



溶瘤病毒调控肿瘤微环境及联合治疗的研究进展*

唐 磊 李平翠 李润芳 柳招红 宋 斌 段文芳 张继虹 杨 帆**

(昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

摘要 溶瘤病毒是一类天然的或经改造后获得具有靶向杀伤癌细胞能力的病毒,除了能特异性杀伤肿瘤细胞外,经改造后的溶瘤病毒对肿瘤微环境的调控作用也会影响其最终疗效.通过调控肿瘤微环境中肿瘤细胞抗原的表达、免疫抑制状态、肿瘤相关成纤维细胞及肿瘤血管新生等,溶瘤病毒为肿瘤的治疗提供了更为系统的治疗策略;联合免疫检查点抑制剂的使用能使两者获得协同和互补的功效,进一步提升了肿瘤全面和有效的治疗.本文将对溶瘤病毒对肿瘤微环境调控作用及联合治疗的研究进展进行综述.

关键词 溶瘤病毒, 肿瘤微环境, 联合治疗

中图分类号 R392.11, R735.51, R730.5

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0271

溶瘤病毒 (oncolytic virus, OV) 是一类天然的或经改造后获得具有靶向杀伤癌细胞能力的病毒.其作为一种新兴的肿瘤疗法,具有精准靶向、高效杀伤和安全性好等特点.早在1904年就有文献报道,白血病人感染流感病毒后白细胞数量降低^[1].此后百年间,病毒作为肿瘤治疗的方法得到一定的发展,但由于对病毒的毒力控制及特异性靶向等限制性因素,病毒作为肿瘤治疗的研究并未获得显著进展.直到20世纪90年代基因工程技术的发展成熟,才使以上问题得以解决.自第一个具有选择性杀伤肿瘤细胞的基因工程I型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus-I, HSV-I) 被报道对脑肿瘤的治疗有效以来^[2],腺病毒 (adenovirus)、水疱性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV)、麻疹病毒 (measles virus, MV)、痘苗病毒 (vaccinia virus, VV) 等先后经过改造获得肿瘤杀伤能力而进入临床试验^[3],此外也有一些天然具有肿瘤靶向性的病毒被发现、研究并进入临床试验,如天然甲病毒 M1^[4].2015年美国食品药品监督管理局 (FDA) 首次批准 I 型单纯疱疹改造病毒 (talimogene laherparepvec, T-Vec) 用于恶性黑色素瘤的治疗^[5].

在早期的研究中,溶瘤病毒毒力的削弱和靶向选择的能力是重点研究对象,但随着肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 与肿瘤发展之间的紧密调控关系被逐步阐明,人们开始更加关注在选择性杀伤肿瘤细胞的同时,经改造过的溶瘤病毒,能够进一步通过调节肿瘤微环境与肿瘤细胞间的相互作用,消除肿瘤微环境的免疫抑制状态,继而激活免疫系统,使免疫系统与溶瘤病毒发挥协同性抗肿瘤作用.近年来,随着程序性死亡受体1 (programmed death1, PD-1)、程序性死亡配体1 (programmed death ligand 1, PD-L1)、细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 等免疫检查点抑制剂在临床上取得成功^[6],溶瘤病毒与免疫检查点抑制剂的联合用药得到更加广泛的关注.本文旨在对溶瘤病毒对肿瘤微环境的调节以及联合免疫检查点抑制剂治疗进行综述.

* 国家自然科学基金(81960555),云南省教育厅科学研究基金(2018JS017)和云南省科技厅科技计划(2019FB108)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 18725118295, E-mail: 64561651@qq.com

