

## Therapeutic Potential of Oncolytic Viruses in the Treatment of Lung Cancer Caused by Chemical Warfare Agents: A Narrative Review

Majdedin Ghalavand<sup>1</sup>, Ehsan Lutfi<sup>1</sup>, Hadi Lotfi<sup>2</sup>, Hadi Esmaili Gouvarchin Ghaleh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Received: 15 May 2022 Accepted: 1 November 2022

### Abstract

In World War I, sulfur mustard or mustard gas was used as a chemical weapon for the first time. Years later, during the imposed war (eight years of holy defense) against the Islamic Republic of Iran, Iraq used this poisonous gas against the soldiers and people of Iranian cities. Many years after the war, many chemical veterans still suffer from its effects. Mustard gas is a strong alkylating substance with cytotoxic and mutagenic properties, which causes blisters in mucous membranes and skin when it comes in contact with the skin. It is usually a colorless or amber-yellow oily liquid. In high concentrations, it has a disgusting smell similar to horseradish, onion, or garlic, which is mostly due to contamination with ethyl sulfide and other byproducts of its synthesis. Various studies have proven that long-term exposure to this toxic gas can lead to respiratory disorders and lung cancer. Considering the drug resistance and special conditions of chemical veterans with lung cancer, one of the new methods proposed for their treatment is the use of oncolytic viruses. The purpose of this study is to review the therapeutic potential of oncolytic viruses in the treatment of lung cancer caused by chemical warfare agents.

**Keywords:** Oncolytic Viruses, Lung Cancer, Chemical Warfare Agents.

## پتانسیل درمانی ویروس‌های انکولیتیک در درمان سرطان ریه ناشی از عوامل شیمیایی جنگی

مجدالدین قلاوند<sup>۱</sup>، احسان لطفی<sup>۱</sup>، هادی لطفی<sup>۲</sup>، هادی اسمعیلی گورچین قلعه<sup>\*۱</sup>

<sup>۱</sup>مرکز تحقیقات ویروس‌شناسی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

<sup>۲</sup>گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

### چکیده

در جنگ جهانی اول برای اولین بار از سولفور مستارد یا گاز خردل به عنوان یک سلاح شیمیایی استفاده شد. سالیان بعد رژیم بعثی عراق در طول جنگ تحمیلی (هشت سال دفاع مقدس) علیه جمهوری اسلامی ایران از این گاز سمی بر علیه رزمندگان و مردم شهرهای ایران استفاده کرد که با وجود گذشت چندین سال از جنگ، شمار زیادی از جانبازان شیمیایی هنوز هم از عوارض آن رنج می‌برند. گاز خردل یک ماده آلیکله‌کننده قوی با خاصیت سیتوتوکسیک و موتاژنیک بوده که در تماس با پوست باعث ایجاد تاول در غشاهای مخاطی و پوست می‌شود. اغلب به صورت مایع روغنی بی‌رنگ یا زرد کهربایی است. در غلظت‌های بالا، بوی مشتمل کننده‌ای شبیه ترب کوهی، پیاز یا سیر دارد که بیشتر به علت آلودگی با سولفید اتیل و سایر تولیدات جانبی سنتز آن است. مطالعات مختلف ثابت کرده‌اند که قرار گرفتن طولانی مدت در معرض این گاز سمی، می‌تواند منجر به اختلالات تنفسی و سرطان ریه شود. با توجه به مقاومت‌های دارویی و شرایط خاص جانبازان شیمیایی مبتلا به سرطان ریه، یکی از روش‌های نوین پیشنهادی برای درمان آن‌ها، استفاده از ویروس‌های انکولیتیک می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر مروری بر پتانسیل درمانی ویروس‌های انکولیتیک در درمان سرطان ریه ناشی از عوامل شیمیایی جنگی می‌باشد.

**کلیدواژه‌ها:** ویروس‌های انکولیتیک، سرطان ریه، عوامل شیمیایی جنگی، گاز خردل.

## مقدمه

استفاده از سلاح‌های شیمیایی در جنگ‌ها، از قرن ۱۹ شروع شد و اولین بار حمله وسیع گازی توسط آلمان‌ها در جنگ جهانی اول صورت گرفت. در جنگ جهانی اول برای اولین بار از سولفور موستارد یا گاز خردل به عنوان یک سلاح شیمیایی استفاده شد (۱). سالیان بعد رژیم بعثی عراق در طول جنگ تحمیلی (هشت سال دفاع مقدس) علیه جمهوری اسلامی ایران از این گاز سمی بر علیه رزمندگان و مردم شهرهای ایران استفاده کرد که با وجود گذشت چندین سال از جنگ، شمار زیادی از جانبازان شیمیایی هنوز هم از عوارض آن رنج می‌برند (۲). گاز خردل یک ماده آلیکله‌کننده قوی با خاصیت سیتوتوکسیک و موتاژنیک بوده که در تماس با پوست باعث ایجاد تاول در غشاهای مخاطی و پوست می‌شود. اغلب به صورت مایع روغنی بی‌رنگ یا زرد کهربایی است. در غلظت‌های بالا، بوی مشتمل‌کننده‌ای شبیه ترب کوهی، پیاز یا سیر دارد که بیشتر به علت آلودگی با سولفید اتیل و سایر تولیدات جانبی سنتز آن است (۳). انواع گاز خردل شامل خردل نیتروژن که از گذشته برای درمان سرطان کاربرد داشته و خردل گوگردی که به عنوان گاز سمی در جنگ‌ها استفاده می‌شود. این ترکیب یک یون کلرید را با جایگزینی درون مولکولی حذف می‌کند تا یک یون سولفونیوم حلقوی تولید کند که یک واسطه واکنشی بوده و تمایل به ایجاد آلکیلاسیون دائمی نوکلئوتید گوانین در DNA دارد که از تقسیم سلولی جلوگیری کرده و عموماً مستقیماً منجر به آپوپتوز یا مرگ سلولی می‌شود که این آسیب ناشی از آن ممکن است سریعاً به یک وضعیت بدخیمی منجر شود (۴). استنشاق گاز خردل اغلب در دوزهای بالا کشنده نبوده و باعث آسیب جدی اندام‌های بیرونی و مرتبط با محیط خارج از بدن از قبیل پوست، چشم و ریه می‌گردد. علائم و نشانه‌های ناشی از استنشاق آن سریع قابل تشخیص نبوده و به شدت مواجهه و مدت زمان در معرض گاز قرار گرفتن بستگی دارد. به علت خاصیت چربی دوست بودن گاز خردل به آسانی داخل اجزای لیپیدی پوست نفوذ کرده و تجمع پیدا می‌کند (۵). به همین دلیل علائم اولیه افراد درگیر شامل خارش شدید بوده که به تدریج به تاول‌های بزرگ تبدیل شده که بسیار دردناک و اذیت‌کننده می‌باشند. البته مقداری در حدود ۱۲-۱۰ درصد از گاز خردل در پوست جذب می‌شود و مابقی به جریان خون وارد شده و علائم سیستمیک می‌دهد. بهترین زمان برای شروع مداخلات درمانی زمانی است که علائم بالینی دیده شده باشند (۶). درمان‌های رایج و تاییدشده مصدومین شیمیایی شامل موارد زیر می‌باشد:

**فیزیوتراپی و اکسیژن درمانی:** توانبخشی تنفسی نقش مهمی در درمان پزشکی مصدومین شیمیایی با گاز خردل دارد. فیزیوتراپی تنفسی شامل قرار دادن بیمار در وضعیت‌های مختلف و ضربه به قفسه سینه و لرزاندن قفسه سینه می‌باشد. اکسیژن درمانی تکمیلی طولانی مدت و تهویه با فشار مثبت از طریق بینی، سفارش داده شده است (۷).

