

## انکولایتیک‌ها، ویروس‌های مبارزه‌گر با سرطان از گذشته تا آینده: مروری بر متون

سیده‌نسیم میربهری<sup>۱</sup>، سینا سالاری<sup>۲</sup>، شبنم شاهرخ<sup>۳</sup>، محمدرضا زالی<sup>۴</sup>، مهدی توتونچی<sup>۵\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** ویروس‌های انکولایتیک، به عنوان ابزارهای نوین و پیشرفته در زمینه درمان انواع مختلف سرطان، نقش بسیار مهمی را در تحولات پزشکی ایفا کرده‌اند. اصطلاح «انکولایتیک» به معنای توانایی این ویروس‌ها برای تخریب و آسیب به سلول‌های سرطانی، در عین حفظ سلول‌های سالم اطراف آن‌ها، اشاره دارد. **روش بررسی:** برای انجام این مطالعه، از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۴، ۲۷۰ نتیجه اول، جمع‌آوری شد. ۶۸ مقاله‌ی مرتبط توسط محقق اصلی، بررسی و در نهایت، مطالب استخراج و یافته‌های نهایی جمع‌بندی شدند.

**یافته‌ها:** در نهایت، یافته‌ها در این مطالعه‌ی مروری نشان داد که سلول‌های سرطانی دارای ویژگی‌های متمایزی هستند که آن‌ها را از سلول‌های نرمال متمایز می‌کند؛ از جمله سیگنال‌های رشد مداوم، عدم پاسخ به پیام‌رسانی‌های ضد رشد، فرار از آپوپتوز، افزایش آنژیوژنز و تهاجم به قسمت‌های دیگر بدن. ویروس‌های انکولایتیک از این ویژگی‌های متمایز برای ورود اختصاصی به سلول‌های سرطانی استفاده می‌کنند تا به‌طور انتخابی به آن‌ها متصل شده و آن‌ها را آلوده کنند. بیش‌تر ویروس‌های انکولایتیک به‌طور مستقیم سلول‌های تومور میزبان را از بین می‌برند که در نتیجه‌ی تکثیر ویروسی و القای عناصر پاسخ ضد ویروسی سلول میزبان است. همچنین، این ویروس‌ها می‌توانند با تولید پروتئین‌های خاص، سلول‌های سرطانی را نابود کنند. پتانسیل کشندگی ویروس‌های انکولایتیک به نوع ویروس، دست‌ورزی ژنتیکی، تعداد ویروس مناسب برای تزریق، تمایل ویروسی طبیعی و القایی و حساسیت سلول سرطانی به اشکال مختلف مرگ سلولی بستگی دارد. مکانیسمی که باعث تکثیر اختصاصی ویروس‌های انکولایتیک در سلول‌های سرطانی می‌شود، احتمالاً به نقص مسیرهای پیام‌رسانی در سلول‌های توموری مرتبط است. همچنین تحقیقات انجام شده در فاز سوم کارآزمایی بالینی با استفاده از ویروس‌های H101 (Oncorine)، T-Vec، ECHO-7 و Teserpaturev (Delytact) در درمان سرطان‌های مختلف از جمله سرطان سر و گردن، ملانوما، گلیوبلاستوما و سرطان مثانه بهبود معنی‌داری در نتایج درمانی را نشان داده است.

**نتیجه‌گیری:** ویروس‌های انکولایتیک از انواع مختلف ویروس‌ها ساخته می‌شوند و در حال حاضر در مراحل آزمایشگاهی، پیش‌بالینی و بالینی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. استفاده از این ویروس‌ها برای درمان سلول‌های سرطانی به‌عنوان یک روش جدید و هدفمند مطرح شده است که نیازمند بررسی و دست‌یابی به مکانیسم‌های دقیق‌تر برای عملکرد بهتر آن‌ها می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** ویروس انکولایتیک، ایمنی درمانی، ویروس درمانی، سرطان

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۵/۱۰

پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۱۷

\* نویسنده مسئول:

مهدی توتونچی؛

پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Email:

m.totonchi@royaninstitute.org

۱ دانشجوی دکتری تکوین، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، تهران، ایران

۲ دانشیار گروه خون و سرطان بالغین، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳ استادیار گروه گوارش و کبد بالغین، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

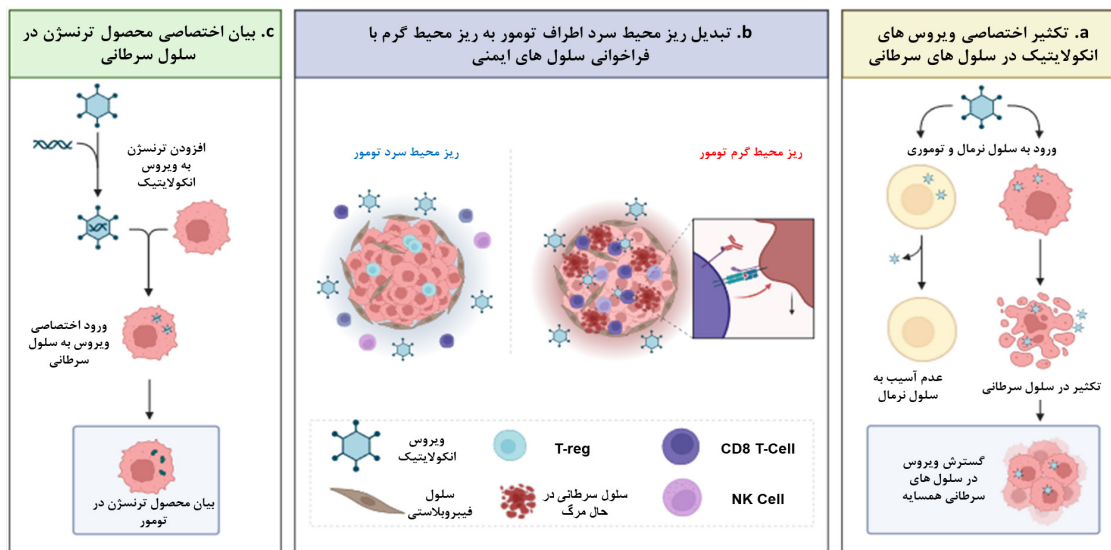
۴ استاد گروه گوارش و کبد بالغین، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵ دانشیار گروه ژنتیک، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، تهران، ایران

## مقدمه

ژن‌های سرکوب‌گر تومور دچار نقص شده‌اند. همچنین، اغلب ویروس‌ها برای ورود به سلول‌های سرطانی از گیرنده‌های خاصی استفاده می‌کنند که در انواع خاصی از سرطان‌ها افزایش بیان دارند. از سوی دیگر، وضعیت کم‌اکسیژن تومور و سیگنال‌های رشد غیرطبیعی موجود در اطراف تومور، شرایط را برای تکثیر ویروس آسان‌تر می‌کنند. ویروس‌های انکولایتیک دسته‌ای از ویروس‌های غیربیماری‌زا هستند که به دلایل ذاتی مذکور و یا متأثر از دست‌ورزی‌های ژنتیکی فقط در سلول‌های توموری تکثیر شده و به سلول‌های سالم آسیب نمی‌رسانند (۴). ویروس‌های انکولایتیک از چندین مکانیسم مختلف برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کنند. این مکانیسم‌ها شامل تکثیر اختصاصی داخل سلول سرطانی است که منجر به آپوپتوز و نابودی سلول سرطانی می‌شود. با فروپاشی سلول سرطانی، این ویروس‌ها به سلول‌های سرطانی دورتر مهاجرت کرده و به طور سیستمی با سرطان مبارزه می‌کنند. همچنین این عوامل می‌توانند با ایجاد التهاب در محل تومور، سلول‌های ایمنی را به محل تومور فراخوانی کرده و ریز محیط سرد اطراف تومور را به ریز محیط گرم تبدیل کنند (۵). شکل ۱ روش‌های مختلف حذف سلول‌های سرطانی توسط ویروس‌های انکولایتیک را نشان می‌دهد.

ویروس‌ها عوامل غیرزنده‌ای هستند که از اجزای درون سلول میزبان برای همانندسازی استفاده می‌کنند. بر اساس آخرین طبقه‌بندی کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها، آن‌ها بر اساس معیارهایی از جمله ماده ژنتیکی، ساختار ژنوم (تکرار شده‌ای یا دو رشته‌ای)، نحوه تکثیر و سایر ویژگی‌ها طبقه‌بندی می‌شوند (۱). یک ذره کامل ویروس، ویرون نامیده می‌شود که وظیفه اصلی آن انتقال ژنوم DNA یا RNA به سلول میزبان است تا ژنوم توسط سلول میزبان رونویسی و ترجمه شود. ژنوم ویروسی، اغلب با پروتئین‌های اساسی مرتبط، در داخل یک کپسید پروتئینی متقارن بسته بندی می‌شود. پروتئین متصل با اسید نوکلئیک، به نام نوکلئوپروتئین، همراه با ژنوم، نوکلئوکپسید را تشکیل می‌دهد (۲). ویروس‌ها چه در حالت وحشی و چه به صورت مهندسی شده، سلول‌های سرطانی را نسبت به سلول‌های سالم، میزبان بهتری می‌دانند؛ زیرا تفاوت‌های زیادی بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های سالم وجود دارد که باعث ترجیح ویروس به تکثیر در سلول‌های سرطانی می‌شود (۳). در سلول‌های سرطانی، اغلب مسیرهای سیگنال‌رسانی مانند مسیر فعال‌سازی پروتئین‌ها یا مسیر غیر فعال‌سازی



شکل ۱: نمای کلی از نمونه‌ی عملکرد ویروس‌های انکولایتیک

هستند که اغلب از فیبروبلاست‌ها، سلول‌های تنظیمی (Tregs) و حضور کمتر سلول‌های  $CD8^+$  و سلول‌های کشنده طبیعی NK تشکیل شده‌اند. این تومورها معمولاً دارای سلول‌های ایمنی مهارکننده هستند و از زیر نظر ایمنوسورولوژیانس گریزانند، که باعث محدودیت اثربخشی درمان‌های مختلف می‌شود. ویروس‌های انکولایتیک با تبدیل ریز محیط سرد به ریز محیط گرم باعث نفوذ سلول‌های ایمنی و افزایش جمعیت سلول‌های  $CD8^+$  و سلول‌های NK می‌شوند. c. با قرار دادن

مطابق شکل ۱ ویروس‌های انکولایتیک برای از بین بردن سلول‌های سرطانی از رویکردهای متفاوتی استفاده می‌کنند: a. این ویروس‌ها به هر دو نوع سلول سالم و سلول سرطانی وارد می‌شوند ولی به دلیل تکثیر انتخابی، تنها در سلول‌های توموری تکثیر می‌شوند. b. ویروس‌های انکولایتیک بعد از تکثیر در سلول سرطانی، آن را تجزیه کرده و با ایجاد التهاب، باعث فراخوانی سیستم ایمنی ضد توموری می‌شوند. تومورهای سرد، دارای نفوذ حداقلی از سلول‌های ایمنی

