> | <p>Em modelos de melanoma, observou-se que o vírus promove destruição eficaz de células tumorais, liberação de antígenos e ativação de células dendríticas e macrófagos, resultando em imunidade específica contra o tumor.</p>                              | <p>O potencial terapêutico baseia-se principalmente em dois aspectos: sua capacidade de se ligar ao receptor CD155 e a tradução eficiente de seu genoma viral dentro das células infectadas. A ligação ao receptor permite a entrada seletiva do vírus nas células tumorais, enquanto a replicação viral leva à lise dessas células e à liberação de antígenos tumorais.</p> <p>Esse processo não apenas destrói diretamente as células cancerígenas, mas também estimula uma resposta imunológica antitumoral. A infecção tumoral pelo PVSRIPO</p> |

desencadeia uma resposta inflamatória aguda no microambiente tumoral, promovendo o recrutamento de células do sistema imune, como células NK, linfócitos T CD8+, macrófagos e células dendríticas. Um elemento central desse processo é a produção de interferons do tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), que desempenham papel fundamental na resposta antiviral inata e também na imunidade antitumoral. Esses interferons estimulam a ativação de células imunes, favorecem a apresentação de antígenos e contribuem para a chamada imunoedição do câncer, processo pelo qual o sistema imunológico elimina ou controla células malignas. Além disso, o CD155 interage com o receptor DNAM-1 (CD226), presente em células NK e T CD8+, facilitando a destruição de células tumorais. Células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, também expressam CD155 e podem ser infectadas

|                                                                                                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                 |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>pelo PVSRIPO.</p> <p>Curiosamente, essa infecção não é citotóxica nessas células, mas induz forte produção de citocinas pró-inflamatórias e interferons tipo I, aumentando a ativação imunológica. Esse processo pode ainda promover a repolarização de macrófagos associados ao tumor (TAMs) para um fenótipo M1 pró-inflamatório e antineoplásico, contribuindo para a regressão tumoral.</p> |
| <p>VSV (Virus da estomatite vesicular modificado para expressar IFN-<math>\beta</math> e proteína relacionada a tirosinase 1 (TYRP1))<br/>Também chamado de VSV-IFN<math>\beta</math>-TYRP1</p> | <p>Fase I em pacientes com melanoma uveal</p> | <p>Avaliado predominantemente em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais, com evidências de segurança, citotoxicidade tumoral e ativação imune. Demonstra potencial para controle tumoral local e indução de respostas imunológicas sistêmicas, sendo considerado promissor como estratégia de imunoterapia</p> | <p>Infecção seletiva de células de melanoma; replicação viral e lise tumoral; expressão de IFN-<math>\beta</math> recombinante com efeito imunomodulador e antiproliferativo; liberação de antígenos tumorais; apresentação dirigida de TYRP1; ativação de DCs; indução de resposta T CD8<sup>+</sup> específica e disseminação de epítopos.</p>                                                   |

|                                                                                   |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                   |                                                                                                             | oncolítica, isoladamente ou em combinação com outras abordagens imunoterápicas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| HF10 (Canerpatu rev-C-REV) HSV-1 atenuado com deleção/ins erção natural de genes. | Monoterapi a: ensaio I concluído e II em andamento; Terapia combinada com ipilimumab e: ensaio II concluído | Em um ensaio de fase I, EAs leves foram observados em 34,6% dos pacientes, a SD foi alcançada em 66,7% dos pacientes com melanoma e 13,3% dos pacientes com câncer de cabeça/pescoço. Não foram observados RC e PR após 3 meses da ultima injeção de HF10. Porém, 3 pacientes com melanoma apresentaram resposta tardia e duradoura após o fim do estudo. Foram demonstradas segurança e tolerabilidade. No estudo de fase II em pacientes com melanoma, combinou o OV com ipilimumabe, mostrou a melhor taxa geral de | Pode se replicar seletivamente e destruir células tumorais por oncólise direta, associada à ativação de uma resposta imune antitumoral aprimorada. Deleções e inserções naturais no genoma resultam na perda da expressão de UL43, UL49.5, UL55, UL56 e dos transcritos associados à latência (LAT), bem como na superexpressão de UL53 e UL54. Essas alterações conferem ao vírus alta seletividade tumoral inata, elevada capacidade replicativa e indução de efeito citopático completo, incluindo formação extensa de sincícios e um efeito espectador altamente potente. Além disso, a ausência de LATs e UL56 reduz a latência e a neurovirulência, contribuindo para um perfil de segurança favorável, enquanto mantém eficácia antitumoral robusta |

