Onkolitik Viroterapi ve Bazı Onkolitik Viruslar ile Yapılan Anti-Tümöral Uygulamalar

Bahattin Taylan KOÇ*, Nural EROL

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.

Geliş Tarihi: 20.10.2016 **Kabul Tarihi: 25.11.2016**

Özet: Onkolitik viroterapi, viruslar ile kanser tedavisi konsepti, yakın geçmiş ve günümüzde ortaya çıkan ve kanserle savaşta yeni bir imkân sağlayan önemli bir mekanizmadır. Virusların genel anlamda replikasyonu bölünme ve çoğalma kinetiği yüksek hücrelere affinite göstermesinden yararlanılarak oluşturulan bu tedavi konseptinde bazı virus ve aileleri ön plana çıkmaktadır. Bunlar diğer viruslara oranla tümör hücrelerine daha fazla hedeflenmektedir. Ayrıca gen mühendisliği ile yapılan tasarım viruslarla da aynı hedeflenme ve terapi uygulanabilinmektedir. İşte bu virusların hepsine onkolitik viruslar adı verilmektedir. Günümüzde ilaç haline getirilip faz III çalışmalarından başarıyla çıkan bazı onkolitik viruslar kanser tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Burdan yola çıkarak bu derlemede onkolitik viroterapi ve bazı onkolitik viruslar ile yapılan terapötik uygulamalar ele alınacaktır.
Anahtar Kelimeler: *Kanser, Onkolitik Viroterapi, Onkolitik Virus,*

Oncolytic Virotherapy and Anti-Tumoral Applications With the Some Oncolytic Viruses

Abstract: Oncolytic virotherapy, the concept of treating cancer with viruses, is an important mechanism that provides an emerging opportunity in the struggle against cancer in recent past and nowadays. Generally, some viruses and their families stand out in this generated treatment concept utilizing by replications of viruses, exhibit greater affinitiy to cell which being greater of division and growth kinetics. These are extensively targeted to tumor cells compared to other viruses. Also same gene targeting and therapy strategy might be applied with designed viruses by gene engineering. Here, all of these viruses is named oncolytic viruses. Nowadays, some oncolytic viruses, formed as the drug, from phase III studies successfully have demonstrated promising results in the treatment of cancer. Based on this review, oncolytic virotherapy and its therapeutic applications with some oncolytic viruses will be discussed.
Keywords: *Oncolytic Virotherapy, Oncolytic Virus, Cancer*

Giriş

Onkolitik viroterapi tanım olarak; virusların gen yapılarını yeniden tasarlayarak gen, protein, hücre veya doku spesifik hale getirilmesi ya da spesifikliğe bakılmaksızın direkt olarak uygulanması ile tümör hücrelerinin geriletilmesi veya tamamen yok edilmesini hedefleyen laboratuvar temelli bir tekniktir (Bourke ve ark., 2011; Russell ve ark., 2012; Sze ve ark., 2013, Gentschev ve ark., 2014, Turnbull ve ark., 2015). Genel anlamda proliferasyon yoğunluğundan dolayı tümör hücreleri viruslar tarafından hedeflenir ve lize olması sağlanır (Bourke ve ark., 2011; Russell ve ark., 2012).

