

لیز سلول‌های سرطانی با روش ویروس‌های درمانی انکولیتیک (Oncolytic Virotherapy)

• علیرضا یوسفی

موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج
کشاورزی، کرج، ایران

• محمدمهدی رنجبر (نویسنده مسئول)

موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج
کشاورزی، کرج، ایران

• سعید عالمیان

موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج
کشاورزی، کرج، ایران

• خداپار قربان

گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

• مهدی احمدی

موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و
ترویج کشاورزی، کرج، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶-۰۶-۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶-۰۸-۲۲

Email: mm.ranjbar.phd@gmail.com



چکیده

سرطان همچنان مهم‌ترین عامل مرگ انسان به شمار می‌آید. بسیاری از درمان‌های شیمیایی و پرتودرمانی فاقد اختصاصیت کافی بر روی سلول‌های سرطانی بوده و در مواردی دارای اثرات جانبی بر روی سایر سلول‌ها نیز می‌باشند. پیشرفت‌های شگرف علم امروز در درمان سرطان باعث افزایش امید به درمان سرطان‌های مقاوم و لاعلاج انسانی شده است. هدف از این مقاله ارائه کاربردها و پیشرفت‌های نوین در استفاده از ویروس‌های انکولیتیک به عنوان عامل اختصاصی کشنده سلول‌های سرطانی می‌باشد و بینش عمیقی را نسبت به سازوکار و عملکرد این روش درمانی مهیا خواهد کرد. از این رو به بررسی ویروس‌ها و توانایی به کارگیری آن‌ها در درمان، سازوکار و نحوه اختصاصیت به تومور ویروس‌های انکولیتیک، سازوکارهای ضد توموری ویروس‌های انکولیتیک، آزمون‌های بالینی و میزان موفقیت انکولیتیک و ایروتراپی، نقش انکولیتیک و ایروتراپی در کنترل سرطان‌های متاستاتیک، چالش‌های حال و پیش‌روی درمان سرطان با ویروس‌ها پرداخته می‌شود. همچنین در این رهگذر درباره مواردی از این تحقیقات که منجر به تولید داروهای برای مصرف بالین نیز شده بحث خواهیم کرد. در نهایت هدف ما ارائه مسیر جدیدی جهت درمان سرطان‌های مختلف با تکیه بر ویروس‌ها و پروتئین‌های آن‌ها (ویروس درمانی) می‌باشد.

کلمات کلیدی: سرطان، انکولیتیک، ویروس‌ها، آپوآپتوز، درمان

- Veterinary Researches & Biological Products No 118 pp: 16-24

Lysis of cancer cells by oncolyticvirotherapy

By: Yousefi, A.R., Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran. Ranjbar, M.M., (Corresponding Author) Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran. Alamian, S., Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran. Ghorban, Kh., Department of immunology, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Science, Tehran, Iran. and Ahmadi, M., Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran.

Email: : m_mayahi@yahoo.com

Received: October 2015 Accepted: March 2016

Cancer remains the most important cause of human death. Many chemical and radiotherapy treatments lack specificity on cancer cells and in some cases have side effects on other cells. The tremendous advances in science today in treating cancer have increased the likelihood of treating cancerous and endemic human cases. The purpose of this article is to provide new uses and enhancements in the use of oncolytic viruses as a lethal target of cancer cells, and will provide a profound insight into the mechanism and function of this therapeutic approach. Hence, we survey viruses and their ability to use them in the treatment, the mechanism and specificity of the tumor of oncolytic viruses, antitumor mechanisms of oncolytic viruses, clinical trials and success rate oncolyticvirotherapy, the role of oncological virotherapy in controlling metastatic cancers, present challenges, and the advancement of cancer treatment with viruses. Also, in this regard, we will discuss some of the research that led to the production of medicines for use in clinical use. Finally, our goal is to provide a new route for the treatment of various cancers based on their viruses and proteins (viral therapy).

Key words: Cancer, Oncolytic, Viruses, Apoptosis, Therapy

دنبال آن پرتودرمانی و یا شیمی‌درمانی که جهت تخریب باقیمانده سلول‌های سرطانی اعمال می‌شوند. در مراحل نهایی یا سرطان‌های بسیار متاستاتیک با پیش‌آگهی ضعیف، درمان جراحی صورت نگرفته و تنها اتکا بر استفاده از دوزهای بالای داروهای شیمیایی که فاقد اختصاصیت کافی برای سلول‌های ترانسفورمه شده هستند، می‌باشد. اشکال اصلی این درمان‌ها اثرات جانبی و همچنین ناکارآمدی آن‌ها در درمان برخی از انواع سرطان‌ها (به‌خصوص سرطان‌های متاستاتیک و کارسینوم فلسی سر و گردن پیشرفته) می‌باشد، زیرا این درمان‌ها تمام انواع سلول‌های در حال تقسیم و عملکرد آن‌ها را متأثر می‌کنند. لذا دوزهای پائینی از داروهای شیمیایی استفاده می‌شوند تا اثرات جانبی کمتری بر سلول‌های غیرسرطانی داشته باشند (۱، ۲). در کل هدف از درمان سرطان سوق دادن سلول‌های سرطانی به مرگ، بدون آسیب‌رسانی جدی به سلول‌های طبیعی است. امروزه جهت غلبه بر این چالش‌ها، درمان‌های نوینی ارائه شده که از آن جمله می‌توان به ژن‌درمانی، ضد رگ‌زایی، گرمادرمانی یا حرارت درمانی، درمان بیولوژیکی یا ایمونولوژیکی (تحریک و تقویت سیستم ایمنی، تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و نانوبادی‌های ضد توموری و اینترفرون گاما)، گیاهان دارویی، لیزر درمانی و یکی از جدیدترین

مقدمه

ابن‌سینا (Avicenna) حکیم و محقق پرآوازه پارسی در کتاب مشهور خود با عنوان "قانون در طب" برای نخستین بار، رهیافت‌های جامعی جهت درمان سرطان نظیر داروهای ترکیبی و جراحی در اوایل بیماری را به صورت مکتوب نگاشته است. با این وجود، تا به امروز دانش بشری همچنان به دنبال روش‌های کارآمدتر درمان سرطان می‌باشد، زیرا سرطان همچنان مهم‌ترین عامل مرگ در انسان به شمار می‌آید (۱).

