
UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

TREBALL DE FI DE GRAU

*Virologia oncolítica: una teràpia
alternativa per al tractament del
càncer*

Autor: Arnau Garcia Labaila

Grau: Microbiologia

Facultat: Biociències

Tutor: Antoni Villaverde Corrales

Tipologia: Revisió bibliogràfica

Data de lliurament: 31/05/2024

RESUM

Aquest Treball de Fi de Grau pretén explorar a fons la relació entre la virologia oncolítica i el tractament del càncer mitjançant una revisió bibliogràfica exhaustiva de la literatura científica actual. D'aquesta manera, es poden analitzar els fonaments teòrics d'aquest camp emergent de recerca, així com els casos destacats i prometedors que en un futur podrien arribar a ser notícia, com ara els adenovirus VCN-01 i AdNuPARmE1A.

A través d'aquesta investigació, s'espera ampliar el coneixement sobre la biologia dels virus oncolítics i el seu potencial terapèutic, per així proporcionar una base sòlida per a poder desenvolupar noves idees i estratègies terapèutiques que puguin oferir una nova esperança als pacients amb càncer.

Malgrat els progressos prometedors en aquesta àrea de recerca, encara cal millorar els resultats obtinguts fins ara per tal que la teràpia amb virus oncolítics pugui ser considerada una estratègia potent i definitiva en el tractament del càncer.

PARAULES CLAU: càncer, virologia oncolítica, adenovirus, resposta immunitària.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ.....	1
2. OBJECTIUS I METODOLOGIA.....	2
3. FONTAMENTS TEÒRICS	
3.1. El càncer.....	3
3.2. Virologia oncolítica.....	3
3.2.1. Virus oncolítics aprovats.....	5
3.2.2. Adenovirus.....	6
3.2.2.1. Adenovirus oncolítics.....	7
4. ANÀLISI DE CASOS	
4.1. VCN-01.....	8
4.1.1. VCN-01 per al tractament per a carcinomes en el cap i coll.....	10
4.2. AdNuPARmE1A.....	11
5. NOVES ESTRATÈGIES I MILLORES EN LES TERÀPIES DE VIROLOGIA ONCOLÍTICA.	13
6. CONCLUSIONS.....	15
7. FONTS BIBLIOGRÀFIQUES.....	16

1. INTRODUCCIÓ

Sense cap mena de dubte, el càncer continua sent una de les malalties més preocupants i desafiants d'avui dia. Malgrat els avenços significatius en la investigació, encara és una de les principals causes de mortalitat a nivell mundial, i la ciència s'enfronta a grans desafiaments en la recerca de tractaments efectius i segurs contra aquesta malaltia.^(1,2,3) Cada càncer és únic, i la capacitat de les cèl·lules tumorals de proliferar ràpidament en teixits de qualsevol part del cos, així com la seva capacitat per evadir el sistema immunitari, fan que sigui una malaltia difícil de combatre.⁽³⁾

Les limitacions de les teràpies convencionals, com ara els efectes secundaris greus i la recurrència del tumor, destaquen la urgència d'explorar noves estratègies terapèutiques. És per això que, tot i que actualment es dediquen molts recursos econòmics a la recerca de millores en el tractament del càncer, encara hi ha una necessitat innegable de desenvolupar noves teràpies alternatives per al seu tractament per millorar els resultats clínics i la supervivència dels pacients.

En aquest context, la virologia oncolítica ha emergit com una disciplina prometedora que s'enfoca en l'ús de virus modificats selectivament per infectar i destruir cèl·lules canceroses sense malmetre les cèl·lules normals. Aquesta estratègia presenta l'avantatge de la capacitat dels virus per replicar-se i dispersar-se dins del tumor, induint una resposta antitumoral específica i activant el sistema immunitari per atacar les cèl·lules canceroses d'altres parts del cos.

A Catalunya, instituts de recerca com l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) i l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) estan al capdavant de l'esforç col·lectiu per abordar els reptes que planteja el càncer. Amb un equip de científics de primera línia, aquests centres treballen sense parar per desenvolupar noves teràpies i tractaments, d'entre els quals, la virologia oncolítica és una de les més destacades.

2. OBJECTIUS I METODOLOGIA

En aquesta revisió bibliogràfica es plantegen quatre objectius principals que tenen la finalitat d'aprofundir en el context de la virologia oncolítica, el qual es presenta com a una línia de recerca molt potent i amb molta investigació a Catalunya.

El primer objectiu presentat es basa en poder realitzar una revisió exhaustiva sobre la virologia oncolítica per comprendre els avenços, les estratègies i les limitacions actuals en aquest camp. Aquesta revisió bibliogràfica proporcionarà una base sòlida per entendre els fonaments teòrics i el context principal del treball.

A més, com a segon objectiu, es planteja l'estudi de diversos virus utilitzats en teràpies oncolítiques i les seves interaccions amb les cèl·lules canceroses, per així tenir una comprensió més detallada dels mecanismes d'acció i l'eficàcia dels diferents agents virals.

Posteriorment, l'anàlisi d'estudis i assaigs clínics per poder avaluar d'aquesta manera, l'eficàcia i l'impacte de les teràpies de virologia oncolítica en la pràctica clínica actual. Per poder assolir aquest tercer objectiu, es compta amb l'ajuda d'especialistes en la matèria de l'IDIBAPS com la Dra. Cristina Fillat i en Dr. Francesc Estrany, membre del seu equip de recerca, i també de l'IDIBELL amb en Dr. Ramon Alemany.

Finalment, l'últim objectiu que es pretén assolir amb aquest treball és investigar possibles noves estratègies o millores en les teràpies de virologia oncolítica, per així proposar avenços que puguin incrementar l'eficàcia i seguretat d'aquestes teràpies.