## آنتی بیوتیک‌ها (آنتی بیوتیک‌های ماکرولید): استنشاق

گاز خردل باعث پاسخ‌های التهابی و به دنبال آن اختلال در عملکرد تنفسی می‌شود. یکی از این اختلالات عفونت‌های ثانویه است. آنتی بیوتیک‌ها برای کاهش یا ریشه کن کردن عفونت‌های ثانویه توصیه می‌شود. در بیماران مبتلا به برونشیت، به دلیل عدم پاسخ به دوز کامل کورتیکواستروئیدها، پردنیزون و آزیترومایسین ممکن است مفید باشد. همچنین ترکیب کلاریترومایسین و استیل سیستئین به مدت ۶ ماه در برونشیت مزمن و برونشیت موثر بود (۸).  
**برونکودیلاتورها:** برونکودیلاتورها را می‌توان در بیماران مبتلا به افزایش حساسیت راه هوایی، به علاوه افرادی که آسیب ریه متوسط تا شدید به دلیل قرار گرفتن در معرض گاز خردل دارند، استفاده کرد (۹).

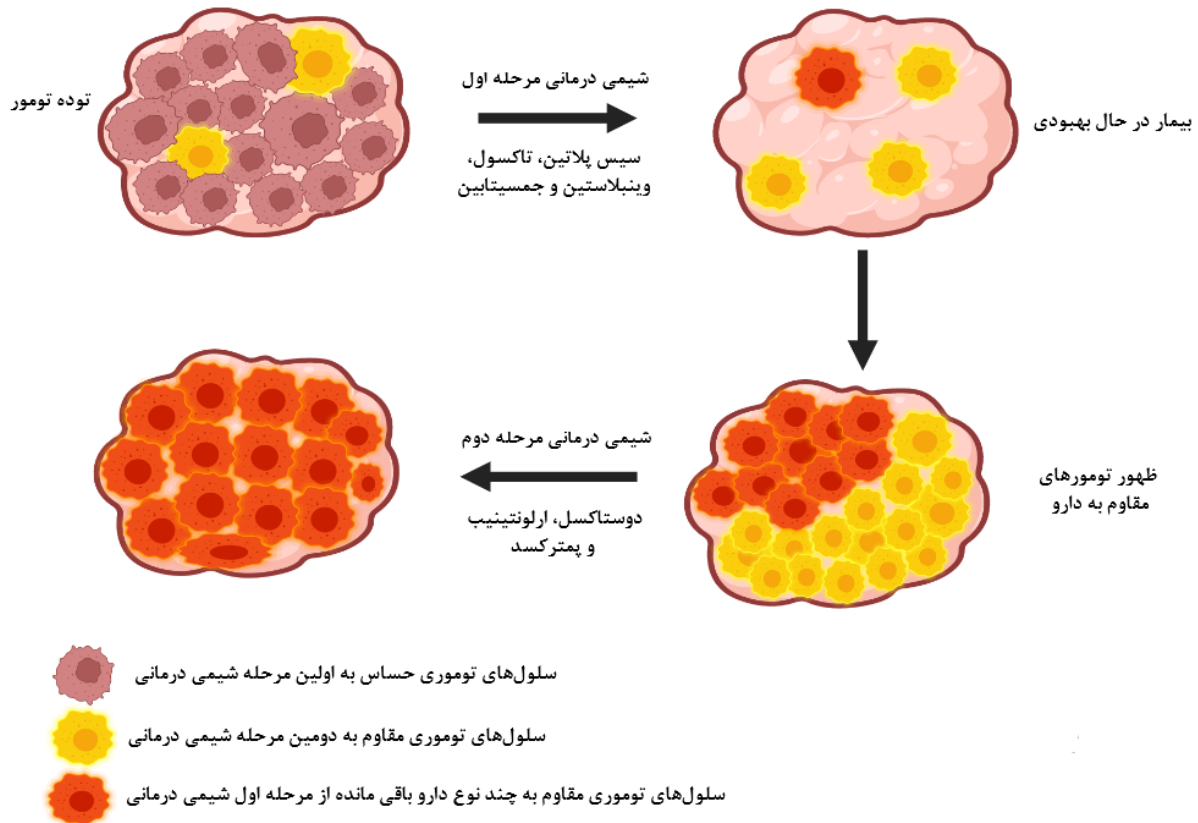
**کورتیکواستروئید:** کورتیکواستروئیدها به طور گسترده برای رفع علائم و نشانه‌های تنفسی ریه گاز خردل استفاده می‌شوند. البته استفاده یا عدم استفاده از کورتون در این بیماران مورد بحث است. با این حال، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که از آن‌ها برای مدیریت برونشیت مزمن شدید مانند اکثر بیماران مبتلا به آسم استفاده می‌شود (۱۰).

**ان-استیل سیستئین:** استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها باعث سرکوب آدرنال، پوکی استخوان و احتیاس سدیم می‌شود. به موازات این نکته، بیمارانی که به داروهای گشادکننده برونش خوب پاسخ نمی‌دهند، بر اساس یک سری تحقیقات ان-استیل سیستئین می‌توانند مفید باشند (۱۱).