سرطان و چالش‌های درمانی

سرطان به معنی رشد، تکثیر و بی‌نظمی چرخه سلولی و گاهی انتشار غیرطبیعی سلول‌های بدن (متاستاز) است (۲). سرطان بیماری ژنتیکی بوده و توده سلولی توموری، ظاهر و عملکرد متفاوت با سلول‌های طبیعی داشته و می‌تواند به شکل خوش‌خیم یا بدخیم باشد. عوامل متنوعی در بروز سرطان نقش دارند که از جمله عوامل موثر می‌توان به عوامل محیطی، عوامل ژنتیکی، عوامل ایمونولوژیکی، جنس، نژاد و جیره غذایی اشاره کرد. روش‌های رایج درمان سرطان به نسبت ابتدائی و خام می‌باشند و عبارتند از: جراحی و برداشت توده سرطانی و به

راهکارها، ویروس درمانی و به کارگیری پروتئین‌های مشتق از ویروس و اختصاصی سلول‌های سرطانی اشاره کرد (۳، ۴).

ویروس‌ها و توانایی به‌کارگیری آن‌ها در درمان

نام ویروس تدایی‌کننده ذهنیت پاتوژن بودن و بیماری‌زایی است، که این تفکر همیشه منطقی به نظر نمی‌آید. پژوهش‌های بسیاری از ویروس‌ها و پروتئین‌های رمزشونده توسط آن‌ها، جهت یافتن راه‌حلی برای غلبه بر پیچیدگی‌ها و مشکلات درمان سرطان استفاده نموده‌اند. به‌طور معمول، ویروس‌ها دارای استراتژی‌های ظریف و متنوعی جهت دستکاری بسیاری از سیستم‌های سلول میزبان خود هستند تا همانندسازی ژنوم، بیان پروتئین مخصوص به خود، از میان بردن سازوکارهای دفاعی میزبان و خروج از سلول را تسهیل کنند. بسیاری از این استراتژی‌های ویروسی باعث آشفته‌گی در سلول میزبان و بیان پروتئین‌های ویروس می‌شوند، که این امر چرخه و پیام‌دهی سلولی را متأثر کرده و منجر به آپوپتوز می‌شود. شاید به همین دلیل بیش از ۱۵ درصد از سرطان‌های انسانی دارای سبب‌شناسی مرتبط با عفونت‌های ویروسی هستند (۵). از این رو پژوهش‌های بسیاری بر سازوکار عمل این ویروس‌ها و پروتئین‌های ویروسی و اینکه چگونه می‌توان از این راهبردهای ویروسی جهت غلبه بر نتویلازی‌های مرتبط و غیرمرتبط با ویروس‌ها استفاده کرد، متمرکز شده است. ذات ژنوم ویروس‌ها بدین صورت است که با شمار محدودی پروتئین تولیدی و با تعداد اندکی میانکنش‌های پروتئینی، بیشینه تأثیر را بر کنش میزبان اعمال کنند. لذا، قابل درک است که چرا بسیاری از پروتئین‌های ویروسی در نقاط گره‌ای محل میانکنش پروتئین‌های سلول عمل می‌کنند، در جایی که یک میانکنش منفرد می‌تواند تأثیرات پائین‌دستی وسیعی بر روی عملکرد سلول داشته باشد. این گره‌ها در مناطق حیاتی تنظیمی سلول حضور دارند. بسیاری از این نقاط گره‌ای در کنترل و یا پیشگیری از بدخیمی‌های انسانی نقش دارند (۶).

اختصاصیت ویروس‌های انکولیتیک به تومور

اصطلاح "ویروس‌های لیزکننده سرطان" برای ویروس‌هایی به کار می‌رود که قادرند به‌طور ویژه در درون سلول‌های سرطانی تکثیر و آن‌ها را تخریب کنند و از سوی دیگر اثر ناچیزی بر سلول‌های طبیعی داشته باشند. این توانایی می‌تواند به‌طور وراثتی با ویروس‌ها همراه باشد و یا به‌واسطه مهندسی ژنتیک در آن‌ها ایجاد شود. در حالت وراثتی، ویروس‌ها به‌طور ویژه سلول‌های سرطانی را به وسیله بهره‌کشی با شیوه بسیار مشابه با بی‌نظمی و انحراف‌هایی که در این سلول‌ها رخ می‌دهد، تحت تأثیر قرار می‌دهند که از این جمله می‌توان به پذیرنده‌های اتصال سطحی، فعال‌سازی Ras و Akt و نقص در مسیر اینترفرون اشاره کرد. در حقیقت، این روش کلاسی از روش‌های درمانی سرطان است که سبب پیوند درمان بیولوژیک و ایمونو تراپی می‌شود (۷).

یکی از راه‌های موفقیت در ویروس‌درمانی انکولیتیک، شناخت و تشریح سازوکارهایی است که سبب پذیرا شدن سلول‌ها به عوامل ویروسی می‌شوند. این اطلاعات می‌تواند منجر به پیشرفت استراتژی‌هایی جهت افزایش کارایی و ویژگی ویروس‌های انکولیتیک شود. بدین معنی که گرچه در سلول‌های سرطانی توانایی تکثیر افزایش می‌یابد، اما در این

هنگام، به‌طور خودبخود ممکن است سلول عناصر حیاتی را که در دفاع درون سلولی نقش دارند را در این فرایند از دست داده و به‌دنبال آن، شبیه زمین حاصل‌خیزی برای تکثیر بسیاری از ویروس‌ها شود. برای نمونه، بسیاری از انواع سلول‌های توموری به‌سبب فعال‌سازی Ras، به پدیده آپوپتوز مقاوم می‌شوند. Ras در واقع یک پروتو انکوژن است که در ۳۵ درصد تمام سرطان‌های انسانی درگیر می‌شود (۸).

از سوی دیگر، رتوویروس‌ها نیز در سلول‌های سرطانی بهتر تکثیر می‌شوند زیرا که فعالیت پروتئین کیناز فعال شده R از RNA (PKR) مهار شده است (۹). اکوویروس نوع ۱ از جنس‌تروویروس‌ها در خانواده پیکورنا ویریده، به‌دلیل بیان بالای یک دومین اینتگرین a2b1 تمایل به سلول‌های سرطانی تخمدان دارد (۹) و سلول‌های آلوده به پولیو پذیرنده CD155 را بیان می‌کنند، که در سطح بسیاری از سلول‌های سرطانی به وفور یافت می‌شوند (۱۰).