3. FONAMENTS TEÒRICS

3.1. Càncer

El càncer es pot definir com una patologia que pot originar-se en gairebé qualsevol òrgan o teixit del cos quan cèl·lules anormals creixen de manera descontrolada, envaeixen parts adjacents del cos i/o es propaguen a altres òrgans.^(1,2,3)

En les últimes dècades, la seva incidència ha augmentat significativament, posicionant-se com a la segona causa de mort en el món, probablement a causa dels canvis en el nostre estil de vida, hàbits i l'increment de l'esperança de vida.^(1,2)

Actualment, el tractament del càncer s'aborda principalment amb quimioteràpia, radioteràpia o cirurgia.^(5,6) Però, no obstant això, en Dr. Francesc Estrany assegura que existeixen tumors amb baixa sensibilitat a aquests tractaments, així com casos de metàstasi on la disseminació de la malaltia dificulta molt l'abordament mitjançant les teràpies convencionals. (Comunicació personal, 4 d'abril de 2024)

La necessitat de suplir les mancances dels tractaments actuals és evident, i per això es busquen alternatives en la pràctica clínica que presentin un mecanisme d'acció amb baixa toxicitat i capaç de superar les limitacions dels tractaments convencionals, millorant així l'eficàcia i la seguretat per als pacients.

En aquest context, una de les àrees de recerca més prometedores com a alternativa és la virologia oncolítica⁽⁷⁾, la qual ofereix un enfocament potencialment revolucionari en el tractament del càncer.

3.2. Virologia Oncolítica

La virologia oncolítica es defineix com una modalitat terapèutica que utilitza virus modificats genèticament per infectar i destruir selectivament cèl·lules canceroses, sense danyar les cèl·lules sanes.⁽⁸⁾ Per fer-ho, combina els principis de la virologia, l'oncologia i la immunoteràpia, oferint noves opcions prometedores per als pacients amb càncer.^(8,9)

Aquests virus poden destruir les cèl·lules tumorals mitjançant un doble mecanisme d'acció basat en la lisi directa de les cèl·lules i la inducció d'una resposta immunitària. Un cop dins de les cèl·lules tumorals, es repliquen i generen noves partícules virals que poden disseminar-se després de la lisi cel·lular i infectar altres cèl·lules canceroses properes, activant al mateix temps el sistema immunitari.⁽⁹⁾

El cicle es dona múltiples vegades, de manera que permet amplificar la dosi viral mentre ataca no només la massa tumoral principal, sinó també cèl·lules canceroses disseminades.^(9,10)

Mitjançant l'estimulació del reclutament de cèl·lules immunitàries, els virus oncolítics activen la immunitat innata i transformen els tumors "cold" que passen desapercebuts pel sistema immunitari, en tumors "hot", els quals són susceptibles a infiltracions de cèl·lules immunitàries.⁽¹⁰⁾

L'ús de virus amb finalitats terapèutiques es remunta a principis del segle XX, començant a ser explorada seriosament fa gairebé cinquanta anys.⁽¹¹⁾ Els primers assaigs feien ús del virus de l'hepatitis amb pacients amb limfoma de Hodgkin.^(11,12) Tot i que alguns pacients van mostrar millores temporals, va haver-hi un cas de mort confirmada atribuïda directament al virus.^(11,12) En aquell moment, els estudis demostraven que els pacients amb càncer podien experimentar una regressió temporal del tumor després d'infeccions virals.⁽¹¹⁾ Tot i això, els efectes eren imprevisibles i sovint associats a una elevada toxicitat.⁽¹¹⁾

Tot i que aquestes pràctiques eren èticament alarmants, aquestes primeres experiències van iniciar una recerca que ha evolucionat cap a teràpies virològiques més segures i eficaces contra el càncer.

En els darrers anys, s'han investigat i modificat diversos virus per poder arribar a assaigs clínics.⁽¹³⁾ Alguns d'ells han mostrat resultats prometedors i, fent l'anàlisi de l'estat actual dels assaigs clínics amb virus oncolítics des del 2000 fins al 2024 amb la plataforma Clinical Trials^(14,15,16), es pot veure quins són els virus oncolítics més utilitzats (FIGURA 1): Adenovirus (Ads) és l'agent viral més dominant (n = 47), l'Herpes Simplex virus (HSV) és el segon (n = 41), el Vaccinia virus (VACV) el tercer (n = 27) i el virus del xarampió (MYXV) el quart (n = 11).

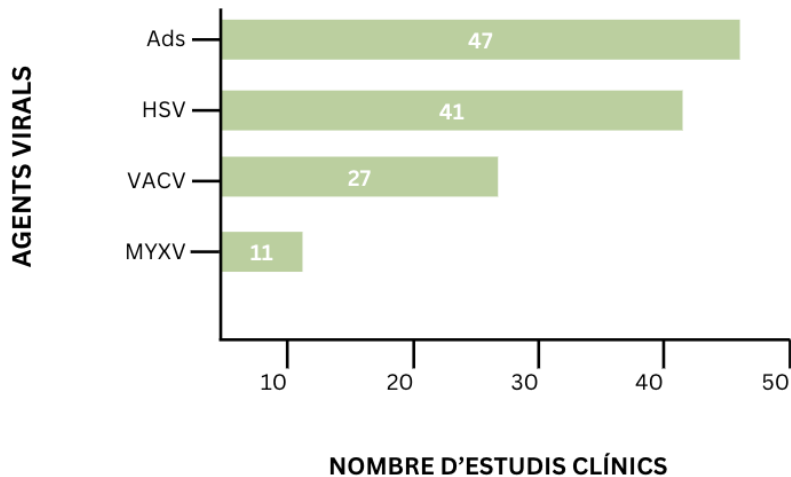


FIGURA 1. Caracterització dels virus oncolítics utilitzats en assaigs clínics des del 01/01/2000 fins al 24/05/2024. Tipus de virus oncolítics més utilitzats en assaigs clínics des del 2000 fins al 2024 cercant a ClinicalTrials.gov amb les paraules clau: "Cancer", "Oncolytic Virus" i tots els paràmetres de "Study status". Gràfic d'elaboració pròpia amb Canva, inspirat i adaptat de Ma, R., Li, Z., Chiocca, E. A., Caligiuri, M. A., & Yu, J. (2023). The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy.⁽¹⁵⁾

3.2. 1. Virus oncolítics aprovats

Actualment, hi ha tres virus oncolítics amb aprovació reguladora per al tractament del càncer en diferents parts del món. (TAULA 1)⁽¹⁷⁾ El primer virus oncolíctic aprovat l'any 2004 va ser un virus d'ARN derivat de la soca nativa ECHO-7 d'un picornavirus, anomenat Rigvir.^(17,18) És tracta d'un virus oncolíctic no modificat genèticament, adaptat i seleccionat per al melanoma. Va ser aprovat i registrat l'any 2004 a Letònia per a la teràpia del melanoma.^(17,18,19) Tot i que Rigvir ha estat utilitzat a Letònia durant dècades, encara està sota investigació i no ha estat aprovat per altres agències reguladores fora d'aquest país.

