



## **TERAPIAS COMBINADAS DE IMUNOTERAPIA E TERAPIA GÊNICA: ESTRATÉGIAS SINÉRGICAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER**

Luca Murad Tambellini <sup>1</sup>, Bianca Buzaneli Ferreira <sup>1</sup>, Tiago da Silva Hotta <sup>1</sup>, Giovanna Fronterotta Giusti de Freitas <sup>1</sup>, Giovanni Amadeu Christini <sup>1</sup>, João Pedro Alves Gatto <sup>1</sup>, Luana Braga de Oliveira <sup>2</sup>, João Victor Portellinha de Oliveira <sup>3</sup>, Ana Laura Moreno Cecilio <sup>1</sup>, Luma Hörnke Araújo <sup>2</sup>, Valter Zumpano Filho <sup>1</sup>, Andressa de Lima Martins <sup>1</sup>, Beatriz Gentile Lucena de Medeiros Costa <sup>1</sup>, Carolina Gregori Torres <sup>2</sup>, Carolina Kagiva Zibetti Almeida <sup>4</sup>, Lucas Ferret Cavarsan <sup>2</sup>, Fernanda Pereira Gadelha <sup>4</sup>, Giovanna Paola Montini Conjaud <sup>1</sup>, Guilherme Colombo Cespedes <sup>1</sup>, Guilherme Padilha Ferreira <sup>1</sup>, Gustavo Freire Moreira Lima <sup>1</sup>, Gustavo Antunes Malheiros <sup>2</sup>, Jamil Jose Moreira Nasser Felipp <sup>2</sup>, Victor Hugo Tavares Ferreira <sup>2</sup>, Giovanna Teles Dornel <sup>1</sup>, Gabriel Ferreira de Moraes <sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p3120-3127>

Artigo recebido em 26 de Julho e publicado em 16 de Setembro

### REVISÃO INTEGRATIVA

#### **RESUMO**

O cenário do tratamento do câncer tem sido revolucionado pela imunoterapia e terapia gênica, ambas emergindo como modalidades promissoras. A combinação dessas abordagens, foco deste estudo, visa explorar sinergias para maximizar os benefícios terapêuticos. A introdução destaca as bases teóricas dessas terapias combinadas, delineando o equilíbrio imunológico no câncer, os efeitos imunomodulatórios dos tratamentos convencionais e a centralidade dos inibidores de checkpoints imunológicos. A metodologia desta revisão integrativa envolveu uma extensa busca bibliográfica nas bases de dados científicas, com foco nas referências fundamentais e recentes sobre o tema. Foram selecionados estudos que abordam imunoviroterapia, modulação de checkpoints imunológicos, terapia gênica e avanços na terapia de células CAR-T. A análise crítica desses estudos visou fornecer uma visão abrangente das estratégias sinérgicas. Os resultados da revisão revelaram uma gama diversificada de abordagens sinérgicas. A imunoviroterapia destaca uma estratégia inovadora envolvendo a liberação de vírus oncolíticos por células-tronco mesenquimais. A modulação de checkpoints imunológicos emerge como uma estratégia consolidada na imunoterapia do câncer. Avanços na terapia gênica apresentam o potencial terapêutico de agonistas STING modificados. A evolução das terapias de células CAR-T oferece uma perspectiva otimista na aplicação clínica. Em conclusão, este artigo destaca a crescente importância das terapias combinadas de imunoterapia e terapia gênica no tratamento do câncer. A convergência dessas estratégias sinérgicas representa um avanço promissor na busca por terapias mais eficazes e personalizadas. O entendimento aprofundado dessas abordagens, suas



interconexões e implicações clínicas podem moldar o futuro do tratamento do câncer, oferecendo novas perspectivas para a prática clínica e a pesquisa translacional.

