



Virus en el tratamiento de cáncer de mama

Viruses in the treatment of breast cancer.

Mario Arturo González-Mariño

Resumen

OBJETIVO: Sintetizar las conclusiones de artículos que estudiaron la aplicación de virus en el tratamiento de cáncer de mama humano.

METODOLOGÍA: Búsqueda bibliográfica de artículos registrados en PubMed, sin uso de filtros, efectuada en el mes de noviembre de 2019 con los términos: *oncolytic virus in breast cancer*. Los artículos seleccionados se agruparon en cuadros según el tipo de virus. Se obtuvieron datos del primer autor, año de publicación, vector y conclusiones principales.

RESULTADOS: Se encontraron 271 publicaciones de las que se excluyeron 128 en el cribado por título y resumen, 31 por tratarse de artículos de revisión. Si bien no hubo restricción por idioma, se excluyó un artículo en chino y seis cuyo objetivo principal fue el estudio del cáncer de mama en caninos. Las demás exclusiones se hicieron por falta de vínculo con el tema objeto de revisión. De los 143 artículos seleccionados para lectura completa se excluyeron 17 por no ser pertinentes con el objetivo, lo mismo que una comunicación breve.

CONCLUSIONES: La información seleccionada de virus para tratamiento de pacientes con cáncer de mama proviene casi toda de investigación preclínica con respuestas que favorecen la acción experimental de los oncovirus. En los estudios de investigación clínica, los resultados aún son escasos, pero insinúan su potencial de desarrollo, sobre todo en combinación con oncovirus o con otros agentes terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama; virus; tratamiento.

Abstract

OBJECTIVE: To synthesise the findings of articles that studied the application of viruses in the treatment of human breast cancer.

METHODOLOGY: Bibliographic search of articles registered in PubMed, without the use of filters, carried out in November 2019 with the terms: *oncolytic virus in breast cancer*. The selected articles were grouped in tables according to the type of virus. Data were obtained on the first author, year of publication, vector and main conclusions.

RESULTS: With the search terms, 271 publications were found. Of these, 128 were excluded in the screening by title and abstract, 31 of them because they were review articles. Although there was no language restriction, one article in Chinese and six whose main objective was the study of canine breast cancer were excluded. The other exclusions were made because they were not associated with the subject under review. Among the 143 articles that were selected for full reading, 17 of them were also excluded as not relevant for the purpose of this review and one because it was a short communication.

CONCLUSIONS: The selected data on viruses for the treatment of breast cancer patients comes almost entirely from preclinical research with responses favoring the experimental action of oncoviruses. In clinical research studies, results are still scarce, but hint at their potential for development, especially in combination with oncoviruses or other therapeutic agents.

KEYWORDS: Breast cancer; Virus; Treatment.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido: marzo 2020

Aceptado: mayo 2020

Correspondencia

Mario Arturo González Mariño
marioar90@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
González-Mariño MA. Virus en el tratamiento de cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (5): 344-365.



ANTECEDENTES

A pesar de los esfuerzos por mejorar la detección temprana y de los desarrollos terapéuticos, el cáncer de mama sigue siendo el diagnóstico más común de cáncer en mujeres (2.1 millones de casos nuevos en 2018) y también su principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial (627,000 mujeres en 2018).¹ Aunque tratable, el cáncer de mama metastásico sigue siendo prácticamente una enfermedad incurable con una mediana de supervivencia global de alrededor de tres años y una supervivencia a 5 años de solo el 25%.² Estas cifras y la toxicidad de la quimioterapia y radioterapia, armas fundamentales en el tratamiento de la enfermedad, incentivan la búsqueda de nuevos tratamientos. En este propósito, desde hace varias décadas, se ha investigado el papel de los virus buscando que afecten las células tumorales sin afectar las sanas. Esto es lo que hacen los denominados oncovirus: infectan y replican, preferentemente, en las células cancerosas, lo que lleva a su muerte mientras se preserva el tejido sano.³⁻⁶

Los estudios preclínicos han demostrado que estos virus pueden infectar y lisar varios tumores malignos, incluido el cáncer de mama.⁷ Este estudio revisa la información obtenida de PubMed de publicaciones que investigan oncovirus en el tratamiento de esta neoplasia maligna.

METODOLOGÍA

Búsqueda en PubMed (noviembre 2019) con el MeSH: *oncolytic virus in breast cancer*, sin uso de filtros. Con otro revisor se seleccionaron las publicaciones iniciales, según el título o por información adicional del resumen. Se excluyeron los artículos de revisión, tratamiento destinado a cáncer de mama en caninos y los no correspondientes a la búsqueda. En los artículos que continuaron en evaluación se revisó el texto completo para asegurar su pertinencia

con el objetivo de la investigación. Los artículos seleccionados se agruparon en cuadros según el tipo de virus y se ordenaron conforme a año de publicación, con datos del primer autor, vector y principales conclusiones.

RESULTADOS

Con los términos de búsqueda se seleccionaron 271 publicaciones. En el cribado se excluyeron 128 por título y resumen, 31 de ellas por tratarse de artículos de revisión. Aunque no hubo restricción por idioma en la obtención de referencias, se excluyeron un artículo en chino y seis objetivo principal el estudio del cáncer de mama en caninos. El resto se excluyó por falta de relación con el tema objeto de esta revisión. Entre los 143 artículos seleccionados para lectura completa, se excluyeron 17 por no ser pertinentes con el objetivo de la revisión y también una comunicación breve. Los artículos seleccionados se agruparon en los **Cuadros 1 a 7**.

Los virus oncolíticos representan una nueva clase de tratamiento para el cáncer. Gran parte se diseñan con virus patógenos que naturalmente infectan las células y otros se han modificado para inducir la infección en la célula tumoral, limitar el crecimiento del tumor no solo por la infección y lisis de las células cancerosas sino también por la inducción de la respuesta inmunitaria y la alteración del microambiente tumoral.⁸ Casi todos los estudios fueron *in vitro* y preclínicos *in vivo*, y unos pocos pasaron a investigación clínica, con resultados aún poco satisfactorios pero insinuando su futuro potencial de desarrollo. Las investigaciones se han interesado en buscar soluciones para cáncer de mama del tipo triple negativo por su comportamiento agresivo (receptor de estrógeno y progesterona negativos y sin sobreexpresión de Her-2) y la enfermedad metastásica.⁷

Como parte de la evolución de los virus oncolíticos se ha pasado de virus individuales

al desarrollo de terapias con otros agentes terapéuticos como: medicamentos de quimioterapia, factores inmunomoduladores o armados con transgenes anticancerígenos dirigidos, directamente, a las células cancerosas o al microambiente tumoral.⁷

Adenovirus

Es uno de los virus oncolíticos más estudiados en cáncer de mama (**Cuadro 1**). Gran parte con investigación *in vitro* y en menor proporción en ratones no inmunocompetentes. Las investiga-

Cuadro 1. Adenovirus oncolíticos en cáncer de mama (continúa en la siguiente página)

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
Heise ⁸⁴ , 2000	dl922-947	dl922-947 promete ser un potente virus selectivo en la replicación para el tratamiento local y sistémico.
Cho ⁸⁵ , 2004	Ad. Δ55.HRE	Los resultados sugieren que Ad.D55.HRE puede ser útil para el tratamiento de tumores sólidos.
Shi ⁸⁶ , 2004	HDAd	Es alentador el uso de este promotor porque la expresión endógena de SCGB2A2 (mammaglobin-1) se detecta en un porcentaje alto de pacientes con cáncer de mama
Wang ⁸⁷ , 2005	dl922-947	Este ensayo puede ser de gran utilidad para determinar la sensibilidad de los cánceres al tratamiento y para la evaluación de mutantes oncolíticos en casos individuales.
Wang ⁸⁸ , 2006	rAd-sTRII	rAd-sTRII es un agente potencial para el cáncer
Stoff-Khalili ⁸⁹ , 2007	Ad5/3.CXCR4	El uso de un adenovirus de replicación condicional (CRAd) con aumento de la infectividad y del objetivo transcripcional mejoró los efectos antineoplásicos del CRAd
Hakkarainen ⁹⁰ , 2007	Varios Ad5	Las células "stem" mesenquimales cargadas con adenovirus oncolíticos pueden ser una aproximación útil para mejorar la biodisponibilidad de los adenovirus administrados sistémicamente
Ranki ⁹¹ , 2007	Ad5.pk7-Δ24	Ad5.pk7-Δ24 y su modelo pueden ser útiles en estudios traslacionales posteriores
Ranki ⁹² , 2007	Adenovirus (varios)	Las modificaciones de la cápside pueden usarse para aumentar la transferencia génica a células de cáncer de mama resistentes a las hormonas. El virus más efectivo en el panel fue Ad5-D24RGD.
Eriksson ⁹³ , 2007	Ad5/3-Δ24 y Ad5. pk7-Δ24	Ad5/3- Δ 24 y Ad5.pk7-Δ24 pueden matar células madres y células de cáncer de mama haciendo que éstos virus sean agentes prometedores para el tratamiento.
Bauerschmitz ⁹⁴ , 2008	Ad5/3-ox2L-d24 y Ad5/3-mdr-d24 y otros	Estos virus tuvieron actividad antitumoral significativa en tumores derivados de CD44+CD24_low
Gomes ⁹⁵ , 2009	AdEHCD40L	El AdEHCD40L puede indicarse en el tratamiento experimental del cáncer de mama.
Hu ¹³ , 2010	Ad.sTbRFC	La administración sistémica de Ad.sTbRFC puede inhibir las metástasis óseas y la destrucción osteolítica en un modelo de cáncer de mama.
Yoo ⁹⁶ , 2010	Virus Adon Ad-ΔE1Bmt7 Ad-ΔB7-shMot7 y Ad-ΔB7-shMot8(in vivo)	Se propone el virus mot-Adon para tratamiento del cáncer
Wang ⁹⁷ , 2010	Adel55- cHSF1	cHSF1 aumenta el potencial de mortalidad celular de Adel55 al incrementar la replicación viral.