افزایش مصدومین شیمیایی مبتلا به سرطان حنجره، سرطان حلق، سرطان و بیماری‌های پوست، سرطان ریه و اختلالات تنفسی در میان کارکنان و کارگران مراکز تولیدی گاز خردل حاکی از عوارض جدی در معرض قرار گرفتن آن می‌باشد. همچنین مطالعات پری کلینیکال متعددی نشان داده است که تزریق یا استنشاق گاز خردل باعث ایجاد تومورهای ریه در جوندگان می‌شود (۱۲). با این وجود مطالعات انجام شده گزارشات متفاوتی از ارتباط بین استنشاق گاز خردل و بروز انواع سرطان‌ها ارائه نموده‌اند. به طور مثال گیلاسی و همکاران یک مطالعه کوهورت تاریخی بر روی ۵۰۰ نفر از مصدومان شیمیایی استان اصفهان انجام دادند و گزارش کردند که بروز سرطان و فوت با مواجهه حاد با گاز خردل ارتباط معناداری ندارد (۱۳). اما رشیدی و همکاران با بررسی ۶۶۵ مصدوم شیمیایی در مقایسه گروه کنترل غیر مصدوم افزایش ۳۰۰ برابری خطر بروز لوسمی میلوئید مزمن را گزارش کردند (۱۴). روش‌های درمانی متعددی برای درمان انواع سرطان‌ها استفاده می‌شود. عمده درمان‌ها تا زمانی که سلول‌های توموری بدن فرد به داروهای مورد استفاده مقاوم نشوند، قابل استفاده هستند. مقاومت دارویی چندگانه مکانیسم اصلی است که از طریق آن سرطان‌ها نسبت به داروهای شیمی درمانی مقاومت ایجاد می‌کنند و بنابراین عامل اصلی شکست شیمی درمانی در درمان است (۱۵). نرخ بقای پایین در بیماران مبتلا

درمانی می‌باشد (۱۶) (شکل ۱). تنوع مکانیسم‌های اثرپذیری سلول‌های سرطانی طراحی درمان‌های سرطان ریه را پیچیده می‌کند و یک درمان موفقیت‌آمیز احتمالاً نیاز به چندین عامل شیمی درمانی دارد که به‌طور هم‌زمان تجویز شوند. این تنوع مکانیسم‌های مقاومت، نیاز به رویکردهای درمانی جدیدی را برجسته می‌کند.

به سرطان ریه هم‌چنان یک چالش بزرگ در مدیریت بالینی سرطان ریه است و بر نیاز فوری به توسعه رویکردهای درمانی جدید که بر مقاومت دارویی غلبه کند، تاکید می‌کند. علاوه بر این، مکانیسم‌های عملکرد داروهای شیمی درمانی که شامل جهش محل‌های اتصال دارو بر روی پروتئین‌های هدف است از دیگر مشکلات اغلب روش‌های

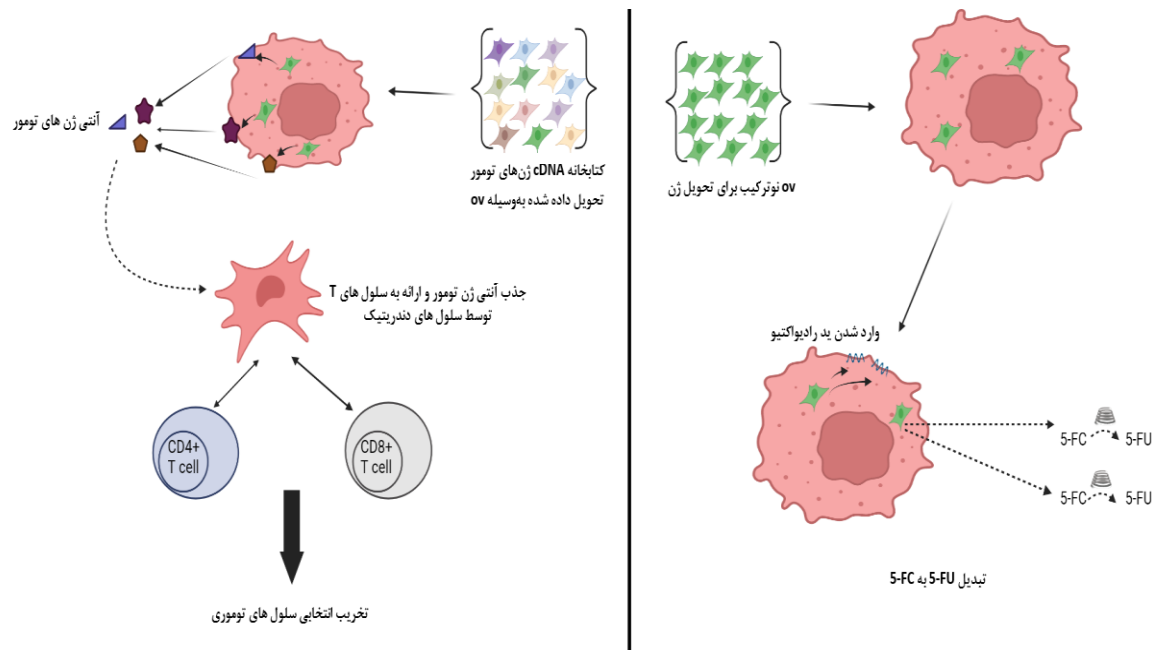


**شکل ۱.** تشکیل سلول‌های سرطانی ریه با مشخصه مقاومت چندگانه دارویی در شیمی درمانی. خط اول با سیس پلاتین، تاکسول، وینبلاستین و جمسیتابین سلول‌های سرطانی حساس به دارو را از بین می‌برد، اما به دلیل تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در سلول‌های تومور در معرض دارو، انواع سلول‌های مقاوم به دارو را ریشه کن نمی‌کند. این جمعیت‌های سلولی مقاوم، باعث ایجاد سلول‌های جدید و مقاوم به چندین دارو (به رنگ قرمز) می‌شوند. شیمی درمانی خط دوم به‌طور هم‌زمان اعمال می‌شود (دوستاکسل، ارلوتینیب و پمترکسد) و اکثر سلول‌های تومور مقاوم به شیمی درمانی خط اول در حال حاضر از بین رفته‌اند، اما سلول‌های تومور مقاوم به چند دارو هم‌چنان دارای پتانسیل کلونال هستند و پس از یک دوره کوتاه بهبودی، بیشتر گسترش یافته و پتانسیل متاستاتیک به دست می‌آورند.

سلول‌های سرطانی می‌شوند و در آن‌ها همانندسازی می‌کنند و آن‌ها را از بین می‌برند (۱۸). از ویروس‌های مخصوص سلول‌های سرطانی می‌توان به پاروویروس، رئوویروس، و ویروس بیماری نیوکاسل و ... اشاره کرد. اما ویروس‌های دیگر مثل هرپس ویروس، آدنوویروس، واکسینا ویروس، ویروس سرخچه و ... به تغییرات ژنتیکی برای تبدیل شدن به ویروس مخصوص سرطان نیاز دارند (۱۹). ویروس‌های آنکولیتیک یکی از استراتژی‌های جدید درمان سرطان هستند و ویروس‌های آنکولیتیک مختلفی برای درمان موثر و ایمن سرطان توسعه یافته‌اند. ویروس‌های آنکولیتیک نه تنها مستقیماً سلول‌های سرطانی را لیز می‌کنند بلکه به‌طور غیرمستقیم نیز باعث تخریب رگ‌های خونی توموری و تقویت پاسخ ایمنی ضد تومور مخصوصی می‌شوند (۲۰).