收稿日期: 2019-11-12, 接受日期: 2020-03-31

1 溶瘤病毒和肿瘤微环境

1.1 溶瘤病毒

溶瘤病毒是对肿瘤细胞具有选择性杀伤的一类病毒,其作用机制通常建立在肿瘤细胞与正常细胞的独特差异上.在肿瘤细胞中,通常存在如p53和胸腺激酶(thymidine kinase, TK)等基因突变,这些突变使肿瘤细胞能逃避正常的凋亡途径并获得无限增殖的能力,以这些肿瘤细胞的特异性突变作为靶点对病毒进行定向修饰,使其能够选择性在具有突变基因的肿瘤细胞中大量复制,从而达到特异性杀伤的效果.例如,临床二期的重组牛痘病毒(pexastimogene devacirepvec, Pexa-Vec)^[7],通过敲除其合成DNA必须的胸腺激酶基因,使其在正常低分裂水平的细胞中复制能力大大降低,而在高分裂水平的肿瘤细胞中得以大量复制,因此获得靶向性能力^[8].此外,在许多肿瘤中常见p53基因突变或缺失,而p53通常参与正常细胞的抗病毒反应,因此p53突变或缺失的肿瘤细胞也为溶瘤病毒能选择性大量复制提供了良好的细胞环境^[9].在赋予溶瘤病毒靶向杀伤肿瘤细胞的基础上,溶瘤病毒还能再搭载一些细胞促炎因子如GM-CSF、IL-2、IL-12等,能促进免疫细胞的激活和浸润,协同免疫系统对肿瘤细胞进行清除.

1.2 肿瘤微环境

在肿瘤的形成和发展过程中,肿瘤微环境扮演着相当重要的角色.肿瘤微环境能促进肿瘤细胞的耐药性、免疫逃逸及恶性转移,这极大地限制了肿瘤的有效治疗.肿瘤微环境通常由除肿瘤细胞外的肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)、血管内皮细胞、免疫细胞等构成肿瘤基质,再与细胞外基质、氧气水平和pH值等因素一起形成肿瘤微环境^[10].一方面,肿瘤细胞通过分泌多种刺激生长因子、细胞因子及趋化因子来有效招募基质细胞、免疫细胞和血管细胞,这些细胞被肿瘤细胞重塑,变成具有支撑肿瘤生长能力的细胞,并与肿瘤细胞共同形成“器官样组织”;另一方面,肿瘤微环境中的基质细胞和成纤维细胞可以分泌细胞生长因子,如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGFs)及趋化因子配体12(chemokine ligand 12, CXCL12)等,不仅可以促进恶性肿瘤细胞的生长,还能作为化学引

诱物,刺激更多细胞迁移到肿瘤微环境中,协助肿瘤细胞进行恶性增殖^[11].

2 溶瘤病毒对肿瘤微环境的调节

2.1 溶瘤病毒对肿瘤微环境中免疫细胞的调节

2.1.1 溶瘤病毒激活免疫细胞

肿瘤的发展过程中会不断伴随着肿瘤细胞的凋亡和坏死,这些细胞能释放出大量的炎症因子,刺激大量的免疫细胞浸润到肿瘤微环境中,肿瘤细胞则通过分泌白介素10(interleukin 10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)或上调CD47、PD-L1等蛋白质的表达直接进行免疫逃逸,同时肿瘤微环境中的免疫细胞被肿瘤细胞“驯服”,使这些细胞朝着有利于肿瘤生长的方向进行分化,最终使肿瘤变成“永不愈合的伤口”^[12-13].溶瘤病毒一方面可以通过靶向溶解肿瘤细胞并释放肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA),诱发内源性危险相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)以及病毒自身诱导的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)激活免疫系统,同时还能诱导肿瘤细胞表达更多的抗原表位,促进肿瘤特异性的免疫反应^[14].另一方面,溶瘤病毒还可以通过插入免疫激活因子及免疫共刺激分子配体编码基因以促进免疫细胞的成熟、浸润并加强特异性的免疫杀伤作用.如表达GM-CSF的溶瘤呼吸道肠道病毒可以活化并促进肿瘤微环境中的抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)的分化和成熟^[15];也有研究者在溶瘤腺病毒搭载CD40及OX40等免疫共刺激分子的配体基因,使其在选择性杀伤肿瘤细胞的同时,还能在肿瘤细胞膜上表达CD40L及OX40L等免疫共刺激分子的配体,使肿瘤部位抗原呈递细胞及CD8+T细胞能更加精确地识别肿瘤细胞,提升免疫系统对肿瘤细胞的特异性杀伤效率,且在联合免疫检查点抑制剂用药时取得更加有效的肿瘤杀伤作用^[16-17].此外,溶瘤病毒还能通过表达炎症趋化因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和补体,进而上调内皮细胞上选择素的表达,为T细胞的浸润提供一个关键信号(图1a)^[18].