## یافته‌ها

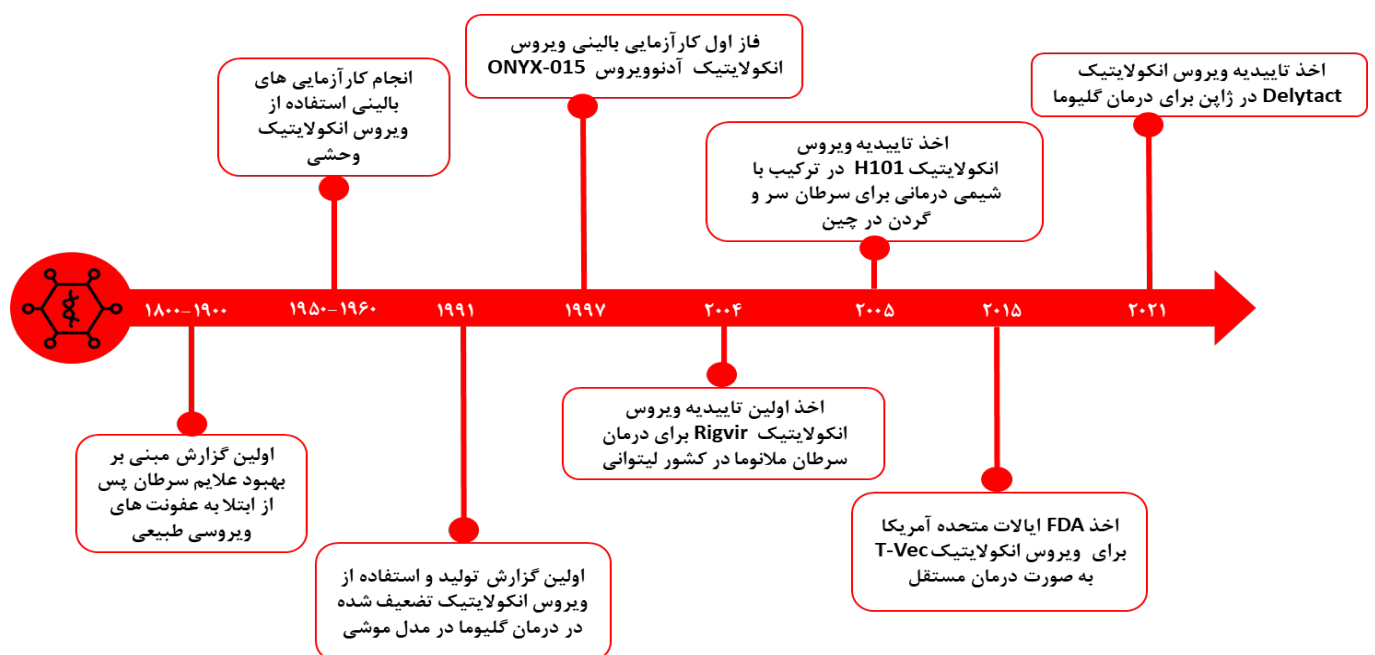
### • ویروس‌های انکولایتیک از کشف تا تجویز

دانشمندان در قرن گذشته مشاهده کرده‌اند که بسیاری از ویروس‌ها می‌توانند به طور انتخابی سلول‌های سرطانی را آلوده کرده و از بین ببرند. اولین گزارش‌های بالینی مربوط به مواردی است که بهبود سرطان، پس از ابتلا به عفونت‌های ویروسی وحشی مشاهده شد. سپس گزارش‌هایی مبنی بر پاسخ بیماران سرطانی به واکسن‌های ویروسی گزارش شد (۶). برای مثال یک زن مبتلا به سرطان دهانه رحم، به واکسیناسیون هاری در سال ۱۹۱۲ پاسخ داد و علائم سرطان در وی به طور چشمگیری بهبود یافت (۷). همچنین یک بیمار مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن در دهه ۱۹۷۰، پس از تزریق ویروس واکسینا علائم بهبود در سرطان را نشان داد (۸). دلیل تخریب تومور در بیماران لوسمی و لنفوم با ذکر عوامل متعددی مانند انتشار ویروس سیستمیک و نواقص مسیرهای پیام‌رسان سلول سرطانی در جلوگیری از تکثیر ویروس توجیه شد (۹). موارد بعدی از بیماران مبتلا به سرطان بود که با ویروس‌های غیر مهندسی درمان شده‌اند؛ اما این سری از گزارش‌ها، اغلب فاقد اطلاعات مهم در مورد مکانیسم اثر ویروس و پاسخ ایمنی متقابل بود. همچنین بسیاری از بیماران دچار واکنش‌های التهابی در مواجهه با ویروس می‌شدند. در اواخر دهه ۲۰۰۰ میلادی، نسل دوم و سوم ویروس‌های انکولایتیک مهندسی شده ظهور کردند که با افزایش نرخ پاسخ به درمان و کاهش علائم عفونی همراه بود (۱۰). شکل ۲ تاریخچه‌ای از کشف ویروس‌های انکولایتیک را نشان می‌دهد.

ژن‌های مد نظر می‌توان این ویروس‌ها را وادار به تولید پروتئین‌هایی کرد که به طور اختصاصی در سلول‌های توموری بیان شوند.

## روش بررسی

برای تدوین این مقاله مروری روایتی در زمینه‌ی ویروس‌های انکولایتیک و نقش آن‌ها در درمان سرطان، از پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر مانند PubMed، Scopus و Google Scholar استفاده شده است. جستجوی این مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های اصلی مانند Oncolytic viruses، Virotherapy و Immunovirotherapy صورت گرفته است. در بخش مرور مرتبط با ویروس‌های انکولایتیک، مقالات مرتبط از سال ۲۰۱۲ به بعد انتخاب و تحلیل شده‌اند که چگونه این ویروس‌ها با مکانیسم‌های خاص به سلول‌های سرطانی حمله کرده و توانایی تخریب آن‌ها را با حفظ سلول‌های سلامت اطراف دارند. در بخش مرور مرتبط با Virotherapy، رویکرد تکثیر انتخابی ویروس‌های انکولایتیک به عنوان ابزار درمانی نوین در تحول درمان سلولی و ژنتیکی مؤثر مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، با جستجوی مقالات مرتبط با Immunovirotherapy نشان داده شد که چگونه ترکیب ویروس‌های انکولایتیک با سیستم ایمنی بدن تعامل مثبت دارد. استفاده از کلیدواژه‌ها، انتخاب مقالات، طبقه‌بندی و خلاصه‌سازی دقیق اطلاعات، امکان بررسی دقیق و جامع از مقالات انگلیسی مرتبط با ویروس‌های انکولایتیک را فراهم آورده است.



شکل ۲: تاریخچه کشف ویروس‌های انکولایتیک و استفاده از آن‌ها در بالین

با روش‌های مهندسی ژنتیک، ما اکنون می‌توانیم ویروس‌های تکثیرپذیر فعال را به گونه‌ای طراحی کنیم تا نه تنها ورود اختصاصی تری به سلول‌های سرطانی داشته باشند، بلکه مجهز به ژن‌های درمانی، گزارشگر یا افزایش‌دهنده فعالیت کشندگی ویروس شوند. تاکنون، ویروس‌های انکولایتیک متعددی با

دست‌ورزی‌های ژنتیکی گوناگون در کشورهای مختلف، تجاری‌سازی شده‌اند. جدول ۱ خلاصه‌ای از این ویروس‌ها و نحوه‌ی مصرف‌شان در بالین را شرح می‌دهد. جدول ۱ ویروس‌های انکولایتیک مختلفی را نشان می‌دهد که تاکنون موفق به اخذ تأییدیه‌های معتبر شده‌اند.

**جدول ۱: ویروس‌های انکولایتیکی که تا به حال موفق به اخذ تأییدیه‌های بین‌المللی شده‌اند**

ویروس انکولایتیک	سویه ویروس	نوع سرطان	محل و سال اخذ تأییدیه	نتایج فاز III کارآزمایی بالینی
<b>H101 (Oncorine)</b>	آدنوویروس	سر و گردن در ترکیب با شیمی درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان	چین (۲۰۰۵)	میزان پاسخ کلی در بیمارانی که H101 را به همراه شیمی درمانی دریافت کرده‌اند، ۷۲/۷٪ بود در مقابل ۴۰/۳٪ که تنها شیمی درمانی را دریافت کرده‌اند. ۲۷٪ از بیماران واکنش‌هایی در محل تزریق و ۹/۸٪ علائم مشابه آنفولانزا داشتند.
<b>T-Vec</b>	HSV1	سرطان ملانوما غیرقابل برداشت مرحله IIB-IV	استرالیا (۲۰۱۶)، اروپا (۲۰۱۵)، ایالات متحد آمریکا (۲۰۱۵)	نرخ پاسخ دوره‌ای ۱۶/۳٪ در بیماران دریافت‌کننده T-Vec در مقابل ۲/۱٪ در بیماران دریافت‌کننده GM-CSF به صورت پروتئین بود.
<b>ECHO-7</b>	اکوویروس	سرطان ملانوما مرحله I-II	ارمنستان (۲۰۱۶)، گرجستان (۲۰۱۵)، لیتوانی (۲۰۰۴)	کاهش خطر پیشرفت بیماری با این ویروس نسبت به سایر ایمنی درمانی‌های مرسوم مشاهده شد.
<b>Teserpaturev (Delytact)</b>	HSV1	در ترکیب با پرتودرمانی تموزولوماید در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما	ژاپن (۲۰۲۱)	میانگین زنده‌مانی بدون پیشرفت بیماری ۴/۷ ماه؛ عوارض جانبی درجه ۳ و ۴ به ترتیب در ۲۶/۳٪ و ۱۰/۵٪ بیماران مشاهده شد.
<b>Nadofaragene firadenoVec*</b>	آدنوویروس	سرطان مثانه	ایالات متحد آمریکا (۲۰۲۲)	میزان پاسخ کامل ۵۱٪ و متوسط مدت پاسخ ۹/۷ ماه گزارش شد.

داروی Nadofaragene firadenoVec، در واقع بر خلاف سایر موارد یک وکتور آدنوویروسی می‌باشد که برای درمان سرطان مثانه استفاده می‌شود. این درمان به عنوان مثالی از درمان به واسطه ویروس غیر انکولایتیکی در جدول ۱ آمده است.