## ویروس‌ها و عملکرد آن‌ها در درمان

ویروس‌ها موجوداتی در اندازه نانو بوده که با آلوده کردن سلول‌های میزبان، اختیار سنتز پروتئین میزبان را به دست گرفته و ادامه حیات سلول میزبان را رهبری می‌کند. سلول‌های میزبان مکانیسم‌های دفاعی مختلفی را جهت مقابله و محدود کردن ویروس به کار می‌گیرد اما در صورت غلبه ویروس بر مکانیسم‌های مذکور، سلول‌های میزبان دچار مرگ برنامه‌ریزی شده و ویروس‌ها جهت تکثیر بیشتر آزاد می‌شوند (۱۷). گزارش‌های مختلف نشان داده‌اند که اغلب عفونت‌های ویروسی به‌طور خودبه‌خودی باعث پسرقت تومور می‌شوند که به این مشخصه ویروس‌ها اصطلاحاً "خاصیت آنکولیتیک یا لیز کنندگی تومور" اطلاق می‌گردد. اکثر ویروس‌های آنکولیتیک، ویروس‌های طبیعی هستند که فقط وارد



**شکل-۲.** ویروس های انکولیتیک به عنوان ابزاری برای از بین بردن سلول های سرطان ریه با مقاومت چندگانه دارویی هستند. سلول های سرطانی ریه که مقاومت چندگانه دارویی دارند، در معرض ویروس های انکولیتیک قرار می گیرند که ترجیحاً ویروس ها در سلول های سرطانی تکثیر می شوند. تصویر سمت راست نشان دهنده یک ویروس انکولیتیک (OV) نو ترکیب است که یک ژن هدفمند یا یک آنزیم تبدیل کننده دارو را به سلول های تومور تحویل می دهد. همچنین رویکرد اخیر، منجر به از بین بردن سلول های توموری که به ویروس ها آلوده نیستند، می شود. تصویر سمت راست نشان دهنده تحویل ویروسی کتابخانه های cDNA تولید شده از سلول های تومور مقاوم به دارو است. این کتابخانه بسیاری از ای تی پ های تومور مرتبط با مقاومت شناخته شده و ناشناخته را بیان می کند که می توانند توسط سلول های دندریتیک پردازش شده و به سلول های CD4+ T و CD8+ ارائه شوند که منجر به ایجاد ایمنی اکتسابی ضد تومور می شود.

(۳۱)، رتو ویروس (۳۲،۳۳) هم گزارش شده است.

### استفاده از ویروس های انکولیتیک در درمان سایر سرطان ها

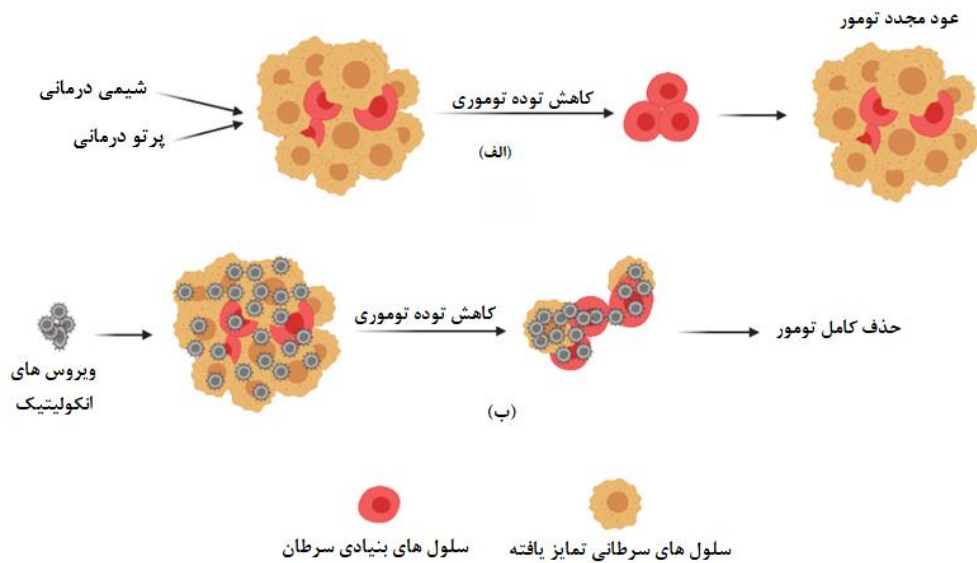
پتانسیل واقعی ویروس های انکولیتیک تنها زمانی قابل درک است که در ترکیب با سایر رویکردهای درمانی مانند شیمی درمانی، درمان هدفمند و/یا پرتو درمانی مورد استفاده قرار گیرند. ترکیب ویروس های انکولیتیک همراه با مولکول های تحریک کننده پاسخ های ضد تومور سیستم ایمنی عمدتاً به عنوان رویکردی برای تسهیل تکثیر ویروس و کشتن سلول های توموری مقاوم به درمان مطرح می باشد (۳۴،۳۵). از محدودیت های مهم روش انکولیتیک تراپی پاک سازی ویروس ها توسط پاسخ های ضد ویروسی سیستم ایمنی است که استفاده از حامل های ویروسی از قبیل سلول های بنیادی آن را تا حدودی مرتفع می کند (۳۶) (شکل ۳).

در یک رویکرد درمانی دیگر، ویروس های انکولیتیک را با مولکول های کوچک به نام "درمان با ژن خودکشی" ترکیب می کنند (۳۷) که این رویکرد عبارت است از تحویل ژن هایی که آنزیم های تبدیل کننده پیش دارو را به سلول های سرطانی رمزگذاری می کنند که منجر به تغییر موضعی یک پیش داروی غیر سمی به یک عامل فعال دارویی شود. این رویکرد علاوه بر اینکه سمیت سیستمیک را محدود می کند، منجر به افزایش پایداری عامل درمان می شود و "از بین بردن منطقه ای" سلول های توموری غیر عفونی را افزایش می دهد (۳۸).

