



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Oncoterapia viral en la leucemia**

César Alonso Verdeja-Robles y Jearim Danahé Rodríguez-Álvarez

Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Pue., México.

Recibido el 23 de mayo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
 Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

**PALABRAS CLAVE**

Oncoterapia viral;  
 Virus oncolítico;  
 Leucemia;  
 Terapia génica;  
 Terapia oncológica

**KEY WORDS**

Viral oncotherapy;  
 Oncolytic virus;  
 Leukemia;  
 Gene therapy;  
 Oncological therapy

**Resumen** La oncoterapia viral es un tratamiento reemergente en la actualidad. Se define como el tratamiento que usa virus oncolíticos para la eliminación del cáncer. El virus oncolítico infecta y daña el tejido canceroso sin generar daño al tejido normal. Cada virus tiene afinidad por un tipo de tejido diferente dependiendo de qué enfermedad causan estos virus normalmente. Por esto debemos saber elegir qué virus se va a usar en cada tipo de cáncer. El reovirus es el virus oncolítico más estudiado y en el caso de la leucemia, el de elección ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Viral oncotherapy is currently a re-emerging treatment. Is defined as the treatment that uses oncolytic viruses for cancer elimination. The oncolytic virus infects and damages the cancerous tissue without generate damage to the normal tissue. Each virus has an affinity for different types of tissue depending on the disease that causes these viruses normally. This is why we must know which virus is going to be used in each type of cancer. Reovirus is the most studied oncolytic virus and in the case of leukemia, the one of choice.

**INTRODUCCIÓN**

La oncoterapia viral es todo aquel tratamiento que usa un virus oncolítico para tratar el cáncer. Un virus oncolítico es aquel virus que se replica selectivamente en las células tumorales destruyéndolas en el proceso de crear miles de nuevos viriones que son liberados al tejido tumoral circundante y la vasculatura<sup>1</sup>.

El interés por la utilización de los virus como agentes oncolíticos comenzó a principios del siglo XX cuando se comenzó a asociar la infección con virus comunes a la remisión

espontánea de un tumor. El primer reporte de viroterapia oncolítica se presentó en la década de 1950, con el uso de un virus llamado Bunyamwera, del Nilo Occidental y del bosque de Semliki<sup>2</sup>. Sin embargo, cuando se comenzaron a emplear la quimioterapia y la radioterapia, la oncoterapia viral pasó a un segundo plano, hasta la década de 1990, cuando grupos de científicos empezaron a usar virus específicamente modificados. Esta etapa fue iniciada por Bob Martuza, et al., en Boston, usando una forma modificada de herpesvirus de tipo 1 (HSV1) (G207, ICP34.5 e ICP6 inactivado con la inserción del gen *lacZ*<sup>3</sup>), que tenía propiedades replicativas selecti-

\*E-mail para correspondencia: [cesaralonso.verdeja@upaep.edu.mx](mailto:cesaralonso.verdeja@upaep.edu.mx) (C.A. Verdeja-Robles).

vas, y por Frank McCormick, de Onyx Pharmaceuticals, que usó un *off the shelf* adenovirus mutante (con delección de los genes *dl1520*; *E1a 55K*) en el cual se nota una selectividad replicativa para las células con deficiencia de p53<sup>4</sup>. Con estos virus se comenzó a descubrir la verdadera utilidad de los virus oncolíticos.

Como era de esperarse, como en cualquier tratamiento nuevo contra el cáncer, especialmente en uno con un potencial de patogenicidad tal que no se podía predecir el comportamiento del virus en los pacientes, el inicio fue más que cuidadoso. Todos los avances comenzaron con estudios en trabajos preclínicos, principalmente en primates no humanos, con dosis muy bajas y con virus altamente atenuados, por lo que estaban muy lejos de tener la potencia necesaria para poder matar una célula cancerígena<sup>5</sup>. Por lo tanto, se debe tener en mente que el inicio fue muy lento debido al uso de microorganismos vivos genéticamente modificados, a la potencial patogenicidad de esta terapia y a todas las consideraciones que se deben tomar en cuenta para no transgredir la integridad del humano.

