

CANCER IMMUNOTHERAPY PERSPECTIVES: CAN VIRUSES BE CONSIDERED ALLIES?

Data de submissão: 07/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Villanueva Reyes Brenda

Centro de Investigación y Asistencia en
Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco
A.C.

Herrera Rodríguez Sara E.

Centro de Investigación y Asistencia en
Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco
A.C.

ABSTRACT: El cáncer, es un padecimiento no infeccioso y una de las principales causas de muerte a nivel mundial, caracterizado por su capacidad de evadir mecanismos naturales de control. El sistema inmune juega un papel crucial en el reconocimiento y eliminación de células tumorales, es así que la inmunoterapia surge como una estrategia prometedora. Particularmente, los virus oncolíticos han destacado dentro de esta área por su capacidad de replicación selectiva en células tumorales, lo que conduce a una lisis directa aunado a la activación de una respuesta inmune antitumoral. Es importante hacer revisiones, con respecto a su eficacia y seguridad, para validar su potencial terapéutico. Además, es importante entender los mecanismos mediante los cuales inducen al sistema

inmune a promover una muerte celular inmunogénica y aprovecharlo como una ventaja. Este artículo revisa los avances en inmunoterapia en cáncer, con principal enfoque en virus oncolíticos como agentes selectivos que actúan directamente o como inductores de una respuesta inmune.

KEYWORDS: Oncolytic viruses, immunotherapies, cancer, immunogenic cell death

1 | INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer se considera una de las principales causas de muerte y un obstáculo para aumentar la esperanza de vida. De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (2019), en 112 de 183 países aproximadamente el cáncer es de las principales causas de muerte en personas menores a 70 años, donde, por cada 10 personas que mueren por alguna enfermedad no contagiosa, 3 son debido a cáncer ¹. En la base de datos Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024 se estima que para 2050 existan 18.3 millones de muertes (hombres y mujeres) a nivel

mundial a causa de algún tipo de cáncer. Debido a la relevancia de este padecimiento, la comunidad científica se ha encargado de desarrollar estrategias que permitan aminorar su impacto. De esta necesidad subyace el surgimiento de terapias como la inmunoterapia, que busca potenciar o reactivar la respuesta inmune contra células tumorales. Surge como una estrategia innovadora y dentro de este contexto el uso de virus oncolíticos²⁻⁴ ha cobrado relevancia debido a que muestran la capacidad de replicarse selectivamente en células tumorales, brindando no sólo la ventaja de una destrucción directa sobre estas, si no además de promover aparentemente una respuesta inmune antitumoral.

Este artículo explora avances relevantes que ha habido en la inmunoterapia del cáncer, con un enfoque en virus oncolíticos y su competencia como agentes desencadenantes de respuestas inmunes, así como los mecanismos que subyacen a su actividad, incluyendo una opinión del posible panorama en el campo de la oncología a futuro.

2 | INMUNOSUPRESIÓN DEL CÁNCER

Se estima que cada célula tumoral suele presentar más de 11,000 mutaciones genómicas diferentes en comparación con las células sanas alrededor del tumor, por lo que pueden diferenciarse de las células “normales” de un mismo organismo^{5,6}. Un tumor se desarrolla gracias a la combinación de cambios genéticos y epigenéticos que favorecen su proliferación descontrolada, esto desencadena la aparición de “neoantígenos”, lo cual debería promover que una célula maligna sea detectable por el sistema inmune y por ende, destruida⁷⁻⁹. En ese sentido, ¿Cómo es que las células cancerosas logran pasar desapercibidas por el sistema inmunológico y proliferar descontroladamente? En efecto, un tumor crea un nicho de supresión de la respuesta inmune, tanto de tipo innata como adaptativa, lo que, limita el despliegue de neoantígenos y oculta el conjunto evolutivo de proteínas reguladoras mutantes (“mutanoma”) dentro de sí mismo, en conjunto esto le permite a las células tumorales escapar de sistemas homeostáticos reguladores¹⁰.

3 | INMUNOVIGILANCIA E INMUNOEDICIÓN DEL CÁNCER

A finales del siglo XX se plantearon dos hipótesis con la finalidad de elucidar el rol del sistema inmune como protector o como promotor de la progresión tumoral⁹; a estas hipótesis se le denominaron: inmunovigilancia e inmunoedición del cáncer¹¹. Básicamente son procesos complementarios y consecutivos que involucran como se relaciona un sistema inmunológico competente contra el desarrollo de tumores. La inmunovigilancia se refiere al reconocimiento y ataque continuo de células malignas como resultado de la actividad inmunitaria, donde se espera que los linfocitos actúen como centinelas identificando y eliminando células somáticas transformadas por mutaciones¹². Por otro lado, el proceso de la inmunoedición engloba tres fases: eliminación, donde las células cancerosas son destruidas por mecanismos de inmunovigilancia; equilibrio, donde las células que sobreviven

al ataque inmunológico inicial experimentan rondas consecutivas de cambios funcionales, epigenéticos y genéticos, lo que resulta en adaptación, es decir, una mayor aptitud de las células malignas dentro del microambiente tumoral (TME) co-poblado por células inmunitarias; y finalmente, escape, donde el crecimiento de clones resistentes induce y respalda un microambiente inmunosupresor, favoreciendo la proliferación descontrolada, la formación de tumores y eventualmente, la progresión a metástasis ¹³⁻¹⁵.

La complejidad de estas interacciones entre las células tumorales y el sistema inmunológico se han logrado esclarecer cada vez mejor, por lo que la manipulación de la inmunidad del huésped como un concepto terapéutico, ahora ha tomado mayor validez y relevancia en la lucha contra el cáncer.

4 | INMUNOTERAPIAS CONTRA EL CÁNCER

La inmunoterapia se ha convertido en una herramienta útil para el tratamiento del cáncer, desde que los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICB) se aprobaron por primera vez por la FDA para el tratamiento de melanoma avanzado en 2011^{16,17}.

La inmunoterapia tiene como objetivo principal revertir la supresión de funciones efectoras inmunes, así como reclutar linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) a sitios deficientes de linfocitos¹⁸. Es importante recalcar que una inmunoterapia efectiva contra el cáncer depende de muchos factores tales como el estado de la respuesta inmune dentro del microambiente tumoral, donde una alta densidad de TILs es necesaria, pero insuficiente, para la erradicación del tumor, además, es imperativo el reconocimiento inmune de antígenos asociados al tumor para una función citotóxica efectiva y selectiva ¹⁹.

Bajo estas consideraciones ha surgido la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas cuya finalidad sea promover la función inmunitaria a través de diversos mecanismos, que se clasifican según como interactúan con la inmunidad del huésped (Fig. 1) ²⁰. Es así, con el paso de los años que la implementación de ensayos clínicos ha ido creciendo, pues ahora existen muchos estudios que abordan aproximaciones terapéuticas basadas en la inmunoterapia. En la Tabla 1 se ejemplifican algunas de ellas, donde se describe en que consisten así como la fecha en la que se aprobó por la FDA. Es en 1991 cuando por primera vez se empleó el uso de citocinas en inmunoterapia, dando pie al desarrollo de otras alternativas dentro del mismo campo, como vacunas contra cáncer, anticuerpos de inhibición de puntos de control inmunitarios y la terapia celular adoptiva. Si bien, han mostrado resultados interesantes mediante su uso como monoterapia, resulta prometedor coadyuvar su actividad inmunoterapéutica con el potencial antitumoral que los virus oncolíticos pueden aportar con la finalidad de potenciar una respuesta inmune. Como se mencionó anteriormente, uno de los principales objetivos de la inmunoterapia es promover la infiltración de linfocitos T dentro del tumor, por lo que también se describe si dichas terapias promueven esta característica o no.