|                                                                                            |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            |                             | <p>resposta avaliada pelos critérios de resposta imunológica (ir): (irCR 18%; irPR 23%) de 41%, com uma taxa de benefício clínico de 68% (irCR 18%, IRPR 23% e irSD 27%). A terapia combinada prolongou o tempo médio de sobrevivência geral em cerca de 26,3 meses (não alcançado) e aumentou a eficácia do ipilimumabe em pacientes com melanoma. Uso em melanoma e outros cânceres.</p> | <p>contra diferentes malignidades.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Vaccinia-GM-CSF Chamado pexastimogene devacirepvec (Pexa-Vec, anteriormente JX-594)</p> | <p>Fase I/II concluídas</p> | <p>Em um estudo de fase I, dez pacientes com melanoma em estágio IV foram injetados intratumoralmente com JX-594 (1 × 10<sup>8</sup> PFU) toda semana, totalizando nove injeções. Dois pacientes se retiraram do estudo após a segunda dose. Seis pacientes</p>                                                                                                                            | <p>O JX-594 é um vírus oncolítico geneticamente modificado que apresenta deleção funcional do gene da timidina quinase viral (TK) e expressão do GM-CSF humano (CSF2), ambos regulados por promotores sintéticos engenheirados, além da expressão do gene lac-Z (<math>\beta</math>-galactosidase) sob controle de um promotor tardio. Sua seletividade tumoral</p> |

|                                                                                                   |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                   |                         | <p>apresentaram indução significativa de GM-LCR, resultando em um aumento de 25–300% nos níveis de neutrófilos. Além disso, o JX-594 se replicou bem em células tumorais, com infiltração linfócitoa levando à necrose tumoral.</p>                                                                                                                                                         | <p>decorre da ativação da via EGFR–Ras, da alta dependência da TK celular — superexpressa em células cancerosas devido a desregulações do ciclo celular — e da resistência tumoral aos interferons. Além do efeito lítico direto, a expressão de GM-CSF potencializa a resposta imune antitumoral específica, ampliando a eficácia da imunoterapia oncolítica.</p>                                                                                                                                                                                  |
| <p>ICOVIR-5 (derivado do adenovírus oncolítico Ad-Δ24 ácido arginina-glicina-aspartico (RGD))</p> | <p>Fase I concluída</p> | <p>Administração intravenosa é viável e segura; toxicidade transitória e manejável, porém necessário analisar possível toxicidade hepática; alta taxa de estabilização da doença; houve a detecção de DNA viral em metastases. A ausência de correlação entre anticorpos neutralizantes e resposta clínica sugere que a imunidade antiviral não impede necessariamente o direcionamento</p> | <p>Contém duas modificações, em comparação com o tipo selvagem Ad5: primeiro, a região E1A responsável pela ligação à proteína retinoblastoma (pRB) é eliminada para anular a capacidade do 1A inicial (E1A) de liberar E2F do complexo pRB-E2F, característica das células em repouso, contribuindo para a replicação preferencial do vírus em células tumorais e em divisão. Segundo, uma sequência RGD inserida no laço HI do botão da fibra para direcionar integrinas na superfície das células cancerígenas como receptor primário para a</p> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>tumoral inicial.</p> <p>Além disso, a ativação imune sistêmica precoce (aumento de IL-6 e IL-10) observada reforça o racional para combinações com imunoterapias, especialmente inibidores de checkpoint.</p> <p>Usado em melanoma maligno metastático uveal ou cutâneo, em benefício maior ao uveal.</p> | <p>entrada do vírus. Duas modificações adicionais estavam presentes no ICOVIR-513: substituição do promotor E1A pelo promotor humano E2F-1 (isolado do potenciador E1A usando o isolante de distrofia miotônica, DM-1) e uma sequência consensual de Kozak inserida antes do primeiro códon do gene E1A para impulsionar a tradução do mRNA E1A.</p> |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Fonte:** Próprio autor.

## 5. CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo explorar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, o potencial terapêutico da imunoterapia associada à viroterapia oncolítica no melanoma, com ênfase na indução da resposta imunológica e na avaliação de sua eficácia e segurança clínica. Os dados analisados indicam que a viroterapia oncolítica isolada apresenta resultados clínicos relevantes, configurando-se como uma alternativa terapêutica viável, especialmente em casos de melanoma refratário ou resistente a tratamentos prévios. Ademais, a combinação da viroterapia com inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) ou outras estratégias terapêuticas demonstra um potencial ainda mais promissor, ao

promover respostas antitumorais mais robustas e desfechos clínicos superiores.