Tanım olarak mekanizmasının basit olduğu anlaşılsa da pratik anlamda virusların, ister vahşi tip ister genetik dizayn olarak, her tümör hücresine etki göstermesi ve bu etki düzeyinin hesaplanabilmesi oldukça zordur. Laboratuvar ortamında tümör hücrelerine (hücre kültüründe) hedeflenen viruslar bu hücrelerin proliferatif etkisiyle çok yoğun bir şekilde çoğalıp onları lize etmektedir (Russell ve ark., 2012; Sze ve ark., 2013). Ancak bu durum hemen bir başka soruyu daha gündeme getirmektedir; "Yüksek oranda üreyen bu viruslar vücutta herhangi bir olumsuzluk meydana getirmeden nasıl yok edilecek?". Viroterapinin geçmişinde bu sorunun tam bir cevabı bulunamadığından, biyoteknolojinin gelişmesine kadar durgun bir dönem geçirmiştir (Russell ve ark., 2012; Sze ve ark., 2013). Biyoteknoloji peşisıra gen mühendisliğinin gelişmesi ile onkolitik karakterdeki viruslar yine gündeme gelmiş bu sefer genetik karakterleri ile oynanarak mümkün olan en az yan etkili veya yan etkisiz varyantları elde edilmeye çalışılmış ve viroterapi denemeleri yeniden artmıştır (Ferguson ve ark., 2012; Russell ve ark., 2012; Singh ve ark., 2012; Sze ve ark., 2013; Buijs ve ark., 2015) Onkolitik viroterapinin tarihini ve günümüze kadar yapılan dikkat çekici bazı uygulamalarını incelemek, konunun detaylandırılması açısından daha faydalı olacaktır. Viroterapi'nin temeli aşı tarihi ile ortak yol izlemektedir ve temeli Edward Jenner'in 1796 senesinde yapmış olduğu deneye dayanmaktadır. Çiçek hastalığı'nın dünyada çok ciddi can kayıplarına neden olduğu dönemde Jenner sığır çiçeği ile enfekte olan bireylerde çiçek hastalığının asemptomatik seyrettiği veya çok hafif seyirli bir klinik

tabloya neden olduğunu farketmiştir. Bu gözlem Jenner'a *Sığır çiçeği virusu* ile enfekte ettiği çocukların çiçek hastalığına yakalanmadıklarını veya hastalığı hafif seyirli geçirdiklerini göstermiştir ve bugünkü aşı kavramını geliştirmiştir (Kelly ve Russell, 2007). *Çiçek virusu*nun neden olduğu klinik tablodaki oluşumlar ile tümör oluşumu benzerlikler göstermektedir. Buradan yola çıkan bilim insanları 1950'li yıllardan itibaren Jenner'in mantığı ile birçok virus türü ile birçok kanser tipine karşı tedavi denemeleri yapmışlardır (Pack, 1950; Wheelock ve Dingle, 1964; Taylor ve ark., 1971; Kelly ve Russell, 2007). Pack (1950) tarafından *Kuduz virusu*yla yapılan ilk araştırmalar sonucunda, 30 melanomatosisli hastanın sekizinde tümör regresyonu gelişmiştir. Birkaç sene sonra solunum yollarının infeksiyöz etkeni olarak bilinen *Adenovirus Serotip Tip* 4, *Batı Nil Virusu* (*WNV*)'nun *Egypt 101* suşu, *Paramyxovirus*lardan *Kabakulak (Mumps) Virus*u ve *Newcastle Disease Virus (NDV)* insanların kanser tedavisinde denenmiştir (Asada, 1974; Okuno ve ark., 1978). Denemeler birçok hayvan türünde de devam etmiştir. Taylor ve ark.(1971) tarafından yapılan bir çalışmada, *Bovine Enterovirus*un immunitesi gelişmiş farelerin konjenital tümörlerinde etkili lizis meydana getirdiği görülmüştür. Ayrıca daha önce patogenezisi tam olarak bilinmeyen farklı birçok virus denenmiş ve bu denemeler rapor edilmiştir (Kelly ve Russell, 2007). Geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada ise; on *Human* ve bir *Simian Adenovirus* serotiplerinin, servikal kanser tedavisinde uygulanması, nekroz ve geçici tümör regresyonu ile sonuçlanmıştır (Smith ve ark., 1956). Bir diğer bildiride ise, akut lösemiden muzdarip bir hastada altı farklı virus türünün (*Newcastle Disease Virus, Semliki Forest Virus, Sindbis Virus, West Nile Virus, Influeza A ve B Virus*ları) başarılı bir şekilde uygulandığı vurgulanmıştır (Wheelock ve Dingle, 1964). Buna karşı hipotez olarak; ilerlemiş kanser tiplerinde 57 hastaya 13 farklı virusun ya da suşlarının kanser üzerinde herhangi bir onkolitik etkinin olmadığını belirtmişlerdir (Newman ve Southam, 1954). Başka bir çalışmada ise; 16 farklı virusun, farelerde 180-sarcoma ve Erlich asites tümör hücreleri üzerinde onkolitik potansiyele sahip olduğu açıklanmıştır (Mousset ve Rommelaere, 1982).