**• تکثیر اختصاصی ویروس‌های انکولایتیک در سلول‌های سرطانی**

سلول‌های سرطانی دارای ویژگی‌های متمایزی هستند که آن‌ها را از سلول‌های نرمال متمایز می‌کند، از جمله سیگنال‌های رشد مداوم، عدم پاسخ به سیگنال‌های ضد رشد، فرار از آپوپتوز، افزایش رگ‌زایی، نامیرایی سلولی و تهاجم به قسمت‌های دیگر بدن (۱۲). ویروس‌های انکولایتیک از این ویژگی‌های

متمایز، برای ورود اختصاصی به سلول‌های سرطانی استفاده می‌کنند. یکی از این ویژگی‌ها، استفاده از بیان بالای گیرنده‌های سلولی ناهنجار است. زیرا سلول‌های سرطانی اغلب گیرنده‌های سطحی خاصی را بیش از حد بیان می‌کنند که این امکان را به ویروس‌ها می‌دهد تا به‌طور انتخابی به آن‌ها متصل شده و آن‌ها را آلوده کنند. برای مثال ویروس HSV از گیرنده سطحی ورود ویروس هرپس به نام HVEM و نکتین برای ورود به سلول استفاده می‌کند که اغلب در سلول‌های سرطانی خاص مانند ملانوما و کارسینوم‌های مختلف بیش از حد بیان می‌شوند (۱۳). ویروس کوکساکسی می‌تواند از طریق گیرنده‌ی ICAM 1 که به عنوان CD54 نیز شناخته می‌شود و DAF که به عنوان CD55 نیز شناخته می‌شود، وارد سلول

ویروسی را شناسایی کرده و آبشار سلولی، مرگ سریع سلولی و پاکسازی ویروس را راه اندازی می کند. در سلول های سرطانی، برخی از این آبشارهای سلولی به درستی کار نمی کنند. از جمله این که سلول های سرطانی از مرگ برنامه ریزی شده سلولی گریزان است و نتیجه ی آن زنده ماندن سلول های آلوده به ویروس و فراهم شدن امکان تکثیر آن هاست. پس از تکثیر، اکثر ویروس های انکولایتیک مرگ سلولی را القا می کنند که می تواند سلول های تومور را از بین برده و پاسخ ایمنی سیستمیک را فعال کند. نوع مرگ سلولی و انتشار سیگنال های خطر از سلول های آلوده می تواند به فعال شدن پاسخ ایمنی کمک زیادی کند (۱۹).

#### ● القای ایمنی سیستمیک ضد تومور

القای پاسخ های ایمنی ذاتی و اختصاصی به واسطه ی ویروس های انکولایتیک، نقش مهمی در از بین بردن تومورها دارند. سلول های توموری همچون PAMPS ویروسی و سایر سیگنال های سلولی را آزاد می کنند که باعث افزایش بلوغ سلول های عرضه کننده ی آنتی ژن می شود. القای پاسخ ایمنی ضد ویروسی میزبان ممکن است منجر به پاکسازی ویروس از طریق خشتی کردن آنتی بادی های ضد ویروسی و پاسخ های ایمنی با واسطه ی سلول های T سیتوتوکسیک شود (۲۰). بنابراین در مطالعات پیشنهاد می شود که ویروس های انکولایتیک به صورت دوزهای یادآور تزریق شوند. القای پاسخ های ایمنی ذاتی و اختصاصی، باعث افزایش بیان IFNs و DAMP نوع I می شود (۲۱).

#### ● مقابله با فرار سلول سرطانی از سیستم ایمنی

سلول های سرطانی استراتژی های متفاوتی برای فرار از سیستم ایمنی دارند. برای مثال، گیرنده های بازدارنده ی سیستم ایمنی را بیان کرده و عوامل سرکوب کننده ی سیستم ایمنی را فراخوانی می کنند. ویروس های انکولایتیک می توانند ریز محیط سرکوب کننده را اصلاح کنند و باعث شناسایی سلول های تومور توسط سیستم ایمنی شوند. کشتن سلول های سرطانی می تواند آنتی ژن های سرطانی جدیدی را آزاد کند که باعث پاسخ ایمنی در برابر نو آنتی ژن ها می شود. انتشار موضعی فاکتورهای کشنده ی سلولی منجر به کشته شدن سلول های توموری مجاور، حتی در غیاب بیان مستقیم آنتی ژن می شود که به این پدیده اثر تماشاگر ویروس گفته می شود. اثر تماشاگر ویروس مربوط به تکثیر ویروس در داخل سلول های سرطانی و انتشار آن به سلول هایی است که قبلاً به ویروس آلوده نشده بودند. جدول ۲ خلاصه ای از نحوه ی عملکرد ویروس های انکولایتیک را نشان می دهد.

می شود که می تواند در سرطان هایی مانند میلوما، ملانوما و سرطان پستان بیش از حد بیان شود (۱۴). اکوو ویروس، از گیرنده ی  $\alpha^2\beta^1$  برای ورود به سلول استفاده می کند که به صورت اختصاصی در سلول های سرطانی تخمدان بیان می شود (۱۵). ویروس پولیو، از طریق هدف گیری گیرنده ی CD155 وارد سلول می شود که در برخی از سلول های توموری بیش از حد بیان می شود (۱۶). علاوه بر این، ویروس های انکولایتیک، از مسیرهای سیگنال دهی ناهنجار که برای حفظ رشد سرطان حیاتی هستند، بهره می گیرند تا به طور انتخابی درون سلول های سرطانی تکثیر شوند. برای مثال، ویروس های انکولایتیک آدنوویروس، HSV و ویروس واکسینیا برای تکثیر انتخابی در سلول های تومور با بهره برداری از نقص در مسیرهای سرکوب کننده ی تومور مانند p53 و pRb در سلول های سرطانی تکثیر می شوند. علاوه بر این، هدف قرار دادن مسیرهای معیوب IFN، PRK، EGFR/Ras و ضد آپوپتوز، اختصاصی ویروس های انکولایتیک را برای تکثیر در سلول های سرطانی افزایش می دهد (۱۷). علاوه بر این، ویروس های انکولایتیک می توانند از محیط هیپوکسیک سلول های توموری بهره ببرند، زیرا تکثیر سریع سلول های تومور اغلب منجر به کاهش سطح اکسیژن می شود، که به این ویروس ها اجازه می دهد تا به طور انتخابی درون سلول های توموری در شرایط هیپوکسیک تکثیر شوند (۱۸).

#### ● ساز و کار عملکرد ویروس های انکولایتیک

مکانیسم هایی که ویروس های انکولایتیک برای کشتن تومور به کار می برند، هنوز به طور کامل شناخته نشده اند. بیش تر ویروس های انکولایتیک به طور مستقیم سلول های تومور میزبان را از بین می برند که در نتیجه ی تکثیر ویروس و القای عناصر پاسخ ضد ویروسی سلول میزبان است. پتانسیل کشندگی ویروس های انکولایتیک به نوع ویروس، دست ورزی ژنتیکی، دوز، تمایل ویروسی طبیعی و القایی و حساسیت سلول سرطانی به اشکال مختلف مرگ سلولی (آپوپتوز، نکروز، پیروپتوز و اتوفاژی) بستگی دارد (۵). مکانیسمی که باعث تکثیر اختصاصی ویروس های انکولایتیک در سلول های سرطانی می شود، احتمالاً به نقص مسیرهای پیام رسانی در سلول های توموری مرتبط است. در سلول های طبیعی، با آزاد شدن اینترفرون یا گیرنده های شبیه Toll در داخل سلول، عناصر ویروسی تشخیص داده شده و پاسخ ضد ویروسی سلول میزبان و سیستم ایمنی فعال می شود. همچنین عواملی سبب فعالیت مسیر JAK-STAT شده که پاسخ ضد ویروسی را القا می کند. PKR یک پروتئین کیناز درون سلولی است که عناصر



## جدول ۲: سازه کارهای اصلی ویروس‌های انکولایتیک برای حذف تومور

منبع	نحوه تأثیر	مکانیسم اثر
(۲۲)	در این مکانیسم، تکثیر ویروس باعث تخریب سلول سرطانی می‌شود. تکثیر ویروس تا زمانی ادامه پیدا می‌کند که سلول سرطانی دیگری موجود نباشد. چرا که ویروس توانایی تکثیر در سایر سلول‌ها را ندارد.	لیز مستقیم سلول سرطانی به واسطه تکثیر ویروس
(۲۳)	ویروس، پروتئین‌هایی تولید می‌کند که خاصیت لیز سلول‌های سرطانی را دارند.	سمیت پروتئین‌های ویروس
(۲۴)	افزایش حساسیت تومورها به سازه‌های مبارزه سیستم ایمنی با تومور نظیر تولید TNF، القای پاسخ طولانی مدت سیستم ایمنی به واسطه عرضه پروتئین‌های ویروسی بر سطح سلول توموری در اتصال با MHC کلاس ۱، که سبب فعال شدن سلول‌های CTL بر علیه سلول توموری می‌شود	القای ایمنی ضد توموری؛ ایمنی غیر اختصاصی (نظیر TNF) ایمنی اختصاصی (نظیر CTL)
(۲۵)	ویروس‌های انکولایتیک با تبدیل ریز محیط توموری سرد به ریز محیط گرم یا به اصطلاح با شل کردن این محیط باعث افزایش التهاب و در نتیجه تحریک پاسخ ایمنی می‌شوند	افزایش پاسخ به سلول‌های ایمنی
(۲۶ و ۲۷)	مطالعات مختلف نشان داده‌اند که این ویروس‌ها می‌توانند اثر سایر درمان‌ها را بهبود بخشند.	اثر هم‌افزایی با سایر درمان‌های سرطان

ضعیف شدگی ویروس و پاسخ ایمنی میزبان بستگی دارد. ویروس‌های انکولایتیک استفاده شده در بالین، معمولاً از ناقل‌های ضعیف شده یا انواع طبیعی ویروس‌های خاص کم‌خطر برای جلوگیری از سمیت حاد و طولانی مدت هستند. ویروس واکسینیا نیز برای کاهش قدرت لیز سلول مهندسی شده است. در مواجهه با عفونت‌های ویروس وحشی واکسینیا، یک پروتئین ویروسی به نام فاکتور رشد واکسینیا VGF ترشح می‌شود و روی EGFR میزبان عمل می‌کند تا مسیر سیگنالینگ RAS را فعال کند. چنین فعال‌سازی باعث افزایش تکثیر سلول می‌شود که منجر به افزایش تولید تیمیدین کیناز شده و به تکثیر ویروس کمک می‌کند. با این حال، تضعیف ویروس واکسینیا از طریق حذف VGF، تکثیر را در سلول‌های نرمال دشوار می‌کند و تکثیر ویروس را به سلول‌های سرطانی محدود می‌کند که مسیر سیگنال‌دهی EGFR-RAS، در آن‌ها ناهنجار می‌باشد (۳۲). چرا که سلول‌های طبیعی، میزان کمی از تیمیدین کیناز دارند. در حالی که سلول‌های سرطانی غنی از تیمیدین کیناز می‌باشند (۳۳). نمونه‌ای دیگر از ویروس انکولایتیک ضعیف شده، T-Vec مبتنی بر HSV-1 است. HSV-1 به عنوان عامل نورویروانس و عفونت نهفته شناخته شده است. مسمومیت توسط محصول ژن ویروسی ICP34.5 ایجاد می‌شود که با پاسخ IFN نوع I مقابله می‌کند و مسیر پیام‌رسانی PKR را در سلول‌های غیر تقسیم شونده القا می‌کند. بنابراین چنین ویروسی قابلیت تکثیر در نورون‌ها را ندارند. تا جایی که می‌دانیم، تاکنون گزارشی مبنی بر عفونت نهفته با T-Vec یا سایر ناقل‌های HSV-1 ضعیف شده گزارش نشده است (۳۴). در روش دیگر برای مهندسی ویروس‌های انکولایتیک می‌توان ژن‌های بیماری‌زای ویروسی را به کنترل پروموتورهای مختص تومور درآورد. برای مثال نوعی از انکولایتیک آدنوویروس به گونه‌ای مهندسی شده است که به صورت مختص به

این جدول خلاصه‌ای از مکانیسم‌های اثر ویروس‌های انکولایتیک در درمان سرطان ارائه می‌دهد. مطابق جدول فوق ویروس‌های انکولایتیک از روش‌های متفاوتی برای از بین بردن تومور استفاده می‌کنند.