2.1.2 溶瘤病毒抑制免疫抑制性细胞

在肿瘤微环境中,还存在着许多具有免疫抑制

性功能的细胞, 如髓源衍生抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 和 T 细胞调控细胞 (regulatory T cell, Tregs)。这些细胞活跃在免疫抑制性肿瘤微环境当中, 能分泌白介素 10 (interleukin 10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等免疫抑制因子来抑制效应 T 细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 和树突细胞 (dendritic cells, DCs) 的分化成熟以及对肿瘤抗原的识别。溶瘤病毒可通过抑制这些免疫抑制细胞的活性来降低肿瘤微环境中的免疫抑制性 (图 1a)。如 Katayama 等^[19]发现, 在黑色素瘤或淋巴瘤小鼠模型中, 溶瘤呼肠孤病毒可被内吞进入到 MDSCs 中, 在 MDSCs 中病毒的双链 DNA 被 TLR3 所识别, 最终诱导一种不依赖于病毒复制裂解细胞的方式解除 MDSCs 的免疫抑制功能, 进而提高抗肿瘤免疫反应; 在弱免疫原性小鼠 4T1 原位乳腺癌模型中, Oh 等^[20]使溶瘤腺病毒表达核心蛋白聚糖 (decorin, DCN), DCN 能结合到胰岛素样生长受体 (insulin-like growth receptor, IGF-IR) 或低密度脂蛋白受体相关蛋白来抑制 TGF- β 下游信号通路的激活, 从而抑制肿瘤微环境中 Tregs 的增殖, 降低肿瘤微环境中的免疫抑制性; 同时再协同表达具有免疫刺激作用的白介素 12 (interleukin-12) 来诱导 T 细胞和 NK 细胞的活化, 产生强大的抗肿瘤免疫效果^[20-21]。这为降低肿瘤微环境的免疫抑制性, 提高免疫系统介导的抗肿瘤效应提供了新的思路。

2.2 溶瘤病毒清除肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤相关成纤维细胞是构成肿瘤微环境的主要细胞类型之一, 可通过多种方式对肿瘤细胞进行保护, 同时还能促进其增殖和转移。如 CAF 可以上调肌球蛋白 II (myosinII)、 $\alpha 5\beta 1$ 整联蛋白 ($\alpha 5\beta 1$ integrin)、血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) 的表达而产生收缩和牵引力, 促进 CAF 中纤连蛋白的线性排列, 从而促进前列腺癌细胞的定向转移^[22]。此外, CAF 还可以通过交叉呈递抗原的方式保护肿瘤细胞不受到 T 细胞的杀伤, 同时再上调程序性死亡配体 2 (programmed death ligand, PD-L2) 和人凋亡相关因子配体 (fas ligand, FASL) 的表达来诱导 CD8+T 细胞的凋亡, 不断消耗肿瘤微环境中效应 T 细胞, 最终产生强烈的免疫抑制作用^[23]。

溶瘤病毒经靶向性改造, 能有效清除 CAF。如 Tao 等^[24]在体外胃癌细胞-肿瘤相关成纤维细胞的共培养体系及胃癌移植瘤小鼠模型实验中都证实, 溶瘤腺病毒中插入并表达以成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activating protein, FAP) 作为靶点的特异性短肽修饰的纤维蛋白, 能使溶瘤腺病毒获得同时杀伤肿瘤细胞和 CAF 的能力; Freedman 等^[25]在溶瘤腺病毒中插入一种双特异型的 T 细胞衔接蛋白 (BiTE) 的表达基因, 使溶瘤腺病毒在肿瘤细胞内复制时表达并释放到细胞外, 特异性地将 FAP+ 的 CAF 和肿瘤浸润性 PD1+T 细胞衔接起来, 激活 T 细胞靶向性杀死 CAF, 最终达到消除免疫抑制的目的 (图 1b)。以上例子为清除肿瘤微环境对肿瘤治疗的阻碍、提高肿瘤治疗疗效提供了新的思路。