Bu çalışmalar o yıllarda çok çığır açıcı çalışmalar kabul edilse de kesin bir sonuç alınamaması ve insanlarda terapötik düzeyinin çok düşük kalmasından dolayı viroterapi denemeleri azalmış, fakat devam eden yıllarda yeniden gündeme gelmiş, ilerleyen biyoteknolojik imkanlar ve artan bilgilerle çalışmalara tekrar başlanmış olduğunu gözlemlemekteyiz (Russell ve ark., 2012; Sze ve ark., 2013). Bu dönemden itibaren virolojinin gelişmesiyle de her virusun, ona ait replikasyonunun ve antitümöral etkisinin karakter bakımından farklılık gösterdiği kesinleştirilmiş ve buna göre onkolizis mekanizması üzerine çalışmalar çeşitlendirilmiştir (Kelly ve Russell, 2007, Wong ve ark., 2010, Singh ve ark., 2012). Özellikle 90'lı yıllardan itibaren viruslara gen mühendisliği yöntemiyle kanserle savaşta bazı ekstra özellikler kazandırıldı (Kelly ve Russell, 2007; Vaha-Koskela ve ark., 2007). Böylece viroterapi yanında immun sistemde tetiklenerek daha güçlü bir immun yanıt oluşturulması hedeflendi (Dorrer ve Nettelbeck, 2009; Cerullo ve ark., 2012; Alvarez-Breckenridge ve ark., 2015). Burada amaç virusun direkt anti-tümöral mekanizması yanısıra tümöral hücrede apoptoz indüklemek, bunun yanında ortama salınacak sitokinler ile bağışıklık sistemi hücrelerini ortamda yoğunlaştırmaktı. Ortaya çıkan bu yeni sisteme bazı araştırmacılar tarafından *İmmunoviroterapi* adı verildi (Cerullo ve ark., 2012; Alvarez-Breckenridge ve ark., 2015). Her ne kadar bu sistem kâğıt üzerinde ve laboratuvar denemelerinde başarıya ulaşmış olsa da pratikte -*in vivo*- çalışmalarda aynı başarı o seviyede elde edilememiştir. Bunun birinci nedeni virusların çok farklı potansiyele sahip olması, hatta kendi aile, genuslarında dahi birçok alttip ve suş içermesidir. Bu durumda optimizasyon ve etki düzeyi belirlenmesi başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir (Cerullo ve ark., 2012; Alvarez-Breckenridge ve ark., 2015). Bu yüzden günümüzde bu konuda çalışan birçok bilim insanı, virusları aile hatta genus düzeyinde inceleyip, kişiye özel tedavi konseptine uygun olarak, yeniden tasarlamışlar ve tedavide daha etkin olduğunu ortaya koymuşlardır (Cerullo ve ark., 2012; Bell ve ark., 2014: Alvarez-Breckenridge ve ark., 2015; Fukuhara ve ark., 2016). Burdan yola çıkarak, derlemenin bu kısmından sonra onkolitik viroterapide en sık kullanılan viruslar aile bazında ele alınmış ve yapılan uygulamalar özetlenmiştir.

Onkolitik Viruslar ve Bazı Uygulamalar

Adenoviridae: Günümüzde Adenovirusun kanser tedavisinde kullanılması gen terapisi ile oldukça yaygın olarak yapılmaktadır (Vaha-Koskela ve ark., 2007; Yu ve Fang, 2007; Wong ve ark., 2010; Cerullo ve ark., 2012). Çin'de tekrarlayan nasofaringeal kanserlerde onkolitik *Adenovirus* mutantları kemoterapi ile kombine edilerek standart tedavide kullanılmaktadır (Jiang ve ark., 2006). *Adenovirus*lar hücreye ilk girdiği zaman onkojenik E1 proteinini eksprese ederler. Bu protein oluşumundan 2 gen (E1A ve E1B) sorumludur ve aynı zamanda bu genler iki farklı karakterdeki onkojenik virusun da ortaya çıkmasını sağlar. Normalde bu gen ürünleri hücre bölünme siklusunda S (Mitotik aktivite gösteren hücrelerde bölünme sürecinde yeralan İnterfaz aşamasının bir evresidir. İnterfaz aşamasında üç

evre söz konusudur: Gap-1 (G1), Sentez (S), Gap-2 (G2). fazına geçmeyi indükler ki bu durum adenoviral replikasyon için de bir ön koşuldur (Vaha-Koskela ve ark., 2007; Wong ve ark., 2010; Cerullo ve ark., 2012). Onkolitik *Adenovirus* dizaynında E1A'nın çıkarılması ile oluşan delesyon mutantı virus, hücre bölünme siklusunun G1'den S fazına geçişini bloke ederek retinoblastoma proteinin antiviral mekanizmasının bozulmasına neden olur.