El següent virus oncolíctic aprovat va ser el H101, un adenovirus humà serotip 5 oncolíctic aprovat per la SFDA (Administració d'Aliments i Medicaments de la Xina) el novembre de 2005 per al tractament del carcinoma nasofaríngi en combinació amb quimioteràpia.^(17, 20) Aquest té una deleció en el gen E1B-55 que li confereix oncoselectivitat i va ser aprovat després dels resultats prometedors en un assaig clínic de fase III.⁽²⁰⁾

I per últim, un virus oncolític basat en l'Herpes Simplex virus tipus I (HSV-I) conegut com Talimogene laherparepvec (T-VEC). Aquest va ser aprovat per la FDA (Administració d'Aliments i Medicaments dels Estats Units) l'any 2015.^(17,21) Donats els bons resultats observats en assaigs clínics contra el melanoma metastàtic, es va aprovar la seva comercialització, convertint-se així en el primer virus oncolític en el mercat americà i europeu.⁽¹⁹⁾ Actualment també està aprovat a Austràlia.⁽²¹⁾

El T-VEC té delecions en els gens $\gamma 34.5$ i el gen $\alpha 47$, on s'insereixen dues còpies del gen del factor estimulador de colònies de granulòcits i macròfags (GM-CSF) humà.⁽²²⁾ La delecio en els gens $\gamma 34.5$ és principalment responsable de la replicació selectiva del càncer i de l'atenuació de la patogenicitat, mentre que la delecio en el gen $\alpha 47$ evita la detecció immunològica durant la infecció suprimint la presentació d'antígens en cèl·lules infectades.^(21,22)

Nom	Virus	Regió	Càncer
Rigvir	Picornavirus	Letònia (2004)	Melanoma
H101	Adenovirus	China (2005)	Carcinoma nasofaringi
T-VEC	HSV-1	EEUU (2015), Europa (2015), Austràlia (2016)	Melanoma

TAULA 1. Virus oncolítics amb aprovació per al tractament de càncers. Classificació en funció del tipus de virus, regió on el seu ús està aprovat, i càncer a on es dirigeix.⁽¹⁷⁾

3.2.2 Adenovirus

Als anys noranta, l'adenovirus es va convertir en un dels primers tipus de virus a ser genèticament modificat per destruir selectivament les cèl·lules canceroses.⁽¹⁶⁾

Els adenovirus pertanyen a la classe de virus sense envolta que contenen ADN lineal de doble cadena amb un genoma de 26 a 48 kb en una càpsida icosaèdrica d'aproximadament 70-100 nm de diàmetre.^(23,24)

Es divideixen en set espècies (A-G) i els adenovirus humans es classifiquen en més de 100 subtipus.⁽²⁵⁾ En particular, els serotips 2 i 5 de l'espècie C, que sovint causen inflamacions lleus de les vies respiratòries superiors, són els més estudiats i utilitzats en tecnologies de teràpia gènica.⁽²⁵⁾

3.2.2.1 Adenovirus Oncolítics

D'entre els diferents virus oncolítics que s'estan avaluant, com el reovirus, el virus coxsackie, el virus de la polio, etc., el més estudiat és l'adenovirus.⁽²⁶⁾ Això es deu al seu alt perfil de seguretat, a la seva eficàcia d'infecció, al coneixement ampli que es té del seu genoma i característiques de replicació, i a la relativa facilitat amb què poden ser editats genèticament.⁽¹⁶⁾

Tant en Dr. Francesc Estrany com en Dr. Ramon Alemany coincideixen en que és important tenir en compte tres aspectes clau a l'hora de decidir si una espècie viral és adequada per ser utilitzada com a agent terapèutic: eficàcia, seguretat i facilitat de manipulació del virus. (Comunicació personal, 4 d'abril i 22 de maig de 2024). Els adenovirus són de gran utilitat com a agents virals oncolítics pel fet que presenten bons resultats responen a aquests requisits.

Es pot resumir el mecanisme d'acció del virus oncolític en set punts (FIGURA 2): el virus s'adhereix a la superfície de la cèl·lula cancerosa i penetra al seu interior (1). Un cop dins, es replica utilitzant la maquinària cel·lular per produir més còpies del virus (2). A continuació, la replicació viral causa la lisi cel·lular, alliberant DAMPs, PAMPs i nous virus oncolítics que poden infectar altres cèl·lules canceroses (3). L'alliberament de virus i altres components cel·lulars atrau cèl·lules del sistema immunitari cap a la zona tumoral, on les cèl·lules dendrítiques reconeixen les senyals (4). Les cèl·lules dendrítiques capturen els antigens del tumor i els presenten als limfòcits T, activant així una resposta immune (5). Els limfòcits T s'activen i es multipliquen, preparant-se per atacar les cèl·lules canceroses (6). Finalment, el sistema immunitari s'activa i els limfòcits T activats es dirigeixen a les cèl·lules canceroses, reconeixent-les i destruint-les (7).^(26, 27, 28, 29)

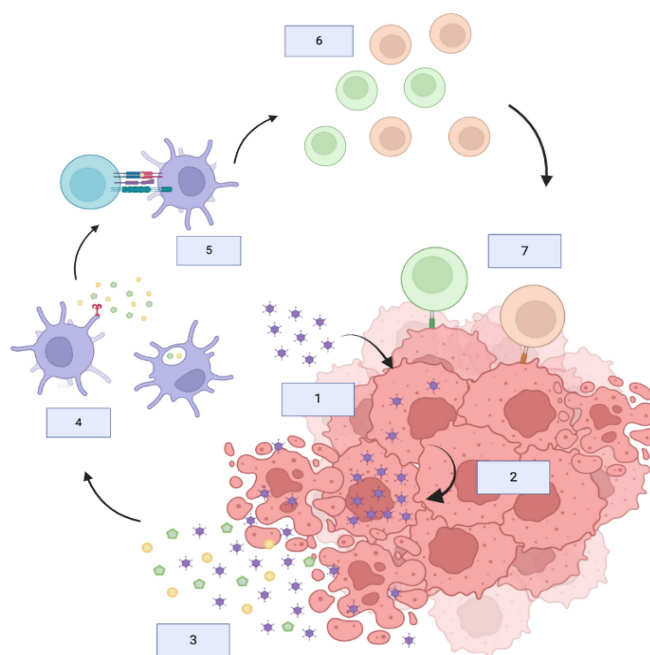


FIGURA 2. Mecanisme d'acció d'un Adenovirus. Elaboració pròpia amb BioRender.

