

UNIVERSITÉ MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT
ANNEE : 2016 **THÈSE N° : 07**

VIROTHÉRAPIE ONCOLYTIQUE : ARME ANTICANCÉREUSE DU FUTUR

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr SAAD ASSILA

Né le 12 Novembre 1990 à El Jadida

De l'École royale du service de Santé militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Virothérapie oncolytique, virus oncolytique, lyse tumorale, immunité anti-tumorale, radiosensibilisation.

JURY

Pr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Pr. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Pr. M. ICHOU

Professeur d'Oncologie médicale

Pr. S. MRANI

Professeur de Virologie

Pr. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Pr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Pr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRÉSIDENT

DIRECTEUR DE THÈSE

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنتَ العزيز الحكيم

[سورة البقرة: آية 31]

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed

Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISI Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira

Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb

Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGRÉGÉS :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phthisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale

Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie

Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces



*À Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées
Royales
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

*À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À

*Monsieur le Général de Corps d'Armée
Bouchaib AAROUB*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud
En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

À

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur de Réanimation.
Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.
En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération*

À

*Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelhamid HDA*

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'HMIMV – Rabat.

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération*

À

*Monsieur le Médecin Colonel Major
Hachemi L'Kassmi*

Professeur de biologie

Médecin chef de l'HMMI-Meknès

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération*

À

*Monsieur le Médecin Colonel Major
khalid SAIR*

Professeur de Chirurgie Viscérale

Médecin chef de l'HMA - Marrakech.

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*

À

*Monsieur le Médecin Colonel
BAITE Abdelouahed*

Professeur d'Anesthésie -Réanimation.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

À

*Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel
Abdelaziz BOUSNANE*

Commandant du groupement de formation et d'instruction

À ma chère mère Bouchra Mesbah

Vous êtes un grand exemple de sacrifice et l'idéale mère de famille qui s'est dévouée continuellement. Vous m'avez entouré d'une grande affection et toujours était d'un grand support dans les moments les plus difficiles. Aujourd'hui à travers ce modeste travail, je vous témoigne une profonde et éternelle reconnaissance.

Aujourd'hui, votre réussite s'exprime à travers moi, merci pour vos conseils très pertinents. Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel et votre affection toujours renouvelée.

Vous avez fait preuve de beaucoup de patience. Il en aura fallu pour boucler ces études de médecine.

Il est temps de vous dire tout mon amour, toute ma tendresse et toute mon affection.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que vous vous êtes imposés afin d'assurer mon bien être. Puisse ce jour être la récompense de tous vos efforts et l'exaucement de vos prières tant formulées.

À mon cher père M'hammed Assila

Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect envers un être cher. Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.

Je vous remercie pour l'apprentissage de l'autonomie et de la liberté de choix que vous m'avez accordés. Trouve ici l'expression de tout mon amour. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire mon amour envers un père si merveilleux,

À ma chère petite sœur Najoua

Tu es ma meilleure amie qui m'accepte comme je suis. À chaque fois que je te vois mon cœur est rempli de joie. Avec toi je n'ai pas peur d'être moi-même, avec toi je ne ressens aucune gêne. Tu es la personne à qui je peux me confier car je sais qu'avec toi mes secrets sont en sécurité et que jamais ils ne seront dévoilés. Quand je vais mal tu me réconfortes ou tu me parles franchement de sorte, que j'ouvre les yeux sur une fille en or à qui je dédie mon travail et je dis Watashi wa, anata o aishiteimasu.

À ma chère fiancée Hind

Il n'est de mots susceptibles d'exprimer toute ma gratitude et mon affection.

Ta bonté, ta générosité, sont sans limites, ton grand cœur, tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de mon ravissement.

À la mémoire de mes grands-pères

J'aurais tant aimé mieux vous connaître. Qu'Allah vous accueille en sa sainte miséricorde.

À mes grand-mères

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et l'affection que je vous porte.

Vous m'avez comblé d'amour et d'affection.

Vos prières et vos encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.

Que Dieu vous garde et vous accorde santé, vie bénie de bonheur.

Aux familles Assila, Mesbah, Nejdoui... à tous mes oncles, tantes, cousins et cousines, à leurs époux, épouses et enfants

Pour votre sens de dévouement, pour votre présence dans ma vie, pour votre irremplaçable et inconditionnel soutien moral, je vous dédie ce modeste travail en témoignant des profonds sentiments que nous partageons.

*Aux familles Bensmail, Manni, Ayouch, Eladraoui, Benali,
Bennani, Karami, Allam, Mounir, Taleb, Oussaleh, Kharmoudi,
Esmaili...*

En témoignage de ma grande affection et mes sincères sentiments.

À tous mes Ami(e)s

(و هل يخفى القمر)

L'amitié c'est une main qui vous tient dans la douleur et le désarroi.

C'est une oreille qui écoute tantôt votre peine tantôt votre joie.

C'est un regard qui voit jusqu'au plus profond de votre âme sans jamais se faire juge.

C'est un cœur qui s'ouvre sans jamais se fermer... comme un refuge.

Qu'Allah bénisse notre amitié et la fleurisse à jamais.

*À Mes chers collègues de la promotion 2008 de l'École Royale du
Service de Santé Militaire*

*À mes chers collègues de la promotion 2008 de la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat*

À tous mes anciens, à tous mes jeunes

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage des profonds sentiments amicaux que nous
avons partagés*

Remerciements



À
MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur Mimoun Zouhdi.
Professeur de microbiologie
CHU Ibn Sina-Rabat



Par votre compétence, votre profond savoir et par la clarté de votre enseignement, vous avez donné à la médecine ses lettres de noblesse.
Je vous remercie chaleureusement d'avoir aimablement accepté de présider le jury de ma thèse.
Veuillez accepter, cher maitre, dans ce travail, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

À
MON MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE
Madame Le Colonel Sakina El hamzaoui
Professeur de Microbiologie
Hôpital militaire Mohammed V



Je tiens à vous remercier infiniment de m'avoir fait confiance pour l'élaboration de ce travail.

Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et directives, et ce malgré vos innombrables tâches, je vous suis très reconnaissant.

J'ai été marqué et touché profondément par vos qualités humaines et personnelles, votre dynamisme et votre modestie qui n'ont d'égal que votre compétence professionnelle.

Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous exprimer ma gratitude et mon dévouement.

À
MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Monsieur Le Colonel Major Mohamed Ichou.
Professeur d'oncologie médicale
Hôpital militaire Mohammed V



Vous avez aimablement accepté de juger mon travail et je suis très sensible à cet honneur que vous me faites.

Votre simplicité, votre amabilité et votre modestie sont à l'origine de ma profonde admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon intime gratitude et ma respectueuse considération.

À
MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Monsieur Le Colonel Saâd Mrani.
Professeur de virologie
Hôpital militaire Mohammed V



Je suis très reconnaissant de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez accepté non seulement de juger mon travail mais aussi d'aider à son élaboration.

Je garderai un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail. J'ai apprécié votre accueil bienveillant et vos conseils bien précieux.

Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter ma grande admiration.

C'est un grand honneur pour moi de vous voir siéger parmi mon jury de thèse. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de ma vive gratitude et de ma haute considération.

À
MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Madame Le Colonel Saida Tellal.
Professeur de biochimie
Hôpital militaire Mohammed V



Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

Votre compétence, votre sens profond de l'humanité ainsi que votre modestie sont connus de tous.

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de ma vive reconnaissance et de ma respectueuse gratitude.

À
MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Monsieur le Colonel Yassine Sekhsokh.
Professeur de microbiologie
Hôpital militaire Mohammed V



Je vous remercie très sincèrement pour l'honneur que vous me faites en siégeant parmi mon jury de thèse.

Je suis particulièrement touché par votre accueil et votre sympathie.

Ayez l'assurance, cher Maître, de ma grande estime et mon admiration.

À
MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Monsieur Ahmed Gaouzi.
Professeur de Pédiatrie
Hôpital d'enfants



Vous me faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi mon jury de thèse.

Veuillez accepter ce travail, cher Maître, en gage de mon grand respect et ma profonde reconnaissance.

| Liste des illustrations

| LISTE DES ABRÉVIATIONS

5FU	: 5-fluorouracile
AAT	: apolipoprotéine E- α -1-antitrypsine
AAV	: virus adéno-associé
ACE	: antigène carcino-embryonnaire
ADN	: acide désoxyribonucléique
ADP	: protéine de mort de l'adénovirus
ARN	: acide ribonucléique
B7-1	: molécule de co-stimulation des cellules T B7-1
BCL	: B cell lymphoma
BCL-XL	: <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
B-Raf	: serine/threonine-protein kinase
CAR	: récepteur Coxsackie adénovirus
CCL5	: Chemokine (C-C motif) ligand 5
CD	: classe de différenciation
CDV	: virus de la maladie de Carré
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: cellules présentatrices d'antigènes
CSM	: cellule souche mésenchymateuse
CTLA-4	: antigène cytotoxique des lymphocytes T -4
DAMPs	: motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires
DRO	: dérivés réactifs de l'oxygène
E1A	: early region 1A
EGF	: facteur de croissance épidermique
EGFR	: récepteur du facteur de croissance épidermique
FDA	: food and drug administration

FIAU	: ¹³¹ I labelled 2'- fluoro -2'- deoxy - 1- beta -d - arabinofuranosyl - 5- iodo- uracil
GBM	: glioblastome
GFP	: protéine fluorescente verte
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HAdV	: adénovirus humain
HER 2	: human epidermal growth factor receptor 2
HGMB 1	: High Mobility Group Box 1
HIF-1α	: facteur induit par l'hypoxie 1 α
HRV2	: rhinovirus humain de type 2
HSP	: protéines de choc thermique
HSV	: virus de l'herpès simplex
HVEM	: Herpesvirus entry mediator
¹²³ I	: Iodine-123
¹³¹ I	: Iodine-131
ICP	: infected cell protein
IDO	: indoleamine-2,3-dioxygénase
IFN	: interféron
IL	: interleukine
ILF	: Interleukin enhancer-binding factor
IRES	: Internal ribosome entry site
IRF	: facteur de régulation de l'interféron
JAK-STAT	: Janus kinase–signal transducer and activator of transcription
Kb	: kilobase
MEC	: matrice extracellulaire
miARN	: microARN
miR-7	: précurseur de miARN 7

miRTS	: séquences cibles de miARN
n	: nombre
NDV	: virus de la maladie de Newcastle
NF2	: neurofibromine 2
NIS	: symporteur humain sodium/iodure
NK	: Natural killer
p	: probabilité d'erreur
PAMPs	: motifs moléculaires associés aux pathogènes
pfu	: unités sous forme de plaque
PKR	: protéine kinase R
pRB	: protéine du rétinoblastome
PSA	: antigène spécifique de la prostate
¹⁸⁸Re	: Rhenium-188
Raf-MAP-Kinase	: serine/threonine protein -mitogen-activated protein kinase
Ras	: Rat Sarcoma
RDA	: réponse aux dommages de l'ADN
RECIST	: Critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides
REMS	: programmes d'évaluation et d'atténuation du risque
RGD	: motif Arg-Gly-Asp
RIG 1	: retinoic acid inducible gene 1
SLAM	: signalling lymphocytic activation molecule
SNC	: système nerveux central
SPECT	: tomographie par émission monophotonique
SPECT-CT	: tomodensitométrie SPECT
TAP	: transporteur associé au traitement de l'antigène
T-VEC	: Talimogene laherparepvec

TEM	: transition épithélio-mésenchymateuse
TERT	: télomérase humaine transcriptase inverse
TEP	: tomographie par émission de positons
TGFβ	: facteur de croissance transformant
TK	: thymidine kinase
TLR	: récepteur de type Toll
TNF	: facteur de nécrose tumorale
TP53	: tumor protein 53
TRAF 3	: facteur 3 associé au facteur de nécrose tumorale
TRAIL	: TNF-related apoptosis-inducing ligand
TSP-1	: thrombospondine
US11	: unique short 11
UTRs	: régions non traduites
VEGF-A	: facteur de croissance vasculaire endothélial A
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C
VSV	: virus de la stomatite vésiculaire
VSV-G	: glycoprotéine G du virus de la stomatite vésiculaire
VV	: virus de la vaccine

|LISTE DES FIGURES

Figure 1 Chronologie de l'histoire clinique des virus oncolytiques	9
Figure 2 Les propriétés du Cancer	12
Figure 3 Les caractéristiques habilitantes et les propriétés émergentes des cancers	28
Figure 4 Risques oncogéniques liés aux stratégies de réplication et persistance virales	30
Figure 5 Les virus oncolytiques exploitent les voies tumorales d'évasion immunitaire	40
Figure 6 L'induction de l'immunité anti-tumorale locale et systémique par les virus oncolytiques.....	42
Figure 7 Principes du ciblage tumoral, illustrés pour quatre familles virales	50
Figure 8 Ciblage de post-entrée	52
Figure 9 Stratégies de blindage des vecteurs.....	60
Figure 10 Stratégies d'armement induisant la mort cellulaire selon le «Bystander effect»	63

|LISTE DES TABLEAUX

Tableau I Activation de voies oncogéniques par les virus oncogènes conduisant à l'acquisition des propriétés du cancer par la cellule infectée	31
Tableau II Propriétés des virus oncolytiques à ADN	35
Tableau III Propriétés des virus oncolytiques à ARN	36
Tableau IV Virus oncolytiques clés dans les essais cliniques	69

| Table des matières

Introduction	1
Historique	4
Partie I Oncogenèse	10
I. Autosuffisance pour les signaux de croissance.....	13
II. Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance	14
III. Échappement à l'apoptose	17
IV. Potentiel de réplication illimité	19
V. Angiogenèse tumorale	21
VI. Capacité à envahir des tissus et à former des métastases	23
VII. Les caractéristiques habilitantes et les propriétés émergentes des cancers	26
VIII. Oncogenèse virale	29
Partie II Virus Oncolytiques.....	33
I. Virus oncolytiques : propriétés.....	34
II. Virus oncolytiques : mécanismes d'action	37
III. Virus oncolytiques : stratégies conceptionnelles thérapeutiques	46
III.A. Ciblage des cellules cancéreuses par les virus oncolytiques	46
III.A.a. Ciblage du récepteur (entrée)	47
III.A.b. Ciblage de post-entrée.....	51
III.B. Limitation des réponses immunitaires antivirales	57
III.B.a. Échange de sérotype	57
III.B.b. Nouveaux sérotypes	58
III.B.c. Modifications chimiques	59
III.C. Atténuation de la pathogénie virale	61
III.D. Armement viral	61
III.D.a. Amélioration de l'activité lytique	62
III.D.b. Amplification de l'immunité anti-tumorale.....	65
III.D.c. Radio-sensibilisation	66
III.E. Amélioration de la biodisponibilité virale.....	67

IV. Virus oncolytiques : essais cliniques.....	68
IV.A. Virus de l'Herpès simplex (HSV).....	70
IV.B. Adénovirus	73
IV.C. Virus de la vaccine	77
IV.D. Virus Coxsackie.....	79
IV.E. Virus de la maladie de Newcastle (NDV)	81
IV.F. Réovirus	82
IV.G. Virus de la rougeole	83
IV.H. Poliovirus.....	84
IV.I. Autres virus.....	85

Partie III Limites et perspectives86

I. Modèles d'essais cliniques et évaluation des réponses	87
II. Considérations pharmacologiques.....	90
III. Considérations de biosécurité	91
IV. Réglementation et commercialisation	93
V. Perspectives.....	94

Conclusion95

Résumés.....98

Références bibliographiques102

| Introduction

Le cancer est l'une des pathologies qui tuent le plus dans le monde. Son occurrence est en constante progression, suite à l'augmentation de l'espérance de vie de l'Homme d'une part et aux changements de son environnement et de son mode de vie d'autre part.

