

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.009

· 综述 ·

基因修饰的新型溶瘤病毒治疗肿瘤的转化应用研究进展

Progress in the study of genetically modified novel oncolytic virus in translational application of tumor immunotherapy

麻献微 综述; 徐建青, 张晓燕 审阅(上海市公共卫生临床中心, 上海 201508)

[摘要] 溶瘤病毒能够选择性地感染、破坏和裂解肿瘤细胞, 并诱发和增强机体的抗肿瘤免疫反应。天然溶瘤病毒由于存在感染风险、低效率、容易引起免疫应答而被清除等问题, 严重限制其在临床中的运用。近十年来, 随着肿瘤免疫治疗的兴起, 以及基因工程和生物工程技术的飞速发展, 经相关基因修饰的新型溶瘤病毒展现出令人惊喜的溶瘤效应, 其安全性、有效性、特异性均得到极大改善。目前全球已有超过百种相关产品处于研发或临床试验期, 其中已有产品获得批准上市, 并已取得良好的临床效果, 展现出极具临床运用的前景。本文主要从溶瘤病毒基因修饰的新策略及其与肿瘤免疫治疗联合运用两个方面进行综述。

[关键词] 溶瘤病毒; 基因修饰; 肿瘤免疫治疗; 联合治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)03-0249-06

溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是一类天然状态的, 或通过基因修饰能选择性、特异性地感染和破坏肿瘤细胞, 而不影响正常细胞功能的DNA或RNA病毒。溶瘤病毒可与肿瘤细胞表面的各种受体结合而特异性地感染肿瘤细胞, 一般通过直接裂解肿瘤细胞、破坏肿瘤血管系统、改善肿瘤微环境(TME)、介导免疫原性的细胞死亡和诱导或增强机体的抗肿瘤免疫反应等机制发挥溶瘤效应。

近十年来, 随着肿瘤免疫治疗概念的兴起, 人们在抗肿瘤治疗的艰难历程上获得突破性、跨越式进展, 并带动肿瘤治疗领域全面的创新发展。溶瘤病毒的溶瘤效应又重新进入人们的视野, 并且通过基因工程技术对其进行改造。基因修饰的溶瘤病毒, 其安全性、有效性和特异性均有了极大改善和提升, 溶瘤效应显著增强, 并且明显协同增强其他抗肿瘤免疫治疗疗效。另外, 由于溶瘤病毒具有肿瘤细胞易嗜性和较高的靶向性、不良反应小、基因修饰手段多样以及极低耐药性等优势, 肿瘤的溶瘤病毒疗法又重新引起人们极大重视, 已成为肿瘤治疗研究领域的新方向。目前全球在临床试验(<https://register.clinicaltrials.gov/>)上注册的溶瘤病毒相关临床研究已超过130项, 大部分已进入临床试验期, 其中已有相关产品获得上市批准。本文主要从溶瘤病毒基因修饰新策略及其与肿瘤免疫治疗联合运用两个方面展开综述。

1 溶瘤病毒基因修饰的新策略

天然溶瘤病毒由于其具有一定致病性, 存在一定的安全隐患, 并且溶瘤效果差, 因此限制了其在临床方面的应用。目前溶瘤病毒大都通过基因改造, 其目的主要有3个:(1)降低风险、增加安全性;(2)提

高肿瘤靶向感染性;(3)增强抗肿瘤效应。

1.1 剔除或替代毒性基因成分而增加溶瘤病毒安全性

安全性是溶瘤病毒在临床得以广泛应用的重要前提条件, 研究表明, 抑制其致病基因和在正常细胞中病毒复制相关的基因表达, 可以极大降低其致病性, 提高安全性。例如基于单纯疱疹病毒1(*herpes simplex virus 1*, HSV-1)改造的T-VEC、HSV-1716和G207, 敲除了具有神经毒性的溶瘤病毒基因ICP34.5和ICP47^[1], 其病毒性减弱, 而肿瘤溶瘤效应大大增强, 其中T-VEC已被美国FDA批准用于黑色素瘤的治疗^[2]。而敲除了胸苷激酶(thymidine kinase, TK)的基于牛痘病毒(*vaccinia virus*, VACV)改造的溶瘤病毒, 如GL-ONC1和JX-594能在肿瘤细胞中大量复制^[3-4], 而在正常细胞中不能, 其安全性大为提升。GL-ONC1和JX-594在临床腹膜肿瘤、头颈部肿瘤以及肝癌治疗中分别已进入临床I~III期, 并获得较好的治疗效果。