Cancer immunotherapy

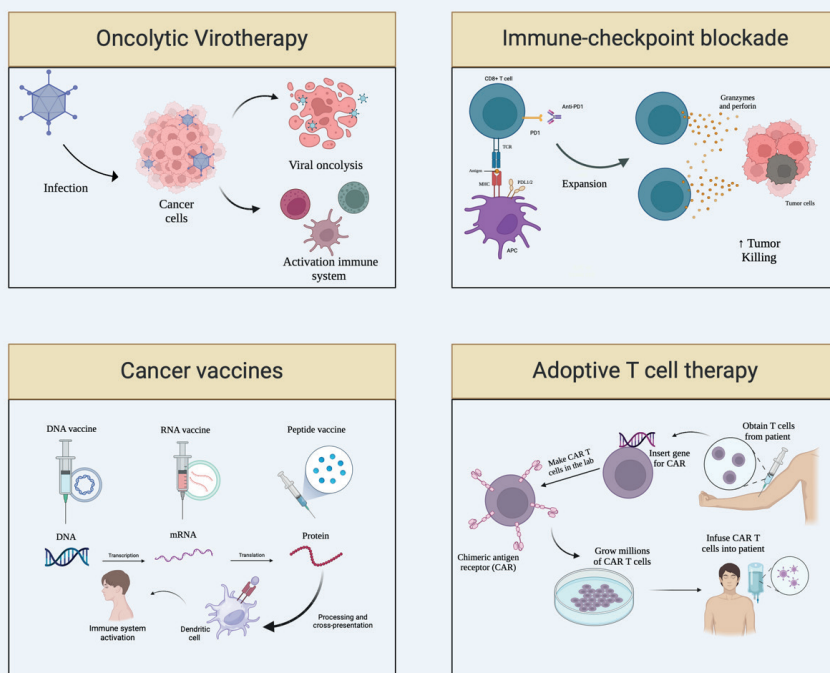


Fig. 1. Immunotherapy is a type of cancer treatment that helps the immune system to be able to fight against cancer. As part of its normal function, the immune system detects and destroys abnormal cells and most likely prevents or curbs the growth of many cancers. Several types of immunotherapies have been used to treat cancer, these include Oncolytic viruses, the therapeutic purpose of which is to kill tumor cells without damage to healthy tissue, while simultaneously activating the immune system.

Immune checkpoint inhibitors, which are drugs that block immune checkpoints. By blocking them, these drugs allow immune cells to respond more strongly to cancer. Treatment vaccines, which work against cancer by boosting your immune system's response to cancer cells and Adoptive T-cell therapy, which is a treatment that boosts the natural ability of your T cells to fight cancer. Created in BioRender. Villanueva, B. (2024) BioRender.com/a84o309

| Therapy | Description | FDA approved (first year approved) | Advantages of combination therapy with OV's | Priming and activation of T cells | T cell migration to tumors | T cell infiltration of the tumor | Ref |
|-----------------------------------|---|--|---|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------|
| Immunostimulatory cytokine | Cytokines are small proteins naturally produced and secreted by several immune system cells. They are crucial in signaling between immune cells, as well as between immune cells and several other cell types in the body. It proved to be effective if administered in large quantities to patients with metastatic cancers through enhancing the production of lymphocytes T. | In 1991, the US FDA approved the use of interleukin 2 as an immunotherapeutic treatment for the treatment of metastatic kidney cancer | Promotes T cell priming, activation and recruitment | High | High | High | 5,21 |
| cancer vaccines | Cancer vaccines prompt the immune system to protect the body from cancer and fall into two categories, prophylactic and therapeutic. Prophylactic vaccines against hepatitis B and human papillomavirus have been instrumental in reducing the incidence of hepatocellular carcinoma and cervical cancer, respectively. These are classic vaccines used to prevent infection by oncogenic viruses. By contrast, therapeutic vaccines aim to harness the immune system to eliminate disease-causing cells that are already neoplastic. | 2010: the FDA approved the first autologous cancer vaccine, known as sipuleucel-T, for treatment of castration resistant prostate cancer | Being highly immunogenic, they can activate CD4+ and CD8+ immune response | High | High | - | 22,23 |

| | | | | | | | |
|--|--|--|---|-------------|-----------------|-------------|---------------|
| <p>Immune-checkpoint blockade (ICB)</p> | <p>Antibody-based immune checkpoint inhibition (ICI) therapy aims to fight cancer by essentially interrupting tumor immunosuppressive signals and restoring the anti-tumor immune response by targeting checkpoint proteins such as programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand PD-L1, or alternatively cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4). The benefits of ICI increase in tumors that are considered immunologically 'hot', as they often have high levels of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), a high mutational burden and higher PD-L1 expression. Conversely, in immunologically "cold" tumors, this benefit is diminished due to lack of tumor-associated antigen (TAA) expression and/or presentation, low TIL density, infiltration of suppressive immune cells (such as regulatory T cells), and expression of immunosuppressive substances (IL-10, PD-L1, CD73, among others).</p> | <p>2011: The first checkpoint inhibitor approved by the FDA was ipilimumab for the therapy of advanced melanoma</p> | <p>Maintains activated T cells in tumor micro-environment</p> | <p>High</p> | <p>High</p> | <p>High</p> | <p>24–27</p> |
| <p>Adoptive T cell therapy</p> | <p>Adoptive Cell Therapy (ACT) involves the isolation of patient's T cells (recently also termed NK cells), which are tumor-specific, modification and multiplication of those cells in the laboratory and then re-injection back to the patient.</p> | <p>2017: Relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia in children was the first disease to be FDA approved for CAR T cells therapy</p> | <p>The OVs precondition tumors to enable enhanced activated T-cell function</p> | <p>-</p> | <p>Moderate</p> | <p>High</p> | <p>28, 29</p> |







Table 1. Immunotherapy approaches

5 | VIRUS ONCOLÍTICOS

Los virus se caracterizan por su genoma, que puede ser ARN o ADN de cadena

sencilla o doble cadena; y por la cápside, que es una cubierta proteica que contiene al material genético (Tabla 2). Sin embargo, existen múltiples factores que influyen en la selección de un virus oncolítico para inmunoterapia; entre ellos destaca el tropismo tumoral, la capacidad de ser modificados genéticamente y codificar transgenes terapéuticos, títulos virales alcanzables, la estabilidad viral, la inmunogenicidad y la patogenicidad potencial. Dichas características suelen variar dependiendo la especie viral, la dosis, la vía de administración, y la inmunidad preexistente del huésped, principalmente ³⁰.

