

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.002

· 专家论坛 ·

溶瘤病毒抗神经胶质瘤治疗研究中的问题与对策

肖月, 陈玮琳(深圳大学 医学部, 深圳 518055)



陈玮琳 博士、教授, 医学免疫学博士生导师、生物学博士生导师, 国家优秀青年基金获得者, 深圳市高层次人才。现任深圳大学基础医学院副院长、医学免疫学系主任, 广东省组织器官区域免疫与疾病重点实验室副主任, 深圳大学特聘教授。兼任中国生物医学工程学会理事, 中国抗癌协会病因学专委会委员, 中国免疫学会免疫科普专业委员会委员、中国免疫学会基础免疫分会委员等。主要研究方向为感染免疫与肿瘤免疫, 专注于固有免疫识别、活化与调控机制的研究。主持国家自然科学基金优秀青年基金、面上项目、联合基金重点项目等20余项, 获国家发明专利2项。以第一或通信作者身份在 *Cell*、*Autophagy*、*Cell Mol Immunol*、*Redox Biol*、*J Immunol* 等学术期刊上发表SCI收录论文多篇。E-mail: cwl@szu.edu.cn



肖月 博士、副研究员, 现就职于深圳大学。主要从事固有免疫和肿瘤发生发展分子机制的研究, 承担广东省自然科学基金面上项目、广东省基础与应用基础研究-粤深联合青年基金和深圳市科技计划面上项目各1项。发表SCI收录论文共25篇, 其中以第一(含共同第一)作者身份发表SCI收录论文5篇。研究发现泛素特异性肽酶USP39通过促进去整合素和金属蛋白酶ADAM9的前体mRNA成熟, 加快胶质瘤的发生发展, 成果发表于 *Mol Oncol*; 研究发现细胞代谢产物琥珀酸通过靶向线粒体抗病毒蛋白MAVS抑制机体抗病毒免疫应答, 成果发表于 *Front Immunol*; 研究发现一种含有AAAG重复序列的抑制性寡聚脱氧核糖核苷酸ODN通过抑制干扰素调节因子IRF5减缓由灼烧引起的全身性炎症反应, 成果发表于 *Mol Med*。E-mail: xiaoyue@szu.edu.cn

[摘要] 神经胶质瘤是人脑中最常见的原发性肿瘤, 占中枢神经系统恶性肿瘤的81%, 当前标准疗法仍是手术切除及术后放疗。因神经胶质瘤具有高侵袭性、分子异质性、治疗后耐药肿瘤干细胞可再生, 以及化疗药物难以通过血脑屏障(BBB)达到足够高的治疗浓度等特点, 导致其预后非常差, 患者中位存活期仅为15个月。近年来, 新兴的溶瘤病毒免疫疗法治疗神经胶质瘤的研究备受关注并取得一定进展, 但依然面临诸如BBB、免疫“冷”微环境、宿主抗病毒反应和肿瘤高度异质性等挑战。这些问题限制了溶瘤病毒疗法的深入发展及进一步应用, 但也给基础与临床研究者带来新的研究机遇。因此, 本文从穿越BBB、改善肿瘤微环境(TME)、调控溶瘤病毒介导的宿主免疫反应和适应肿瘤异质性等四个方面, 阐述溶瘤病毒在抗神经胶质瘤治疗研究中的存在问题及对策。

[关键词] 溶瘤病毒; 神经胶质瘤; 血脑屏障; 肿瘤微环境; 肿瘤异质性

[中图分类号] R730.5:Q78 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)04-0286-010

Problems and countermeasures in the research of oncolytic virus anti-glioma treatment

XIAO Yue, CHEN Weilin (Medical School, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

[Abstract] Glioma are the most common primary tumors in the brain, accounting for 81% of central nervous system malignancies. The current standard of care for patients with glioma is still surgical resection and postoperative radiochemotherapy. However, the prognosis of glioma is very poor with a median survival of only 15 months due to its highly aggressive nature, molecular heterogeneity, reproducibility of resistant cancer stem after therapy, and difficulty in crossing the blood-brain barrier (BBB) for chemotherapeutic agents to reach sufficiently high therapeutic levels. In recent years, the emerging oncolytic viruses (OVs) immunotherapy in the treatment of glioma has received much attention and made some progress. Nevertheless, multiple challenges still exist, such as crossing

[基金项目] 深圳市科创委基础研究项目(No. JCYJ20210324094611031, No. JCYJ20180507182253653); 广东省基础与应用基础研究基金委员会-粤深联合青年基金项目(No. 2022A151511143)

[通信作者] 陈玮琳, E-mail: cwl@szu.edu.cn

BBB, immune "cold" microenvironment, host antiviral response, and high tumor heterogeneity. These problems limit the further development and applications of oncolytic virus therapy but also bring new research opportunities to basic and clinical researchers. Therefore, this review summarizes the problems and countermeasures in the research and application of oncolytic virus in anti-glioma therapy from four aspects including crossing the BBB, improving the tumor microenvironment, adjusting the host immune responses mediated by oncolytic viruses, and adapting to tumor heterogeneity.

[Key words] oncolytic virus (OV); glioma; blood-brain barrier (BBB); tumor microenvironment (TME); tumor heterogeneity

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(4): 286-295. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.002]

溶瘤病毒疗法是一种利用病毒感染来杀伤肿瘤细胞的新型肿瘤免疫疗法。溶瘤病毒可通过不同机制导致肿瘤细胞死亡,包括诱导细胞凋亡、细胞焦亡和坏死性死亡。此外,被溶解的肿瘤细胞能够释放大量的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)以激活肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中炎症免疫应答的分子,进一步发挥抗肿瘤作用。溶瘤病毒疗法已经被广泛用于多种恶性肿瘤治疗的临床前研究及临床试验中。美国FDA和欧洲药物管理局批准了基于单纯疱疹病毒的溶瘤病毒T-VEC(商品名:Imlygic)用于临床治疗黑色素瘤患者,标志着政府监管部门对溶瘤病毒疗法的认可。目前,在临床前和临床层面都在广泛开展神经胶质瘤的溶瘤病毒疗法试验。2021年6月,第三代溶瘤单纯疱疹病毒产品teserpaturev(G47Δ,商品名:Delytact)已经获得日本厚生劳动省的条件性限时批准可正式上市销售,用于治疗神经胶质瘤,意味着溶瘤病毒疗法在治疗神经胶质瘤方面具有非常可观的应用前景。

溶瘤病毒的种类很多,包括单纯疱疹病毒(herpes simplex virus-1, HSV-1)、腺病毒(adenovirus)、牛痘病毒(vaccinia virus)、呼肠弧病毒(reovirus)、寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)、脊髓灰质炎病毒(poliovirus)、细小病毒(parvovirus)和新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)等,以上溶瘤病毒用于治疗神经胶质瘤的临床前或临床试验正在开展。溶瘤病毒的作用方式和机制各不相同,但普遍需面对安全性、靶向性和治疗效果等问题,而这些问题又与神经胶质瘤本身的特性息息相关,本文将根据神经胶质瘤自身特性阐述溶瘤病毒抗神经胶质瘤研究中的存在问题与对策。