Posteriormente se fue demostrando la seguridad del uso de los virus como terapia, y el paso siguiente era demostrar su efectividad oncolítica; se pueden citar algunos estudios: en el primero se usó una versión primitiva del HSV (G207, 1716), el cual se depositaba o infiltraba en la base sobre la que descansaba el tumor, después de su resección. Una pequeña parte de los pacientes sobrevivió a largo plazo<sup>6,7</sup>. Otro estudio empleó un virus llamado Onyx-015, el cual fue probado ante varios tipos de cáncer, normalmente inyectado directamente en el tumor o en combinación con otras terapias y en ocasiones por vía intravenosa (i.v.) de manera sistémica o en administración directa sobre la arteria hepática para terapia dirigida al hígado<sup>8</sup>. El HSV (NV1020) también se utilizó de la misma manera<sup>9</sup>. Cuando el Onyx-015 se inyectaba directamente en el tumor de manera continua y en altas dosis, a veces se veía una retracción del tumor, pero la evidencia era limitada. Posteriormente se siguieron haciendo pruebas con virus que se replicaban en humanos y virus que no se replicaban en humanos, demostrando un muy atractivo perfil de seguridad por parte de estos agentes, como el reovirus, pero la evidencia de su utilidad clínica era muy limitada<sup>5</sup>. Todas estas investigaciones generaron un gran interés en nuevos grupos de científicos, quienes se centraron en desarrollar terapias con mayor efectividad.

Para que el campo de la viroterapia oncolítica siguiera progresando, se necesitaban agentes más potentes que pudieran usarse en cualquier etapa y tipo histológico de cáncer. De esta forma, los científicos entraron en una era de «diseño racional», en que los virus eran desarrollados «desde abajo hacia arriba», por lo que la modificación del virus se dividió en etapas, las cuales tenían como propósito saber su grado de infectividad, patogenicidad, selectividad a células blanco y poder oncolítico.

## ¿CÓMO FUNCIONA UN VIRUS ONCOLÍTICO?

Un virus oncolítico es aquél que infecta y daña el tejido canceroso sin generar daño en el tejido normal. Cada virus tiene afinidad por un tipo diferente de tejido dependiendo de qué enfermedad causen esos virus normalmente. Por ejemplo, el virus de la rabia tiene afinidad por el tejido neuronal; el

virus de la hepatitis B, por el tejido hepático; el VIH, por los linfocitos T cooperadores, y el virus de la influenza, por el tejido de la vía aérea. La mayoría de los virus naturalmente tienen una afinidad mayor por las células tumorales que por las células sanas del cuerpo. Un virus oncolítico puede destruir células cancerígenas de diferentes formas, ya sea por citotoxicidad mediada por el virus o despertando citotoxicidad mediada por el sistema inmune<sup>10</sup>.

## ADMINISTRACIÓN EFECTIVA DE LA TERAPIA

Existen varias vías de administración de la oncoterapia viral, una de las cuales es la intratumoral, lo que significa que el virus se administra directamente al tejido cancerígeno; por otro lado, tenemos la administración sistémica, en que el virus se administra normalmente de manera i.v., y resulta muy útil para cánceres metastásicos. Un punto importante a mencionar en este tipo de administración del virus es que se tienen que superar diferentes barreras de defensa naturales que el organismo posee, tales como el secuestro del virus en el hígado y el bazo, o la neutralización por los factores de suero; además de todo esto, el virus necesita generar afinidad por el endotelio vascular intratumoral para aumentar su permeabilidad. Por lo tanto, para evitar algunas de estas barreras se busca esconder los virus oncolíticos dentro de células acarreadoras. Se han encontrado dos acercamientos demostrados en estudios preclínicos: introduciendo células tumorales *ex vivo* que han sido infectadas con virus oncolíticos previamente<sup>11</sup> o usando células primarias normales que llegan al lecho tumoral<sup>12</sup> para así obtener el efecto sistémico deseado.