**Palavras-chave:** Imunoterapia, Terapia genética, Vírus oncolíticos, Células-Tronco mesenquimais.

## COMBINED IMMUNOTHERAPY AND GENE THERAPY: SYNERGISTIC STRATEGIES FOR CANCER TREATMENT

### ABSTRACT

The cancer treatment landscape has been revolutionized by immunotherapy and gene therapy, both of which are emerging as promising modalities. The combination of these approaches, the focus of this study, aims to exploit synergies to maximize therapeutic benefits. The introduction highlights the theoretical basis of these combined therapies, outlining the immune balance in cancer, the immunomodulatory effects of conventional treatments and the centrality of immune checkpoint inhibitors. The methodology of this integrative review involved an extensive bibliographic search in scientific databases, focusing on fundamental and recent references on the subject. Studies addressing immunovirotherapy, modulation of immune checkpoints, gene therapy and advances in CAR-T cell therapy were selected. The critical analysis of these studies aimed to provide a comprehensive overview of synergistic strategies. The results of the review revealed a diverse range of synergistic approaches. Immunovirotherapy highlights an innovative strategy involving the delivery of oncolytic viruses by mesenchymal stem cells. The modulation of immune checkpoints is emerging as a consolidated strategy in cancer immunotherapy. Advances in gene therapy present the therapeutic potential of modified STING agonists. The evolution of CAR-T cell therapies offers an optimistic outlook for clinical application. In conclusion, this article highlights the growing importance of combined immunotherapy and gene therapy in cancer treatment. The convergence of these synergistic strategies represents a promising advance in the search for more effective and personalized therapies. An in-depth understanding of these approaches, their interconnections and clinical implications could shape the future of cancer treatment, offering new perspectives for clinical practice and translational research.

**Keywords:** Immunotherapy, Gene therapy, Oncolytic viruses, Mesenchymal stem cells.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Faculdade Santa Marcelina, <sup>2</sup> Universidade Nove de Julho, <sup>3</sup> Universidade Rio Verde, <sup>4</sup> Universidade Anhembi Morumbi

**Autor correspondente:** Luca Murad Tambellini [lucatabellini@hotmail.com](mailto:lucatabellini@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O câncer continua a representar um desafio significativo para a saúde global, demandando abordagens inovadoras e eficazes para o seu tratamento. Nos últimos anos, a imunoterapia e a terapia gênica emergiram como protagonistas na arena do combate ao câncer, promovendo avanços notáveis no campo da oncologia. A combinação dessas duas modalidades, conhecida como terapias combinadas de imunoterapia e terapia gênica, tem se destacado como uma abordagem promissora, explorando sinergias para potencializar os efeitos terapêuticos e superar as limitações individuais dessas terapias.

A base para essas terapias combinadas reside na compreensão dos elementos fundamentais da imunidade ao câncer e no estabelecimento do ponto de equilíbrio entre o sistema imunológico e o câncer, conforme evidenciado por Chen *et al.* (2017), em sua obra seminal, "Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point". Ademais, os efeitos imunomodulatórios dos tratamentos tradicionais para o câncer e suas implicações nas terapias subsequentes foram discutidos por Mooradian *et al.* (2017), ampliando o escopo das estratégias futuras de imunoterapia. Wilky *et al.* (2019), em sua revisão sobre inibidores de checkpoints imunológicos, destaca o papel crucial desses agentes como linchpins na imunoterapia moderna.

Este artigo propõe uma revisão integrativa das terapias combinadas de imunoterapia e terapia gênica, explorando estratégias sinérgicas que têm o potencial de remodelar significativamente o paradigma de tratamento do câncer. Para isso, serão analisados estudos recentes que abordam a imunoviroterapia, a modulação de checkpoints imunológicos, bem como as inovações na terapia gênica, como evidenciado pelos trabalhos de Ghasemi *et al.* (2023), Jafari *et al.* (2022), e Wang *et al.* (2024). Pardoll *et al.* (2012), em sua revisão seminal, explora a estratégia de bloqueio de checkpoints imunológicos na imunoterapia do câncer.

Além disso, este artigo examinará os avanços na terapia de células CAR-T (células T com receptor de antígeno quimérico), destacando a evolução dessas terapias desde sua descoberta até sua aplicação clínica, conforme discutido por June *et al.* (2018) e Majumder *et al.* (2023), assim como a avaliação comparativa de diferentes abordagens



de CAR-T, conforme demonstrado por Jin et al. (2024).

Ao analisar criticamente essas contribuições recentes, este trabalho visa fornecer uma visão abrangente e atualizada das estratégias sinérgicas no tratamento do câncer, destacando o potencial transformador dessas abordagens combinadas.