另外, 野生型的寨卡病毒(*Zika virus*, ZIKV)能攻击正常的神经细胞, 导致严重并发症。敲除其基因组3'端非翻译区10个核苷酸的ZIKV-LAV既能保证安全性, 也能显著抑制恶性胶质瘤的生长, 提升小鼠生存率^[5-6]。

1.2 提高溶瘤病毒的肿瘤靶向感染性

基因修饰的溶瘤病毒可以克服天然溶瘤病毒受体亲和力弱、感染效率低以及非特异性感染等问题, 能更有效、更安全地靶向感染肿瘤细胞。例如重组

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 82171727)

[作者简介] 麻献微(1981—), 女, 博士生, 主要从事肿瘤免疫和免疫细胞信号转导及功能调节的研究, E-mail: mxw5688@aliyun.com

[通信作者] 张晓燕, E-mail: zhangxiaoyan@shphc.org.cn

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒糖蛋白(lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein, LCMV-GP)的溶瘤病毒VSV感染肿瘤的特异性显著提高^[7]。重组表达HIVgp160的VSV-gp160G能特异杀伤表达CD4的肿瘤细胞,如T淋巴瘤,而对正常CD4⁺T细胞没有细胞毒作用^[8]。

基因工程抗体技术的运用为溶瘤病毒的特异识别提供更多的可能性。如构建能结合HER2的单链抗体的HSV-1能特异识别高表达HER2的肿瘤细胞^[9];其他如上皮细胞黏附分子(EpCAM)、癌胚抗原(CEA)等也是被设计单链抗体识别的备选蛋白^[10]。另外,也可以根据溶瘤病毒识别受体的结合功能域设计一个双特异性的接头蛋白。如HSV能结合肿瘤细胞表面的Nectin蛋白,可以构建一个可溶性的双特异性的接头蛋白,其中一端包含Nectin与HSV相互作用的功能域(gD-binding domain),另一端则可以结合一个与EGFR具有高亲和力的单链抗体片段,这样有利于溶瘤病毒重新定位肿瘤细胞。基于此策略,双特异性的T细胞适配蛋白(bispecific T cell engager, BiTE)也应运而生。EphA2-TEA-VV、EnAd-SA-EpCAM表达的BiTE不仅能结合T细胞表面的CD3,也能特异结合肿瘤细胞表面抗原,如EphA2、EpCAM,表现出良好的T细胞活化和抗肿瘤效应。

上述基因改造策略为较难以感染或感染率低下肿瘤提供了新的策略方向,不仅进一步提高了溶瘤病毒感染的特异性和靶向性,也提供了更多的选择性,极大丰富和拓展了溶瘤病毒基因的修饰策略和临床适用范围。

1.3 增强抗肿瘤效应

目前这个研究方向是溶瘤病毒基因修饰的前沿热点,其从免疫细胞的识别、浸润、活化、增殖以及杀伤肿瘤等多点、多途径入手,目前均有相关重组溶瘤病毒产品在研究,或已进入临床试验阶段或已获批。