Le terme « Cancer » désigne un ensemble de maladies caractérisées par la prolifération illimitée de cellules capables d'échapper à une mort cellulaire programmée (apoptose) et de métastaser dans l'organisme. Sur le plan thérapeutique, malgré des avancées constantes dans le domaine de la cancérologie, les traitements conventionnels par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie restent encore inefficaces vis-à-vis certains cancers et entraînent des effets secondaires parfois sévères. La cancérologie clinique réclame donc le développement de méthodes thérapeutiques plus efficaces mais aussi mieux tolérées. Pour répondre à ces besoins, la recherche sur les cancers s'intéresse au développement de « stratégies ciblées » visant à agir spécifiquement et efficacement sur la cellule cancéreuse. Parmi celles-ci : la virothérapie oncolytique.

L'idée d'utiliser des virus pour lutter contre les cancers n'est pas nouvelle ; elle date du début du 20^{ème} siècle et repose sur l'observation qu'une infection virale pourrait avoir un effet positif sur la régression des tumeurs. Des recherches, alors peu productives, avaient conduit à l'abandon d'investigations peu poussées. Cependant, les avancées réalisées depuis dans le domaine de la biologie moléculaire remettent plus que jamais cette idée à l'ordre du jour.

Les virus oncolytiques exploitent en fait certaines aberrations cellulaires apparues au cours de la transformation tumorale, induisant ainsi la lyse des cellules néoplasiques. Parmi ces virus, certains sont naturellement oncotropiques, d'autres sont modifiés génétiquement afin de restreindre leur réplication aux cellules cancéreuses.

Notre étude essaiera, à travers une revue globale de la littérature de caractériser les virus oncolytiques, d'analyser leur utilisation dans les essais cliniques et d'évaluer les limites et les perspectives qu'ils offrent dans la lutte contre le cancer. Tout cela pour mieux comprendre cette approche thérapeutique innovante qui a le potentiel d'être l'arme anticancéreuse des années à venir.

Historique

Depuis plus d'un siècle, ont été documentées plusieurs rémissions miraculeuses de cancers avancés, temporairement en relation avec des syndromes viraux. Dock a reporté en 1904 un cas de leucémie chez une femme qui a eu une rémission complète mais temporaire après une infection respiratoire haute, présumée être une grippe [1]. D'autres auteurs ont reportés des observations similaires de remissions spontanées de leucémies ou de lymphomes après des infections comme la varicelle, la rougeole ou encore l'hépatite [2]. La théorie dominante était que ces rémissions avaient pour cause une infection directe et spécifique des cellules tumorales par certains agents infectieux, même si les virus étaient encore en voie de découverte.

Durant les décennies suivantes, les virus ont été isolés, caractérisés, et même photographiés par microscopie électronique (introduite durant les années 30). La structure des virus a été élucidée, consistant d'un noyau d'ARN ou d'ADN, pouvant être mono ou bi-caténaire, enfermé dans une coque protéique protectrice : la capside ; certains virus possédant une enveloppe externe lipidique. Les virus ne sont pas des organismes indépendants ; en effet, ils ont besoin de l'infrastructure cellulaire d'un hôte pour se répliquer et se propager. Les virus sont souvent spécifiques à certaines espèces hôtes et même à un type spécifique de cellules hôtes.

Les premiers travaux, réalisés sur des murins, avaient démontré que les virus se multipliaient dans les cellules tumorales : l'infection rendait les cellules moins malignes [3]. Ces constats, en plus des observations empiriques de remissions spontanées chez les patients infectés, ont conduit aux premières études précliniques explorant les agents infectieux viraux comme traitement potentiel contre le cancer. Les premiers essais ont utilisé des virus murins de type sauvage

contre les tumeurs murines. Ils ont été publiés durant les années 40 [4]. En les utilisant à doses élevées par voie intraveineuse, ces virus vivants manifestaient une activité néoplasique, seulement leur toxicité était létale.

Les premiers essais cliniques sur des humains ont utilisés des virus de type sauvage, souvent avec du sérum non purifié ou un surnageant de culture tissulaire, administrés par voie intraveineuse, intratumorale, intraartérielle, intramusculaire ou inhalée. Ces essais, bien qu'encourageants quant à l'efficacité des virus, étaient très limités par la toxicité de ces derniers [3].

Avec l'avènement de la culture des cellules humaines durant les années 40 et 50 [5], et de la biologie moléculaire durant les années 70, étudier et modifier le matériel génétique devinrent possible. Le concept de la thérapie génique était donc une conséquence logique. Ce nouveau domaine s'adressa à des maladies avec des anomalies génétiques identifiables, soit par altération du matériel génétique préexistant soit par introduction d'un nouveau. Les virus étaient considérés comme des coursiers de matériel génétique extrêmement évolués et efficaces, étant donné leur spécificité biochimique à la réceptivité de l'hôte. Si ces coursiers peuvent être conçus de façon à transporter du matériel génétique toxique, létal ou normalisé ; ils peuvent servir comme des chevaux de Troie capables de tuer ou de neutraliser des cellules ciblées. Cette formule constituait la base de la majorité des recherches initiales de thérapie génique en matière de traitement anti-cancéreux [6]. Ces études garantissaient la sécurité des patients en utilisant des virus qui étaient mis au point pour être incapables de se répliquer ou de se propager.

En parallèle au développement de cette nouvelle technologie, d'autres chercheurs ont affiné des méthodes anciennes de décennies et faisant appel à la vaccination. Ils ont songé à développer des virus qui, tout en conservant leur capacité infectieuse, auraient une pathogénicité plutôt atténuée ou affaiblie. Au lieu d'utiliser le virus comme coursier de matériel génétique, il sera conçu pour être sélectivement infectieux et cytotoxique : le concept de l'utilisation des infections virales comme traitement anti-cancéreux était ravivé [7].

La toxicité inacceptable des premières expériences conduites sur les murins et les humains, ayant utilisé des virus de type sauvage, pouvait dès lors être réduite par l'activation de certains gènes au niveau du génome viral, atténuant ainsi la pathogénicité virale. Certains gènes doivent être retenus pour maintenir une efficacité antinéoplasique, d'autres seront inactivés pour assurer une certaine marge de sécurité.

Plusieurs des virus oncolytiques de première génération étaient adaptés à partir de virus choisis dans le but de servir comme vaccins potentiels [8]. Ces virus ont été sélectionnés pour garder suffisamment d'infectiosité contre les cellules cancéreuses et déclencher une réponse immunitaire chez l'hôte, tout en causant une morbidité qui soit tolérable. Il a été constaté que certains de ces virus ont la propriété d'avoir une infectiosité sélective : ils attaquent plus efficacement les cellules cancéreuses que les cellules normales. L'observation de cette spécificité biochimique de l'infectiosité a incité de nombreuses entreprises académiques et commerciales à étudier la sécurité des virus modifiés et leur utilisation comme traitement anticancéreux ; donnant lieu à des essais cliniques humains à partir des années 90 [2].

La virothérapie oncolytique n'est plus un exercice purement académique. En effet, en 2005, la « China Food and Drug Administration » a approuvé un adénovirus humain modifié (Oncorine, Shanghai Sunway Biotech, Shanghai, Chine) pour le traitement des cancers de la tête et du cou, en combinaison avec la chimiothérapie [9]. En outre, la « Food and Drug Administration » américaine vient d'approuver un herpès simplex virus modifié, le Talimogene laherparepvec (T-VEC), en Octobre 2015, pour le traitement du mélanome avancé [10]. Des douzaines d'essais cliniques sont en cours, et le taux de publications sur la virothérapie oncolytique a dépassé celui de la thérapie génique virale dans les cancers [11].

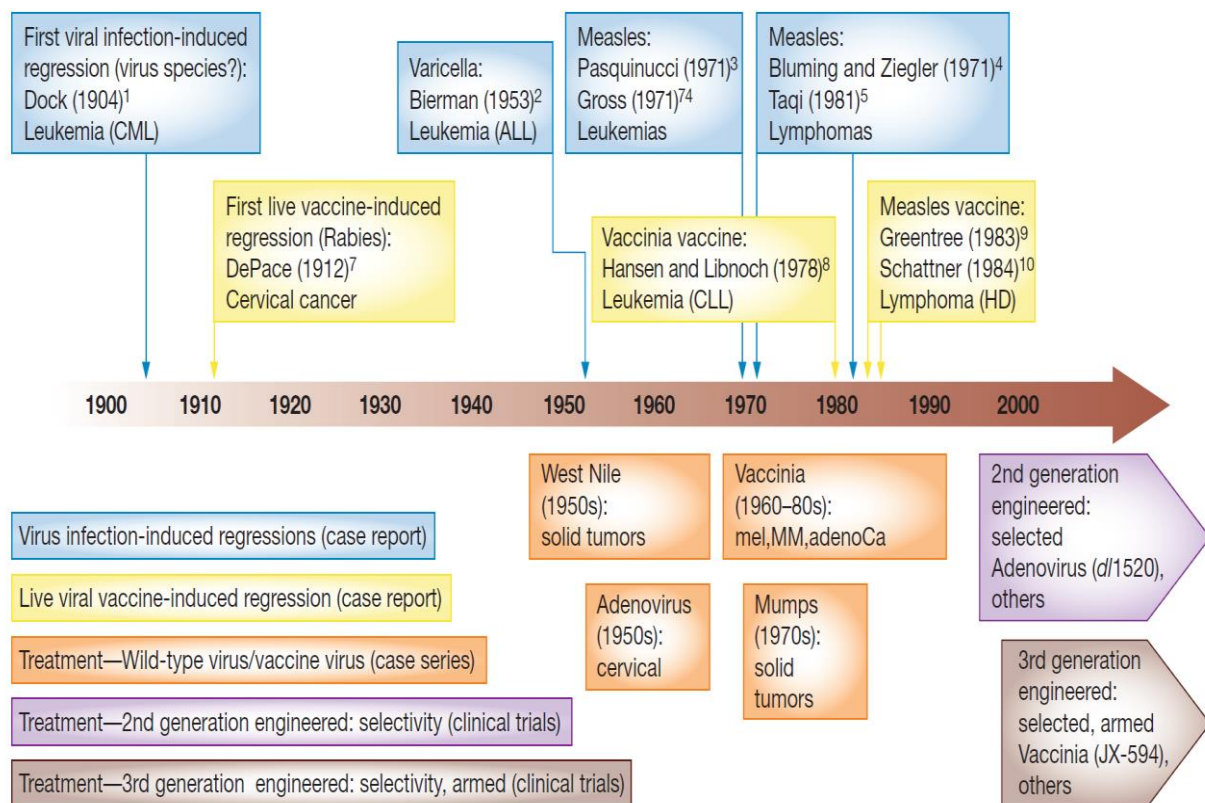


Figure 1 | Chronologie de l'histoire clinique des virus oncolytiques
[12]

Rapports de cas sur les virus de type sauvage et les vaccins pour le traitement des cancers (au-dessus de la flèche) remontant au début du 20ème siècle. Des séries de cas de divers virus de type sauvage et de vaccins ont été signalé entre les années 50 et 80 (rectangle au-dessous de la flèche). Les premiers essais cliniques, avec des virus oncolytiques modifiés ont débuté dans les années 90 (extrême droite, au-dessous de la flèche).

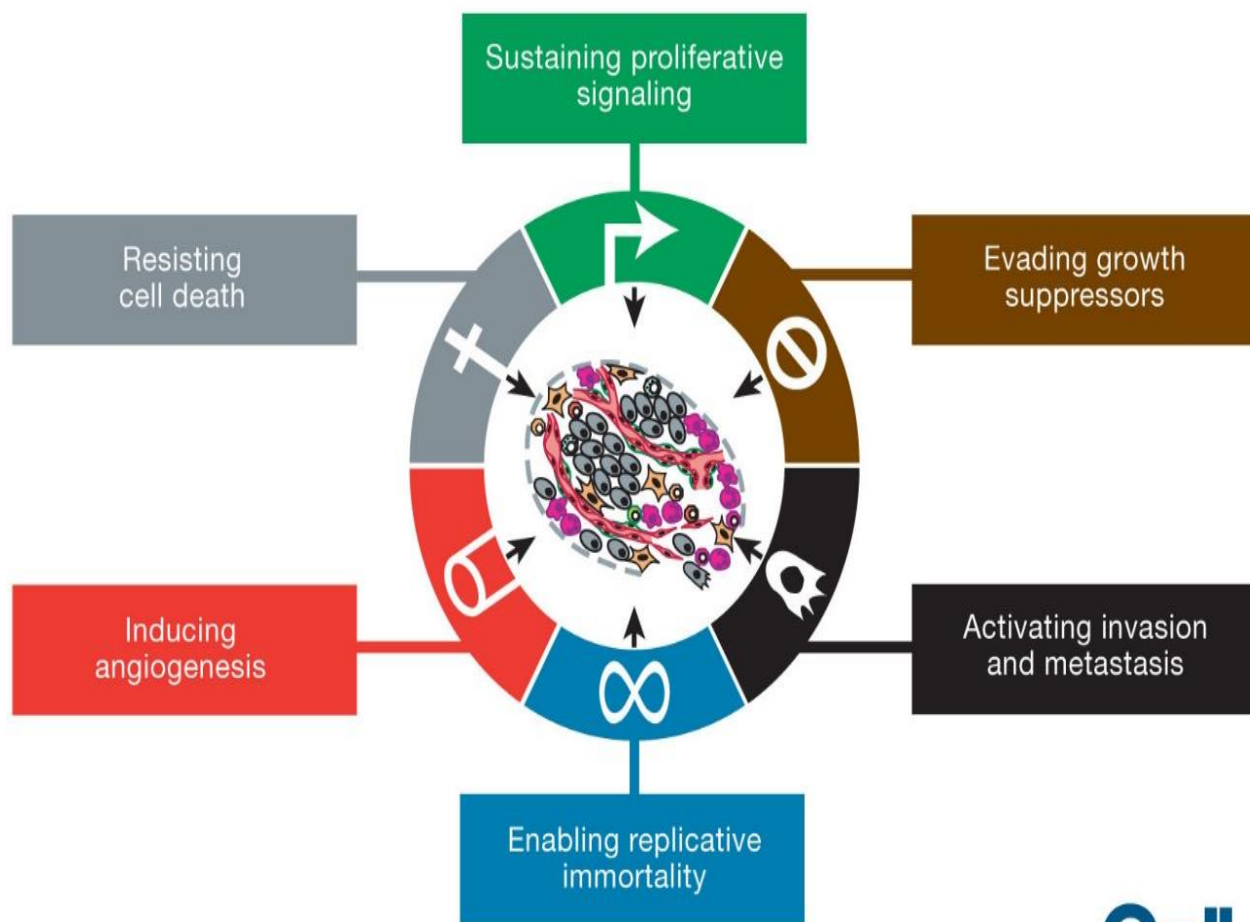
Partie I

Oncogenèse

Après plusieurs dizaines d'années de recherche scientifique, le cancer se révèle comme étant une maladie impliquant des changements dynamiques dans le génome. L'oncogenèse est un processus complexe. Il comprend plusieurs étapes reflétant des altérations génétiques qui conduiront à la transformation progressive des cellules humaines normales en dérivés hautement malins ayant des attributs phénotypiques caractéristiques : croissance excessive, infiltration locale, capacité de former des métastases à distance, etc.