2.3 溶瘤病毒抑制血管生成

肿瘤的形成、发展和转移与血管生成有着密不可分的关系, 肿瘤细胞通过大量分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、包含刺激血管生成的外泌体小分子等刺激肿瘤生成扩张、扭曲、紊乱的血管, 这些血管为肿瘤细胞供给营养并创造出低氧肿瘤微环境, 低氧微环境可以促进肿瘤细胞的选择性分化, 使其具有更强的侵袭性和转移性, 同时还可以抑制免疫细胞的肿瘤杀伤作用^[26-28]。溶瘤病毒能直接杀伤肿瘤相关血管内皮细胞、降低肿瘤微环境中促血管生成因子的表达或直接表达抗血管新生的拮抗因子抑制肿瘤血管的新生 (图 1c)。如表达肿瘤转移抑制蛋白 (KISS-1) 的溶瘤腺病毒在提升病毒对肿瘤细胞的毒性作用的同时, 还能通过抑制 VEGF 和 MMP-14 的活性来抑制脑转移乳腺癌小鼠模型中的肿瘤血管生成, 从而抑制肿瘤细胞的远端转移^[29]; Hutzen 等^[30]发现, 在成神经管细胞瘤的小鼠模型中, 表达血管生成抑制素 (endostatin) 和血管内皮抑制素 (angiostatin) 的麻疹溶瘤病毒能有效降低血管生成相关内皮细胞的生长活力和迁移能力, 进而抑制肿瘤转移, 提高小鼠存活率。

3 溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂治疗

免疫检查点 (immune check point) 是指在机体免疫系统对实现自我耐受, 保护正常细胞不被免疫系统杀伤至关重要的一些信号节点。机体在正

常情况下,免疫检查点可以通过调节自身免疫反应的强度来维持免疫耐受,但许多恶性肿瘤中,肿瘤细胞可通过大量表达免疫检查点配体蛋白来躲避免疫系统的“非我”识别,避免遭受免疫系统清除而获得大量的增殖^[31].在目前免疫检查点蛋白质的研究中,以PD-L1/PD-1和CTLA-4作为靶点的单克隆抗体药物在临床上已经取得理想的效果,并已获批上市.其他免疫检查点如淋巴细胞激活因子3(lymphocyte-activation gene 3,LAG-3)、T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin,TIM-3)的抑制剂也都已进入临床实验^[32].尽管免疫检查点抑制剂在多种肿瘤治疗中取得让人满意的结果,但由于肿瘤微环境免疫抑制的阻碍作用、肿瘤细胞的异质性以及潜在的免疫相关不良反应等,使其疗效受到一定限制.如PD1单抗药物治疗在淋巴细胞浸润少或PD-L1表达水平极低的多数癌症类型中治疗效果不是很好^[33].事实上,许多动物模型的临床前研究已经证实,溶瘤病毒和免疫检查点抑制剂的联合治疗方案在提高肿瘤治疗的疗效上都取得了良好的反馈^[34].因此,溶瘤病毒和免疫检查点抑制剂的联合治疗对癌症治疗提供了无限的可能.

3.1 溶瘤病毒和PD1/PD-L1抑制剂的联合治疗

PD1/PD-L1抑制剂疗法发挥功效的关键依赖于体内特异性抗肿瘤免疫反应的激活,但在如上上皮性卵巢癌等强免疫抑制性的肿瘤微环境中,PD1/PD-L1抑制剂疗法并未取得成功.而在联合溶瘤病毒进行治疗时,溶瘤病毒对肿瘤细胞的裂解触发可溶性肿瘤抗原、危险信号和促炎细胞因子的释放,促使T细胞不断招募到肿瘤微环境中,刺激免疫细胞活化,同时溶瘤病毒还能直接表达PD-L1及CTLA-4等免疫检查点拮抗抗体,进一步加强免疫检查点抑制剂作用效果^[35].例如:在低表达或不表达PD-L1的结肠癌小鼠模型中,联合溶瘤痘苗病毒和PD-L1的抑制剂治疗可以一方面诱导肿瘤中PD-L1的表达上升,另一方面通过溶瘤病毒诱导更多的免疫细胞浸润到肿瘤组织中,再协同PD-L1的抑制剂进行治疗,取得良好的肿瘤清除效果,同时也为免疫检查点抑制剂在更多种类型的肿瘤治疗中提供新的思路(图1d)^[33];在人源化黑色素瘤免疫缺陷小鼠模型中,预先给小鼠移植人骨髓造血干细胞后,溶瘤腺

病毒(ONCOS-102)处理能使小鼠重建免疫系统,并在联合PD-1抑制剂治疗时产生协同作用,大大缩小肿瘤体积,提高抗肿瘤的治疗效果^[36].临床实验中,对于无法切除的III-IV期转移性黑色素瘤,使用T-VEC和PD-1抑制剂的联合治疗使病人的总体缓解率(overall remission rate,ORR)达到90%,其中60%得到了完全的缓解^[37].