Los virus oncolíticos (OVs) se han seleccionado como una herramienta potencial altamente versátil para el tratamiento del cáncer³¹. Por ser considerados bioterapéuticos replicantes, estos pueden ser administrados de manera sistémica o local, y por lo tanto, tienen el potencial de actuar tanto en los sitios tumorales primarios como metastásicos³². Un principio de direccionamiento común es atenuar o eliminar los factores de virulencia de manera que los OVs no puedan replicarse en tejidos normales, pero que conserven la capacidad de replicarse y eliminar células cancerosas³³. En la tabla 2 se ejemplifican algunos de los virus, sus características y su potencial para ser usados como posibles bioterapéuticos, pues se describe el tipo de receptor celular que cada virus reconoce para desencadenar su proceso de infección.

| | Adenovirus | Vaccinia Virus | Herpes Virus | Measles Virus | Newcastle disease virus | Poliovirus |
|---------------------------------|---|---|--|--|---|--|
| |  |  |  |  |  |  |
| Family | <i>Adenoviridae</i> | <i>Poxviridae</i> | <i>Herpesviridae</i> | <i>Paramyxoviridae</i> | <i>Paramyxoviridae</i> | <i>Picornaviridae</i> |
| Baltimore classification | Group I: dsDNA | Group I: dsDNA | Group I: dsDNA | Group V: ss(-) RNA | Group V: ss(-) RNA | Group IV: ss(+) RNA |
| Genome size | Moderate (32 kb) | Large (130–375 kb) | Large (152 kb) | Small (~16 kb) | Small (~15 Kb) | Small (7.5 kb) |
| Genetic modifications | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Cell entry receptors | Adenovirus enters the cell using the coxsackie-adenovirus receptor (CAR), VCAM1; CD46 | GAGs; EFC | HSV-1 can infect many types of cells through viral surface glycoproteins, HVEM, and nectin 1 and nectin 2. | Measles virus uses the signalling lymphocytic activation molecule (SLAM) receptor, and/or CD46 | Neuraminidase receptor; sialoglyco-conjugates | Poliovirus enters cells by binding to CD155 |
| Clinical trials | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |

Glycosaminoglycans (GAGs); EntryFusion Complex (EFC). Created in BioRender. Villanueva, B. (2024) BioRender.com/a84o309

5.1 Mecanismo de acción de Ovs

Poseen la capacidad de desencadenar dos efectos principales. En primer lugar pueden infectar, replicarse y lisar selectivamente células cancerosas, este mecanismo se conoce como “oncolisis” ³⁷. La oncolisis de los OVs engloba distintos procesos que van desde el rompimiento mecánico de la membrana plasmática, (denominado lisis), hasta el

comienzo de procesos de muerte celular como son la apoptosis, necroptosis, ferroptosis o piroptosis ³⁸.

Por otro lado, indirectamente pueden atacar a células cáncerosas a través de la promoción de la inmunidad antitumoral, lo que resulta en la viabilidad de aprovechar estos eventos inmunológicos inducidos por los OV para coadyuvar la eficacia de otras terapias anticáncerígenas, por ejemplo con la terapia de inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs)³⁹. En concreto, la actividad antitumoral de los virus oncolíticos implica múltiples mecanismos que abarcan las interacciones naturales entre los virus, las células tumorales y el sistema inmunológico ⁴⁰.

5.2 Selectividad de los OV: genes y vías de señalización

Una característica importante que un virus oncolítico debe cumplir para que pueda ser utilizado en inmunoterapia contra el cáncer es el tropismo tumoral, que consiste en la replicación viral selectiva en células tumorales excluyendo al tejido sano. Este tropismo puede presentarse de forma natural en algunos virus, sin embargo, también puede favorecerse mediante modificación genética para promover la infección selectiva a células tumorales^{30,41}. En general, la capacidad de los virus oncolíticos de replicarse selectivamente en células tumorales se basa en las propiedades del virus y el tipo de células cancerosas que se quieran atacar, ya que dependiente a ello, existen factores específicos que regulan la unión, la entrada celular y la replicación del virus, sumado a la susceptibilidad que posee una célula cancerosa a las diferentes formas de muerte celular (apoptosis, necrosis, piroptosis y autofagia) ⁴². Como se describe en la tabla 2.

Dicha selectividad tumoral se atribuye principalmente a alteraciones en vías de señalización que normalmente detectan y bloquean la replicación viral. Ahora se ha esclarecido que dichas aberraciones se encuentran en algunos genes como RAS, TP53, RB1, PTEN, quienes codifican proteínas involucradas en la vía de señalización WNT, lo que predispone a las células cáncerosas a la infección viral, pues se crea un ambiente permisivo para ello^{43,44}.

Existen virus como NDV, vaccinia virus (VV), virus de la estomatitis vesicular (VSV) y measles virus (MV) que utilizan la vía de interferón (IFN)/proteína quinasa R (PKR) para su oncotropismo natural. La producción de IFN, en células normales infectadas, activa la vía Janus cinasa-transductor de señal y activador de transcripción (JAK/STAT), procediendo a la regulación positiva de PKR, donde PKR es una proteína cinasa intracelular que reconoce ARN de doble cadena y otros elementos virales⁴⁵. La autofosforilación de PKR aunado a la fosforilación de la subunidad alfa de eIF-2 inhiben la síntesis de proteínas y la replicación viral. En cambio, en una célula tumoral, se desregula la vía de IFN; y la actividad de PKR es anormal ya que permanece no fosforilada, por lo que la eliminación viral se ve truncada ^{46,47}.

Por otro lado, la vía de señalización RAS esta hiperactivada en células tumorales, lo

que favorece la inhibición de PKR, permitiendo la replicación de OV's como reovirus, virus del herpes simple (HSV), y VV. Mientras que adenovirus prefieren replicarse en células tumorales deficientes en p53⁴⁸.

Además de la señalización deficiente que presentan las células tumorales, la selectividad por un tejido huésped también está determinada por la expresión de receptores específicos en la superficie de las células tumorales aumentando la susceptibilidad de la entrada viral. Por ejemplo, el poliovirus se une a PVR/CD155, sobreexpresado en melanoma, glioma, entre otros. Una herramienta *in silico* útil para predecir esta información son las bases de datos como The Human Protein Atlas, EMBL-EBI y GENT2, pues proporcionan cuáles son las proteínas de superficie específicas en células malignas^{49,50}.

6 | INDUCCIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA MEDIADA POR OVS

El equilibrio entre la inmunogenicidad viral, es decir, cuando el sistema inmune intenta eliminar la infección viral, y la inmunidad antitumoral, que es cuando el sistema inmunitario se dirige y erradica las células tumorales, resulta ser crucial para una eficacia terapéutica utilizando OV's, debido a que debe permitir que los virus tengan suficiente tiempo para replicarse, efectúen su capacidad de eliminar células tumorales, y finalmente inicien la inmunidad antitumoral, pues una eliminación prematura del virus es desfavorable porque truncaría su actividad oncolítica, pues la infección se detendría antes de poder desencadenar alguna respuesta inmune.^{40,51,52}

La inducción de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas ocurren tras la muerte celular oncolítica generalmente (Fig. 2). Las células tumorales liberan antígenos asociados al tumor (TAAs), patrones moleculares asociados a patógenos virales (PAMPs), señales moleculares de peligro celular asociado a daño (DAMPs), más la liberación local de citocinas, todo en conjunto, promueven la maduración de células presentadoras de antígenos (APCs), las cuales activan las respuestas de células T CD4+ y CD8+. Una vez que las células T CD8+, han sido activadas, se expanden y llevan a cabo su mecanismo efector citotóxico^{30,40,53}.

Además, citocinas como los IFN tipo 1 y DAMPs, también pueden activar células asesinas naturales (NK) como parte de una respuesta inmune innata. Las células NK son capaces de atacar células tumorales debido a que una de sus características es que poseen una expresión reducida del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase 1. Sin embargo, las células NK pueden interferir en la eficacia de los OV al eliminar también a células infectadas por los mismos⁵⁴. El cómo manipular los factores que puedan influir en que se promueva más o menos alguno de estos mecanismos aun no se ha comprendido por completo. Por otro lado, el papel de los interferones tipo I tampoco está completamente elucidado pues pese a que son citocinas reguladoras cruciales para promover el surgimiento

de una respuesta inmune adaptativa, se ha observado que la producción excesiva de interferones aumenta la expresión de moléculas de control inmunitario, como PD1 y PDL1, lo que puede suprimir al sistema inmune⁵⁵.