### • دست‌ورزی ژنتیکی ویروس‌های انکولایتیک

دست‌ورزی ژنتیکی ویروس‌های انکولایتیک به صورت هدفمند و شخصی سازی شده بر اساس ویژگی‌های مورد نظر انجام می‌شود. ویژگی‌هایی مانند هدف قرار دادن اختصاصی سلول‌های تومور، محدود کردن بیماری‌زایی ویروسی، بیان ژن نشانگر زیستی و کاهش ایمنی‌زایی بر علیه ویروسی در این حوزه مورد توجه است (۲۸). در مطالعات متعددی، استراتژی‌های گوناگونی به منظور رسیدن به این اهداف بررسی شده است که چند نمونه از آن‌ها به اختصار بیان می‌شود.

### • افزایش اختصاصیت تکثیر در سلول‌های سرطانی

ویروس‌های انکولایتیک را می‌توان برای اتصال به گیرنده‌های سطح سلول خاصی مهندسی کرد (۲۹). برای مثال ویروس Ad5/3-Δ24، طوری دست‌ورزی ژنتیکی شده است که میل اتصال بالایی به اینتگرین‌هایی دارد که در سلول‌های سرطان تخمدان بیش از حد معمول بیان می‌شوند (۳۰). لنتی ویروس‌های اصلاح شده با گلیکوپروتئین E2 با اختصاصیت بیش‌تری به سلول‌های ملانوما انسانی متصل می‌شوند. ویروس سرخک برای بیان یک آنتی‌بادی تک‌زنجیره‌ای طراحی شده است که آنتی‌ژن کارسینوم مریونیک را شناسایی می‌کند. این آنتی‌ژن توموری به طور اختصاصی روی سلول‌های آدنوکارسینوم بیان می‌شود (۳۱).

### • تضعیف بیماری‌زایی ویروس

در بعضی موارد گزارش شده است که ویروس‌های انکولایتیک باعث ایجاد عفونت مزمن و یا حاد می‌شوند. سطح بیماری‌زایی بالقوه ویروس به میزان

تومور درآورد، ژن‌های التهابی E1A و E1B را بیان کند (۳۴).

#### ● تقویت ایمنی سیستمی ضد تومور

پاکسازی ویروسی شامل استفاده از سروتیپ‌های ویروسی جایگزین در دوزهای مختلف تزریق، پوشش پلیمری، هم‌جوشی کووالانسی با پلی اتیلن گلیکول، پوشش ویروسی (استفاده شده در VSV و آدنوویروس) و پوشش پلیمری (استفاده شده در آدنوویروس) است (۳۹). با استفاده از حامل‌های سلولی نیز ویروس‌های انکولایتیک را از آنتی‌بادی‌ها مصون نگه می‌دارند. پاسخ‌های سلول T اختصاصی HSV-1 را می‌توان از طریق بیان محصول ژن US11 ویروسی کاهش داد. علاوه بر این، تلاش‌هایی برای سرکوب سیستم ایمنی میزبان، مانند پیش‌درمانی با سیکلوفسفامید، برای افزایش اثر انکولایتیک انجام شده است. پیش‌درمانی با سیکلوفسفامید اثر انکولایتیک HSV را در مدل گلیوبلاستوما افزایش داده است (۴۰).

#### ● افزایش فراهمی زیستی ویروس

ویروس‌های انکولایتیک پس از تزریق به بدن فرد در مقابل موانع فیزیکی، فشار بینابینی، محیط اسیدی و کم‌اکسیژن موجود قرار می‌گیرند. برای رهایی از این موانع و افزایش فراهمی زیستی ویروس‌های انکولایتیک می‌توان این ویروس‌ها را مهندسی نمود. مطالعات پیش‌بالینی روش‌های مختلفی را برای افزایش فراهمی زیستی ویروس انکولایتیک پیشنهاد کرده‌اند. از جمله این روش‌های پیش‌درمانی با عوامل نرمال‌کننده عروق، استفاده از آنزیم‌های پروتئولیتیک تغییر دهنده‌ی ریز محیط تومور، و مهندسی ویروس‌های انکولایتیک برای بیان آنزیم‌های تخریب‌کننده ماتریکس خارج سلولی یا غشاهای گلیکوپروتئین است (۴۱). به عنوان مثال NDV، ویروس کرونا، ارتومیکسوویروس و پارامیکسوویروس از گلیکوپروتئین‌های غشایی برای انتشار عفونت ویروسی بین سلول‌ها استفاده می‌کنند.

#### ● انواعی از ویروس‌های انکولایتیک

ویروس‌های انکولایتیک از انواع مختلف ویروس‌ها ساخته می‌شوند. در حال حاضر ویروس‌های انکولایتیک زیادی در مراحل آزمایشگاهی و پیش‌بالینی و مراحل مختلف آزمایش‌های بالینی هستند. آدنوویروس‌ها، هرپس ویروس‌ها و ویروس‌های واکسینیا در حال حاضر به طور گسترده در آزمایش‌های بالینی ارزیابی می‌گردند.

#### ● ویروس‌های انکولایتیک DNA دار

#### ● ویروس‌های انکولایتیک مشتق شده از آدنوویروس

ژنوم آدنوویروس به راحتی قابل اصلاح است و توانایی پذیرش ترانس ژن‌هایی تا ۱۰ کیلو بایت را بدون ایجاد اختلال در عملکرد ویروس دارد. این

ویروس‌های انکولایتیک می‌توانند پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را با بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی تحریک کنند. GM-CSF در چندین ویروس انکولایتیک مانند T-Vec و JX-594 برای بهبود ارایه آنتی‌ژن تومور و تحریک پاسخ‌های سلول T گنجانده شده است (۳۴ و ۳۵). راهبردهای دیگر برای تقویت پاسخ‌های ایمنی شامل بیان HSP70 در سلول‌های سرطانی و حذف پروتئین ICP47 در ویروس HSV-1 وجود دارد که باعث افزایش فعالیت سلول‌های TCD8<sup>+</sup> می‌شود. ویروس انکولایتیک H-1PV می‌تواند با فعال کردن مسیر مرگ ناشی از افزایش سایتوکاین‌های التهابی و آزادسازی آنتی‌ژن‌های توموری، پاسخ ایمنی سیستمی علیه گلیوبلاستوما را القا کند (۳۶).

#### ● افزایش فعالیت لیتیک

ویروس‌های انکولایتیک را می‌توان به شیوه‌ای مهندسی کرد که دارای ژن‌های خودکشی باشند و توانایی آن‌ها را در کشتن سلول‌های سرطانی افزایش داد. به عنوان مثال، لیگاند القا کننده‌ی آپوپتوز مرتبط با TNF (TRAIL) یا TNF $\alpha$  در ساختارهای ویروسی گنجانده شده است تا مرگ سلولی را افزایش داده و پاسخ ایمنی را تحریک کند. نمونه‌هایی از ژن‌های خودکشی آزمایش شده در تحقیقات شامل سیتوزین دامیناز باکتریایی و پروتئین مرگ آدنوویروس است که ۵-فلوروسیتوزین را به 5-fluorouracil سیتوتوکسیک تبدیل می‌کند و فعالیت لیتیک را افزایش می‌دهد (۳۷). اما گنجاندن ژن‌های خودکشی ممکن است فعالیت ویروس انکولایتیک را مهار کند؛ زیرا برخی از داروهای مورد استفاده برای فعال کردن این ژن‌ها نیز از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کنند. HSV-1TK آنالوگ‌های تیمیدین (مانند گانسیکلوویر) را به مونوفسفات تبدیل می‌کند که در DNA سلول‌های در حال تکثیر گنجانده می‌شود و منجر به پایان سنتز DNA و در نهایت مرگ سلولی می‌شود. در این سیستم، بیان TK به سلول‌های دارای یک پروموتور فعال استنوکلسین محدود می‌شود و این، حساسیت آن‌ها را برای پاسخ به گانسیکلوویر آنالوگ تیمیدین افزایش می‌دهد (۳۸).

#### ● محدود کردن پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی

اگرچه تحریک ایمنی برای فعالیت ضد توموری ویروس‌های انکولایتیک حیاتی است، پاکسازی سریع ویروس توسط ایمنی ضد ویروسی و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی موجود، اثربخشی آن‌ها را محدود می‌کند. استراتژی‌های غلبه بر



امر باعث می‌شود که آدنوویروس‌ها ناقل جذابی برای مطالعات بالینی باشند. آدنوویروس‌ها معمولاً هم انسان و هم حیوانات را آلوده می‌کنند و از طریق ذرات معلق در هوا و تماس مستقیم منتقل می‌شوند. ۵۷ سروتیپ آدنوویروس وجود دارد. آدنوویروس‌های گروه C، به ویژه سروتیپ‌های دو و پنج، به عنوان عوامل انکولایتیک بالقوه ارزیابی شده‌اند (۴۲). در کارآزمایی‌های بالینی، درمان با آدنوویروس انکولایتیک، ایمنی مطلوب با عوارض جانبی کم نشان داده است. در این مطالعات، آدنوویروس‌ها برای هدف قرار دادن گیرنده‌های سطحی طراحی شده‌اند که به طور عمومی روی همه‌ی سلول‌های سرطانی وجود دارند. مانند ایتنگرین  $\alpha v\beta 3$  و  $\alpha v\beta 5$ ، که در سلول‌های سرطان تخمدان بیان می‌شوند (۴۳). آدنوویروس‌های DNX-2401، وارد آزمایش‌های بالینی فاز I در گلیوبلاستوما شده است (۴۴). در حال حاضر سروتیپ‌های ترکیبی آدنوویروس‌ها برای بهبود هدف‌گیری بهتر سلول‌های سرطانی در حال توسعه هستند. H101 یک آدنوویروس با حذف E1B است که در چین برای درمان سرطان سر و گردن تأیید شده است. در یک کارآزمایی بالینی فاز III با ۱۶۰ شرکت‌کننده مبتلا به سرطان سلول سنگ‌فرشی پیشرفته سر و گردن، تأثیر H101 به صورت تجویز منفرد و در ترکیب با شیمی‌درمانی ارزیابی شد. بیمارانی که فقط با سیس پلاتین FU-5/ شیمی‌درمانی شده بودند، ۳۹/۶٪ به درمان پاسخ دادند؛ در حالی که بیمارانی که H101 را قبل از شیمی‌درمانی تزریق کرده بودند، ۷۸/۸٪ پاسخ دادند. عوارض جانبی شامل تب، واکنش‌های محل تزریق و علائم مشابه آنفولانزا بود. بر اساس این نتایج، H101 برای درمان سرطان نازوفارنکس در ترکیب با شیمی‌درمانی تأیید گردید