## ESPARCIMIENTO DEL VIRUS INTRATUMORAL

Las células de los mamíferos han evolucionado para resistir las infecciones virales. Una infección típica consiste en ataques contra las defensas celulares por parte de productos del gen viral (proteínas de virulencia) y paradas defensivas por el anfitrión de la célula a través de la elaboración de proteínas antivirales; además, el virus debe generar contraataques para perseguir su objetivo de infectar<sup>13</sup>. Los virus oncolíticos se desarrollan para ser inofensivos ante tejidos normales por medio de la mutación o delección del virus. Entonces el virus oncolítico, al entrar en un tejido normal, despierta la respuesta inmune antiviral celular, y este virus oncolítico no puede responder y es rápidamente eliminado. En cambio, la célula tumoral ha eliminado/inactivado genes o sus productos, que tienen un papel fundamental para la regulación del crecimiento, para la muerte de la célula y para resistir infecciones virales, iniciando así exitosamente una infección<sup>14,15</sup>. De esta manera, los virus oncolíticos pueden generar una respuesta infecciosa dentro de las células tumorales, pero no dentro de las células de tejido normal.

## ¿CÓMO SABER QUÉ VIRUS USAR?

Debido a que los virus naturalmente tienen diferentes estructuras, ciclos de vida y afinidades, dan como resultado distintas manifestaciones clínicas, por lo que suena lógico

que cada virus tenga afinidad por diferentes tejidos tumorales. Primero encontramos el adenovirus, cuya afinidad, según se creía al principio, era por el tejido maligno epitelial, pero recientemente se ha mostrado su efectividad ante cánceres hematológicos<sup>16,17</sup>. El herpesvirus simple fue originalmente diseñado para los cánceres del sistema nervioso central, pero actualmente se ha mostrado su actividad ante sarcomas y cánceres epiteliales<sup>18</sup>. El virus del sarampión originalmente fue diseñado o pensado para el cáncer de tipo hematológico, pero recientemente se ha probado su efectividad contra el cáncer epitelial y los sarcomas<sup>19</sup>. (Estos tres son los más usados, pero en la (Tabla 1) se muestran todos).

Todos estos virus se elaboran para responder ante receptores de membrana específicos o factores nucleares de transcripción, por lo que su función está limitada a ciertos tipos específicos de cáncer. Esto ofrece seguridad al paciente, pero es una barrera que limita el espectro de acción antitumoral<sup>20,21</sup>.

## ESTUDIOS DE ONCOTERAPIA VIRAL RECIENTES

Experimentos más recientes con esta clase de diseño razonado de virus mencionan avances muy prometedores y significativos. El adenovirus con factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF])-codificante se ha utilizado en dos grupos de pacientes: en el primero (60 pacientes) se inyectó una sola vez el virus mencionado y en el segundo (21 pacientes) se continuó con un tratamiento en serie donde se administraron tres inyecciones en 10 semanas. La segunda parte del estudio se centró en 115 pacientes tratados con una colonia de GM-CSF para una cápside quimérica de adenovirus, CGTG-102, y los resultados mostraron que en ambos grupos se generó un incremento en las células T antitumorales y la seguridad fue muy buena. Esto nos da a conocer que el poder de oncolisis de este virus se basa en su capacidad de romper con la tolerancia inmunológica de los tumores, que así pueden ser atacados<sup>22</sup>.

En un estudio más reciente se ha utilizado el talimogeparepvec (T-VEC), un virus herpes simple de tipo 1 como los primeros utilizados para la experimentación en oncoterapia viral, pero con modificaciones genéticas más precisas; está diseñado para replicarse selectivamente en las células tumorales y producir GM-CSF con el fin de activar la respuesta inmune sistémica antitumoral en pacientes con melanoma en etapas IIIB y IV<sup>23</sup>. Los resultados son altamente prometedores, ya que ha demostrado ser el primer agente oncolítico utilizado en inmunoterapia con beneficio ante el melanoma en fase III y presenta un tratamiento muy prometedor para aquellos pacientes con melanoma metastásico.

