

LOS VIRUS ONCOLÍTICOS EN LA TERAPIA ANTICANCEROSA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso académico 2019-2020

Alumna: Belén García Jiménez

Tutor: D. Luis Félix Rodríguez Domínguez



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Índice

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	3
2. OBJETIVO DEL TRABAJO	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
4.1. VIRUS ONCOLÍTICOS E INMUNIDAD ANTITUMORAL.....	6
4.2. IMPORTANCIA DEL MICROAMBIENTE TUMORAL Y SU MODIFICACIÓN	7
4.3. INMUNOMODULADORES EXPRESADOS POR LOS VIRUS ONCOLÍTICOS	8
4.3.1. Citoquinas	9
4.3.2. Quimioquinas.....	11
4.3.3. Inhibidores de inmunosupresores	12
4.3.4. Antígenos tumorales.....	12
4.3.5. Acopladores biespecíficos de células T (BiTE)	13
4.3.6. Dianas para las células T-CAR	13
4.3.7. Modificadores estromales	13
4.4. VIRUS ONCOLÍTICOS EN COMBINACIÓN CON OTRAS TERAPIAS	14
4.4.1. Virus oncolíticos y quimioterapia.....	14
4.4.2. Virus oncolíticos y radioterapia	15
4.4.3. Virus oncolíticos e inhibidores del punto de control inmunitario	15
5. CONCLUSIONES.....	17
6. BIBLIOGRAFÍA.....	18

Resumen

La posibilidad de emplear los virus como terapia frente al cáncer comenzó a ser considerada a finales del siglo XIX y a lo largo del siglo XX se realizaron los primeros ensayos clínicos que mostraron resultados favorables. El desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, a partir de 1990, permitió modificar el genoma vírico, lo que favoreció el avance de la viroterapia y, en particular, el estudio del empleo de los virus oncolíticos como terapia anticancerosa. Esto ha adquirido mayor relevancia a raíz de la aprobación por la FDA, en el año 2015, del Talimogene Laherparepvec (T-VEC), el primer agente terapéutico anticanceroso basado en un virus oncolítico.

En este trabajo se revisa la bibliografía sobre los aspectos más relevantes relacionados con el uso terapéutico de los virus oncolíticos, tales como su papel como modificadores del microambiente tumoral, y se recopilan las principales aplicaciones terapéuticas de dichos virus estudiadas hasta la actualidad. En particular, se describe la utilización de virus oncolíticos como portadores de transgenes cuyos productos tienen acción inmunomoduladora y su empleo en combinación con terapias convencionales frente al cáncer (quimioterapia, radioterapia e inhibidores del punto de control inmunitario).

Abstract

The possibility of using viruses as cancer therapy began to be considered in the late nineteenth century and throughout the twentieth century the first clinical trials that showed favorable results were carried out. The development of genetic engineering techniques, since 1990, allowed to modify the viral genome, which favored the advancement of virotherapy and, in particular, the study of the use of oncolytic viruses as anticancer therapy. This has become more relevant following the approval by the FDA, in 2015, of Talimogene Laherparepvec (T-VEC), the first anti-cancer therapeutic agent based on an oncolytic virus.

This work reviews the bibliography on the most relevant aspects related to the therapeutic use of oncolytic viruses, such as their role as modifiers of the tumor microenvironment, and compiles the main therapeutic applications of these

viruses studied to date. In particular, the use of oncolytic viruses as carriers of transgenes whose products have immunomodulatory action and their use in combination with conventional cancer therapies (chemotherapy, radiotherapy and immune checkpoint inhibitors) is described.

1. INTRODUCCIÓN

Los virus oncolíticos son virus genéticamente modificados o virus de origen natural que se replican selectivamente en las células cancerosas, produciendo su lisis y propagándose para infectar las células adyacentes, todo ello sin dañar las células normales (1,2). Constituyen una nueva clase de agentes anticancerígenos que puede complementar al tratamiento convencional de esta enfermedad, como la quimioterapia, la radioterapia o los anticuerpos monoclonales (3).

La particularidad que presentan los virus oncolíticos es que poseen mecanismos de acción pleiotrópicos, ya que la inserción de genes en estos virus (y, por tanto, en las células cancerosas que infectan) puede originar la muerte celular por distintos mecanismos en función del gen modificado (2,3). Muchos de estos virus están diseñados para estimular directamente al sistema inmune y favorecer el desarrollo de una inmunidad antitumoral adaptativa mediante la liberación de antígenos tumorales específicos, la cual se produce como consecuencia de la lisis celular producida por los virus oncolíticos (4).