4. ANÀLISI DE CASOS

S'han publicat nombroses revisions sobre l'activitat terapèutica potencial dels virus oncolítics sols o en combinació. No obstant això, hi ha pocs informes que recullin dades col·lectives dels assaigs clínics.⁽¹⁷⁾

A Barcelona, centres d'investigació com l'Institut Català d'Oncologia, l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge i l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer treballen activament per millorar les teràpies oncolítics actuals.

Destaquen dues investigacions: el virus VCN-01, que ja ha arribat als assaigs clínics de fase I i que properament iniciarà la fase II, i, de manera més innovadora, l'AdNuPARmE1A, presentat com una alternativa més oncosselectiva, que encara està en estudis primerencs i no ha arribat a fase clínica.

Tots dos representen un avanç significatiu en la recerca i desenvolupament de teràpies oncolítics, obrint noves portes per al tractament de diverses formes de càncer.

4.1. VCN-01

S'han dut a terme molts assaigs clínics amb virus oncolítics fins a la data, amb diferents dosis i vies d'administració, que mostren resultats encoratjadors en termes de seguretat. Malgrat els resultats prometedors que han mostrat aquests virus, com a monoteràpia no són prou efectius per a mediar la regressió completa del tumor, comenta en Dr. Ramon Alemany (Comunicació personal, 22 de maig de 2024).

Un exemple d'adenovirus oncolític que ha presentat bons resultats fins al moment és el VCN-01 (FIGURA 3).



FIGURA 3. Organització del virus oncolític VCN-01. Elaboració pròpia amb Canva i adaptat amb la informació proporcionada pel Dr. Francesc Estrany, el 4 d'abril de 2024 i el Dr. Ramon Alemany, el 22 de maig de 2024.

El principal potencial d'aquest virus radica en la deleció en la regió E1A (E1A- Δ 24), la qual fa que el virus sigui selectivament replicatiu en les cèl·lules canceroses, ja que les cèl·lules normals tendeixen a tenir mecanismes de defensa que bloquegen la replicació del virus.^(30, 31, 32, 33)

En les cèl·lules sanes que no es divideixen, existeix la proteïna del retinoblastoma (pRB), la qual actua com un regulador negatiu que impedeix que les proteïnes de la família E2F, que regulen l'expressió gènica, el cicle cel·lular, la diferenciació cel·lular, l'apoptosi i altres processos cel·lulars importants, puguin avançar en el cicle cel·lular.^(26, 30) Però en les cèl·lules tumorals, aquest control del creixement sovint està trencat i permet a les cèl·lules canceroses replicar-se sense control.⁽²⁶⁾ Els adenovirus tenen una proteïna anomenada E1A que pot interactuar amb pRB i alliberar l'E2F, permetent que el virus utilitzi la maquinària de la cèl·lula per a replicar-se.^(26, 30)

Delta-24 és una variant modificada de l'adenovirus on s'ha eliminat una petita part (24 parells de bases) de la proteïna E1A.^(30, 31) Aquesta eliminació impedeix que la proteïna E1A es pugui unir a pRB i com a resultat, Delta-24 no pot alliberar l'E2F en les cèl·lules normals, impedit la replicació en aquestes cèl·lules.^(30, 31) En les cèl·lules tumorals, pRB no funciona correctament, la qual cosa permet que E2F activi la transcripció dels gens virals. Així, Delta-24 pot atacar selectivament les cèl·lules tumorals sense afectar les cèl·lules sanes.^(30, 31)

El VCN-01, a més a més, té dues modificacions genètiques que li donen altres avantatges.^(31, 34) En primer lloc, incorpora una fibra RGKD eficaç per a la deslocalització hepàtica i la reorientació tumoral.^(31, 34) A més, el VCN-01 expressa una forma de hialuronidasa recombinant humana (PH20), la qual permet al virus degradar la matriu extracel·lular, millorant la seva penetració en el teixit tumoral i l'accessibilitat dels altres agents quimioterapèutics.^(31, 34, 35)

Aquest virus ha entrat en assaigs clínics⁽¹⁴⁾ presentant resultats prometedors a nivell nacional: en primer lloc, destaca un assaig clínic que explora l'administració de VCN-01 en combinació amb l'immunoteràpic durvalumab per tractar carcinomes al **cap** i **coll**.⁽³⁶⁾ Aquest estudi compta amb la participació de l'Hospital Vall d'Hebron i l'Institut Català d'Oncologia.⁽³⁶⁾ Es proporcionaran més detalls sobre aquest assaig a la pàgina següent.

Un altre assaig clínic rellevant es va realitzar a l'Hospital Sant Joan de Déu, en col·laboració amb la companyia biotecnològica VCN Biosciences, on es va avaluar l'ús de VCN-01 en pacients menors a 12 anys amb **retinoblastoma**, un tipus de càncer ocular que afecta principalment els infants.⁽³⁷⁾ Aquest estudi va ressonar als mitjans de comunicació l'any 2020, permetent preservar la vista d'un pacient.⁽³⁸⁾

L'any 2014 es va començar un estudi de VCN-01 en càncers sòlids metastàtics, com el càncer de **pàncrees**, combinant-lo amb gemcitabina, un fàrmac quimioterapèutic àmpliament utilitzat. Els centres participants inclouen l'Hospital Vall d'Hebron i l'Institut Català d'Oncologia a Catalunya, així com el Centro Integral Oncológico Clara Campal, l'Hospital Universitario Ramón y Cajal i l'Hospital Universitario 12 d'Octubre, tots a Madrid.⁽³⁹⁾

Segons el Dr. Ramon Alemany, aquest assaig clínic ha millorat la supervivència dels pacients fins a 20 mesos, comparat amb els 9 mesos habituals, gràcies a la combinació del virus i la quimioteràpia. Això ha motivat una major inversió i l'avanç a la fase II del projecte. (Comunicació personal, 22 de maig de 2024)