3.2 溶瘤病毒和CTLA-4抑制剂的联合治疗

除PD1/PD-L1抑制剂外,溶瘤病毒和CTLA-4抑制剂的联合治疗在临床上也取得较理想的疗效.如在不可切除的黑色素瘤的二期临床试验中发现,与CTLA-4的单抗抑制剂Ipilimumab治疗相比,T-VEC和Ipilimumab联合治疗后病人的总体缓解率达到Ipilimumab单独治疗的总体缓解率的两倍以上^[38];在另一项临床观察研究中,T-VEC和CTLA-4的单抗抑制剂联合疗法同样有效地缓解了黑色素瘤病人的病情^[39].

3.3 溶瘤病毒联合PD1/PD-L1及CTLA-4抑制剂的三联治疗策略

由于PD1/PD-L1及CTLA-4抑制剂是通过两种相互独立的机制来激活T细胞,而此前的许多研究均表明,相比单独用药,PD1/PD-L1和CTLA-4抑制剂二者联用是更为有效的治疗策略^[40-41].在此基础上,有研究者对溶瘤病毒同时与PD1/PD-L1和CTLA-4抑制剂的三联治疗也进行了探究.如Saha等^[42]发现,在免疫抑制性极强的恶性胶质瘤小鼠模型中,表达白介素12(IL-12)的溶瘤病毒在单独联合PD1/PD-L1或CTLA-4抑制剂未取得良好效果的情况下,将三者进行共同用药时,有效降低了肿瘤微环境中的免疫抑制性细胞数量,促进CD8+T细胞浸润,显著提高了小鼠的生存率,并发现这种效果是依赖于TAM向M1型的转化;在另一项恶性胶质瘤小鼠模型中也发现,相比于单独、二联用药,溶瘤水疱性口炎病毒在同时联合PD1/PD-L1和CTLA-4抑制剂用药时,显著增加了小鼠的存活时间^[43].

总的来说,相比于溶瘤病毒或免疫检查点抑制剂的抗体药物单独治疗,溶瘤病毒的联合治疗方法能更大幅度地提升抗肿瘤疗效,具有非常可观的应用前景.