Antecedentes históricos

Desde el siglo XIX se comenzó a pensar en la posibilidad de emplear virus para tratar el cáncer debido a que se documentaron casos de pacientes en los cuales, después de haber adquirido infecciones virales, se observaba regresión tumoral. Por lo general, dichas remisiones eran de corta duración y, además, se producían con mayor frecuencia en pacientes que padecían leucemia o linfoma, es decir, cuyo sistema inmune era deficiente. En 1896, Dock observó que una

paciente con “leucemia mielógena” entró en remisión después de infectarse, presuntamente, por influenza. La publicación de estos primeros informes produjo un gran interés en la terapia viral, lo que condujo a la realización de varios ensayos clínicos a lo largo del siglo XX (en la Tabla 1 se recogen los más relevantes) (5).

Los estudios realizados permitieron apreciar el gran potencial que tenían los virus para ser utilizados en la terapia del cáncer. Sin embargo, era evidente la necesidad de modificarlos para reducir su toxicidad y favorecer el tropismo tumoral. En 1968, se añadieron polinucleótidos al genoma del virus del mosaico del tabaco, dando lugar a la expresión de polilisina. De esta manera, incluso antes de la aparición de la tecnología del ADN recombinante, se demostró que era posible llevar a cabo modificaciones en la información genética de los virus (5).

Hubo que esperar hasta la década de 1990 para que la ingeniería genética se convirtiese en una herramienta que proporcionara avances científicos en el campo de la viroterapia. En este aspecto, tuvo gran relevancia un trabajo en el que se demostró que el virus del herpes simple (VHS) podría emplearse en el tratamiento del glioma. Se llevó a cabo la eliminación del gen de la timidina quinasa en el genoma del VHS y se observó que el virus modificado se replicaba exclusivamente en células en división; se realizó la inoculación intracerebral del virus modificado en ratones, lo que tuvo como resultado la eliminación completa de los tumores (4,5).

Gracias al desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, en las últimas décadas se ha avanzado mucho en el campo de la viroterapia y se han estudiado virus de diversas familias para llevar a cabo terapias contra el cáncer.

Tabla 1. Viroterapia clínica: ensayos clínicos históricamente significativos (5).

Año	Virus utilizado	Enfermedad tratada	Resultados y observaciones
1949	Virus de la hepatitis B	Enfermedad de Hodgkin	Algunos pacientes experimentaron una breve remisión después de contraer el virus.
1952	Virus del Nilo Occidental	Enfermedad neoplásica avanzada resistente (más de 150 ensayos)	En gran parte de los pacientes se observó viremia y replicación intratumoral del virus, pero en la mayoría de los casos no se produjo remisión tumoral.
1956	Virus adenoideo-faríngeo-conjuntival	Carcinoma epidermoide avanzado de cuello uterino	Se produjo necrosis localizada del tejido canceroso en la mayoría de pacientes. Sin embargo, se redujo la respuesta al tratamiento debido a anticuerpos anti-adenovirus preexistentes.
1960	Virus de la peste aviar	Sarcoma y tumores de epiteloma de ratón	Provocó reducción del tamaño tumoral en algunos casos y remisión transitoria en otros, pero alcanzó rápidamente el cerebro en ratones con epiteloma, originando su muerte.
1974	Virus de las paperas (no atenuado)	Melanoma metastásico resistente a otros tratamientos (18 tipos de tumores)	Se apreció una aparente regresión del tumor en los primeros días después de la primera administración. Posteriormente, la respuesta inmunitaria del paciente detuvo la propagación del virus. Además, en varios casos se observó aumento de la inmunidad antitumoral.

2. OBJETIVO DEL TRABAJO

Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica del estado actual de la terapia anticancerosa con virus oncolíticos, poniendo especial atención en los resultados obtenidos, para tratar de concluir si esta forma de viroterapia puede llegar a ser una alternativa terapéutica de amplio uso frente a los tratamientos convencionales contra el cáncer (quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando el buscador PuntoQ de la Biblioteca de la Universidad de La Laguna, empleando las palabras clave detalladas al final de este apartado. La principal base de datos consultada ha sido PubMed, del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI).

En la selección de los artículos utilizados exclusivamente para la elaboración del apartado “Resultados y discusión”, se restringió la búsqueda a fechas de publicación correspondientes a los últimos 5 años, dando prioridad a los artículos publicados más recientemente.