A diferencia de las terapias con moléculas pequeñas que se dirigen a blancos de mutaciones oncogénicas específicas como el Nexavar (un inhibidor de la tirosina-cinasa) actualmente sabemos que crear terapias que busquen un blanco tan específico como las alteraciones genéticas en un tumor tiende a dar como resultado una adquisición rápida de tolerancia<sup>1</sup>. Los virus oncolíticos, de manera opuesta a las terapias con blanco específico, proveen la oportunidad de desarrollar un amplio espectro de agentes anticancerígenos que sean selectivos a las células tumorales sin dañar el tejido sano, ya que no son selectivos a un gen mutado en la célula, sino al conjunto de defectos combinados que dan como resultado el cáncer.

Los resultados más recientes, que se han descrito anteriormente, demuestran la importante contribución a la respuesta del sistema inmune ante la actividad de los agentes oncolíticos; mientras se está llevado a cabo una respuesta del virus dentro de las células tumorales infectadas para matarlas, al mismo tiempo se maximiza la respuesta inmune generada por los antígenos tumorales durante el proceso, lo que da como resultado el efecto clínico<sup>22</sup>, por lo que se genera una sinergia que resulta de la actividad oncolítica del virus en la cual se liberan antígenos que provocan la estimulación del sistema inmune estableciendo un microambiente mediado por células T.

## EXPERIMENTOS DE ONCOTERAPIA VIRAL ENFOCADOS A LA LEUCEMIA

Existen muy pocos experimentos realizados específicamente en oncoterapia viral para la leucemia de cualquier tipo, pero los que hay son muy prometedores. Dentro de los que tienen mayor relevancia se encuentra un estudio en el cual se usa inmunoterapia personalizada para leucemia linfoblástica aguda en forma de una vacuna con células leucémicas infectadas con rabdovirus. En este estudio, el cual se encuentra en una etapa preclínica, se usan como sujetos de prueba ratones y células leucémicas humanas *in vitro*. Los resultados son prometedores, dado que muestran que las células leucémicas incluyendo las humanas, han sido infectadas y destruidas por el rabdovirus, lo que produce una potente vacuna. También muestran que con la inmunoterapia con virus oncotrópicos en los ratones con leucemia éstos son protegidos de desarrollar una leucemia linfoblástica aguda mortal mediante el desarrollo de respuestas inmunes específicas ( $p < 0.0001$ ). Las células leucémicas infectadas con rabdovirus e irradiadas muestran un factor protector contra la leucemia linfoblástica aguda en el 60% de los receptores vírgenes ( $p = 0.0001$ )<sup>24</sup>. En conclusión, los resultados son muy prometedores y se puede afirmar que las células leucémicas infectadas con rabdovirus pueden usarse como vacunas para producir una respuesta inmune específica y agresiva contra la leucemia, lo cual abre un panorama en el tratamiento de la leucemia.

Otro estudio que muestra gran relevancia para el tratamiento del cáncer es uno en donde se comprueba la citotoxicidad en células cancerígenas de la terapia combinada de reovirus con radioterapia en células *in vitro* e *in vivo*. Los resultados muestran un aumento en la citotoxicidad de las células cancerígenas ocasionado por esta combinación de radioterapia con reovirus en diferentes tipos de cáncer debido a que los reovirus muestran una afinidad mayor por las células con alteraciones en la vía de activación ARN mediante la proteína-cinasa Ras. Debido a que esta alteración está expresada en el 30% de las leucemias mieloides ( $p < 0.001$ )<sup>25</sup>, esta terapia resulta más específica para este tipo de cáncer. Tomando en cuenta estos resultados, el reovirus representa un agente de terapia anti-cáncer en general y, enfocado a la leucemia, muy prometedor; además, es muy bien tolerado por vía intratumoral e i.v.