Diğer yandan E1B'nin çıkarılması ise, viral replikasyon abortusuna ve p53 (Programlı hücre ölümü (Apoptosis)'nde görev alan en önemli yolak) hücre ölüm yolağının uyarılması sonucu apoptozise (programlı hücre ölümüne) neden olmaktadır (Jiang ve ark., 2006; Vaha-Koskela ve ark., 2007; Wong ve ark., 2010; Cerullo ve ark., 2012). E1A geni çıkarılan mutantlar (Δ24, dl922-947 gibi) hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda E1B'si çıkarılan mutantlara göre daha üstün onkolitik etki göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada da E1A'nın etkinliğini arttırılmasına gidilmiştir. Bu etkinliğinin arttırılması için p53 ekspresyonu tasarlanabilinmektedir ki (Ticari vektör: Advexin, Introgen Therapeutics Inc.), bu sayede p53 yetersiz tümör hücrelerinde geç aşama replikasyonun arttırılması sağlanır Vaha-Koskela ve ark., 2007; Yu ve Fang, 2007; Senzer ve Nemunaitis, 2009; Wong ve ark., 2010). Böylece apoptozis şekillenir ve yeni virion oluşumları sağlanır (van Beusechem ve ark., 2002; Senzer ve Nemunaitis, 2009). Fakat tümör hücrelerinin düşük düzeyde *Coxsackie-Adenovirus Reseptörü* (CAR) ifade etmesinden dolayı, *Adenovirus* mutantlarının bağlanması sınırlı kalmakta ve tümör hedefleme potansiyeli düşmektedir. Bu yüzden yeni tümör hedefleme sistemleri geliştirilmiştir. *Adenovirus* fiber proteinleri içinde tümör hedefleyen peptitlerinin işbirliği, glioma hücreler üzerinde onkolitik etki ve spesifite artışı göstermiştir. Ayrıca, replikasyon kompetent adenoviral vektöre RGD-motifinin (Tripeptit formda Arg-Gly-Asp'dir ve bir hücre reseptörü olan integrine kolay bağlanmayı sağlar) yerleştirilmesi insan *A549* akciğer karsinomalarında onkolitik etkiyi arttırmıştır (Suzuki ve ark., 2001). Son yıllarda *Adenovirus* ile yapılan klinik denemelerde genellikle *Human Adenovirus* serotip 5 üzerine odaklanılmıştır. Bunun yanında yine birçok spesifik olmayan adenoviral vektörler de geliştirilmiştir. Bu amaçla insanlar için geliştirilen, canine adenoviral vektörlerin farelerde kullanılması ile umut verici sonuçlar alınmıştır. Buna ek olarak *Porcine* ve *Bovine Adenovirus*lar da çoğu insan hücre kültüründe etkili transdüksiyon meydana getirmiştir (Bangari ve ark., 2005; Cerullo ve ark., 2012). Gelecekte beşeri olmayan *Adenovirus*lar translasyonel araştırmalarda ve klinik uygulamalarda kullanılabilinecektir (Cerullo ve ark., 2012).