#### • ویروس‌های انکولایتیک مشتق شده از پاکس ویریده

خانواده پاکس ویریده (Poxviridae)، ویروس‌هایی با DNA و کپسید بزرگ هستند. این خانواده از قدیمی‌ترین ویروس‌های شناخته شده است. پیدایش این ویروس وابسته به تحولات اولیه حیات است و در حدود ۴۷۰ میلیون سال پیش به وجود آمده است (۴۵). خانواده‌ی پاکس ویروس به عنوان یکی از خانواده‌های ویروسی در دسته‌ی Nucleocytoplasmic large DNA viruses قرار دارد. این خانواده شامل چندین جنس مختلف است که هر کدام ویژگی‌های مشخصی دارند (۴۶). برخی از جنس‌های مهم عبارتند از: Avipoxvirus, Parapoxvirus, Molluscipoxvirus و Orthopoxvirus (۴۷). انواع مختلف پاکس ویریده، به طور عمده بر روی پستانداران گوناگون تأثیر می‌گذارند. ویروس واکسینیا عضوی از این خانواده، دارای ژنوم dsDNA بزرگ (~۱۹۰ کیلوبایت) است. از آنجایی

که ویروس واکسینیا به طور کامل در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌شود، هیچ نگرانی در مورد پتانسیل جهش زایی درج در ژنوم، وجود ندارد. واکسینیا همچنین می‌تواند طیف وسیعی از سلول‌ها را آلوده کند و تمایل بالایی برای تکثیر اختصاصی در سلول‌های توموری دارد (۴۸). تصور می‌شود که ویروس واکسینیا از طریق فرایند اندوسیتوز از طریق غشای سلولی وارد سلول‌های میزبان می‌شود. همه‌ی این ویژگی‌ها ویروس واکسینیا را به یک ناقل جذاب برای ویروس‌های انکولایتیک تبدیل می‌کنند. علاوه بر این، ویروس واکسینیا در افراد سالم نسبتاً بی‌خطر است. اگرچه می‌تواند منجر به بیماری سیستمیک در بیماران با نقص ایمنی شوند. در یک مطالعه مروری، اثر ترکیبی ویروس انکولایتیک واکسینیا با سایر روش‌های درمانی رایج و نوین بررسی شد. این مطالعه نشان داد که ویروس انکولایتیک واکسینیا به علت تأثیر روی ریز محیط اطراف تومور باعث آسیب‌پذیر شدن تومور به روش‌های درمانی ترکیبی می‌شود و اثر درمان ثانویه را تشدید می‌کند (۲۷). ویروس واکسینیا باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال قوی می‌شود. پتانسیل و بی‌خطری ویروس ضعیف شده واکسینیا در واکسیناسیون علیه آبله به خوبی نشان داده شده است. این ویروس در پاندمی آبله منجر به ریشه‌کنی موفقیت‌آمیز این بیماری شد (۴۹). در سال ۲۰۲۳ تیم پژوهشی با استفاده از ویروس انکولایتیک Onco-VV-TT سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما انسانی و موشی را تیمار کرد. در این مطالعه حاضر نشان داده شد که این ویروس با یک رفتار وابسته به دوز و زمان می‌تواند با کارایی بالایی سلول‌های سرطانی را از بین ببرد و به سلول‌های سالم آسیبی نرساند (۵۰).

ویروس واکسینیا (rV-B7.1) که مولکول تحریک‌کننده‌ی سلول B7.1 را کد می‌کند، در کارآزمایی بالینی فاز I برای ملانوما پیشرفته آزمایش شد. این ویروس بی‌خطر گزارش شد و توانست پاسخ سلول‌های T خاص ملانوما را القا کند و در سه بیمار از ۱۲ بیمار، پاسخ کامل به درمان ایجاد کرد. یکی دیگر از ویروس‌های واکسینیا (rV-TRICOM) که Tricom را کد می‌کند در یک کارآزمایی ملانوما فاز I ارزیابی گردید و نرخ پاسخ ۳۰/۷٪ داشت. عوارض جانبی عموماً خفیف بود که شامل علائم شبه آنفولانزا و واکنش‌های محل تزریق می‌شد (۵۱). JX-594 یک ویروس واکسینیا کدکننده‌ی GM-CSF است که وارد آزمایش‌های بالینی شده است. در یک مطالعه روی ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان کبدی پیشرفته، تزریق‌های داخل توموری JX-594 با دوز پایین ( $10^8$  PFU) یا با دوز بالا ( $10^9$  PFU) به ۵ ضایعه یا کم‌تر در روزهای ۱، ۱۵ و ۲۹ انجام شد. نرخ پاسخ عینی ۱۵ درصد گزارش شد،



یک راه امیدوارکننده برای درمان سرطان ارایه می دهند (۵۴).

#### • ویروس های انکولایتیک مشتق شده از هرپس ویریده

ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱، یک ویروس DNA دار در رشته ای بزرگ است که از خانواده ی آلفا هرپس و ویروس ها و دارای ژنوم ۱۵۲ کیلوبایت است. به دلیل توانایی آن در تکثیر در هسته بدون ایجاد جهش زایی در ژنوم، به عنوان یک ویروس انکولایتیک مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، HSV-1 نیز یک پاتوژن انسانی است که باعث ضایعات و بثورات پوستی شده و وارد مرحله ی نهفته می شود. HSV-1 با استفاده از گیرنده های سطحی مختلف انواع مختلف سلول از جمله سلول های اپیتلیال، سلول های ایمنی و نرون ها را آلوده می کند (۵۵).

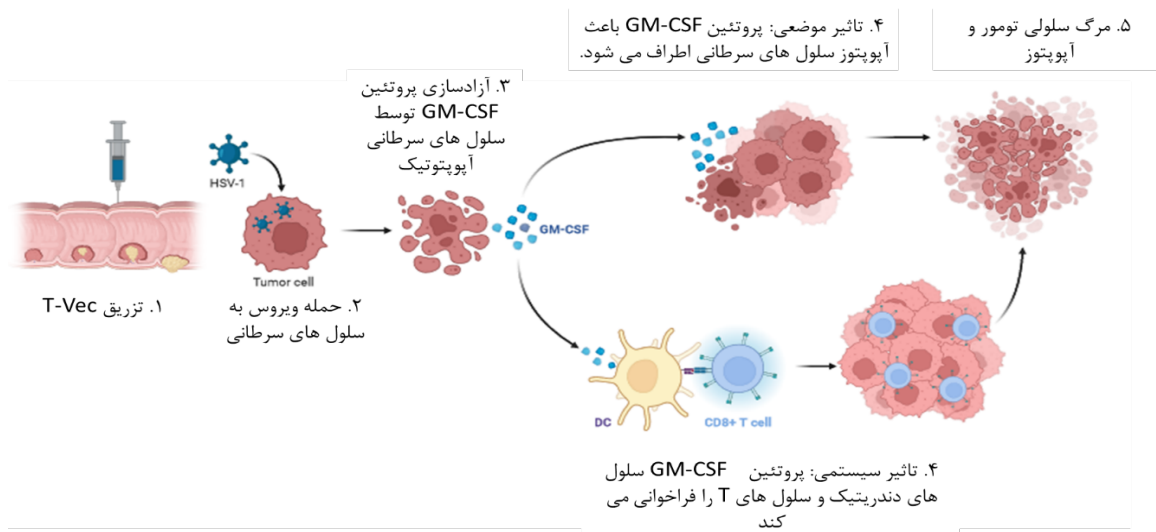
#### • ویروس انکولایتیک T-Vec

ویروس T-Vec با نام تجاری Imlygic یک ویروس انکولایتیک است که بر پایه ویروس HSV-1 ساخته شده است (شکل ۳). این ویروس به عنوان یک درمان برای برخی انواع سرطان پوستی تأیید شده است. تحقیقات اولیه بر روی این ویروس در دهه ۱۹۹۰ آغاز شد و در سال ۲۰۰۶ موفق به ورود به مرحله آزمایش های بالینی فاز ۳ شد. در سال ۲۰۱۱، شرکت آمریکایی آمژن با خرید شرکت بایونیک، تحقیقات روی این ویروس را ادامه داد. با توجه به این که بسیاری از افراد در زندگی روزمره خود در معرض این ویروس قرار می گیرند، آنتی بادی های بر علیه این ویروس را دارند. لذا این سویه ویروسی از امن ترین ویروس های انکولایتیک برای تزریق به بیماران محسوب می شود. شایان ذکر است که وجود این آنتی بادی ها اختلالی در عملکرد ویروس ایجاد نمی کند (۳۴). شکل ۳ ساز و کار تأثیر ویروس T-Vec را نشان می دهد.

از جمله دستاوردهای این ویروس انکولایتیک، تکثیر آن در ضایعات دوردست و تزریق نشده، و میانگین بقای بالا در بیمارانی بود که دوز بالای ویروس را دریافت کردند. این نتایج منجر به شروع کار آزمایی بالینی فاز III شد (۵۱).