1 穿越血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)

BBB是脑内微血管中的一种连续性内皮膜,其细胞与细胞间接触紧密,且被血管壁细胞和血管周围星形胶质细胞末端所覆盖^[1]。BBB的存在为脑血管、细胞以及其他脑组织形成一种保护性屏障,保护神经组织免受外来病原体和毒素的损害,从而维持脑内环境的稳定^[2-3]。正是由于BBB的存在,使治疗中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病

(包括神经胶质瘤等)的药物开发变得复杂,大部分药物包括非嗜神经型溶瘤病毒均不能通过BBB进入脑组织,因而疗效大打折扣^[3]。为了提高溶瘤病毒在脑肿瘤内的浸润和疗效,科研人员尝试了多种策略使溶瘤病毒能够穿越BBB对神经胶质瘤细胞进行杀伤。

1.1 选用嗜神经性病毒

尽管大脑中有BBB的存在,一些具有嗜神经特性的溶瘤病毒依然能够有效穿越BBB到达神经胶质瘤部位,感染并溶解杀伤肿瘤细胞。细小病毒的一种突变体H-1,是所有溶瘤病毒中最小的且具有穿越BBB能力的单链DNA病毒^[4]。通过局部或多次静脉注射H-1对接种RG-2细胞的大鼠神经胶质瘤和接种人源U87细胞的免疫缺陷大鼠异源神经胶质瘤进行治疗,结果表明,H-1能够对颅内胶质瘤细胞进行裂解且提高大鼠的存活率^[5]。利用H-1对胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)患者进行治疗的临床I期和II期试验(NCT01301430)中,无论是通过肿瘤内注射还是外周静脉注射,H-1都具有良好的安全性和耐受性;除了在受感染的肿瘤中检测到病毒复制,还检测到小胶质细胞的激活和细胞毒性T细胞的浸润,表明H-1会触发TME中的免疫反应^[6]。

Reolysin是一种基于呼肠弧病毒的具有穿越BBB能力的溶瘤病毒,在体内外实验中都显示出对神经胶质瘤细胞良好的靶向性和溶瘤活性^[7-8]。呼肠弧病毒M1是一种阳性单链RNA病毒,具有显著的抗癌活性^[9]。在多次重复静脉注射后,M1在非灵长类动物中表现出良好的安全性^[10]。CAI等^[11]最新研究发现,M1能够穿过BBB,特异性抑制神经胶质瘤并延长荷瘤小鼠的生存期。

Semliki森林病毒(Semliki Forest virus, SFV)是一种具有包膜的RNA病毒,具有天然的神趋向性,具有治疗神经胶质瘤的潜力^[12]。但也正由于其嗜神经性的特点,应用SFV4和SFV-A(7)74两种病毒时表现出了神经毒性,导致脑炎或产生I型IFN而抑制了病毒的复制和抗肿瘤功效^[13-14]。RAMACHANDRAN等^[15]构建了插入3种miRNA的SFV4miRT,经静脉注射治疗荷神经胶质瘤(CT-2A细胞和NXS2细胞)小鼠,显示SFV4miRT的神经毒性降低且保留了其溶瘤能力。

此外,牛痘病毒^[16]、嵌合性水泡口炎病毒(chimeric vesicular stomatitis virus, VSV)^[17]、门犬病毒(mengovirus)^[18]和塞内卡谷病毒(Seneca Valley virus-001)^[19]都具有一定的BBB穿越能力,经静脉注射后均对神经胶质瘤表现出良好的溶瘤效果。

1.2 采用干细胞载体传输

不同类型的干性祖细胞,包括间充质干细胞(MSC)、神经干细胞(NSC)、造血祖细胞和胚胎干细胞,都具有向肿瘤组织靶向归巢和迁移的能力。在TME中,肿瘤细胞和基质细胞可以在肿瘤发生发展进程中分泌多种因子,包括TGF- β 、基质细胞驱动因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)和VEGF,从而招募其他细胞进入肿瘤内^[20]。已有多项研究^[21]表明,多功能MSC能够迁移到神经胶质瘤的TME中。基于MSC对神经胶质瘤的嗜性能力,许多基础和临床前研究已使用MSC作为细胞载体来传递免疫因子、抗肿瘤蛋白、抗肿瘤微小RNA(miRNA)或长链非编码RNA(lncRNA)、自杀基因和溶瘤病毒。在2008年,SONABEND等^[22]将MSC作为细胞载体将具有复制能力的溶瘤腺病毒(competent replicating oncolytic adenovirus, CRAAd)递送到胶质瘤细胞,与单独注射CRAAd相比,提高了CRAAd对肿瘤细胞的感染效率,促进肿瘤细胞凋亡。之后,YONG等^[23]利用人源MSC作为溶瘤腺病毒Delta24-RGD的细胞载体,经静脉注射,观察其对异种移植瘤模型小鼠颅内人源胶质瘤细胞的抗肿瘤作用,结果表明,hMSCs-Delta24能选择性地定位到神经胶质瘤部位并释放出Delta24-RGD病毒;与对照组相比,接受hMSCs-Delta24治疗的小鼠神经胶质瘤生长明显被抑制,小鼠存活率也显著提高。一项儿童弥漫性内生型神经胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)异种移植小鼠模型中,MSC携带CRAAd. S. pK7经局部和鼻内给药,在受低剂量辐照的小鼠颅内肿瘤中均检测到CRAAd. S. pK7病毒的复制,且动物的存活率得到提高,说明MSC能够携带CRAAd. S. pK7在低剂量辐照下输送病毒到肿瘤部位^[24]。

NSC具有迁移到原发性和继发型脑肿瘤部位的能力,在携带并输送溶瘤腺病毒抗脑肿瘤的研究中表现出多种优势:(1)保护病毒免于在到达肿瘤灶的途中发生免疫失活;(2)改善病毒对肿瘤的渗透能力和在肿瘤中的浸润情况;(3)携带病毒穿过正常组织或BBB,以进入远端侵袭型肿瘤病灶^[25-26]。HB1. F3-CD细胞(人源NSC)在携带溶瘤腺病毒NSC-CRAAd-S-pK7治疗神经胶质瘤的研究中展示出良好的效果,且与电离辐射和替莫唑胺联合应用时,荷神经胶质瘤小

鼠存活率中位数提高约40%^[27]。NSC-CRAAd-S-pK7已经被FDA批准为可用于临床的制剂,在III级和IV级神经胶质瘤的临床I期试验中已经证明了其安全性(NCT03072134)^[28]。

1.3 选择最佳给药方式

给药方式也是影响溶瘤病毒有效聚集到肿瘤部位的关键。目前溶瘤病毒治疗神经胶质瘤的给药方式包括全身给药(静脉注射)和局部给药(腔内注射、鞘内注射和瘤内注射)^[29]。

静脉注射面临的最大问题就是难以穿越BBB,致使到达瘤灶的病毒浓度有限,故只有具有嗜神经性的溶瘤病毒适合采用此种给药方式。局部给药是神经胶质瘤治疗的常用方式。已有临床试验使用多种溶瘤病毒通过腔内或肿瘤内注射方式对神经胶质瘤患者进行治疗,包括HSV-G207、HSV-1716、腺病毒dl1520(ONYX-015)和呼肠弧病毒。