1.3.1 重组表达活化性配体而促进免疫细胞活化 T/B细胞的充分活化需要MHC分子结合的抗原刺激信号和共刺激分子提供的第二信号,而肿瘤细胞表面MHC分子表达低下或缺失、缺乏共刺激分子,甚至表达许多抑制信号分子,如CTLA4、PD-L1等。因此可以通过对溶瘤病毒的基因改造,促进T细胞共刺激分子(TRAIL、CD40、OX40L、4-1BBL、CD80/86、B7-1、GITR等)的表达、促进T细胞的活化。如表达CD40L和OX40L的AdV(VALO-D102)能显著抑制黑色素瘤的生长,促进肿瘤特异性的CD8⁺T细胞浸润^[11];而重组表达CD40L和4-1BBL的溶瘤性腺病毒LOAD703亦能显著抑制肿瘤的生长、促进CTL的活化、上调共刺激分子CD80、CD86以及ICAM-1和

MHC分子的表达^[12]。另外,分别表达抗CD40抗体和OX40L的溶瘤腺病毒NG-350A和DNX-2440在多种肿瘤中被研究,并进入临床I期研究^[13]。

1.3.2 重组表达免疫刺激性细胞因子而促进免疫细胞活化和增强抗肿瘤效应 细胞因子在免疫细胞的分化发育、活化增殖以及细胞的相互作用中发挥重要的调控作用。研究^[13-15]表明,GM-CSF、TNF、IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ 、IL-2/7/12/15/18等细胞因子显示出良好的抗肿瘤效应。其中GM-CSF、INFs、IL-2、IL-12、IL-15等已被广泛用于溶瘤病毒的基因改造,许多产品已进入临床I~III期,或已被批准上市。如第一个被FDA批准上市的T-VEC(HSV-1,重组了GM-CSF)能诱导局部或全身的抗原特异性的T细胞应答,减少免疫抑制性细胞(Treg、MDSC等)的产生,显示出良好的抗黑色素瘤效应^[16]。GM-CSF已被广泛用于多种溶瘤病毒的基因改造,如HSV、VV、MV、VSV、AdV等,大都已进入临床I~III期^[17]。来源于中国武汉滨会生物科技公司的OH2,敲除了神经毒基因ICP34.5和ICP47,并重组了人GM-CSF,显示出良好的抗肿瘤效应。OH2在中国正进入临床I~II期,而在2021年获得美国FDA批准进入临床试验期^[13,18]。

白介素(IL)家族基因是另外一大类被广泛用于溶瘤病毒基因修饰的候选基因。重组了IL-2的NDV和HSV在晚期脾脏肿瘤中显示出良好的抗肿瘤效应^[13];而经过改良的IL-2变异体修饰的腺病毒Ad5/3-E2F-d24-vIL2表现出更加良好的实验效果,单独运用就能达到62.5%的反应率^[19]。另外,与表达分泌性IL-2相比,表达膜结合性IL-2的VACV(vvDD-IL-2-RG),不仅保留良好的抗肿瘤活性,其毒性作用亦显著降低^[20]。而重组了IL-12的AdV(Ad-IL-12)能增强CD8⁺T细胞的抗肿瘤效应,在前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、黑色素瘤、结肠癌等肿瘤中发挥良好的抗肿瘤效应^[1]。另外,ohSV-IL-12能上调IL-12和IFN- γ 的表达,促进CD4⁺T和CD8⁺T细胞的肿瘤浸润,在肺癌、卵巢癌、胶质瘤等肿瘤中发挥效应^[21-22];在MC38小鼠肿瘤模型中,基因修饰的MeV(MeVac FmIL-12)的肿瘤缓解率达到90%^[23]。

干扰素(IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ)也被广泛用于多种溶瘤病毒的基因改造,相关产品如CNHK300-hIFN- γ 、RGD- Δ E3-ADP-ham-IFN、5/3 Cox2 Δ E3-ADP-IFN、VSV-IFN- β -NIS等均能显著抑制肿瘤生长,显示出良好的抗肿瘤效果^[13]。

1.3.3 重组表达趋化因子,招募免疫细胞,促进浸润 在炎症、损伤、肿瘤免疫反应中,趋化因子在免疫细胞的迁移、募集、定位及肿瘤浸润中发挥重要功能。基因修饰的OVV(vvCCL5)表现出显著的肿瘤抑制