Herpesviridae: Viroterapi kavramı ortaya atılmasından bu yana en çok çalışılan virus grubudur (Vaha-Koskela ve ark., 2007; Kelly ve Russell, 2007; Kanai ve ark., 2012). Bu sayede birçok *Herpes Simplex Virus* (HSV) vektörü, hem klinik hemde preklinik çalışmalarda kullanılmıştır (Varghese ve Rabkin, 2002). İlk replikasyon-kompetent vektör, dlsptk, kanser tedavisinde (malignant glioma) kullanılmıştır. Bu vektör HSV-1 virusunun *Füzyon (F)* molekülü üzerinde genetik uygulamalar yapılarak geliştirilmiştir (Martuza ve ark., 1991). Vektörde *Timidin-Kinaz (TK)* enzimini kodlayan gen çıkarılmış ve çıplak farelere yapılan insan glioma xenograftlarında onkolitik etki göstermiştir. *TK* negatif HSV vektörleri normal hücrelerde attenüe edilmesine rağmen bu genin yokluğu anti-herpetik ilaç denemelerini engellemektedir (Liu ve ark, 2003). Bu yüzden kanser tedavisinde kullanılan çoğu HSV vektörleri temel nörovirulans geni olan γ34.5 geni çıkarılmıştır ki bu genin çıkarılması sayesinde erişkin sentral sinir sisteminde replikasyon engellenir ve latensinin önüne geçilir (Kanai ve ark., 2012).

*Herpex Simplex Virus*unun birçok jenerasyon vektörü bulunmaktadır. Bunların kendi aralarında avantjlı ve dezavantajlı yönleri de mevcuttur (Vaha-Koskela ve ark., 2007; Singh ve ark., 2012; Fukuhara ve ark., 2016). γ34.5 geni çıkarılmış olan vektörlerde nörovirulans engellenmiştir fakat aynı zamanda replikasyon etkinliği azalmıştır (Fukuhara ve ark., 2016). Üçüncü jenerasyon vektör olan G47Δ, ICP47 geni çıkarılarak elde edilir ve G47Δ vektörü parentel jenerasyonu olan G207 vektöre kıyasla hayvan modellerinde replikasyon etkinliğini ve onkolizisi arttırmıştır (Todo ve ark., 2001; Fukuhara ve ark., 2016). Bunun yanında ICP47 geninin çıkarılması ile MHC sınıf I moleküllerinin ifadesi azalır ve buna bağlı olarak vektör immunojenitesi artmaktadır (Fukuhara ve ark., 2016).

Sonuç olarak herpesviral vektörlerin genel avantajı, çok geniş ekstra gen taşıma kapasitelerinin bulunmasıdır (Fukuhara ve ark., 2016). Bunun yanında dikkatli yapılmayan uygulamalarda bazı sakıncaları da bulunmaktadır. Özellikle klonlanabilirliğin zorluğu ve uygulamadaki, yüksek dozlarda nörotoksisite, onkojenite meydana getirmesi gibi bazı güvenlik konuları bunların başında gelir (Fukuhara ve ark., 2016). Ekim 2015 'te Faz III çalışmalarını başarı ile tamamlamış ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tek onkolitik virus *Herpesvirus* 'tur ve ticari olarak ***Talimogene laherparepvec*** (T-VEC) adıyla üretilmektedir. Dizayn edilen bu virus direkt onkolitik etkisi yanında, ifade ettiği Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) sinyaliyle de immun sistemi uyarmakta ve böylece kombine immunoviroterapi meydana getirmektedir (Cancer Network, 2015; Fukuhara ve ark., 2016).

Poxviridae: *Poxvirus* yapısal ve moleküler olarak en geniş viruslardan olup, zarlı, genomu çift iplikçikli DNA (double-stranded, dsDNA) içermektedir (Hatcher ve ark.,2014). Bu genom oldukça komplekstir ve içinde immun modülatör birkaç gen bulunmaktadır. En geniş kapsamda kanser hedefleme çalışmalarında kullanılan *Poxvirus* ise *Vaccinia Virus'*tur (*VV*). *Vaccinia Virus*un yabani suşu *WR*, lokal hücre yıkımlanmasına neden olmaktadır (Hatcher ve ark., 2014). Bu özelliğinden yararlanılarak *TK* enzimini ve diğer birkaç özelliğini kodlayan genlerin çıkarılması sonucu vektör olarak kullanılmıştır (Guo ve ark., 2005).