Per altra banda, a nivell internacional, destaquen dos assaigs: un dels més recents, encara en curs a Pennsilvània, planeja administrar VCN-01 amb un lentivirus que incorpora una proteïna específicament dissenyada per adherir-se als antígens de les cèl·lules canceroses. Aquesta estratègia utilitza la teràpia genètica per potenciar la resposta del sistema immunitari en el tractament del càncer de **pàncrees** i d'**ovari**.⁽⁴⁰⁾

Finalment, al Regne Unit s'està iniciant un assaig clínic que explorarà l'ús de VCN-01 en el tractament de **tumors cerebrals**. Aquesta investigació pot oferir una nova esperança per als pacients amb aquest tipus de càncer, que sovint tenen poques opcions de tractament efectiu.⁽⁴¹⁾

4.1.1. VCN-01 per al tractament per a carcinomes en el cap i coll

Aquest estudi iniciat l'any 2019 i portat a terme per l'Institut Català d'Oncologia i l'Hospital de la Vall d'Hebron, es basa en l'administració de VCN-01 en combinació amb durvalumab, un medicament immunoterapèutic que promou l'activació del sistema immunitari bloquejant les interaccions PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80.^(36, 42) L'estudi de Fase I avalua la seguretat, tolerabilitat i eficàcia d'aquesta combinació terapèutica per al tractament de carcinomes en el cap i coll.⁽³⁶⁾

Les interaccions PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 són mecanismes pels quals les cèl·lules tumorals escapen de la detecció i destrucció pel sistema immunitari.^(43, 44) PD-L1 és una proteïna expressada a la superfície de diverses cèl·lules, incloses les tumorals, que, en unir-se al receptor PD-1 de les cèl·lules T, envia un senyal inhibidor que redueix la capacitat d'aquestes cèl·lules d'atacar el tumor.^(43, 44) Això permet que el tumor creixi i es propagui sense ser atacat pel sistema immunitari. De manera similar, la interacció de PD-L1 amb CD80, una proteïna present a les cèl·lules presentadores d'antígens, també pot inhibir la resposta immune, contribuint a la capacitat del tumor per evadir la destrucció immune.^(43, 45)

L'assaig clínic combina dues dosis diferents del virus oncolític VCN-01 (una dosi baixa i una dosi alta) amb una dosi fixa de durvalumab.^(36, 46) L'objectiu era trobar la dosi màxima tolerada del tractament.^(36, 46)

Es va fer amb pacients amb càncer de cap i coll i es van utilitzar dos tipus de tractaments: simultani i seqüencial.^(36, 46) En el tractament simultani, els pacients van rebre VCN-01 i durvalumab el mateix dia. En el tractament seqüencial, els pacients van rebre VCN-01 dues setmanes abans de rebre durvalumab.^(36, 46) Després, tots els pacients van continuar rebent el medicament cada quatre setmanes fins que el càncer va progressar o van aparèixer efectes secundaris intolerables.^(36, 46)

L'estudi es va fer amb 20 pacients i es va concloure que el tractament amb VCN-01 era factible i tenia un perfil de seguretat acceptable quan s'administrava amb durvalumab de manera seqüencial, ja que d'aquesta manera es podia evitar la coincidència de toxicitats entre el virus i els fàrmacs.^(36, 46)

4.2. AdNuPARmE1A

El virus AdNuPARmE1A es presenta com un adenovirus oncolític que destaca pel seu potencial selectiu, buscant maximitzar la seva eficàcia en les cèl·lules canceroses mentre minimitza els efectes en les cèl·lules sanes. (FIGURA 4)

És per això que està sent un objectiu d'intensa recerca a l'IDIBAPS per part de la Dra. Cristina Fillat, el Dr. Francesc Estrany i altres col·laboradors. Tot i que encara no ha arribat a la fase d'assaigs clínics, actualment es troba en estudis primaris.

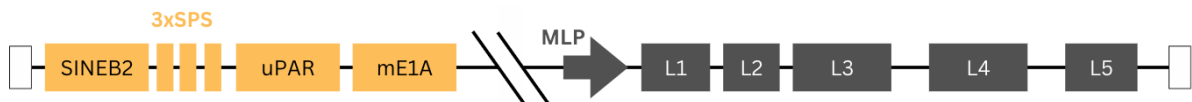


FIGURA 4. Organització del virus oncolític AdNuPARmE1A. Elaboració pròpia amb Canva i adaptat amb la informació proporcionada pel Dr. Francesc Estrany, el 4 d'abril de 2024.

En el desenvolupament del virus AdNuPARmE1A, hi ha una modificació clau que substitueix el promotor endogen de l'adenovirus pel promotor de la proteïna uPAR (*Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor*), un factor de transcripció que sovint està molt expressat en molts tumors.^(47, 48) Aquesta proteïna té un paper crucial en la regulació de la migració, invasió i proliferació cel·lular, així com en l'activació de la plasmina, un enzim que degrada la matriu extracel·lular.^(47, 48)

Tal com comenta el Dr. Francesc Estrany, aquest canvi estratègic permet que el virus AdNuPARmE1A es repliqui específicament en presència de uPAR. Quan aquesta proteïna s'uneix al seu promotor dins del genoma del virus modificat, s'activa l'expressió del gen E1A, iniciant així el cicle infectiu de l'adenovirus. (Comunicació personal, 4 d'abril de 2024)

Com a resultat, la replicació viral es veu intensificada principalment en les cèl·lules tumorals amb nivells elevats de uPAR, mentre que en les cèl·lules sanes, amb baixa expressió de uPAR, no s'expressarà E1A i el virus no podrà replicar. Per tant, la selectivitat i afinitat del virus per atacar cèl·lules tumorals es veu afavorida. (Comunicació personal, 4 d'abril de 2024)

Per altra banda, 3xSPS és una seqüència dissenyada per ser especialment sensible a l'activació de la via de senyalització de Notch. Aquesta via és clau en molts processos biològics fonamentals, com el desenvolupament embrionari, la diferenciació de les cèl·lules i la regulació de l'equilibri dels teixits en organismes multicel·lulars.^(47, 49, 50)