### مزایای استفاده از ویروس های انکولیتیک در مقایسه با

#### روش های رایج درمانی در سرطان ریه

ویروس های انکولیتیک می توانند پاسخ ایمنی اکتسابی را در برابر آنتی ژن های تومور تحریک کنند، که منجر به حذف سلول های تومور و یا تحریک خود به خودی پاسخ های سیستم علیه تومور می شود. ویروس های انکولیتیک نقش های زیادی را مانند پتانسیل تحویل ژن های تعدیل کننده پاسخ های سیستم ایمنی، ژن های متابولیزه کننده دارو، ژن های پرو آپوپتوزی و سایر ژن های درمانی را ارائه می دهند که فرصت های زیادی را برای مداخلات درمانی فراهم می کنند (۲۱، ۲۲) (شکل ۲). اگرچه تحقیقات دهه گذشته در زمینه آنتی ژن های خاص تومور، حامل ها و ادجوانتها، روش های درمان ترکیبی متعددی را شناسایی کرده است که محیط سرکوب کننده ایمنی اختصاصی تومور را دور می زنند اما درمان سرطان ها با فرآورده های بیولوژیک از جمله استفاده از ویروس های انکولیتیک یک پیشرفت شگرف در زمینه درمان تومور است (۲۳). به دلیل امکان انتقال داخل بینی ویروس های انکولیتیک، سرطان ریه یک هدف جذاب برای درمان به وسیله آن می باشد (۲۴). اکثر ویروس های انکولیتیک کارآزمایی شده در مدل های پیش بالینی، آدنوویروس ها هستند (۲۷-۲۵)، اما اثربخشی درمانی با سایر ویروس ها، مانند ویروس هرپس سیمپلکس (۲۸)، کوکساکسی ویروس (۲۹)، ویروس بیماری نیوکاسل (۳۰)، ویروس سنکا والی



**شکل-۳.** (الف) استفاده از درمان‌های استاندارد که به دلیل وجود سلول‌های بنیادی سرطانی بی اثر بوده و با شکست مواجه می‌شوند. این درمان‌ها می‌توانند سلول‌های تمایز یافته توده‌ساز را از بین ببرند، اما روی سلول‌های بنیادی سرطانی تأثیری ندارند و در نتیجه پس از درمان اولیه شاهد بازگشت بیماری خواهیم بود. (ب) ویروس‌های آنکولیتیک می‌توانند سلول‌های تمایز یافته و سلول‌های بنیادی سرطان را از بین ببرند و بنابراین ممکن است بیماری را ریشه کن کنند.

**جدول-۱.** مروری سریع بر استفاده از ویروس‌های آنکولیتیک در درمان سرطان‌های مختلف

نوع مطالعه	سال	نوع ویروس	نوع سرطان	نوع نمونه	نتیجه
کارآزمایی بالینی (۳۹)	۲۰۱۹	کوکساکسی ویروس A21	لوسمی میلوئید حاد	خون	افزایش بیان ژن‌های تحریک شده با اینترفرون CVA21
کارآزمایی بالینی (۴۰)	۲۰۲۱	رئوویروس	میلوما	خون	رئوویروس هم اثرات ناشی از تومور و هم بیماری استخوانی ناشی از میلوما را کاهش می‌دهد.
فاز ۲/۱ کارآزمایی بالینی (۴۱)	۲۰۰۷	واکسینیا ویروس	ملانوما	خون	پاسخ مثبت ملانوم با ایمونوتراپی IL-2 و هدف قرار دادن مسیر EGFR
فاز ۲/۱ کارآزمایی بالینی (۴۲)	۲۰۱۹	واکسینیا ویروس	سرطان کلورکتال	خوراکی تجویز به بیمار	واکسینیا ویروس مانع گسترش سلول‌های سرطانی کلورکتال شد
فاز ۲/۱ کارآزمایی بالینی (۴۳)	۲۰۱۸	هرپس سیمپلکس ویروس	مزوتلیومای بدخیم	تزریق داخل پلور	لیز سلول‌های مزوتلیومای بدخیم پلور از طریق تجزیه و تحلیل مایع پلور

تحويل داده شدند. رویکردی که "ویروس درمانی با ژن دوگانه" نامیده می‌شود (۴۸). IL-24 یک ژن جذاب برای درمان سرطان است زیرا چندین مسیر آنکوژن را تنظیم منفی می‌کند، فعالیت رگزایی را سرکوب می‌کند و پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را تحریک می‌کند، در حالی که TRAIL به گیرنده‌های مرگ مرتبط با TNF متصل می‌شود و آپوپتوز وابسته به کاسپاز-۸ را القا می‌کند (۴۹،۵۰). وکتور آدنوویروسی ZD55 بیان‌کننده IL-24 نیز در ترکیب با داروهای شیمی‌درمانی استاندارد، سیس‌پلاتین یا دوکسوروبیسین، در مدل‌های پیوند زئونگرافت تومور ریه مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتیجه حاصل از آزمایش بدین‌گونه نشان داد که در مقایسه با گروه‌های درمان تک‌عاملی، رشد تومور به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۴۹). اثر هم‌افزایی رئو ویروس، همراه با شیمی‌درمانی‌های استاندارد سرطان در رده‌های سلولی سرطان ریه مورد ارزیابی قرار گرفته است (۳۳). در این آزمایش‌ها، هم‌افزایی تنها در سلول‌های حساس به دارو زمانی مشاهده شد که ویروس با سیس‌پلاتین،

### استفاده از ویروس‌های آنکولیتیک در درمان سرطان ریه

رویکردهای ترکیبی مختلفی در مدل‌های سرطان ریه برای ارزیابی ویروس‌های آنکولیتیک نوع وحشی و نوترکیب، در ترکیب با درمان‌های مولکولی و حتی پرتو درمانی آزمایش شده‌اند (۴۴،۴۵). اولین ویروس آنکولیتیک دست‌ورزی شده ژنتیکی که در آزمایش‌های بالینی مورد ارزیابی قرار گرفت، ONYX-015 بود، یک آدنوویروس انسانی با اثر سیتولیتیک خاص در سلول‌های توموری که p53 غیرعملکردی داشت (۴۶). در شرایط آزمایشگاهی، ONYX-015 اثر هم‌افزایی (۵ تا ۱۰ برابری) با شیمی‌درمانی استاندارد در دو نمونه از چهار نمونه تومور اولیه، زمانی که با دوزهای پایین سیس‌پلاتین یا پاکلیتاکسل ترکیب شد، نشان داد (۴۷). فعالیت ضد توموری در ریه و چندین تومور جامد دیگر زمانی مشاهده شد که دو ژن که واسطه مرگ سلول سرطانی هستند (لیگاند القاکننده آپوپتوز مرتبط با TRAIL [TNF و IL-24] به‌طور همزمان از طریق ناقل آدنوویروسی اختصاصی تومور به سلول‌های سرطانی

متفاوت است در استفاده از این روش درمانی باید مدنظر قرار گیرد. اگرچه اثرگذاری ویروس‌های انکولیتیک برای سلول‌های سرطانی در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است، اثربخشی ویروس‌های انکولیتیک در انسان به دلیل سیستم ایمنی ضعیف برخی افراد مبتلا به سرطان هنوز ناشناخته است. همچنین ممکن است که بی‌ثباتی ژنتیکی ویروس منجر به یک فنوتیپ انکولیتیک بی‌اثر یا خطرناک شود. روش‌های درمانی نوین ضد سرطانی، مانند ویروس‌های انکولیتیک، باید در ترکیب مناسب با سایر روش‌های درمانی برای از بین بردن سلول‌های توموری استفاده شوند که در حال حاضر استفاده از ویروس‌های انکولیتیک در کارآزمایی‌های بالینی ترکیبی یا تک‌درمانی، ایمن و موثر گزارش شده است. به عبارت دیگر، اگر مسائل پیرامون ویروس‌های انکولیتیک حل شوند، ممکن است روزی یک گزینه درمانی بدون عوارض و با قابلیت تفکیک سلول سالم از سرطانی برای بیماران سرطانی در جهان باشند.