Las células dendríticas (DCs) desempeñan un papel muy relevante dentro de la inmunidad innata. Las DCs inmaduras comúnmente reclutadas al tumor pueden ser CD8 α + y CD103+, que dependen de los factores de transcripción IRF8 y BATF3 para su diferenciación. Se han denominado colectivamente como DCs BATF3+. Su importancia subyace de la evidencia en datos preclínicos que confirmaron que las DCs BATF3+CD103+ son necesarias para promover la inmunidad antitumoral del huésped en un modelo de melanoma B16-F10, donde se administró vía intratumoral el virus vaccinia Ankara modificado (MVA)⁵⁶⁻⁵⁸.

La inmunidad innata también puede verse favorecida por una expresión mayor de MHC clase I y clase II, así como moléculas coestimuladoras: CD40, CD80, CD83 y CD86 en las DCs, más la detección de elementos virales por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), se promueve la liberación de citocinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral (TNF) y quimioquinas, que en conjunto reclutan y activan células linfoides innatas, con el fin de superar el estado supresor inmune dentro del TME⁵⁹.

7 I INDUCCIÓN DE MUERTE CELULAR INMUNOGENICA

Como se mencionó anteriormente, los OV's tienen la capacidad de inducir distintas formas de muerte celular⁶⁰. Aunado a ello, los OV's inducen estrés del retículo endoplásmico (ER) y "muerte celular inmunogénica" (ICD) de las células infectadas. Este tipo de muerte se caracteriza por diferentes señales moleculares. Es característico que las células tumorales moribundas comiencen a liberar patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) como el ácido úrico, o el ATP extracelular; estas señales suelen actuar como quimioatrayentes para las células inmunes. Aunado a ello, la traslocación a la superficie celular de la calreticulina (CALR), funge como una señal de "cómeme" para las APCs, debido a que la CALR neutraliza a los receptores CD47 presentes en células tumorales, pues este receptor evita que sean fagocitadas por macrófagos y DCs. Otra característica es la liberación de la proteína de caja 1 de alta movilidad (HMGB1) que actúa como una señal de activación para las células inmunitarias⁶¹⁻⁶⁴. En conjunto estas señales propias de la inducción de la ICD, promueven positivamente la activación de respuestas inmunes contra el tumor.

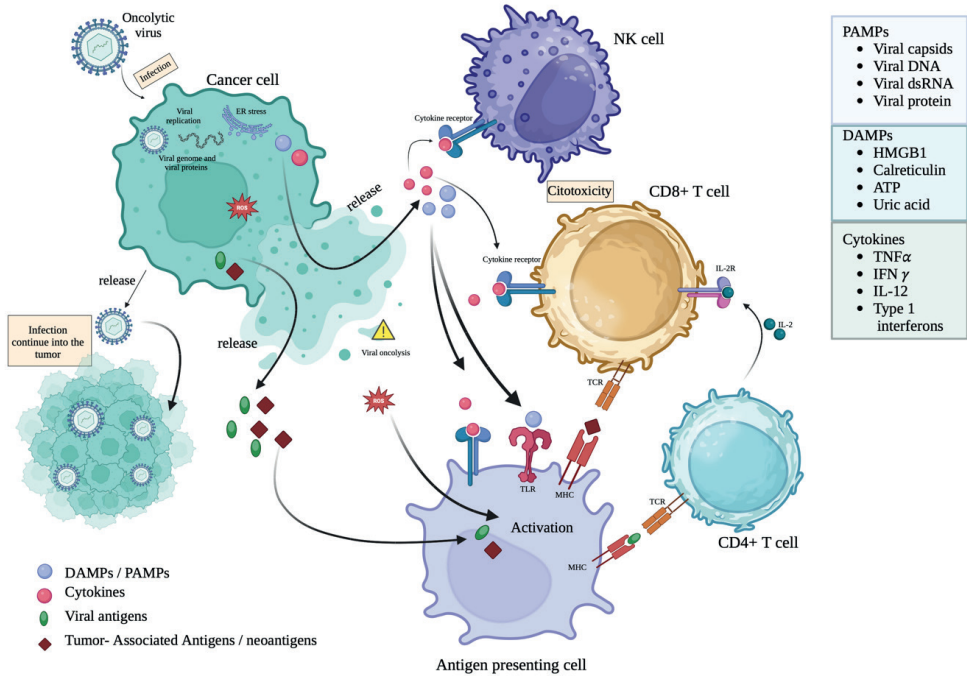


Fig. 2. The therapeutic power of oncolytic viruses lies in the combination of direct lysis of cancer cells and indirect activation of antitumor immune responses. When an oncolytic virus infects a cell, several responses are initiated, including endoplasmic reticulum (ER) stress, which leads to the overproduction of reactive oxygen species (ROS) and antiviral cytokines, in particular type I interferons (IFNs). These molecules are released from the infected tumor cell and trigger a response in natural killer (NK) cells, antigen presenting cells (APCs) and CD8+ T cells, while oncolysis then occurs, releasing viruses, PAMPs, DAMPs and TAAs, including neoantigens. The released viral progeny propagate infection in neighboring tumor cells, while PAMPs and DAMPs stimulate the immune system by activating Toll-like receptors (TLRs). In addition, the released TAAs and neoantigens are captured by APCs, leading to the generation of effective immune responses against tumor cells. Created in BioRender. Villanueva, B. (2024) BioRender.com/a84o309

8 | PANORAMA GENERAL DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LOS OVS COMO TERAPIA

Talimogene Laherparepvec (T-VEC), fue el primer OV aprobado por la FDA en 2015 para el tratamiento en melanoma metastásico, dando partida al desarrollo de nuevos ensayos clínicos para una futura implementación de OV como oncoterapia. Este se deriva del virus del Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), y se caracteriza por constar de dos modificaciones clave. En primer lugar, presenta una delección en el gen ICP34.5, que antagoniza la actividad de la proteína cinasa dependiente de RNA (PKR, o también conocido como EIF2AK2), producto génico inducido por interferones que inhibe la traducción de proteínas celulares; además, consta de una delección genética de ICP47, que bloquea la presentación de antígenos al inhibir las proteínas transportadoras involucradas en el procesamiento de antígenos (TAP)

34–36.

Esto abre paso para que en la última década se apueste al desarrollo clínico de plataformas terapéuticas basada en virus de tipo oncolítico, ya sea como monoterapias o en combinación con moduladores del sistema inmune u otros tratamientos actuales contra el cáncer. Un listado completo de ensayos clínicos utilizando OV's puede consultarse en *ClinicalTrials.gov*, sin embargo, en la tabla 3 se enlistan algunos ensayos recientes para los tipos de virus descritos previamente en la tabla 2.