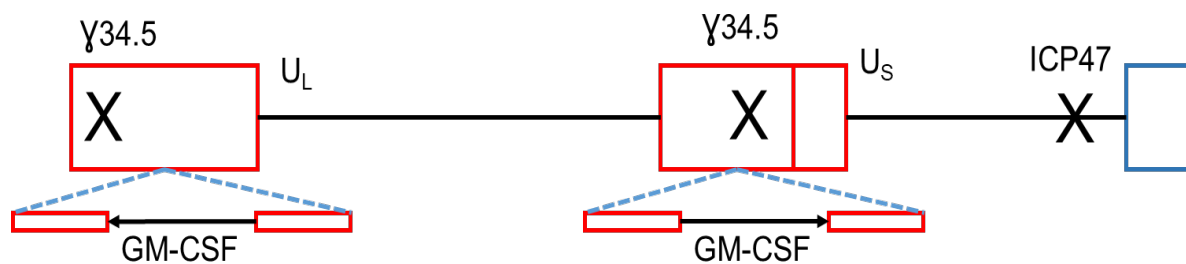
#### • ویروس های انکولایتیک مشتق شده از پاروا ویریده

خانواده Parvoviridae از ویروس های کوچک و بدون پوشش با ژنوم DNA تک رشته ای است. این ویروس ها طیف وسیعی از میزبان ها از جمله انسان و حیوان را آلوده می کنند. پاروویروس ها به دلیل ساختار ویریون ساده منحصر به فرد خود شناخته شده اند. در انسان، پاروویروس ها می توانند باعث بیماری های مختلف از عفونت های خفیف تا شرایط شدید تر شوند. برخی از پاروویروس ها از نظر پتانسیل انکولایتیک بررسی شده اند؛ زیرا می توانند به طور انتخابی در سلول های سرطانی تکثیر شده و آن ها را از بین ببرند. Parvoviridae به دو زیر خانواده تقسیم شده اند: Parvovirinae که مهره داران را آلوده می کند و Densovirinae که حشرات را آلوده می کند (۵۲). پاروویروس ها ذاتا خواص انکولایتیک داشته و بدون نیاز به روش های مهندسی ژنتیک می توانند به صورت اختصاصی در سلول های توموری تکثیر شوند و در عین حال سلول های سالم را حفظ کنند. یک نمونه از ویروس انکولایتیک مشتق شده از پاروویروس ها به نام H-1PV است که فعالیت انکولایتیکی را در برابر انواع مختلف سرطان از جمله سرطان پانکراس و گلیوبلاستوما نشان داده است (۵۳). مثال دیگر ویروس MVM، است که پتانسیل انکولایتیک را در برابر سلول های استئوسارکوم انسانی نشان داده است. این ویروس های انکولایتیک به خاطر توانایی شان در هدف قرار دادن و از بین بردن انتخابی سلول های سرطانی، به طور فعال مورد تحقیق قرار می گیرند و



شکل ۳: ساز و کار عملکرد ویروس T-Vec

حذف ژن ICP34.5 باعث افزایش اختصاصی ورود ویروس به سلول‌های سرطانی و کاهش تکثیر آن در سلول‌های سالم می‌شود. حذف ژن ICP47 باعث افزایش اختصاصی ورود ویروس به سلول سرطانی و عدم تکثیر آن در سلول‌های سالم می‌شود (۵۶). به عبارت دیگر، ویروس T-Vec پس از حذف ژن ICP47، به طور اختصاصی تری وارد سلول‌های توموری می‌شود. درج دو کپی از ژن GM-CSF انسانی در ژنوم T-Vec، منجر به افزایش جذب سلول‌های ارایه دهنده آنتی‌ژن شده است. این تغییر باعث تسهیل ارایه آنتی‌ژن به سلول T‌های کشته و افزایش ایمنی ضد تومور می‌شود (۵۶). شکل ۴ نقش‌های از تغییرات ژنتیکی انجام شده در ژنوم ویروس HSV-1 را نشان می‌دهد. شکل ۴ تغییرات ژنتیکی ویروس انکولایتیک T-Vec را نسبت به ویروس وحشی HSV-1 نشان می‌دهد.



شکل ۴: تغییرات ژنتیکی ویروس T-Vec نسبت به نسخه وحشی

در نهایت، رژیم ترکیبی درمانی که شامل یک دوز اولیه  $10^6$  PFU/mL همراه با دو دوز  $10^8$  PFU/mL به مدت دو تا سه هفته بود به عنوان مؤثرترین رویکرد در بیماران گزارش شد. بهترین نتایج این فاز متعلق به بیماران مبتلا به سرطان ملانوما مرحله IIIB گزارش شد. وجود آنتی‌بادی HSV-1 در بیماران از قبل، در نتایج مطالعه تأثیری نداشت (۵۷). در مطالعه کارآزمایی بالینی فاز دوم که توسط سنزر و همکاران در سال ۲۰۰۹ منتشر شد، تأثیر T-Vec در ۵۰ بیمار مبتلا به ملانوما متاستاتیک فاز IIIB غیر قابل جراحی بررسی شد. در این مطالعه، ابتدا ۴ میلی‌لیتر از ترکیبی شامل  $10^6$  PFU/mL، و سپس ۴ میلی‌لیتر از ترکیبی شامل  $10^8$  PFU/mL هر دو هفته یک‌بار به بیماران به صورت موضعی تزریق شد. عوارض جانبی این ایمنی‌ویروس درمانی شامل علائم شبه آنفولانزا و تب بود. نرخ پاسخ کلی به این درمان بر اساس معیارهای ارزیابی واکنش در تومورهای جامد ۲۶٪، نرخ پاسخ کامل ۱۶٪ و نرخ پاسخ جزئی ۱۰٪ بود. به علاوه، کاهش سطح بثورات تزریقی و بثورات دورتر از محل تزریق مشاهده شد. ۹۲٪ از

مطابق شکل ۳ این ویروس انکولایتیک تجاری شده، برای درمان سرطان پوست، به ویژه ملانوما استفاده می‌شود. این ویروس انکولایتیک به گونه‌ای تغییر یافته است که توانایی نفوذ به سلول‌های سرطانی را دارد و در همان سلول‌ها به طور انتخابی تکثیر می‌شود. ویروس به سلول‌های سرطانی نفوذ کرده و در آنجا تکثیر می‌کند. این فرایند باعث کاهش حجم تومور، تخریب سلول‌های سرطانی و تحریک سیستم ایمنی بدن در محل تومور می‌شود. ژن GM-CSF به عنوان یک ژن درمانی به ویروس افزوده شده است. GM-CSF یک فاکتور رشد است که بر تشکیل سلول‌های گرانولوسیت (granulocytes) و ماکروفاژها (macrophages) تأثیر می‌گذارد و ایجاد یک پاسخ ایمنی محلی را تحریک می‌کند.

#### • تغییرات ژنتیکی T-Vec

T-Vec یک ویروس انکولایتیک مبتنی بر HSV-1 ضعیف شده است که دو ژن ICP34.5 و ICP47 از آن حذف و دارای دو نسخه از ژن GM-CSF است.

مطابق شکل ۴ این ویروس انکولایتیک حاوی دو نسخه از ژن GM-CSF است. ژن بیماری‌زای ICP47 نیز از نسخه وحشی این ویروس حذف شده است.

#### • مسیر T-Vec برای اخذ تأییدیه FDA

اولین فاز کارآزمایی بالینی این ویروس در سال ۲۰۰۶ توسط Hu و همکاران انجام شد. در این مطالعه، T-Vec از طریق تزریق داخل تومور به بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان از جمله سرطان پستان، سر و گردن، روده و ملانوما به کار برده شد. در کل، ۳۳ بیمار به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه با دوزهای (PFU)/mL  $10^6$  و  $10^8$  مورد درمان قرار گرفتند. گروه دیگر با ترکیبی از دوزهای مختلف دیگر آزمایش شدند. در نهایت، نتایج ۲۶ نفر از ۳۳ بیمار وارد شده، قابل ارزیابی بود. از این تعداد، چهارده نمونه تخریب و مرگ سلولی گسترده‌ی توموری داشتند. در همه‌ی این افراد، وجود ویروس HSV-1 به طور اختصاصی در نواحی مختلف توموری نشان داده شد. عوارض این درمان به طور عمده شامل تب خفیف، درد عضلانی و واکنش‌هایی در محل تزریق بود.

با بررسی مطالعات صورت گرفته روی اثر ویروس انکولاییتیک T-Vec بر سرطان‌های غیر ملانوما، گزارش کرد که T-Vec پتانسیل درمانی بالایی روی سرطان‌های غیر ملانوما دارد. همچنین در این مقاله، هیچ عوارض جانبی غیر قابل کنترلی گزارش نشده است (۶۳).

#### • ویروس انکولاییتیک T-Vec در ترکیب درمانی با سایر روش‌های

##### درمان سرطان

پتانسیل درمانی T-Vec در ترکیب با سایر روش‌های درمانی به صورت گسترده‌ای بحث گردید. از ۱۴ مطالعه‌ی موجود در رابطه با تأثیر T-Vec روی سرطان‌های غیر ملانوما، چهار کارآزمایی بالینی روی ترکیب T-Vec با رادیوتراپی، دو کارآزمایی ترکیب آن با Nivolumab و دو کارآزمایی روی ترکیب آن با Pembrolizumab می‌باشد (۶۲). افزایش مطالعات ترکیب درمانی T-Vec نشان دهنده‌ی اثر تشدید کننده‌ی این روش درمانی با سایر روش‌های موجود است. یکی از مکانیسم‌های T-Vec برای حذف سلول سرطانی، افزایش التهاب در ریز محیط اطراف تومور است. این افزایش التهاب باعث فراخوانی و فعال‌سازی سلول‌های T به محل تومور می‌شود. در کنار خواص ذاتی ویروس در ایجاد محیط التهابی، محصول ژن GM-CSF ارایه آنتی‌ژن را تسهیل می‌کند. به کمک مهار کننده‌های بازرسی ایمنی مانند Anti-PD-1 و Anti-CTLA-4 فعالیت سلول‌های T برای مهار سلول‌های توموری افزایش می‌یابد (۶۱). از این رو تجویز هم‌زمان T-Vec و مهار کننده‌های بازرسی ایمنی، سلول‌های سرطانی را به صورت مؤثرتری هدف قرار می‌دهد (۶۴). در مطالعه‌ی T-Vec در ترکیب با Ipilimumab و Pembrolizumab در بیماران مبتلا به ملانوما بررسی شد. Ipilimumab یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که آنتی‌ژن لئوسیت T سیئو توکسیک CTLA-4 را مسدود می‌کند. این ترکیب برای بیماران در مراحل پیشرفته‌تر بیماری پاسخ بهتری ایجاد کرد (۶۵). داده‌های اولیه از یک کارآزمایی بالینی فاز Ib از T-Vec و Ipilimumab نرخ پاسخ را ۵۰٪ و نرخ پاسخ کامل ۲۲٪ گزارش کرد (۶۱).