腔内给药是治疗神经胶质瘤的可选方法,但由于药物只能到达手术腔附近的肿瘤细胞,因此需要通过手术最大程度切除病灶已达最佳治疗效果^[30]。

瘤内给药是大多数溶瘤病毒,包括腺病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒和呼肠弧病毒等在神经胶质瘤治疗临床试验中的主要给药方式。研究^[31]表明,瘤内注射溶瘤腺病毒DNX-2401不仅可以诱导注射区域的肿瘤溶解,还可以引发全身的抗肿瘤免疫。将溶瘤病毒直接注射到瘤内能够激活病毒成分和肿瘤细胞中的特异性T细胞并诱导局部炎症,这种炎症状态会招募更多的T细胞,从而识别并杀伤肿瘤细胞^[32]。然而,瘤内局部注射存在出血、感染和组织损伤等风险,其安全性及便利性有待进一步优化。因此,瘤内给药需要仔细挑选适于该给药方式的患者,并对神经外科手术技术有更高的要求^[8]。此外,使用血管内选择性动脉内给药(endovascular selective intra-arterial administration, ESIA)技术,以高渗透药液穿越BBB来促进MSC携带溶瘤病毒Delta-24-RGD(MSC-D24)在神经胶质瘤局部的聚集,此种方法已经在动物体内试验中获得良好的溶瘤效果^[33]。一项利用ESIA技术递送MSC-D24治疗神经胶质瘤的I期临床试验(NCT03896568)正在进行中。对流增强递送(convection-enhanced delivery, CED)是一种在局部脑组织通过导管建立压力梯度将药物递送并渗入瘤灶的微创技术,有助于肿瘤细胞最大限度吸收药物^[34]。一项II期临床试验(NCT01491893)表明,利用CED技术递送的溶瘤脊髓灰质炎病毒PVSRIPO提高了神经胶质瘤患者的整体生存率^[35]。

总之,可以通过选择具有嗜神经性的溶瘤病毒、以干细胞作为输送载体和采用ESIA或局部CED的多

种递送和给药方式穿越BBB,最大限度地将溶瘤病毒浓集递送进瘤灶组织,可获得最佳疗效。

2 调节TME

TME越来越被认为是影响肿瘤进展和治疗耐药性的重要因素,了解TME的性质和功能对神经胶质瘤的治疗至关重要。通常,TME包括肿瘤细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肿瘤干细胞、MSC、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、细胞外基质、小胶质细胞和其他离开血液进入TME中的浸润免疫细胞,以及肿瘤和基质细胞分泌的细胞因子与趋化因子等^[36]。其中,小胶质细胞是脑组织常驻巨噬细胞,影响固有免疫和感染免疫,是脑中炎症介质的主要分泌细胞。同时,小胶质细胞对肿瘤发展过程中的血管生成和血管化的调节非常重要^[37]。肿瘤浸润免疫细胞的功能可能会在整个肿瘤进展过程中发生变化,具体取决于细胞类型及其特性^[38]。由于脑容易受到颅内压变化的影响,免疫抑制环境抑制了颅内炎症的发展。TME中的各种细胞可以产生高水平的免疫抑制因子,如TGF- β 和IL-10,以应对炎症刺激^[39-40]。神经胶质瘤细胞也可以产生大量的吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)以抑制T细胞活性,并耗竭色氨酸促进Treg细胞的招募^[41]。此外,神经胶质瘤细胞还会吸引小胶质细胞和抗炎性巨噬细胞(anti-inflammation macrophage,AIM)来增强肿瘤生长和促进免疫抑制,小胶质细胞和肿瘤浸润髓细胞可以产生大量的精氨酸酶,通过消耗组织精氨酸来抑制T细胞增殖和功能^[42]。在神经胶质瘤中观察到相对较低的突变载量、很少的T细胞浸润和免疫抑制性微环境,形成“冷”的TME。这种“冷”的TME使免疫检查点抑制剂(ICI)在治疗神经胶质瘤方面效果不显著^[43]。溶瘤病毒作为一种新兴的治疗神经胶质瘤免疫疗法,能够选择性地优先感染和杀伤肿瘤细胞,同时激活免疫系统,具有将“冷”肿瘤改变为“热”肿瘤的能力^[44-45]。被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞在溶解后会释放出TAA、细胞来源的损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern,DAMP)和病毒的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern,PAMP)等分子。这些分子一方面可以招募DC和固有淋巴细胞(如NK细胞)参与早期清除被病毒感染的肿瘤细胞;另一方面,可以促进抗原提呈和抗原特异性适应性免疫应答^[46-48]。然而,溶瘤病毒治疗神经胶质瘤的效果也会受到TME的影响。已有研究^[49-51]表明,神经胶质瘤TME中的免疫细胞不仅攻击外源溶瘤病毒,还限制其传输到肿瘤组织和周围部位。巨噬细胞可以吞噬和消除病毒颗粒,从而降低肿瘤部分的病毒滴度,TAM和小胶质细

胞可以限制溶瘤病毒的复制和传播。骨髓来源的髓源性抑制细胞(MDSC)是神经胶质瘤微环境中的主要免疫抑制细胞。最近研究^[52]发现,MDSC会通过转移膜表面的PD-L1分子到B细胞,促进B细胞发生免疫抑制,对“武装”了免疫调节基因的重组溶瘤病毒产生抑制作用。针对神经胶质瘤的“冷”肿瘤特点、TME对溶瘤病毒疗法和ICI的抑制等不利因素,研究人员已经尝试多种策略提高溶瘤病毒的治疗效果。

2.1 使用表达免疫刺激分子的工程性溶瘤病毒

IL-12在连接固有免疫和适应性免疫应答中发挥关键作用,同时也是一种具有抗肿瘤特性和抗血管生成特性的细胞因子^[53-54]。G47 Δ 是一种 α 47基因缺失的溶瘤单纯疱疹病毒(oHSV),ZHANG等^[55-56]设计并构建了表达小鼠IL-12的G47 Δ (G47 Δ -mIL-12)和表达血管抑制素的G47 Δ -mAngio,联合这两种oHSV治疗颅内接种U87肿瘤细胞或接种患者来源的神经胶质瘤干细胞的模型小鼠,与单独注射组或单独非重组的oHSV组进行比较,小鼠的存活时间显著延长,这一现象与抗血管生成、病毒传输量增多及TME中巨噬细胞减少有重要关系。在对神经胶质瘤患者进行治疗的临床试验(NCT02062827)中,采用携带IL-12的第二代溶瘤单纯疱疹病毒M032治疗24名受试者,以检测其治疗效果、安全性及最大耐受剂量。OX40配体(OX40 ligand,OX40L)是一种免疫共刺激剂,可与T细胞上特有的共刺激分子OX40结合,刺激T细胞活化。因此,OX40L可以成为溶瘤病毒治疗中增加T细胞活化的免疫刺激分子,特异性识别感染病毒的肿瘤细胞表面抗原^[57]。已有研究^[58]表明,表达OX40L的溶瘤腺病毒能够激活肿瘤特异性的淋巴细胞和促进肿瘤相关抗原特异性CD8⁺T细胞增殖,进而提高抗肿瘤免疫应答水平。溶瘤腺病毒DNX-2440是基于腺病毒开发的第二代工程性溶瘤病毒药物,可在肿瘤细胞中表达OX40L,正在进行的临床I期试验(NCT03714334)将探索其对神经胶质瘤患者的治疗效果。GM-CSF在动物模型和人体临床试验中也是一种具有肿瘤特异性的并能长效抗肿瘤的免疫刺激剂。LEI等^[59]发现,表达GM-CSF的溶瘤腺病毒TOA02在人类实体瘤中能产生更强的抗肿瘤免疫反应。在神经胶质瘤中应用编码GM-CSF的溶瘤病毒也表现出提高机体抗肿瘤免疫反应的特点^[60]。此外,将IL-15和FMS样酪氨酸激酶3配体等具有免疫刺激性的分子转染到溶瘤病毒中可提高抗肿瘤免疫反应,进一步增强溶瘤病毒疗效^[61]。