效应,淋巴细胞浸润也明显增加^[24];而表达 CCL5 的溶瘤病毒 OV-ffLuc-CCL5 能促进 NK 细胞在肿瘤中的聚集^[25]。另外,表达 CXCL11 的 OVV (vvDD-CXCL11)能促进 CD8⁺ T 和 NK 细胞在 TME 的募集,显示良好的抗肿瘤效应^[26]。其他趋化因子,如表达 CCL19 的 vvCCL19 能趋化初始和中心记忆 T 细胞以

及成熟 DC,抑制肿瘤细胞生长;而表达 CCL20 和 CCL21 的溶瘤病毒亦显示良好的抗肿瘤效应^[15]。另外表达 CXCL9、CXCL10 和 IFN- α 的溶瘤腺病毒 NG-641 也已进入临床 I 期^[14]。常见免疫相关基因修饰的溶瘤病毒见表 1^[13-15,27-28]。

表 1 部分处于临床试验期的免疫相关基因修饰的溶瘤病毒

病毒	修饰基因	适应症及给药途径	临床试验阶段	单独/联合治疗
腺病毒		瘤体内(it)、静脉内(iv)		
LOAd703	CD40L、4-1BBL	前列腺癌(it)	I / II	与化疗、联用 ICI
TILT-123	TNF- α 、IL-2	转移性黑色素瘤(it/iv)	I	TIL 回输, CAR-T
MG-641	CSCL9/CXCL10/IFN- α 抗 FAP-TAc 抗体	多种实体瘤(it)	I	ICI、CAR-T
ONCOS-102	GM-CSF	转移性上皮癌(it/iv)	I	ICI、CAR-T
CG0070	GM-CSF	恶性实体瘤(it/iv)	I	化疗、ICI
NG-350A	抗 CD40 抗体	膀胱癌(it)	I ~ III	单独用药、ICI
DNX-2440	OX40L	转移性上皮癌(it/iv)	I	ICI
Ad5-yCD/MUTTKSR	IL-12	多种组织肿瘤(it/iv)	I	ICI
39rephIL-12		前腺腺癌、胰腺癌(it)	I	单独用药
疱疹病毒				
T-VEC	GM-CSF	多种组织肿瘤(it)	I ~ III	单独用药、放化疗、ICI
OH2	GM-CSF	黑色素瘤、胰腺癌等多种实体瘤(it)	I ~ II	放化疗、ICI
VG161	IL-12/15.PD-L1B	原发性肝癌、进展性恶性实体瘤(it)	I	ICI
M032	IL-12	恶性胶质瘤(it/iv)	I	单独用药、放疗、ICI
牛痘病毒				
JX-594	GM-CSF	黑色素瘤、肝癌、结肠癌、乳腺癌等(it/iv)	I ~ III	单独用药、化疗、ICI
ASP9801	IL-7、IL-12	转移性晚期实体瘤(it)	I	单独用药、化疗、ICI
水疱型口炎病毒				
RGV004	抗 CD19/CD3 双特异性抗体	复发或难治 B 淋巴细胞瘤(iv)	I	CAR-T
VSV-FN β -NIS	IFN- β 、NIS	恶性实体瘤、复发或难治性骨髓瘤、NSCLC、T 淋巴细胞瘤、HNSCC 等(it/iv)	I	ICI
新城疫病毒				
MEDI5395	GM-CSF	进展性的实体瘤(it)	I	ICI

ICI: immunoe checkpoint inhibitor, 免疫检测点抑制剂

2 溶瘤病毒和各种免疫治疗联合运用

目前临床溶瘤病毒的肿瘤治疗主要针对实体瘤,以瘤体内注射方式为主。静脉注射方式存在被免疫清除的威胁,同时由于血液的稀释而降低有效感染滴度, TME 的存在又进一步增加溶瘤病毒感染难度,并且其存在一定的不良反应。当然,对于转移性肿瘤或血液肿瘤来说,静脉给药却是较为理想的