Palabras clave: virotherapy, oncolytic virus, cancer immunotherapy, tumor microenvironment.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Virus oncolíticos e inmunidad antitumoral

Las terapias anticancerosas con virus se pueden clasificar en vacunas contra el cáncer y viroterapias oncolíticas. Las vacunas codifican y expresan antígenos o epítomos tumorales específicos, mientras que la viroterapia oncolítica no codifica antígenos tumorales exógenos, sino que su mecanismo de acción consiste en lisar las células tumorales para liberar antígenos endógenos. Las denominadas “vacunas oncolíticas” constituyen una estrategia híbrida, en la cual un vector oncolítico codifica un antígeno o neoepítomo tumoral (4).

Los virus oncolíticos (VO) utilizados en estas terapias pueden ser replicantes o no replicantes. Los virus replicantes tienen la capacidad de propagarse desde la célula inicialmente infectada a las células adyacentes, lo cual amplifica el efecto oncolítico. Además, la liberación de antígenos tumorales que se produce debido a la lisis celular tumoral da lugar a respuestas inmunitarias antitumorales en el paciente. Los virus no replicantes se utilizan mayormente como vectores para administrar genes con diversas funciones, dentro de los que se incluyen genes suicidas citotóxicos, supresores de tumores, que permitan la sensibilización a la quimioterapia, que codifiquen enzimas capaces de convertir un fármaco inactivo en su forma activa, etc. (2, 4).

Debido a su mecanismo de acción, los VO inducen tanto inmunidad antiviral como inmunidad antitumoral. El desarrollo de inmunidad antitumoral es la finalidad de la inmunoterapia contra el cáncer. Sin embargo, la respuesta inmune antiviral restringe la replicación de los VO y, por tanto, su propagación, de manera que reduce la eficacia de la terapia oncolítica (6).

4.2. Importancia del microambiente tumoral y su modificación

El objetivo de la inmunoterapia contra el cáncer es mejorar el reconocimiento de las células cancerosas y su eliminación por parte del sistema inmune (SI) del paciente (6). En este aspecto, el microambiente tumoral (MAT) es un factor determinante del pronóstico de la enfermedad y del éxito terapéutico (7).

El MAT, o ecosistema tumoral, está formado por diversas poblaciones celulares (células cancerosas, células endoteliales vasculares, fibroblastos asociados al cáncer y células inmunes, como células T, células dendríticas o células natural-killer) y una matriz extracelular que las une. Las interacciones entre los diversos tipos celulares que conforman el MAT promueven el crecimiento, la proliferación y la invasión tumoral. Además, el reclutamiento de células inmunosupresoras y otros componentes del MAT permite al tumor evadir la respuesta inmune antitumoral del huésped (7). Curiosamente, algunas de las mutaciones que permiten a las células cancerosas evadir la respuesta inmune son las que, en ocasiones, favorecen que los virus oncolíticos (VO) puedan infectar de forma preferente dichas células (8).

Debido a que los tumores presentan heterogeneidad en cuanto a la composición de su MAT, pueden existir diferencias en un mismo paciente y entre distintos pacientes (7). Teniendo en cuenta los fenotipos inmunes del MAT, los tumores se pueden clasificar en inmunológicamente “fríos” o inmunológicamente “calientes”.

Se conoce como tumores inmunológicamente “fríos” a aquellos que presentan bajos niveles de antígenos tumorales, poca cantidad de células T que reconozcan dichos antígenos, bajos niveles de células T-CD8⁺, altos niveles de células inmunosupresoras y/o citoquinas. Por el contrario, los tumores inmunológicamente “calientes” contienen altos niveles de antígenos tumorales, células T efectoras y bajos niveles de células inmunes supresoras y/o citoquinas (6,8); estas características hacen que este tipo de tumores tengan más probabilidades de responder a los enfoques inmunoterapéuticos (6).

Los VO tienen un gran potencial terapéutico, ya que facilitan la conversión de tumores inmunológicamente inertes (“fríos”) en altamente inmunorreactivos (“calientes”) (7). Este hecho se debe a que los VO producen la lisis directa de las células tumorales, así como de otros componentes del MAT, dando lugar a la liberación de antígenos derivados de tumores y patrones moleculares asociados al daño, mediante el proceso denominado “muerte celular inmunogénica” (7,9). Dichas moléculas liberadas producirán la inducción de la respuesta inmune y, con ello, movilización de los componentes del SI al ambiente tumoral, de forma que contribuyen a la destrucción de las células tumorales (9).