**Cuadro 1.** Adenovirus oncolíticos en cáncer de mama (continuación)

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
Hu ⁹⁸ , 2010	mhTERTAd. sTβRFC	Se logró la replicación en células de cáncer de mama de mhTERTAd.sTβRFC. Su aplicación intravenosa puede inhibir el crecimiento tumoral.
Dembinski ⁹⁹ , 2010	D24RGD	La aplicación de D24RGD a través de células madre mesenquimales no solamente aumenta la eficiencia de liberación en el blanco sino que también disminuye la exposición sistémica al virus y reduce la toxicidad y aumenta su capacidad antitumoral.
Zhang ¹⁰⁰ , 2011	mHAd.luc2	Pueden desarrollarse adenovirus oncolíticos no orientados al hígado para el tratamiento de las metástasis óseas de cáncer de mama.
Zhu ¹⁰¹ , 2012	CNHK600-IL24	El adenovirus oncolítico armado con IL-24 exhibió actividad antitumoral aumentada y mejor supervivencia. Es un candidato prometedor para terapia viral en cáncer de mama.
Hemminki ¹⁷ , 2012	Ad3-hTERT-E1A	Ad3-hTERT-E1A parece seguro para evaluación clínica o para el desarrollo de virus armados.
Zhang ¹⁴ , 2012	Ad.sTβRFC, TAd. sTβRFC y otros	La administración sistémica de Ad.sTβRFC y TAd.sTβRFC puede inhibir las metástasis óseas en el modelo 4T1 de tumor mamario de ratón y se pueden desarrollar como potenciales agentes terapéuticos para cáncer de mama.
Fang ¹⁵ , 2013	ZD55-IL-24	El ZD55-IL-24 en combinación con paclitaxol mostró un importante aumento en la citotoxicidad y en la inducción de apoptosis en células de cáncer de mama.
Dong ¹¹ , 2013	SG500	SG500-dNK es un buen candidato contra tumores mamarios especialmente cuando se combinan con quimioterapia.
Zhu ¹⁰² , 2013	p55-hTERT-HRE-TRAIL	El vector inhibió el crecimiento tumoral y las metástasis en modelos animales.
Bazan ¹² , 2013	AdEHE2F	Diseñar un virus oncolítico con actividad contra el cáncer que sea antiangiogénico mejora su acción terapéutica.
Yang ¹⁰³ , 2015	Ad.dcn	Ad.dcn puede desarrollarse para el tratamiento de las metástasis óseas de cáncer de mama.
Tang ¹⁰⁴ , 2015	ZD55-dNK	El uso concomitante de ZD55-dNK y DFDC (un análogo citotóxico del nucleósido) es prometedor para el tratamiento del cáncer de mama.
Bramante ¹⁶ , 2015	Ad5/3-D24-GMCSF	Possible actividad antitumoral en cáncer de mama con otras formas de tratamiento.
Liikanen ¹⁰⁵ , 2016	Ad5/3-D24-tras	Combinando la actividad oncolítica de Ad5/3-D24-tras con producción local de trastuzumab mejoró la eficacia y la activación de la inmunidad celular en cáncer HER2-positivo.
Shayestehpour ¹⁰⁶ , 2017	Ad5-5miR145T, Ad5-10miR145T	El aumento en el número de sitios de unión de miRNA dentro del genoma del adenovirus provee mayor selectividad para la replicación viral en células cancerosas.
Garza-Morales ¹⁰⁷ , 2018	OAdmCherry	Temozolomide aumenta la actividad de virus oncolíticos en células de cáncer de mama triple negativo de ratones y humanas.
Yan ¹⁰ , 2019	SG400-E2F/IL-15	El nuevo virus puede tener una amplia aplicación para el cáncer de mama.
Chen ¹⁰⁸ , 2019	Ad-VT o Ad-VP3	Adenovirus recombinantes con expresión de apoptosis inhibieron el crecimiento temprano de células de cáncer de mama mediante un mecanismo asociado con la inducción de autofagia.

ciones prefieren evaluar nuevos vectores, más que insistir en evaluaciones adicionales. Con este virus oncolítico se encuentra que su sola aplicación logra pocos efectos curativos del cáncer de mama,^{9,10} por lo que se busca agregarle otros factores terapéuticos.

Así, el adenovirus oncolítico SG500 se armó con un gen suicida que expresa desoxirribonucleósido cinasa de *Drosophila melanogaster* (Dm-DNK) que ha demostrado una eficacia mejorada en el tratamiento de cáncer de mama cuando se combina con los profármacos de quimioterapia (E)-5-(2-bromovinil)-20-desoxiuridina (BvdU) y 20,20-difluorodeoxicitidina (dFdC).¹¹

Como ejemplo de transgenes oncolíticos, el virus AdEHE2F expresa dos inhibidores de la angiogénesis. En ratones desnudos hembra extendió la supervivencia en comparación con un virus control. Este efecto se atribuyó tanto a la oncolisis como a la interrupción de la vascularización tumoral.¹²

El microambiente también puede servir de blanco. Virus con expresión del factor de crecimiento transformante beta mejoraron la capacidad del adenovirus oncolítico para limitar el avance de las metástasis óseas.^{13,14}

El virus ZD55-IL-24, combinado con paclitaxol, tuvo menor citotoxicidad y aumentó la inducción de apoptosis en células de cáncer de mama.¹⁵

En virus armados con ciclofosfamida, medicamento usado en quimioterapia del cáncer de mama (a dosis bajas y continuas estimula la respuesta inmunológica contra el tumor), en un modelo de ratones los resultados fueron favorables a su aplicación. Pero en 16 mujeres, 4 de ellas con tumores triple negativos, si bien fue un tratamiento bien tolerado, sus desenlaces no fueron sobresalientes, en las pacientes triple negativo la respuesta fue menor que en los estudios preclínicos.¹⁶

Yan y su grupo insertaron un factor immunomodulatorio, Interleukina-15 (IL-15), además de construir su blanco para E2F-1, cuya expresión es mayor en los tejidos de cáncer de mama que en los sanos.¹⁰

En cinco pacientes con cáncer de mama se aplicó Ad3-hTERT-E1A. En todos los casos se evidenció de manera objetiva respuesta contra el cáncer.¹⁷

Asociados con adenovirus

Estos virus solo pueden replicarse dentro de la célula ante un virus ayudante como el adenovirus.¹⁸ Con el tipo salvaje asociado con adenovirus tipo 2 hay mejor supervivencia en ratones desnudos trasplantados con células de cáncer triple negativo metastásico.¹⁹ **Cuadro 2**

Virus Coxsackie

Con virus Coxsackie A21 dirigido a receptores en las células de cáncer de mama de ratones inmunodeficientes, las metástasis se eliminaron por completo con el tratamiento sistémico en un modelo metastásico de cáncer de mama humano. Estos hallazgos, según los autores, destacan su potencial como agente terapéutico contra el cáncer de mama humano primario y metastásico.²⁰ Estos mismos autores combinaron este virus con clorhidrato de doxorrubicina demostrando que una sola inyección intravenosa de virus Coxsackie A21 en combinación con una inyección intraperitoneal de clorhidrato de doxorrubicina resultó en mayor reducción tumoral que con cualquiera de los agentes por separado.²¹ **Cuadro 2**

Virus de la enfermedad de Newcastle (NDV)

Es un virus ARN no segmentado, de cadena negativa, conocido como paramixovirus aviar tipo 1 (APMV1), pertenece al género Avulavirus de la familia *Paramyxoviridae*.^{22,23} Es un virus de las



aves, antigenéticamente diferente de los patógenos humanos comunes. No se integra al genoma humano, lo que contribuye a su potencial seguridad. La recombinación es extremadamente rara.²² **Cuadro 2**

Mediante técnica de genética inversa se generó un virus recombinante de la enfermedad de Newcastle que contiene el gen de interleucina-2 (IL-2) humana (rNDV/IL2). El virus de la enfermedad de Newcastle la Sota fue el que se utilizó para expresar el gen IL-2, por ser inofensivo para los humanos, y ser una cepa muy prometedora como agente oncolítico. El estudio respalda su utilidad como agente antitumoral.²³

Puesto que este virus ejerce su oncólisis natural, quizás a través de la inducción de apoptosis, se

plantea que la unión del virus a la célula a través de la glucoproteína hemaglutinina-neuraminidasa puede inducir apoptosis.²⁴ Sin embargo, el gen hemaglutinina-neuraminidasa fue un inductor de apoptosis menos potente que la cepa parental NDV AF2240.²⁴ Precisamente en la evaluación de la cepa AF2240 otro estudio confirma que la oncólisis se lleva a cabo mediante la apoptosis.²⁵ También con la cepa AF2240, se plantea que la regresión tumoral puede deberse a cambios en la regulación de diferentes citocinas.²⁶

Un estudio demuestra que con la infección de virus de la enfermedad de Newcastle disminuye la acumulación de HIF-1a inducida por hipoxia, cuya acumulación está correlacionada con cambios celulares asociados con tumores agresivos.²⁷

Cuadro 2. Virus asociados con adenovirus, virus Coxsackie y de la enfermedad de Newcastle (NDV) en cáncer de mama

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
Asociados con adenovirus		
Alam ¹⁹ , 2014	AAV2	Proporciona elementos para el desarrollo de nuevas terapias basadas en AAV2 tipo salvaje para el tratamiento cáncer de mama triple negativo.
Virus Coxsackie		
Skelding ²⁰ , 2009	CVA21	Los hallazgos destacan su potencial como agente terapéutico contra el cáncer de mama humano primario y metastásico.
Skelding ²¹ , 2012	CVA21	La combinación de CVA21 con una inyección intraperitoneal de clorhidrato de doxorubicina resultó en mayor reducción tumoral que con cualquiera de los agentes por separado.
Virus de la enfermedad de Newcastle		
Zhao ²³ , 2008	rNDV/IL2	La cepa de NDV no virulento la Sota con expresión del gen IL-2 es un prometedor agente oncolítico.
Ghrici ²⁴ , 2013	AF2240	La cepa NDV AF2240 es un agente candidato antitumoral más adecuado que su gen HN recombinante.
Ahmad ²⁵ , 2015	AF2240	Las propiedades oncolíticas y capacidad de inducir apoptosis en las células de cáncer de mama indican su utilidad para el tratamiento futuro de pacientes con cáncer de mama.
Abd-Aziz ²⁷ , 2016	NDV	Hay una correlación entre la infección por NDV y la regulación descendente de HIF-1a, que destaca a este virus como un agente prometedor para eliminar el cáncer hipoxico.
Amin ²⁸ , 2019	rAF-IL12	Se demostró que rAF-IL12 es seguro. Se replicó selectivamente en células de pollo y células cancerosas y pudo mantener su estabilidad durante varios pasajes; mejorando así su potencial como vacuna contra el cáncer de mama.
Raihan ²⁶ , 2019	AF2240	La supresión del crecimiento de tumores de mama por NDV AF2240 se da con la inducción de apoptosis asociada con citocinas.

Con un virus recientemente desarrollado, que expresa IL12 (rAF-IL12), se probó seguridad, estabilidad y citotoxicidad y se encontró que sus efectos citotóxicos fueron contra líneas celulares normales de pollo y células de cáncer de mama humano sin afectar a las células normales. En los ratones tratados con rAF-IL12 se observó inhibición significativa del crecimiento tumoral (52%).²⁸

Virus de la estomatitis vesicular

El virus de la estomatitis vesicular, también llamado VSV por sus iniciales en inglés (*vesicular stomatitis virus*), es un virus ARN que no puede replicarse en las células humanas sanas, pero sí en células humanas oncogénicas por sus mutaciones acumuladas, quizás a través de vías antivirales.²⁹ **Cuadro 3**

Con el virus mutante VSV (M51R)-LacZ se evaluó la efectividad en el tratamiento experimental de ratones con cáncer de mama metastásico. Se encontró que el virus infectó lesiones metastásicas de cáncer de mama en pulmón sin toxicidad aparente y una prolongación significativa de la supervivencia.³⁰

Un estudio con el virus de la estomatitis vesicular oncolítico mutante rM51R-M no pudo inhibir por completo la progresión del crecimiento tumoral en un modelo de cáncer de mama *in vivo*, incluso en combinación con IL-12.³¹

Mediante una proteína viral de fusión de membrana que mejora la actividad oncolítica de un virus de estomatitis vesicular mutante sensible a interferón (IFN), las proteínas transmembrana asociadas al reovirus (FAST) pueden propor-