Se observa una tendencia hacia tratar de garantizar la seguridad al administrarse así como la dosis máxima que puede ser tolerada. Aunado a ello, es interesante observar que se opta por coadyuvar el efecto de los OV's con otras inmunoterapias, principalmente la inmunoterapia de puntos de control inmunológico. Es importante recalcar que en estos ensayos también se ha buscado modificar genéticamente a los virus, pues esto mejora su potencial, siendo adenovirus y herpes simplex los principales virus de interés. Al ser un adenovirus, T-VEC, el primer OV aprobado, actualmente la mayoría de ensayos clínicos que se han implementado también hacen uso de adenovirus, pues su aprobación sirve como indicio de posible éxito y seguridad. Finalmente, resulta valioso recalcar la diversidad de tipos de cáncer que pueden atacarse haciendo uso del mismo tipo de OV, sin embargo, es evidente que atacar tumores sólidos es predominante, debido a las características de estos, y difícilmente se ha optado por implementar el uso de OV's contra tumores líquidos, como leucemias.

| Type of virus | Type of cancer | Description | Phase | Study start date | Clinical Trial ID |
|---------------|------------------------|--|---------------|------------------|-------------------|
| Adenovirus | Cervical Malignancies | The recombinant oncolytic adenovirus injection (KD01) primarily consists of a recombinant human type 5 adenovirus with a deletion in the E3 region, where the ADP gene is replaced by the tBID apoptosis protein gene. | Phase I | 01/04/24 | NCT06552598 |
| | Advance Solid Tumors | The purpose of this study is to assess the safety and tolerability of Recombinant L-IFN adenovirus injection and to determine the recommended phase 1 dose for further study | Early phase I | 30/11/24 | NCT05180851 |
| | Recurrent glioblastoma | Evaluate the safety and tolerability of recombinant L-IFN adenovirus injection in the treatment of patients with recurrent glioblastoma | Early phase I | 27/06/23 | NCT05914935 |
| | Advanced Solid Tumors | TILT-123 is an oncolytic adenovirus coding for tumor necrosis factor alpha and interleukin 2. | Phase I | 11/01/21 | NCT04695327 |

| | | | | |
|------------------------------------|---|-------------|----------|-------------|
| Malignant pleural mesothelioma | Evaluate the efficacy and safety of Oncolytic Adenovirus(H101) combined with PD-1 inhibitor in patients | No reported | 20/07/23 | NCT06031636 |
| Cervical cancer | Evaluate whether the regimen could improve the objective response rate by intratumoral injection of oncolytic virus (recombinant human adenovirus type 5 injection, H101) combined with anti-PD-1 antibody(camrelizumab). | Phase II | 01/03/23 | NCT05234905 |
| Malignant solid tumors | Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Human nsL12 Oncolytic Adenovirus Injection (BioTTT001) in patients | Phase I | 22/01/24 | NCT06215846 |
| Non-muscle-invasive bladder | The objective of this phase II clinical trial is to investigate the safety and efficacy of H101 combined with PD-1 inhibitor Camrelizumab in patients | Phase II | 26/08/22 | NCT05564897 |
| Malignant melanoma | Efficacy of PD1 monoclonal antibody combined with recombinant human adenovirus type 5 injection in patients | Phase I | 27/10/22 | NCT05928962 |
| Non-Small Cell Lung cancer | The safety of oncolytic adenovirus TILT-123 in combination with Pembrolizumab | Phase I | 20/03/24 | NCT06125197 |
| Advance hepatocellular carcino | Verify the effect and safety of recombinant human adenovirus type 5 combined with sorafenib | Phase IV | 28/12/21 | NCT05113290 |
| Melanoma and SCCHN | Safety of oncolytic adenovirus TILT-123 in combination with avelumab | Phase I | 08/03/23 | NCT05222932 |
| Non-Muscle Invasive Bladder Cancer | Evaluate the RFS of TURBT followed by cretostimogene grenadenorepvec | Phase III | 14/12/23 | NCT06111235 |
| Liver metastasis | Test an experimental oncolytic adenovirus called DNX-2440 in patients | Phase I | 15/02/21 | NCT04714983 |
| Cholangiocarcinoma | Verify the effect and safety of recombinant human adenovirus type 5 combined with Hepatic Artery Infusion Chemotherapy | Phase IV | 01/08/22 | NCT05124002 |
| Biliary tract cancer | Evaluate the efficacy and safety of oncolytic virotherapy combined with Tislelizumab plus lenvatinib | Phase II | 30/12/23 | NCT05823987 |
| Non-Muscle Invasive Bladder Cancer | Evaluate the safety of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, | Phase I | 01/03/24 | NCT06253845 |

| | | | | | |
|------------|-----------------------------|---|---------------|----------|-------------|
| | Solid tumors | AdAPT-001 is an oncolytic virus that is injected directly into the tumor or via intraarterial administration. | Phase II | 29/03/21 | NCT04673942 |
| | Non-Small Cell Lung cancer | The oncolytic effect of MEM-288 combined with the presence of CD40L and type 1 interferon (IFN) in injected tumors | Phase I | 23/02/22 | NCT05076760 |
| | Gastric cancer | Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human nsL12 Oncolytic Adenovirus Injection (BioTTT001) in Combination With SOX and Toripalimab | Phase II | 02/04/24 | NCT06283121 |
| | Ovarian cancer | Safety of oncolytic adenovirus TILT-123 in combination with Pembrolizumab, or Pembrolizumab and Pegylated Liposomal Doxorubicin in patients with platinum resistant | Phase I | 27/05/22 | NCT05271318 |
| | Colorectal cancer | BioTTT001 in combination with Torapilizumab and Regorafenib in patients | Phase I | 02/04/24 | NCT06283134 |
| | Hepatocellular carcinoma | Efficacy of oncolytic virotherapy combined with Tislelizumab plus lenvatinib | Phase I | 01/03/23 | NCT05675462 |
| | Solid tumors | Characterize safety and tolerability, evaluate biodistribution, biological effects and immunogenicity, and evaluate the preliminary clinical efficacy of SynOV1.1 | Phase I | 23/06/22 | NCT04612504 |
| | Head and neck carcinoma | Study of OBP-301 in combination with pembrolizumab and SBRT | Phase II | 03/05/21 | NCT04685499 |
| HSV | Pediatric High-grade glioma | safety of intratumoral inoculation of G207 (an experimental virus therapy) combined with a single 5 Gy dose of radiation | Phase II | 03/06/24 | NCT04482933 |
| | Solid tumors | determine the safety and tolerability of VG2025 a Recombinant Human IL12/15 Dual-Regulated Oncolytic HSV-1 Injection. | Phase I | 23/08/22 | NCT05477849 |
| | Solid tumors | evaluate the safety and efficacy of the recombinant herpes simplex virus I, R130 | Early phase I | 02/03/23 | NCT05860374 |
| | Head and neck cancer | evaluate the safety and efficacy of the recombinant herpes simplex virus I, R130 | Early phase I | 27/03/23 | NCT05830240 |
| | Bone and soft tissue tumors | evaluate the safety and efficacy of the recombinant herpes simplex virus I, R130 | Early phase I | 12/07/23 | NCT06171282 |