PD-1、PD-L1和CTLA-4等免疫检查点分子是神经胶质瘤微环境中的关键免疫抑制分子。ICI可以调节免疫细胞上的多种抑制途径,并克服TME中的免疫

抑制性,通过独特的免疫逃逸机制促进抗肿瘤免疫^[62-63]。已有研究^[62]证明了在原位神经胶质瘤动物模型中ICI具有一定的治疗效果。LUKAS等^[64]在临床试验中证明了抗PD-L1抗体在复发性神经胶质瘤患者中的安全性和有效性。PASSARO等^[65]发现, oHSV-1携带抗PD-L1抗体在肿瘤内给药后显示出有效和持久的抗肿瘤免疫反应,并提高了临床前神经胶质瘤模型动物的存活率。因此,携带ICI的溶瘤病毒治疗神经胶质瘤可能是一种有良好前景的治疗策略。

2.2 联合使用免疫刺激剂

为了使溶瘤病毒克服TME中免疫抑制,溶瘤病毒和ICI的联合应用能够优化对神经胶质瘤的治疗效果。抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体和溶瘤单纯疱疹病毒G47 Δ -mIL12的三重组合促进了巨噬细胞在荷神经胶质瘤小鼠瘤内的浸润及其M1极化,同时增加了效应性T细胞的比例,延长了荷瘤小鼠的生存期^[55, 62]。携带OX40L免疫刺激剂的溶瘤腺病毒Delta-24-RGDOX与抗PD-L1抗体联合应用,表现出抗神经胶质瘤的协同作用,提高了荷瘤小鼠的存活率^[58]。目前,溶瘤腺病毒DNX-2401与抗PD-1抗体帕博利珠单抗联合应用治疗胶质瘤母细胞瘤的II期临床试验(NCT02798406)正在进行中,抗PD-1抗体有望增强DNX-2401的抗肿瘤免疫反应。除了与ICI联合应用外,溶瘤病毒与其他能够改变TME中免疫抑制功能相关的刺激剂联用,在神经胶质瘤的治疗中也有较好的应用前景。TANG等^[66]将表达IL-15Ra的两种溶瘤痘病毒vvDD和vMyx分别与雷帕霉素、塞来昔布及过继性细胞疗法联合应用治疗原位移植神经胶质瘤小鼠,发现对治疗组中83%的肿瘤效果良好。最近也有研究^[67]表明,将CAR-T细胞与溶瘤病毒联合应用可以提高对小鼠颅内胶质瘤的疗效。

总体而言,需要更深入地了解溶瘤病毒和TME中不同细胞之间的相互作用,进而有选择性地优化病毒在肿瘤中的复制,以最大限度提高治疗效果。

3 调节溶瘤病毒介导的宿主免疫反应

宿主固有的抗病毒免疫反应是溶瘤病毒疗法的障碍之一。病毒感染宿主细胞可以触发抗病毒免疫应答,外周血中的抗体会中和病毒颗粒并阻止溶瘤病毒达到肿瘤部位^[68-69]。此外,受溶瘤病毒感染的肿瘤细胞周围可能会触发TME的抗病毒反应,以限制病毒向周边肿瘤的传播和感染,影响溶瘤病毒的治疗效果^[70]。MESISEN等^[71]发现,利用溶瘤单纯疱疹病毒HSV-1治疗小鼠神经胶质瘤时,巨噬细胞/小胶质细胞在肿瘤中的浸润增多并极化为促炎性的M1表型,该表型促进了病毒感染肿瘤细胞的凋亡,进而限制

了溶瘤病毒的传播和治疗效果。然而,体内预先存在的抗病毒免疫可以增强免疫介导的抗肿瘤反应。比如,在经NDV免疫的小鼠中,尽管病毒在体内肿瘤中的复制受到限制,但是机体对NDV的抗病毒免疫提高了对肿瘤的清除、异位效应和小鼠存活率,表明预先存在的NDV免疫力可以通过增强全身抗肿瘤免疫来提高其治疗效果^[72]。也有研究人员利用其他病原体(如破伤风)的预存免疫来增强由溶瘤腺病毒引发的抗肿瘤免疫反应^[73]。由此可见,免疫抑制可以增加病毒在肿瘤中的感染量,但会限制免疫系统杀死肿瘤的能力。增强宿主的免疫应答可以增强对受感染肿瘤细胞的靶向性,但它同时限制了病毒在肿瘤部位的传播^[74]。因此,面对病毒诱导的宿主免疫反应,如何在抗肿瘤和抗病毒免疫之间找到平衡是溶瘤病毒疗法的一大挑战。

防止注射的溶瘤病毒在到达肿瘤部位之前被清除的策略之一是利用基于细胞的递送平台,如本文1.2节所述,利用这些细胞递送平台可以在不抑制抗肿瘤免疫反应的情况下为宿主免疫反应提供庇护^[24, 75-76]。此外,减毒是一种可以避免溶瘤病毒毒性和宿主免疫系统过度激活的另一种策略。研究^[77]表明,通过构建ZIKV的转基因减毒疫苗突变株(ZIKV-LAV)可以使其毒力和免疫原性均减弱,但保留了针对神经胶质瘤的溶瘤活性,能够选择性杀死神经胶质瘤中的肿瘤干细胞。

病毒感染宿主细胞可以促进I型IFN的产生,后者也可以在抗肿瘤宿主免疫中发挥重要作用^[78]。在神经胶质瘤中,缺失I型IFN转导信号会促进肿瘤发生发展^[79]。然而,利用溶瘤病毒刺激产生更强的I型IFN对于溶瘤病毒疗法是很有挑战的,因此研究人员开始尝试其他能够增强I型IFN信号但不影响溶瘤病毒疗效的方法。比如,ICI与溶瘤病毒疗法相结合,溶瘤病毒可以诱导TME中IFN释放,同时上调肿瘤细胞上PD-L1的表达^[80]。此外,牛痘病毒感染健康细胞需要牛痘蛋白B18R对I型IFN信号进行阻断,通过删除B18R来减弱牛痘病毒的毒性,使得感染的肿瘤细胞能够产生更多I型IFN进行抗肿瘤反应,同时又不影响牛痘病毒的溶瘤效果^[81]。也有研究^[82]发现,使用FDA批准的JAL/STAT途径抑制剂(如芦可替尼)调节I型IFN反应可以增加患者来源的神经胶质瘤异种移植细胞模型中溶瘤麻疹病毒的滴度。雷帕霉素和环磷酰胺等免疫调节药物可以促进肿瘤细胞中初始病毒的复制,与溶瘤病毒联合应用在治疗神经胶质瘤研究方面也取得较好的治疗效果^[83]。