La cellule cancéreuse présente des anomalies au niveau des circuits régulateurs qui régissent la prolifération et l'homéostasie d'une cellule normale. En 2000, Hanahan et Weinberg ont suggéré que le vaste catalogue de génotypes malins est une manifestation de six altérations fondamentales de la physiologie cellulaire [13] :

- Autosuffisance pour les signaux de croissance.
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance.
- Échappement à l'apoptose.
- Potentiel de réplication illimité.
- Angiogenèse tumorale.
- Capacité à envahir des tissus et à former des métastases.



Hanahan and Weinberg, 2011



Figure 2 | Les propriétés du Cancer [14]

Cette illustration englobe les six propriétés initialement proposées par Hanahan et Weinberg en 2000. Cette dernière décennie a connu des progrès remarquables vers la compréhension des fondements mécanistes de chaque propriété.

I. Autosuffisance pour les signaux de croissance.

Le tissu normal contrôle soigneusement la production et la libération de signaux de croissance qui induisent l'entrée et la progression à travers le cycle de croissance et de division cellulaire. Ceci assure l'homéostasie du nombre cellulaire et le maintien donc de la conformité de l'architecture et de la fonction tissulaire.

Les cellules cancéreuses, en dérégulant ces signaux, deviennent souveraines de leurs propres destinées. Elles peuvent acquérir la capacité de maintenir les signaux prolifératifs de plusieurs façons.

Elles peuvent elles-mêmes produire des facteurs de croissance auxquels ces cellules répondent via l'expression de récepteurs analogues ; réalisant un schéma de stimulation autocrine de la prolifération. Alternativement, les cellules tumorales sont à même de stimuler les cellules normales du stroma environnant qui réciproquent en leur fournissant différents facteurs de croissance [15, 16]. Les récepteurs cellulaires de surface qui transduisent les signaux de croissance à l'intérieur de la cellule peuvent faire l'objet de dérèglement : ils peuvent être surexprimés, permettant à la cellule tumorale de devenir ultrasensible à des taux de facteurs de croissance incapables normalement de déclencher la prolifération [13].

La cellule cancéreuse a aussi la capacité de court-circuiter les facteurs de croissance. En effet, des analyses de séquençage de l'ADN du génome des cellules tumorales ont révélé des mutations somatiques dans certaines tumeurs humaines. Ces mutations ont pour conséquence l'activation directe de voies de prolifération normalement enclenchées par l'activation de récepteurs des facteurs de croissance [14]. Ainsi par exemple, il a été prouvé que 40% des mélanomes

humains présentent des mutations activatrices affectant la structure de la protéine B-Raf (pour *serine/threonine-protein kinase*), enclenchant la voie Raf-MAP-kinase (pour *serine/threonine protein -mitogen-activated protein kinase*) [17].

Des résultats récents ont mis l'accent sur l'importance des perturbations du feedback négatif qui opère normalement pour atténuer différents signaux de croissance assurant la régulation homéostatique des flux de signaux traversant les circuits intracellulaires [18-20]. Ces perturbations augmentent donc la signalisation proliférative. Le prototype de ce type de régulation implique l'oncoprotéine Ras. Les mutations oncogéniques, affectant les gènes Ras, compromettent l'activité Ras GTPase qui constitue normalement un feedback négatif intrinsèque assurant le caractère transitoire de la transmission active du signal [14].

II. Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance.

En plus de leur capacité à induire et à maintenir l'action des signaux de croissance, les cellules cancéreuses doivent circonvenir des programmes puissants qui régulent négativement la prolifération cellulaire. Beaucoup de ces programmes dépendent de l'action des gènes suppresseurs de tumeurs, pourtant ils ne sont pas les seuls. En effet, il existe d'autres mécanismes inhibiteurs, citons l'inhibition de contact.

Une douzaine de ces gènes suppresseurs de tumeurs, agissant pour limiter la croissance et la prolifération cellulaire, ont été découverts et leurs moyens caractéristiques d'inactivation dans différents cancers humains et animaux élucidés. Certains de ces gènes ont été validés comme authentiques suppresseurs de tumeurs sur la base d'expériences, de gain ou de perte de fonction, pratiquées

sur les rats. Les deux suppresseurs de tumeurs prototypiques codent pour les protéines pRB (protéine du rétinoblastome) et TP53 (pour *tumor protein 53*). Ils fonctionnent comme des nœuds centraux de contrôle au sein de deux circuits cellulaires clés régulateurs et complémentaires. Ces circuits régissent les décisions des cellules de proliférer ou, alternativement, activent la sénescence et l'apoptose.

La pRB intègre des signaux provenant de diverses sources intra ou extracellulaires. Elle décide, en conséquence, si oui ou non une cellule doit procéder à travers son cycle de croissance et de division [21]. Les cellules cancéreuses, avec des défauts fonctionnels de la voie RB (rétinoblastome), sont ainsi dépourvues des services d'un gardien critique de la progression du cycle cellulaire dont l'absence permet une prolifération cellulaire persistante.

La TP53 reçoit des informations provenant des capteurs de stress et d'anomalies qui fonctionnent au sein des systèmes d'exploitation intracellulaires : si le degré de lésions du génome est excessif, ou si les niveaux de piscines nucléotidiques, de signaux favorisant la croissance, de glucose, ou d'oxygénation sont sous-optimaux, la TP53 peut mettre un terme à la progression du cycle cellulaire jusqu'à ce que ces conditions soient normalisées. Alternativement, si ces signaux d'alarme indiquent des dommages irréparables de ces sous-systèmes cellulaires, la TP53 peut déclencher l'apoptose [14].

Bien que les deux suppresseurs canoniques de la prolifération TP53 et pRB ont une importance prééminente dans la régulation de la prolifération cellulaire, divers éléments de preuve indiquent que chacun des deux opère dans le cadre d'un réseau plus vaste, voué à la redondance fonctionnelle. Par exemple, les souris dépourvues de la TP53 se développent normalement, elles montrent une

homéostasie cellulaire et tissulaire largement appropriée, et ne développent des anomalies que plus tard dans la vie, sous la forme de leucémies et de sarcomes [22].

La recherche scientifique a démontré que les contacts intercellulaires, formés par des populations denses de cellules normales croissant en culture tissulaire bidimensionnelle, fonctionnent pour supprimer la prolifération cellulaire, produisant des monocouches de cellules confluentes. Une telle " inhibition de contact " est abolie dans divers types de cellules cancéreuses en culture, ce qui suggère que l'inhibition de contact est un substitut in vitro d'un mécanisme qui fonctionne in vivo afin d'assurer l'homéostasie tissulaire normale, et qui est abrogé au cours de la tumorigénèse. Jusqu'à récemment, le mécanisme de base pour ce mode de contrôle de la croissance restait obscur. Aujourd'hui, cependant, les mécanismes d'inhibition de contact commencent à émerger.

L'un de ces mécanismes fait intervenir le produit du gène NF2 (neurofibromine 2), longtemps considéré comme un suppresseur de tumeur étant donné que sa perte déclenche une forme de neurofibromatose humaine. Merlin, le produit cytoplasmique du gène NF2, orchestre l'inhibition de contact en liant des molécules d'adhésion de surface cellulaire (par exemple la E-cadhérine) à des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase (par exemple, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF)). Ainsi, Merlin renforce l'adhésivité cellulaire médiée par les cadhérines. En outre, en séquestrant les récepteurs de facteurs de croissance, Merlin limite leur capacité d'émettre efficacement des signaux mitogènes [23].

Il reste à savoir la fréquence à laquelle ces mécanismes d'inhibition de contact sont compromis dans les cancers humains.

III. Échappement à l'apoptose.

Le concept selon lequel la mort cellulaire programmée par apoptose joue le rôle d'une barrière naturelle au développement du cancer a été établi par des études fonctionnelles convaincantes menées au cours des deux dernières décennies [24-26].

L'apoptose est déclenchée en réponse à divers états de stress physiologique que les cellules cancéreuses subissent au cours de la tumorigénèse ou à la suite d'une thérapie anticancéreuse. Parmi ces états de stress, on note les déséquilibres consécutifs à des niveaux élevés de signaux oncogènes et les dommages d'ADN associés à l'hyper-prolifération. Toutefois, d'autres recherches ont révélé que l'apoptose est atténuée dans les tumeurs qui réussissent à progresser aux états de malignité de haut grade et de résistance à la thérapie [24, 25].

Bien que les conditions cellulaires qui déclenchent l'apoptose demandent à être pleinement énumérées, plusieurs capteurs d'anomalies, jouant des rôles clés dans le développement tumoral, ont été identifiés [24, 25]. Le plus notable d'entre eux est un capteur d'anomalies de l'ADN qui fonctionne via le suppresseur de tumeur TP53 [27]. En réponse à des niveaux substantiels de cassures d'ADN et à d'autres anomalies chromosomiques, la TP53 induit l'apoptose.

Les cellules tumorales développent une variété de stratégies pour limiter ou contourner l'apoptose. La plus commune est la perte de la fonction du suppresseur de tumeur TP53, ce qui élimine un capteur crucial d'anomalies du circuit inducteur d'apoptose.

La structure de la machinerie apoptotique, et les stratégies utilisées par les cellules cancéreuses pour échapper à ses actions, ont été largement appréciées il

y a de cela plus d'une décennie. Les avancées conceptuelles les plus notables depuis, ont impliqué d'autres formes de mort cellulaire qui élargissent le champ de « la mort programmée de la cellule » comme barrière anticancéreuse.

L'autophagie représente une réponse cellulaire physiologique importante qui, comme l'apoptose, fonctionne normalement à des niveaux basiques faibles dans les cellules, et qui peut néanmoins être fortement induite dans certains états de stress cellulaire, dont le plus évident est la carence en éléments nutritifs [28, 29].

Paradoxalement, la privation en nutriments, la radiothérapie, et certains médicaments cytotoxiques peuvent induire des niveaux élevés d'autophagie qui sont apparemment cytoprotecteurs pour les cellules cancéreuses. Ceci détériore plutôt que n'accroît les actions létales de ces situations de stress [30-32]. En outre, les cellules cancéreuses, sévèrement stressées, se réduisent, via l'autophagie, à un état de quiescence réversible [30]. Cette réponse de survie peut permettre la persistance et la récurrence éventuelle de certaines tumeurs à un stade avancé après un traitement avec des agents anticancéreux aussi puissants qu'ils soient. Dans les années à venir, la recherche scientifique se doit de clarifier les conditions cellulaires génétiques et physiologiques qui régissent quand et comment l'autophagie permet aux cellules cancéreuses de survivre ou de mourir.

Contrairement à l'apoptose qui réduit les cellules mortes à des particules presque invisibles rapidement consommées par les cellules voisines, les cellules nécrotiques se gonflent et explosent, libérant leurs contenus dans le microenvironnement tissulaire local. Même si la nécrose a été historiquement considérée comme une mort organique secondaire à un épuisement systémique, la conception actuelle est en train de changer : la mort cellulaire par nécrose n'est

plus un processus aléatoire, elle est clairement contrôlée génétiquement dans certaines situations [33, 34].

Contrairement à l'apoptose et à l'autophagie, les cellules nécrotiques libèrent des signaux pro-inflammatoires dans le tissu environnant, induisant le recrutement des cellules inflammatoires du système immunitaire [33, 35, 36], dont la fonction consiste à limiter l'extension des dommages tissulaires et à débrider les tissus nécrotiques. Seulement, dans un contexte de néoplasie, plusieurs éléments de preuve indiquent que les cellules immunes inflammatoires favorisent la tumorigénèse, étant donné qu'elles sont capables d'entretenir l'angiogenèse, la prolifération des cellules cancéreuses et leur pouvoir invasif. En plus, les cellules nécrotiques libèrent des facteurs régulateurs bioactifs, tel l'interleukine 1 α (IL-1 α), qui stimule directement la prolifération des cellules viables environnantes, facilitant potentiellement la progression néoplasique [35]. En conséquence, les néoplasies naissantes et les tumeurs potentiellement envahissantes et métastatiques sont avantagées en tolérant un certain degré de mort cellulaire nécrotique, le but étant de recruter des cellules inflammatoires qui favorisent la tumorigénèse.

IV. Potentiel de réplication illimité.

En 2000, il a été largement admis que les cellules cancéreuses requièrent un potentiel réplicatif illimité afin de générer des tumeurs macroscopiques [14]. Cette capacité va à l'encontre du comportement des cellules dans la plupart des lignées cellulaires normales dans le corps, qui ne peuvent réaliser qu'un nombre limité de cycles successifs de croissance et de division cellulaire. Cette limitation a été associée à deux obstacles distincts à la prolifération : la sénescence ; une entrée

typiquement irréversible dans un état non proliférant mais viable, et la crise qui implique la mort cellulaire.