### نتیجه‌گیری

مطالعات پیش‌بالینی و بالینی امیدوارکننده با واکسن سرطانی TG4010 مبتنی بر وکتور ویروسی است که در ترکیب با شیمی‌درمانی استاندارد، پتانسیل درمانی چشمگیر واکسن‌های انکولیتیک را در ترکیب با شیمی‌درمانی‌های خط اول یا دوم نشان می‌دهد. در نهایت، هدف‌گیری خاص سرطان‌های مقاوم به دارو مانند سرطان ریه با ویروس‌های انکولیتیک مهندسی شده، همراه با بهینه‌سازی کنترل شده تکثیر ویروسی، امکان مبارزه با مقاومت دارویی و تحریک پاسخ‌های ایمنولوژیک ضد توموری را در درمان‌های مبتنی بر ویروس‌های انکولیتیک افزایش می‌دهد.

#### نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- استفاده از درمان‌های نوین به جای استفاده از درمان‌های رایج مانند شیمی‌درمانی برای مصدومین شیمیایی مخصوصاً جانبازان شیمیایی مبتلا به سرطان ریه.
- استفاده از درمان‌های ترکیبی (ویروس‌های انکولیتیک و درمان‌های استاندارد) که کارآزمایی بالینی آن‌ها اثبات شده است و اثربخشی کاملاً مؤثری دارند برای سایر جانبازان و نظامیان درگیر با عوامل شیمیایی و بیماری‌های سرطانی.

**تضاد منافع:** نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

### منابع

1. Emadi SN, Abtahi-Naeini B, Rahmat Pour Rokni G, Emadi SE, Hamzelou S. The mucocutaneous manifestations of sulfur mustard gas on 1024 Iraqi victims: ISIS chemical attack in the South of Kirkuk.

جمسیتابین و وینیلستین ترکیب شد. ترکیب رتو ویروس با پاکلیتاکسل در تمام رده‌های سلولی هم‌افزایی بود و با افزایش برش (PARP) Poly ADP ribose polymerase در مقایسه با سایر درمان‌های مشترک مرتبط بود. جالب توجه است که افزایش تولید ویروس در رده‌های سلولی تیمار شده با رتو ویروس و پاکلیتاکسل مشاهده شد، اما افزایش تولید ویروس در رتو ویروس و وینیلستین بدون اثر هم‌افزایی مشاهده شد. مزیت درمان‌های ترکیبی را می‌توان با "مسلح کردن" ویروس با یک گلیکوپروتئین همجوشی از ویروس لوسمی میمون گیبون به‌دست آورد، که گسترش ویروس را با القای همجوشی سلول به سلول، تسهیل می‌کند (۵۱). هرپس سیمپلکس ویروس دست‌ورزی شده ژنتیکی، بیان‌کننده پروتئین فیوژن سیتوزین دآمیناز / اوراسیل فسفوریبوزیل ترانسفراز مخمر (مبدل ۵-فلوروسیتوزین به ۵-فلورئورواوراسیل) یک ویروس انکولیتیک بسیار قوی در درمان تومورهای ریه مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج ارزشمندی را ارائه داد (۵۲). یکی دیگر از رویکردهای بسیار امیدوارکننده در مبارزه با مقاومت دارویی سرطان ریه، استفاده از ویروس‌های انکولیتیک تحریک‌کننده سیستم ایمنی برای ایجاد ایمنی اکتسابی اولیه پس از تحویل ویروسی آنتی‌ژن‌های مرتبط با مقاومت دارویی است که منجر به افزایش ایمنی ضد توموری می‌شود (۵۳-۵۵). ویروس استوماتیت تاولی نوترکیب حامل یک کتابخانه cDNA بافت طبیعی پروستات برای درمان تومورهای پروستات مورد ارزیابی قرار گرفته است (۵۳). نتایج نشان داد که برای افزایش اثرگذاری ویروس مذکور، تزریق دو دوز از آن ضروری است. بنابراین، می‌توان جمعیتی از سلول‌های سرطانی را که از مداخلات درمانی قبلی فرار کرده‌اند، با استفاده از تزریق دوز دوم ویروس انکولیتیک، هدف قرار داد. زیرا مکانیسم‌های مقاومت در سرطان ریه اغلب شامل بیان بیش از حد و جهش انکوژن‌ها می‌باشد (۵۶).

### چشم‌انداز آینده ویروس‌های انکولیتیک در درمان سرطان

#### ریه

اگرچه در حال حاضر داروهایی با مکانیسم اثرگذاری بسیار پیشرفته در درمان سرطان استفاده می‌شوند اما ظهور درمان‌هایی نوین از جمله ویروس‌های انکولیتیک تأثیر فزاینده‌ای بر توسعه درمان‌های سرطان دارد. انواع گونه‌های ویروسی، توانایی رشد در بافت‌های سرطانی را دارند. موانع بسیاری در مسیر راه اندازی انکولیتیک‌تراپی در بیمارستان‌ها وجود دارد. همچنین متغیرهای مختلفی مانند اندازه، محل تومور و ... که از فردی به فرد دیگر