De esta manera, la terapia con VO induce vacunación *in situ*, dando lugar a respuestas inmunitarias antitumorales específicas, es decir, favorece el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa frente al tumor (7,10).

4.3. Inmunomoduladores expresados por los virus oncolíticos

Los VO han sido utilizados, además, como vectores de genes que codifican inmunomoduladores cuya función es modificar la inmunosupresión del MAT y mejorar la respuesta inmune antitumoral (8,9).

Entre esos inmunomoduladores se encuentran los siguientes:

4.3.1. Citoquinas

Muchas citoquinas, como el GM-CSF, IL-2, IL-12, IL-15, INF- α , INF- β o INF- γ , han demostrado propiedades antitumorales en estudios preclínicos. La expresión de citoquinas dentro del MAT aumenta su eficacia antitumoral, por lo que en múltiples investigaciones se han utilizado genes codificadores de citoquinas para ser administrados mediante los VO (8). Los ejemplos más relevantes se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Citoquinas administradas utilizando como vector un virus oncolítico (8, 11).

Citoquina	Función	VO utilizados	Resultados
GM-CSF	Reclutamiento y activación de las células presentadoras de antígenos (CPA)	T-VEC (VHS-1)	Eficacia en el melanoma avanzado como terapia única o combinada. Efectos adversos tolerables.
		Pexa-Vec (Vaccinia virus)	Ensayos de fase I y II completados con éxito en diferentes tipos de neoplasias.
		Adenovirus	Ensayos clínicos de fase I: seguros y con modesta eficacia antitumoral.
IL-2	Induce la activación y proliferación de células T	Vaccinia virus (VACV)	Tratamiento de diferentes modelos de tumor murino: eficacia y sin efectos secundarios.

Tabla 2. Citoquinas administradas utilizando como vector un virus oncolítico (8, 11).
(Continuación)

Citoquina	Función	VO utilizados	Resultados
IL-12	Activación de células T y NK. Actividad antiangiogénica que afecta negativamente a los tumores.	VHS-1	Mejor supervivencia en comparación con HSV-1 que no presente transgén de IL-12.
		Vaccinia virus (VACV)	Conversión de tumor inmunológicamente “frio” en “caliente” y aumento de la supervivencia en tumores de colon singénicos. Combinado con inhibidor de PD-1: regresión tumoral completa.
		Adenovirus, Virus de la estomatitis vesicular (VSV), Virus Semliki Forest	Mejor eficacia en comparación con sus respectivas formas no modificadas.
IL-15	Proliferación, activación y supervivencia de células T CD8 ⁺ , células NK y células dendríticas	Vaccinia virus (VACV)	Fuerte inmunidad antitumoral. Los beneficios terapéuticos en tumores murinos aumentan en combinación con bloqueo PD-1.

Tabla 2. Citoquinas administradas utilizando como vector un virus oncolítico (8, 11).
(Continuación)

Citoquina	Función	VO utilizados	Resultados
Interferones tipo I (INF-α, INF-β)	Potencial antitumoral: maduración de células dendríticas y células T citotóxicas	Adenovirus (INF- α)	En combinación con radiación: modesto aumento de eficacia antitumoral en cáncer pancreático (murino).
		VACV, VSV, Virus Enfermedad de Newcastle (NDV) y sarampión (INF- β)	Cierto grado de mejora en la eficacia antitumoral.
Interferones tipo II (INF-γ)	Efecto antitumoral: Inhibición de proliferación de células tumorales e inducción de apoptosis; inhibición de la angiogénesis; inducción de inmunidad innata y adaptativa contra el cáncer	VSV oncolítico	Efecto antitumoral en múltiples modelos de tumor murino. En comparación con su forma no modificada, produce mayor activación de células dendríticas y niveles más elevados de citoquinas proinflamatorias.

4.3.2. Quimioquinas

Con el objetivo de aumentar la presencia de células inmunes efectoras en el MAT, se ha estudiado la expresión de quimioatrayentes, como las quimioquinas, utilizando como vectores los VO. Un ensayo realizado utilizando un VACV portador de la quimioquina CXCL11 en un modelo de mesotelioma murino demostró que, utilizando este virus modificado, se conseguía atraer un mayor número de células T CD8⁺ específicas del tumor en comparación con el virus sin modificar (8).