ویروس سیندیسیس که یک آلفاویروس است به‌دلیل بیان بالای پذیرنده لامینین در سلول‌های سرطانی، به این سلول‌ها تمایل دارد. در مورد ویروس‌هایی که پذیرنده‌های آن‌ها در سطح سلول‌های عادی نیز یافت می‌شوند، احتمالاً علت تمایل آن‌ها به سلول‌های سرطانی درون سلولی است. برای نمونه، ویروس‌های NDV یا اوریون، از سیالیک اسید به عنوان پذیرنده خود استفاده می‌کنند و آلفا ویروس‌ها از هیپاران سولفات یا ICAM-1 که بسیاری از پذیرنده‌ها که در سطح سلول‌ها به میزان زیاد بیان می‌شوند، استفاده می‌کنند؛ این ویروس‌ها اختصاصیت بالایی را به سلول‌های سرطانی نشان می‌دهند (۱۱).

برخی ویروس‌ها به نحوی طراحی شده‌اند که ژن بخصوصی در آن‌ها حذف شود، این ژن‌ها جهت زنده‌مانی ویروس در سلول‌های طبیعی ضروری هستند، اما در سلول‌های سرطانی نیازی به وجود آن در ویروس نیست. حذف ژنی که تیمیدین کیناز را رمزدهی می‌کند (آنزیمی که برای سوخت‌وساز نوکلئیک اسید ضروری است) منجر به وابستگی ویروس‌هایی نظیر HSV و واکسینیا به بیان تیمیدین کیناز سلولی شده که در سلول‌های سرطانی که تکثیر بالایی دارند به وفور وجود دارد، اما در سلول طبیعی بدین صورت نیست. واکسینیا همچنین فاکتور رشدی تحت عنوان فاکتور رشد واکسینیا (VGF) دارد که به پذیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) چسبیده و آن را فعال می‌کند و محیطی را فراهم می‌کند که تکثیر آن حمایت شود. از این رو حذف ژن‌هایی که کدکننده هر دو فاکتور تیمیدین کیناز و VGF می‌باشند، منجر به به‌گزینی و اختصاص ویروس واکسینیا به سرطان‌هایی که میسر EGFR-Ras در آن‌ها فعال است، می‌شود (۱۱). رهیافت دیگر قابل ارجاع در عرصه به‌گزینی سرطان توسط ویروس این است که تکثیر ویروس به‌واسطه وابستگی آن به فعالیت‌های رونویسی که در سلول‌های سرطانی با حداکثر توان فعال است، محدود شود. این امر به‌واسطه الحاق یک پروموتور اختصاصی تومور که بیان یک ژن حیاتی را هدایت می‌کند، امکان‌پذیر است (۱۲، ۱۳).

برخی ویروس‌ها به‌طور ذاتی به سلول‌های سرطانی گرایش دارند (نظیر ویروس کوکساکسی A21 و ویروس سرخک) یا طوری طراحی شده‌اند که گرایش ویژه‌ای، بر اساس پذیرنده‌هایی که منحصر در سطح سلول‌های سرطان بیان می‌شود، داشته باشند (۱۴).

کشف توانایی پروتئین E2B ویروس آدنو برای واکنش با سرکوبگر تومور

است آینده‌ی امیدبخشی جهت استفاده داشته باشند (۷، ۱۶). در سال ۱۹۹۱، اولین هرپس ویروس دارای توانایی تکثیر مفید برای درمان گلیوماس معرفی شد. پیشرفت مهم این بود که ویژگی‌های بی‌همتای ذاتی HSV-1 نظیر محل جایگزینی آن در سلول، انکولیتیک بودن، تمایل به سلول‌ها و گونه‌های موجودات مختلف، ژنوم شناخته شده و همچنین درمان پذیر بودن آن در صورت عدم حصول نتایج مورد نظر، آن را به عنوان وکتوری برای درمان سرطان معرفی کرد (۱۸).

سازوکارهای ضد توموری ویروس‌های انکولیتیک

در جدول (۱) چندین نوع سازوکار موثر برای ویروس‌های انکولیتیک جهت غلبه آن‌ها بر سلول‌های بدخیم گزارش شده است.

آزمون‌های بالینی و میزان موفقیت انکولیتیک و ایروتراپی

انکولیتیک و ایروتراپی توانسته تا به امروز موفقیت‌های چشمگیری داشته باشد. در جدول (۲) نمونه‌ای از ویروس‌های انکولیتیک که در حال توسعه جهت استفاده در بالین معرفی شده‌اند، ارائه شده است (جدول ۲).

نتایج امید بخش و مهیج در بی‌خطری آزمون‌های پیش از بالین با ویروس‌های انکولیتیک، اجازه مطرح شدن این وکتورهای ویروسی را در آزمون‌های بالینی داده است. در طی طرح‌ریزی آزمون بالینی در انکولیتیک و ایروتراپی فاکتورهای گوناگونی باید مدنظر قرار گیرد که از آن جمله می‌توان به نوع تومور، حضور پذیرنده ویروس در بافت هدف، اختلالات ژنتیکی سرطان، در معرض قرارگیری به وکتورهای ویروسی مرتبط، وقوع همزمان عفونت و وضعیت ایمنی بیمار اشاره کرد.

نکته مهم در زمینه ویروس‌های انکولیتیک این است که این رهیافت درمانی حاصل صرفاً زیرکی و هوش انسان نبوده و ریشه آن را می‌شود در مشاهداتی جستجو کرد که در آن عفونت با یک عامل عفونی سبب فروکش کردن بخشی از پیچیدگی‌های بیماری سرطان در افراد مبتلا به سرطان بوده است. مثلاً در مورد لوسمی واکنش ویروس آنفولانزا در برخی اوقات سبب اثرات مفید در بیمار شده است البته تا به حال، موردی دیده نشده که حضور بیماری عفونی سبب بهبود کامل فرد سرطانی شود (۱۶).

نقش انکولیتیک و ایروتراپی در کنترل سرطان‌های متاستاتیک

مطالعات بالینی بسیاری نشان داده‌اند که ویروس‌های انکولیتیک زمانی که مستقیماً در سرطان‌های موضعی استفاده شوند، سبب بروز پاسخ ضد توموری می‌شوند. بسیاری از انکولیتیک ویروس‌ها تأثیرات خوبی در حیوانات مدل داشته‌اند. اما در این بین، موانع درمانی نیز برای تومورهای متاستاتیک وجود دارد که شامل غیرفعال‌سازی ویروس‌ها با عوامل خونی یا به‌گزینی ناکافی می‌باشد.