En el context del càncer, la via de Notch sovint es troba hiperactiva, cosa que ajuda a promoure el creixement i la supervivència de les cèl·lules tumorals.^(48, 49) Així, aquest virus pot dirigir-se de manera específica i selectiva a les cèl·lules on la via de Notch està activa.^(48, 49)

5. NOVES ESTRATÈGIES I MILLORES EN LES TERÀPIES DE VIROLOGIA ONCOLÍTICA

Tant el Dr. Francesc Estrany com el Dr. Ramon Alemany coincideixen en el fet que, en l'àmbit de la virologia oncolítica, les grans metes són millorar el lliurament dels agents terapèutics, incrementar la seva dispersió dins del tumor, i sobretot, optimitzar la qualitat de la resposta immunitària dirigint-la específicament contra les cèl·lules tumorals i no simplement contra el virus. (Comunicació personal, 4 d'abril i 22 de maig de 2024)

En el cas dels adenovirus oncolítics, s'ha demostrat que aquests són efectius quan s'administren localment, però la seva eficàcia es veu reduïda quan s'administren per via intravenosa, a causa de la ràpida captació per part del fetge i la resposta immunitària existent.

L'AdNuPARmE1A, comentat a l'anterior apartat del treball, s'està fent servir com a model d'investigació per a desenvolupar estratègies per superar aquestes barreres i millorar l'administració sistèmica dels adenovirus oncolítics. Per fer-ho, un estudi publicat l'any 2020 i realitzat per, d'entre altres, la Dra. Cristina Fillat, presenta una nova formulació que utilitza un polímer PEGilat (CPEG) per recobrir els adenovirus, creant el complex CPEG-AdNuPARmE1A, també conegut com a SAG101.⁽⁵¹⁾

Es va demostrar que les partícules d'adenovirus recobertes amb CPEG mostraven una major resistència a la neutralització per part dels anticossos, verificant l'eficàcia del recobriment per protegir el virus.⁽⁵¹⁾ També va mostrar una major transducció tumoral i una disminució de la captació hepàtica en comparació amb l'adenovirus no recobert, indicant una millor distribució sistèmica i una major acumulació en els tumors.⁽⁵¹⁾ Aquesta estratègia representa un avanç significatiu en la teràpia amb adenovirus oncolítics, permetent una administració sistèmica més segura i eficaç dels adenovirus.⁽⁵¹⁾

El Dr. Ramon Alemany, afirma que cada cop és més gran l'interès en estratègies inspirades en proteccions i cobertures al voltant de l'agent viral. Així doncs, altres tecnologies avançades com les nanopartícules que porten receptors específics del tumor, podrien ser modificades per migrar cap al tumor, protegint el virus del sistema immunitari durant el seu transport i permetent un lliurament més eficaç i dirigit. (Comunicació personal, 22 de maig de 2024)

Per altra banda, una altra possible millora destacable amb la qual es vol continuar treballant en profunditat és l'estratègia d'antiangiogènesi, la qual es presenta com un tipus d'abordament innovador que busca no només atacar directament les cèl·lules tumorals, sinó també dirigir-se al subministrament de nutrients i oxigen essencials per al seu creixement i proliferació.⁽²⁹⁾ En el càncer, l'angiogènesi és crucial perquè facilita l'expansió del tumor a través del desenvolupament de nous vasos sanguinis.⁽⁵²⁾ Un dels principals mediadors de l'angiogènesi és el factor de creixement endotelial vascular (VEGF), al qual les diverses estratègies antiangiogèniques podrien dirigir la seva acció inhibidora.⁽⁵²⁾

D'aquesta manera, pot oferir una estratègia dual potent per atacar el tumor no solament a nivell cel·lular, sinó també a través del deteriorament de la seva infraestructura vascular.⁽⁵²⁾

6. CONCLUSIONS

Encara no hi ha cura per als càncers avançats amb teràpies convencionals, i hi ha grans desafiaments i estudis que intenten superar tots els impediments tumorals. La virologia oncolítica és molt interessant com a tractament alternatiu, ja que permet dissenyar i modificar els virus per abordar molts d'aquests factors que impedeixen una bona eficàcia del tractament.

Hi ha tumors que poden adaptar-se i arribar a reprimir l'efecte del sistema immunitari. Els virus oncolítics poden combatre aquest ambient immunosupressor i activar el sistema immunitari amb un mecanisme d'acció que és tant directe amb el mateix virus, com indirecte, amb l'activació del sistema immunitari per dirigir-se al càncer a diferents nivells.

La virologia oncolítica compta amb un avantatge molt interessant, i és que aquesta es pot definir com a autoreplicant, selectiva i genèticament modificable. Aquests virus s'introdueixen en el cos amb l'objectiu específic d'atacar i destruir les cèl·lules tumorals. Quan el virus entra en una cèl·lula tumoral, utilitza la maquinària de la cèl·lula per produir més còpies de si mateix. Això no només destrueix la cèl·lula infectada quan els virus és repliquen i s'alliberen, sinó que també permet que aquests infectin altres cèl·lules tumorals properes, augmentant així l'efectivitat del tractament. Aquesta capacitat de replicació permet que el tractament es mantingui i s'amplifiqui, reduint la necessitat d'administració repetida del virus i minimitzant l'afectació a les cèl·lules normals. Aquest mecanisme d'acció, combinat amb modificacions genètiques com les vistes en l'anàlisi de casos, permet treballar amb agents virals molt específics.

Encara queda molt per estudiar abans que els virus oncolítics puguin tenir un paper significatiu en la pràctica clínica. Les millores proposades en aquest treball són algunes de les diverses estratègies possibles que es tenen actualment en consideració, però cal remarcar que es treballa constantment per potenciar els punts forts d'aquesta teràpia i superar les limitacions actuals per poder oferir noves esperances als pacients amb càncer.

Actualment, únicament hi ha 3 virus oncolítics aprovats, però s'està treballant amb molts altres per poder millorar les estratègies actuals i poder fer arribar aquesta teràpia a la pràctica clínica, ja que encara que la majoria d'assaigs clínics han demostrat el perfil de seguretat dels virus oncolítics, encara estan lluny de l'eficàcia terapèutica desitjada. És per això que si s'analitza el potencial d'aquest camp en el futur, es pot apreciar que el camí d'estudi és molt llarg, i que d'aquí a uns anys es podria estar davant d'una possible teràpia que capaç de tenir un impacte molt significatiu en la pràctica clínica, i el més important, capaç de millorar la vida dels pacients.