## REOVIRUS, LA OPCIÓN EN LA LEUCEMIA

Hablando específicamente de la oncoterapia viral en la leucemia, al haber pocos estudios experimentales aún en

Tabla 1. Lista de experimentos clínicos en curso y completados

Virus	Nombre	Modificaciones	Fase	Tumor	Ruta	Combinación	Sitio	Estatus* (referencia de PubMed)
Virus de la enfermedad de Newcastle	NDV-HUJ	-	I/II	Glioma	IV	-	Clinica Mayo/ Universidad de Minesota	Reclutando
	PV701	-	I	SCsCHN	IT	-	Universidad de Minesota	No abierto
	MTH-68/H	-	II	Tumores sólidos	Inhalación	-	Clinica Mayo	Completado, PMID: 16257582
	NV1020	-	I	Tumores sólidos	IV	-	Instituto Goldyne Savad Hospital de Ottawa	Completado, PMID: 16638865
							UCRI	Completado, PMID: 8275514
Parvovirus	H-1PV	-	I/II	Tumores sólidos	IT/IV	-	Multicéntrico	Reclutando, PMID: 20299703
Poliovirus sabin)	PVS-RIPO	IRES	I	Glioma	IT	-	Hospital Universidad de Heidelberg	Reclutando, PMID: 20299272
Reovirus (Dearing)	Reolysin	-	I/II	Glioma	IT	-	Multicéntrico	Completado, PMID: 18253152
				Cáncer peritoneal	IP	-	Estado de Ohio	Reclutando
				Tumores sólidos	IV	-	Ohio	Completado, PMID: 18981012
				Tumores sólidos	IV	CTX	Multicéntrico	Reclutando
				CRC	IV	FOLFIRI	Multicéntrico	Reclutando
				Sarcoma	IV	-	Multicéntrico	Completado
				Melanoma	IV	-	Multicéntrico	Suspendido
				Cáncer ovárico y peritoneal	IV	PTX	Multicéntrico	Reclutando
				Cáncer de páncreas	IV	PTX, CBDCA	Multicéntrico	Reclutando
				SCCHN	IV	PTX, CBDCA	Multicéntrico	No reclutando
				Melanoma	IV	PTX, CBDCA	Multicéntrico	Reclutando
				Cáncer de páncreas	IV	Gemzar	U de Texas	Reclutando
				Cáncer de pulmón	IV	PTX, CBDCA	U de Texas	Reclutando
Virus del valle de Seneca	NTX-010	-	II	Cáncer pulmonar de células pequeñas	IV	-	Multicéntrico	Reclutando, PMID: 17971529
							NCCTG multicéntrico	
Retrovirus Vaccina (mancha de Wyeth)	Toca511	CD	I/II	Glioma	IT	5-FC	Multicéntrico	Reclutando, PMID: 16257382
	JX-594	GM-CDF TK(-)	I	CRC	IV	-	Corea del Sur	Reclutando
				Tumores sólidos	IV	-	Multicéntrico	Completado
				HCC	IT	-	Busan, Corea del sur	Completado, PMID: 18495536

SCCHN: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; CRC: cáncer colorrectal; HCC: carcinoma hepatocelular. Busqueda realizada en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and [the clinical trial database of the Journal of Gene Medicine](http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/) (<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>). Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permayner México 2017

etapa preclínica, se sugiere usar el reovirus, ya que ha demostrado su efectividad en más de 32 estudios en etapas I, II y III, tanto en EE.UU. como en el Reino Unido, Bélgica y Canadá. Hasta ahora el reovirus ha demostrado que puede destruir una variedad de cánceres, incluyendo el de mama, el de cerebro, el linfoma, el de ovario, el de cabeza y cuello, el de médula espinal, el de vejiga, el de próstata, el de piel, el de epitelio, el de pulmón y el de colon. Las potentes propiedades oncolíticas del reovirus han sido atribuidas especialmente contra aquellas células tumorales que involucran una alteración en Ras. Ya que más del 30% de los cánceres tienen algún tipo de alteración en Ras, resulta preferente utilizar este virus para terapias oncolíticas. El reovirus puede utilizarse con gran seguridad en pacientes inmunosuprimidos<sup>26-39</sup>. Por estas razones, el reovirus debe ser el virus modificado utilizado en la oncoterapia para la leucemia.

## CONCLUSIÓN

La oncoterapia viral se inició incluso antes que los tratamientos quimioterapéuticos para el cáncer, pero este campo no tuvo la misma atención al comenzar, por lo que la quimioterapia avanzó más rápidamente; esta atención pudo deberse a la simplicidad de la quimioterapia y su generalidad en el tratamiento. Actualmente se han conseguido grandes avances en la oncoterapia viral, debido al auge y mayor interés que últimamente han presentado los científicos por esta área; se ha demostrado que los virus oncolíticos tienen estructuras biológicas diversas y se infiltran a los tejidos tumorales por medio de diferentes mecanismos destruyendo las células tumorales y generando un gran efecto oncolítico.