## **METODOLOGIA**

A metodologia adotada seguiu uma abordagem sistemática. Inicialmente, realizou-se uma busca extensiva em bases de dados científicas, utilizando os descritores: Imunoterapia, Terapia Genética, Vírus Oncolíticos, Células-Tronco Mesenquimais. A seleção dos artigos baseou-se em critérios predefinidos, incluindo a relevância para o tema, a abordagem de terapias combinadas e a atualidade dos estudos. A seleção dos artigos, abrangendo o período de 2012 a 2024, baseou-se em critérios predefinidos, incluindo a relevância para o tema, a abordagem de terapias combinadas e a atualidade dos estudos. Os idiomas considerados na busca e seleção dos artigos foram o inglês e o português.

A leitura crítica e a análise detalhada dos artigos selecionados foram fundamentais para compreender os métodos empregados, os resultados obtidos e as conclusões apresentadas. A organização dos estudos foi realizada de acordo com aspectos específicos, como tipos de terapias combinadas, alvos moleculares e eficácia clínica. Essa categorização permitiu uma análise mais aprofundada e a identificação de tendências, lacunas no conhecimento e discrepâncias entre os estudos.

A síntese dos resultados consolidou as principais descobertas de cada artigo, destacando informações relevantes e insights significativos. A metodologia adotada priorizou uma abordagem sistêmica e crítica, visando oferecer uma visão abrangente das terapias combinadas de imunoterapia e terapia gênica no contexto do tratamento do câncer.

A redação do artigo seguiu a estrutura convencional de uma revisão integrativa, com seções distintas para introdução, metodologia, resultados e conclusões. A utilização das informações coletadas durante o processo de revisão integrativa contribuiu para a construção de uma narrativa coesa, informativa e atualizada sobre as estratégias sinérgicas no tratamento do câncer.

## **RESULTADOS**

As terapias combinadas de imunoterapia e terapia gênica para o tratamento do câncer abrangem uma variedade de estratégias inovadoras que têm o potencial de transformar o paradigma de tratamento oncológico. A análise das referências fundamentais destaca diversos aspectos relevantes nesse contexto.

Chen *et al.* (2017) delinearão os elementos essenciais da imunidade antitumoral e introduziram o conceito de "set point" imunológico, ressaltando a necessidade de identificar biomarcadores para personalizar as terapias. As implicações desse estudo na compreensão da resposta imune ao câncer são fundamentais para a otimização de estratégias terapêuticas.

Mooradian *et al.* (2017) abordaram os efeitos imunomodulatórios dos tratamentos convencionais do câncer, destacando a importância de compreender as consequências desses tratamentos para subsequente imunoterapia. Essa compreensão é crucial para maximizar o potencial terapêutico e evitar efeitos adversos.

Os inibidores de checkpoints imunológicos, como discutido por Wilky *et al.* (2019), emergem como linchpins na imunoterapia, proporcionando uma abordagem estratégica para desencadear ou intensificar respostas imunológicas antitumorais. A compreensão desses reguladores imunológicos é fundamental para a criação de estratégias terapêuticas eficazes.

A contribuição de Wang *et al.* (2024), que apresenta o efeito antitumoral do agonista STING modificado por platina, destaca a importância de inovações na terapia gênica para otimizar as respostas imunes. Estratégias como essa abrem caminho para a sinergia entre a imunoterapia e a terapia gênica.

As abordagens inovadoras, como a liberação de vírus oncolíticos por células-tronco mesenquimais (Ghasemi *et al.*,2023) e a imunoviroterapia (Jafari *et al.*,2022), representam estratégias sinérgicas que exploram a interação entre terapia gênica e modulação imunológica.

A compreensão dos checkpoints imunológicos, conforme discutido por Pardoll *et al.* (2012), e o desenvolvimento de terapias com células T CAR (June *et al.*,2018; Majumder *et al.*,2023) e outros avanços notáveis (Jin *et al.*,2024) proporcionam uma visão abrangente das estratégias em evolução nesse campo.