7. FONTS BIBLIOGRÀFIQUES

1. World Health Organization: WHO. (2019, 12 de juliol). Càncer. https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Mayo Clinic. (s/f). Càncer: Síntomas y causas. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>
3. American Cancer Society. (s/f). ¿Qué es el cáncer? <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>
4. Estadístiques del càncer a Catalunya any 2023. (2024). Departament de Salut. https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/11095/estadistiques_cancer_catalunya_any_2023_estimacions_incidencia_mortalitat_supervivencia_cancer_catalunya_2024.pdf?sequence=5&isAllowed=y
5. MedlinePlus. (s/f). Instrucciones para el paciente: Càncer. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000901.htm>
6. Wang, J. J., Lei, K. F., & Han, F. (2018). Tumor microenvironment: Recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(12), 3855-3864. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270
7. Volovat, S. R., Scripcariu, D. V., Vasilache, I. A., Stolniceanu, C. R., Volovat, C., Augustin, I. G., ... & Boboc, D. (2024). Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1180. <https://doi.org/10.3390/ijms25021180>
8. Bai, Y., Hui, P., Du, X., & Su, X. (2019). Updates to the antitumor mechanism of oncolytic virus. *Thoracic cancer*, 10(5), 1031–1035. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13043>
9. Kaufman, H. L., Kohlhapp, F. J., & Zloza, A. (2015). Oncolytic viruses: A new class of immunotherapy drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(9), 642–662. <https://doi.org/10.1038/nrd4663>
10. Muthukutty, P., & Yoo, S. Y. (2023). Oncolytic Virus Engineering and Utilizations: Cancer Immunotherapy Perspective. *Viruses*, 15(8), 1645. <https://doi.org/10.3390/v15081645>
11. Kelly, E., & Russell, S. J. (2007). History of oncolytic viruses: Genesis to genetic engineering. *Molecular Therapy*, 15(4), 651-659. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300108>
12. Hoster, H. A., Zanes, R. P. Jr, & von Haam, E. (1949). Studies in Hodgkin's syndrome: The association of viral hepatitis and Hodgkin's disease; a preliminary report. *Cancer Research*, 9(8), 473-480. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/9/8/473/649303/Studies-in-Hodgkin-s-SyndromeIX-The-Association-of>

13. Hoster, H. A., Meyer, K. F., Johnson, S. E., & Kurtzke, J. F. (1971). Clinical virotherapy: Four historically significant clinical trials. *ScienceDirect*. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(22\)00275-9](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(22)00275-9)
14. ClinicalTrials.gov. (s/f). <https://clinicaltrials.gov/>
15. Ma, R., Li, Z., Chiocca, E. A., Caligiuri, M. A., & Yu, J. (2023). The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends in cancer*, 9(2), 122–139. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.10.003>
16. Blanchette, P., & Teodoro, J. G. (2023). A Renaissance for Oncolytic Adenoviruses?. *Viruses*, 15(2), 358. <https://doi.org/10.3390/v15020358>
17. Macedo, N., Miller, D. M., Haq, R., & Kaufman, H. L. (2020). Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 8(2), e001486. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001486>
18. Alberts, P., Tilgase, A., Rasa, A., Bandere, K., & Venskus, D. (2018). The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rigvir® story. *European Journal of Pharmacology*, 837, 117-126. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.08.042>
19. Babiker, H. M., Riaz, I. B., Husnain, M., & Borad, M. J. (2017). Oncolytic virotherapy including Rigvir and standard therapies in malignant melanoma. *Oncolytic Virotherapy*, 6, 11–18. <https://doi.org/10.2147/OV.S100072>
20. Cheng, P. H., Wechman, S. L., McMasters, K. M., & Zhou, H. S. (2015). Oncolytic Replication of E1b-Deleted Adenoviruses. *Viruses*, 7(11), 5767–5779. <https://doi.org/10.3390/v7112905>
21. Bommareddy, P. K., Patel, A., Hossain, S., & Kaufman, H. L. (2017). Talimogene Laherparepvec (T-VEC) and Other Oncolytic Viruses for the Treatment of Melanoma. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0238-9>
22. Ohnesorge, P. V., Berchtold, S., Beil, J., Haas, S. A., Smirnow, I., Schenk, A., ... & Lauer, U. M. (2022). Efficacy of Oncolytic Herpes Simplex Virus T-VEC Combined with BET Inhibitors as an Innovative Therapy Approach for NUT Carcinoma. *Cancers*, 14(11), 2761. <https://doi.org/10.3390/cancers14112761>
23. Gallardo, J., Pérez-Illana, M., Martín-González, N., & San Martín, C. (2021). Adenovirus Structure: What Is New?. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5240. <https://doi.org/10.3390/ijms22105240>
24. Liang, Y., He, J., & Zhao, Y. (2020). Modification of oncolytic adenovirus and its application in cancer therapy. *Discovery Medicine*, 30(161), 129-144. PMID: 33593481. <https://www.discoverymedicine.com/Yin-Liang/2020/11/oncolytic-adenovirus-in-cancer-therapy/>
25. Watanabe, M., Nishikawaji, Y., Kawakami, H., & Kosai, K. I. (2021). Adenovirus Biology, Recombinant Adenovirus, and Adenovirus Usage in Gene Therapy. *Viruses*, 13(12), 2502. <https://doi.org/10.3390/v13122502>