La oncoterapia viral se muestra muy prometedora, pero existen algunas dificultades. Las principales barreras que se enfrentan en la actualidad son:

- La inactivación del virus por parte del sistema inmune.
- El secuestro del virus en el hígado o el bazo.
- La neutralización por factores del suero.
- La generación de la afinidad necesaria en los vasos intratumorales para aumentar la permeabilidad.

Para el tratamiento específico de la leucemia, existen pocos estudios experimentales en oncoterapia viral, pero dichos estudios, realizados en países desarrollados, sugieren usar el reovirus, pues su efectividad ya ha sido demostrada, no sólo para la leucemia, sino también para otros tipos de cáncer.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, que nos ha dado vida, amor y esperanza, sin los cuales nada podríamos hacer. A nuestras familias, por todo el apoyo, por creer en nosotros. A nuestros profesores, quienes nos han guiado y nos han mostrado mundos llenos de ciencia donde hay muchas cosas por conocer y muchas más por descubrir.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vaha-Koskela MJ, Heikkilä JE, Hinkkanen AE. Oncolytic viruses in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2007;254(2):178-216.
2. Moore AE. Viruses with oncolytic properties and their adaptation to tumours. *Ann N Y Acad Sci.* 1952;54(6):945-52.
3. Mineta T, Rabkin SD, Yazaki T, Hunter WD, Martuza RL. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med.* 1995;1(9):938-43.
4. Rampling R, Cruickshank G, Papanastassiou V, et al. Toxicity evaluation of replication-competent herpes simplex virus (ICP 34.5 null mutant 1716) in patients with recurrent malignant glioma. *Gene Ther.* 2000;7(10):859-66.
5. Coffin RS. From virotherapy to oncolytic immunotherapy: where are we now? *Curr Opin Virol.* 2015;13:93-100.
6. Harrow S, Papanastassiou V, Harland J, et al. HSV1716 injection into the brain adjacent to tumour following surgical resection of high-grade glioma: safety data and longterm survival. *Gene Ther.* 2004;11(22):1648-58.
7. Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther.* 2000;7(10):867-74.
8. Kirn D. Oncolytic virotherapy for cancer with the adenovirus dl1520 (Onyx-015): results of phase I and II trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2001;1(3):525-38.
9. Geevarghese SK, Geller DA, de Haan HA, et al. Phase I/II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the liver. *Hum Gene Ther.* 2010;21(9):1119-28.
10. Russell SJ, Peng KW. Viruses as anticancer drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(7):326-33.
11. Power AT, Bell JC. Taming the Trojan horse: optimizing dynamic carrier cell/oncolytic virus systems for cancer biotherapy. *Gene Ther.* 2008;15(10):772-9.
12. Ilett EJ, Prestwich RJ, Kottke T, et al. Dendritic cells and T cells deliver oncolytic reovirus for tumour killing despite pre-existing anti-viral immunity. *Gene Ther.* 2009;16(5):689-99.
13. Thorne SH, Hwang TH, O'Gorman WE, et al. Rational strain selection and engineering creates a broad-spectrum, systemically effective oncolytic poxvirus, JX-963. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3350-8.
14. Vandevenne P, Sadzot-Delvaux C, Piette J. Innate immune response and viral interference strategies developed by human herpesviruses. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(12):1955-72.
15. Stojdl DF, Lichty B, Knowles S, Marius R, Atkins H, Sonenberg N, Bell JC. Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus. *Nat Med.* 2000;6(7):821-5.
16. Senac JS, Doronin K, Russell SJ, Jelinek DF, Greipp PR, Barry MA. Infection and killing of multiple myeloma by adenoviruses. *Hum Gene Ther.* 2010;21(2):179-90.
17. Zhang X, Zhao L, Hang Z, Guo H, Zhang M. Evaluation of HSV-1 and adenovirus vector-mediated infection, replication and cytotoxicity in lymphoma cell lines. *Oncol Rep.* 2011;26(3):637-44.
18. Kanai R, Wakimoto H, Cheema T, Rabkin SD. Oncolytic herpes simplex virus vectors and chemotherapy: are combinatorial strategies more effective for cancer? *Future Oncol.* 2010;6(4):619-34.
19. Russell SJ, Peng KW. Measles virus for cancer therapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;330:213-41.
20. Byrnes AP, Griffin DE. Large-plaque mutants of Sindbis virus show reduced binding to heparan sulfate, heightened viremia, and slower clearance from the circulation. *J Virol.* 2000;74(2):644-51.
21. Lee P, Knight R, Smit JM, Wilschut J, Griffin DE. A single mutation in the E2 glycoprotein important for neurovirulence influences binding of sindbis virus to neuroblastoma cells. *J Virol.* 2002;76(12):6302-10.
22. Kanerva A, Nokisalmi P, Diaconu I, et al. Antiviral and antitumor T-cell immunity in patients treated with GM-CSF-coding oncolytic adenovirus. *Clin Cancer Res.* 2013;19(10):2734-44.
23. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780-8.
24. Conrad DP, Tsang J, Maclean M, et al. Leukemia cell-rhabdovirus vaccine: personalized immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3832-43.
25. Twigger K, Vidal L, White CL, et al. Enhanced In vitro and In vivo Cytotoxicity of Combined Reovirus and Radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(3):912-23.