Ainsi, pour une population cellulaire en culture, les cycles répétés de division cellulaire conduisent d'abord à l'induction de la sénescence et ensuite, pour les cellules qui réussissent à contourner cet obstacle, à une phase de crise, dans laquelle la grande majorité des cellules de la population meurent. En de rares occasions, certaines cellules émergent de cette population en situation de crise et exhibent un potentiel répliatif illimité. Cette transition a été appelée l'immortalisation, un caractère que les lignées cellulaires les plus établies possèdent en vertu de leur capacité à proliférer en culture sans preuve de sénescence ni de crise.

Plusieurs éléments de preuve indiquent que les télomères, protégeant les extrémités des chromosomes, ont un rôle central dans la capacité de prolifération illimitée [37, 38]. Les télomères, composés de séquences répétitives d'ADN, raccourcissent progressivement dans les cellules non immortalisées en culture. Ceci aboutit éventuellement à la perte de leur capacité de protéger les extrémités des ADN chromosomiques des fusions de bout en bout. Ces fusions génèrent des chromosomes di-centriques qui menacent la viabilité des cellules. Ipso facto, la longueur de l'ADN télomérique dicte combien de générations successives la cellule peut-elle donner avant que les télomères soient largement érodés et perdent leur fonction de protection, déclenchant ainsi l'entrée dans la crise.

Les télomérases sont des enzymes transcriptases inverses spécialisées qui assurent la synthèse et la croissance des télomères. Elles sont presque absentes dans les cellules non immortalisées mais sont exprimées à des niveaux fonctionnellement significatifs dans la grande majorité des cellules spontanément

immortalisées, y compris les cellules cancéreuses humaines. En étendant l'ADN télomérique, la télomérase est capable de lutter contre l'érosion progressive des télomères. Ainsi, la présence de l'activité télomérase est en corrélation étroite avec une résistance à l'induction à la fois de la sénescence et de la crise / apoptose [14].

Ces deux obstacles à la prolifération ont été rationalisés comme des défenses anticancéreuses décisives, déployées pour empêcher l'excroissance des clones de cellules précancéreuses et franchement néoplasiques. L'éventuelle immortalisation des rares variantes cellulaires qui procèdent à former des tumeurs, a été attribuée à leur capacité à maintenir l'ADN télomérique à des longueurs suffisantes pour éviter le déclenchement de la sénescence ou de l'apoptose. Cela est réalisé le plus souvent en régulant à la hausse l'expression de la télomérase ou, moins fréquemment, via un mécanisme alternatif de maintenance des télomères basé sur la recombinaison génétique [14].

V. Angiogenèse tumorale :

Au même titre que les tissus normaux, les tumeurs nécessitent des moyens de subsistance, sous forme de nutriments et d'oxygène, de même que l'évacuation des déchets métaboliques et de dioxyde de carbone. La néo-vascularisation associée à la tumeur et générée par le processus de l'angiogenèse, répond à ces besoins. Au cours de l'embryogenèse, le développement du système vasculaire implique la naissance de nouvelles cellules endothéliales et leur assemblage en tubes (vasculogenèse), ainsi que la croissance de nouveaux vaisseaux à partir de ceux qui existent déjà (angiogenèse). Suite à cette morphogénèse, le système vasculaire normal devient en grande partie quiescent. Chez l'adulte, dans le cadre de processus physiologiques tel que la cicatrisation des plaies et le cycle reproducteur féminin, l'angiogenèse est activée, mais uniquement de façon

transitoire. En revanche, lors de la progression tumorale, ce « switch angiogénique » reste activé. En conséquence, le système vasculaire, normalement quiescent, croît en permanence et engendre de nouveaux vaisseaux qui aident à soutenir l'expansion néoplasique [39].

Plusieurs preuves solides indiquent que le " switch angiogénique " est régi par des facteurs qui induisent ou s'opposent à l'angiogenèse [40, 41]. Certains de ces régulateurs angiogéniques sont des protéines qui se lient à des récepteurs de surface cellulaire, stimulants ou inhibiteurs, affichés par les cellules endothéliales vasculaires. Les prototypes bien connus des inducteurs et des inhibiteurs de l'angiogenèse sont respectivement le facteur de croissance vasculaire endothélial A (VEGF-A) et la thrombospondine-1 (TSP-1) [14].

Les vaisseaux sanguins, fabriqués au sein des tumeurs grâce à l'angiogenèse chroniquement activée et au mélange déséquilibré de signaux pro-angiogéniques, sont typiquement aberrants ; la néo-vascularisation tumorale est marquée par une croissance capillaire précoce, des ramifications vasculaires entortillées et excessives, des vaisseaux déformés et dilatés, un flux sanguin erratique, des microhémorragies, une perméabilité, et des niveaux anormaux de prolifération des cellules endothéliales et d'apoptose [42].

Curieusement, l'angiogenèse est induite précocement au cours du développement graduel des cancers invasifs à la fois dans des modèles animaux et chez l'Homme. Les analyses histologiques des lésions précancéreuses, et non invasives, y compris les dysplasies et les carcinomes in situ d'une variété d'organes, ont mis en évidence le déclenchement précoce du « switch angiogénique » [39, 43]. Historiquement, on pensait que l'angiogenèse n'était considérable que lorsque les tumeurs macroscopiques à croissance rapide aient

été formées, mais des données plus récentes indiquent que l'angiogenèse contribue également à la phase précancéreuse microscopique de la progression néoplasique, renforçant ainsi davantage son statut de caractéristique intégrante du cancer[14].

VI. Capacité à envahir des tissus et à former des métastases.

En 2000, les mécanismes sous-jacents de l'invasion et de la formation des métastases étaient en grande partie une énigme [14]. Il était clair que les carcinomes provenant des tissus épithéliaux progressent aux grades de malignité plus élevés, ceci se traduisant par l'invasion locale et les métastases à distance ; les cellules cancéreuses développent typiquement des altérations de leur forme et de leur attachement à d'autres cellules et à la matrice extracellulaire (MEC). L'altération la plus caractéristique implique la perte de la E-cadhérine, une molécule clé d'adhésion cellulaire. En formant des jonctions d'adhérence avec les cellules épithéliales adjacentes, la E-cadhérine aide pour assembler des feuilles de cellules épithéliales et maintenir la quiescence des cellules au sein de ces feuilles. L'expression accrue de la E-cadhérine a été bien établie comme antagoniste de l'invasion et des métastases, tandis que la réduction de son expression potentialisait ces phénotypes. En effet, dans les carcinomes humains, la E-cadhérine est soit régulée à la baisse (fréquemment) soit inactivée par une mutation (occasionnellement), confortant son rôle comme suppresseur clé de cette capacité caractéristique des cancers [16, 44].

En outre, l'expression de gènes codant pour d'autres molécules d'adhésion, entre cellules ou entre cellules-et-MEC (matrice extracellulaire), est manifestement altérée dans certains carcinomes très agressifs. Les molécules cytotostatiques sont typiquement régulées à la baisse. Inversement, les molécules

d'adhésion normalement associées aux migrations cellulaires qui se produisent au cours de l'embryogenèse et de l'inflammation sont souvent régulées à la hausse. Par exemple, la N-cadhérine, qui est normalement exprimée dans les neurones migrants et les cellules mésenchymateuses pendant l'organogenèse, est régulée à la hausse dans de nombreuses cellules carcinomateuses invasives. Au-delà du gain ou de la perte de ces protéines d'attachement cellule-cellule/matrice, les régulateurs clés de l'invasion et des métastases étaient largement inconnus ou, quand ils sont soupçonnés, demeurent dépourvus d'une validation fonctionnelle [16].

Le processus multiphasique d'invasion et de métastase a été schématisé comme une séquence d'étapes discrètes, souvent désignées par « la cascade invasion-métastase » [45]. Ainsi, les changements biologiques de la cellule cancéreuse commencent par l'invasion locale, puis l'intravasation des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques à proximité, leur transit à travers les systèmes lymphatiques et hématogènes, suivis par leur extravasation dans le parenchyme des tissus éloignés, la formation de petits nodules de cellules cancéreuses (micro-métastases), et enfin la croissance des lésions micro-métastatiques aboutissant à des tumeurs macroscopiques, cette dernière étape étant appelée "la colonisation".

Un programme régulateur de croissance, appelé la « transition épithélio-mésenchymateuse » (TEM), est devenu clairement impliqué comme un moyen par lequel les cellules épithéliales transformées peuvent acquérir les capacités d'envahir, de résister à l'apoptose, et de disséminer [46-48]. En adoptant un processus impliqué dans diverses étapes de la morphogenèse embryonnaire et de la cicatrisation des plaies, les cellules carcinomateuses peuvent simultanément

acquérir plusieurs attributs qui permettent l'invasion et les métastases. Ce programme TEM peut être activé de manière stable ou transitoire, et à des degrés divers, par les cellules carcinomateuses, au cours de l'invasion et les métastases [14]

Un ensemble de facteurs de transcription pléiotropes orchestrent la TEM et les processus migratoires apparentés au cours de l'embryogenèse. Ces régulateurs de transcription sont exprimés en diverses combinaisons dans un certain nombre de tumeurs malignes. Il a été démontré, dans des modèles expérimentaux de formation carcinomateuse, que ces régulateurs ont un effet causal important sur la programmation de l'invasion. Certains provoquent des métastases lorsqu'ils sont surexprimés de façon ectopique [49-51]. Même si ce n'est pas totalement prouvé, il apparaît que ces facteurs de transcription sont capables d'orchestrer la plupart des étapes de « la cascade invasion-métastase », mis à part la dernière phase de colonisation, comme en témoigne la présence chez de nombreux patients d'une myriade de micro-métastases qui ont disséminé avec succès, sans jamais évoluer à des tumeurs métastatiques macroscopiques [45, 52, 53].

Par ailleurs, il est de plus en plus évident que la diaphonie, entre les cellules cancéreuses et les cellules du stroma néoplasique, est impliquée dans la capacité acquise d'invasion et de métastase [54-56]. Par exemple, il a été découvert que les cellules souches mésenchymateuses (CSM) présentes dans le stroma tumoral sécrètent le CCL5 (pour *Chemokine (C-C motif) ligand 5*) en réponse aux signaux libérés par les cellules cancéreuses ; le CCL5 agit alors réciproquement sur les cellules cancéreuses pour stimuler un comportement invasif [57].

La recherche sur la capacité d'invasion et de métastases a été accélérée de façon spectaculaire au cours de la dernière décennie, pourtant ce domaine émergeant abonde encore de grandes questions sans réponses.

VII. Les caractéristiques habilitantes et les propriétés émergentes des cancers.

Hanahan et Weinberg ont défini les propriétés du cancer comme étant des capacités fonctionnelles acquises qui permettent aux cellules cancéreuses de survivre, proliférer et disséminer [14] ; ces fonctions sont acquises dans différents types de tumeurs via des mécanismes distincts et à différents moments au cours des étapes multiples de la tumorigénèse. Leur acquisition est rendue possible à cause de deux caractéristiques habilitantes. La plus importante est le développement d'une instabilité génomique dans les cellules cancéreuses, ce qui génère des mutations aléatoires, y compris des réarrangements chromosomiques ; parmi lesquelles les rares changements génétiques qui sont derrière les capacités caractéristiques des cancers [14]. Une seconde caractéristique implique l'état inflammatoire des lésions précancéreuses et franchement malignes, commandé par les cellules du système immunitaire [14]. Ceci sert à promouvoir la progression tumorale par des moyens divers.

Par ailleurs, d'autres attributs distincts des cellules cancéreuses ont été présentés comme étant fonctionnellement importants pour le développement du cancer et pourraient donc compléter la liste des six propriétés fondamentales [58-60]. Deux de ces attributs sont particulièrement intéressants. Le premier implique une reprogrammation majeure du métabolisme énergétique cellulaire afin de soutenir constamment la croissance et la prolifération cellulaire [14]. Le second implique l'éviction active par les cellules cancéreuses des attaques cellulaires

immunitaires [14] ; cette capacité met en évidence les rôles dichotomiques d'un système immunitaire qui, à la fois, entrave et favorise le développement et la progression tumorale. Ces deux capacités peuvent donc être considérées comme des propriétés émergentes du cancer. Les caractéristiques habilitantes ainsi que les propriétés émergentes des cancers sont représentées par la figure 3.

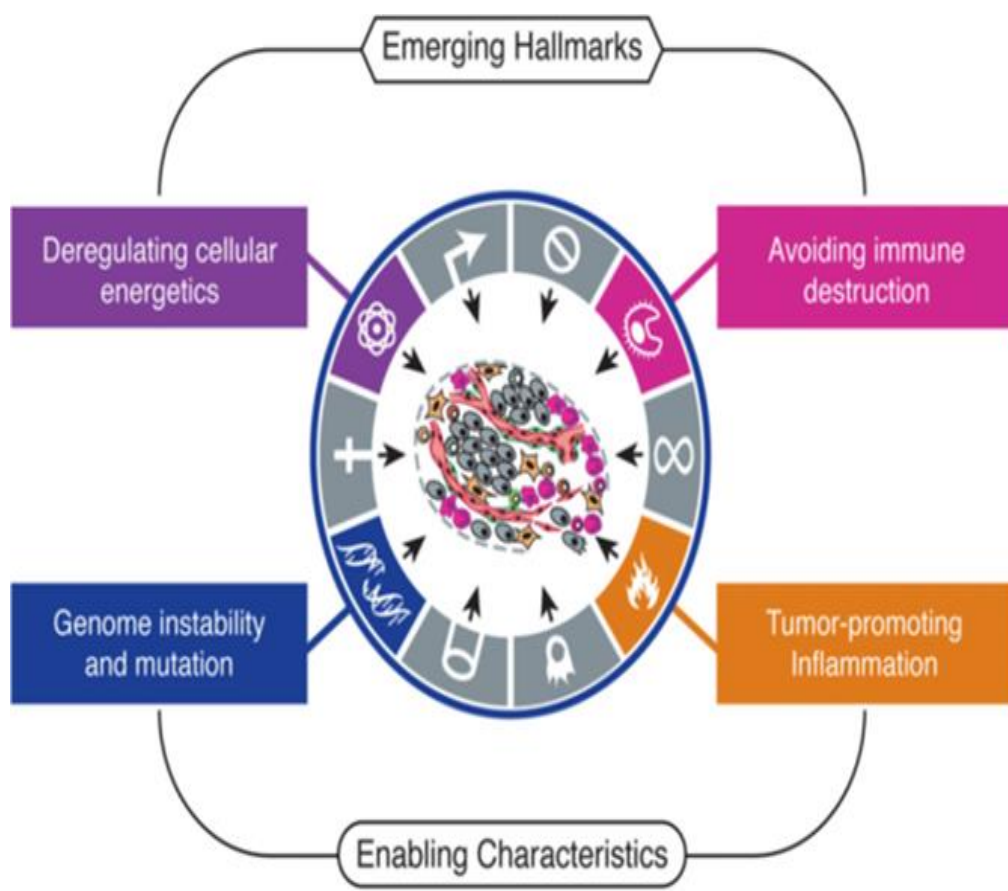


Figure 3 | Les caractéristiques habilitantes et les propriétés émergentes des cancers [14].