26. Mantwill, K., Klein, F. G., Wang, D., Hindupur, S. V., Ehrenfeld, M., Holm, P. S., & Nawroth, R. (2021). Concepts in Oncolytic Adenovirus Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10522. <https://doi.org/10.3390/ijms221910522>
27. Cancer Research Institute. (s/f). Oncolytic Virus Therapy. <https://www.cancerresearch.org/es/treatment-types/oncolytic-virus-therapy>
28. Yoon, A. R., Hong, J., Jung, B. K., Ahn, H. M., Zhang, S., & Yun, C. O. (2023). Oncolytic adenovirus as pancreatic cancer-targeted therapy: Where do we go from here? *Cancer Letters*, 579, 216456. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216456>
29. Moaven, O., Mangieri, C. W., Stauffer, J. A., Anastasiadis, P. Z., & Borad, M. J. (2021). Strategies to Develop Potent Oncolytic Viruses and Enhance Their Therapeutic Efficacy. *JCO Precision Oncology*, 5, PO.21.00003. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00003>
30. Kiyokawa, J., & Wakimoto, H. (2019). Preclinical and clinical development of oncolytic adenovirus for the treatment of malignant glioma. *Oncolytic Virotherapy*, 8, 27–37. <https://doi.org/10.2147/OV.S196403>
31. Garcia-Moure, M., Martinez-Velez, N., Gonzalez-Huarriz, M., Marrodán, L., Cascallo, M., Alemany, R., Patiño-García, A., & Alonso, M. M. (2019). The oncolytic adenovirus VCN-01 promotes anti-tumor effect in primitive neuroectodermal tumor models. *Scientific Reports*, 9(1), 14368. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51014-1>
32. King, C. R., Zhang, A., Tessier, T. M., Gameiro, S. F., & Mymryk, J. S. (2018). Hacking the Cell: Network Intrusion and Exploitation by Adenovirus E1A. *mBio*, 9(3), e00390-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00390-18>
33. Sun, N., Zhang, J., Zhang, C., Xie, T., Zhang, Z., Wang, X., Li, W., Zhang, Y., Chen, Z., Zheng, J., Fang, L., & Wang, G. (2023). Inhibition of human adenovirus replication by TRIM35-mediated degradation of E1A. *Journal of Virology*, 97(8), e0070023. <https://doi.org/10.1128/jvi.00700-23>
34. Garcia-Carbonero, R., Bazan-Peregrino, M., Gil-Martín, M., Álvarez, R., Macarulla, T., Riesco-Martinez, M. C., Verdaguer, H., Guillén-Ponce, C., Farrera-Sal, M., Moreno, R., Mato-Berciano, A., Maliandi, M. V., Torres-Manjon, S., Costa, M., Del Pozo, N., Martínez de Villarreal, J., Real, F. X., Vidal, N., Capella, G., Alemany, R., ... Salazar, R. (2022). Phase I, multicenter, open-label study of intravenous VCN-01 oncolytic adenovirus with or without nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 10(3), e003255. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003255>
35. Farrera-Sal, M., Moreno, R., Mato-Berciano, A., Maliandi, M. V., Bazan-Peregrino, M., & Alemany, R. (2021). Hyaluronidase expression within tumors increases virotherapy efficacy and T cell accumulation. *Molecular Therapy Oncolytics*, 22, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.05.009>
36. ClinicalTrials.gov. (s/f). NCT03799744. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03799744>

37. ClinicalTrials.gov. (s/f). NCT03284268.
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284268>
38. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. (s/f). Un virus oncolític pioner al món permet que un nen superi el càncer de retina.
<https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/noticias/virus-oncolitico-pionero-mundo-permite-nino-supere-cancer-retina>
39. ClinicalTrials.gov. (s/f). NCT02045602.
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02045602>
40. ClinicalTrials.gov. (s/f). NCT05057715.
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05057715>
41. Cancer Research UK. (s/f). A study looking at VCN-01 to treat brain tumours.
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-study-looking-at-vcn-01-to-treat-brain-tumours#undefined>
42. Johnson, M. L., Cho, B. C., Luft, A., Alatorre-Alexander, J., Geater, S. L., Laktionov, K., Kim, S. W., Ursol, G., Hussein, M., Lim, F. L., Yang, C. T., Araujo, L. H., Saito, H., Reinmuth, N., Shi, X., Poole, L., Peters, S., Garon, E. B., Mok, T., & POSEIDON investigators (2023). Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *Journal of Clinical Oncology*, 41(6), 1213–1227. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975>
43. Yi, M., Zheng, X., Niu, M., Zhu, S., Ge, H., & Wu, K. (2022). Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Molecular Cancer*, 21*(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01489-2>
44. Shen, X., & Zhao, B. (2018). Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 362, k3529. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3529>
45. Faiena, I., Cummings, A. L., Crosetti, A. M., Pantuck, A. J., Chamie, K., & Drakaki, A. (2018). Durvalumab: an investigational anti-PD-L1 monoclonal antibody for the treatment of urothelial carcinoma. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 209–215. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S141491>
46. Jove, M., Brana, I., Oliva Bernal, M., Blasco, C., Cascallo Piqueras, M., & Mesia Nin, R. (2022). Phase I study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of VCN-01 in combination with durvalumab (MEDI4736) in subjects with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M HNSCC). *Annals of Oncology*, 33(Supplement 7), S1112. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1349>

47. Mato-Berciano, A., Raimondi, G., Maliandi, M. V., Alemany, R., Montoliu, L., & Fillat, C. (2017). A NOTCH-sensitive uPAR-regulated oncolytic adenovirus effectively suppresses pancreatic tumor growth and triggers synergistic anticancer effects with gemcitabine and nab-paclitaxel. *Oncotarget*, 8(14), 22700–22715. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15169>
48. Lv, T., Zhao, Y., Jiang, X., Yuan, H., Wang, H., Cui, X., Xu, J., Zhao, J., & Wang, J. (2021). uPAR: An Essential Factor for Tumor Development. *Journal of Cancer*, 12(23), 7026–7040. <https://doi.org/10.7150/jca.62281>
49. Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., & Chu, Q. (2022). Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 95. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y>
50. Li, X., Yan, X., Wang, Y., Kaur, B., Han, H., & Yu, J. (2023). The Notch signaling pathway: a potential target for cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 16(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01439-z>
51. Brugada-Vilà, P., Cascante, A., Lázaro, M. Á., Castells-Sala, C., Fornaguera, C., Rovira-Rigau, M., Albertazzi, L., Borros, S., & Fillat, C. (2020). Oligopeptide-modified poly(beta-amino ester)s-coated AdNuPARmE1A: Boosting the efficacy of intravenously administered therapeutic adenoviruses. *Theranostics*, 10(6), 2744–2758. <https://doi.org/10.7150/thno.40902>
52. Li, T., Kang, G., Wang, T., & Huang, H. (2018). Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer. *Oncology Letters*, 16(1), 687–702. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8733>