| | | | | |
|---|---|---------------|---------------------|-------------|
| Ovarian cancer | evaluate the safety, tolerability, and efficacy of the recombinant herpes simplex virus I, R130 | Phase I | 02/12/22 | NCT05801783 |
| Brain cancer | determine how safe and how well-tolerated the experimental study drug, C134, a genetically engineered herpes simplex virus, is when re-administered | Phase I | Estimated: 01/08/25 | NCT06193174 |
| Metastasis cervical cancer | This is a two-stage phase I clinical trial with oncolytic viruses BS-006 | Phase I | 16/09/22 | NCT05393440 |
| Central Nervous System tumors | Clinical Study of Oncolytic Virus (OH2) Injection in the Treatment of Patients Undergoing Surgery | Phase II | 16/11/21 | NCT05235074 |
| Pancreatic cancer | evaluates the safety and efficacy of OH2 in patients | Phase II | 02/02/21 | NCT04637698 |
| Colorectal cancer | therapy with an oncolytic immunotherapy (RP2 or RP3) in combination with atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced Microsatellite Stable | Phase II | 29/06/23 | NCT05733611 |
| High-grade glioma | the safety and tolerability of the oncolytic herpes simplex virus 1 (oHSV1) study drug, MVR-C5252, administered intratumorally | Phase I | 11/06/24 | NCT06126744 |
| Colorectal cancer | evaluate the efficacy and safety of intratumoral injection of OH2 combined with capecitabine | Phase II | 17/10/23 | NCT05648006 |
| Advanced Solid Tumors | Safety, Tolerability, Biodistribution and Pharmacodynamic of T3011 Herpes Virus Administered Via Intravenously | Phase I,II | 01/03/22 | NCT05598268 |
| Hepatocellular carcinoma | clinical study evaluating RP3 in combination with atezolizumab plus bevacizumab as First- or Second-line Systemic Therapy in patients | Phase II | 01/04/24 | NCT05733598 |
| Uveal melanoma | measure the clinical benefits of the combination of RP2 and nivolumab as compared with the combination of nivolumab and ipilimumab in patients | Phase II, III | Estimated: 27/01/25 | NCT06581406 |
| Colorectal cancer | clinical study of T3011 in combination with Toraplizumab and Regorafenib in patients with liver metastases from colorectal cancer | Phase I | 02/04/24 | NCT06283303 |
| Squamous cell carcinomas of the head and neck | study evaluating RP3 in combination with concurrent chemoradiation therapy (CCRT) followed by nivolumab or combined with chemotherapy and nivolumab | Phase II | 30/01/24 | NCT05743270 |

| | | | | | |
|-----------------------|----------------------------------|--|-------------|----------|-------------|
| Vaccinia Virus | Advanced Solid Tumors | The goal of this clinical trial is to evaluate the safety, tolerance, pharmacokinetics, and biological properties of recombinant human IL-21 oncolytic vaccinia virus injection (hV01) in patients | Phase I | 05/07/23 | NCT05914376 |
| | Advanced Solid Tumors | Safety, tolerability, viral distribution and shedding patterns, pharmacodynamics, immunogenicity, and antitumor efficacy of GC001 oncolytic virus injection | Phase I | 26/04/23 | NCT06508307 |
| | Solid tumors | find a safe and effective dose of VET3-TGI when administered by direct injection into tumor(s) alone and in combination with pembrolizumab in patients | Phase I | 01/08/24 | NCT06444815 |
| | Solid tumors | evaluate the safety, viral load kinetics and shedding, pharmacodynamic, and anti-tumor activity of PF-07263689, either alone or in combination with sasanlimab | Phase I | 20/10/21 | NCT05061537 |
| | Ovarian cancer | determine if KM1 is well tolerated with anti-tumor activity in patients | Phase I | 01/02/23 | NCT05684731 |
| | B-cell lymphoma | evaluate the maximum tolerated dose (MTD) and dose-dependent toxicity (DLT) of a novel oncolytic vaccinia virus expressing bispecific antibody RGV004 | Phase I | 08/02/22 | NCT04887025 |
| | Ovarian cancer | safety and efficacy of Olvi-Vec followed by platinum-doublet chemotherapy and bevacizumab | Phase III | 31/08/22 | NCT05281471 |
| | Non-Small Cell Lung cancer | This is a phase I, open-label, dose-escalation trial of TG6050 administered by single or repeated IV infusion(s). | Phase I | 05/04/23 | NCT05788926 |
| | Non-Small Cell Lung cancer | evaluate the efficacy and safety of an intravenously delivered oncolytic vaccinia virus, Olvi-Vec, followed by platinum-doublet chemotherapy + Physician's Choice of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) | Phase II | 01/07/24 | NCT06463665 |
| | Metastatic/Advanced solid tumors | BT-001 with repeated IT administrations alone and in combination with IV infusions of pembrolizumab. | Phase I, II | 25/02/21 | NCT04725331 |
| Measles Virus | Medulloblastoma | determine the safety and recommended phase 2 dose of the modified measles virus (MV-NIS) in children and young adults | Phase I | 22/02/17 | NCT02962167 |

| | | | | | |
|-------------------|--|---|-------------|----------|-------------|
| | Breast cancer | the side effects and best dose of using a modified measles virus, MV-s-NAP, in treating patients | Phase I | 23/09/20 | NCT04521764 |
| | Relapsed myeloma | determine the clinical efficacy of MV-NIS (measles virus-sodium iodide symporter) therapy | Phase II | 01/03/15 | NCT02192775 |
| | Urothelial carcinoma | test the tolerability and feasibility of intravesical therapy with an attenuated Measles virus (MV-NIS) in patients who are undergoing radical cystectomy but are ineligible or do not desire neoadjuvant chemotherapy. | Phase I | 20/07/18 | NCT03171493 |
| | Non-Small Cell Lung cancer | determine the maximum tolerated dose (MTD) and toxicity of attenuated Measles virus (MV-NIS) combined with Atezolizumab | Phase I | 03/08/17 | NCT02919449 |
| | gastrointestinal tumors | determine the safety and tolerability of TMV-018 when given alone or in combination with the prodrug 5-Fluorocytosine (5-FC) or an anti-PD-1 checkpoint inhibitor in patients | Phase I | 23/11/20 | NCT04195373 |
| | Malignant peripheral nerve sheath tumor | determine the maximum tolerated dose (MTD) of intratumoral administration of an Edmonston strain measles virus genetically engineered to express neurofibromatosis type 1 (NIS) (oncolytic measles virus encoding thyroidal sodium iodide symporter [MV-NIS]) | Phase I | 22/03/17 | NCT02700230 |
| | Ovarian, fallopian or peritoneal cancer | studies how well oncolytic measles virus encoding thyroidal sodium iodide symporter (MV-NIS) compared to investigator's choice chemotherapy works in treating patients | Phase II | 13/03/15 | NCT02364713 |
| NDV | Glioblastoma Multiforme, sarcoma and neuroblastoma | The study will measure progression-free disease and posits that it will be extended. | Phase I, II | 01/07/11 | NCT01174537 |
| | Solid tumors | The reason for the study is to find out if MEDI5395 and durvalumab will work and be safe | Phase I | 24/10/19 | NCT03889275 |
| Poliovirus | Breast cancer | examine PVSRIPO bioactivity in tumor tissue after intratumoral administration of PVSRIPO | Phase I | 30/06/19 | NCT03564782 |

| | | | | |
|-------------------------|--|---------|----------|-------------|
| Malignant glioma tumors | To determine the maximally tolerated dose (MTD) and the Recommended Phase 2 Dose (RP2D) of PVSRIPO when delivered intracerebrally by convection-enhanced delivery (CED). | Phase I | 25/04/12 | NCT01491893 |
| Malignant glioma tumors | confirm the safety of the selected dose and potential toxicity of oncolytic poliovirus (PV) immunotherapy with PVSRIPO for pediatric patients | Phase I | 07/11/17 | NCT03043391 |

Table 3. Oncolytic viruses tested in current clinical trials

9 | CONCLUSIÓN

De primera instancia la terapia con OV's surgió con el objetivo de crear una herramienta capaz de superar los mecanismos de defensa de las células tumorales provocando una colapso masivo mediante "oncólisis viral". Ahora es posible saber que existen distintas circunstancias deben cumplirse para ejercer una oncólisis vírica efectiva, como que los tumores carezcan de sistemas de defensa vírica y el agente terapéutico seleccionado resulte ileso de la respuesta inmune antiviral adaptativa del paciente. Por lo que un tratamiento más eficaz será aquel que combine una oncolisis viral más una respuesta inmune antitumoral eficiente y duradera. Aunque se ha observado que algunos OV's por sí solos pueden lograr este efecto, no se conoce con claridad las condiciones que favorecen este resultado. Existen numerosas plataformas de OV y mecanismos de selectividad que se ha estudiado a detalle; incuestionablemente existe la necesidad de crear agentes efectivos y selectivos. Sin embargo, el verdadero valor que distingue a los OV's consiste en conjugar una infección altamente selectiva hacia las células tumorales, interrumpir la tolerancia inmunitaria creada en el TME y volver a activar potentes mecanismos de vigilancia inmune para eliminar dichas neoplasias. Por ende, la identificación de sistemas virales oncolíticos mejorados capaces de extremar la replicación y capacidad lítica selectiva al mismo tiempo que se mejoran las propiedades inmunogénicas debe ser la meta por alcanzar⁶⁵⁻⁶⁸.