سه سویه HSV در حال حاضر در آزمون بالینی برای گلیومای بدخیم برگشتی و برای متاستاز غیرقابل توقف کولورکتال به کبد هستند. NV1066 یکی از همین ویروس‌های HSV-1 است که واجد ژن مارکر جهت EGFP است که به واسطه الحاق آن با سیستم‌های اندوسکوپیک واجد فیلتر فلورسنت می‌توان حتی متاستازهای جزئی (نظیر محوطه پلورال) و در کنار آن نحوه عمل ویروس در بین سلول‌ها را بررسی کرد. NV1066

p53، نه تنها به ترسیم نقش p53 در کنترل چرخه سلول کمک کرد، بلکه سبب پی‌بندی جهت پیشرفت موتانت‌هایی شد که EB1 در آن‌ها حذف شده و به عنوان عامل درمانی بلقوه‌ای برای سرطان مطرح هستند. مورد مشابه دیگر آگاهی از بیولوژی ویروس هرپس بود که اجازه مهندسی موتانت‌های غیر حدت‌زای فاقدی ژن‌های مورد نیاز برای تکثیر در بسیاری از سلول‌ها را داد که جهت تکثیر در سلول‌های توموری غیر کارا بودند. در کل، یافتن این ویژگی‌ها سبب جلب توجه این روش درمانی در میان محققین شد که در نهایت امر منجر به گذر این روش‌های درمانی به درمان‌های بالینی خواهد شد (۱۵).

ویروس‌های انکولیتیک

درمان ویروسی با لیز سلول‌های سرطانی روشی متکی بر توانایی ذاتی ویروس‌ها جهت آلوده کردن، تکثیر در درون و نهایتاً لیز سلول میزبان است. استفاده از ویروس‌ها جهت درمان سرطان به قبل از دهه ۱۹۵۰ بر می‌گردد و تا به امروز گستره‌ای از ویروس‌ها در انسان و حیوانات مختلف شناخته شده‌اند که کارایی آن‌ها جهت پتانسیل ضد سرطانی و اختصاصیتشان به سرطان و همچنین ایمن بودن مورد آزمایش قرار گرفته است. از این ویروس‌ها می‌توان به آدنو ویروس‌ها، ویروس هرپس سیمپلکس، سرخک، رتو ویروس، لنتی ویروس، پاروویروس، ویروس استوماتیت وزیکولار، ویروس اوربون، ویروس بیماری آبله، ویروس واکسینیا، پارا میکسو ویروس‌ها اشاره کرد. این ویروس‌ها جهت درمان سرطان هم به شکل دست‌نخورده و هم با دستکاری‌های ژنتیکی استفاده شده‌اند (۷، ۱۶).

در حال حاضر چندین مورد ویروس انکولیتیک نظیر ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس واکسینیا، ویروس دره سنکا و رتوویروس وارد فاز III آزمایش بالینی انسانی شده‌اند. افزون بر این، در چین، آدنوویروس انکولیتیک H101 در درمان افراد مبتلا به سرطان سر و گردن از سال ۲۰۰۵ تا به امروز اجازه استفاده یافته است (۱۷).

پیشرفت‌های مهندسی ژنتیک بسیار سریع و برق‌آسا می‌باشد و همین پیشرفت‌ها سبب احیای علاقه و توجه به ویروس درمانی انکولیتیک شده است. درک بیشتر از ویروس‌شناسی و نیز تجربه استفاده از ویروس‌ها در ژن درمانی سرطان سبب موج‌های جدیدی در تحقیقات انکولیتیک ویروس‌ها شده است. ویروس‌های بسیار گوناگون در این عرصه به کار رفته‌اند و امروزه تغییر ژنتیکی ویروس‌ها و هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی با این ویروس‌ها به عنوان یکی از زمینه‌های نوین دانش درمان سرطان‌ها شناخته می‌شود. نخستین ویروس‌هایی که جهت درمان سرطان پای به عرصه بالین گذاشتند، نظیر ONYX-015 (یک آدنوویروس انکولیتیک)، توانستند هر دو مزیت ایمن بودن و توانایی ضد توموری را نمایان سازند. آزمایش این ویروس‌ها سبب شد پژوهشگران هر چه بیشتر با محدودیت‌های کاربرد این ویروس‌ها آشنا شده و از سوی دیگر بتوانند ویروس‌ها انکولیتیک و رهیافت‌های توانمندتری را طراحی و به کار ببرند. در فهرست‌های انتشار یافته (www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/) (index.htm) خانواده‌های ویروسی با میزبان مهره‌دار بر اساس هشتمین گزارش کمیته بین‌المللی تاکسونومی ویروس‌ها همراه با گونه، سویه‌های ویروسی و وکتورهایی که استفاده شده‌اند نشان داده شده که ممکن

کولتال در آزمایشگاه گزارش شده است (۲۰).
 به کارگیری HSV به طور سیستمیک جهت درمان مدل‌های سرطان‌های متجاوز و خودبه خود پیشرونده، سبب بررسی اعتبار HSV درمانی، برای بیماران مبتلا به سرطان پروستات شد، به‌خصوص آن‌ها بیماران که بیماری آن‌ها بسیار پیشرفت کرده و در انتخاب درمان‌های دیگر به شدت محدودیت وجود دارد. تجویز سیستمیک HSV انکولیتیک، به خصوص ویروس NV1042 بیان‌کننده IL-12، تنها از جهت تومورهای اولیه مفید نیست بلکه در مقابل تومورهای متاستاتیک مستقل از مکان آن‌ها نیز اثرات سودمندی دارد. این تاثیرات و ویژگی‌های مطلوب NV1042 آن را به ابزار ارزشمندی نه تنها به‌عنوان یک انتخاب اول درمانی بلکه به‌عنوان یک اجوانت به دنبال جراحی جهت حذف میکرومتاستازها تبدیل کرده است.