26. Miyamoto S, Inoue H, Nakamura T, et al. Coxsackievirus B3 is an oncolytic virus with immunostimulatory properties that is active against lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2012;72(10):2609-21.
27. Hata Y, Etoh T, Inomata M, Shiraishi N, Nishizono A, Kitano S. Efficacy of oncolytic reovirus against human breast cancer cells. *Oncol Rep.* 2008;19(6):1395-8.
28. Norman KL, Coffey MC, Hirasawa K, et al. Reovirus oncolysis of human breast cancer. *Hum Gene Ther.* 2002;13(5):641-52.
29. Yang WQ, Senger DL, Lun XQ, et al. Reovirus as an experimental therapeutic for brain and leptomeningeal metastases from breast cancer. *Gene Ther.* 2004;11(21):1579-89.
30. Pan D, Marcato P, Ahn DG, et al. Activation of p53 by chemotherapeutic agents enhances reovirus oncolysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54006.
31. Pan D, Pan LZ, Hill R, et al. Stabilisation of p53 enhances reovirus-induced apoptosis and virus spread through p53-dependent NF-kappaB activation. *Br J Cancer.* 2011;105(7):1012-22.
32. Wilcox ME, Yang W, Senger D, et al. Reovirus as an oncolytic agent against experimental human malignant gliomas. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(12):903-12.
33. Roulstone V, Twigger K, Zaidi S, et al. Synergistic cytotoxicity of oncolytic reovirus in combination with cisplatin-paclitaxel doublet chemotherapy. *Gene Ther.* 2013;20(5):521-8.
34. Pandha HS, Heinemann L, Simpson GR, et al. Synergistic effects of oncolytic reovirus and cisplatin chemotherapy in murine malignant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6158-66.
35. Heinemann L, Simpson GR, Boxall A, et al. Synergistic effects of oncolytic reovirus and docetaxel chemotherapy in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:221.
36. Kilani RT, Tamimi Y, Hanel EG, et al. Selective reovirus killing of bladder cancer in a co-culture spheroid model. *Virus Res.* 2003;93(1):1-12.
37. Sei S, Mussio JK, Yang QE, et al. Synergistic antitumor activity of oncolytic reovirus and chemotherapeutic agents in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer.* 2009;8:47.
38. Hirasawa K, Nishikawa SG, Norman KL, Alain T, Kossakowska A, Lee PW. Oncolytic reovirus against ovarian and colon cancer. *Cancer Res.* 2002;62(6):1696-701.
39. Alain T, Hirasawa K, Pon KJ, et al. Reovirus therapy of lymphoid malignancies. *Blood.* 2002;100(12):4146-53.