Cuadro 3. Virus de la estomatitis vesicular (VSV) en cáncer de mama

Primer autor, año de publicación	Vector	Conclusiones
Fernández ¹⁰⁹ , 2002	VSVTK, VSV-IL-4	VSVTK, VSV-IL-4 ejerció actividad antitumoral contra enfermedad metastásica.
Bergman ¹¹⁰ 2003	VSV cubierto con sindbis-ZZ	Útil en células de cáncer de mama her-2 amplificadas.
Ebert ³⁰ , 2005	(M51R)-LacZ	La administración sistémica de VSV mutante M es efectiva y segura en el tratamiento de metástasis experimentales de cáncer de mama en ratones inmunocompetentes.
Bergman ¹¹¹ , 2007	rrVSV	rrVSV eliminó los implantes peritoneales de tumores con expresión Her2 / neu y provocó una respuesta inmunológica antitumoral de células T.
Ahmed ³¹ , 2010	rM51R-M	Las células de cáncer de seno pueden ser susceptibles al VSV <i>in vitro</i> , pero se requieren combinaciones más agresivas de tratamiento para tratar eficazmente el cáncer de mama local y el metastásico.
Jha ¹¹² , 2012	M51R	La inhibición transitoria de la inmunidad innata con sunitinib mejora la viroterapia oncolítica y permite la recuperación de animales portadores de tumores.
Liu ¹¹³ , 2013	VSV-GFP	Se demostró <i>in vitro</i> que ruxolitinib puede revertir el estado antiviral y bloquear la activación de la vía JAK / STAT en líneas celulares de cáncer de ovario y de mama para lograr el 100% de infectividad de VSV <i>in vitro</i> .
Garijo ¹¹⁴ , 2014	VSV I1,I2, I3, wt	Los virus de ARN pueden adaptarse a características típicas del cáncer, como la inactivación de p53.
Le Boeuf ³² , 2017	VSVDm51	Las proteínas rápidas pueden mejorar la viroterapia oncolítica a través de la formación de sincitios y mejoramiento de la estimulación inmunológica.
Martin ³³ , 2017	VSV	La terapia con virus oncolíticos confiere protección a largo plazo cuando se administra en el preoperatorio.



cionar un enfoque adicional para mejorar la viroterapia oncolítica a través de la formación de sincitio y estimulación inmunológica.³²

En estudios con virus oncolíticos de la estomatitis vesicular, adenovirus, reovirus y virus del herpes simple, los virus oncolíticos evaluados cambiaron positivamente el resultado en los animales tratados cuando se usaron en terapia neoadyuvante en modelos de cáncer de mama triple negativo.³³

Virus del herpes simple

El virus del herpes simple tiene propiedades que lo convierten en un agente terapéutico atractivo para el tratamiento de pacientes con cáncer.^{34,35}

En octubre de 2015, un virus del herpes simple tipo 1 genéticamente modificado (*talimogene laherparepvec*; T-VEC, Amgen) fue el primer virus oncolítico en obtener la aprobación de la FDA para el tratamiento local del melanoma recurrente irresecable.³⁶ Las células del cáncer de mama humano son permisivas al virus del herpes simple y con manipulaciones genéticas se obtiene selectividad del virus para estas células, mientras se preservan las células normales.^{29,37,38}

Cuadro 4

El HF10 es un virus del herpes simple-1 oncolítico, mutado espontáneamente, que mostró una marcada eficacia antitumoral contra el cáncer de mama en un modelo de animal inmunocompetente.³⁹ En un estudio clínico, seis mujeres con recurrencia y progresión de cáncer de mama, con metástasis cutánea o subcutánea, todas toleraron la inyección intratumoral de HF10, no se registraron efectos adversos, y la evaluación histopatológica reveló entre 30 a 100% de muerte en células con cáncer.⁴⁰ En estas mujeres se adelantó una siguiente investigación que evaluó los componentes celulares del microambiente tumoral y encontró que el HF10 induce una potente inmunidad antitumoral.⁴¹

Se han diseñado vectores con expresión de IL-12, que es una citocina proinflamatoria para aumentar la eficacia terapéutica en el tratamiento del cáncer. El NV1042, expresa IL-12 y fue más eficaz que G47D en inhibir el crecimiento y la progresión de los tumores en ratones transgénicos⁴² y también se plantea como un tratamiento potencial de las metástasis cerebrales de cáncer de mama.⁴³

Los vectores herpes Simplex 1(17+) y 17 Δ γ 34.5 se evaluaron en presencia o ausencia de N-benzoiloxicarbonil-Val-Ala-Asp-fluorometilcetona (zVADfmk), un inhibidor de la caspasa. Con su coexistencia se redujo más el crecimiento celular.⁴⁴

En un modelo con ratones BALB/C la combinación de bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGFA) indujo un efecto antitumoral sinérgico y, por lo tanto, superior a cualquier terapia única.⁴⁵

El virus del herpes simple oncolítico puede construirse eliminando ICP34.5, un gen de neurovirulencia que restringe su replicación a células tumorales. Con un vector que carece de este gen, HSV1716, que expresa el inhibidor de crecimiento 4 (Ing4) se demostró una inhibición significativa del crecimiento del tumor y de la prolongación del tiempo de supervivencia después de la inyección intratumoral en ratones desnudos.⁴⁶

También se ha descrito un virus oncolítico del herpes bovino tipo 1 con actividad contra una variedad de subtipos de cáncer de mama.⁴⁷

Virus Maraba

El virus Maraba pertenece al género de vesiculovirus de la familia Rhabdoviridae, es genéticamente distinto, pero comparte cierta homología con el virus de la estomatitis vesicular.⁴⁸

Cuadro 4. Virus del herpes simple (HSV) en cáncer de mama (continúa en la siguiente página)

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
Thomas ¹¹⁵ , 2003	HSV-1	Los resultados demuestran que se requiere una respuesta inmunitaria antitumoral dependiente del virus del herpes simple para la reducción del crecimiento tumoral primario y en el establecimiento de metástasis en el modelo de tumor.
Teshigahara ³⁹ , 2004	HF10	HF10 demostró efectos antitumorales en un modelo animal.
Liu ¹¹⁶ , 2005	HSV-1	La aplicación en la carótida de vectores de HSV oncolíticos después de la disruptión de la barrera hematoencefálica es prometedora en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales, especialmente aquellos con múltiples focos tumorales o en ubicaciones quirúrgicamente inaccesibles
Liu ⁴² , 2005	NV1042 G47Δ	Cuando se trató el tumor mamario primario y se extirpó el resto de la glándula mamaria, NV1042 fue más eficaz que G47D en inhibir el crecimiento y la progresión de los tumores.
Liu ¹¹⁷ , 2005	G47Δ NV1023	Fueron extremadamente efectivos en la muerte de células de cáncer de mama in vitro e in vivo.
Kimata ⁴⁰ , 2006	HF10	HF10 es un agente anticancerígeno seguro y efectivo contra el cáncer de mama metastásico.
Hu ³⁵ , 2006	HSV1	Onco VEXGM-CSF es bien tolerado y puede administrarse de forma segura. Se observó evidencia de un efecto antitumoral.
Fu ¹¹⁸ , 2006	FusOn-H2	Este HSV-2 mutante es un agente oncolítico potente y seguro para el tratamiento de cáncer de mama y probablemente otros tumores sólidos con una vía de señalización Ras activa.
Greco ¹¹⁹ , 2006	HSVtk	Hipoxia y radiación activaron los vectores de "interruptor molecular" representando una estrategia prometedora para la terapia génica dirigida de tumores sólidos.
Menotti ¹²⁰ , 2006	R-LM11 y R-LM11L	Se hace posible la focalización específica del virus del herpes simple a una gran colección de moléculas de la superficie celular para actividad oncolítica y visualización de células tumorales.
Stiles ¹²¹ , 2006	Hsv1	La infección viral causa disminución significativa en la expresión de bcl-2 en las células infectadas.
Li ¹²² , 2007	FusOn-H2	El virus oncolítico FusOn-H2 basado en HSV-2 puede ser un agente eficaz para el tratamiento de cáncer de mama primario y metastásico.
Israyelyan ¹²³ , 2008	OncSyn y OncdSyn	Tanto OncSyn como los virus OncdSyn pueden reducir eficientemente el crecimiento de tumores primarios y metastásicos 4T1 (adenocarcinoma de mama) en ratones inmunocompetentes.
Israyelyan ¹²⁴ , 2009	OncdSyn	La talidomida retrasó el crecimiento tumoral, pero la combinación de talidomida con OncdSyn parece producir mejores resultados.
Fasullo ¹²⁵ , 2009	R3616	El virus oncolítico R3616 puede atacar células p53 hipóxicas en cáncer de mama.
Walker ¹²⁶ , 2011	OSVP	La expresión de 15-PGDH por OSVP mejoró la respuesta inmunitaria antitumoral iniciada por la infección viral de las células tumorales primarias, con ello condujo a una reducción de metástasis pulmonares.
Wood ⁴⁴ , 2011	Herpes Simple HSV-1 cepas 17 ⁺ y 17 Δ γ34.5 Virus	Estos resultados sugieren que las caspasas representan un nuevo objetivo para los medicamentos con lo que se logra aumentar la eficacia terapéutica de los virus herpes oncolíticos contra el cáncer de mama.
Cody ⁴³ , 2012	M002	Este vector que expresa IL-12, puede ser un nuevo tratamiento para las metástasis cerebrales del cáncer de mama.
Conner ⁴⁶ , 2012	HSV1716	Ing4 es un complemento excepcionalmente útil para la oncólisis del virus HSV1716. El uso de virus del herpes simple carente de ICP34.5 que expresa Ing4 debe considerarse en la clínica.



Cuadro 4. Virus del herpes simple (HSV) en cáncer de mama (continuación)

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
Li ¹²⁷ , 2012	G47Δ	Este estudio demuestra que el oHSV es efectivo contra células madre de cáncer de mama y podría ser una estrategia beneficiosa para el tratamiento de pacientes con esta enfermedad.
Sahin ⁴¹ , 2012	HF10	HF10 es un virus que induce una respuesta inmunitaria aumentada contra el tumor.
Wang ¹²⁸ , 2012	G47Δ	G47Δ eliminó efectivamente las células de cáncer de mama humano y las células de mama inmortalizadas, pero no las células de mama normales.
Cuddington ⁴⁷ , 2013	HSV bovino	El virus oncolítico del herpes simple bovino se dirige contra células de cáncer de mama y células iniciadoras de cáncer de subtipos luminales y basales mediante un nuevo mecanismo que no es dependiente del estado de expresión del receptor celular.
Zeng ¹²⁹ , 2013	G47Δ	G47Δ demostró un efecto de sinergia con paclitaxol para aumentar la mortalidad de células madre de cáncer y de otras células madre <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
Zeng ¹³⁰ , 2013	G47Δ	El vector HSV-1 G47Δ y el paclitaxol combinados tuvieron un efecto sinérgico contra el cáncer de mama <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
Cody ¹³¹ , 2014	oHSV	Ciertos inhibidores de la histona deacetilasa aumentan la replicación de oHSV en las células de cáncer de mama y apoyan en la evaluación preclínica de esta estrategia combinada.
Gholami ¹³² , 2014	HSV	Los resultados muestran que NV1066 puede efectivamente suprimir el crecimiento del cáncer de mama triple negativo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
Zhao ³⁴ , 2014	oHSV2	oHSV2 tiene un fuerte efecto oncolítico en diversas líneas celulares tumorales humanas y de ratón. El efecto oncolítico de oHSV2 en general fue igual al de oHSV1. Además, el tratamiento de los tumores de mama 4T1 con doxorrubicina seguido de oHSV2 generó un mejor efecto que cada uno individualmente.
Meisen ¹³³ , 2015	34.5ENVE	Una sola dosis intratumoral del virus 34.5ENVE mejoró significativamente la supervivencia de ratones con tumores metastásicos cerebrales por cáncer de mama.
Tan ⁴⁵ , 2015	HF10	La combinación del virus oncolítico HF10 indujo un efecto antitumoral sinérgico y por lo tanto fue superior a cualquier terapia única.
Kuruppu ¹³⁴ , 2015	HSV1	Se observó una reducción en la carga tumoral en el cerebro y la médula espinal acompañada de una supervivencia prolongada.
Leoni ¹³⁵ , 2015	R-LM249	El tratamiento inhibió significativamente las metástasis cerebrales de cáncer de mama en ratones NSG (inmunodeficientes), y se redujo en más de la mitad la carga metastásica en el cerebro.
Cuddington ¹³⁶ , 2015	HSV bovino	La terapia combinada con azacitidina disminuyó significativamente la incidencia de lesiones secundarias, con mejor aclaramiento de las células tumorales y evidencia de células inmunes en comparación con la monoterapia con virus oncolíticos del herpes simple bovino I.
Workenhe ¹³⁷ , 2016	KM100	La combinación de un agente de quimioterapia inhibidor de la topoisomerasa I con KM100 mostró un efecto anticancerígeno sinérgico <i>in vitro</i> y supervivencia prolongada de ratones con tumor.
Chen ¹³⁸ , 2016	oHSV-1	Estos resultados demuestran que la administración regional de células EGFR-CARNK-92 (células asesinas naturales modificadas) combinadas con terapia con oHSV-1 es una estrategia potencialmente prometedora para tratar las metástasis cerebrales de cáncer de mama.
Pourchet ¹³⁹ , 2016	HSV-1	Armar los virus oncolíticos para evadir las células T CD8 + es una estrategia efectiva de inmunoterapia.
Cheng ¹⁴⁰ , 2018	HSV-1	El extremo C del gen MyD116 puede sustituirse por el dominio correspondiente del gen γ 34.5 del oHSV-1 para promover la replicación del virus en las células infectadas.