• ویروس‌های انکولاییتیک RNA دار

• ویروس‌های انکولاییتیک مشتق شده از رئوویریده

ویروس‌های انکولاییتیک مشتق شده از Reoviridae، خانواده‌ای از ویروس‌های بدون پوشش با ژنوم RNA دو رشته‌ای، به عنوان عوامل امیدوارکننده‌ای برای درمان سرطان ظاهر شده‌اند (۶۶). یکی از نمونه‌های

پاسخ‌ها برای حدود سه سال حفظ شدند. نرخ بقای کلی به ترتیب در یک و دو سال برابر با ۵۸٪ و ۵۲٪ گزارش شد (۵۸). کارآزمایی بالینی فاز سوم T-Vec به نام OPTiM مشهور است (۵۹). در این کارآزمایی چند مرکزی، تزریق موضعی T-Vec در دوزهای مشخص شده در فازهای قبلی با تزریق موضعی پروتئین GM-CSF با دوز  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$  به صورت هر دو هفته یکبار، مقایسه شد. در این مطالعه ۴۳۶ بیمار مبتلا به ملانوما III B تا IV غیر قابل جراحی، وارد شدند. در گزارش نهایی این مطالعه، پاسخ دایمی T-Vec ۱۹٪ و پاسخ دایمی حاصل از تزریق GM-CSF ۱/۴٪ بود. به‌طور مشابه، نرخ پاسخ کلی در T-Vec ۳۱/۵٪ در تزریق پروتئین GM-CSF ۶/۴٪ بود. پنجاه بیمار (۱۶/۹٪) در گروه T-Vec و یک بیمار (۷٪) در گروه GM-CSF به پاسخ کامل دست یافتند. میانگین بقای در گروه T-Vec به ۲۳/۳ ماه (با بازه اطمینان ۹۵٪) و در گروه GM-CSF به ۱۸/۹ ماه (با بازه اطمینان ۹۵٪) رسید. در این مطالعه، شایع‌ترین عوارض جانبی شامل خستگی، لرز، تب، تهوع و علائم شبیه به آنفولانزا بود. نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق ویروس حاوی ژن GM-CSF بهتر از تزریق پروتئین GM-CSF عمل می‌کند. دلیل این برتری، ورود اختصاصی ویروس به سلول‌های سرطانی و خاصیت کشندگی ذاتی این ویروس می‌باشد. بعد از مطالعه OPTiM در نهایت T-Vec در تاریخ ۲۷ اکتبر ۲۰۱۵، به صورت رسمی توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا تأیید شد (۶۰). تا به امروز مطالعات زیادی روی این ویروس انکولاییتیک به صورت درمان تک و در ترکیب با سایر درمان‌ها انجام شده‌است که نتایج امیدوارکننده‌ای از نظر کارایی و ایمنی ارایه داده‌اند. برای مثال مطالعه‌ی فاز I انجام گرفته در ژاپن (NCT03064763) روی بیماران ملانوما III B غیر قابل جراحی نشان داد که T-Vec در جمعیت آسیایی ایمن بوده و در هیچ بیماری عوارض شدیدی ایجاد نکرده است. بیماران وارد شده به این طرح، پاسخ مناسبی به درمان نشان دادند (۶۱).

#### • مطالعات T-Vec بر سرطان‌های غیر ملانوما

در حال حاضر، T-Vec برای ملانوما مرحله‌ی III B تا IV توسط FDA تأیید شده است. با این حال گزارش‌های زیادی مبنی بر استفاده‌ی موفقیت‌آمیز از این ویروس برای سرطان‌های غیر ملانوما وجود دارد. ۱۴ کارآزمایی بالینی ثبت شده در مراحل مختلف، تأثیر T-Vec بر سرطان‌های سارکوما، کارسینوم سر و گردن، لئوفا و سلول‌های مرکزی مرکل را بررسی کرده‌اند (۶۲). اکثریت این مطالعات هم‌اکنون در فاز دوم هستند. یک مطالعه‌ی متاآنالیز در سال ۲۰۲۱،

و افزایش پاسخ ایمنی می‌شوند. برای بهبود کارایی و افزایش اختصاص این ویروس‌ها، استراتژی‌هایی مانند مهندسی ژنتیکی برای افزایش اختصاص تکثیر در سلول‌های سرطانی بررسی می‌شود. علاوه بر این، مسیرهای معیوب سیگنال‌دهی در سلول‌های سرطانی به عنوان هدف برای تضعیف بیماری‌زایی ویروس‌ها استفاده می‌شوند. این پژوهش‌ها نشان می‌دهند که ویروس‌های انکولایتیک، به‌عنوان یک رویکرد قابل اعتماد و منطقی برای درمان سرطان، می‌توانند مؤثر و اختصاصی عمل کرده و با افزایش دانش و توانایی‌های ما در دست‌ورزی ژنتیکی، می‌توانند بهبودهای بیش‌تری را در زمینه درمان سرطان به‌دست آورند. در آینده، مطالعات بیش‌تری بر روی استراتژی‌های مهندسی ژنتیکی ویروس‌های انکولایتیک، به‌منظور افزایش اختصاص و کارایی این ویروس‌ها در تخریب سلول‌های سرطانی، انجام خواهد شد. همچنین، استفاده از ترکیبی از ویروس‌های انکولایتیک با سایر روش‌های درمانی مانند شیمی‌درمانی یا درمان‌های هدفمند، می‌تواند بهبودهای قابل توجهی در درمان سرطان به‌دست آورد. همچنین، افزایش دقت در هدف‌گیری ویروس‌های انکولایتیک به سلول‌های سرطانی، با استفاده از فناوری‌های پیشرفته تصویربرداری و دانش بالینی بیش‌تر، می‌تواند به کاهش عوارض جانبی و افزایش کارایی درمانی منجر شود.

شناخته شده از این خانواده Reovirus Type 3 Dearing Strain (Reolysin) است که فعالیت انکولایتیک را در برابر انواع سرطان‌ها از جمله ملانوما، سرطان تخمدان و سرطان پانکراس نشان داده است (۶۷). نمونه دیگر Reovirus Type 3 Abney Strain است که پتانسیل انکولایتیک را در برابر انواع سرطان از جمله سرطان سینه و گلیوما نشان داده است (۶۸). یکی دیگر از نامزدهای امیدوارکننده Reovirus Type T3D Strain است که در برابر ملانوما، سرطان سینه و سرطان پانکراس اثربخشی نشان داده است (۶۹). این مثال‌ها بر تنوع ریویروس‌ها در خانواده Reoviridae و پتانسیل آن‌ها به‌عنوان عوامل انکولایتیک برای انواع مختلف سرطان تأکید می‌کند و نشان می‌دهد که ادامه‌ی تحقیقات روی این ویروس‌ها منجر به پیشرفت‌های بیش‌تری در درمان سرطان می‌شود.

## نتیجه‌گیری

ویروس‌های انکولایتیک به دلیل توانایی تکثیر انتخابی در سلول‌های سرطانی و فعال‌سازی پاسخ ایمنی سیستمیک، به عنوان یک رویکرد نوین در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند. این ویروس‌ها با استفاده از ویژگی‌های متمایز سلول‌های سرطانی، به‌طور انتخابی وارد آن‌ها شده و منجر به تخریب سلولی

## References

- Zerbini FM, Siddell SG, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Adriaenssens EM, Alfenas-Zerbini P, et al. Changes to virus taxonomy and the ICTV statutes ratified by the international committee on taxonomy of viruses. *Archives of Virology* 2023; 168(7): 175.
- Louten J. *Essential human virology*, 1st ed. Virus structure and classification. Amsterdam, Netherlands: Published by Elsevier Inc; 2016: 19-29.
- Singh PK, Doley J, Kumar GR, Sahoo AP & Tiwari AK. Oncolytic viruses and their specific targeting to Tumour cells. *The Indian Journal of Medical Research* 2012; 136(4): 571-84.
- Jayawardena N, Burga LN, Poirier JT & Bostina M. Virus-receptor interactions: Structural insights for oncolytic virus development. *Oncolytic Virotherapy* 2019; 8(1): 39-56.
- Bai Y, Hui P, Du X & Su X. Updates to the antitumor mechanism of oncolytic virus. *Thoracic Cancer* 2019; 10(5): 1031-5.
- Kelly E & Russell SJ. History of oncolytic viruses: Genesis to genetic engineering. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 2007; 15(4): 651-9.
- Pelner L, Fowler GA & Nauts HC. Effects of concurrent infections and their toxins on the course of leukemia. *Acta Medica Scandinavica Supplementum* 1958; 338(1): 1-47.
- Haddad D. Genetically engineered vaccinia viruses as agents for cancer treatment, imaging, and transgene delivery. *Frontiers in Oncology* 2017; 7(1): 96.
- Liu TC, Galanis E & Kirn D. Clinical trial results with oncolytic virotherapy: A century of promise, a decade of progress. *Nature Clinical Practice Oncology* 2007; 4(2): 101-17.

10. Kasuya, H., Takeda, S., Shimoyama, S., Shikano, T., Nomura, N., Kanazumi, N., Nomoto, S., Sugimoto, H., & Nakao, A. Oncolytic virus therapy-foreword. *Current cancer drug targets* 2007; 7(2): 123–25.
11. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS & Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: Progress and challenges. *Nature Reviews, Clinical Oncology* 2023; 20(3): 160-77.
12. Hanahan D & Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.
13. Scanlan H, Coffman Z, Bettencourt J, Shipley T & Bramblett DE. Herpes simplex virus 1 as an oncolytic viral therapy for refractory cancers. *Frontiers in Oncology* 2022; 12(1): 940019.
14. Bradley S, Jakes AD, Harrington K, Pandha H, Melcher A & Errington-Mais F. Applications of coxsackievirus A21 in oncology. *Oncolytic Virotherapy* 2014; 3(1): 47-55.
15. Kingsak M, Meethong T, Jongkhumkrong J, Cai L & Wang Q. Therapeutic potential of oncolytic viruses in the era of precision oncology. *Biomaterials Translational* 2023; 4(2): 67-84.
16. Kucan-Brlic P, Lenac-Rovis T, Cinamon G, Tsukerman P, Mandelboim O & Jonjic S. Targeting PVR (CD155) and its receptors in anti-tumor therapy. *Cellular and Molecular Immunology* 2019; 16(1): 40-52.
17. Kooti W, Esmaili-Gouvarchin-Ghaleh H, Farzanehpour M, Dorostkar R, Jalali-Kondori B & Bolandian M. Oncolytic viruses and cancer, Do you know the main mechanism? *Frontiers in Oncology* 2021; 11(1): 761015.
18. Reinblatt M, Pin RH, Federoff HJ & Fong Y. Utilizing tumor hypoxia to enhance oncolytic viral therapy in colorectal metastases. *Annals of Surgery* 2004; 239(6): 892-902.
19. Li Q, Tan F, Wang Y, Liu X, Kong X, Meng J, et al. The gamble between oncolytic virus therapy and IFN. *Frontiers in Immunology* 2022; 13(1): 971674.
20. Gujar SA & Lee PW. Oncolytic virus-mediated reversal of impaired tumor antigen presentation. *Frontiers in Oncology* 2014; 4(1): 77.
21. Shoaf ML & Desjardins A. Oncolytic viral therapy for malignant glioma and their application in clinical practice. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2022; 19(6): 1818-31.
22. Ma R, Li Z, Chiocca EA, Caligiuri MA & Yu J. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends in Cancer* 2023; 9(2): 122-39.
23. Crupi MJF, Taha Z, Janssen TJA, Petryk J, Boulton S, Alluqmani N, et al. Oncolytic virus driven T-cell-based combination immunotherapy platform for colorectal cancer. *Frontiers in Immunology* 2022; 13(1): 1029269.
24. Liu S, Li F, Ma Q, Du M, Wang H, Zhu Y, et al. OX40L-armed oncolytic virus boosts t-cell response and remodels tumor microenvironment for pancreatic cancer treatment. *Theranostics* 2023; 13(12): 4016-29.
25. Kong D, Yang Z, Li G, Wu Q, Gu Z, Wan D, et al. SIRP $\alpha$  antibody combined with oncolytic virus OH2 protects against tumours by activating innate immunity and reprogramming the tumour immune microenvironment. *BMC Medicine* 2022; 20(1): 376.
26. Bommareddy PK, Shettigar M & Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nature Reviews, Immunology* 2018; 18(8): 498-513.
27. Mirbahari SN, Da-Silva M, Zuniga AIM, Kooshki-Zamani N, St-Laurent G, Totonchi M, et al. Recent progress in combination therapy of oncolytic vaccinia virus. *Frontiers in Immunology* 2024; 15(1): 1272351.
28. Cristi F, Gutierrez T, Hitt MM & Shmulevitz M. Genetic modifications that expand oncolytic virus potency. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2022; 9(1): 831091.
29. Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF & Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2014; 14(8): 559-67.