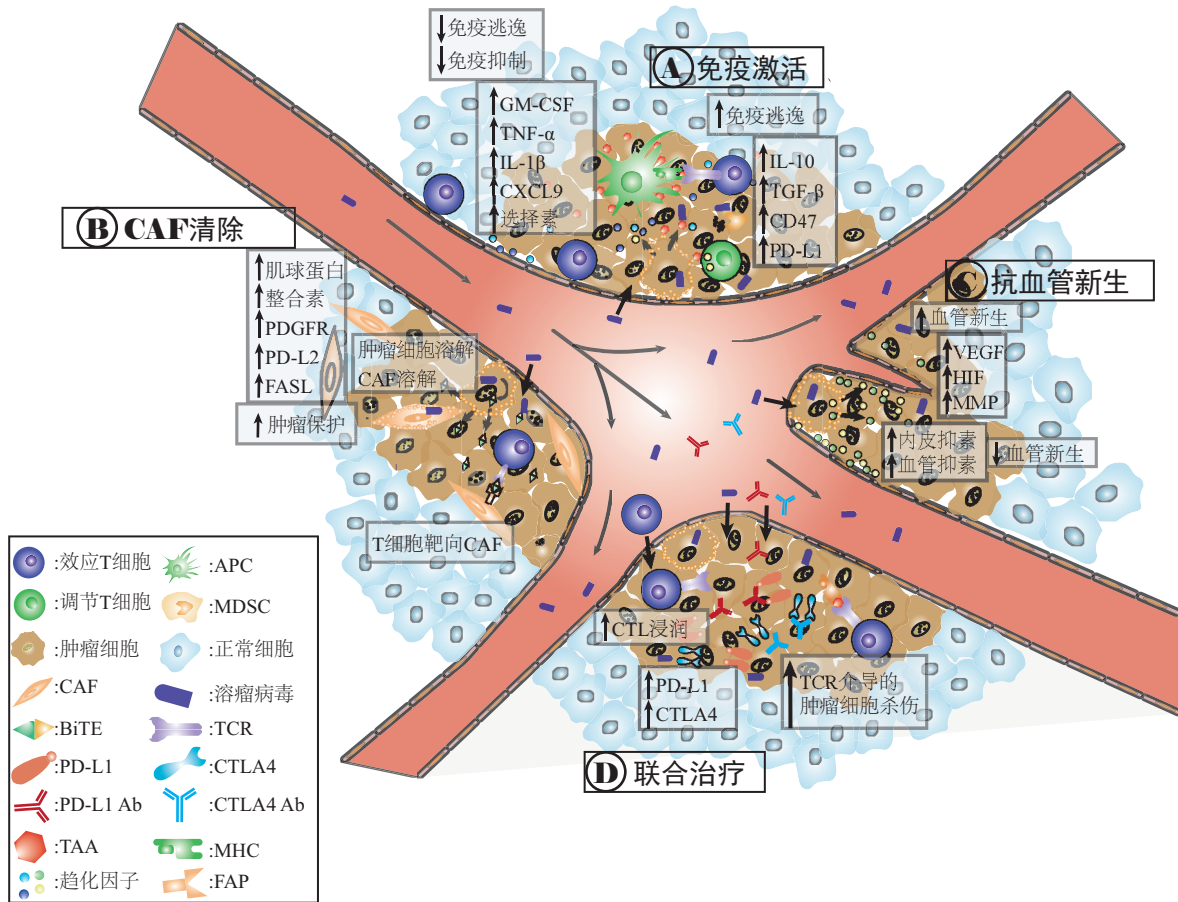


Fig. 1 Regulatory mechanism of oncolytic virus on tumor microenvironment

图1 溶瘤病毒对肿瘤微环境的调节机制

(a) 溶瘤病毒激活免疫细胞和抑制免疫抑制性细胞; (b) 溶瘤病毒清除肿瘤相关成纤维细胞; (c) 溶瘤病毒调控肿瘤血管新生; (d) 溶瘤病毒联合治疗。

4 结 语

溶瘤病毒疗法作为一种新兴的肿瘤治疗方案, 已经在临床上取得了令人可观的成就, 联合免疫检查点抑制剂治疗后进一步扩大了抗肿瘤治疗的疗效. 溶瘤病毒几乎影响肿瘤免疫周期的所有过程, 通过基因改造能以多种机制来发挥抗肿瘤作用, 这为增强肿瘤免疫治疗提供了更多机会. 深入了解免疫系统与病毒病原体 and 肿瘤的分子相互作用, 可以为溶瘤病毒的设计提供更加清晰的思路. 但是, 我们并不能过度依赖溶瘤病毒的溶瘤效果, 而是应该合理利用溶瘤病毒来引导自身免疫系统的抗肿瘤效应, 同时溶瘤病毒在人体内无限期存在的潜在风险也是值得重点关注的. 最后, 由于溶瘤病毒和免疫检查点抑制剂的联合治疗在临床上已经取得良好的反馈, 所以更加合理的联合溶瘤病毒与其他抗肿瘤

治疗方式, 可以得到互补和协同的效果, 使其成为一种更为可观的肿瘤治疗方法.

参 考 文 献

- [1] Dock G. The influence of complicating diseases upon leukaemia. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1904, **127**(4): 563-592
- [2] Martuza R, Malick A, Markert J, *et al.* Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science*, 1991, **252**(5007):854-856
- [3] Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Science*, 2016, **107**(10): 1373-1379
- [4] Cai J, Lin Y, Zhang H, *et al.* Selective replication of oncolytic virus M1 results in a bystander killing effect that is potentiated by Smac mimetics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017; **114**(26): 6812-6817
- [5] Coffin R. Interview with Robert Coffin, inventor of T-VEC: the