توانست فعالیت انکولیتیک موثری بر علیه رده سلولی NSCLC انسانی و به‌طور کارایی پیشرفت بیماری متاستاتیک را در *in vivo orthotopic model* محدود کند. در کل، این سیستم درمانی با NV1020 توانسته نتایج رضایت‌بخشی در درمان سرطان‌های ریه انسان و درمان سرطان‌های اولیه و متاستاتیک ناحیه پلورال داشته باشد (۱۶). همچنین نتایج تحقیقات انجام شده در امریکا، در آزمون انسانی G207، که یک HSV با توانایی تکثیر مشروط است، نشان داد تزریق درون مغزی طی چند روز در محوطه اطراف گلیوما برداشته شده این ویروس سبب سمیتی نشده، نتایج رضایت بخش بوده و رگرسیون توموری رخ داده است و بیماران پس از تلقیح G207 نیز مورد شیمی درمانی قرار نگرفتند. همچنین در مطالعه دیگر اثرات ضد توموری سودمند آن علیه سرطان متاستاتیک

جدول ۱- سازوکار اثر ضد سرطانی ویروس‌های انکولیتیک (۱۶).

نمونه	شوهی اثر	سازوکار اثر
آدنوویروس‌ها و ویروس‌های هرپس سیمپلکس	ویروس خودش به واسطه تکثیر باعث تخریب سلول شده و سپس سلول مجاور را آلوده می‌کند. این فرایند تکثیر تا زمانی که سیستم ایمنی فعال شود یا سلول حساس وجود نداشته باشد ادامه می‌یابد.	۱- لیز مستقیم سلول به‌واسطه تکثیر ویروس
Adenovirus E4ORF4	تولید پروتئین‌هایی در طی تکثیر ویروس که ضد سلول سرطانی هستند.	۲- سمیت سلولی مستقیم پروتئین ویروس
الف) آدنوویروس E1A ب) ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)	افزایش حساسیت تومورها به سازوکارهای مبارزه سیستم ایمنی با تومور نظیر تولید حساسیت به TNF، القای پاسخ طولانی مدت سیستم ایمنی به‌واسطه عرضه پروتئین‌های ویروسی بر سطح سلول توموری در اتصال با MHC کلاس ۱، که سبب فعال شدن سلول‌های CTL بر علیه سلول توموری می‌شود	۳- القای ایمنی ضد توموری الف) ایمنی غیراختصاصی (نظیر TNF) ب) ایمنی اختصاصی (نظیر پاسخ CTL)
Adenovirus (E1A), Adenovirus (AdTK-RC)	زمانی که تحمل بیمار به شیمی درمانی یا رادیوتراپی پائین باشد یا بیمار واجد بیماری دیگری نیز باشد که استفاده از این راه‌های درمانی را محدود می‌کند.	۴- حساسیت به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی
Herpes simplex virus (rRp450), Vaccinia virus (GM-CSF)	از این ویروس‌ها می‌توان به‌عنوان حامل‌هایی برای انتقال و بیان ژن‌های کدکننده پروتئین‌های ضد سرطانی در سلول‌های توموری استفاده کرد.	۵- بیان ترانس ژن

می‌کنند. البته می‌توان با تمهیداتی نظیر فورموله کردن ویروس در PEG، لیپوزوم یا ماتریکس‌های کلاژن یا به وسیله سرکوبگرهای ایمنی تا اندازه ای مانع آن شد. سمیت CTL سبب حذف جمعیت‌های سلول‌های آلوده در جاهایی که به نفع درمان نیست می‌شوند و بدین صورت از توانایی تکثیر ویروس می‌کاهند. البته باز سرکوبگرهای ایمنی نظیر سرکوبگرهای طبیعی ویروسی قادرند از این اثر بکاهند. تحویل وکتور نیز می‌تواند به سبب هدایت ضعیف ویروس تحت شعاع و محدود شود که این نقیصه را نیز می‌توان با تغییراتی در وکتور، تغییر در پروتئین پوشاننده با فورموله کردن وکتور با واکنشگرهایی که عفونت را افزایش می‌دهند نظیر آنتی‌بادی‌های دو سویه و لیپوزوم‌ها بهبود بخشید. عفونت‌های ویروسی عموماً سبب تولید اثرات التهابی که منجر به فعال‌سازی سیستم ایمنی، آسیب بافتی و تکثیر ضعیف ویروس می‌شود که با سرکوب‌ایمنی، درمان ضد التهابی، مانند کورتیکواستروئیدها و همچنین طراحی وکتور به گونه‌ای که شروع آبشار التهاب را مهار کند، می‌توان از آن کاست (۲۱). البته در هر صورت باید توجه داشت که پاسخ ایمنی به سلول‌های توموری آلوده می‌تواند از نظر درمانی مفید هم باشد. نهایتاً اینکه اخیراً نگرانی‌ها جهت بی‌خطر بودن ویروس درمانی سبب شده که سازوکارهای کنترلی درون خود وکتورها تعبیه شود. این سازوکارها شامل سازوکارهای تخریب نظیر سیستم‌های Cre/LoxP یا سیستم‌های قابل تحریک/ قابل تحمل نظیر Tet-on/off است. به نظر می‌رسد با تمام این پیشرفت‌ها هنوز باید ویروس درمانی در کنار سایر درمان‌ها لحاظ شود (۲۲).

چالش‌های حال و پیش‌روی درمان سرطان با ویروس‌ها

درمان ویروسی با لیز سلول‌های سرطانی هنوز مخاطراتی دارد و به بلوغ کامل جهت کاربرد عملی نرسیده است. مرگ دختر بچه‌ای که داوطلب دریافت وکتور حامل آدنووایروس ترانس ژن برای درمان بیماری وارثی فقدان اورنیتین ترانس کربامیلاز در سال ۱۹۹۹ و بعدها تجربه شکست دیگری در بیمارستانی در پاریس در سال ۲۰۰۲ جهت درمان بیماری نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به ایکس (X-SCID) با ژن درمانی با وکتور رتروویروسی سبب اختلالات ناخواسته و نهایتاً مرگ آن‌ها شد، این موضوع سبب شد سازمان غذا و داروی ژن تراپی آمریکا درمان X-SCID با روش ژن درمانی را ممنوع کند و تنها در صورتی امکان استفاده از این روش درمانی را بدهد که درمان‌های دیگر ناموفق باشند. البته این محدودیت برای همه انواع SCID اعمال نشد. دو مورد از چالش‌های اصلی ژن درمانی: پاسخ‌های ایمنی علیه ترانس ژن‌ها و وکتورها و الحاق نامناسب وکتورها و ترانس ژن‌ها است. این چالش می‌تواند سبب جهش‌های منجر به سرطان شود، اما با پیشرفت علم و بهینه‌سازی ژن درمانی (از نظر نوع طراحی، بی‌خطری و اثربخشی) و آزمایش‌های بالینی به دنبال آن، روز به روز توجهات محققین به ویروس درمانی و تحقیقات انکولیتیک بیشتر می‌شود (۲۱).