10 | PERSPECTIVAS

Tras presentar una pequeña revisión de cómo surge la inmunoterapia y cual es una visión general de como se encuentra ahora, resulta meritorio aprovechar esta brecha para dirigir que nueva dirección puede tomarse. Es por ello, que la ausencia de ensayos clínicos utilizando como agente oncolítico NDV, representa un área de oportunidad para explorar e intentar esclarecer los efectos antitumorales que este OV puede brindar. NDV, un virus naturalmente oncolítico^{69,70}, pertenece a la familia Paramyxoviridae, e infecta gravemente a aves de granja, sin embargo, muestra la cualidad de no ser patógeno en mamíferos y por ende pudiera utilizarse como agente terapéutico⁷¹. Existen reportes en donde se evalúa *in*

vitro el potencial oncolítico de NDV en modelos de cáncer de cuello uterino ya que favoreció la apoptosis en células tumorales⁷². Además se evidencia que mejora las respuestas del sistema inmune tanto innatas como adaptativas⁷³, inclusive existen reportes donde NDV activa vías de señalización como TNF α y NF-kB en células de cancer mamario canino⁷⁴. Sin embargo, aún no existen muchos estudios que evidencien que rol desempeña NDV en el cáncer de próstata, por lo que poder tener alguna aproximación resulta digno de estudio.

REFERENCIAS

1. Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E. & Soerjomataram, I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* **127**, 3029–3030 (2021).
2. Gujar, S., Bell, J. & Diallo, J. S. SnapShot: Cancer Immunotherapy with Oncolytic Viruses. *Cell* vol. 176 1240-1240.e1 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.051> (2019).
3. Russell, S. J., Bell, J. C., Engeland, C. E. & McFadden, G. Advances in oncolytic virotherapy. *Communications Medicine* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00098-4> (2022).
4. Lin, D., Shen, Y. & Liang, T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6> (2023).
5. Dobosz, P. & Dzieciatkowski, T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02965> (2019).
6. Abbott, M. & Ustoyev, Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in Oncology Nursing* vol. 35 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002> (2019).
7. Abbott, M. & Ustoyev, Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in Oncology Nursing* vol. 35 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002> (2019).
8. Hemminki, O., Dos Santos, J. M. & Hemminki, A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Journal of Hematology and Oncology* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00922-1> (2020).
9. Chen, D. S. & Mellman, I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* vol. 541 321–330 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nature21349> (2017).
10. Kreiter, S., Castle, J. C., Türeci, Ö. & Sahin, U. Targeting the tumor mutanome for personalized vaccination therapy. *Oncoimmunology* **1**, 768–769 (2012).
11. Dobosz, P. & Dzieciatkowski, T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02965> (2019).
12. Ehrlich, M. & Bacharach, E. Oncolytic virotherapy: The cancer cell side. *Cancers* vol. 13 1–19 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cancers13050939> (2021).
13. Cha, J. H., Chan, L. C., Song, M. S. & Hung, M. C. New approaches on cancer immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* **10**, 1–16 (2020).

14. Vesely, M. D. & Schreiber, R. D. Cancer immunoediting: Antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci* **1284**, 1–5 (2013).
15. O'Donnell, J. S., Teng, M. W. L. & Smyth, M. J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* vol. 16 151–167 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0142-8> (2019).
16. Jiang, Y., Chen, M., Nie, H. & Yuan, Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* vol. 15 1111–1122 Preprint at <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892> (2019).
17. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* vol. 12 252–264 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrc3239> (2012).
18. Ascierto, P. A. *et al.* Perspectives in Immunotherapy: meeting report from the Immunotherapy Bridge, December 1st–2nd, 2021. *J Transl Med* **20**, (2022).
19. Chen, D. S. & Mellman, I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* vol. 541 321–330 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nature21349> (2017).
20. Gasparri, M. L. *et al.* The Immunobiology of Cancer: From Tumor Escape to Cancer Immunoediting Towards Immunotherapy in Gynecologic Oncology. in *Molecular Oncology: Underlying Mechanisms and Translational Advancements* 193–204 (Springer International Publishing, 2017). doi:10.1007/978-3-319-53082-6_9.
21. Rosenberg Steven A. *et al.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **319**, 1676–1680 (1988).
22. Guo, C. *et al.* Therapeutic cancer vaccines. Past, present, and future. in *Advances in Cancer Research* vol. 119 421–475 (Academic Press Inc., 2013).
23. Waldman, A. D., Fritz, J. M. & Lenardo, M. J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Reviews Immunology* vol. 20 651–668 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5> (2020).
24. Rao, S. V., Moran, A. E. & Graff, J. N. Predictors of response and resistance to checkpoint inhibitors in solid tumors. *Annals of Translational Medicine* vol. 5 Preprint at <https://doi.org/10.21037/atm.2017.09.35> (2017).
25. Gujar, S., Pol, J. G. & Kroemer, G. Heating it up: Oncolytic viruses make tumors 'hot' and suitable for checkpoint blockade immunotherapies. *Oncol Immunology* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1442169> (2018).
26. Ribas, A. *et al.* Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell* **170**, 1109–1119.e10 (2017).
27. Lanitis, E., Dangaj, D., Irving, M. & Coukos, G. Mechanisms regulating T-cell infiltration and activity in solid tumors. *Annals of Oncology* vol. 28 xii18–xii32 Preprint at <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx238> (2017).
28. Pham, T. *et al.* An Update on Immunotherapy for Solid Tumors: A Review. *Annals of Surgical Oncology* vol. 25 3404–3412 Preprint at <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6658-4> (2018).