综上所述,溶瘤病毒会激活免疫系统抗肿瘤,同时也会诱导宿主的抗病毒免疫反应,这可能是溶瘤

病毒疗法作为单一疗法的疗效不佳的主要原因。为了进一步改善溶瘤病毒疗法,应根据具体作用机制为不同的溶瘤病毒寻求合适的辅助方法,提高对神经胶质瘤的治疗效果。

4 适应肿瘤异质性

肿瘤异质性是恶性肿瘤最常见的特征之一,有助于肿瘤的进展和复发,导致患者对抗癌疗法的响应较差。与其他实体瘤类似,神经胶质瘤也具有肿瘤间和肿瘤内异质性,且其异质性水平与治疗患者的预后呈负相关^[84]。神经胶质瘤异质性的影响因素有很多,包括TME、肿瘤的位置和不同的分子亚型等^[85]。神经胶质瘤进化中涉及的常见分子异常包括癌基因(EGFR、PDGF及其受体)和抑癌基因(p16INK4a、p14ARF、PTEN、RB1和TP53)的突变。肿瘤间的异质性将神经胶质瘤分为三个亚型:前神经元型(proneural)、经典型(classical)和间充质型(mesenchymal),每个亚型的特点是特定的基因表达模式和分子异常,导致不同的临床治疗结果^[86]。肿瘤异质性导致肿瘤对各种治疗方法都有很强的抵抗力,从而降低疗效^[84,87-88]。同样,溶瘤病毒疗法也会因神经胶质瘤异质性导致患者对其治疗敏感性的下降^[86,89]。

感染肿瘤细胞和肿瘤溶解是溶瘤病毒在TME中产生炎症反应并最终产生抗肿瘤反应的先决条件。由于神经胶质瘤细胞不是大多数病毒的天然宿主细胞,这些细胞上低水平甚至缺乏受体分子表达可能成为病毒疗法的又一道屏障。研究^[90-91]表明,患者来源的神经胶质瘤细胞特定腺病毒和呼肠孤病毒进入分子受体的表达水平存在较大的肿瘤间异质性。也有研究^[92]表明,由于肿瘤异质性,患者来源的胶质瘤干细胞对HSV的耐药性水平不同。利用靶向肿瘤中p53、Ras和Rb等特定基因突变的工程性溶瘤病毒,或使用肿瘤特异性启动子来增强其肿瘤选择性,可能会产生一定的治疗效果,因为这些特异性突变基因在肿瘤细胞中的表达水平不尽相同^[92-93]。因此,根据患者肿瘤中表达的特定病毒受体分子进行分类治疗,可能会提高溶瘤病毒疗效。

设计不具有基因特异性的溶瘤病毒也是一种提高溶瘤病毒疗法治疗神经胶质瘤效果的有效手段。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)能够诱导肿瘤细胞凋亡,是治疗神经胶质瘤的理想分子。研究^[94-95]表明,在皮下和原位神经胶质瘤的异种移植模型中,编码TRAIL的溶瘤病毒比不表达TRAIL的溶瘤病毒疗效更佳,主要表现在诱导肿瘤细胞凋亡和促

使病毒在肿瘤组织中广泛浸润。此外,溶瘤病毒与化疗、放疗等标准疗法联合应用可以在异质性胶质瘤中产生协同效应。化疗通过多种机制诱导肿瘤细胞死亡,包括DNA交联(TMZ、CPA、顺铂、5-FU)、dsDNA断裂修复机制受损(依托泊苷)和碱基对替代(5-FU)等。TMZ和CPA等化疗药物可以调节免疫反应,促进溶瘤病毒在肿瘤中的复制,提高其溶瘤效果^[96]。此外,一些化疗药物可以耗尽Treg细胞和MDSC,与表达免疫刺激因子的工程性溶瘤病毒联合应用增强抗肿瘤免疫反应。同样,放射疗法会通过损伤肿瘤细胞的DNA而诱导肿瘤细胞死亡。DNA修复机制对于神经胶质瘤细胞逃避化疗和放疗引起的细胞死亡至关重要。溶瘤腺病毒能够调节肿瘤细胞中的DNA损伤修复,进而提高肿瘤对化疗和放疗的敏感性^[97-98]。因神经胶质瘤具有肿瘤异质性,溶瘤病毒与化疗、放疗之间的协同应用能够较单一疗法提高疗效。

5 总结

溶瘤病毒疗法应用于肿瘤治疗取得了良好的进展,对神经胶质瘤的治疗已被广泛研究,有多个临床试验正在进行,但溶瘤病毒在神经胶质瘤治疗中的临床转化仍然有限。神经胶质瘤患者存在一系列独特的问题,如BBB、免疫抑制性TME、宿主抗病毒反应和高度的分子异质性,这需要持续努力优化溶瘤病毒治疗。随着越来越多地对神经胶质瘤特征认知的提高和对溶瘤病毒疗法技术的优化,多种组合疗法和个性化治疗已表现出良好的治疗效果。临床上用于治疗恶性神经胶质瘤患者的溶瘤病毒药物在日本批准上市,意味着溶瘤病毒疗法的前景广阔,相信将会有更多溶瘤病毒疗法应用于神经胶质瘤的治疗。

[参考文献]

- [1] HUANG X, SHI S, WANG H, *et al.* Advances in antibody-based drugs and their delivery through the blood-brain barrier for targeted therapy and immunotherapy of gliomas[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109990. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109990.
- [2] ULLMAN J C, ARGUELLO A, GETZ J A, *et al.* Brain delivery and activity of a lysosomal enzyme using a blood-brain barrier transport vehicle in mice[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(545): eaay1163 [2022-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461331/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay1163.
- [3] TERSTAPPEN G C, MEYER A H, BELL R D, *et al.* Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 362-383. DOI: 10.1038/s41573-021-00139-y.
- [4] ANGELOVA A L, GELETNEKY K, NÜESCH J P F, *et al.* Tumor selectivity of oncolytic parvoviruses: from *in vitro* and animal models to cancer patients[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2015, 3:

- 55[2022-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25954743/>. DOI: 10.3389/fbioe.2015.00055.
- [5] GELETNEKY K, KIPRIANOVA I, AYACHE A, *et al.* Regression of advanced rat and human gliomas by local or systemic treatment with oncolytic parvovirus H-1 in rat models[J]. *Neuro-oncology*, 2010, 12(8): 804-814. DOI: 10.1093/neuonc/noq023.
- [6] GELETNEKY K, HAJDA J, ANGELOVA A L, *et al.* Oncolytic H-1 parvovirus shows safety and signs of immunogenic activity in a first phase I/IIa glioblastoma trial[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(12): 2620-2634. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.08.016.
- [7] GHAJAR-RAHIMI G, KANG K D, TOTSCH S K, *et al.* Clinical advances in oncolytic virotherapy for pediatric brain tumors[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108193[2022-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35487285/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108193.
- [8] SAMSON A, SCOTT K J, TAGGART D, *et al.* Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaam7577[2022-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298869/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam7577.
- [9] LIU Y, XU C Y, XIAO X T, *et al.* Overcoming resistance to oncolytic virus M1 by targeting PI3K- γ in tumor-associated myeloid cells[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(12): 3677-3693. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.05.008.
- [10] LI K, ZHANG H, QIU J, *et al.* Activation of cyclic adenosine monophosphate pathway increases the sensitivity of cancer cells to the oncolytic virus M1[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(1): 156-165. DOI: 10.1038/mt.2015.172.
- [11] CAI J, ZHU W B, LIN Y, *et al.* Systematic characterization of the biodistribution of the oncolytic virus M1[J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31(21/22): 1203-1213. DOI: 10.1089/hum.2020.114.
- [12] MARTIKAINEN M, RAMACHANDRAN M, LUGANO R, *et al.* IFN- γ -tolerant oncolytic Semliki Forest virus in combination with anti-PD1 enhances T cell response against mouse glioma[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21: 37-46. DOI: 10.1016/j.omto.2021.03.008.
- [13] KETOLA A, HINKKANEN A, YONGABI F, *et al.* Oncolytic Semliki Forest virus vector as a novel candidate against unresectable osteosarcoma[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8342-8350. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0251.
- [14] PATHAK S, ILLAVIA S J, WEBB H E. The identification and role of cells involved in CNS demyelination in mice after Semliki Forest virus infection: an ultrastructural study[J]. *Prog Brain Res*, 1983, 59: 237-254. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)63869-8.
- [15] RAMACHANDRAN M, YU D, DYCZYNSKI M, *et al.* Safe and effective treatment of experimental neuroblastoma and glioblastoma using systemically delivered triple microRNA-detargeted oncolytic semliki forest virus[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6): 1519-1530. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0925.
- [16] SATO Y, VATSAN R, JOSHI B H, *et al.* A novel recombinant modified vaccinia Ankara virus expressing interleukin-13 receptor $\alpha 2$ antigen for potential cancer immunotherapy[J/OL]. *Curr Mol Med*, 2023, Online ahead of print[2022-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999709/>. DOI: 10.2174/1566524023666230331085007.
- [17] 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.
- [18] RUIZ A J, HADAC E M, NACE R A, *et al.* MicroRNA-detargeted mengovirus for oncolytic virotherapy[J]. *J Virol*, 2016, 90(8): 4078-4092. DOI: 10.1128/JVI.02810-15.
- [19] LIU Z G, ZHAO X M, MAO H, *et al.* Intravenous injection of oncolytic picornavirus SVV-001 prolongs animal survival in a panel of primary tumor-based orthotopic xenograft mouse models of pediatric glioma[J]. *Neuro-oncology*, 2013, 15(9): 1173-1185. DOI: 10.1093/neuonc/not065.
- [20] MORENO R. Mesenchymal stem cells and oncolytic viruses: joining forces against cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001684[2022-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558278/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001684.
- [21] PENG Z S, WU Y X, WANG J J, *et al.* Development and validation of a glioma-associated mesenchymal stem cell-related gene prognostic index for predicting prognosis and guiding individualized therapy in glioma[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 56. DOI: 10.1186/s13287-023-03285-9.
- [22] SONABEND A M, ULASOV I V, TYLER M A, *et al.* Mesenchymal stem cells effectively deliver an oncolytic adenovirus to intracranial glioma[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(3): 831-841. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0758.
- [23] YONG R L, SHINOJIMA N, FUEYO J, *et al.* Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells for intravascular delivery of oncolytic adenovirus Delta24-RGD to human gliomas[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(23): 8932-8940. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3873.
- [24] CHASTKOFISKY M I, PITUCH K C, KATAGI H, *et al.* Mesenchymal stem cells successfully deliver oncolytic virotherapy to diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6): 1766-1777. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1499.
- [25] VAIDYA M, SREERAMA S, GONZALEZ-VEGA M, *et al.* Coculture with neural stem cells may shift the transcription profile of glioblastoma multiforme towards cancer-specific stemness[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3242[2023-04-05]. <https://www.mdpi.com/resolver?pii=ijms24043242>. DOI: 10.3390/ijms24043242.
- [26] BATALLA-COVELLO J, NGAI H W, FLORES L, *et al.* Multiple treatment cycles of neural stem cell delivered oncolytic adenovirus for the treatment of glioblastoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6320. DOI: 10.3390/cancers13246320.
- [27] TOBIAS A L, THACI B, AUFFINGER B, *et al.* The timing of neural stem cell-based virotherapy is critical for optimal therapeutic efficacy when applied with radiation and chemotherapy for the treatment of glioblastoma[J]. *STEM CELLS Transl Med*, 2013, 2(9): 655-666. DOI: 10.5966/sctm.2013-0039.
- [28] LESNIAK M, STUPP R, SACHDEV S, *et al.* Actr-36. a phase I study of neural stem cells loaded with an oncolytic adenovirus for patients with newly diagnosed malignant glioma: preliminary safety and data analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(suppl 6): vi8.
- [29] QI Z B, LONG X Y, LIU J Y, *et al.* Glioblastoma microenvironment and its reprogramming by oncolytic virotherapy[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 819363[2022-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9507431/>. DOI: 10.3389/fncel.2022.819363.
- [30] LEONE A, COLAMARIA A, FOCHI N P, *et al.* Recurrent glioblastoma treatment: state of the art and future perspectives in