方式。不管是哪种方式给药,有两点需考虑:(1)溶瘤病毒有效到达肿瘤细胞并有效感染;(2)降低溶瘤病毒免疫反应性,避免被中和或清除。基于溶瘤病毒的抗肿瘤机制及存在的上述难点,目前临床主要是采取联合治疗。下面主要讨论溶瘤病毒和各种肿瘤免疫治疗的联合运用。

2.1 溶瘤病毒与 ICI 的联合应用

肿瘤细胞高表达许多免疫检查点受体,如

CTLA4、PD-1、TIGIT、TIM-3、BTLA 和 CD160 等, 是肿瘤免疫逃逸的重要分子机制。因此, ICI 治疗一直是肿瘤免疫治疗的前沿热点, 并取得了较好的临床效果。当然, ICI 也存在患者治疗效率低、适用范围有限、淋巴细胞浸润性差等不足之处。而溶瘤病毒在一定程度上能弥补 ICI 治疗的不足。如溶瘤病毒诱导的“冷肿瘤”向“热肿瘤”转变, 以及 TME 免疫抑制环境的改善、重组免疫活化因子的表达等能显著促进 ICI 治疗的疗效。一项来自于 II 期的研究^[29]提示, T-VEC 与伊匹单抗(抗 CTLA4 单抗)的联合应用显示出比单一治疗更高的有效性; 而另外一项 I b 期研究^[30]提示, T-VEC 与帕普利珠单抗(抗 PD-1 单抗)的联合运用在进展性黑色素瘤(IIIb-IV)的治疗上取得可喜的效应, 肿瘤总体反应率和完全反应率分别达到 62% 和 33%。至少有 12 项基于 T-VEC 和 ICI 的联合治疗方案在不同的肿瘤治疗中进入临床试验期^[15, 31]。VACV 来源的基因改造型 Pexa-Vec 与纳武尤利单抗(抗 PD-1 单抗)、西米普利单抗(抗 PD1 单抗)分别在肝癌和肾细胞癌中的联合治疗已进入临床试验期^[31-32]。而 HSV1716 和 PD-1 阻断治疗的联合运用在横纹肌肉瘤中显示出比单一治疗方案更为理想的抗肿瘤效应^[33]。VACV 和 PD-1 阻断性抗体的联合使用有效抑制肿瘤生长、改善小鼠生存率, 获得了超过 40% 的小鼠治愈率^[34]。

2.2 溶瘤病毒与 CAR-T 细胞的联合应用

CAR-T 细胞疗法是基于 T 细胞基因改造的肿瘤免疫细胞治疗, CAR-T 细胞具有更为强大的肿瘤抗原识别能力、肿瘤浸润能力和杀伤效应, 但 TME 的免疫抑制环境极大抑制了 CAR-T 细胞的肿瘤浸润和降低其抗肿瘤效应。有研究^[35]报道, 溶瘤病毒和 CAR-T 细胞的联合运用已得到广泛的开展, 并取得了令人兴奋的实验室结果。如重组了 TNF- α 和 IL-2 的 AdV 能显著促进 CAR-T 细胞的肿瘤进入, TME 中巨噬细胞的 M1 极化, 诱导 DC 成熟, 改善 TME 免疫反应状态, 提高 CAR-T 细胞疗效^[36]。另外, 表达 IL-7 的溶瘤腺病毒能显著促进 B7H3-CAR-T 的增殖和减少其凋亡, 增强其恶性胶质瘤的杀伤效应^[37]; 而重组了干扰素的 VSV 溶瘤病毒也能显著改善双特异性的 CAR-T 细胞在实体肿瘤中的疗效^[38]。而构建了抗 PD-1 抗体和 IL-12p70 基因的 AdV 能显著促进 CAR-T 细胞中 CAR 的表达, 增强对肿瘤的杀伤功能^[39]。另外, 徐建青研究团队^[40]初次发现, 敲除了 TK 基因和重组了 IL-21 的溶瘤病毒 rTTV Δ TK-IL21 在人源化的小鼠 B16 细胞移植瘤模型中, 与 CAR-T 细胞和 iNKT 细胞的联合治疗后, 显示出良好的协同抗肿瘤效应。