La recherche scientifique suggère que deux propriétés supplémentaires sont impliquées dans la pathogenèse de certains voire de tous les cancers : la dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire et l'éviction de la destruction immunitaire. En outre, deux caractéristiques néoplasiques significatives facilitent l'acquisition des propriétés fondamentales et émergentes des cancers : l'instabilité génomique et l'état inflammatoire pro-tumoral.

VIII. Oncogenèse virale [61].

La coévolution des virus oncogènes et de leurs cellules hôtes est une lutte pour la survie. Ces dernières ont élaboré des défenses immunitaires contre les infections virales, alors que les virus se sont développés pour échapper à la réponse immunitaire et aux autres restrictions hôtes. Les virus oncogènes humains comptent sur une diffusion persistante ; ils vont dès lors déployer de puissants programmes d'évasion immunitaire afin d'asseoir des infections à long terme. Dans le cadre de leur réplication et de ces stratégies d'évasion immunitaire, ces virus ont élaboré de puissants programmes anti-apoptotiques et prolifératifs qui peuvent induire directement, dans la cellule infectée, l'une des propriétés du cancer (**Fig.4**) [62, 63]. Quand ces virus surmontent la capacité de l'hôte à maintenir l'homéostasie, ils déclenchent des changements cellulaires conduisant ultimement au cancer. Les mécanismes sous-jacents de cette oncogenèse virale comprennent :

- **Mimétisme de la signalisation :**

Les virus codent pour des protéines qui sont capables de subvertir, de manière dominante, les mécanismes de signalisation hôte qui régulent la croissance et la survie cellulaire (**Fig.4 et Tableau I**). Ce sont généralement les mêmes voies de signalisation qui, lorsqu'elles sont dérégulées, fournissent les capacités anti-apoptotiques et prolifératives retrouvées dans les cancers non induits par les virus (**Tableau I**).

Human Oncovirus Replication and Persistence Strategies

Find/ Create conditions for replication

- ◆ Induce the Cell cycle
- ◆ Metabolic reprogramming
- ◆ Inducing angiogenesis

Ensure correct replication

- ◆ Recruit or inhibit DDR

Maximize virus production

- ◆ prevent apoptosis until virion matures
- ◆ Immune evasion

Multiply latent episomes or provirus

- ◆ Cell survival
- ◆ Cell immortalization
- ◆ Cell proliferation

Hallmarks of Cancer



Figure 4 | Risques oncogéniques liés aux stratégies de réplication et persistance virales [61].

Ces stratégies sont inscrites sur la gauche. En dessous de chacune d'elles, les réponses cellulaires que le virus induit afin d'entreprendre chacune de ces stratégies. Les réponses cellulaires viro-induites sont codées par couleur selon la propriété du cancer à laquelle elles correspondent (à droite). L'image de droite est une reproduction à partir de l'article de Hanahan et Weinberg [14]

Tableau 1 | Activation des voies oncogéniques par les virus oncogènes conduisant à l'acquisition des propriétés du cancer par la cellule infectée [61].

VIRUS	CANCER	V-ONC	PATHWAYS	CANCER HALLMARK											
EBV	BL	EBNA-1													
	NHL, PTLD, NPC	LMP-1	NFkB												
		LMP-2A	PI3K-AKT-mTOR, ERK												
HPV	CxCa, HNC	E6	p53, mTOR, hTERT												
		E7	Rb												
		E5													
HBV	HCC	HBx	p53, Rb, Wnt, src, DNMTs, ras, PI3K, JNK, NF- κ B, ERK1/2, TGF β , HDACs												
HCV	HCC	Core, NS3, NS5A	p53, PARP, hTERT, TGF β , HDACs,												
HTLV-1	ATL	Tax	NFkB, CREB, PI3K, DDR												
		HBZ	c-jun, E2F												
KSHV	KS	vFLIP	NFkB												
		LANA	p53, Rb, HIF, Notch, Wnt												
		vGPCR	PI3K-AKT-mTOR, ERK, p38, JNK, NFkB,												
		vIRF-1	α IFN, p53, ATM, Bim												

AKT : protéine kinase B ; ATM : *Ataxia telangiectasia mutated protein* ; ATL : leucémie à lymphocytes T de l'adulte ; Bim : *Bcl-2-like protein 11* ; BL : lymphome de Burkitt ; CREB : *C-AMP Response Element-binding protein* ; CxCa : cancer du col utérin ; DDR : réponse aux dommages de l'ADN ; DNMTs : *DNA methyltransferase* ; E2F : *E2 factor* ; E5 : oncoprotéine E5 ; E6 : oncoprotéine E6 ; E7 : oncoprotéine E7 ; EBNA-1 : *Epstein-Barr nuclear antigen* ; EBV : virus d'Epstein-Barr. ERK : *Extracellular signal-regulated kinase* ; HBV : virus de l'hépatite B ; HBx : protéine X du virus de l'hépatite B ; HBZ : *HTLV-1 basic leucine zipper* ; HCC : carcinome hépatocellulaire ; HCV : virus de l'hépatite C ; HDACs : *Histone deacetylase* ; HIF : facteur induit par l'hypoxie ; HNC : cancer de la tête et du cou ; HPV : papillomavirus humain ; hTERT : Télomérase reverse transcriptase humaine ; HTLV-1 : virus T-lymphotropique humain 1 ; IFN : interféron ; JNK : *c-Jun N-terminal kinases* ; KS : sarcome de kaposi ; KSHV : herpès-virus lié au sarcome de Kaposi ; LANA : *latency-associated nuclear antigen* ; LMP-1 : *Epstein-Barr virus latent membrane protein* ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; NFkB : *nuclear factor-kappa B* ; NHL : lymphome non hodgkinien ; NPC : cancer du nasopharynx ; NS3 : Nonstructural protein ; p38 : protéine 38 ; p53 : tumor protein 53 ; PARP : *Poly (ADP-ribose) polymerase* ; PI3K : *Phosphatidylinositol 3-kinase* ; PTLD : désordre lymphoprolifératif post-transplantation ; ras : Rat Sarcoma ; Rb : protéine du rétinoblastome ; src : *sarcoma protein* ; Tax : Transactivator of pX ; TGF : facteur de croissance tumorale ; vFLIP : *viral Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme-inhibitory protein* ; vGPCR : *viral G protein coupled receptor* ; vIRF-1 : *viral interferon regulatory factor 1* ; Wnt : *winnit*

NB : Le tableau montre des virus oncogènes établis, les principales voies cellulaires qu'ils perturbent et les propriétés du cancer qu'ils peuvent potentiellement induire. Ces propriétés sont codées par les couleurs de la figure 4

- Effets sur la réponse aux dommages de l'ADN (RDA) :

La reconnaissance des génomes viraux ou des intermédiaires de la réplication par l'hôte conduit à l'induction de la RDA, dont beaucoup des virus oncogènes ont besoin pour leur réplication. De ce fait, cependant, les cellules hôtes acquièrent une instabilité génétique, ce qui augmente leur taux de mutation et accélère l'acquisition des altérations chromosomiques oncogéniques [64].

- Réponses inflammatoires chroniques à l'infection virale persistante :

L'inflammation induit la génération des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) ce qui favorise l'acquisition de mutations. Ceci est observé dans les infections chroniques à VHB et à VHC ; où les réponses inflammatoires déclenchées par le virus conduisent à l'hépatite, la fibrose, la cirrhose et finalement au carcinome hépatocellulaire [65].

Partie II

Virus Oncolytiques

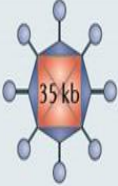
Les virus oncolytiques représentent une nouvelle classe d'agents thérapeutiques qui promeuvent la réponse anti-tumorale grâce à un double mécanisme d'action associant la lyse tumorale sélective et l'induction d'une immunité anti-tumorale systémique. Les mécanismes d'action moléculaires et cellulaires ne sont pas totalement élucidés mais dépendent vraisemblablement de la réplication virale dans les cellules transformées, l'induction de la mort cellulaire, l'interaction avec les éléments antiviraux des cellules cancéreuses et l'initiation d'une immunité anti-tumorale innée et adaptative.

Le développement des virus oncolytiques thérapeutiques a évolué depuis l'utilisation des souches de type sauvage à passage in-vitro (1ère génération) à des virus génétiquement modifiés à sélectivité améliorée (2ème génération), et finalement à des virus génétiquement modifiés transgéniques «armés» (3ème génération). Des virus oncolytiques appartenant à plusieurs familles sont étudiés dans les essais cliniques, notamment les *Adenoviridae* [66], les *Picornaviridae* [67], les *Herpesviridae* [68, 69], les *Paramyxoviridae* [70, 71], les *Parvoviridae* [72], les *Reoviridae* [73, 74], les *Poxviridae* [75-77], les *Retroviridae* [78] et les *Rhabdoviridae* [79, 80].

I. Virus oncolytiques : propriétés.

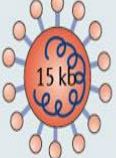
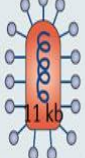
Les virus ont plusieurs propriétés communes ; celles-ci comprennent un élément génétique composé d'ADN ou d'ARN, à simple ou à double brin et la capacité d'infecter des cellules hôtes et de se répliquer dans des conditions permissives. Les tableaux suivants présentent les propriétés des virus oncolytiques les plus prisés dans les essais cliniques, classés selon leur acide nucléique : virus à ADN (**Tableau II**) et virus à ARN (**Tableau III**).

Tableau II | Propriétés des virus oncolytiques à ADN [81].

	Adenovirus	Vaccinia virus	Herpesvirus	Parvovirus H1
				
	70–90 nm	70–100 nm	200 nm	18–28 nm
Baltimore classification	Group I: dsDNA	Group I: dsDNA	Group I: dsDNA	Group II: ssDNA
Family	Adenoviridae	Poxviridae	Herpesviridae	Parvoviridae
Virion	Naked	Complex coats	Enveloped	Naked
Capsid symmetry	Icosahedral	Complex	Icosahedral	Icosahedral
Replication site	Nucleus and cytoplasm	Cytoplasm	Nucleus and cytoplasm	Nucleus and cytoplasm
Cell receptor	CAR	Unknown	HVEM, nectin 1, nectin 2	Sialic acid residues
Nuclear integration	+	+	+	+
Transgene capacity	++	+++	+++	N/A
Wild-type virus infects non-replicating cells	–	–	–	+
Virulence of wild-type virus	+/-	+/-	–	+
Antivirals	+	+	+	–
Immunogenicity	–	–	–	+
Haemagglutination	–	–	–	+
Blood–brain barrier penetration	–	–	–	+
Achievable titre (PFU per ml)	10^{12}	10^9	10^{10}	5×10^8
MTD	3×10^{12}	3×10^9	10^9	N/A

CAR, coxsackie-adenovirus receptor; dsDNA, double-stranded DNA; HVEM, herpesvirus entry mediator; MTD, maximum tolerated dose; N/A, not applicable; PFU, plaque forming unit; ssDNA, single-stranded DNA.

Tableau III | Propriétés des virus oncolytiques à ARN [81].

	Reovirus	Coxsackievirus	Seneca Valley Virus	Poliovirus	Measles virus	Newcastle disease virus	Vesicular stomatitis virus
							
Baltimore classification	Group III: dsRNA	Group IV: ssRNA	Group IV: ss(+) RNA	Group IV: ss(+) RNA	Group V: ss(-) RNA	Group V: ss(-) RNA	Group V ss(-) RNA
Family	Reoviridae	Picornaviridae	Picornaviridae	Picornaviridae	Paramyxoviridae	Paramyxoviridae	Rhabdoviridae
Virion	Naked	Naked	Naked	Naked	Enveloped	Enveloped	Enveloped
Capsid symmetry	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Helical	Helical
Replication site	Cytoplasm	Cytoplasm	Cytoplasm	Cytoplasm	Cytoplasm	Cytoplasm	Cytoplasm
Cell receptor	Unknown	CAR/ICAM-1/DAF	Unknown	CD155	SLAM and CD46	Unknown	LDLR
Nuclear integration	+	+	+	+	+	+	+
Transgene capacity	N/A	N/A	N/A	N/A	+	+	+
Wild-type virus infects non-replicating cells	+	-	+	-	-	-	+
Virulence of wild-type virus	+	+/-	+	-	-	+	+
Antivirals	-	-	-	-	-	-	-
Immunogenicity	-	-	+	+/-	-	-	-
Haemagglutination	-	+	+	+	-	-	-
Blood-brain barrier penetration	+	-	+	+	-	+	-
Achievable titre (PFU per ml)	10 ⁹	10 ⁹	N/A	10 ⁸	10 ¹¹	10 ⁸	2 × 10 ¹⁰
MTD	3 × 10 ¹⁰	10 ⁹	10 ¹¹ VP per kg	NA	10 ⁹	Initial 10 ⁹ ; subsequent 10 ¹⁰	N/A

CAR, coxsackie-adenovirus receptor; DAF, decay accelerating factor; dsRNA, double-stranded RNA; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; LDLR, low-density lipoprotein receptor; MTD, maximum tolerated dose; N/A, not applicable; PFU, plaque forming unit; SLAM, signalling lymphocytic activation molecule; ss(+)RNA, positive single-stranded RNA; ss(-)RNA, negative single-stranded RNA; VP, viral particle.

II. Virus oncolytiques : mécanismes d'action.

Bien que mal compris, on estime que les virus oncolytiques mettent à l'œuvre leur activité anti-tumorale grâce à deux mécanismes d'action distincts : la réplication sélective dans les cellules néoplasiques, induisant la lyse directe des cellules tumorales ; et l'induction d'une immunité anti-tumorale systémique. La contribution relative de ces mécanismes peut varier en fonction du type de la cellule cancéreuse, des caractéristiques du vecteur viral, et de l'interaction entre le virus, le microenvironnement tumoral et le système immunitaire de l'hôte.