برخی مسائل

آنتی‌بادی‌ها بنا به وظیفه‌شان عموماً ویروس‌های در حال گردش را غیرفعال

جدول ۲- چکیده‌ای از ویروس‌های انکولیتیک که به صورت دارو در آمده‌اند (۱۹).

نام فرآورده	ویروس	تغییر ژنی	جای‌گذاری ژنی	بیماری مورد هدف	شرکت سازنده
T-Vec	HSV-1	c34.5, a47	Human GM-CSF	ملانوما	Amgen
G47Δ	HSV-1	c34.5, ICP6, a47	lacZ	گلیوبلاستوما	Investigatorinitiated
JX-594 (Pexa-vec, pexastimogene devacirepvec)	ویروس واکسینیا	تیمیدین کیناز	Human GM-CSF, lacZ	مرحل پیشرفته کارسینوم هپاتوسلولار	Sillajen
CG0070	آدنو ویروس	پروموتور E1A /E2F-1 ژن	GM-CSF انسانی	سرطان مثانه غیرتهاجمی عضلانی بعد از شکست BCG	Cold Genesys
Reolysin (pelareorep)	رتووویروس	-	-	متاستاز / و یا سرطان برگشتی سر و گردن	Oncolytics Biotech

بسیاری از ویروس‌های انسانی قابلیت اینکه به‌عنوان دارو مصرف شوند را ندارند. از استثناها می‌توان به کوکساکسی ویروس A21، یک پیکورناویروس انکولیتیک انسانی اشاره کرد که پاتوژنسیته آن ضعیف و محدود به مجاری تنفسی فوقانی می‌شود (۱۵). خوشبختانه در حال حاضر، بسیاری از ویروس‌ها را می‌توان در جهت حذف پاتوژنسیته آن بدون تخریب توان انکولیتیکی آن‌ها سازگاری داد و مهندسی کرد. برخی از ویروس‌های حیوانی فاقد پاتوژنسیته در انسان می‌باشند، اما قادرند بافت توموری انسان را تخریب کنند. نگرانی اصلی به کارگیری ویروس‌های حیوانی برای درمان انسان احتمال تکامل یافتن ویروس و تبدیل آن به پاتوژن انسانی که قادر است از فرد بیمار به فرد دیگر انتقال یابد. این خطر قابل تعیین مقدار نیست، البته اشاره به این نکته با ارزش است که ویروس‌های به خصوصی از جانوران (نظیر NDV) مکرراً برای انسان بدون عوارض جانبی پس از مصرف، تجویز شده‌اند و لذا می‌تواند سکوی بی‌خطر و قابل اطمینانی جهت پیشرفت و توسعه انکولیتیک ویروس‌ها باشند (۱۶). ویروس‌ها خصوصیات منحصر به فردی در مقایسه با مولکول‌های کوچک دارو دارند. ویروس‌ها قادرند تکثیر و پخش شوند در حالی که ژن‌های ضدسرطان را حمل می‌کنند. به هر حال در طی تکامل بدن توانسته راه‌هایی را جهت مقابله با عفونت‌ها به کار بندد و این یکی از سدهای بسیار مهمی است که سبب می‌شود ویروس‌های انکولیتیک به حداکثر تاثیر درمانی خود نرسند. مشخصاً ذکر این نکته ضروری است که یکی از مشکلات که هنوز انکولیتیک درمانی را ضعیف نگه داشته، آسیب‌پذیری آن‌ها از جانب سیستم دفاعی میزبان است، لذا قبل از اینکه سبب آسیب جدی به تومور شوند، از بدن حذف می‌شوند. از این رو، ویروس‌ها سبب بروز پاسخ‌های ایمنی اختصاصی و ذاتی ضد ویروسی نظیر آزادسازی اینترفرون‌ها، فعال‌سازی سلول‌های کشنده ذاتی و تولید آنتی‌بادی‌های با میل اتصالی قوی می‌شود. لذا می‌بایست در آزمون‌های بالینی به نوعی پاسخ ایمنی تا حد معقول تعدیل و سرکوب شود تا ویروس به شکل کارآمدتری عمل کند. پیشرفت‌های تازه در علم ایمنی‌شناسی سبب دورغمایی روشن برای این موضوع شده است.

بسیاری از ویروس‌های انکولیتیکی که در حال حاضر برای آزمایش بالینی به کار گرفته می‌شوند، مشتقات تخفیف حدت یافته‌ای از پاتوژن‌های انسانی شایع هستند. در سال‌های اخیر، عموماً ویروس‌ها به‌طور ژنتیکی به‌صورتی مهندسی می‌شوند که پاتوژنسیته آن‌ها کاهش یافته و توان انکولیتیک یا ویژگی آن‌ها برای بافت سرطانی افزایش یابد. برای نمونه، ویروس سرخک (Measles virus)، برای نخستین بار به دنبال پاساژهای سریالی در کشت سلول تخفیف داده شد و سپس مهندسی ژنتیکی آن سبب افزایش توان انکولیتیکی و ویژگی آن به تومور شد (۲۸، ۲۹). درک تازه ما از بیولوژی تومور و ویروس‌شناسی به ما کمک کرده که برخی از موانع چیره شویم و ویروس‌های انکولیتیک کارآمدتری را به کار ببریم. ژن‌درمانی سرطان یکی از شاخه‌های پیشرو می‌باشد که به سرعت به سمت کمال خود حرکت می‌کند و جایی تردیدی نیست که در آینده بخشی از درمان رایج برای سرطان خواهد بود و بسیاری از مشکلات گذشته و موضوع بی‌خطر بودن مرتفع خواهد شد. پیشرفت‌های سریع در علم بیوتکنولوژی، ایمنی‌شناسی و ویروس‌شناسی سبب تحول در طراحی وکتورها و سازگار شدن بیشتر آن‌ها با بدن انسان شده است. با در نظر