El virus oncolítico Maraba-MG1 se combinó con Paclitaxol y se encontró que no solo fueron compatibles, sino que también desarrollaron actividad sinérgica citopática.⁴⁹

En células de cáncer de mama triple negativo y luminal B usando como virus oncolítico el Rhabdovirus Maraba-MG1 combinado con inhibidores del punto de control inmunitario usados como neoadyuvancia, se encontró que el virus oncolítico sensibiliza el cáncer de mama triple negativo, que es resistente al bloqueo del punto de control inmunitario, con lo que evita la recaída en gran parte de los animales tratados.⁵⁰

Cuadro 5

Orthopoxvirus

Con un nuevo virus orthopoxvirus químérico (CF33) en líneas celulares de cáncer de mama del tipo triple negativo se demostró un potente efecto antitumoral *in vitro* e *in vivo*.⁵¹

Cuadro 5

Parapoxvirus

Con un nuevo parapoxvirus químérico (CF189) se evaluó *in vitro* la citotoxicidad en cuatro líneas celulares de cáncer de mama triple negativo y en ratones desnudos atípicos, con lo que se demostró una eficiente citotoxicidad *in vitro* y un potente efecto antitumoral *in vivo*.⁵²

Cuadro 5

Parvovirus

Se modificó la cápside del virus de la panleucopenia felina (FPV), un parvovirus que normalmente infecta células felinas, mediante la inserción de un péptido de unión a la integrina con el propósito de evaluar su potencial terapéutico en células tumorales humanas. Se concluyó que esto no es suficiente para orientar la infección a las células tumorales.⁵³

El virus parvovirus de roedores de tipo oncolítico H-1 (H-1 PV) es un pequeño virus con ADN

de cadena única que se replica eficientemente de manera episomal en células tumorales humanas. Para evaluar su potencial oncolítico, se estudió en cultivos derivados de muestras de tumores de mama recién extirpados y se encontró que hasta el 67% de los cultivos eran sensibles a los efectos citopáticos de H-1 PV.⁵⁴

Cuadro 5

Poliovirus

Está asociado con la poliomielitis, por lo que para evaluar su actividad oncolítica se usan vectores derivados de poliovirus, denominados replicones, que son genéticamente incapaces de producir virus infecciosos. Los replicones encapsulados infectan las células a través de la interacción con la proteína receptora de poliovirus humana, una glucoproteína de la superficie celular conocida como CD155.⁵⁵ En los estudios se ha demostrado la expresión de CD155 en una serie de líneas celulares de cáncer humano de diversos orígenes, incluido el carcinoma de la mama. Se demostró su infección en metástasis y ante su capacidad de infectar y matar células de tumores neuronales su uso podría estar en el tratamiento de pacientes con cánceres leptomeningeos derivados de metástasis por cáncer de mama.⁵⁵

El poliovirus recombinante oncolítico PVS-RIPO estudiado en modelos de ratas atípicas de metástasis cerebrales y meningitis neoplásicas por cáncer de mama, sugiere que los efectos oncolíticos son mediados por la expresión ectópica del receptor PV CD155 en células de cáncer de mama.⁵⁶ En células de cáncer de mama *in vitro* y xenoinjertos *in vivo* resultó en lisis celular y crecimiento tumoral retardado, con una activación inmunitaria robusta e infiltración de neutrófilos en tumores, por lo que se plantea que la respuesta inmunitaria generada a través de la citotoxicidad viral representa el factor decisivo para lograr el éxito terapéutico.⁵⁷

Cuadro 5

**Cuadro 5.** Virus Maraba, Orthopoxvirus, Parapoxvirus, Parvovirus, Poliovirus y Reovirus en cáncer de mama

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
Virus Maraba		
Brun ⁴⁸ , 2010	Maraba MG1	Es seguro y eficaz por vía sistémica en múltiples modelos tumorales.
Bourgeois-Daigneault ⁴⁹ , 2016	Maraba-MG1	La combinación con paclitaxol mejoró la eficacia en todos los modelos de cáncer de mama evaluados.
Bourgeois-Daigneault ⁵⁰ , 2018	Maraba-MG1	La combinación con inhibidores del punto de control inmunitario usados como neoadyuvancia, disminuye el riesgo de recaída en tumores triple negativos.
Orthopoxvirus		
Choi ⁵¹ , 2018	CF33	En líneas celulares de cáncer de mama del tipo triple negativo se demostró potente efecto antitumoral.
Parapoxvirus		
Choi ⁵² , 2018	CF189	Tanto in vitro como in vivo se obtuvieron buenas respuestas en el tipo triple negativo
Parvovirus		
Maxwell ⁵³ , 2001	FPV	La modificación de la cápside del FPV para unirse a las integrinas αv puede contribuir, pero generalmente no es suficiente en la infección de células tumorales humanas.
Muharram ⁵⁴ , 2010	H-1 PV	Puede inducir efectos citopáticos in vitro en células tumorales de mama.
Poliovirus		
Ansardi ⁵⁵ , 2001	Replicones	Los replicones poseen una actividad antineoplásica.
Ochiai ⁵⁶ , 2004	PVSRIPO	Es altamente efectivo contra los xenoinjertos de cáncer de mama humano que crecen en el espacio subaracnoidal o el parénquima cerebral de ratas atípicas.
Holl ⁵⁷ , 2016	PVSRIPO	El efecto combinado de la infección tumoral y su respuesta produjeron una regresión significativa del tumor en los modelos evaluados.
Reovirus		
Marcato ⁵⁹ , 2009	Reovirus	Detecta y elimina eficazmente las células madre cancerosas en tumores de cáncer de mama.
Thirukkumaran ⁶⁰ , 2017	Reovirus	Muestran que la acción oncolítica de la mama está mediada por el factor nuclear kappa B (NF-κB)
Mostafa ⁶¹ , 2018	Reovirus	La combinación de bloqueo de PD-1 y Reovirus parece ser una estrategia inmunoterapéutica eficaz para el tratamiento del cáncer de mama.
Rodríguez ⁶² , 2019	Reovirus	La combinación de un reovirus modificado genéticamente e inhibidores de la topoisomerasa puede actuar efectivamente en cáncer de mama triple negativo.

Reovirus

El Reovirus es un virus de ácido ribonucleico bicatenario y un patógeno humano benigno, infecta y mata, preferentemente, a las células cancerosas en su forma no modificada, y es uno

de los principales virus oncolíticos actualmente en fase de ensayos clínicos internacionales.⁵⁸

El tratamiento con Reovirus causa regresión del cáncer de mama humano en muestras tumorales primarias xenoinjertadas en ratones

inmunocomprometidos y también ataca y mata, efectivamente, a las células madre de cáncer en estos tumores.⁵⁹

Una vía prominente de la oncolisis de Reovirus en el cáncer de mama está mediada por el factor nuclear kappa B (NF- κ B). La regulación p53 positiva del modulador de apoptosis (PUMA) depende de la activación de NF- κ B.⁶⁰

Con Reovirus y tratamiento anti-PD-1 (proteínas de chequeo inmunitario) se demostró la producción de una potente respuesta inmunitaria antitumoral secundaria.⁶¹

Reovirus con capacidades oncolíticas mejoradas, combinados con inhibidores de topoisomerasa, infectaron y eliminaron más eficazmente las células de cáncer de mama triple negativo.⁶²

Cuadro 5

Virus sarampión (MV)

El virus del sarampión (MV, género Morbillivirus, familia Paramyxoviridae) es un virus envuelto, con un genoma no segmentado de ARN de cadena negativa. En contraste con los retrovirus y algunos virus de ADN, el virus del sarampión se replica por completo en el citoplasma.^{63,64} Los virus vivos atenuados derivados de la cepa de vacuna Edmonston (MV-Edm, MEV) también se han estudiado como potenciales agentes oncolíticos para varios tipos de cáncer.^{63,65-68} **Cuadro 6**

Se han identificado tres proteínas celulares como receptoras del virus del sarampión. La molécula de activación linfocítica de señalización (SLAM) es predominantemente expresada en las células del sistema inmunológico.⁶⁷ La molécula de activación linfocítica de señalización sirve de receptor de cepas del virus del sarampión de tipo salvaje y cepas de vacunas. CD46 se expresa, ubicuamente, en todas las células humanas, excepto los eritrocitos; sirve como receptor para cepas de vacuna y el receptor 4 relacionado con

el virus polio (PVRL4) que sirve de receptor para el virus salvaje y el de vacuna.^{29,67}

El virus del sarampión se ha estudiado en el tratamiento local o sistémico del derrame pleural tumoral y se ha encontrado que las células dendríticas infectadas con virus sarampión pueden transferir la infección a las células de cáncer de mama ante un alto título de anticuerpos neutralizantes.⁶⁹ También se ha evaluado con varios agentes terapéuticos. La combinación con geldanamicina, un antibiótico que tiene acción inhibidora en la proteína de choque térmico 90, y que ha mostrado propiedades antineoplásicas en modelos preclínicos, mostró aumento en el efecto citopático del virus del sarampión.⁷⁰

Los tratamientos combinados que se dirigen a los componentes del citoesqueleto pueden mejorar la eficacia de ciertos virus oncolíticos. Y27632 un Inhibidor específico de cinasa ROCK mejoró la replicación del virus del sarampión en células de cáncer de mama *in vitro* e *in vivo*, en un modelo de xenoinjerto.⁷¹