总的来说, 基于基因修饰的溶瘤病毒已得到广

泛应用, 尽管目前大多处于临床试验阶段、研发阶段、甚或理论设计阶段, 但已有的基础或临床试验大都取得了较为良好的效果, 提示其具有良好的肿瘤治疗前景。

5 结 语

溶瘤病毒的肿瘤治疗经过多年的沉寂, 目前又重新走进抗肿瘤治疗大舞台。随着基因改造技术的发展和成熟, 不同功能和类型的基因修饰新型溶瘤病毒正处于研发或临床试验期, 甚或走入临床治疗。溶瘤病毒的肿瘤易感性、正常细胞无毒性、基因修饰的灵活性、靶点设计的多样性等特点不仅赋予溶瘤病毒肿瘤治疗的独特优势, 也极大丰富溶瘤病毒的产品设计路线和临床治疗方案, 为肿瘤的免疫治疗拓展了新的平台。当然也存在以下亟待解决的问题: 如何提升溶瘤病毒的安全性, 降低其毒性作用; 如何避免静脉给药导致的病毒容易被清除或中和; 如何提高病毒滴度、肿瘤感染效率、感染广谱性等, 另外, 也需从免疫学理论上深入研究基因修饰的溶瘤病毒和机体免疫系统的相互关系及其调控机制, 提升基因修饰溶瘤病毒单一运用的抗肿瘤特效和免疫治疗功能性, 避免联合运用带来的不良反应。

[参考文献]

- [1] LAN Q S, XIA S, WANG Q, *et al.* Development of oncolytic virotherapy: from genetic modification to combination therapy[J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 160-184. DOI: 10.1007/s11684-020-0750-4.
- [2] GRIGG C, BLAKE Z, GARTRELL R, *et al.* Talimogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6): 638-646. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.10.005.
- [3] LAUER U M, SCHELL M, BEIL J, *et al.* Phase I study of oncolytic vaccinia virus GL-ONC1 in patients with peritoneal carcinomatosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4388-4398. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0244.
- [4] BREITBACH C J, PARATO K, BURKE J, *et al.* Pexa-Vec double agent engineered vaccinia: oncolytic and active immunotherapeutic[J/OL]. *Curr Opin Virol*, 2015, 13: 49-54[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900822/>. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.03.016.
- [5] SHAN C, MURUATO A E, NUNES B T D, *et al.* A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 763-767. DOI: 10.1038/nm.4322.
- [6] CHEN Q, WU J, YE Q, *et al.* Treatment of human glioblastoma with a live attenuated zika virus vaccine candidate[J/OL]. *mBio*, 2018, 9(5): e01683-e01618[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228241/>. DOI: 10.1128/mBio.01683-18.
- [7] MUIK A, STUBBERT L J, JAHEDI R Z, *et al.* Re-engineering vesicular stomatitis virus to abrogate neurotoxicity, circumvent humoral immunity, and enhance oncolytic potency[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(13): 3567-3578. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3306.