در مورد تحویل ویروس این توضیح لازم به نظر می‌رسد که تحویل موثر وکتور ویروسی تنها با تزریق منفرد آن به درون سلول‌های سرطان کافی نمی‌باشد البته روش‌هایی نیز برای حل این مشکل به کار رفته، نظیر اینکه در مطالعات مقدماتی نیاز به $1000x$ لود ویروسی جهت رسیدن به نتیجه مورد در مقایسه با تزریق درون توموری می‌باشد، ولی نیاز به روشی بهتر همچنان حس می‌شود (۲۳). ارتباط میان ویروس‌ها، سرطان و سیستم ایمنی پیچیده بوده و جنبه جالب توجهی دارد. برای نمونه، شواهد بسیاری وجود دارد که واکسیناسیون علیه پاتوژن‌های معمول انسانی نظیر آنفولانزا، واکسینیا و توبرکلوزین، خطر پیشرفت ملانوما را ادامه زندگی انسان کاهش می‌دهد (۲۴). علت این امر کاملاً مشخص نیست، اما می‌تواند تشابه اپی‌توپی باشد یا اینکه در برخی از سرطان‌ها، چون علت سرطان‌ها ویروس‌ها می‌باشند (نظیر پاپیلوما ویروس در سرطان گردن و ویروس هیپاتیت B در کارسینوما هیپاتوسلولار) واکسن علیه این ویروس‌ها اثرات پیشگیرانه بسیار مفیدی بر وقوع سرطان داشته است، اما بر روی خود سلول‌های سرطانی شده اثر قابل اثباتی نداشته است (۲۵). کنترل و مدیریت رهیافت‌های مهمی در درمان سرطان می‌باشند. برای بیمار بهترین حالت انتخاب رژیم‌های درمانی در کنار انکولیتیک وایروتراپی نظیر رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، درمان آنتی‌سنس و آنتی‌بادی درمانی است (۲۶). آزمایش ویروس‌های انکولیتیک برای درمان سرطان، نمونه‌ای بسیار عالی برای نحوه انتقال یافته‌های پایه‌ای در آزمایشگاه به بالین می‌باشد و این جلوه بسیار زیبایی از گره خوردن علوم پایه با درمان بالینی بیماران است.

همچنین با توجه به بررسی پیش از ساخت ویروس‌های انکولیتیک می‌توان با روش‌هایی نظیر دینامیک مولکولی به بررسی تاثیر جهش‌ها و تغییرات ساختاری بر روی عملکرد سرطان و ویروس‌های انکولیتیک عامل لیز سرطان پرداخت (۲۷).

نتیجه‌گیری

اگرچه پیشرفت‌های شگرفی در دهه‌های گذشته در درمان سرطان صورت گرفت است. اما هنوز مشکلات اساسی باعث محدود شدن برخی از این نوآوری‌های درمانی شده است. از این موانع می‌توان به اثرات جانبی شدید به‌واسطه سایتوتوکسیسیته غیر اختصاصی این درمان‌ها (۲) توسعه مقاومت‌های دارویی (۳) افزایش مقاومت تومورها به آپوپتوزیس (۴) با اینکه داروهای سایتوتوکسیک موجب حفظ زندگی بیماران سرطانی می‌شوند، اما می‌تواند برای کسانی که آن‌ها را تجویز یا حمل و نقل می‌کنند بسیار خطرناک باشند، اشاره کرد. عوامل آلیکله کننده، آنتی‌متابولیت‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها نظیر آدریامایسین داروهای بسیار معمولی هستند که بر پایه عملکرد p53 در جهت بسیج سلول‌ها به آپوپتوز عمل می‌کنند. به‌همین سبب در بسیاری از سرطان‌های انسانی، عملکرد p53 از دست می‌رود، لذا آن‌ها به درمان با هر کدام از این عوامل مقاوم شده‌اند (۲۷).

در شرایط به‌خصوصی، ویروس‌ها قادرند بافت توموری را در بیماران سرطانی انسان مورد هدف قرار داده و تخریب کنند. برخی از پاتوژن‌های انسانی آسیبی که به بافت‌های موجود می‌رساند در مقابل تاثیر آن‌ها بر سلول‌های سرطانی ناچیز است. در هر صورت به سبب بیماری‌زائی،

side: a review of oncolyticvirotherapy. *Biomedicines*. 2016;4:18.

8- Pan W, Bodempudi V, Esfandyari T, Farassati F. Utilizing ras signaling pathway to direct selective replication of herpes simplex virus-1. *PLoS One*. 2009;4:e6514.

9- Mundschau L, Faller D. Endogenous inhibitors of the dsRNA-dependent eIF-2 α protein kinase PKR in normal and ras-transformed cells. *Biochimie*. 1994;76:792-800.

10- Ochiai H, Campbell SA, Archer GE, Chewning TA, Dragunsky E, Ivanov A, et al. Targeted therapy for glioblastomamultiforme neoplastic meningitis with intrathecal delivery of an oncolytic recombinant poliovirus. *Clinical Cancer Research*. 2006;12:1349-54.

11- Ansardi DC, Porter DC, Jackson CA, Gillespie GY, Morrow CD. RNA replicons derived from poliovirus are directly oncolytic for human tumor cells of diverse origins. *Cancer Research*. 2001;61:8470-9.

12- Hsu K, Wu C, Huang S, Hsieh J, Huang Y, Chen Y, et al. Conditionally replicating E1B-deleted adenovirus driven by the squamous cell carcinoma antigen 2 promoter for uterine cervical cancer therapy. *Cancer Gene Therapy*. 2008;15:526.

13- Huch M, Gros A, José A, González JR, Alemany R, Fillat C. Urokinase-type plasminogen activator receptor transcriptionally controlled adenoviruses eradicate pancreatic tumors and liver metastasis in mouse models. *Neoplasia*. 2009;11:518IN3-28IN6.

14- Russell SJ. Replicating vectors for cancer therapy: a question of strategy. *Seminars in Cancer Biology*, 1994. p. 437-43.

15- Norman KL, Lee PW. Reovirus as a novel oncolytic agent. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;105:1035.

16- Russell SJ, Peng K-W, Bell JC. Oncolyticvirotherapy. *Nature Biotechnology*. 2012;30:658-70.

17- Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. Oxford University Press; 2006.

18) Varghese S, Rabkin SD, Nielsen GP, MacGarvey U, Liu R, Martuza RL. Systemic therapy of spontaneous prostate cancer in transgenic mice with oncolytic herpes simplex viruses. *Cancer Research*. 2007;67:9371-9.

19- Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Science*. 2016;107:1373-9.