Con el recurso de la genética reversa se generó un virus del sarampión recombinante, rMV-SLAMblind, incapaz de usar la molécula de activación linfocítica de señalización (SLAM). El rMV-SLAMblind mostró actividad antitumoral contra xenoinjertos de cáncer de mama humano en ratones inmunodeficientes. También en este trabajo se evaluó su seguridad *in vivo* en tres monos seronegativos para virus del sarampión que fueron inoculados con rMV-SLAMblind sin encontrar síntomas.⁶³

La terapia combinada de virus de sarampión oncolíticos con Alisertib, un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A (con potente actividad antiproliferativa), mejoró significativamente la erradicación de células de cáncer de mama en comparación con el tratamiento con el virus, y en algunos casos resultó en la erradicación



Cuadro 6. Virus sarampión (MV) y Sendai en cáncer de mama

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
McDonald ⁶⁷ , 2006	MV-Edm(MeV)	El virus de sarampión con producción de antígeno carcinoembrionario tiene potente eficacia terapéutica contra el cáncer de mama tanto <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .
Liu ⁷⁰ , 2008	MV	El tratamiento con geldanamicina resultó en aumento significativo del efecto citopático a través de un aumento en la formación de células gigantes multinucleadas y de apoptosis de las células tumorales, sin disminuir la especificidad contra las células normales.
Iankov ⁶⁹ , 2010	MV	Las inyecciones terapéuticas de virus de sarampión oncolítico o de células dendríticas humanas infectadas con este virus, mejoraron significativamente la supervivencia de animales portadores de xenoinjertos de tumor pleural.
Opyrchal ⁷¹ , 2013	MV	La inhibición de cinasa ROCK por Y27632 mejoró el efecto oncolítico del virus del sarampión en las células cancerosas de próstata, mama y glioblastoma.
Sugiyama ⁶³ , 2013	rMV-SLAMblind	El rMV-SLAMblind es un nuevo virus oncolítico para el tratamiento del cáncer de mama, que debe generar una mayor investigación.
Weiland ¹⁴¹ , 2014	MeV	Las células tumorales senescentes pueden usarse de manera eficiente como células huésped de virus mediante el virus de vacuna de sarampión.
Iankov ⁷² , 2015	MV	El tratamiento conjunto con los inhibidores de la cinasa Aurora A aumenta significativamente el efecto antitumoral mediado por virus del sarampión en las líneas de cáncer de mama y en los xenoinjertos.
Jing ⁷³ , 2015	MV-uPA	Este vector reenfocado para uPAR es una estrategia de terapia sistémica novedosa y factible contra el cáncer de mama metastásico.
Jing ⁷⁴ , 2017	MeV	Estos hallazgos validan aún más el papel crítico de la uPAR estromal en la progresión del cáncer y el potencial de los virus oncolíticos como agentes antiestromales.
Tai ¹⁴² , 2019	MV	El virus sarampión más camptotecina es un potencial tratamiento contra el cáncer de mama y es una estrategia para mejorar la actividad oncolítica de los virus sarampión.
Lal ¹⁴³ , 2019	rMV armado con BNiP3	Se muestra aumento en la toxicidad y actividad apoptótica de las células tratadas con rMV-BNiP3 independiente o en combinación con dosis subletal de paclitaxol y H2(derivado de hydrazone) y puede surgir como un agente terapéutico con efectos secundarios reducidos.
Virus Sendai		
Shi ⁷⁵	UV-Tianjin	Exhibió actividad antitumoral en células MCF-7 de cáncer de mama humano tanto <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .

completa *in vitro*. En la evaluación *in vivo*, con MVlambda-NAP en un modelo de ratón de cáncer de mama metastásico, mejoró significativamente la supervivencia y, en algunos casos, hubo regresión completa.⁷²

En modelos de cáncer de mama metastásico los efectos de MV-uPA, un virus del sarampión reorientado contra el receptor de urocinasa

(uPAR) que se asocia con progresión tumoral y metástasis en cáncer de mama, se encontró que la acción en uPAR, en modelos inmunocompetentes de metástasis de cáncer, es segura y factible y se esperan futuros estudios destinados a caracterizar mejor el tratamiento con MV-m-uPA.⁷³ En un estudio posterior se evaluó la acción de vector y receptor en fibroblastos del estroma tumoral, planteando que éste puede usarse para

transferir la infección a las células tumorales, inducir apoptosis y, significativamente, retrasar la progresión tumoral.⁷⁴

Virus Sendai

La cepa Tianjin inactivada con radiación ultravioleta (UV-Tianjin) induce fuertes respuestas inmunitarias antitumorales al activar linfocitos T citotóxicos, células asesinas naturales y supresión de células T reguladoras. Con esta cepa se indujo apoptosis de células MCF-7 de cáncer de mama *in vitro* e *in vivo*.⁷⁵ **Cuadro 6**

Virus vacuna (contra viruela)

Se construyó y caracterizó un nuevo virus vacuna (VACV) GLV-1h68, como agente diagnóstico y terapéutico, que causó regresión y eliminación completa de xenoinjertos tumorales de cáncer de mama humano en ratones desnudos.⁷⁶ En otro estudio, esta cepa se combinó con un profármaco activable con b-galactosidasa y se observó un efecto oncolítico sinérgico. Además, *in vivo*, tuvo efectos benéficos en la regresión del tumor, en ratones con xenoinjerto GI-101A.⁷⁷ Al modificar esta cepa para aumentar su potencial oncolítico sin disminuir su seguridad, se desarrolló el GLV-1h237.⁷⁸

Con un nuevo virus el GLV-1h151⁷⁹ se logró, efectivamente, infectar, replicar y matar varios tipos de células cancerosas.

La sobreexpresión de CXCR4 en tumores primarios de mama está relacionada con un fenotipo agresivo y metástasis a ganglios linfáticos. Al indicar un antagonista de CXCR4 en un virus oncolítico de la vacuna se alcanzó una mayor concentración intratumoral y una mayor eficacia que con solo el antagonista soluble.⁸⁰

Con GLV1h-153, diseñado para expresar el gen hNIS para identificar márgenes quirúrgicos positivos después de la resección tumoral mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y como agente terapéutico adyuvante en el control local de los tumores residuales en un modelo de cáncer de mama ortotópico, se obtuvieron desenlaces favorables en ambas evaluaciones.⁸¹

En varias líneas celulares de cáncer de mama triple negativo se examinó otro tipo de virus, el GLV-1h164, que codifica un anticuerpo de cadena sencilla (scAb) contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y se encontró replicación en todas las líneas celulares y en un modelo murino que causó significativamente mejor regresión de los volúmenes tumorales y disminución de la angiogénesis.⁸² **Cuadro 7**

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de mama ha ganado importantes avances con el desarrollo de terapias dirigidas a mejorar las tasas de supervivencia.⁸³ Los virus oncolíticos constituyen una aproximación terapéutica adicional para diferentes cánceres. En el cáncer de mama ofrecen un importante campo de investigación, principalmente ante un pronóstico desfavorable en la enfermedad metastásica o en casos de cáncer triple negativo. Se han desarrollado estudios con varios virus, casi todos *in vitro* y en animales principalmente inmunodeprimidos, y llevado a cabo algunas investigaciones con pacientes. Si bien no se han emprendido grandes estudios clínicos, la información disponible permite esperar de estos virus, sobre todo cuando se combinan con otros agentes terapéuticos o eventualmente con otros virus, una futura inclusión en los esquemas de tratamiento para pacientes con cáncer de mama.



Cuadro 7. Virus vacuna en cáncer de mama

Primer autor y año de publicación	Vector	Conclusiones
Zhang ⁷⁶ , 2007	GLV-1h68	Regresión y eliminación completa de xenoinjertos tumorales de cáncer de mama humano en ratones desnudos.
Seubert ⁷⁷ , 2011	GLV-1h68	La terapia con profármacos y cepas de GLV-1h68 son prometedoras para una exitosa terapia tumoral.
Hofmann ⁷⁸ , 2011	GLV-1h237	El GLV-1h237 es un nuevo agente mejorado para la terapia oncolítica del cáncer.
Haddad ⁷⁹ , 2012	GLV-1h151	GLV-1h151 es eficaz como agente oncolítico contra una amplia gama de cánceres en cultivo celular.
Wang ¹⁴⁴ , 2012	GLV-1h68	GLV-1h68 replica y mata eficazmente células madre iniciadoras de tumores.
Gholami ¹⁴⁵ , 2012	GLV-1h153	En un modelo murino los tumores mostraron una respuesta completa al tratamiento.
Gil ⁸⁰ , 2013	OVV- CXCR4-A-mFc	Con un antagonista de CXCR4 en un virus oncolítico de vacuna se produce un efecto terapéutico significativo contra el cáncer de mama primario y metastásico.
Gholami ⁸¹ , 2013	GLV-1h153	GLV-1h153 es un prometedor agente terapéutico para el control local de márgenes quirúrgicos positivos en tumores de mama resecados.
Gholami ⁸² , 2014	GLV-1h164	Mejoría significativa en la regresión de los volúmenes tumorales y disminución de la angiogénesis.
Kochneva ¹⁴⁶ , 2016	VV-GMCSF-Lact	Los virus vacuna recombinantes que codifican una proteína inductora de apoptosis tienen un buen potencial terapéutico contra tumores quimiorresistentes.

REFERENCIAS

- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://publications.iarc.fr/586>.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Annals of Oncology 2018; 29: 1634-57. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>
- Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. Nat Rev Drug Discov 2015; 14:642–662. <https://doi.org/10.1038/nrd4663>
- Bommareddy PK, Patel A, Hossain S, Kaufman HL. Talimogene laherparepvec (T-VEC) and other oncolytic viruses for the treatment of melanoma. Am J Clin Dermatol 2017; 18:1–15. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0238-9>
- Jhawar SR, Thandoni A, Bommareddy PK, Hassan S, et al. Oncolytic viruses—natural and genetically engineered cancer immunotherapies. Front Oncol 2017; 7:202. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00202>
- Hennessy ML, Bommareddy PK, Boland G, Kaufman HL. Oncolytic Immunotherapy. Surg Oncol Clin N Am. 2019; 28 (3): 419-30. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.02.007>
- Cody JJ, Hurst DR. Promising oncolytic agents for metastatic breast cancer treatment. Oncolytic Virotherapy 2015; 4: 63-73. <https://doi.org/10.2147/OV.S63045>
- Suryawanshi YR, Zhan T, Essani K. Oncolytic viruses: emerging options for the treatment of breast cancer. Med Oncol 2017; 34 (3): 43. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0899-0>
- Crompton AM, Kirn DH. From ONYX-015 to armed vaccinia viruses: the education and evolution of oncolytic virus development. Curr Cancer Drug Targets 2007; 7 (2): 133-39. <https://doi.org/10.2174/156800907780058862>
- Yan Y, Xu H, Wang J, Wu X, et al. Inhibition of breast cancer cells by targeting E2F-1 gene and expressing IL15 oncolytic adenovirus. Biosci Rep 2019; 39 (7) pii: <https://doi.org/10.1042/BSR20190384>
- Dong X, Qu W, Ma S, Zhu Z, et al. Potent antitumoral effects of targeted promoter-driven oncolytic adenovirus armed with Dm-dNK for breast cancer in vitro and in vivo. Cancer Lett 2013; 328 (1): 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.09.003>
- Bazan-Peregrino M, Sainson RC, Carlisle RC, Thoma C, et al. Combining virotherapy and angiotherapy for the treatment of breast cancer. Cancer Gene Ther 2013; 20 (8):461-68. <https://doi.org/10.1038/cgt.2013.41>
- Hu Z, Zhang Z, Guise T, Seth P. Systemic delivery of an oncolytic adenovirus expressing soluble transforming growth factor-β receptor II-Fc fusion protein can inhibit breast cancer bone metastasis in a mouse model. Hum Gene Ther 2010; 21 (11): 1623-29. <https://doi.org/10.1089/hum.2010.018>