4.3.3. Inhibidores de inmunosupresores

Como se mencionó anteriormente, los tumores son capaces de activar gran cantidad de mecanismos inmunosupresores. Por ello, también se han estudiado estrategias para utilizar los VO para superar dichos factores inmunosupresores, dentro de los cuales destacan como los más potentes el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la prostaglandina E2 (PGE2), por lo que se han diseñado VO que codifican proteínas que pueden inhibir específicamente estos factores.

Un ejemplo es la utilización de un adenovirus oncolítico que codifica un receptor soluble para TGF- β que lo atrapa y anula su función inmunosupresora. Para inhibir la acción mediada por la PGE2, se ha estudiado un VACV con la enzima hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, que inactiva la PGE2; este virus fue capaz de superar la inmunosupresión y aumentar la presencia de células T efectoras en el tumor; además, sensibilizó tumores previamente resistentes a los inhibidores del punto de control inmunitario (8).

4.3.4. Antígenos tumorales

Existen algunos tumores que tienen baja carga de mutación, como ocurre en el cáncer de ovario, por lo que no tienen niveles adecuados de antígenos que permitan a las células T CD8⁺ reconocerlos y eliminarlos. Los VO que contienen antígenos tumorales constituyen una herramienta para solucionar este problema (8).

En un estudio realizado recientemente se utilizó un virus Maraba que codifica la ovoalbúmina como antígeno tumoral, para tratar un modelo de tumor ovárico murino diseñado para expresar esta proteína. Se observó un aumento de células T-CD8⁺ específicas del tumor en el MAT, dando como resultado una mejoría en la inmunidad antitumoral (8, 12).

4.3.5. Acopladores biespecíficos de células T (BiTE)

Los BiTE son anticuerpos monoclonales biespecíficos que se unen simultáneamente a activadores de las células T (que se encuentran en la superficie de las células T) y a un antígeno específico de tumor en la superficie de las células cancerosas, facilitando la lisis de las células malignas (8, 9). Se ha investigado el potencial que podría tener codificar un BiTE en un VO.

Se ha diseñado un virus Vaccinia oncolítico que codifica un BiTE que se une simultáneamente a CD3 y al antígeno de superficie EphA-2 que se encuentra en las células tumorales. Como resultado, se produce una infección restringida al tumor, secreción localizada de BiTE y muerte de células tumorales no infectadas mediada por células T (8, 9).

4.3.6. Dianas para las células T-CAR

Las células T-CAR son células T modificadas genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR) que se dirigen específicamente a células cancerosas (9). La terapia con células T-CAR tiene eficacia reducida en tumores sólidos, debido a la falta de expresión de antígenos en las células tumorales (8). Utilizando VO podría ser posible expresar selectivamente antígenos en las células cancerosas y, posteriormente, administrar las células T-CAR dirigidas contra ese antígeno. De hecho, se ha demostrado que la combinación de T-CAR dirigida a CD-19 con un VO que codifica CD-19 produce una mejoría en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia de los ratones tratados (8).

4.3.7. Modificadores estromales

La capacidad de propagación de los VO en el interior de los tumores está limitada debido a los componentes del estroma, dentro de los cuales destacan el colágeno y el ácido hialurónico. Este hecho condujo a la idea de que la eficacia terapéutica de los VO se podría mejorar si contuviesen genes cuyos productos destruyan los componentes estromales. Se ha visto que un VO dotado de la enzima hialuronidasa obtuvo una mejor diseminación intratumoral en un modelo de melanoma en xenoinjerto en ratones (8).

4.4. Virus oncolíticos en combinación con otras terapias

Los VO administrados como monoterapia tienen eficacia limitada. Se puede optimizar su potencial oncolítico e inmunoterapéutico utilizándolos de forma conjunta con fármacos antineoplásicos e inmunoterapéuticos (9, 13, 14).

4.4.1. Virus oncolíticos y quimioterapia

Algunos VO han sido utilizados como portadores de genes que expresan enzimas convertidoras de profármacos, de manera que las formas activas de los fármacos se generen selectivamente en el interior de las células infectadas por los virus, provocando así la muerte de las células cancerosas (13).

Dentro de las enzimas utilizadas con esta finalidad se encuentran: la timidina quinasa del virus herpes simple (TK), que convierte el ganciclovir (GCV) en trifosfato de ganciclovir (GCV-TP); la citosina desaminasa (CD), que convierte a 5-fluorocitosina (5-FC) en 5-fluorouracilo (5-FU); y la purina nucleósido fosforilasa (PNP), que convierte el fosfato de fludarabina en 2-fluoroadenina. Los fármacos obtenidos son análogos de nucleósidos que actúan como antimetabolitos, inhibiendo la síntesis de ADN que tiene lugar durante la división activa de las células tumorales o estimulando la apoptosis de las mismas (13).