30. Kim KH, Dmitriev IP, Saddekni S, Kashentseva EA, Harris RD, Aurigemma R, et al. A phase I clinical trial of Ad5/3- $\Delta$ 24, a novel serotype-chimeric, infectivity-enhanced, conditionally-replicative adenovirus (CRAd), in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2013; 130(3): 518-24.
31. Beyer WR, Westphal M, Ostertag W & Von-Laer D. Oncoretrovirus and lentivirus vectors pseudotyped with lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein: Generation, concentration, and broad host range. *Journal of Virology* 2002; 76(3): 1488-95.
32. Mc-Cart JA, Ward JM, Lee J, Hu Y, Alexander HR, Libutti SK, et al. Systemic cancer therapy with a tumor-selective vaccinia virus mutant lacking thymidine kinase and vaccinia growth factor genes. *Cancer Research* 2001; 61(24): 8751-7.
33. Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbach CJ, Rose S, Bloomston M, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nature Medicine* 2013; 19(3): 329-36.
34. Johnson, D B, Puzanov, I, & Kelley, M C. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy* 2015; 7(6): 611-19.
35. Jiang H, Gomez-Manzano C, Alemany R, Medrano D, Alonso M, Bekele BN, et al. Comparative effect of oncolytic adenoviruses with E1A-55 kDa or E1B-55 kDa deletions in malignant gliomas. *Neoplasia (New York, NY)* 2005; 7(1): 48-56.
36. Shevtsov M & Multhoff G. Heat shock protein-peptide and hsp-based immunotherapies for the treatment of cancer. *Frontiers in Immunology* 2016; 7(1): 171.
37. Kaufman HL, Kohlhapp FJ & Zloza A. Oncolytic viruses: A new class of immunotherapy drugs. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2015; 14(9): 642-62.
38. Degreve B, De-Clercq E & Balzarini J. Bystander effect of purine nucleoside analogues in HSV-1 tk suicide gene therapy is superior to that of pyrimidine nucleoside analogues. *Gene Therapy* 1999; 6(2): 162-70.
39. Goradel NH, Baker AT, Arashkia A, Ebrahimi N, Ghorghanlu S & Negahdari B. Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. *Current Problems in Cancer* 2021; 45(1): 100639.
40. Fulci G, Breyman L, Gianni D, Kurozumi K, Rhee SS, Yu J, et al. Cyclophosphamide enhances glioma virotherapy by inhibiting innate immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103(34): 12873-8.
41. Feola S, Russo S, Martins B, Lopes A, Vandermeulen G, Fluhler V, et al. Peptides-coated oncolytic vaccines for cancer personalized medicine. *Frontiers in Immunology* 2022; 13(1): 826164.
42. Lynch-3rd JP, Fishbein M & Echavarría M. Adenovirus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 32(4): 494-511.
43. Ahmed N, Riley C, Oliva K, Stutt E, E-Rice G & A-Quinn M. Integrin-linked kinase expression increases with ovarian tumour grade and is sustained by peritoneal tumour fluid. *The Journal of Pathology* 2003; 201(2): 229-37.
44. Van-Den-Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): Second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(6): 813-23.
45. Medina-Magues ES, Lopera-Madrid J, Lo MK, Spiropoulou CF, Montgomery JM, Medina-Magues LG, et al. Immunogenicity of poxvirus-based vaccines against Nipah virus. *Scientific Reports* 2023; 13(1): 11384.
46. Meng L, Endo H, Blanc-Mathieu R, Chaffron S, Hernandez-Velazquez R, Kaneko H, et al. Quantitative assessment of nucleocytoplasmic large DNA virus and host interactions predicted by co-occurrence analyses. *mSphere* 2021; 6(2): e01298-20.

47. Brennan G, Stoian AM, Yu H, Rahman MJ, Banerjee S, Stroup JN, et al. Molecular mechanisms of poxvirus evolution. *mBio* 2023; 14(1): e01526-22.
48. Smith GL, Murphy BJ & Law M. Vaccinia virus motility. *Annual Review of Microbiology* 2003; 57(1): 323-42.
49. Broyles SS. Vaccinia virus transcription. *The Journal of General Virology* 2003; 84(Pt 9): 2293-303.
50. Mirbahari SN, Azad T & Totonchi M. Oncolytic efficacy of thymidine kinase-deleted vaccinia virus strain tiantan (oncoW-TT) in Glioma. *International Journal of Bioengineering and Life Sciences* 2023; 17(7): 1.
51. Kaufman HL, Conkright W, Divito J, Horig H, Kaleya R, Lee D, et al. A phase I trial of intra lesional RV-B7.1 vaccine in the treatment of malignant melanoma. *Human Gene Therapy* 2000; 11(7): 1065-82.
52. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Chiorini JA, Mukha DV, Pintel DJ, Qiu J, et al. The family parvoviridae. *Archives of Virology* 2014; 159(5): 1239-47.
53. Bretscher C & Marchini A. H-1 parvovirus as a cancer-killing agent: Past, present, and future. *Viruses* 2019; 11(6): 562.
54. Cotmore SF & Tattersall P. Parvoviral host range and cell entry mechanisms. *Advances in Virus Research* 2007; 70(1): 183-232.
55. Packard JE & Dembowski JA. HSV-1 DNA replication-coordinated regulation by viral and cellular factors. *Viruses* 2021; 13(10): 2015.
56. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F & Cocorocchio E. Talimogene laherparepvec (T-VEC): An intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13(6): 1383.
57. Hu JC, Coffin RS, Davis CJ, Graham NJ, Groves N, Guest PJ, et al. A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clinical Cancer Research* 2006; 12(22): 6737-47.
58. Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, Nemunaitis M, Reid T, Daniels G, et al. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(34): 5763-71.
59. Andtbacka RH, Collichio F, Harrington KJ, Middleton MR, Downey G, Ohrling K, et al. Final analyses of OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in Unresectable stage III-IV melanoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2019; 7(1): 145.
60. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(25): 2780-8.
61. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, Singh P, Milhem MM, Glaspy J, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(17): 1658-67.
62. Kohlhapp, F. J., & Kaufman, H. L. Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016; 22(5), 1048-1054.
63. Salloum A, Koblinski J, Bazzi N & Zeitouni NC. Talimogene laherparepvec in non-melanoma cancers. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2021; 14(11): 18-25.
64. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, Vander-Walde A, Andtbacka RH, Michielin O, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2017; 170(6): 1109-19. e10.
65. Ribas A, Chesney J, Long G, Kirkwood J, Dummer R, Puzanov I, et al. 1037O MASTERKEY-265: A phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB-IVM1c melanoma (MEL). *Annals of Oncology* 2021; 32(S5): S868-S9.

66. Urbano P & Urbano FG. The reoviridae family. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 1994; 17(3-4): 151-61.
67. Stoeckel J & Hay JG. Drug evaluation: Reolysin--wild-type reovirus as a cancer therapeutic. *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 2006; 8(3): 249-60.
68. Fingas F, Volke D, Bielefeldt P, Hassert R & Hoffmann R. Detection of mammalian orthoreovirus type-3 (Reo-3) infections in mice based on serotype-specific hemagglutination protein sigma-1. *Virology Journal* 2018; 15(1): 114.
69. Kawagishi T, Kanai Y, Nouda R, Fukui I, Nurdin JA, Matsuura Y, et al. Generation of genetically RGD  $\sigma$ 1-modified oncolytic reovirus that enhances jam-a-independent infection of tumor cells. *Virology Journal* 2020; 94(23): e01703-20.



# Oncolytics, Cancer-Fighting Viruses from Past to Future: A Literature Review

Seyedeh Nasim Mirbahari<sup>1</sup> (M.S.), Sina Salari<sup>2</sup> (M.D.), Shabnam Shahrokh<sup>3</sup> (M.D.),  
Mohammadreza Zali<sup>4</sup> (M.D.), Mehdi Totonchi<sup>5\*</sup> (Ph.D.)

1 Ph.D. Candidate in Developmental Biology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

2 Associate Professor, Department of Adult Hematology-Oncology, Gastroenterology and Liver Disease Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

3 Assistant Professor, Department of Adult Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterology and Liver Disease Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

4 Professor, Department of Adult Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterology and Liver Disease Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

5 Associate Professor, Department of Genetics, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

## Abstract

Received: 1 Aug. 2023

Accepted: 7 Jan. 2024

**Background and Aim:** Oncolytic viruses, as novel and advanced tools in the field of treating various types of cancer, have played a very important role in medical developments. The term “oncolytic” refers to the ability of these viruses to destroy and damage cancer cells while preserving the surrounding healthy cells.

**Materials and Methods:** To conduct this study, a total of 270 initial results were collected through searching in the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases from 2012 to 2024. The primary researcher reviewed 68 relevant articles, extracted and summarized the contents, and finally compiled the findings.

**Results:** The findings from this review study demonstrate that cancer cells possess distinct characteristics that differentiate them from normal cells, including continuous growth signaling, resistance to anti-growth signaling, evasion of apoptosis, increased angiogenesis, and invasion into other body parts. Oncolytic viruses utilize these distinctive features to selectively target and infect cancer cells. Most oncolytic viruses directly eliminate host tumor cells, resulting in viral replication and induction of host antiviral responses. Moreover, these viruses can destroy cancer cells through the production of specific proteins. The cytotoxic potential of oncolytic viruses depends on viral type, genetic manipulation, optimal virus dosage for injection, natural and induced viral tropism, and cancer cell sensitivity to various forms of cell death. The mechanism driving the selective replication of oncolytic viruses in cancer cells likely relates to defects in signaling pathways specific to tumor cells. Phase III clinical trials have demonstrated significant improvements in the treatment outcomes of various cancers, including head and neck cancer, melanoma, glioblastoma, and bladder cancer, through the use of H101 (Oncorine), T-Vec, ECHO-7, and Teserpaturev (Delytact) viruses.

**Conclusion:** Oncolytic viruses are constructed from various types of viruses and are currently being evaluated in laboratory, preclinical, and clinical stages. The use of these viruses for the treatment of cancer as a new and targeted approach has been proposed, which requires further investigation and achievement of more precise mechanisms for their better performance.

**Keywords:** Oncolytic Virus, Immunotherapy, Virotherapy, Cancer

\* Corresponding Author:

Totonchi M

Email:

m.totonchi@royaninstitute.org