14. Zhang Z, Hu Z, Gupta J, Krimmel JD, et al. Intravenous administration of adenoviruses targeting transforming growth factor beta signaling inhibits established bone metastases in 4T1 mouse mammary tumor model in an immunocompetent syngeneic host. *Cancer Gene Ther* 2012; 19 (9): 630-6. <https://doi.org/10.1038/cgt.2012.41>
15. Fang L, Cheng Q, Bai J, Qi YD, et al. An oncolytic adenovirus expressing interleukin-24 enhances antitumor activities in combination with paclitaxel in breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2013; 8 (5): 1416-24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1680>
16. Bramante S, Koski A, Liikanen I, Vassilev L, et al. Oncolytic virotherapy for treatment of breast cancer, including triple-negative breast cancer. *Oncoimmunology* 2015; 5 (2): e1078057. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1078057>
17. Hemminki O, Diaconu I, Cerullo V, Pesonen SK, et al. Ad3-hTERT-E1A, a fully serotype 3 oncolytic adenovirus in patients with chemotherapy refractory cancer. *Mol Ther* 2012; 20 (9): 1821-30. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.115>
18. Asad AS, Moreno Ayala MA, Gottardo MF, Zuccato C, et al. Viral gene therapy for breast cancer: progress and challenges. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17 (8): 945-59. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1338684>
19. Alam S, Bowser BS, Israr M, Conway MJ, et al. Adeno-associated virus type 2 infection of nude mouse human breast cancer xenograft induces necrotic death and inhibits tumor growth. *Cancer Biol Ther* 2014; 15 (8): 1013-28. <https://doi.org/10.4161/cbt.29172>
20. Skelding KA, Barry RD, Shafren DR. Systemic targeting of metastatic human breast tumor xenografts by Coxsackievirus A21. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113 (1): 21-30. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-9899-2>
21. Skelding KA, Barry RD, Shafren DR. Enhanced oncolysis mediated by Coxsackievirus A21 in combination with doxorubicin hydrochloride. *Invest New Drugs* 2012; 30 (2): 568-81. <https://doi.org/10.1007/s10637-010-9614-0>
22. Mayo MA. A summary of taxonomic changes recently approved by ICTV. *Arch. Virol* 2002; 147: 1655-63. <https://doi.org/10.1007/s007050200039>
23. Zhao H, Janke M, Fournier P, Schirrmacher V. Recombinant Newcastle disease virus expressing human interleukin-2 serves as a potential candidate for tumor therapy. *Virus Res* 200; 136 (1-2): 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2008.04.020>
24. Ghrici M, El Zowalaty M, Omar AR, Ideris A. Induction of apoptosis in MCF-7 cells by the hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein of Newcastle disease virus Malaysian strain AF2240. *Oncol Rep* 2013; 30 (3): 1035-44. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2573>
25. Ahmad U, Ahmed I, Keong YY, Abd Manan N, et al. Inhibitory and apoptosis-inducing effects of Newcastle disease virus strain AF2240 on mammary carcinoma cell line. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 127828. <https://doi.org/10.1155/2015/127828>
26. Raihan J, Ahmad U, Yong YK, Eshak Z, et al. Regression of solid breast tumors in mice by Newcastle disease virus is associated with production of apoptosis related cytokines. *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 315. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5516-5> Erratum in: *BMC Cancer*. 2019;19(1):378
27. Abd-Aziz N, Stanbridge EJ, Shafee N. Newcastle disease virus degrades HIF-1 α through proteasomal pathways independent of VHL and p53. *J Gen Virol* 2016; 97 (12): 3174-82. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000623>
28. Amin MZ, Ani CH, Tan SW T, Yeap SK, et al. Evaluation of a recombinant newcastle disease virus expressing human IL12 against human breast cancer. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 13999. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50222-z>
29. O'Bryan SM, Mathis JM. Oncolytic virotherapy for breast cancer treatment. *Current Gene Therapy* 2018; 18: 192-205. <https://doi.org/10.2174/15665231866180910163805>
30. Ebert O, Harbaran S, Shinozaki K, Woo SL. Systemic therapy of experimental breast cancer metastases by mutant vesicular stomatitis virus in immune-competent mice. *Cancer Gene Ther* 2005; 12 (4): 350-58. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700794>
31. Ahmed M, Puckett S, Lyles DS. Susceptibility of breast cancer cells to an oncolytic matrix (M) protein mutant of vesicular stomatitis virus. *Cancer Gene Ther* 2010; 17 (12): 883-92. <https://doi.org/10.1038/cgt.2010.46>
32. Le Boeuf F, Gebremeskel S, McMullen N, He H, et al. Reovirus FAST protein enhances vesicular stomatitis virus oncolytic virotherapy in primary and metastatic tumor models. *Mol Ther Oncolytics* 2017; 6: 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2017.08.001>
33. Martin NT, Roy DG, Workenhe ST, van den Wollenberg DJM, et al. Presurgical neoadjuvant oncolytic virotherapy confers protection against rechallenge in a murine model of breast cancer. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1865. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38385-7>
34. Zhao Q, Zhang W, Ning Z, Zhuang X, et al. A novel oncolytic herpes simplex virus type 2 has potent anti-tumor activity. *PLoS One* 2014; 9 (3): e93103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093103>
35. Hu JC, Coffin RS, Davis CJ, Graham NJ, et al. A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (22): 6737-47. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0759>
36. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, et al. Talmogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2780-88 <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3377>
37. Wu A, Mazumder A, Martuza RL, et al. Biological purging of breast cancer cells using an attenuated replication-competent herpes simplex virus in human hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 2001; 61 (7): 3009-15.
38. Shen Y, Nemunaitis J. Herpes simplex virus 1 (HSV-1) for cancer treatment. *Cancer Gene Ther* 2006; 13 (11): 975-92. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700946>



39. Teshigahara O, Goshima F, Takao K, Kohno S, et al. Oncolytic viral therapy for breast cancer with herpes simplex virus type 1 mutant HF 10. *J Surg Oncol* 2004; 85 (1): 42-47. <https://doi.org/10.1002/jso.20005>
40. Kimata H, Imai T, Kikumori T, Teshigahara O, et al. Pilot study of oncolytic viral therapy using mutant herpes simplex virus (HF10) against recurrent metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (8): 1078-84. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.08.035>
41. Sahin TT, Kasuya H, Nomura N, Shikano T, et al. Impact of novel oncolytic virus HF10 on cellular components of the tumor microenvironment in patients with recurrent breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2012; 19 (4): 229-37. <https://doi.org/10.1038/cgt.2011.80>
42. Liu R, Varghese S, Rabkin SD. Oncolytic herpes simplex virus vector therapy of breast cancer in C3(1)/SV40 T-antigen transgenic mice. *Cancer Res* 2005; 65 (4): 1532-40. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3353
43. Cody JJ, Scaturro P, Cantor AB, Yancey Gillespie G, et al. Preclinical evaluation of oncolytic δ (1)34.5 herpes simplex virus expressing interleukin-12 for therapy of breast cancer brain metastases. *Int J Breast Cancer* 2012; 2012: 628697. <https://doi.org/10.1155/2012/628697>
44. Wood LW, Shillitoe EJ. Effect of a caspase inhibitor, zVADfmk, on the inhibition of breast cancer cells by herpes simplex virus type 1. *Cancer Gene Ther* 2011; 18 (10): 685-94. <https://doi.org/10.1038/cgt.2011.34>
45. Tan G, Kasuya H, Sahin TT, Yamamura K, et al. Combination therapy of oncolytic herpes simplex virus HF10 and bevacizumab against experimental model of human breast carcinoma xenograft. *Int J Cancer* 2015; 136 (7): 1718-30. <https://doi.org/10.1002/ijc.29163>
46. Conner J, Braidwood L. Expression of inhibitor of growth 4 by HSV1716 improves oncolytic potency and enhances efficacy. *Cancer Gene Ther* 2012; 19 (7): 499-507. <https://doi.org/10.1038/cgt.2012.24>
47. Cuddington BP, Dyer AL, Workenhe ST, Mossman KL. Oncolytic bovine herpesvirus type 1 infects and kills breast tumor cells and breast cancer-initiating cells irrespective of tumor subtype. *Cancer Gene Ther* 2013; 20 (5): 282-89. <https://doi.org/10.1038/cgt.2013.18>
48. Brun J, McManus D, Lefebvre C, Hu K, et al. Identification of genetically modified Maraba virus as an oncolytic rhabdovirus. *Mol Ther*. 2010;18(8):1440-1449. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.103>
49. Bourgeois-Daigneault MC, St-Germain LE, Roy DG, Pelin A, et al. Combination of Paclitaxel and MG1 oncolytic virus as a successful strategy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res* 2016; 18 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0744-y>
50. Bourgeois-Daigneault MC, Roy DG, Aitken AS, El Sayes N, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy. *Sci Transl Med* 2018; 10 (422). pii: eaao1641. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1641>
51. Choi AH, O'Leary MP, Lu J, Kim SI, et al. Endogenous Akt activity promotes virus entry and predicts efficacy of novel chimeric Orthopoxvirus in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Ther Oncolytics* 2018; 9: 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2018.04.001>
52. Choi AH, O'Leary MP, Chaurasiya S, Lu J, et al. Novel chimeric parapoxvirus CF189 as an oncolytic immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Surgery* 2018; 163 (2): 336-42. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.09.030>
53. Maxwell IH, Chapman JT, Scherrer LC, Spitzer AL, et al. Expansion of tropism of a feline parvovirus to target a human tumor cell line by display of an alpha(v) integrin binding peptide on the capsid. *Gene Ther* 2001; 8 (4): 324-331. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301399>
54. Muhamarr G, Le Rhun E, Loison I, Wizla P, et al. Parvovirus H-1 induces cytopathic effects in breast carcinoma-derived cultures. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 (1): 23-33. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0451-9>
55. Ansardi DC, Porter DC, Jackson CA, Gillespie GY, et al. RNA replicons derived from poliovirus are directly oncolytic for human tumor cells of diverse origins. *Cancer Res* 2001; 61 (23): 8470-479.
56. Ochiai H, Moore SA, Archer GE, Okamura T, et al. Treatment of intracerebral neoplasia and neoplastic meningitis with regional delivery of oncolytic recombinant poliovirus. *Clin Cancer Res*. 2004;10(14):4831-4838. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0694>
57. Holl EK, Brown MC, Boczkowski D, McNamara MA, et al. Recombinant oncolytic poliovirus, PVSRIPO, has potent cytotoxic and innate inflammatory effects, mediating therapy in human breast and prostate cancer xenograft models. *Oncotarget*. 2016;7(48):79828-79841. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12975>
58. Clements D, Nelson E, Gujar SA, Lee PW. Reovirus in cancer therapy: an evidence-based review. *Oncolytic Virol*. 2014; 3:69-82. <https://doi.org/10.2147/OV.S51321>
59. Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Oncolytic Reovirus effectively targets breast cancer stem cells. *Mol Ther*. 2009;17(6):972-979. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.58>
60. Thirukkumaran C, Shi ZQ, Thirukkumaran P, Luider J, et al. PUMA and NF- κ B Are Cell Signaling Predictors of Reovirus Oncolysis of Breast Cancer. *PLoS One*. 2017 ;12(1): e0168233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168233>
61. Mostafa AA, Meyers DE, Thirukkumaran CM, Liu PJ, et al. Oncolytic Reovirus and immune checkpoint inhibition as a novel immunotherapeutic strategy for breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(6). pii: E205. <https://doi.org/10.3390/cancers10060205>
62. Rodríguez Stewart RM, Berry JTL, Berger AK, Yoon SB, et al. Enhanced killing of triple-negative breast cancer cells by reassortant Reovirus and topoisomerase inhibitors. *J Virol*. 2019. pii: JVI.01411-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01411-19>
63. Sugiyama T, Yoneda M, Kuraishi T, Hattori S, et al. Measles virus selectively blind to signaling lymphocyte activation