29. Southam, C. M., Brunschwig, A., Levin, A. G. & Dizon, Q. S. Effect of leukocytes on transplantability of human cancer. *Cancer* **19**, 1743–1753 (1966).
30. Bommareddy, P. K., Shettigar, M. & Kaufman, H. L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* **18**, 498–513 (2018).
31. Muik, A. *et al.* Re-engineering vesicular stomatitis virus to abrogate neurotoxicity, circumvent humoral immunity, and enhance oncolytic potency. *Cancer Res* **74**, 3567–3578 (2014).
32. Zheng, M., Huang, J., Tong, A. & Yang, H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances. *Molecular Therapy Oncolytics* vol. 15 234–247 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.10.007> (2019).
33. Lawler, S. E., Speranza, M. C., Cho, C. F. & Chiocca, E. A. Oncolytic viruses in cancer treatment a review. *JAMA Oncology* vol. 3 841–849 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2064> (2017).
34. Johnson, D. B., Puzanov, I. & Kelley, M. C. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy* **7**, 611–619 (2015).
35. Liu, B. L. *et al.* ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. *Gene Therapy* vol. 10 292–303 Preprint at <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301885> (2003).
36. Hill Ann *et al.* Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity. *Nature* **375**, 411–415 (1995).
37. Lichty, B. D., Breitbach, C. J., Stojdl, D. F. & Bell, J. C. Going viral with cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* vol. 14 559–567 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrc3770> (2014).
38. Kroemer, G., Galassi, C., Zitvogel, L. & Galluzzi, L. Immunogenic cell stress and death. *Nature Immunology* vol. 23 487–500 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01132-2> (2022).
39. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* vol. 12 252–264 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrc3239> (2012).
40. Kaufman, H. L., Kohlhapp, F. J. & Zloza, A. Oncolytic viruses: A new class of immunotherapy drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 14 642–662 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrd4663> (2015).
41. Harrington, K., Freeman, D. J., Kelly, B., Harper, J. & Soria, J. C. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 18 689–706 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0029-0> (2019).
42. Singh, P. K., Doley, J., Kumar, G. R., Sahoo, A. P. & Tiwari, A. K. *Oncolytic Viruses & Their Specific Targeting to Tumour Cells*. *Indian J Med Res* vol. 136 (2012).
43. Pikor, L. A., Bell, J. C. & Diallo, J. S. Oncolytic Viruses: Exploiting Cancer's Deal with the Devil. *Trends in Cancer* vol. 1 266–277 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.10.004> (2015).
44. Guo, Z. S., Thorne, S. H. & Bartlett, D. L. Oncolytic virotherapy: Molecular targets in tumor-selective replication and carrier cell-mediated delivery of oncolytic viruses. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* vol. 1785 217–231 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2008.02.001> (2008).

45. Elde, N. C., Child, S. J., Geballe, A. P. & Malik, H. S. Protein kinase R reveals an evolutionary model for defeating viral mimicry. *Nature* **457**, 485–489 (2009).
46. Fernandes, J. Oncogenes: The Passport for Viral Oncolysis through PKR Inhibition. *Biomark Cancer* **8**, BIC.S33378 (2016).
47. STOJDL, D. F. *et al.* Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus. *Nat Med* **6**, 821–825 (2000).
48. KIRN DAVID, MARTUZA ROBERT L. & ZWIEBEL JAMES. Replication-selective virotherapy for cancer: Biological principles, risk management and future directions. *Nat Med* **7**, 781–787 (2001).
49. Thompson, E. M. *et al.* Poliovirus receptor (CD155) expression in pediatric brain tumors mediates oncolysis of medulloblastoma and pleomorphic xanthoastrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol* **77**, 696–702 (2018).
50. Gujar, S. *et al.* Tutorial: design, production and testing of oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Nature Protocols* Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41596-024-00985-1> (2024).
51. Bridle, B. W. *et al.* Potentiating cancer immunotherapy using an oncolytic virus. *Molecular Therapy* **18**, 1430–1439 (2010).
52. Gajewski, T. F., Schreiber, H. & Fu, Y. X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology* vol. 14 1014–1022 Preprint at <https://doi.org/10.1038/ni.2703> (2013).
53. Lin, D., Shen, Y. & Liang, T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6> (2023).
54. Alvarez-Breckenridge, C. A. *et al.* NK cells impede glioblastoma virotherapy through NKp30 and NKp46 natural cytotoxicity receptors. *Nat Med* **18**, 1827–1834 (2012).
55. Zamarin, D. *et al.* PD-L1 in tumor microenvironment mediates resistance to oncolytic immunotherapy. *Journal of Clinical Investigation* **128**, 1413–1428 (2018).
56. Hildner, K. *et al.* *Batf3 Deficiency Reveals a Critical Role for CD8 α + Dendritic Cells in Cytotoxic T Cell Immunity.*
57. Spranger, S., Dai, D., Horton, B. & Gajewski, T. F. Tumor-Residing Batf3 Dendritic Cells Are Required for Effector T Cell Trafficking and Adoptive T Cell Therapy. *Cancer Cell* **31**, 711–723.e4 (2017).
58. Uehara, J. *et al.* Intratumoral injection of IFN- β induces chemokine production in melanoma and augments the therapeutic efficacy of anti-PD-L1 mAb. *Biochem Biophys Res Commun* **490**, 521–527 (2017).
59. Lapteva, N. *et al.* Attraction and activation of dendritic cells at the site of tumor elicits potent antitumor immunity. *Molecular Therapy* **17**, 1626–1636 (2009).
60. De Munck, J., Binks, A., McNeish, I. A. & Aerts, J. L. Oncolytic virus-induced cell death and immunity: a match made in heaven? *J Leukoc Biol* **102**, 631–643 (2017).

61. Ma, J. *et al.* Characterization of virus-mediated immunogenic cancer cell death and the consequences for oncolytic virus-based immunotherapy of cancer. *Cell Death Dis* **11**, (2020).
62. Kroemer, G., Galluzzi, L., Kepp, O. & Zitvogel, L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annual Review of Immunology* vol. 31 51–72 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100008> (2013).
63. De Munck, J., Binks, A., McNeish, I. A. & Aerts, J. L. Oncolytic virus-induced cell death and immunity: a match made in heaven? *J Leukoc Biol* **102**, 631–643 (2017).
64. Ma, J. *et al.* Characterization of virus-mediated immunogenic cancer cell death and the consequences for oncolytic virus-based immunotherapy of cancer. *Cell Death Dis* **11**, (2020).
65. Twumasi-Boateng, K., Pettigrew, J. L., Kwok, Y. Y. E., Bell, J. C. & Nelson, B. H. Oncolytic viruses as engineering platforms for combination immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* vol. 18 419–432 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0009-4> (2018).
66. Gujar, S., Pol, J. G., Kim, Y., Lee, P. W. & Kroemer, G. Antitumor Benefits of Antiviral Immunity: An Underappreciated Aspect of Oncolytic Virotherapies. *Trends in Immunology* vol. 39 209–221 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.11.006> (2018).
67. Zhang, S. & Rabkin, S. D. The discovery and development of oncolytic viruses: are they the future of cancer immunotherapy? *Expert Opinion on Drug Discovery* vol. 16 391–410 Preprint at <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1850689> (2021).
68. Melcher, A., Harrington, K. & Vile, R. Oncolytic virotherapy as immunotherapy: Recognizing immune responses to oncolytic virotherapy opens the way for new combinations. *Science (1979)* **374**, 1325–1326 (2021).
69. Burman, B., Pesci, G. & Zamarin, D. Newcastle disease virus at the forefront of cancer immunotherapy. *Cancers* vol. 12 1–15 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cancers12123552> (2020).
70. Ganar, K., Das, M., Sinha, S. & Kumar, S. Newcastle disease virus: Current status and our understanding. *Virus Research* vol. 184 71–81 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.02.016> (2014).
71. Cuadrado-Castano, S., Sanchez-Aparicio, M. T., García-Sastre, A. & Villar, E. The therapeutic effect of death: Newcastle disease virus and its antitumor potential. *Virus Research* vol. 209 56–66 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.07.001> (2015).
72. Keshavarz, M. *et al.* Oncolytic Newcastle disease virus reduces growth of cervical cancer cell by inducing apoptosis. *Saudi J Biol Sci* **27**, 47–52 (2020).
73. Burke, S. *et al.* Oncolytic Newcastle disease virus activation of the innate immune response and priming of antitumor adaptive responses in vitro. *Cancer Immunology, Immunotherapy* **69**, 1015–1027 (2020).
74. Wang, J., Li, M. & Li, M. Newcastle disease virus LaSota strain induces apoptosis and activates the TNF α /NF- κ B pathway in canine mammary carcinoma cells. *Vet Comp Oncol* **21**, 520–532 (2023).