Do ponto de vista imunológico, os estudos revisados indicam que a viroterapia oncolítica desempenha um papel relevante na modulação do microambiente tumoral, favorecendo a ativação da imunidade inata e adaptativa. A infecção viral seletiva das células tumorais promove lise celular, liberação de antígenos tumorais e sinais de perigo, contribuindo para a maturação de células apresentadoras de antígeno e o recrutamento de linfócitos T efetores. Esse efeito imunomodulador parece potencializar a eficácia dos inibidores de checkpoint, especialmente em tumores previamente considerados imunologicamente “frios”, ampliando as possibilidades terapêuticas no melanoma avançado.

Entretanto, apesar dos resultados encorajadores, as evidências disponíveis ainda apresentam limitações importantes. Observa-se heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos, tanto em relação aos modelos experimentais quanto aos protocolos terapêuticos empregados. Além disso, muitos dos dados derivam de estudos pré-clínicos ou de ensaios clínicos de fase inicial, com amostras reduzidas, o que limita a extrapolação dos achados para a prática clínica em larga escala. Diferenças entre a resposta observada em modelos animais e em pacientes humanos também reforçam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados.

Dessa forma, estudos futuros devem priorizar a condução de ensaios clínicos randomizados e de fase avançada, bem como a identificação de biomarcadores imunológicos e moleculares capazes de prever resposta terapêutica. A compreensão mais aprofundada dos mecanismos envolvidos na sinergia entre viroterapia oncolítica e

imunoterapia poderá contribuir para a otimização dessas estratégias combinadas, permitindo abordagens mais personalizadas e eficazes no tratamento do melanoma. Assim, a integração racional dessas terapias representa uma perspectiva promissora para melhorar os desfechos clínicos e ampliar as opções terapêuticas disponíveis para pacientes com doença avançada ou resistente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADI, E., CHIARI, C., MADINA, B. R. et al. CARG-2020 targets IL-12, IL-17, and PD-L1 pathways to effectively treat melanoma and breast cancer. *Sci Rep* 15, 29649 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14750-1>.

ALHASKAWI, Ahmad et al. "Recent advancements in the diagnosis and treatment of acral melanoma." "□□□□□□□□□□□□□□□□." *Journal of Zhejiang University. Science. B* vol. 25,2 (2024): 106-122. doi:10.1631/jzus.B2300221

BALDON, Livia Victória Rodrigues; FERREIRA, Jorge Gomes Goulart. Aplicação de vírus oncolíticos na terapia neoplásica: uma revisão da literatura. *Revista Científica da Faminas*, v. 19, n. 1, p. 49-57, 2024. Disponível em: <https://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/view/680>. Acesso em: 23 ago. 2025.

BONALUMI, Aguinaldo. *Oncologia Cutânea*. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017. E-book. p. 11; 24. ISBN 9788595152014. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595152014/>. Acesso em: 11 jul. 2025.

BROWN MC, GROMEIER M. Cytotoxic and immunogenic mechanisms of recombinant oncolytic poliovirus. *Curr Opin Virol.* 2015;13:81-85. DOI:10.1016/j.coviro.2015.05.007

BROWN MC, HOLL E, BOCZKOWSKI D, et al. Oncolytic poliovirus directs tumor antigen presentation and T cell activation in vitro. *J Immunother Cancer.* 2015;3(Suppl 2):P332.

CHESNEY, Jason A et al. "Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone for advanced melanoma: 5-year final analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase II trial." *Journal for immunotherapy of cancer* vol. 11,5 (2023): e006270. doi:10.1136/jitc-2022-006270

COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. *Imunologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. E-book. p. 309. ISBN 978-85-277-2341-1. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2341-1/>. Acesso em: 11 jul. 2025.

DE LIMA FILHO, Antonio Francisco et al. Impacto da Imunoterapia no tratamento do Melanoma: Uma Revisão de Escopo. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 8, n. 18, p. e082083-e082083, 2025.