- the precision medicine era[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1927 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36009473/>. DOI: 10.3390/biomedicines10081927.
- [31] LANG F F, CONRAD C, GOMEZ-MANZANO C, *et al.* Phase I study of DNX-2401 (delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(14): 1419-1427. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.8219.
- [32] 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[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(5): 711-723. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.04.003.
- [33] SRINIVASAN V M, GUMIN J, CAMSTRA K M, *et al.* Endovascular selective intra-arterial infusion of mesenchymal stem cells loaded with delta-24 in a canine model[J/OL]. *Neurosurgery*, 2020, 88(1): E102-E113[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231254/>. DOI: 10.1093/neuros/nyaa470.
- [34] THOMPSON E M, LANDI D, BROWN M C, *et al.* Recombinant polio-rhinovirus immunotherapy for recurrent paediatric high-grade glioma: a phase 1b trial [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, Online ahead of print[2023-04-05]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-4642\(23\)00031-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-4642(23)00031-7). DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00031-7.
- [35] DESJARDINS A, GROMEIER M, HERNDON J E 2nd, *et al.* Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 150-161. DOI: 10.1056/NEJMoa1716435.
- [36] ZHANG Y L, ZHANG C P, YANG Y B, *et al.* Pyroptosis-related gene signature predicts prognosis and indicates immune microenvironment infiltration in glioma[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 862493[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9081442/>. DOI: 10.3389/fcell.2022.862493.
- [37] GARCIA-FABIANI M B, HAASE S, COMBA A, *et al.* Genetic alterations in gliomas remodel the tumor immune microenvironment and impact immune-mediated therapies[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 631037[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168976/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.631037.
- [38] DOMINGUES P, GONZÁLEZ-TABLAS M, OTERO Á, *et al.* Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 53: 1-15. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.07.019.
- [39] LIU X, WEI Q, LU L, *et al.* Immunomodulatory potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: targeting immune cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1094685[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9968735/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1094685.
- [40] DI NUNNO V, FRANCESCHI E, TOSONI A, *et al.* Glioblastoma microenvironment: from an inviolable defense to a therapeutic chance [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 852950 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311140/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.852950.
- [41] NGUYEN T T, SHIN D H, SOHONI S, *et al.* Reshaping the tumor microenvironment with oncolytic viruses, positive regulation of the immune synapse, and blockade of the immunosuppressive oncometabolic circuitry[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e004935[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902132/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-004935.
- [42] SAMPSON J H, GUNN M D, FECCI P E, *et al.* Brain immunology and immunotherapy in brain tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 12-25. DOI: 10.1038/s41568-019-0224-7.
- [43] WANG J Y, SHEN F, YAO Y, *et al.* Adoptive cell therapy: a novel and potential immunotherapy for glioblastoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 59[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083009/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00059.
- [44] SHI T, SONG X R, WANG Y, *et al.* Combining oncolytic viruses with cancer immunotherapy: establishing a new generation of cancer treatment[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 683[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411132/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00683.
- [45] GUJAR S, POL J G, KROEMER G. Heating it up: Oncolytic viruses make tumors 'hot' and suitable for checkpoint blockade immunotherapies[J/OL]. *OncoImmunology*, 2018, 7(8): e1442169 [2023-04-05]. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2018.1442169>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1442169.
- [46] GHASEMI DARESTANI N, GILMANOVA A I, AL-GAZALLY M E, *et al.* Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 43[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36829187/>. DOI: 10.1186/s12964-022-01012-0.
- [47] KANERVA A, NOKISALMI P, DIACONU I, *et al.* Antiviral and antitumor T-cell immunity in patients treated with GM-CSF-coding oncolytic adenovirus[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(10): 2734-2744. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2546.
- [48] CAI J, LIN Y, ZHANG H P, *et al.* Selective replication of oncolytic virus M1 results in a bystander killing effect that is potentiated by Smac mimetics[J]. *PNAS*, 2017, 114(26): 6812-6817. DOI: 10.1073/pnas.1701002114.
- [49] BLITZ S E, KAPPEL A D, GESSLER F A, *et al.* Tumor-associated macrophages/microglia in glioblastoma oncolytic virotherapy: a double-edged sword[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1808[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163730/>. DOI: 10.3390/ijms23031808.
- [50] DENTON N L, CHEN C Y, SCOTT T R, *et al.* Tumor-associated macrophages in oncolytic virotherapy: friend or foe? [J/OL]. *Biomedicines*, 2016, 4(3): 13[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5344259/>. DOI: 10.3390/biomedicines4030013.
- [51] HASELEY A, BOONE S, WOJTON J, *et al.* Extracellular matrix protein CCN1 limits oncolytic efficacy in glioma[J/OL]. *Cancer Res*, 2012, 72(6): 1353-1362[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282654/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2526.
- [52] LEE-CHANG C, RASHIDI A, MISKA J, *et al.* Myeloid-derived suppressive cells promote B cell-mediated immunosuppression via transfer of PD-L1 in glioblastoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 1928-1943. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0240.
- [53] LEE S J, ZHENG M, DESHPANDE S, *et al.* IL-12 suppresses the expression of ocular immunoinflammatory lesions by effects on angiogenesis[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71(3): 469-476. DOI: 10.1189/jlb.71.3.469.
- [54] MORINI M, ALBINI A, LORUSSO G, *et al.* Prevention of angiogenesis by naked DNA IL-12 gene transfer: angioprevention by immunogene therapy[J]. *Gene Ther*, 2004, 11(3): 284-291. DOI: 10.1038/sj.gt.3302175.
- [55] ZHANG W, FULCI G, WAKIMOTO H, *et al.* Combination of

- oncolytic *Herpes simplex* viruses armed with angiostatin and IL-12 enhances antitumor efficacy in human glioblastoma models[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(6): 591-599. DOI: 10.1593/neo.13158.
- [56] PARKER J N, GILLESPIE G Y, LOVE C E, *et al.* Engineered *Herpes simplex* virus expressing IL-12 in the treatment of experimental murine brain tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(5): 2208-2213. DOI: 10.1073/pnas.040557897.
- [57] YAO S, ZHU Y W, CHEN L P. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(2): 130-146. DOI: 10.1038/nrd3877.
- [58] JIANG H, RIVERA-MOLINA Y, GOMEZ-MANZANO C, *et al.* Oncolytic adenovirus and tumor-targeting immune modulatory therapy improve autologous cancer vaccination[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14): 3894-3907. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0468.
- [59] LEI N, SHEN F B, CHANG J H, *et al.* An oncolytic adenovirus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor shows improved specificity and efficacy for treating human solid tumors[J]. *Cancer Gene Ther*, 2009, 16(1): 33-43. DOI: 10.1038/cgt.2008.46.
- [60] LUN X Q, CHAN J, ZHOU H Y, *et al.* Efficacy and safety/toxicity study of recombinant vaccinia virus JX-594 in two immunocompetent animal models of glioma[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(11): 1927-1936. DOI: 10.1038/mt.2010.183.
- [61] ZHANG Q, LIU F S. Correction: Advances and potential pitfalls of oncolytic viruses expressing immunomodulatory transgene therapy for malignant gliomas[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1007 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230109/>. DOI: 10.1038/s41419-020-03216-z.
- [62] SAHA D, MARTUZA R L, RABKIN S D. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(2): 253-267. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.006.
- [63] DMELLO C, ZHAO J F, CHEN L, *et al.* Checkpoint kinase 1/2 inhibition potentiates anti-tumoral immune response and sensitizes gliomas to immune checkpoint blockade[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1566 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949040/>. DOI: 10.1038/s41467-023-36878-2.
- [64] LUKAS R V, RODON J, BECKER K, *et al.* Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2018, 140(2): 317-328. DOI: 10.1007/s11060-018-2955-9.
- [65] PASSARO C, ALAYO Q, DE LAURA I, *et al.* Arming an oncolytic *Herpes simplex* virus type 1 with a single-chain fragment variable antibody against PD-1 for experimental glioblastoma therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 290-299. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2311.
- [66] TANG B T, GUO Z S, BARTLETT D L, *et al.* Synergistic combination of oncolytic virotherapy and immunotherapy for glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2216-2230. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3626.
- [67] 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 [2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC85417192/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn2231.
- [68] CHEN Y, YU D C, CHARLTON D, *et al.* Pre-existent adenovirus antibody inhibits systemic toxicity and antitumor activity of CN706 in the nude mouse LNCaP xenograft model: implications and proposals for human therapy[J]. *Hum Gene Ther*, 2000, 11(11): 1553-1567. DOI: 10.1089/10430340050083289.
- [69] NIEMANN J, WOLLER N, BROOKS J, *et al.* Molecular retargeting of antibodies converts immune defense against oncolytic viruses into cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3236 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324774/>. DOI: 10.1038/s41467-019-11137-5.
- [70] LEMOS DE MATOS A, FRANCO L S, MCFADDEN G. Oncolytic viruses and the immune system: the dynamic Duo[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17: 349-358. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.01.001.
- [71] MEISEN W H, WOHLEB E S, JAIME-RAMIREZ A C, *et al.* The impact of macrophage-and microglia-secreted TNF α on oncolytic HSV-1 therapy in the glioblastoma tumor microenvironment[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3274-3285. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3118.
- [72] RICCA J M, OSELEDCHYK A, WALTHER T, *et al.* Pre-existing immunity to oncolytic virus potentiates its immunotherapeutic efficacy[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(4): 1008-1019. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.01.019.
- [73] TÄHTINEN S, FEOLA S, CAPASSO C, *et al.* Exploiting preexisting immunity to enhance oncolytic cancer immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(12): 2575-2585. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2062.
- [74] RAJA J, LUDWIG J M, GETTINGER S N, *et al.* Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 140 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30514385/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0458-z.
- [75] ONG H T, FEDERSPIEL M J, GUO C M, *et al.* Systemically delivered measles virus-infected mesenchymal stem cells can evade host immunity to inhibit liver cancer growth[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 999-1006. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.010.
- [76] POWER A T, WANG J H, FALLS T J, *et al.* Carrier cell-based delivery of an oncolytic virus circumvents antiviral immunity[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(1): 123-130. DOI: 10.1038/sj.mt.6300039.
- [77] 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 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228241/>. DOI: 10.1128/mBio.01683-18.
- [78] OHKURI T, GHOSH A, KOSAKA A, *et al.* STING contributes to antiglioma immunity via triggering type I IFN signals in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(12): 1199-1208. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0099.
- [79] FUJITA M, SCHEURER M E, DECKER S A, *et al.* Role of type I IFNs in antiglioma immunosurveillance-using mouse studies to guide examination of novel prognostic markers in humans[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(13): 3409-3419. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-0644.
- [80] KAUFMAN H L, KOHLHAPP F J, ZLOZA A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(9): 660 [2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907381/>. DOI: 10.1038/nrd.2016.178.