- first oncolytic immunotherapy approved for the treatment of cancer. *Immunotherapy*, 2016, **8**(2):103-106
- [6] Baumeister S H , Freeman G J , Dranoff G , *et al.* Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annual Review of Immunology*, 2016, **34**(1):539-573
- [7] Breitbach C J, Moon A, Burke J, *et al.* A phase 2, open-label, randomized study of Pexa-Vec (JX-594) administered by intratumoral injection in patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2015, **1317**:343-357
- [8] Puhlmann M, Brown K, Gnant M, *et al.* Vaccinia as a vector for tumor-directed gene therapy: biodistribution of a thymidine kinase-deleted mutant. *Cancer Gene Therapy*, 2000, **7**(1):66-73
- [9] Garijo R, Pablo H, Rivas C, *et al.* Experimental evolution of an oncolytic vesicular stomatitis virus with increased selectivity for p53-deficient cells. *Plos One*, 2014; **9**(7): e102365
- [10] Hirata E, Sahai E. Tumor microenvironment and differential responses to therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2017, **7**(7): a026781
- [11] Weber C E, Kuo P C. The tumor microenvironment. *Surgical Oncology*, 2012, **21**(3):172-177
- [12] Raja J, Ludwig J M, Gettinger S N, *et al.* Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2018, **6**(1):140
- [13] Dingzhi W, Dubois R N. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *Carcinogenesis*, 2015, **36**(10):1085-1093
- [14] Vloten J P, Workenhe S T, Wootton S K, *et al.* Critical interactions between immunogenic cancer cell death, oncolytic viruses, and the immune system define the rational design of combination immunotherapies. *Journal of Immunology*, 2018, **200**(2):450-458
- [15] Kemp V, Van D W, Camps M *et al.* Arming oncolytic reovirus with GM-CSF gene to enhance immunity. *Cancer Gene Therapy*, 2019, **6**(9-10):268-281
- [16] Parviainen S, Ahonen M, Diaconu I, *et al.* CD40 ligand and tdTomato-armed vaccinia virus for induction of antitumor immune response and tumor imaging. *Gene Therapy*, 2014, **21**(2):195-204
- [17] Jiang H, Rivera M Y, Clise D K, *et al.* Oncolytic adenovirus and tumor-targeting immune modulatory therapy improve autologous cancer vaccination. *Cancer Research*, 2017, **77**(14): 3894-3907
- [18] Twumasi B K, Pettigrew J L, Kwok Y Y, *et al.* Oncolytic viruses as engineering platforms for combination immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 2018, **18**(7):419-432
- [19] Katayama Y, Tachibana M, Kurisu N, *et al.* Oncolytic reovirus inhibits immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells in a TLR3-dependent manner. *The Journal of Immunology*, 2018, **200**(8):2987-2999
- [20] Oh E, Choi I K, Hong J W, *et al.* Oncolytic adenovirus coexpressing interleukin-12 and decorin overcomes Treg-mediated immunosuppression inducing potent antitumor effects in a weakly immunogenic tumor model. *Oncotarget*, 2016, **8**(3): 4730-4746
- [21] Goldoni S, Iozzo R V. Tumor microenvironment: modulation by decorin and related molecules harboring leucine-rich tandem motifs. *International Journal of Cancer*, 2008, **123**(11):2473-2479
- [22] Erdogan B, Ao M, White L M, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote directional cancer cell migration by aligning fibronectin. *The Journal of Cell Biology*, 2017, **216**(11):3799-3816
- [23] Lakins M A, Ghorani E, Munir H, *et al.* Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8+T Cells to protect tumour cells. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 948
- [24] Tao P, Xinghua W, Jun G, *et al.* Fiber-modified hexon-chimeric oncolytic adenovirus targeting cancer associated fibroblasts inhibits tumor growth in gastric carcinoma. *Oncotarget*, 2017, **8**(44):76468-76478
- [25] Freedman J D, Duffy M R, Lei R J, *et al.* An oncolytic virus expressing a T-cell engager simultaneously targets cancer and immunosuppressive stromal cells. *Cancer Res*, 2018, **78**(24): 6852-6865
- [26] Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, **473**(7347): 298-307
- [27] Sundararajan V, Sarkar F H, Ramasamy T S. The versatile role of exosomes in cancer progression: diagnostic and therapeutic implications. *Cellular Oncology*, 2018, **41**(3): 223-252
- [28] Bielenberg D R, Zetter B R. The contribution of angiogenesis to the process of metastasis. *The Cancer Journal*, 2015, **21**(4):267-273
- [29] Mikhail P, Anton V B, Natalya K, *et al.* KISS1 tumor suppressor restricts angiogenesis of breast cancer brain metastases and sensitizes them to oncolytic virotherapy *in vitro*. *Cancer Letters*, 2018, **417**:75-88
- [30] Hutzen B, Bid H, Houghton P J, *et al.* Treatment of medulloblastoma with oncolytic measles viruses expressing the angiogenesis inhibitors endostatin and angiostatin. *BMC Cancer*, 2014, **14**: 206
- [31] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 2012, **12**(4): 252-264
- [32] Dyck L, Mills K H. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *European Journal of Immunology*, 2017, **47**(5): 765-779
- [33] Liu Z, Ravindranathan R, Kalinski P, *et al.* Rational combination of oncolytic vaccinia virus and PD-L1 blockade works synergistically to enhance therapeutic efficacy. *Nat Commun*, 2017, **8**: 14754
- [34] Bommareddy P K, Shettigar M, Kaufman H L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 2018, **18**(8): 498-513
- [35] Berkey S E, Thorne S H, Bartlett D L, *et al.* Oncolytic virotherapy and the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2017, **1036**: 157-172
- [36] Lukasz K, Anne-Sophie W M, Magnus J. Combination of immunogenic oncolytic adenovirus ONCOS-102 with anti-PD-1 pembrolizumab exhibits synergistic antitumor effect in humanized A2058 melanoma huNOG mouse model. *Oncoimmunology*, 2019, **8**(2): e1532763