As terapias combinadas de imunoterapia e terapia gênica estão posicionadas como estratégias sinérgicas promissoras para o tratamento do câncer. A discussão abordou as bases científicas e clínicas dessas abordagens, destacando a necessidade contínua de pesquisa e inovação para traduzir esses avanços em benefícios tangíveis para os pacientes oncológicos. O potencial terapêutico dessas estratégias combina a compreensão da biologia tumoral com o aproveitamento de tecnologias emergentes, delineando um futuro emocionante para o tratamento do câncer.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A revisão integrativa proporcionou uma visão abrangente das abordagens terapêuticas inovadoras que têm transformado o cenário do tratamento do câncer. Diversas conclusões relevantes podem ser destacadas a partir da análise dessas abordagens. A compreensão dos elementos essenciais da imunidade antitumoral redefine o conceito de "set point" imunológico, ressaltando a importância de biomarcadores na personalização das terapias. Os efeitos imunomodulatórios dos tratamentos convencionais do câncer são cruciais para otimizar sequências terapêuticas e aprimorar a imunoterapia.

Os inibidores de checkpoints imunológicos emergem como peças centrais na imunoterapia, enquanto as modificações nos agonistas STING mostram efeitos antitumorais promissores. Estratégias inovadoras, como a liberação de vírus oncolíticos por células-tronco mesenquimais e a imunoviroterapia, indicam abordagens sinérgicas capazes de melhorar a resposta imune.

A terapia com células CAR T demonstra resultados notáveis em cânceres hematológicos, e as pesquisas comparando CARs com diferentes características fornecem insights valiosos para otimizar essa estratégia.

Em resumo, a integração da imunoterapia e da terapia gênica representa uma abordagem promissora no tratamento do câncer. As estratégias sinérgicas discutidas nesta revisão abrem caminho para uma terapia personalizada e inovadora, oferecendo perspectivas animadoras para eficácia terapêutica e respostas duradouras em pacientes oncológicos. A contínua pesquisa e aplicação clínica desses avanços são fundamentais para maximizar os benefícios das terapias combinadas no tratamento do câncer.

## REFERÊNCIAS

- 1.Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017 Jan 18;541(7637):321-330. doi: 10.1038/nature21349. PMID: 28102259.
- 2.Mooradian MJ, Sullivan RJ. Immunomodulatory effects of current cancer treatment and the consequences for follow-up immunotherapeutics. *Future Oncol*. 2017 Aug;13(18):1649-1663. doi: 10.2217/fon-2017-0117. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28776423.
- 3.Wilky BA. Immune checkpoint inhibitors: The linchpins of modern immunotherapy. *Immunol Rev*. 2019 Jul;290(1):6-23. doi: 10.1111/imr.12766. PMID: 31355494.
- 4.Wang M, Cai Y, He T, Zhang Y, Yi L, Li W, Zhou P. Antitumor Effect of Platinum-Modified STING Agonist MSA-2. *ACS Omega*. 2024 Jan 3;9(2):2650-2656. doi: 10.1021/acsomega.3c07498. PMID: 38250379; PMCID: PMC10795137.
- 5.Ghasemi Darestani N, Gilmanova AI, Al-Gazally ME, Zekiy AO, Ansari MJ, Zabibah RS, Jawad MA, Al-Shalah SAJ, Rizaev JA, Alnassar YS, Mohammed NM, Mustafa YF, Darvishi M, Akhavan-Sigari R. Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. *Cell Commun Signal*. 2023 Feb 24;21(1):43. doi: 10.1186/s12964-022-01012-0. PMID: 36829187; PMCID: PMC9960453.
- 6.Jafari M, Kadkhodazadeh M, Shapourabadi MB, Goradel NH, Shokrgozar MA, Arashkia A, Abdoli S, Sharifzadeh Z. Immunovirotherapy: The role of antibody based therapeutics combination with oncolytic viruses. *Front Immunol*. 2022 Oct 13;13:1012806. doi: 10.3389/fimmu.2022.1012806. PMID: 36311790; PMCID: PMC9608759.
- 7.Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870; PMCID: PMC4856023.
- 8.June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018 Mar 23;359(6382):1361-1365. doi: 10.1126/science.aar6711. PMID: 29567707.
- 9.Majumder A. Evolving CAR-T-Cell Therapy for Cancer Treatment: From Scientific Discovery to Cures. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 20;16(1):39. doi: 10.3390/cancers16010039. PMID: 38201467; PMCID: PMC10777914.
- 10.Jin Y, Dunn C, Persiconi I, Sike A, Skorstad G, Beck C, Kyte JA. Comparative Evaluation of STEAP1 Targeting Chimeric Antigen Receptors with Different Costimulatory Domains and Spacers. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 2;25(1):586. doi: 10.3390/ijms25010586. PMID: 38203757; PMCID: PMC10778617.