- molecule as a novel oncolytic virus for breast cancer treatment. *Gene Ther.* 2013; 20 (3): 338-47. <https://doi.org/10.1038/gt.2012.44>
64. Griffin DE. Measles virus. In: David M, Knipe P, Peter M, Howley M, Griffin DE, Lamb RA, Malcolm A, Martin M, Bernard Roizman S, Stephen E, Straus M (eds). *Fields Virology*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2006; 1401-1586. <https://www.amazon.com/Fields-Virology-2-Set-Bernard/dp/0781702534>
65. Msaouel P, Iankov ID, Allen C, Morris JC, et al. Engineered measles virus as a novel oncolytic therapy against prostate cancer. *Prostate* 2009; 69: 82-91 <https://doi.org/10.1002/pros.20857>
66. Allen C, Paraskevaki G, Liu C, Iankov ID, et al. Oncolytic measles virus strains in the treatment of gliomas. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 213-220. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.2.213>
67. McDonald CJ, Erlichman C, Ingle JN, Rosales GA, et al. A measles virus vaccine strain derivative as a novel oncolytic agent against breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 177-84. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9200-5>
68. Blehacz B, Splinter PL, Greiner S, Myers R, et al. Engineered measles virus as a novel oncolytic viral therapy system for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006; 44: 1465-77. <https://doi.org/10.1002/hep.21437>
69. Iankov ID, Msaouel P, Allen C, Federspiel MJ, et al. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122 (3): 745-54. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0602-z>
70. Liu C, Erlichman C, McDonald CJ, Ingle JN, et al. Heat shock protein inhibitors increase the efficacy of measles virotherapy. *Gene Ther* 2008; 15 (14): 1024-34. <https://doi.org/10.1038/gt.2008.30>
71. Opyrchal M, Allen C, Msaouel P, Iankov I, et al. Inhibition of Rho-associated coiled-coil-forming kinase increases efficacy of measles virotherapy. *Cancer Gene Ther* 2013; 20 (11): 630-37. <https://doi.org/10.1038/cgt.2013.58>
72. Iankov ID, Kurokawa CB, D'Assoro AB, Ingle JN, et al. Inhibition of the Aurora A kinase augments the anti-tumor efficacy of oncolytic measles virotherapy. *Cancer Gene Ther* 2015; 22 (9): 438-44. <https://doi.org/10.1038/cgt.2015.36>
73. Jing Y, Bejarano MT, Zaias J, Merchan JR. In vivo anti-metastatic effects of uPAR retargeted measles virus in syngeneic and xenograft models of mammary cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149 (1): 99-108. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3236-8>
74. Jing Y, Chavez V, Ban Y, Acquavella N, et al. Molecular Effects of Stromal-Selective Targeting by uPAR-Retargeted Oncolytic Virus in Breast Cancer. *Mol Cancer Res* 2017; 15 (10): 1410-20. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0016>
75. Shi LY, Han Z, Li XX, Li M, Han H, Chen J, Zang S. Inactivated Sendai virus strain Tianjin induces apoptosis in breast cancer MCF-7 cells by promoting caspase activation and Fas/FasL expression. *Cancer Biother Radiopharm* 2015; 30 (1): 33-40. <https://doi.org/10.1089/cbr.2014.1704>.
76. Zhang Q, Yu YA, Wang E, Chen N, et al. Eradication of solid human breast tumors in nude mice with an intravenously injected light-emitting oncolytic vaccinia virus. *Cancer Res* 2007; 67 (20): 10038-46. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0146>
77. Seubert CM, Stritzker J, Hess M, Donat U, Sturm JB, Chen N, von Hof JM, Kremer B, Tietze LF, Gentschev I, Szalay AA. Enhanced tumor therapy using vaccinia virus strain GLV-1h68 in combination with a β -galactosidase-activatable prodrug seco-analog of duocarmycin SA. *Cancer Gene Ther* 2011; 18 (1): 42-52. <https://doi.org/10.1038/cgt.2010.49>
78. Hofmann E, Grummt F, Szalay AA. Vaccinia virus GLV-1h237 carrying a Walker A motif mutation of mouse Cdc6 protein enhances human breast tumor therapy in mouse xenografts. *Int J Oncol* 2011; 38 (3): 871-8. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.910>
79. Haddad D, Chen N, Zhang Q, Chen CH, et al. A novel genetically modified oncolytic vaccinia virus in experimental models is effective against a wide range of human cancers. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (Suppl 3): S665-74. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2198-x>
80. Gil M, Seshadri M, Komorowski MP, Abrams SI, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (14): E1291-300. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220580110>
81. Gholami S, Chen CH, Belin LJ, Lou E, et al. Vaccinia virus GLV-1h153 is a novel agent for detection and effective local control of positive surgical margins for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013; 15 (2): R26. <https://doi.org/10.1186/bcr3404>
82. Gholami S, Marano A, Chen NG, Aguilar RJ, et al. A novel vaccinia virus with dual oncolytic and anti-angiogenic therapeutic effects against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148 (3): 489-99. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3180-7>
83. Eissa IR, Bustos-Villalobos I, Ichinose T, Matsumura S, Naoe Y, Miyajima N, Morimoto D, Mukoyama N, Zhiwen W, Tanaka M, Hasegawa H, Sumigama S, Aleksic B, Kodera , Kasuya H. The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers 2018; 10 (10): 356; doi: 10.3390/cancers10100356
84. Heise C, Hermiston T, Johnson L, Brooks G, et al. An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic anti-tumoral efficacy. *Nat Med* 2000; 6 (10): 1134-39. <https://doi.org/10.1038/80474>
85. Cho WK, Seong YR, Lee YH, Kim MJ, et al. Oncolytic effects of adenovirus mutant capable of replicating in hypoxic and normoxic regions of solid tumor. *Mol Ther* 2004; 10 (5): 938-49. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.07.023>
86. Shi CX, Long MA, Liu L, Graham FL, et al. The human SCGB2A2 (mammaglobin-1) promoter/enhancer in a



- helper-dependent adenovirus vector directs high levels of transgene expression in mammary carcinoma cells but not in normal nonmammary cells. *Mol Ther* 2004; 10(4): 758-67. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.06.849>
87. Wang Y, Thorne S, Hannock J, Francis J, et al. A novel assay to assess primary human cancer infectibility by replication-selective oncolytic adenoviruses. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (1): 351-60. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.351.11.1>
88. Wang ZG, Zhao W, Ramachandra M, Seth P. An oncolytic adenovirus expressing soluble transforming growth factor-beta type II receptor for targeting breast cancer: in vitro evaluation. *Mol Cancer Ther* 2006; 5 (2): 367-73. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0125>
89. Stoff-Khalili MA, Rivera AA, Stoff A, Michael Mathis J, et al. Combining high selectivity of replication via CXCR4 promoter with fiber chimerism for effective adenoviral oncolysis in breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120 (4): 935-41. <https://doi.org/10.1002/ijc.22338>
90. Hakkarainen T, Särkioja M, Lehenkari P, Miettinen S, et al. Human mesenchymal stem cells lack tumor tropism but enhance the antitumor activity of oncolytic adenoviruses in orthotopic lung and breast tumors. *Hum Gene Ther* 2007; 18(7):627-641. <https://doi.org/10.1089/hum.2007.034>
91. Ranki T, Kanerva A, Ristimäki A, Hakkarainen T, et al. A heparan sulfate-targeted conditionally replicative adenovirus, Ad5.pk7-Delta24, for the treatment of advanced breast cancer. *Gene Ther* 2007; 14 (1): 58-67. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302830>
92. Ranki T, Särkioja M, Hakkarainen T, von Smitten K, et al. Systemic efficacy of oncolytic adenoviruses in imagable orthotopic models of hormone refractory metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 121 (1): 165-74. <https://doi.org/10.1002/ijc.22627>
93. Eriksson M, Guse K, Bauerschmitz G, Virkkunen P, et al. Oncolytic adenoviruses kill breast cancer initiating CD44+CD24-/low cells. *Mol Ther* 2007; 15 (12): 2088-93. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300300>
94. Bauerschmitz GJ, Ranki T, Kangasniemi L, Ribacka C, et al. Tissue-specific promoters active in CD44+CD24-/low breast cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68 (14): 5533-39. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5288>
95. Gomes EM, Rodrigues MS, Phadke AP, Butcher LD, et al. Antitumor activity of an oncolytic adenoviral-CD40 ligand (CD154) transgene construct in human breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (4): 1317-25. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1360>
96. Yoo JY, Ryu J, Gao R, Yaguchi T, et al. Tumor suppression by apoptotic and anti-angiogenic effects of mortalin-targeting adeno-oncolytic virus. *J Gene Med* 2010; 12 (7): 586-95. <https://doi.org/10.1002/jgm.1471>
97. Wang C, Dai Z, Fan R, Deng Y, et al. HSF1 overexpression enhances oncolytic effect of replicative adenovirus. *J Transl Med* 2010; 8: 44. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-44>
98. Hu Z, Robbins JS, Pister A, Zafar MB, et al. A modified hTERT promoter-directed oncolytic adenovirus replication with concurrent inhibition of TGFbeta signaling for breast cancer therapy. *Cancer Gene Ther* 2010; 17 (4): 235-43. <https://doi.org/10.1038/cgt.2009.72> Erratum in: *Cancer Gene Ther*. 2010 *Cancer Gene Therapy* 2010; 17: 906.
99. Dembinski JL, Spaeth EL, Fueyo J, Gomez-Manzano C, et al. Reduction of nontarget infection and systemic toxicity by targeted delivery of conditionally replicating viruses transported in mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther* 2010; 17 (4): 289-97. <https://doi.org/10.1038/cgt.2009.67>
100. Zhang Z, Krimmel J, Zhang Z, Hu Z, et al. Systemic delivery of a novel liver-detargeted oncolytic adenovirus causes reduced liver toxicity but maintains the antitumor response in a breast cancer bone metastasis model. *Hum Gene Ther* 2011; 22 (9): 1137-42. <https://doi.org/10.1089/hum.2011.003>
101. Zhu W, Wei L, Zhang H, Chen J, et al. Oncolytic adenovirus armed with IL-24 inhibits the growth of breast cancer in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 51. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-51>
102. Zhu W, Zhang H, Shi Y, Song M, et al. Oncolytic adenovirus encoding tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) inhibits the growth and metastasis of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2013; 14 (11): 1016-23. <https://doi.org/10.4161/cbt.26043>
103. Yang Y, Xu W, Neill T, Hu Z, et al. Systemic Delivery of an Oncolytic Adenovirus Expressing Decorin for the Treatment of Breast Cancer Bone Metastases. *Hum Gene Ther* 2015; 26 (12): 813-25. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.098>
104. Tang M, Zu C, He A, Wang W, et al. Synergistic antitumor effect of adenovirus armed with *Drosophila melanogaster* deoxyribonucleoside kinase and nucleoside analogs for human breast carcinoma in vitro and in vivo. *Drug Des Devel Ther* 2015; 3301-12. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S81717>
105. Liikanen I, Tähtinen S, Guse K, Gutmann T, et al. Oncolytic Adenovirus Expressing Monoclonal Antibody Trastuzumab for Treatment of HER2-Positive Cancer. *Mol Cancer Ther* 2016; 15 (9): 2259-69. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0819>
106. Shayestehpour M, Moghim S, Salimi V, Jalilvand S, et al. Targeting human breast cancer cells by an oncolytic adenovirus using microRNA-targeting strategy. *Virus Res* 2017; 240: 207-14. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.08.016>
107. Garza-Morales R, Gonzalez-Ramos R, Chiba A, Montes de Oca-Luna R, et al. Temozolomide Enhances Triple-Negative Breast Cancer Virotherapy In Vitro. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (5) pii: E144. <https://doi.org/10.3390/cancers10050144>
108. Chen S, Li YQ, Yin XZ, Li SZ, et al. Recombinant adenoviruses expressing apoptin suppress the growth of MCF-7 breast cancer cells and affect cell autophagy. *Oncol Rep* 2019; 41 (5): 2818-32. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7077>
109. Fernandez M, Porosnicu M, Markovic D, Barber GN. Genetically engineered vesicular stomatitis virus in gene therapy: application for treatment of malignant disease. *J Virol* 2002; 76 (2): 895-904. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.2.895-904.2002>