Certains virus ont la capacité de pénétrer dans les cellules cancéreuses et de s'y répliquer sélectivement. Bien que les virus oncolytiques puissent entrer dans les cellules normales et néoplasiques, les anomalies inhérentes à la réponse des cellules cancéreuses au stress, à la signalisation cellulaire et à l'homéostasie offrent un avantage sélectif à la réplication virale [14]. La machinerie antivirale de la cellule hôte normale, qui est responsable de la détection et de l'élimination des virus, peut également être anormale dans les cellules tumorales.

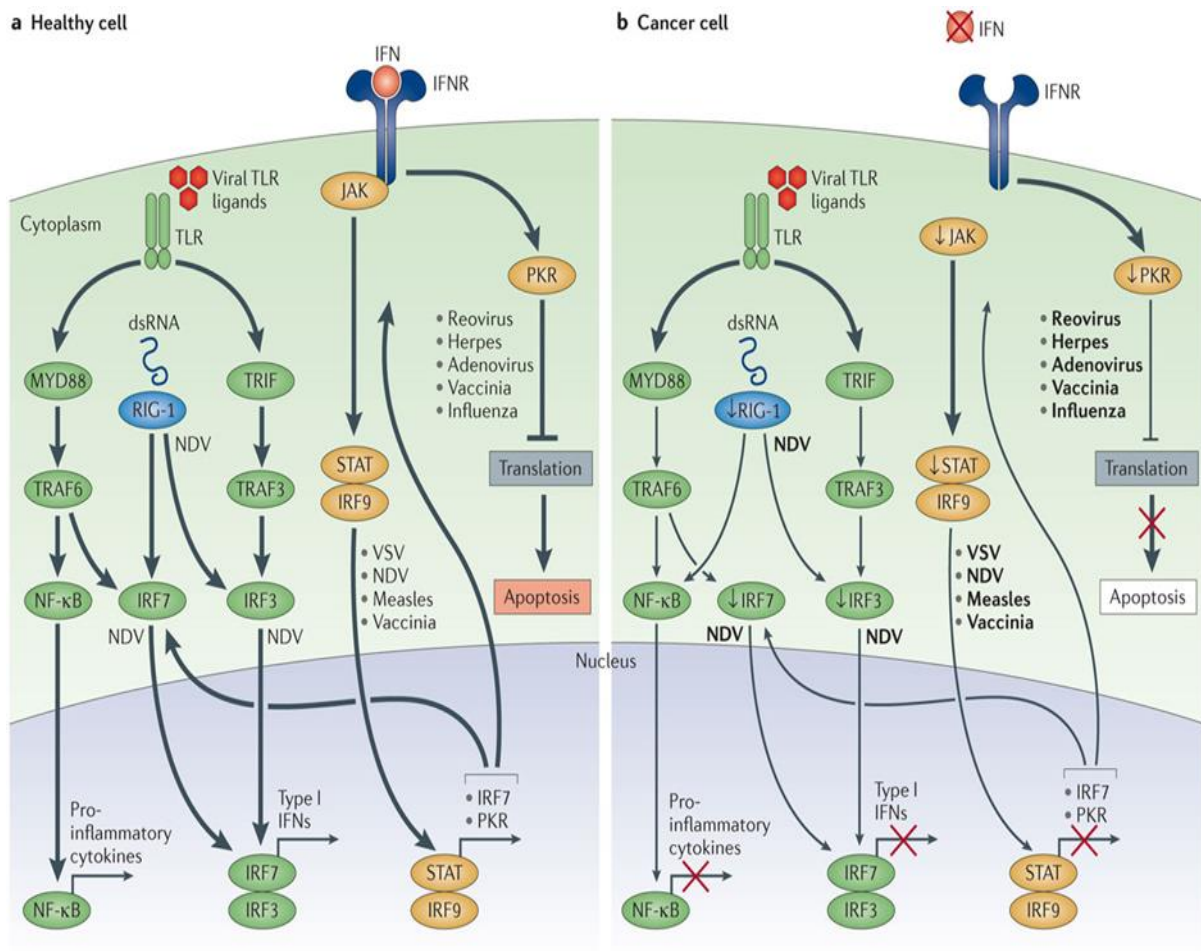
La réponse immunitaire aux virus oncolytiques semble être une composante importante de l'effet anti-tumoral, mais elle peut être une arme à double tranchant. D'une part, les virus peuvent contribuer à promouvoir une réponse immunitaire contre les cellules tumorales en permettant la présentation des antigènes tumoraux dans le cadre d'une infection virale active. Les réponses thérapeutiques auront lieu à la fois dans les tumeurs localement injectées et dans des sites distants de croissance des tumeurs non-infectées. D'autre part, les réponses antivirales neutralisantes peuvent bloquer la réplication du virus et l'infection en cours des cellules tumorales. Le résultat thérapeutique dépend donc d'une interaction complexe entre ces forces opposées.

La plupart des virus oncolytiques tuent directement les cellules cancéreuses de l'hôte. Cette activité dépend de l'efficacité du ciblage des récepteurs cellulaires, de la réplication virale et des éléments de réponse antivirale de la cellule hôte [82]. Le potentiel lytique des virus oncolytiques dépend aussi du type de virus, de la dose, du tropisme viral naturel et induit, et enfin de la sensibilité de la cellule cancéreuse aux différentes formes de mort cellulaire (apoptose, nécrose et autophagie) [83].

Dans les cellules normales, différentes voies de signalisation fonctionnent pour détecter et éliminer les particules virales pathogènes. Ces voies peuvent être stimulées par la libération d'interféron local (IFN) ou par l'intermédiaire des récepteurs de type Toll (TLRs) intracellulaires, qui sont activés par les éléments viraux [83]. Les TLRs sont des récepteurs de reconnaissance de motifs qui sont activés en réponse à des séquences répétées, dites les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs), qui sont communs à des bactéries et des virus pathogènes. Les PAMPs peuvent comprendre les éléments des capsides virales, l'ADN, l'ARN ou les produits des protéines virales. La signalisation des TLRs active les réponses antivirales de la cellule hôte et l'immunité innée systémique. Plusieurs facteurs cellulaires impliqués dans la clairance des virus oncolytiques ont été identifiés, y compris le facteur-3 associé aux récepteurs de TNF (facteur de nécrose tumoral) (TRAF3), le facteur-3 de régulation d'interféron (IRF3), le facteur-7 de régulation d'interféron (IRF7) et la protéine RIG-1 (pour *retinoic acid-inducible gene 1*). Ces facteurs activent la voie JAK-STAT (pour *Janus kinase–signal transducer and activator of transcription*), qui coordonne la machinerie antivirale dans les cellules infectées. La machinerie antivirale renforce la libération locale d'IFN, qui active la protéine kinase R (PKR). La PKR reconnaît

l'ARN double brin et d'autres éléments viraux [84]. Lorsqu'elle est activée par ses derniers, elle met fin à la synthèse cellulaire de protéines et favorise la mort cellulaire rapide et l'élimination virale. Dans les cellules cancéreuses, la voie de signalisation de l'IFN et l'activité de la PKR peuvent être anormales : l'élimination virale est déjouée [85] **(Fig.5)**.

Pour bloquer l'apoptose, différents virus peuvent également manipuler des facteurs de signalisation aberrants au sein des cellules tumorales, cela donne plus de temps au virus afin de compléter son cycle de vie. À la suite de leur réplication, la plupart des virus oncolytiques induisent la mort cellulaire. Ceci élimine directement les cellules tumorales viables mais initie également le déclenchement des réponses immunitaires systémiques. Cette induction peut être grandement facilitée à la fois par le type de mort cellulaire et la libération des signaux de danger par les cellules infectées par les virus.



Nature Reviews | Drug Discovery

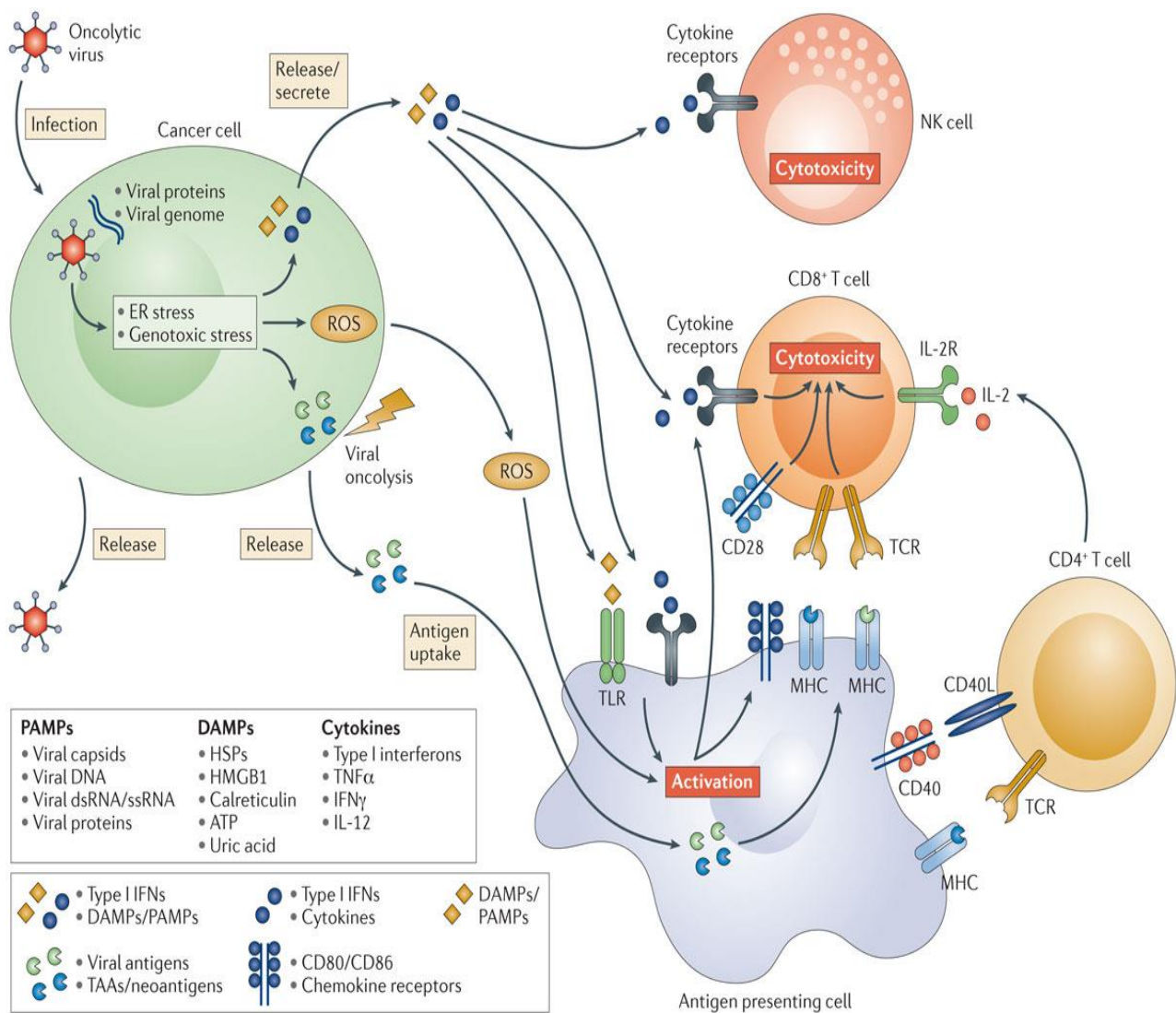
dsRNA : ARN double brin ; IFN : interféron ; IFNR : récepteur de l'interféron ; IRF3 : facteur-3 de régulation d'interféron ; IRF7 : facteur-7 de régulation d'interféron ; IRF 9 : facteur-9 de régulation d'interféron ; JAK : Janus kinase ; MYD88 : Myeloid differentiation primary response gene 88 ; NDV : virus de la maladie de Newcastle ; NF-κB : facteur nucléaire Kappa-B ; PKR : protéine kinase R ; RIG-1 : retinoic acid-inducible gene 1 ; STAT : signal transducer and activator of transcription ; TLR : récepteurs de type toll ; TRAF3 : facteur-3 associé aux récepteurs de TNF ; TRAF6 : le facteur-6 associé aux récepteurs de TNF ; TRIF : TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β ; VSV : virus de la stomatite vésiculaire.

Figure 5 | Les virus oncolytiques exploitent les voies tumorales d'évasion immunitaire [83]

a | Cellule normale b | Cellule cancéreuse

En effet, les cellules tumorales lysées libèrent des antigènes associés aux tumeurs qui peuvent servir à favoriser une réponse immunitaire adaptative qui assure la médiation de la régression néoplasique au niveau des sites tumoraux éloignés non exposés aux virus. Elles libèrent également les PAMPs viraux, les motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires (DAMPs) (comprenant par exemple les protéines de choc thermique (HSP), les HMGB1 (pour *High Mobility Group Box 1*), et l'acide urique), ainsi que des cytokines (par exemple, les IFN de type I, le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), l'interféron γ (IFN γ) et l'interleukine-12 (IL-12)) (**Fig.6**). Ces éléments favorisent la maturation des cellules présentatrices d'antigène (CPA) telles que les cellules dendritiques. Ces CPA activent des antigènes spécifiques des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Une fois activés, les lymphocytes T CD8⁺ se développent en des cellules effectrices cytotoxiques avec la capacité d'atteindre des sites de croissance tumorale établie, où ils médient l'immunité anti-tumorale basée sur la reconnaissance d'antigène (**Fig.6**) [83]

Cependant, la capacité naturelle des virus à induire une réponse immunitaire antivirale de l'hôte, peut entraîner la clairance des virus par des anticorps neutralisants antiviraux et / ou par les lymphocytes T cytotoxiques. L'étendue de l'influence de la neutralisation virale sur l'induction de l'immunité tumorale est complexe et dépend de plusieurs variables, notamment les caractéristiques du virus et le microenvironnement de la tumeur [83].



Nature Reviews | Drug Discovery

ATP : adénosine triphosphate ; CD : classe de différenciation ; CD4+ T cell : lymphocytes T CD4+ ; CD8+ T cell : lymphocytes T CD8+ ; DAMPS : motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires ; DNA : acide désoxyribonucléique ; dsRNA : acide ribonucléique double brin ; ER : réticulum endoplasmique ; HMGB1 : High Mobility Group Box 1 ; HSPs : protéines de choc thermique ; IFN : interféron ; IL : interleukine ; IL-2R : récepteur de l'interleukine 2 ; MHC : complexe majeur d'histocompatibilité ; NK cell : cellule « natural killer » ; PAMPS : motifs moléculaires associés aux pathogènes ; ROS : dérivé réactif de l'oxygène ; ssRNA : acide ribonucléique simple brin ; TCR : récepteur des cellules T ; TLR : récepteur de type Toll ; TNF : facteur de nécrose tumorale.