Çoğu *VV* vektörleri preklinik çalışmalarda kanser hücrelerini etkili bir şekilde gerilettiği görülmüştür. Örnek vermek gerekirse, *Vaccinia Virus*unun *Wyeth* suşu temeline dayanan replikasyon-kompetent vektör *JX-549*, hem sinjenik ratlara hem de sinjenik tavşanlara intravenöz uygulanması sonucu her iki canlıda da tümörlerde ve metastazik tümörlerde etkili bir onkolizis görülmüştür. Her ne kadar böylesine bir etki gösterse de *VV* vektörler optomize edilmeden tam bir kanser spesifik onkolitik etki gösterememektedir (Kim ve ark.,2006). Bunun yanında *Poxvirus* viral onkolizis çalışmalarında önde gelen viruslardandır. *Smallpox*'a karşı geliştirilen *VV* gen aşı vektörlerinden faydalanılarak klinik denemeler yapılmıştır. Bunlar ya direkt aşı olarak uygulanarak ya da immunregulatör gen transferi yapılarak denenmiştir (Petrulio ve Kaufman, 2006). Ayrıca ticari deneme preparatları (PANVAC™ ve TRICOM™) mevcuttur ki bunların üretiminde non-onkolitik *Fowlpox Virus* (*Avipox* genus) kullanılmaktadır. Bu *VV* vektörlerin en temel özelliği, insanlardaki güvenilirliği çok yüksek olması ve apoptozis başta olmak üzere anti-kanser aktivitesi yüksek olmasıdır (Madan ve ark., 2012). Bununla beraber, *Yaba-Like Disease virus* (YDV) hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda onkolitik etki göstermiştir (Hu ve ark., 2001) .

Bununla beraber öncelikle tavşanları enfekte ettiği düşünülen *Myxomavirus*lar, rekombine vektör olarak kullanılarak *in vitro* ortamda birçok insan glioma hücresini regrese ettiği görülmüştür (Lun ve ark., 2005). Bu viruslar her ne kadar *in vitro* ortamda replike olabilse de, komşu hücrelere yayılma ve bunun sonucu onkolitik etki meydana getirmesi gözlemlenmiştir. Diğer *Poxvirus* türleri halen araştırılmakta olup, yine *Orf Virus*u üzerine de çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç

Onkolitik viroterapi kanser tedavisi üzerine çalışılan önemli konuların başında gelmektedir. Derleme içinde en çok çalışılan ve onkolitik etkisi en yüksek olan viruslar ele alınmıştır. Ancak bu viruslaın yanısıra çalışılan birçok virus bulunmaktadır (*Reovirus, Rhabdovirus, Alphavirus* vs.) Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından her ne kadar alternatif tedavi yöntemleri içinde incelese de, bilim insanları viroterapinin kesin tedavi yöntemleri arasında yer alması gerektiğini düşünmektedirler (Wong ve ark., 2010; Bell ve ark., 2014; Tanner ve ark.,2014; Fukuhara ve ark., 2016). Bu düşüncenin en büyük dayanağı ise yukarıda örnek verilen hemen her virus türüyle üretilmiş bir ticari ilacın varolması ve halen laboratuvar-klinik denemelerinin devam etmesidir. Bunların içinde hiç şüphesiz en önemlisi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Komisyonu (EC) onaylı *T-VEC*'dir. Ancak biyoteknoloji ve gen mühendisliğindeki bilgi derinleşmesiyle her an yeni bir onkolitik virusun ilaç olarak onaylanması mümkündür. Ayrıca çalışmalar tek tıp konseptine uygun olarak giderek integratif hale getirilmekte, böylece birçok hayvan ve bitki virusları ile kanser tedavisi denemeleri çeşitlendirilmektedir. Ükemizde de bu alanda yapılabilecek çalışmalar, hem ülke prestiji hem de global düzeyde moleküler ilaç dizaynı açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

Alvarez-Breckenridge CA, Choi BD, Suryadevara CM, Chiocca EA, 2015: Potentiating oncolytic viral therapy through an understanding of the initial immune responses to oncolytic viral infection. *Curr Opin Virol,* 13, 25-32.

Asada T, 1974: Treatment of human cancer with mumps virus. *Cancer,* 34, 907-1928.

Bangari DS, Shukla S, Mittal SK, 2005: Comparative transduction efficiencies of human and nonhuman adenoviral vectors in human, murine, bovine, and porcine cells in culture. *Biochem Bioph Res Co,* 327, 960-966.