DUMMER, Reinhard et al. "Final 5-Year Follow-Up Results Evaluating Neoadjuvant Talimogene Laherparepvec Plus Surgery in Advanced Melanoma: A Randomized Clinical Trial." *JAMA oncology* vol. 9,10 (2023): 1457-1459. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2789

EISSA, Ibrahim Ragab et al. "Genomic Signature of the Natural Oncolytic Herpes Simplex Virus HF10 and Its Therapeutic Role in

Preclinical and Clinical Trials.” *Frontiers in oncology* vol. 7 149. 14 Jul. 2017, doi:10.3389/fonc.2017.00149

FAY, Christopher J et al. “Diagnosis and Management of Dermatologic Adverse Events from Systemic Melanoma Therapies.” *American journal of clinical dermatology* vol. 24,5 (2023): 765-785. doi:10.1007/s40257-023-00790-8. Acesso em: 23 ago. 2025.

FIGUEIREDO, Licia et al. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 49, 2003. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2003v49n3.2098. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2098>. Acesso em: 23 ago. 2025.

FREDERICK J. KOHLHAPP, HOWARD L. KAUFMAN; Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 1 March 2016; 22 (5): 1048–1054. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2667>. Acesso em: 23 ago. 2025.

FUKUHARA, H.; INO, Y.; TODO, T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Science*, v. 107, n. 10, p. 1373–1379, 2016. DOI: 10.1111/cas.13027.

FUNKE, Gerard J.; TORTORA, Christine L.; CASE, Warner B.; BAIR III, Derek; WEBER, Berdell R. *Microbiologia*. 14. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2024. E-book. p. 388. ISBN 9786558822585. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558822585/>. Acesso em: 11 jul. 2025.

GARCIA, Margarita et al. A phase 1 trial of oncolytic adenovirus ICOVIR-5 administered intravenously to cutaneous and uveal melanoma patients. *Human gene therapy*, v. 30, n. 3, p. 352-364, 2019. Acesso em: 23 ago. 2025.

HWANG, Tae-Ho, et al. "A mechanistic proof-of-concept clinical trial with JX-594, a targeted multi-mechanistic oncolytic poxvirus, in patients with metastatic melanoma." *Molecular Therapy* 19.10 (2011): 1913-1922. DOI: 10.1038/mt.2011.132

JAMMAL, Millena Prata; MICHELIN, Márcia Antoniazi; NOMELINI, Rosekeila Simões; MURTA, Eddie Fernando Candido. Recombinant poliovirus for cancer immunotherapy. *Annals of Translational Medicine*, Hong Kong, v. 6, n. 14, p. 273, 2018. DOI: 10.21037/atm.2018.07.19.

JIMÉNEZ NÚÑEZ, Cristina. *Talimogene laherparepvec como terapia oncolítica*. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13061383>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/6/1383>. Acesso em: 23 ago. 2025.

LIU, J., WANG, X., LI, Z. et al. Neoadjuvant oncolytic virus orienx010 and toripalimab in resectable acral melanoma: a phase Ib trial. *Sig Transduct Target Ther* 9, 318 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02029-2>. Acesso em: 23 ago. 2025.

MAHALINGAM, Devalingam et al. "A phase II study of REOLYSIN® (pelareorep) in combination with carboplatin and paclitaxel for patients with advanced malignant melanoma." *Cancer chemotherapy and pharmacology* vol. 79,4 (2017): 697-703. doi:10.1007/s00280-017-3260-6

RAMOS, Leonor Isabel Castendo. *Tratamento do melanoma maligno*. 2009. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2009. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/27704>. Acesso em: 23 ago. 2025.

RESSLER, Julia Maria et al. Real-life use of talimogene laherparepvec (T-VEC) in melanoma patients in Austria, Switzerland and Germany. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 9, n. 2, p. e001701, 2021. DOI: 10.1136/jitc-2020-001701. Disponível em: <https://jitc.bmj.com/content/9/2/e001701>. Acesso em: 23 ago. 2025.

ROBERT L. FERRIS et al. Phase I trial of intratumoral therapy using HF10, an oncolytic HSV-1, demonstrates safety in HSV+/HSV- patients with refractory and superficial cancers.. *J Clin Oncol* 32, 6082-6082(2014). DOI:10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.6082

SAKUNCHOTPANIT, Goranit et al. "Treatment of malignant melanoma with coxsackievirus A21 (V937): An emerging oncolytic virotherapy." *Experimental dermatology* vol. 33,9 (2024): e15169. doi:10.1111/exd.15169. Acesso em: 23 ago. 2025.

SCHADENDORF, Dirk et al. Melanoma. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp20153>. Acesso em: 23 ago. 2025.

SEDLMAYR, Isabelle Ascania et al. Melanoma: uma análise abrangente das características, diagnóstico e avanços no tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 20367-20381, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-079. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62847>. Acesso em: 23 ago. 2025.