En un ensayo realizado recientemente, se combinó 5-FC con una cepa atenuada del virus Vaccinia, la cual se modificó para portar la información genética necesaria para codificar la enzima CD de levadura. Esta combinación se utilizó para tratar cáncer colorrectal en ratones y, como resultado, se produjo una mejoría en la eficacia antitumoral, ya que el efecto oncolítico aumentó de forma significativa en comparación con ambas terapias utilizadas de forma individual; además, la progresión tumoral se redujo de forma más efectiva y se observó una prolongación de la supervivencia de los animales tratados (15).

4.4.2. Virus oncolíticos y radioterapia

El simportador sodio/yodo (NIS) es una glucoproteína transmembrana que transporta activamente iones sodio y yoduro, a través de la membrana plasmática, hacia el citoplasma de las células foliculares de la glándula tiroides. La presencia de NIS se aprovecha para tratar el cáncer de tiroides a través de la administración sistémica de yodo radiactivo (radioyodo) (16). Sin embargo, el cáncer anaplásico de tiroides es resistente a la terapia con yodo radiactivo, debido a la pérdida de expresión de NIS (17).

Para favorecer la susceptibilidad de las células tumorales tiroideas a la terapia con radioyodo, se ha estudiado la utilización de la cepa atenuada Edmonton del virus del sarampión (MVE_{Edm}) modificada para portar el gen del NIS; este virus modificado se denomina MV-NIS (14). La combinación de MV-NIS y yodo radiactivo permitiría superar las resistencias al tratamiento con radioyodo y la destrucción de las células cancerosas (17).

La eficacia de MV-NIS se debe a que la expresión de NIS facilita la entrada de radioisótopos, como ¹³¹I, induciendo daño por radiación específicamente dentro del MAT. En modelos de mieloma múltiple in vivo, dosis bajas de MV-NIS seguidas de ¹³¹I, dieron lugar a la erradicación de las células cancerosas infectadas (18).

4.4.3. Virus oncolíticos e inhibidores del punto de control inmunitario

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) son dos receptores que se expresan en la superficie de las células T citotóxicas y actúan como puntos de control inmunitario, proporcionando al SI la capacidad de atacar selectivamente células anómalas. Las células tumorales expresan reguladores del punto de control inmunitario en sus membranas, que actúan como ligandos, uniéndose a CTLA-4 y PD-1, inhibiendo el reconocimiento de las células T y la presentación de antígenos tumorales (9, 19). Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) son anticuerpos monoclonales que evitan la unión de dichos receptores y sus

ligandos, impidiendo así la inactivación de las células T por parte de las células tumorales (9).

La terapia combinada de VO e ICI permitiría modificar la inmunosupresión existente en el MAT y bloquear los puntos de control inmunitario, mejorando la inmunidad antitumoral y el efecto oncolítico (7, 14, 19, 20). Ejemplo de ello es la combinación de ICI con T-VEC.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) es un virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) genéticamente modificado. Ha sido la primera terapia basada en VO aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU. (FDA), en 2015, para el tratamiento intralesional del melanoma avanzado (11, 21). Dentro de las modificaciones genéticas realizadas, se encuentra la inserción del gen que codifica el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Por tanto, al replicarse el virus, se sintetiza GM-CSF, que se libera al producirse la lisis de las células cancerosas infectadas, dando lugar a la atracción de células dendríticas, las cuales presentan los antígenos tumorales a las células T. Debido a ello, T-VEC puede mejorar la eficiencia de los ICI, ya que favorece la creación de un MAT inmunogénico (21).

Se han realizado estudios que evalúan la eficacia de la combinación de T-VEC con ICI en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado. Dos ejemplos relevantes son los siguientes:

- Estudio aleatorizado de fase II en el que se administraron T-VEC e Ipilimumab (anti-CTLA-4). Se observó que la combinación de ambas terapias presenta mayor actividad antitumoral que T-VEC e ipilimumab administrados en monoterapia. Además, se redujo la carga tumoral tanto en la lesión en la que fue inyectado el tratamiento como en las lesiones en las cuales no se llevó a cabo la administración, lo que sugiere un efecto antitumoral sistémico inducido por la terapia combinada (7, 9, 11).
- Estudio de fase Ib de la administración de T-VEC y pembrolizumab (anti-PD-1). Se produjo un incremento en el efecto de pembrolizumab, con aumento de los niveles de células T-CD8⁺ basales y expresión de interferón γ . La combinación fue bien tolerada e indujo respuestas duraderas en la mayoría de los pacientes (7, 11, 21).