Figure 6 | L'induction de l'immunité anti-tumorale locale et systémique par les virus oncolytiques [83].

Les IFN de type I et les DAMPs peuvent également activer directement les cellules tueuses naturelles (NK), qui font partie de la réponse immunitaire innée (**Fig.6**). Les cellules NK peuvent tuer des cellules cibles dont l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I est régulée à la baisse ; un phénomène courant dans les cellules cancéreuses [86, 87]. L'influence des cellules NK dépend à la fois des espèces hôtes et des caractéristiques du virus [88, 89]. En outre, les cellules NK peuvent être préjudiciables à l'efficacité des virus oncolytiques, en éliminant les cellules infectées [90]. Les facteurs qui agissent sur l'équilibre entre la clairance virale à médiation immunitaire et l'induction de l'immunité anti-tumorale sont encore mal compris.

Les cellules cancéreuses ont développé des stratégies sophistiquées pour contrecarrer la destruction à médiation immunitaire. Par exemple, les cellules tumorales et le microenvironnement peuvent exprimer des récepteurs de surface immuno-inhibiteurs qui inactivent les cellules effectrices immunitaires, et sécrètent des facteurs tels que l'interleukine 10, le facteur de croissance transformant β (TGF β) et l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO) qui facilitent le recrutement des cellules immunosuppressives, telles que les macrophages associés aux tumeurs, et des cellules myéloïdes suppressives à des sites de croissance tumorale [83].

Les virus oncolytiques modifient ce microenvironnement suppresseur à travers une variété de mécanismes qui modifient le milieu des cytokines et le type de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral [91]. Ces changements promeuvent la reconnaissance et l'éradication à médiation immunitaire des cellules tumorales, et peuvent amorcer les antigènes associés aux tumeurs et l'apparition de nouveaux épitopes (*epitope spreading*) [92, 93]. Grâce

à l'engagement des signaux de danger et des TLRs, les niveaux de l'IFN de type I et des autres médiateurs de l'inflammation augmentent, potentialisant encore plus l'immunité systémique contre le cancer [83].

La destruction des cellules cancéreuses peut entraîner la libération de nouveaux antigènes du cancer (néo-antigènes) qui avaient été préalablement cachés au système immunitaire à cause d'une présentation restreinte (**Fig.6**). Cet effet a été récemment rapporté durant le traitement de patients atteints de cancer avec des inhibiteurs de point de contrôle (*checkpoint inhibitors*) immuno-thérapeutiques des cellules T [94]. Ces néo-antigènes peuvent être pris par les CPA locales dans le contexte d'un environnement pro-inflammatoire, déclenchant une réponse immunitaire contre le néo-antigène. Si de nouveaux clones de cellules T sont générés, ils seront capables de circuler et de tuer les cellules cancéreuses exprimant l'antigène, y compris celles qui ne sont pas infectées par le virus [83]. La réponse immunitaire induit également un effet de voisinage (*bystander effect*) selon lequel la libération locale de perforines et de granzymes cytotoxiques peut entraîner la destruction des cellules tumorales à proximité, même en l'absence de l'expression directe de l'antigène [95].

Les barrières physiques qui réduisent la propagation des virus oncolytiques comprennent la nécrose, la calcification, l'hypoxie, l'acidose ainsi que l'augmentation de l'activité protéolytique et de la pression interstitielle [96-98]. En plus, les tumeurs ont une matrice extracellulaire dense et sont mal vascularisées. La majorité des études cliniques avec des virus oncolytiques, tels que l'adénovirus, le poxvirus, le Virus de l'Herpès simplex-1, le virus de la rougeole et le réovirus, ont utilisé des injections intratumorales afin de contourner les barrières architecturales néoplasiques. Cependant, ce type d'injection est

limité à des tumeurs qui sont physiquement accessibles par la palpation clinique ou l'imagerie directe. D'autres virus, tels que le Virus de la vallée Seneca, peuvent être livrés par voie intraveineuse grâce à leur résistance naturelle à l'héماغglutination ; un processus qui entraîne la clairance virale prématurée et réduit la délivrance virale au site de la tumeur [67].

La barrière hémato-encéphalique peut limiter la capacité de certains virus (et de nombreux autres médicaments) à atteindre les tumeurs cérébrales primaires et les métastases cérébrales. Cela peut être surmonté par l'injection directe dans les tumeurs du système nerveux central (SNC) ou par l'utilisation de réservoirs externes qui communiquent avec les sites de tumeurs cérébrales.

La taille de la tumeur et son hétérogénéité peuvent présenter une autre barrière à la biodistribution du virus. En plus, les cellules cancéreuses dont la croissance s'est arrêtée dans des environnements hypoxiques sont moins susceptibles à l'infection [98]. Les cellules stromales, telles que les fibroblastes associés au cancer, peuvent être infectées par des virus oncolytiques mais ne permettent pas la réplication virale. Ainsi, ces fibroblastes peuvent agir comme un réservoir piège des virus oncolytiques, réduisant la biodistribution des virions infectieux dans les cellules cancéreuses [99]. Un autre mécanisme qui peut limiter l'efficacité globale des virus oncolytiques est la susceptibilité de certaines cellules cancéreuses à l'apoptose induite par une infection virale ou par d'autres facteurs [99]. Si les cellules subissent une apoptose trop rapidement, cela réduira le temps de propagation et de réplication virales et la quantité de virus actif dans la tumeur.

III. Virus oncolytiques : stratégies conceptionnelles thérapeutiques.

Puisque les virus oncolytiques sont des particules virales vivantes, la conception globale des stratégies de leur développement doit considérer des méthodes de ciblage de la cellule tumorale et d'atténuation de la pathogénèse virale, le but étant de limiter l'immunogénicité virale aux cellules tumorales, favorisant ainsi leur mise à mort. Grâce à une meilleure connaissance actuelle de la biologie de la cellule cancéreuse et des virus ainsi qu'aux progrès réalisés en matière de biologie moléculaire, plusieurs stratégies innovantes ont été développées dans le but d'accroître l'efficacité des virus oncolytiques.

III.A. Ciblage des cellules cancéreuses par les virus oncolytiques.

Le terme « ciblage » peut être utilisé pour décrire les modifications virales qui confèrent une plus grande spécificité pour les cellules tumorales par l'amélioration de l'infection des tissus malades et la diminution de l'infection des tissus sains. Cette spécificité peut être améliorée soit au stade d'entrée du virus dans les cellules cibles ou en post-entrée lors de la réplication [100]. Ces stratégies de ciblage diffèrent fondamentalement de celles qui ont été utilisées dans les virus oncolytiques de première génération, souvent fondées sur l'élimination des facteurs de virulence qui sont superflus pour la réplication dans les tumeurs [101]. Bien que cela améliore l'innocuité dans les tissus normaux, il limite souvent la fonction répliquative dans les tissus cibles [102]. Au lieu de ceci, ces nouvelles stratégies de reciblage peuvent être appliquées à des virus qui présentent des caractéristiques de type sauvage afin de réduire au minimum la toxicité hors cible, sans compromettre la réplication des virus au sein des foyers néoplasiques.

III.A.a. Ciblage du récepteur (entrée).

Tous les virus exigent des interactions avec des molécules de surface sur les cellules hôtes pour démarrer l'infection. Les virus peuvent être spécifiquement reciblés pour reconnaître des molécules qui sont exprimées préférentiellement ou exclusivement par les cellules tumorales. Cette stratégie requiert des modifications à apporter aux protéines de liaison des récepteurs présents sur les particules virales. Ces modifications sont soit génétiques générant des protéines chimères, ou utilisent des adaptateurs chimiques pour relier des domaines de spécificité à des particules de virus [103]. Le ciblage des virus enveloppés appartenant aux familles des Paramyxoviridae et des Herpesviridae a rapidement progressé grâce à la plasticité de leurs glycoprotéines et à la séparation des fonctions de liaison au récepteur et de fusion membranaire médiées par des protéines différentes [104]. En revanche, les virus non enveloppés icosaédriques, tels que les Adenoviridae, ont des contraintes structurelles à l'assemblage de particules, ce qui limite les modifications viables à des peptides courts ou au reciblage chimique de particules assemblées [105, 106] (**Fig.7**).

- **Ciblage de récepteur : Paramyxoviridae.**

Parmi les virus enveloppés, les Paramyxoviridae restent la plate-forme préférée pour le développement de nouvelles stratégies de ciblage parce que la liaison au récepteur et la fusion membranaire sont médiées par deux protéines différentes ; respectivement, la protéine d'attachement (l'hémagglutinine, l'hémagglutinine-neuraminidase ou une glycoprotéine) et la protéine de fusion. L'ajout de domaines de spécificité, tels que des anticorps à chaîne unique, à l'extrémité carboxyle de la protéine d'attachement, maintient la liaison aux récepteurs désignés. La fusion membranaire est obtenue par la protéine de fusion

non modifiée. Les particules recombinantes du virus de la rougeole qui expriment une hémagglutinine reciblée à la place de l'hémagglutinine standard, sont générées de manière fiable et passent de façon stable [107]. En outre, l'entrée par l'intermédiaire des récepteurs naturels, peut être ablatie par mutation de résidus protéiques spécifiques d'hémagglutinine qui sont nécessaires pour la liaison et / ou l'entrée [108].

- Ciblage de récepteur : Herpesviridae.

Le mécanisme d'entrée du virus de l'herpès simplex (HSV) est plus complexe que celui des Paramyxoviridae. L'HSV repose sur cinq protéines, la glycoprotéine C, la glycoprotéine B, la glycoprotéine D et la glycoprotéine dimère H-L, pour la liaison au récepteur et la fusion membranaire, ce qui peut se produire à la membrane plasmique ou dans des vésicules d'endocytose [109, 110]. La glycoprotéine D est responsable de la liaison avec trois récepteurs différents : la protéine HVEM (pour *Herpesvirus entry mediator*) ; la molécule d'adhésion cellulaire Nectine 1 ; et l'héparane sulfate 3-O-sulphotransférase modifié [109, 110] (**Fig.7**). En dépit de cette complexité, le reciblage de l'HSV a des points communs avec le virus de la rougeole. En effet, la glycoprotéine D peut être conçue pour exprimer des ligands, tels que l'Interleukine-13 (IL-13) [111] ou l'urokinase [112, 113] ou des anticorps à chaîne unique, contre l'HER2 (pour *human epidermal growth factor receptor 2*) [114] près de son extrémité amino-terminale. Ceci recible l'HSV vers des antigènes exprimés respectivement par les gliomes et les tumeurs du sein [100].

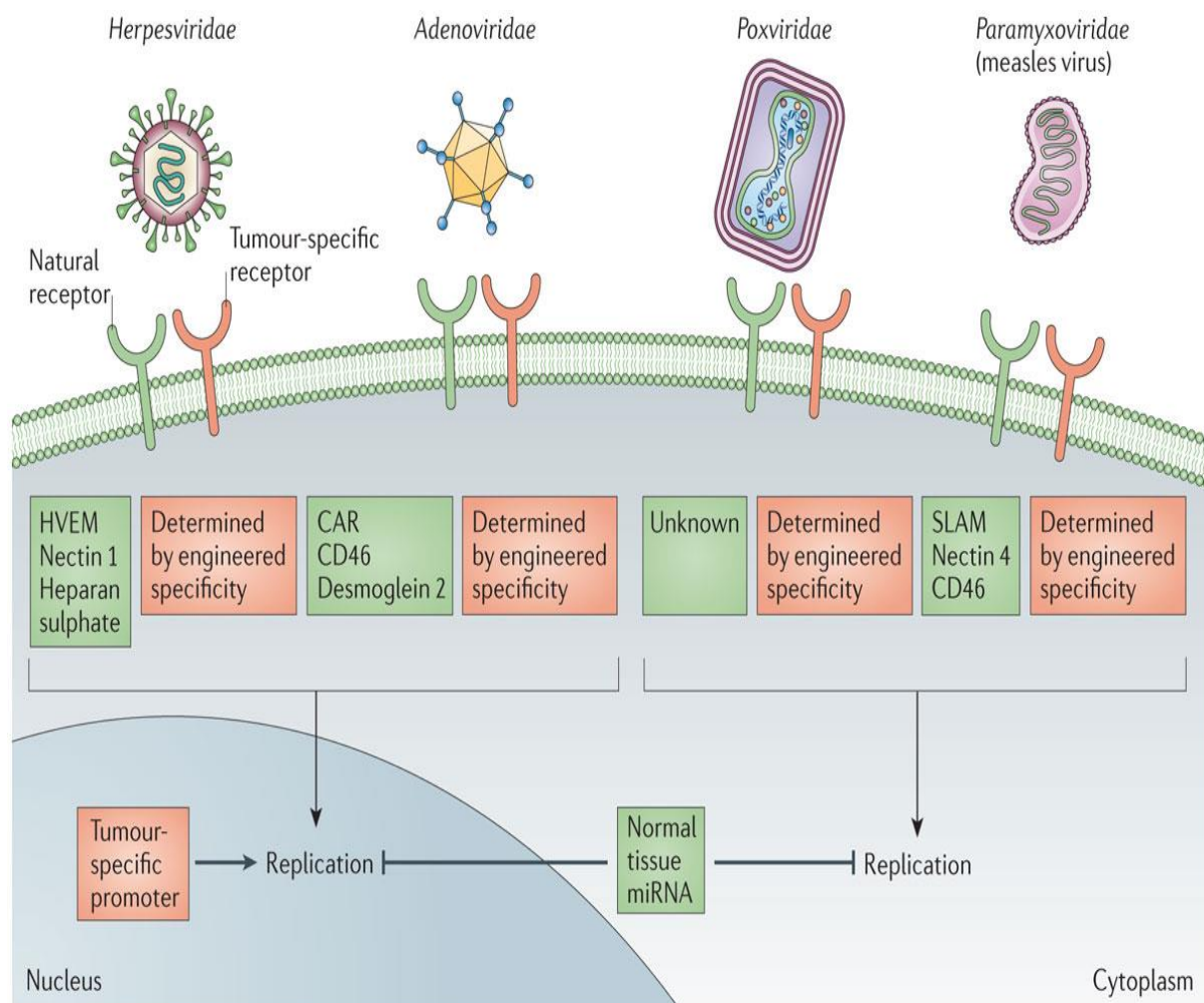
En outre, le tropisme au récepteur naturel peut être ablati par blocage stérique des interfaces de liaison au récepteur de la glycoprotéine D avec un anticorps à chaîne unique [114], ou en utilisant ce dernier pour remplacer la totalité du noyau

immunoglobuline de la glycoprotéine [115], le résultat étant le reciblage simultané du virus vers l'HER2 et le « déciblage » de ses récepteurs naturels.