SHOUSHTARI, Alexander N. et al. Pilot study of ONCOS-102 and pembrolizumab: remodeling of the tumor microenvironment and clinical outcomes in anti-PD-1-resistant advanced melanoma. *Clinical Cancer Research*, v. 29, n. 1, p. 100-109, 2023.

SMESTAD, John et al. "The Evolution, Current Landscape, and Future Prospects of Oncolytic Virotherapy in Melanoma: Talimogene Laherparepvec and Beyond." *Cells* vol. 14,20 1620. 17 Oct. 2025, doi:10.3390/cells14201620

SMITH, Katherine ER et al. A phase I oncolytic virus trial with vesicular stomatitis virus expressing human interferon beta and tyrosinase related protein 1 administered intratumorally and intravenously in uveal melanoma: Safety, efficacy, and T cell responses. *Frontiers in immunology*, v. 14, p. 1279387, 2023. Acesso em: 23 ago. 2025.

STAHLIE, Emma H A et al. T-VEC for stage IIIB-IVM1a melanoma achieves high rates of complete and durable responses and is associated with tumor load: a clinical prediction model. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(8):2291-2300. doi:10.1007/s00262-020-02839-7. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10991270/>. Acesso em: 23 ago. 2025.

VÁZQUEZ, Vinicius de Lima (Org.); CROVADOR, Camila Souza; CARVALHO, Carlos Eduardo Barbosa; CÁRCANO, Cristiane Botelho Miranda; SOUZA, Dayane Innocente; COSTA, Paula Barros Curvo. *Atlas de câncer de pele*. Barretos, SP: Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2019. 60 f. Il. ISBN 978-1-60443-235-0. Disponível em: <https://iep.hospitaldeamor.com.br/wp->

[content/uploads/2021/03/Atlas-de-Cancer-de-Pele\\_compressed.pdf](content/uploads/2021/03/Atlas-de-Cancer-de-Pele_compressed.pdf).

Acesso em: 23 ago. 2025.

WALTON RW, BROWN MC, SACCO MT, GROMEIER M. Engineered Oncolytic Poliovirus PVSRIPO Subverts MDA5-Dependent Innate Immune Responses in Cancer Cells. *J Virol*. 2018 Sep 12;92(19):e00879-18. doi: 10.1128/JVI.00879-18. PMID: 29997212; PMCID: PMC6146809.

WALTON RW, BROWN MC, SACCO MT, GROMEIER M. Engineered Oncolytic Poliovirus Subverts MDA5-Dependent Innate Immune Responses in Cancer Cells. *J Virol*. 2018;92(19):e00879-18. DOI:10.1128/JVI.00879-18.

WANG X, TIAN H, CHI Z, et al. Oncolytic virus OH2 extends survival in patients with PD-1 pretreated melanoma: phase Ia/Ib trial results and biomarker insights. *J Immunother Cancer*. 2025;13(2):e010662. Published 2025 Feb 6. doi:10.1136/jitc-2024-010662

YANG, Min et al. IL-36 $\gamma$ -armed oncolytic virus exerts superior efficacy through induction of potent adaptive antitumor immunity. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 70, n. 9, p. 2467-2481, 2021. DOI: 10.1007/s00262-021-02860-4. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8360872/>. Acesso em: 23 ago. 2025.

ZHANG XY, HE JS, SHAO YM. Research progress and development potential of oncolytic vaccinia virus. *Chin Med J* 2025;138:777–791. doi: 10.1097/CM9.00000000000003585

ZHENG, Yi et al. “OH2 oncolytic virus: A novel approach to glioblastoma intervention through direct targeting of tumor cells

and augmentation of anti-tumor immune responses.” Cancer letters vol. 589 (2024): 216834. doi:10.1016/j.canlet.2024.216834

ZHENG, Yiyang et al. “Oncolytic Herpes Simplex Virus Therapy: Latest Advances, Core Challenges, and Future Outlook.” Vaccines vol. 13,8 880. 20 Aug. 2025, doi:10.3390/vaccines13080880

---

<sup>1</sup> Discente do Curso Superior de biomedicina do Centro Universitário Afya. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>2</sup> Discente do Curso Superior de biomedicina do Centro Universitário Afya. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>3</sup> Discente do Curso Superior de biomedicina do Centro Universitário Afya. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>4</sup> Docente do Curso Superior de biomedicina do Centro Universitário Afya. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>5</sup> Docente do Curso Superior de biomedicina do Centro Universitário Afya. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>6</sup> Docente do Curso Superior de biomedicina do Centro Universitário Afya. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)