Bell J, McFadden G, 2014: Viruses for tumor therapy. *Cell Host Microbe,* 15(3), 260-265.

Bourke MG, Salwa KJ, Harrington MJ, Kucharczyk MJ, Forde PF, Kruijf, Soden D, Tangney M, Collins JK, O'Sullivan GC, 2011: The emerging role of viruses in the treatment of solid tumours. *Cancer Treatment Rev,* 37(8), 618-632.

Buijs PRA, Verhagen JHE, van Eijck CHJ, van den Hoogen BG, 2015: Oncolytic viruses: From bench to bedside with a focus on safety. Hum. *Vaccines Immunother,* 11(7), 1573-1584.

Cancer Network 2015: Lawrence, L. "FDA Approves First Oncolytic Virus With New Melanoma Therapy". http://www.cancernetwork.com/melanoma/fda-approves-first-oncolytic-virus-new-melanoma-therapy, Erişim tarihi; 30.10.2015.

Cerullo V, Vaha-Koskela M, Hemminki A, 2012: Oncolytic adenoviruses: A potent form of tumor immunovirotherapy. *Oncoimmunol,* 1(6), 979-981.

Dorer DE, Nettelbeck DM, 2009: Targeting cancer by transcriptional control in cancer gene therapy and viral oncolysis. *Adv Drug Deliv Rev,* 61(7-8), 554-571.

Ferguson MS, Lemoine NR, Wang Y, 2012: Systemic delivery of oncolytic viruses: Hopes and hurdles. *Adv Virol,* doi: 10.1155/2012/805629.

Fukuhara H, Ino Y, Todo T, 2016: Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci,* 107(10), 1373–1379.

Gentschev I, Patil SS, Petrov I, Cappello J, Adelfinger M, Szalay AA, 2014: Oncolytic virotherapy of canine and feline cancer. *Viruses,* 6(5), 2122-2137.

Guo ZS, Naik A, O'Malley ME, Popovic P, Demarco R, Hu Y, Yin X, Yang S, Zeh HJ, Moss B, Lotze MT, Bartlett DL, 2005: The enhanced tumor selectivity of an oncolytic vaccinia lacking the host range and antiapoptosis genes SPI-1 and SPI-2. *Cancer Res,* 65, 9991-9998.

Hatcher EL, Hendrickson RC, Lefkowitz EJ, 2014: Identification of nucleotide-level changes impacting gene content and genome evolution in orthopoxviruses. *J Virol,* 88(23), 13651-13668.

Hu Y, Lee J, McCart JA, Xu H, Moss B, Alexander HR, Bartlett DL, 2001: Yaba-like disease virus: an alternative replicating poxvirus vector for cancer gene therapy. *J Virol,* 75, 10300-10308.

Jiang H, McCormick F, Lang FF, Gomez-Manzano C, Fueyo J, 2006: Oncolytic adenoviruses as antiglioma agents. *Expert Rev Anticanc Ther,* 6: 697-708.

Kanai R, Zaupa C, Sgubin D, Antoszczyk SJ, Martuza RL, Wakimoto H, Rabkin SD, 2012: Effect of γ 34.5 deletions on oncolytic herpes simplex virus activity in brain tumors. *J Virol,* 86: 4420-4431.

Kelly E, Russell SJ, 2007: History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Mol Ther,* 15(4), 651-659.

Kim JH, Oh JY, Park BH, Lee DE, Kim JS, Park HE, Roh MS, Je JE, Yoon JH, Thorne SH, Kirn D, Hwang TH, 2006: Systemic armed oncolytic and immunologic therapy for cancer with JX-594, a targeted poxvirus expressing GM-CSF. *Mol Ther,* 14, 361-370.

Liu BL, Robinson M, Han Z-Q, Branston RH, English C, Reay P, McGrath Y, Thomas SK, Thorton T, Bullock P, Love CA, Coffin RS, 2003: ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. *Gene Ther,* 10: 292-303.

Lun X, Yang W, Alain T, Shi ZQ, Muzik H, Barrett JW, McFadden G, Bell J, Hamilton MG, Senger DL, Forsyth PA, 2005: Myxoma virus is a novel oncolytic virus with significant antitumor activity against experimental human gliomas. *Cancer Res,* 65, 9982-9990.