Toxin Reviews. 2022;41(3):828-33. doi:10.1080/15569543.2021.1942064

2. Kolivand P, Fathi M, Kheyraati L, Lak M. Exposure to sulfur mustard increases the risk for

- mortality in patients with COVID-19 infection: A cohort study. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022;51:144-9. doi:10.1016/j.ajem.2021.09.053
3. Rabiee MH, Ghanei M, Amini H, Akhlaghi A. Mortality rate of people exposed to Mustard Gas during Iran-Iraq war in Sardasht, Iran: a 32 years retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1152. doi:10.1186/s12889-022-13520-2
4. Special Sub-committee of the British Homeopathic Society to the Ministry of Home Security. Report on mustard gas experiments (Glasgow and London). 1943. Homeopathy: the journal of the Faculty of Homeopathy. 2011;100(1-2):27-35. doi:10.1016/j.homp.2011.02.006
5. Mishra N, Agarwal R. Research models of sulfur mustard-and nitrogen mustard-induced ocular injuries and potential therapeutics. *Experimental Eye Research*. 2022;223:109209. doi:10.1016/j.exer.2022.109209
6. Yang Y, Liu J, Liu L, Zhou Y, Zhang L, Zhong Y, et al. Cation-Exchangeable Pralidoxime Chloride@ bio-MOF-1 as a Treatment for Nerve Agent Poisoning and Sulfur Mustard Skin Poisoning in Animals. *ACS omega*. 2022;7(35):30720-9. doi:10.1021/acsomega.2c01240
7. Razavi SM, Salamati P, Harandi AA, Ghanei M. Prevention and treatment of respiratory consequences induced by sulfur mustard in Iranian casualties. *International Journal of Preventive Medicine*. 2013;4(4):383-9.
8. Gao X, Anderson DR, Brown AW, Lin H, Amnuaysirikul J, Chua AL, et al. Pathological studies on the protective effect of a macrolide antibiotic, roxithromycin, against sulfur mustard inhalation toxicity in a rat model. *Toxicologic Pathology*. 2011;39(7):1056-64. doi:10.1177/0192623311422079
9. Abtahi H, Peiman S, Foroumandi M, Safavi E. Long term follow-up of sulfur mustard related bronchiolitis obliterans treatment. *Acta Medica Iranica*. 2016:605-9.
10. Weinberger B, Laskin JD, Sunil VR, Sinko PJ, Heck DE, Laskin DL. Sulfur mustard-induced pulmonary injury: therapeutic approaches to mitigating toxicity. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2011;24(1):92-9. doi:10.1016/j.pupt.2010.09.004
11. Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006;1(4):425-34. doi:10.2147/copd.2006.1.4.425
12. Saleh P, Bastani P, Piri R, Goldust M, Naghavi-Behzad M. Antimicrobial prophylaxis for surgical site infections in surgical wards in Northwest Iran. *Life Science Journal*. 2013;10(2):1977-81.
13. Gilasi HR, Holakouie Naieni K, Zafarghandi MR, Mahmoudi M, Ghanei M, Soroush MR, et al. Relationship between mustard gas and cancer in Iranian soldiers of imposed war in Isfahan Province: A Pilot Study. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*. 2006;4(3):15-23. [In Persian]
14. Hejazi S, Soroush M, Moradi A, Khalilazar S, Mousavi B, Firooz A, et al. Skin manifestations in sulfur mustard exposed victims with ophthalmologic complications: Association between early and late phase. *Toxicology Reports*. 2016;3:679-84. doi:10.1016/j.toxrep.2016.08.007
15. Tan DS, Gerlinger M, Teh BT, Swanton C. Anti-cancer drug resistance: understanding the mechanisms through the use of integrative genomics and functional RNA interference. *European Journal of Cancer*. 2010;46(12):2166-77. doi:10.1016/j.ejca.2010.03.019
16. Carter CA, Giaccone G. Treatment of non small cell lung cancer: overcoming the resistance to EGFR inhibitors. *Current Opinion in Oncology*. 2012;24(2):123-9. doi:10.1097/CCO.0b013e32834ec6a7
17. Tian Y, Xie D, Yang L. Engineering strategies to enhance oncolytic viruses in cancer immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):117. doi:10.1038/s41392-022-00951-x
18. Li SJ, Sun ZJ. Fueling immune checkpoint blockade with oncolytic viruses: Current paradigms and challenges ahead. *Cancer Letters*. 2022:215937. doi:10.1016/j.canlet.2022.215937
19. Ye K, Li F, Wang R, Cen T, Liu S, Zhao Z, et al. An armed oncolytic virus enhances the efficacy of tumor-infiltrating lymphocyte therapy by converting tumors to artificial antigen-presenting cells in situ. *Molecular Therapy*. 2022. doi:10.1016/j.ymthe.2022.06.010
20. Miller KE, Cassady KA, Roth JC, Clements J, Schieffer KM, Leraas K, et al. Immune activity and response differences of oncolytic viral therapy in recurrent glioblastoma: gene expression analyses of a phase IB study. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(3):498-506. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2636
21. Young LS, Searle PF, Onion D, Mautner V. Viral gene therapy strategies: from basic science to clinical application. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2006;208(2):299-318. doi:10.1002/path.1896
22. Alvarez-Breckenridge C, Kaur B, Chiocca EA. Pharmacologic and chemical adjuvants in tumor virotherapy. *Chemical reviews*. 2009;109(7):3125-40. doi:10.1021/cr900048k
23. Ghalavand M, Lutfi E, Yazdi NS, Ghaleh HE. Oncolytic bacterial and viral therapies as cancer prevention and treatment options: a comprehensive review. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2022;24(8):e19902. doi:10.32592/ircmj.2022.24.8.1990
24. Stojdl DF, Lichty BD, Paterson JM, Power AT, Knowles S, Marius R, et al. VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents. *Cancer Cell*. 2003;4(4):263-75. doi:10.1016/S1535-6108(03)00241-1
25. Fukazawa T, Maeda Y, Matsuoka J, Ono T, Mominoki K, Yamatsuji T, et al. Targeting KRAS Mutation-bearing Lung Cancer In Vivo by Pulmonary Surfactant-Adenovirus-mediated Gene