20- Markert JM, Liechty PG, Wang W, Gaston S, Braz E, Karrasch M, et al. Phase Ib trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and post-tumor resection for recurrent GBM. *Molecular Therapy*. 2009;17:199-207.

21- Davis J, Fang B. Oncolyticvirotherapy for cancer treatment: challenges and solutions. *The Journal of Gene Medicine*. 2005;7:1380-9.

22- Wein LM, Wu JT, Kim DH. Validation and analysis of a math-

گرفتن این پیشرفت‌ها و اعمال آن‌ها در انکولیتیک وایروتراپی نتایج بالینی نیز اثرات چشم‌گیر را نشان داده است. شاید روزی فرا رسد که ویروس‌ها بیشتر نقش در حفظ بقای انسان داشته باشند تا انقراض آن. انکولیتیک وایروتراپی را دیگر نمی‌توان به درمان افسانه‌ای و رویا گونه انگاشت و واقعیت‌های درمانی آن با آزمون‌های بالینی کاملاً مشهود است. البته درمان با مولکول‌های کوچک غیر قابل مشاهده محدودیت‌هایی دارد که انکولیتیک ویروس‌ها تا اندازه‌ای از آن‌ها مبرا هستند (۳۰). گستره انکولیتیک وایروتراپی هر روز افزایش می‌یابد و نوید بخش درمان‌های موثری در ترکیب با شیمی درمانی یا چگونگی انجام سایر درمان‌ها می‌باشند. با ادامه پژوهش‌ها معمولاً ویروس‌های انکولیتیک از گونه‌های جدیدتر شناسایی شده یا بر روی ویروس‌های شناسایی شده مهندسی دقیق‌تر و بهتری صورت می‌گیرد.

همچنین استفاده از علوم نوینی نظیر کموانفورماتیک، ایمونوفورماتیک دینامیک مولکولی که با به‌کارگیری ابزارهای شبیه‌سازی، مدلینگ، طراحی و مهندسی مجازی امکان بررسی نحوه عملکرد انکولیتیک ویروس‌ها و پروتئین‌های آن‌ها، داروهای موثر و پاسخ‌های سیستم ایمنی نسبت به آن‌ها را می‌دهد، می‌توان از هزینه‌های آزمایشگاهی و زمان انجام پروژه‌های تحقیقاتی به طور قابل توجهی کاست (۳۱، ۳۲ و ۳۳). ویروس‌ها و سایر پروتئین‌های نو ترکیب اختصاصی ضد توموری مشتق از ویروس‌ها که به صورت ژنتیکی مهندسی شده‌اند روز به روز در درمان سرطان بیشتر مطرح می‌شوند، زیرا نه تنها برای فهم و درک فرایند بیولوژیک سرطان‌زایی و رفتار آن بسیار مهم می‌باشند، بلکه در آینده نزدیک نهایتاً منجر به انتخاب‌های جدید درمانی برای سرطان‌های مقاوم و بدخیم خواهند بود و بدین صورت الام و سختی‌های ناشی از درمان را در بیماران خواهند کاست.

پاورقی‌ها

- 1 - Oncolyticvirotherapy
- 2 - Enhanced green fluorescent protein

منابع مورد استفاده

- 1- The Canon of Medicine" (work by Avicenna). Encyclopædia Britannica. 2008:6-11.
- 2- WHO. World Health Organization. 2014.
- 3- Ranjbar S., Mosavinasab S., Ahmadi N., Basati G., Promising therapeutic approaches for cancer lying on unique features of Apoptin protein from chicken anemia virus (CAV). *www.sjimunedilam.ac.ir*. 2013;20:158-67.
- 4- Gerl R, Vaux DL. Apoptosis in the development and treatment of cancer. *Carcinogenesis*. 2005;26:263-70.
- 5- Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*. 2000; 21: 405-26.
- 6- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Mmedicine*. 2004;10:789.
- 7- Choi AH, O'Leary MP, Fong Y, Chen NG. From benchtop to bed-

- emational model of a replication-competent oncolytic virus for cancer treatment. *Cancer Research*. 2003;63:1317-24.
- 23- Demers GW, Johnson DE, Tsai V, Wen S-F, Quijano E, Machemer T, et al. Pharmacologic indicators of antitumor efficacy for oncolyticvirotherapy. *Cancer Research*. 2003;63:4003-8.
- 24- Mastrangelo G, Rossi C, Pfahlberg A, Marzia V, Barba A, Baldo M, et al. Is there a relationship between influenza vaccinations and risk of melanoma? A population-based case-control study. *European Journal of Epidemiology*. 2000;16:777-82.
- 25- Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *The Oncologist*. 2005;10:528-38.
- 26- Cross D, Burmester JK. Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. *Clinical Medicine & Research*. 2006;4:218-27.
- 27- Rashidieh B, Valizadeh M, Assadollahi V, Ranjbar MM. Molecular dynamics simulation on the low sensitivity of mutants of NEDD-8 activating enzyme for MLN4924 inhibitor as a cancer drug. *American Journal of Cancer Research*. 2015;5:3400.
- 28- Soussi T, Lozano G. p53 mutation heterogeneity in cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;331:834-42.
- 28- Dingli D, Peng K-W, Harvey ME, Greipp PR, O'Connor MK, Cattaneo R, et al. Image-guided radiovirotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter. *Blood*. 2004;103:1641-6.
- 29- Nakamura T, Russell SJ. Oncolytic measles viruses for cancer therapy. Expert opinion on biological therapy. 2004;4:1685-92.
- 30- McCormick F. Future prospects for oncolytic therapy. *Oncogene*. 2005;24:7817.
- 31- Ranjbar MMR, Golabdar S, KhajueiNezhad M. Chemoinformatic: Strong and effective knowledge on design of new drugs. *Pejvad*. 2014;3:45-9.
- 32- Ranjbar MM, ghelanchian A, nazoktabar A, ahmadi N, khoshnevisan R, et al. Immnoinformatics and epitope prediction methods dynamic science with promising achievements. *J of Ilam University of Med Sc* 2013; 21 (6): 300-309.
- 33- Ranjbar M.M, Ahmadi NA, GhorbanKh, GhalyanchiLangeroudi A, Dadmanesh M, Amini HR, SedighiMoghaddam B. Immnoinformatics: novel view in understanding of immune system function, databases and prediction of immunogenic epitopes. *Koo-mesh* 2015; 17: 1.