110. Bergman I, Whitaker-Dowling P, Gao Y, Griffin JA, et al. Vesicular stomatitis virus expressing a chimeric Sindbis glycoprotein containing an Fc antibody binding domain targets to Her2/neu overexpressing breast cancer cells. *Virology* 2003; 316 (2): 337-47. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2003.07.010>
111. Bergman I, Griffin JA, Gao Y, Whitaker-Dowling P. Treatment of implanted mammary tumors with recombinant vesicular stomatitis virus targeted to Her2/neu. *Int J Cancer*. 2007; 121 (2): 425-30. <https://doi.org/10.1002/ijc.22680>
112. Jha BK, Dong B, Nguyen CT, Polyakova I, et al. Suppression of antiviral innate immunity by sunitinib enhances oncolytic virotherapy. *Mol Ther* 2013; 21 (9): 1749-1757. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.112>
113. Liu YP, Suksanpaisan L, Steele MB, Russell SJ, et al. Induction of antiviral genes by the tumor microenvironment confers resistance to virotherapy. *Sci Rep* 2013; 3: 2375. <https://doi.org/10.1038/srep02375>
114. Garijo R, Hernández-Alonso P, Rivas C, Diallo JS, et al. Experimental evolution of an oncolytic vesicular stomatitis virus with increased selectivity for p53-deficient cells. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102365>
115. Thomas DL, Fraser NW. HSV-1 therapy of primary tumors reduces the number of metastases in an immune-competent model of metastatic breast cancer. *Mol Ther* 2003; 8 (4): 543-51. [https://doi.org/10.1016/s1525-0016\(03\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s1525-0016(03)00236-3)
116. Liu R, Martuza RL, Rabkin SD. Intracarotid delivery of oncolytic HSV vector G47Delta to metastatic breast cancer in the brain. *Gene Ther* 2005; 12 (8): 647-54. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302445>
117. Liu RB, Rabkin SD. Oncolytic herpes simplex virus vectors for the treatment of human breast cancer. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118 (4): 307-12.
118. Fu X, Tao L, Cai R, Prigge J, et al. A mutant type 2 herpes simplex virus deleted for the protein kinase domain of the ICP10 gene is a potent oncolytic virus. *Mol Ther* 2006; 13 (5): 882-90. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2006.02.007>
119. Greco O, Joiner MC, Doleh A, Powell AD, et al. Hypoxia- and radiation-activated Cre/loxP 'molecular switch' vectors for gene therapy of cancer. *Gene Ther* 2006; 13 (3): 206-15. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302640>
120. Menotti L, Cerritani A, Campadelli-Fiume G. A herpes simplex virus recombinant that exhibits a single-chain antibody to HER2/neu enters cells through the mammary tumour receptor, independently of the gD receptors. *J Virol* 2006; 80 (11): 5531-39. <https://doi.org/10.1128/JVI.02725-05>
121. Stiles BM, Adusumilli PS, Stanziale SF, Eisenberg DP, et al. Estrogen enhances the efficacy of an oncolytic HSV-1 mutant in the treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Oncol* 2006; 28 (6): 1429-39. <https://doi.org/10.3892/ijo.28.6.1429>
122. Li H, Dutuor A, Fu X, Zhang X. Induction of strong antitumor immunity by an HSV-2-based oncolytic virus in a murine mammary tumor model. *J Gene Med* 2007; 9 (3): 161-69. <https://doi.org/10.1002/jgm.1005>
123. Israyelyan A, Chouljenko VN, Baghian A, David AT, et al. Herpes simplex virus type-1(HSV-1) oncolytic and highly fusogenic mutants carrying the NV1020 genomic deletion effectively inhibit primary and metastatic tumors in mice. *Virol J* 2008; 5: 68. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-68>
124. Israyelyan A, Shannon EJ, Baghian A, Kearney MT, et al. Thalidomide suppressed the growth of 4T1 cells into solid tumors in Balb/c mice in a combination therapy with the oncolytic fusogenic HSV-1 OncdSyn. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64 (6): 1201-10. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-0987-8>
125. Fasullo M, Burch AD, Britton A. Hypoxia enhances the replication of oncolytic herpes simplex virus in p53- breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009; 8 (14): 2194-97. <https://doi.org/10.4161/cc.8.14.8934>
126. Walker JD, Sehgal I, Kousoulas KG. Oncolytic herpes simplex virus 1 encoding 15-prostaglandin dehydrogenase mitigates immune suppression and reduces ectopic primary and metastatic breast cancer in mice. *J Virol* 2011; 85 (14): 7363-71. <https://doi.org/10.1128/JVI.00098-11>
127. Li J, Zeng W, Huang Y, Zhang Q, et al. Treatment of breast cancer stem cells with oncolytic herpes simplex virus. *Cancer Gene Ther* 2012; 19 (10): 707-14. <https://doi.org/10.1038/cgt.2012.49>
128. Wang J, Hu P, Zeng M, Rabkin SD, Liu R. Oncolytic herpes simplex virus treatment of metastatic breast cancer. *Int J Oncol* 2012; 40 (3): 757-63. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1266>
129. Zeng W, Hu P, Wu J, Wang J, et al. The oncolytic herpes simplex virus vector G47Δ effectively targets breast cancer stem cells. *Oncol Rep* 2013; 29 (3): 1108-14. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2211>
130. Zeng WG, Li JJ, Hu P, Lei L, Wang JN, et al. An oncolytic herpes simplex virus vector, G47Δ, synergizes with paclitaxel in the treatment of breast cancer. *Oncol Rep* 2013; 29 (6): 2355-61. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2359>
131. Cody JJ, Markert JM, Hurst DR. Histone deacetylase inhibitors improve the replication of oncolytic herpes simplex virus in breast cancer cells. *PLoS One* 2014; 9 (3): e92919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092919>
132. Gholami S, Marano A, Chen NG, Aguilar RJ, et al. A novel vaccinia virus with dual oncolytic and anti-angiogenic therapeutic effects against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148 (3): 489-99. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3180-7> Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(3):607-608.
133. Meisen WH, Dubin S, Sizemore ST, Mathsyaraja H, et al. Changes in BAI1 and nestin expression are prognostic indicators for survival and metastases in breast cancer and provide opportunities for dual targeted therapies. *Mol Cancer Ther* 2015; 14 (1): 307-14. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0659>



134. Kuruppu D, Tanabe KK. HSV-1 as a novel therapy for breast cancer meningeal metastases. *Cancer Gene Ther* 2015; 22 (10): 506-8. <https://doi.org/10.1038/cgt.2015.43>
135. Leoni V, Gatta V, Palladini A, Nicoletti G, et al. Systemic delivery of HER2-retargeted oncolytic-HSV by mesenchymal stromal cells protects from lung and brain metastases. *Oncotarget* 2015; 6 (33): 34774-87. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5793>
136. Cuddington BP, Verschoor M, Ashkar A, Mossman KL. Enhanced efficacy with azacytidine and oncolytic BHV-1 in a tolerized cotton rat model of breast adenocarcinoma. *Mol Ther Oncolytics* 2015; 2: 15004. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.4>
137. Workenhe ST, Ketela T, Moffat J, Cuddington BP, et al. Genome-wide lentiviral shRNA screen identifies serine/arginine-rich splicing factor 2 as a determinant of oncolytic virus activity in breast cancer cells. *Oncogene* 2016; 35 (19): 2465-74. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.303>
138. Chen X, Han J, Chu J, Zhang L, et al. A combinational therapy of EGFR-CAR NK cells and oncolytic herpes simplex virus 1 for breast cancer brain metastases. *Oncotarget*. 2016; 7 (19): 27764-77. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8526>
139. Pourchet A, Fuhrmann SR, Pilones KA, Demaria S, et al. CD8(+) T-cell Immune Evasion Enables Oncolytic Virus Immunotherapy. *EBioMedicine* 2016; 5: 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.022>
140. Cheng L, Jiang H, Fan J, Wang J, Hu P, Ruan Y, Liu R. A novel oncolytic herpes simplex virus armed with the carboxyl-terminus of murine MyD116 has enhanced anti-tumour efficacy against human breast cancer cells. *Oncol Lett* 2018; 15 (5): 7046-52. doi: 10.3892/ol.2018.8247
141. Weiland T, Lampe J, Essmann F, Venturelli S, et al. Enhanced killing of therapy-induced senescent tumor cells by oncolytic measles vaccine viruses. *Int J Cancer* 2014; 134 (1): 235-43. <https://doi.org/10.1002/ijc.28350>
142. Tai CJ, Liu CH, Pan YC, Wong SH, et al. Chemovirotherapeutic Treatment Using Camptothecin Enhances Oncolytic Measles Virus-Mediated Killing of Breast Cancer Cells. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 6767. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43047-3>
143. Lal G, Rajala MS. Combination of oncolytic measles virus armed With BNiP3, a pro-apoptotic gene and paclitaxel induces breast cancer cell death. *Front Oncol* 2019; 8: 676. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00676>
144. Wang H, Chen NG, Minev BR, Szalay AA. Oncolytic vaccinia virus GLV-1h68 strain shows enhanced replication in human breast cancer stem-like cells in comparison to breast cancer cells. *J Transl Med* 2012; 10: 167. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-167>
145. Gholami S, Chen CH, Lou E, De Brot M, et al. Vaccinia virus GLV-1h153 is effective in treating and preventing metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Surg* 2012; 256 (3): 437-45. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182654572>
146. Kochneva G, Sivolobova G, Tkacheva A, Grazhdantseva A, et al. Engineering of double recombinant vaccinia virus with enhanced oncolytic potential for solid tumor virotherapy. *Oncotarget* 2016; 7 (45): 74171-188. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12367>