Madan RA, Bilusic M, Heery C, Schlom J, Gulley JL, 2012: Clinical evaluation of TRICOM vector therapeutic cancer vaccines. *Semin Oncol,* 39(3), 296-304.

Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM, 1991: Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science,* 252, 854-856.

Mousset S, Rommelaere J, 1982: Minute virus of mice inhibits cell transformation by simian virus 40. *Nature,* 300, 537-539.

Newman W, Southam CM, 1954: Virus treatment in advanced cancer. A pathological study of fifty-seven cases. *Cancer,* 7(1), 106-118.

Okuno Y, Asada T, Yamanishi K, Otsuka T, Takahashi M, Tanioka T, Aoyama H, Fukui O, Matsumoto K, Uemura F, Wada A, 1978: Studies on the use of mumps virus for treatment of human cancer. *Biken J,* 21, 37-49.

Pack GT, 1950: Note on the experimental use of rabies vaccine for melanomatosis. *AMA Arch Dermatol and Syphil,* 62, 694-695.

Petrulio CA, Kaufman HL, 2006: Development of the PANVAC™-VF vaccine for pancreatic cancer. *Expert Rev Vaccines,* 5(1), 9-19.

Russell SJ, Peng KW, Bell, JC, 2012: Oncolytic virotherapy. *Nature Bio,* 30(7), 658-670.

Senzer N, Nemunaitis J, 2009: A review of contusugene ladenovec (Advexin) p53 therapy. *Curr Opin Mol Ther,* 11(1),54-61.

Singh PK, Doley J, Ravi Kumar G, Sahoo AP, Tiwari AK, 2012: Oncolytic viruses & their specific targeting to tumour cells. *Indian J Med Res,* 136(4), 571-584.

Smith RR, Huebner RJ, Rowe WP, Schatten WE, Thomas LB, 1956: Studies on the use of viruses in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer,* 9, 1211-1218.

Suzuki K, Fueyo J, Krasnykh V, Reynolds PN, Curiel DT, Alemany R, 2001: A conditionally replicative adenovirus with enhanced infectivity shows improved oncolytic potency. *Clin Cancer Res,* 7, 120-126.

Sze DY, Reid TR, Rose SC, 2013: Oncolytic virotherapy. *J Vasc Interv Radiol,* 24, 1115-1122.

Taylor MW, Cordell B, Souhrada M, Prather S, 1971: Viruses as an aid to cancer therapy: regression of solid and ascitestumors in rodents after treatment with bovine enterovirus. *Proc Natl Acad Sci USA,* 68, 836-840.

Todo T, Martuza RL, Rabkin SD, Johnson PA, 2001: Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc Natl Acad Sci USA,* 98, 6396-6401.

Turnbull S, West EJ, Scott KJ, Appleton E, Melcher A, Ralph C, 2015: Evidence for oncolytic virotherapy: Where have we got to and where are we going? *Viruses,* 7(12), 6291-6312.

van Beusechem V, van den Doel PB, Grill J, Pinedo HM, Gerritsen WR, 2002: Conditionally replicative adenovirus expressing p53 exhibits enhanced oncolytic potency. *Cancer Res,* 62, 6165-6171.

Varghese S, Rabkin SD, 2002: Oncolytic herpes simplex virus vectors for cancer virotherapy. *Cancer Gene Ther,* 9, 967-978.

Vähä-Koskela MJ V, Heikkilä JE, Hinkkanen AE, 2007: Oncolytic viruses in cancer therapy. *Cancer Lett,* 254(2), 178-216.

Wheelock EF, Dingle JF, 1964: Observations on the repeated administration of viruses to a patient with acute leukemia: A preliminary report. *New Engl J Med,* 271, 645-651.

Wong HH, Lemoine NR, Wang Y, 2010: Oncolytic viruses for cancer therapy: Overcoming the obstacles. *Viruses,* 2(1), 78-106.

Yu W, Fang H, 2007, Clinical trials with oncolytic adenovirus in China. *Curr Cancer Drug Targets,* 7, 141-148.

***Yazışma Adresi:** Bahattin Taylan KOÇ
Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.
e-mail: btkoc@adu.edu.tr