- [81] KIRN D H, WANG Y H, LE BOEUF F, *et al.* Targeting of interferon-beta to produce a specific, multi-mechanistic oncolytic vaccinia virus[J/OL]. *PLoS Med*, 2007, 4(12): e353[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18162040/>. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040353.
- [82] KUROKAWA C, IANKOV I D, ANDERSON S K, *et al.* Constitutive interferon pathway activation in tumors as an efficacy determinant following oncolytic virotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(10): 1123-1132. DOI: 10.1093/jnci/djy033.
- [83] LUN X Q, JANG J H, TANG N, *et al.* Efficacy of systemically administered oncolytic vaccinia virotherapy for malignant gliomas is enhanced by combination therapy with rapamycin or cyclophosphamide[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(8): 2777-2788. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2342.
- [84] AKGÜL S, PATCH A M, D'SOUZA R C J, *et al.* Intratumoral heterogeneity underlies distinct therapy responses and treatment resistance in glioblastoma[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(2): 190[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30736342/>. DOI: 10.3390/cancers11020190.
- [85] HE W S, EDNEY M, PAINE S, *et al.* Untargeted metabolomic characterization of glioblastoma intra-tumor heterogeneity using OrbiSIMS[J]. *Anal Chem*, 2023, 95(14): 5994-6001. DOI: 10.1021/acs.analchem.2c05807.
- [86] STAVRAKAKI E, DIRVEN C M F, LAMFERS M L M. Personalizing oncolytic virotherapy for glioblastoma: in search of biomarkers for response[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 614[2023-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913874/>. DOI: 10.3390/cancers13040614.
- [87] DAGOGO-JACK I, SHAW A T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 81-94. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166.
- [88] QAZI M A, VORA P, VENUGOPAL C, *et al.* Intratumoral heterogeneity: pathways to treatment resistance and relapse in human glioblastoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1448-1456. DOI: 10.1093/annonc/mdx169.
- [89] LIPATOVA A V, SOBOLEVA A V, GORSHKOV V A, *et al.* Multi-omics analysis of glioblastoma cells' sensitivity to oncolytic viruses [J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(21): 5268[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34771433/>. DOI: 10.3390/cancers13215268.
- [90] VAN DEN HENGEL S K, BALVERS R K, DAUTZENBERG I C, *et al.* Heterogeneous reovirus susceptibility in human glioblastoma stem-like cell cultures[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(9): 507-513. DOI: 10.1038/cgt.2013.47.
- [91] LAMFERS M L M, IDEMA S, BOSSCHER L, *et al.* Differential effects of combined Ad5- delta 24RGD and radiation therapy in *in vitro* versus *in vivo* models of malignant glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(24): 7451-7458. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1265.
- [92] HIROKAZU K, HIDEYUKI O, ANTONIO C E, *et al.* An oncolytic HSV-1 mutant expressing ICP34.5 under control of a nestin promoter increases survival of animals even when symptomatic from a brain tumor[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(7): 2832-2839.
- [93] TAMURA K, WAKIMOTO H, AGARWAL A S, *et al.* Multimechanistic tumor targeted oncolytic virus overcomes resistance in brain tumors[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(1): 68-77. DOI: 10.1038/mt.2012.175.
- [94] OH E, HONG J, KWON O J, *et al.* A hypoxia- and telomerase-responsive oncolytic adenovirus expressing secretable trimeric TRAIL triggers tumour-specific apoptosis and promotes viral dispersion in TRAIL-resistant glioblastoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1420[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362367/>. DOI: 10.1038/s41598-018-19300-6.
- [95] LI X, MAO Q W, WANG D Y, *et al.* A fiber chimeric CRA vector Ad5/11-D24 double-armed with TRAIL and arreten for enhanced glioblastoma therapy[J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23(6): 589-596. DOI: 10.1089/hum.2011.130.
- [96] KADHIM Z A, SULAIMAN G M, AL-SHAMMARI A M, *et al.* Oncolytic Newcastle disease virus Co-delivered with modified PLGA nanoparticles encapsulating temozolomide against glioblastoma cells: developing an effective treatment strategy[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5757[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36144488/>. DOI: 10.3390/molecules27185757.
- [97] SHALHOUT S Z, MILLER D M, EMERICK K S, *et al.* Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 160-177. DOI: 10.1038/s41571-022-00719-w.
- [98] SURYAWANSHI Y R, SCHULZE A J. Oncolytic viruses for malignant glioma: on the verge of success?[J/OL]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1294[2023-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34372501/>. DOI: 10.3390/v13071294.

[收稿日期] 2023-02-09

[修回日期] 2023-04-06

[本文编辑] 黄静怡, 沈志超