- [37] Lillian S, Pauline F, Min S J, *et al.* Talimogene Laherparepvec combined with anti-PD-1 based immunotherapy for unresectable stage III-IV melanoma: a case series. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2018, **6**(1): 36
- [38] Jason C, Puzanov I, Frances C, *et al.* Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of Talimogene Laherparepvec in combination with Ipilimumab versus Ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **36**(17): 1658-1667
- [39] Seremet T, Planken S, Schwarze J K, *et al.* Successful treatment with intralesional talimogene laherparepvec in two patients with immune checkpoint inhibitors refractory advanced melanoma. *Melanoma Research*, 2018, **29**(1): 85-88
- [40] Twyman S V, Rech A, Maity A, *et al.* Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*, 2015, **520**(7547): 373-377
- [41] Wolchok J D, Chiarion S V, Gonzalez R, *et al.* Overall survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2017, **377**(14): 1345
- [42] Saha D, Martuza R L, Rabkin S D. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade. *Cancer Cell*, 2017, **32**(2): 253-267.e5
- [43] Cockle J V, Rajani K, Zaidi S, *et al.* Combination viroimmunotherapy with checkpoint inhibition to treat glioma, based on location-specific tumor profiling. *Neuro-Oncology*, 2015, **18**(4): 518-527

Advances on The Regulation of Tumor Microenvironment and Combination Therapy by Oncolytic Viruses*

TANG Lei, LI Ping-Cui, LI Run-Fang, LIU Zhao-Hong, SONG Bin,
DUAN Wen-Fang, ZHANG Ji-Hong, YANG Fan**

(Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract Oncolytic viruses (OVs) are a type of natural or engineered viruses that preferentially target cancer cells. The engineered OV s can not only target cancer cells, but also regulate the tumor microenvironment which will have some effects on the therapeutic efficacy consequently. Oncolytic viruses are emerging as a system therapeutic strategies by modulating the expression of tumor antigens, immunosuppressive state, tumor-associated fibroblasts and angiogenesis in the tumor microenvironment. Moreover, the combination of OV s and immune checkpoint inhibitor can achieve very good synergistic and complementary effects. This paper summarized the progress of OV s on tumor microenvironment and combination therapy with immune checkpoint inhibitor.

Key words oncolytic viruses, tumor microenvironment, combination therapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0271

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(81960555) , Science Research Foundation of Yunnan Provincial Department of Education (2018JS017) and Science and Technology Plan Project of Science&Technology Department of Yunnan Province (2019FB108).

** Corresponding author.

Tel:18725118295, E-mail: 64561651@qq.com

Received: November 12, 2019, ; Accepted: March 31, 2020