5. CONCLUSIONES

De los resultados descritos en el apartado anterior es posible obtener las siguientes conclusiones:

1. Debido a su mecanismo de acción, los virus oncolíticos permiten superar la inmunosupresión existente en el microambiente tumoral, haciendo que los tumores se vuelvan más inmunorreactivos. Gracias a ello, se favorece el desarrollo de respuestas inmunes adaptativas frente a los tumores.

2. Los virus oncolíticos constituyen una herramienta muy versátil, puesto que su genoma puede ser modificado, permitiendo que puedan ser utilizados como vehículos de diversos transgenes. La mayoría de los transgenes utilizados tienen función inmunoestimuladora, ya que pueden expresar diversos inmunomoduladores, favoreciendo la acción del sistema inmune frente a las células cancerosas. Además, los virus oncolíticos también pueden codificar antígenos tumorales, que funcionan como vacunas *in situ*, y modificadores estromales, que favorecen la capacidad de propagación del virus dentro del tumor.

3. El efecto oncolítico se ve potenciado cuando se administran de forma conjunta los virus con otras terapias frente al cáncer, como radioterapia, quimioterapia o inhibidores del punto de control inmunitario. Se han estudiado terapias combinadas para tratar diversos tipos de cáncer y los resultados obtenidos muestran una mejoría en la eficacia antitumoral en comparación con la administración de las terapias de forma individual.

4. Los virus oncolíticos constituyen, por tanto, una herramienta prometedora para la lucha frente al cáncer. Potencialmente, podrían convertirse en una alternativa a las terapias convencionales. Sin embargo, hasta la actualidad, los mejores resultados se han obtenido utilizándolos de forma combinada con otras terapias.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* [Internet] 2016 [citado 24 de mayo de 2020]; 107(10):1373-1379.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084676/>

2. Tedcastle A, Cawood R, Di Y, Fisher KD, Seymour LW. Virotherapy – cancer targeted pharmacology. *Drug Discovery Today* [Internet] 2012 [citado 24 de mayo de 2020]; 17(5-6):215-220.

Disponible en: [https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S1359644611004387](https://www.sciencedirect.com/accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S1359644611004387)

3. Ungerechts G, Bossow S, Leuchs B, Holm PS, Rommelaere J, Coffey M, et al. Moving oncolytic viruses into the clinic: clinical-grade production, purification, and characterization of diverse oncolytic viruses. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet] 2016 [citado 24 de mayo de 2020]; 3:16018.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822647/>

4. Forbes NS, Coffin RS, Deng L, Evgin L, Fiering S, Giacalone M, Gravekamp C, Gulley JL, Gunn H, Hoffman RM, Kaur B, Liu K, Lyerly HK, Marciscano AE, Moradian E, Ruppel S, Saltzman DA, Tattersall PJ, Thorne S, Vile RG, Zhang HH, Zhou S, McFadden G. White paper on microbial anti-cancer therapy and prevention. *J Immunother Cancer* [Internet] 2018 [citado 24 de mayo de 2020]; 6(1):78.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091193/>

5. Kelly E, Russell SJ. History of Oncolytic Viruses: Genesis to Genetic Engineering. *Molecular Therapy* [Internet] 2007 [citado 24 de mayo de 2020]; 15(4):651-9.

Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S1525001616313314>

6. Gujar S, Pol JG, Kim Y, Lee PW, Kroemer G. Antitumor Benefits of Antiviral Immunity: An Underappreciated Aspect of Oncolytic Virotherapies. Trends in Immunology [Internet] 2018 [citado 16 de julio de 2020]; 39(3):209-221.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S1471490617302284>

7. Achard C, Surendran A, Wedge M-E, Ungerechts G, Bell J, Ilkow CS. Lighting a Fire in the Tumor Microenvironment Using Oncolytic Immunotherapy. EBioMedicine [Internet] 2018 [citado 16 de julio de 2020]; 31:17-24.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013846/>

8. Chaurasiya S, Fong Y, Warner SG. Optimizing Oncolytic Viral Design to Enhance Antitumor Efficacy: Progress and Challenges. Cancers [Internet] 2020 [citado 16 de julio de 2020]; 12(6):1699.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352900/>

9. Terrível M, Gromicho C, Matos AM. Oncolytic viruses: what to expect from their use in cancer treatment. Microbiology and Immunology [Internet] 2019 [citado 16 de julio de 2020]; 64(7):477-92.

Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.accedys2.bbtck.ull.es/doi/abs/10.1111/1348-0421.12753>

10. Jayawardena N, Poirier JT, Burga LN, Bostina M. Virus–Receptor Interactions and Virus Neutralization: Insights for Oncolytic Virus Development. Oncolytic Virother [Internet] 2020 [citado 16 de julio de 2020]; 9:1-15.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064293/>

11. Hartz K, Khosravi H, Lin JY, Menge T, Nambudiri VE. Review of talimogene laherparepvec: A first-in-class oncolytic viral treatment of advanced melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology [Internet] 2020 [citado 16 de julio de 2020]; 83(1):189-196.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S0190962220301237>

12. McGray AJR, Huang RY, Battaglia S, Eppolito C, Miliotto A, Stephenson KB, Lugade AA, Webster G, Lichty BD, Seshadri M, Kozbor D, Odunsi K. Oncolytic Maraba virus armed with tumor antigen boosts vaccine priming and reveals diverse therapeutic response patterns when combined with checkpoint blockade in ovarian cancer. *J Immunother Cancer* [Internet] 2019 [citado 16 de julio de 2020]; 7(1): 189.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/accidys2.bbt.k.ull.es/pmc/articles/PMC6637574/>

13. Lin C-Z, Xiang G-L, Zhu X-H, Xiu L-L, Sun J-X, Zhang X-Y. Advances in the mechanisms of action of cancer-targeting oncolytic viruses. *Oncol Lett* [Internet] 2018 [citado 23 de julio de 2020]; 15(4):4053-60.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835897/>

14. Malfitano AM, Di Somma S, Prevete N, Portella G. Virotherapy as a Potential Therapeutic Approach for the Treatment of Aggressive Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet] 2019 [citado 23 de julio de 2020];11(10): 1532.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826611/>

15. Ding Y, Fan J, Deng L, Huang B, Zhou B. Antitumor efficacy of cytosine deaminase-armed vaccinia virus plus 5-fluorocytosine in colorectal cancers. *Cancer Cell Int* [Internet] 2020 [citado 23 de julio de 2020]; 20: 243.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296660/>

16. Tutter M, Schug C, Schmohl KA, Urnauer S, Schwenk N, Petrini M, Lokerse WJM, Zach C, Ziegler S, Bartenstein P, Weber WA, Wagner E, Lindner LH, Nelson PJ, Spitzweg C. Effective control of tumor growth through spatial and temporal control of theranostic sodium iodide symporter (*NIS*) gene expression using a heat-inducible gene promoter in engineered mesenchymal stem cells. *Theranostics* [Internet] 2020 [citado 23 de julio de 2020]; 10(10):4490-4506.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150485/>

17. Keshavarz M, Sabbaghi A, Miri SM, Rezaeyan A, Arjeini Y, Ghaemi A. Virotheranostics, a double-barreled viral gun pointed toward cancer; ready to shoot? *Cancer Cell Int* [Internet] 2020 [citado 23 de julio de 2020]; 20:131.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178751/>
18. Aref S, Bailey K, Fielding A. Measles to the Rescue: A Review of Oncolytic Measles Virus. *Viruses* [Internet] 2016 [citado 23 de julio de 2020]; 8(10): 294.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086626/>
19. Yoo SY, Badrinath N, Jeong S-N, Woo HY, Heo J. Overcoming Tumor Resistance to Oncolytic vaccinia Virus with Anti-PD-1-Based Combination Therapy by Inducing Antitumor Immunity in the Tumor Microenvironment. *Vaccines* [Internet] 2020 [citado 23 de julio de 2020]; 8(2):321.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350271/>
20. Li L, Liu S, Han D, Tang B, Ma J. Delivery and Biosafety of Oncolytic Virotherapy. *Front Oncol* [Internet] 2020 [citado 23 de julio de 2020]; 10: 475.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176816/>
21. Gellrich FF, Schmitz M, Beissert S, Meier F. Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma—An Update. *Journal of Clinical Medicine* [Internet] 2020 [citado 23 de julio de 2020]; 9(1):223.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019511/>