- [8] BETANCOURT D, RAMOS J C, BARBER G N. Retargeting oncolytic vesicular stomatitis virus to human T-cell lymphotropic virus type 1-associated adult T-cell leukemia[J]. *J Virol*, 2015, 89 (23): 11786-11800. DOI: 10.1128/JVI.01356-15.
- [9] ALESSANDRINI F, MENOTTI L, AVITABILE E, *et al.* Eradication of glioblastoma by immuno-virotherapy with a retargeted oncolytic HSV in a preclinical model[J]. *Oncogene*, 2019, 38(23): 4467-4479. DOI: 10.1038/s41388-019-0737-2.
- [10] SHIBATA T, UCHIDA H, SHIROYAMA T, *et al.* Development of an oncolytic HSV vector fully retargeted specifically to cellular EpCAM for virus entry and cell-to-cell spread[J]. *Gene Ther*, 2016, 23(6): 479-488. DOI: 10.1038/gt.2016.17.
- [11] YLÖSMÄKI E, YLÖSMÄKI L, FUSCIELLO M, *et al.* Characterization of a novel OX40 ligand and CD40 ligand-expressing oncolytic adenovirus used in the PeptiCRAD cancer vaccine platform[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 20: 459-469 [2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718594/>. DOI: 10.1016/j.omto.2021.02.006.
- [12] WENTHE J, NASERI S, LABANI-MOTLAGH A, *et al.* Boosting CAR T-cell responses in lymphoma by simultaneous targeting of CD40/4-1BB using oncolytic viral gene therapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(10): 2851-2865. DOI: 10.1007/s00262-021-02895-7.
- [13] TIAN Y M, XIE D Y, YANG L. Engineering strategies to enhance oncolytic viruses in cancer immunotherapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 117[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387984/>. DOI: 10.1038/s41392-022-00951-x.
- [14] RAHMAN M M, MCFADDEN G. Oncolytic viruses: newest frontier for cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (21): 5452[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34771615/>. DOI: 10.3390/cancers13215452.
- [15] YLÖSMÄKI E, CERULLO V. Design and application of oncolytic viruses for cancer immunotherapy[J/OL]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 65: 25-36[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874424/>. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.11.016.
- [16] KAUFMAN H L, KIM D W, DERAFFELE G, *et al.* Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic *Herpes* virus encoding GM-CSF in patients with stage III c and IV melanoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(3): 718-730. DOI: 10.1245/s10434-009-0809-6.
- [17] KEMP V, VAN DEN WOLLENBERG D J M, CAMPS M G M, *et al.* Arming oncolytic reovirus with GM-CSF gene to enhance immunity[J]. *Cancer Gene Ther*, 2019, 26(9/10): 268-281. DOI: 10.1038/s41417-018-0063-9.
- [18] ZHANG B, HUANG J, TANG J L, *et al.* Intratumoral OH2, an oncolytic *Herpes simplex* virus 2, in patients with advanced solid tumors: a multicenter, phase I / II clinical trial[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): e002224[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33837053/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-002224.
- [19] QUIXABEIRA D C A, ZAFAR S, SANTOS J M, *et al.* Oncolytic adenovirus coding for a variant interleukin 2 (vIL-2) cytokine reprograms the tumor microenvironment and confers enhanced tumor control[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 674400[2022-11-10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.674400/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.674400.
- [20] LIU W L, DAI E Y, LIU Z Q, *et al.* *In situ* therapeutic cancer vaccination with an oncolytic virus expressing membrane-tethered IL-2[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 350-360[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405533/>. DOI: 10.1016/j.omto.2020.04.006.
- [21] NGUYEN H M, GUZ-MONTGOMERY K, SAHA D. Oncolytic virus encoding a master pro-inflammatory cytokine interleukin 12 in cancer immunotherapy[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(2): 400[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050597/>. DOI: 10.3390/cells9020400.
- [22] LEONI V, VANNINI A, GATTA V, *et al.* A fully-virulent retargeted oncolytic HSV armed with IL-12 elicits local immunity and vaccine therapy towards distant tumors[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(8): e1007209[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080893/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007209.
- [23] VEINALDE R, GROSSARDT C, HARTMANN L, *et al.* Oncolytic measles virus encoding interleukin-12 mediates potent antitumor effects through T cell activation[J/OL]. *Onc Immunology*, 2017, 6 (4): e1285992[2022-11-10]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2017.1285992>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1285992.
- [24] LI J, O'MALLEY M, URBAN J, *et al.* Chemokine expression from oncolytic vaccinia virus enhances vaccine therapies of cancer[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(4): 650-657. DOI: 10.1038/mt.2010.312.
- [25] LI F, SHENG Y Q, HOU W Z, *et al.* CCL5-armed oncolytic virus augments CCR5-engineered NK cell infiltration and antitumor efficiency[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000131[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098828/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000131.
- [26] LIU Z Q, RAVINDRANATHAN R, LI J, *et al.* CXCL11-Armed oncolytic poxvirus elicits potent antitumor immunity and shows enhanced therapeutic efficacy[J/OL]. *Onc Immunology*, 2016, 5(3): e1091554[2022-11-10]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2015.1091554>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1091554.
- [27] YANG L D, GU X, YU J, *et al.* Oncolytic virotherapy: from bench to bedside[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 790150[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34901031/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.790150.
- [28] FUKUHARA H, INO Y, TODO T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(10): 1373-1379. DOI: 10.1111/cas.13027.
- [29] CHESNEY J, PUZANOV I, COLLICHO F, *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[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1658-1667. DOI: 10.1200/jco.2017.73.7379.
- [30] SUN L, FUNCHAIN P, SONG J M, *et al.* Talimogene Laherparepvec combined with anti-PD-1 based immunotherapy for unresectable stage III-IV melanoma: a case series[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 36[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764498/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0337-7.
- [31] BREITBACH C J, MOON A, BURKE J, *et al.* A phase 2, open-label, randomized study of pexa-vec (JX-594) administered by intratumoral injection in patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1317:

- 343-357[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26072416/>. DOI: 10.1007/978-1-4939-2727-2_19.
- [32] PARK J S, LEE M E, JANG W S, *et al.* Systemic injection of oncolytic vaccinia virus suppresses primary tumor growth and lung metastasis in metastatic renal cell carcinoma by remodeling tumor microenvironment[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 173[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052851/>. DOI: 10.3390/biomedicines10010173.
- [33] CHEN C Y, WANG P Y, HUTZEN B, *et al.* Cooperation of oncolytic *Herpes* virotherapy and PD-1 blockade in murine rhabdomyosarcoma models[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2396[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539588/>. DOI: 10.1038/s41598-017-02503-8.
- [34] LIU Z Q, RAVINDRANATHAN R, KALINSKI P, *et al.* Rational combination of oncolytic vaccinia virus and PD-L1 blockade works synergistically to enhance therapeutic efficacy[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14754[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28345650/>. DOI: 10.1038/ncomms14754.
- [35] WATANABE N, MCKENNA M K, ROSEWELL SHAW A, *et al.* Clinical CAR-T cell and oncolytic virotherapy for cancer treatment[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 505-520. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.10.023.
- [36] WATANABE K, LUO Y P, DA T, *et al.* Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(7): e99573[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618658/>. DOI: 10.1172/jci.insight.99573.
- [37] HUANG J H, ZHENG M J, ZHANG Z L, *et al.* Interleukin-7-loaded oncolytic adenovirus improves CAR-T cell therapy for glioblastoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(9): 2453-2465. DOI: 10.1007/s00262-021-02856-0.
- [38] EVGIN L, KOTTKE T, TONNE J, *et al.* Oncolytic virus-mediated expansion of dual-specific CAR T cells improves efficacy against solid tumors in mice[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(640): eabn2231[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35417192/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn2231.
- [39] ROSEWELL SHAW A, PORTER C E, WATANABE N, *et al.* Adenovirotherapy delivering cytokine and checkpoint inhibitor augments CAR T cells against metastatic head and neck cancer[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(11): 2440-2451. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.09.010.
- [40] CHEN T Y, DING X Q, LIAO Q B, *et al.* IL-21 arming potentiates the anti-tumor activity of an oncolytic vaccinia virus in monotherapy and combination therapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001647[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504576/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001647.

[收稿日期] 2022-12-13

[修回日期] 2023-02-18

[本文编辑] 向正华,沈志超