- Transfer. *Anticancer Research*. 2010;30(12):4925-35.
26. Zhang JF, Wei F, Wang HP, Li HM, Qiu W, Ren PK, et al. Potent anti-tumor activity of telomerase-dependent and HSV-TK armed oncolytic adenovirus for non-small cell lung cancer in vitro and in vivo. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2010;29(1):52. doi:10.1186/1756-9966-29-52
27. Oh JY, Park MY, Kim DR, Lee JH, Shim SH, Chung JH, et al. Combination gene therapy of lung cancer with conditionally replicating adenovirus and adenovirus-herpes simplex virus thymidine kinase. *International Journal of Molecular Medicine*. 2010;25(3):369-76. doi:10.3892/ijmm\_00000354
28. Yao F, Murakami N, Bleiziffer O, Zhang P, Akhrameyeva NV, Xu X, et al. Development of a regulatable oncolytic herpes simplex virus type 1 recombinant virus for tumor therapy. *Journal of Virology*. 2010;84(16):8163-71. doi:10.1128/JVI.00059-10
29. Miyamoto S, Inoue H, Nakamura T, Yamada M, Sakamoto C, Urata Y, et al. Coxsackievirus B3 Is an Oncolytic Virus with Immunostimulatory Properties That Is Active against Lung Adenocarcinoma Coxsackievirus B3 in Oncolytic Virotherapy. *Cancer Research*. 2012;72(10):2609-21. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-3185
30. Meng S, Zhou Z, Chen F, Kong X, Liu H, Jiang K, et al. Newcastle disease virus induces apoptosis in cisplatin-resistant human lung adenocarcinoma A549 cells in vitro and in vivo. *Cancer Letters*. 2012; 317(1):56-64. doi:10.1016/j.canlet.2011.11.008
31. Rudin CM, Poirier JT, Senzer NN, Stephenson Jr J, Loesch D, Burroughs KD, et al. Phase I clinical study of Seneca Valley Virus (SVV-001), a replication-competent picornavirus, in advanced solid tumors with neuroendocrine features. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(4):888-95. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1706
32. Gujar SA, Marcato P, Pan D, Lee PW. Reovirus Virotherapy Overrides Tumor Antigen Presentation Evasion and Promotes Protective Antitumor Immunity Overriding Tumor Immune Evasion Using Virotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2010; 9(11):2924-33. doi:10.1158/1535-7163.MCT-10-0590
33. Sei S, Mussio JK, Yang QE, Nagashima K, Parchment RE, Coffey MC, et al. Synergistic antitumor activity of oncolytic reovirus and chemotherapeutic agents in non-small cell lung cancer cells. *Molecular Cancer*. 2009;8(1):47. doi:10.1186/1476-4598-8-47
34. Nguyen TL, Wilson MG, Hiscott J. Oncolytic viruses and histone deacetylase inhibitors—a multi-pronged strategy to target tumor cells. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2010;21(2-3):153-9. doi:10.1016/j.cytogfr.2010.03.002
35. Alain T, Lun X, Martineau Y, Sean P, Pulendran B, Petroulakis E, et al. Vesicular stomatitis virus oncolysis is potentiated by impairing mTORC1-dependent type I IFN production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(4):1576-81. doi:10.1073/pnas.0912344107
36. Fulci G, Breyman L, Gianni D, Kurozumi K, Rhee SS, Yu J, et al. Cyclophosphamide enhances glioma virotherapy by inhibiting innate immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(34):12873-8. doi:10.1073/pnas.0605496103
37. Neschadim A, Wang JC, Lavie A, Medin JA. Bystander killing of malignant cells via the delivery of engineered thymidine-active deoxycytidine kinase for suicide gene therapy of cancer. *Cancer Gene Therapy*. 2012;19(5):320-7. doi:10.1038/cgt.2012.4
38. Porosnicu M, Mian A, Barber GN. The oncolytic effect of recombinant vesicular stomatitis virus is enhanced by expression of the fusion cytosine deaminase/uracil phosphoribosyltransferase suicide gene. *Cancer Research*. 2003;63(23):8366-76.
39. Müller LM, Holmes M, Michael JL, Scott GB, West EJ, Scott KJ, et al. Plasmacytoid dendritic cells orchestrate innate and adaptive anti-tumor immunity induced by oncolytic coxsackievirus A21. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019;7(1):164. doi:10.1186/s40425-019-0632-y
40. Müller LM, Migneco G, Scott GB, Down J, King S, Askar B, et al. Reovirus-induced cell-mediated immunity for the treatment of multiple myeloma within the resistant bone marrow niche. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2021;9(3):e001803. doi:10.1136/jitc-2020-001803
41. Biotherapeutics J. A Study of Recombinant Vaccinia Virus to Treat Malignant Melanoma. *ClinicalTrials.gov*: NCT00429312, First Posted: Jan. 2007.
42. Morelli MP, Xie C, Brar G, Floudas CS, Fioravanti S, Walker M, et al. A phase I/II study of pexa-vec oncolytic virus in combination with immune checkpoint inhibition in refractory colorectal cancer: Safety report. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(4):646. doi:10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.646
43. Biologics V. Intrapleural Administration of HSV1716 to Treat Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. (1716-12) *ClinicalTrials.gov*. 2018.
44. Adusumilli PS, Stiles BM, Chan MK, Chou TC, Wong RJ, Rusch VW, et al. Radiation therapy potentiates effective oncolytic viral therapy in the treatment of lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;80(2):409-17. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.01.048
45. Toucheffeu Y, Vassaux G, Harrington KJ. Oncolytic viruses in radiation oncology. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;99(3):262-70. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.078
46. Heise C, Sampson-Johannes A, Williams A, McCormick F, Von Hoff DD, Kirn DH. ONYX-015, an E1B gene-attenuated adenovirus, causes tumor-specific cytolysis and antitumor efficacy that can be augmented by standard chemotherapeutic agents. *Nature Medicine*. 1997;3(6):639-45. doi:10.1038/nm0697-639

47. You L, Yang CT, Jablons DM. ONYX-015 works synergistically with chemotherapy in lung cancer cell lines and primary cultures freshly made from lung cancer patients. *Cancer Research*. 2000;60(4):1009-13.
48. Cai Y, Liu X, Huang W, Zhang K, Liu XY. Synergistic antitumor effect of TRAIL and IL-24 with complete eradication of hepatoma in the CTGVT-DG strategy. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2012;44(6):535-43. doi:10.1093/abbs/gms031
49. Zhong S, Yu D, Wang Y, Qiu S, Wu S, Liu XY. An armed oncolytic adenovirus ZD55-IL-24 combined with ADM or DDP demonstrated enhanced antitumor effect in lung cancer. *Acta Oncologica*. 2010;49(1):91-9. doi:10.3109/02841860903246557
50. Norian LA, Kresowik TP, Rosevear HM, James BR, Rosean TR, Lightfoot AJ, et al. Eradication of metastatic renal cell carcinoma after adenovirus-encoded TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/CpG immunotherapy. *PloS One*. 2012;7(2):e31085. doi:10.1371/journal.pone.0031085
51. Bateman A, Bullough F, Murphy S, Emiliusen L, Lavillette D, Cosset FL, et al. Fusogenic membrane glycoproteins as a novel class of genes for the local and immune-mediated control of tumor growth. *Cancer Research*. 2000;60(6):1492-7.
52. Simpson GR, Han Z, Liu B, Wang Y, Campbell G, Coffin RS. Combination of a fusogenic glycoprotein, prodrug activation, and oncolytic herpes simplex virus for enhanced local tumor control. *Cancer Research*. 2006;66(9):4835-42. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4352
53. Kottke T, Errington F, Pulido J, Galivo F, Thompson J, Wongthida P, et al. Broad antigenic coverage induced by vaccination with virus-based cDNA libraries cures established tumors. *Nature Medicine*. 2011;17(7):854-9. doi:10.1038/nm.2390
54. Wongthida P, Diaz RM, Pulido C, Rommelfanger D, Galivo F, Kaluza K, et al. Activating systemic T-cell immunity against self tumor antigens to support oncolytic virotherapy with vesicular stomatitis virus. *Human Gene Therapy*. 2011;22(11):1343-53. doi:10.1089/hum.2010.216
55. Bridle BW, Stephenson KB, Boudreau JE, Koshy S, Kazdhan N, Pullenayegum E, et al. Potentiating cancer immunotherapy using an oncolytic virus. *Molecular Therapy*. 2010;18(8):1430-9. doi:10.1038/mt.2010.98
56. Shanker M, Willcutts D, Roth JA, Ramesh R. Drug resistance in lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy*. 2010;1:23-36.