La glycoprotéine C fonctionne avec son homologue B pendant la liaison cellulaire initiale et peut être utilisée pour recibler l'entrée à l'aide de petites délétions et de la jointure d'anticorps à chaîne unique. Bien que le mécanisme d'entrée de l'HSV soit plus complexe que celui du virus de la rougeole, ces deux virus peuvent être génétiquement modifiés pour l'entrée ciblée utilisant des stratégies similaires.

- Ciblage de récepteur : Adenoviridae

Le ciblage d'entrée de l'adénovirus est plus exigeant que celui des Paramyxoviridae ou des Herpesviridae en raison des contraintes de la structure icosaédrique de la particule. Néanmoins, de courts peptides hétérologues et des domaines de spécificité qui reconnaissent les antigènes associés aux tumeurs, ont été insérés dans la boucle HI et l'extrémité C-terminale de la protéine trimère de liaison au récepteur, située au niveau des sommets de la capside [106, 116, 117]. La boucle HI, en particulier, est souple et les peptides courts insérés ont des effets négatifs minimes sur la virulence du virus, même en combinaison avec des mutations qui « déciblent » les adénovirus de leurs récepteurs naturels [117].



Nature Reviews | Microbiology

CAR : Coxsackievirus and *adenovirus* receptor; HVEM : Herpesvirus entry mediator ; SLAM : signaling lymphocyte activation molecule = CD150.

Figure 7 | Principes du ciblage tumoral, illustrés pour quatre familles virales [100]

III.A.b. Ciblage de post-entrée.

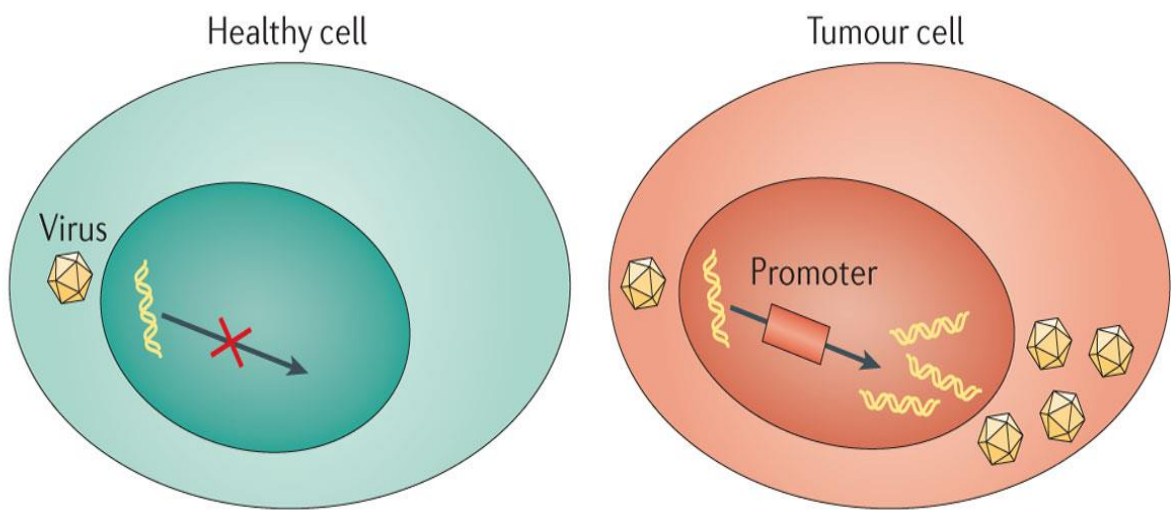
Les principes du ciblage de post-entrée sont :

- Le ciblage positif : qui promeut de manière sélective l'expression de gènes viraux ou de transgènes modifiés dans les cellules cibles en utilisant un contrôle transcriptionnel spécifique à la tumeur [118, 119].
- Le ciblage négatif : qui limite l'infection dans des cellules non-cibles en utilisant des microARNs (miARNs) spécifiques au tissu qui reconnaissent des séquences cibles qui ont été modifiées dans le génome du virus oncolytique (**Fig.8**).

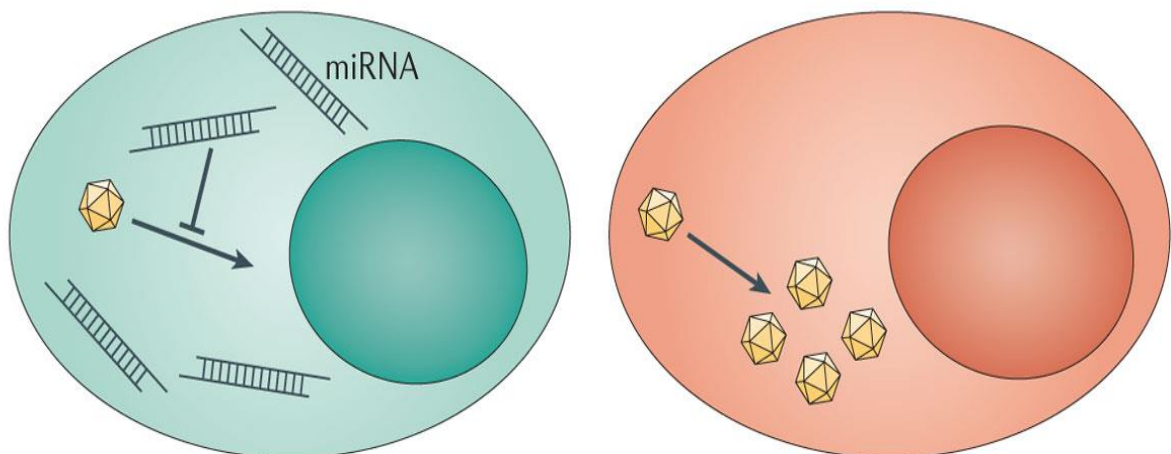
Ces stratégies sont complémentaires et sont appliquées, parfois en combinaison, à plusieurs familles de virus.

La tumorigénèse opère, en partie, grâce à des niveaux élevés de transcription aberrante de gènes qui ne sont pas exprimés dans le tissu normal. Le ciblage transcriptionnel positif contrôle l'expression des gènes viraux dont la dépendance aux promoteurs surexprimés spécifiques à la tumeur, a été déterminée [120] (**Fig.8a**). Par exemple, les cellules tumorales surexpriment fréquemment la famille BCL (pour *B cell lymphoma*), une famille de protéines anti-apoptotiques favorisant la survie cellulaire. Elles représentent donc une marque de transformation néoplasique. Le virus de la maladie de Newcastle (NDV) cible les cellules cancéreuses surexprimant la BCL-X_L (BCL-extralarge), parce que la surexpression de cette protéine empêche l'apoptose et permet ainsi le temps d'incubation nécessaire au virus pour se multiplier et former le syncytium requis pour la propagation virale [121].

a Positive targeting



b Negative targeting



Nature Reviews | Microbiology

Figure 8 | Ciblage de post-entrée [100]

À côté de la famille BCL, la voie de signalisation Ras, comme décrit auparavant, régule de nombreux aspects de la carcinogenèse, comprenant la résistance à la mort cellulaire et la prolifération [122-125]. Le réovirus et le virus de la vaccine montrent une sélectivité naturelle pour les cellules cancéreuses avec une voie de signalisation Ras suractivée. Dans les cellules normales, le réovirus est capable de pénétrer dans la cellule et commence à produire des ARNs viraux, ce qui active la voie PKR. Une fois activée, la voie PKR à son tour, inhibe la traduction des protéines virales, ce qui empêche la production des particules virales et arrête la propagation du virus [126]. Toutefois, les cellules cancéreuses, avec une voie Ras aberrante, ne lancent pas la voie PKR : les cellules cancéreuses deviennent permissives à l'infection virale et, finalement, à la lyse cellulaire [122]. Un Herpès simplex virus-1 (HSV-1) oncolytique atténué, dans lequel les gènes viraux codant pour la protéine ICP34.5 (pour *infected cell protein 34.5*) et la glycoprotéine US11 (pour *unique short 11*) sont supprimés ; conduit à la lyse préférentielle des cellules tumorales par rapport aux cellules normales [127, 128]. Cela se produit, en partie, parce que ces suppressions rendent l'HSV-1 incapable de bloquer la phosphorylation de la PKR, de sorte qu'il ne se reproduise que dans les cellules avec une signalisation PKR défectueuse [129]. Le virus de la vaccine, un membre de la famille des poxvirus, dépend de la signalisation Ras induite par le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pour la réplication virale [123]. Les poxvirus codent pour des ligands qui déclenchent la signalisation de l'EGFR, de sorte que les cellules cancéreuses surexprimant l'EGFR (ayant donc une signalisation Ras augmentée) soient plus permissives à l'infection par le virus de la vaccine.

Les cellules cancéreuses ont souvent des défauts du mécanisme antiviral basé sur la signalisation de l'IFN de type I, favorisant ainsi la réplication de différents virus, notamment, le virus de la vaccine [123], le NDV [121], le myxomavirus de lapins [130], les oreillons [131], l'alphavirus [131], et les variantes du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) [132].

Les IFNs de type I sont essentiels pour les réponses antivirales et anti-tumorales dans les cellules saines, non seulement parce qu'ils favorisent les réponses immunitaires éliminant le virus, mais aussi parce qu'ils réduisent la prolifération cellulaire et activent la protéine TP53 pro-apoptotique [133]. Plusieurs types de cancers inactivent cette voie, soit en réduisant l'expression de l'IFN de type I ou en limitant ses signaux via l'expression réduite des récepteurs ou l'altération de la signalisation d'aval. Ainsi, les virus oncolytiques voient leur spécificité augmenter pour les cellules et l'environnement tumoraux, dans lesquels les réponses de l'IFN de type I sont limitées ; alors qu'ils sont éliminés dans les cellules saines par des réponses médiées par l'IFN.

Les virus oncolytiques peuvent également être conçus pour tirer parti des voies de signalisation anormales dans les cellules cancéreuses en insérant des promoteurs qui sont plus actifs dans les cellules cancéreuses ou qui sont restreints à un tissu donné. Par exemple, l'adénovirus CV706, dans lequel l'E1A (pour *early region 1A* : une protéine adénovirale qui inhibe le cycle cellulaire) a été placée sous le contrôle du promoteur de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), est actuellement en cours d'évaluation chez des patients atteints du cancer de la prostate [134]. Ce virus ne produit pas l'E1A dans les cellules normales. Ces cellules subissent l'apoptose, limitant ainsi la prolifération virale dans les tissus sains. Cependant, dans les cellules cancéreuses de la prostate, le promoteur du

PSA est hautement actif et l'E1A est sélectivement exprimée, ce qui entraîne la prolifération de l'adénovirus aboutissant à la lyse cellulaire. D'une manière similaire, l'adénovirus oncolytique KH901 a été conçu pour exprimer l'E1A sous le contrôle du promoteur de la télomérase humaine transcriptase inverse (TERT), activé dans un grand nombre de cancers [135]. En plus, deux sites de liaison du facteur de transcription E2F1 (un régulateur du cycle cellulaire) ont été inclus dans le promoteur de la TERT pour restreindre la prolifération aux cellules en division active. Un autre exemple est l'adénovirus oncolytique CG0070, pour lequel la réplication est restreinte aux cellules déficientes en protéine du rétinoblastome (pRB) (une mutation commune dans le cancer) parce que l'expression de l'E1A a été placée sous le contrôle du promoteur de l'E2F1 [136]. Dans les cellules saines, la pRb inhibe l'E2F1, inhibant ainsi la transcription de l'E1A [137].

Aussi, les adénovirus ont été conçus pour se répliquer de manière sélective dans des environnements hypoxiques, tels que ceux trouvés à l'intérieur des tumeurs. Cela se fait en plaçant le gène E1A sous la régulation transcriptionnelle du facteur induit par l'hypoxie (HIF-1 α) ; cette stratégie a démontré son efficacité dans un modèle de xénogreffe murine de gliome [138].

Plusieurs adénovirus oncolytiques, y compris ONYX-015 et H101, ont été conçus avec une délétion dans le gène codant pour la protéine E1B, qui peut se lier à la protéine pro-apoptotique TP53 et l'inactiver [139, 140]. Ainsi, les cellules saines, qui sont infectées par ces virus, peuvent subir l'apoptose médiée par la TP53, tandis que les cellules cancéreuses, qui inactivent communément la TP53, restent sensibles à l'infection virale. En outre, ces adénovirus prolifèrent et lysent

préférentiellement les cellules cancéreuses déficientes en TP53 (une mutation présente dans près de 50% de tous les cancers) [83].

Le ciblage négatif de post-entrée constitue une stratégie alternative pour la régulation de la réplication virale, se basant sur l'insertion de séquences cibles de miARN (miRTS) dans les régions non traduites (UTRs) des transcriptions virales pour assurer une régulation post-transcriptionnelle négative dans les tissus non cibles (**Fig.8b**). Ces séquences se lient aux microARN (miARN) cellulaires et répriment la réplication virale. Parce que les cellules normales et cancéreuses présentent une expression différentielle des éléments apparentés au miARN ; la réplication d'un virus oncolytique modifié, ayant des miRTS, peut être bloquée dans les cellules normales où des miARN spécifiques sont exprimés. Cette stratégie a été conçue pour être utilisée dans le gliome, où il a été établi qu'elle était capable de limiter la réplication virale dans les neurones qui expriment de façon constitutive des niveaux élevés de miR-7 (un précurseur de miARN), tout en permettant la prolifération dans les cellules de gliome qui régulent fréquemment à la baisse la miR-7 [141].

Les ciblage positif et négatif de la réplication peuvent être combinés. Cela a notamment été réalisé pour créer un HSV oncolytique. D'une part, ce virus dépend du promoteur de l'apolipoprotéine E- α -1-antitrypsine (AAT) spécifique du foie pour l'expression de la glycoprotéine d'enveloppe H ; d'autre part, il est restreint dans le foie normal (contrairement aux tumeurs) par trois miARN exprimés de manière différentielle [142]. Cette combinaison de ciblage bloque efficacement la réplication de ce virus dans les tissus autres que les tumeurs hépatiques sans nécessiter la suppression des facteurs de virulence qui sont indispensables pour une efficacité oncolytique optimale.

III.B. Limitation des réponses immunitaires antivirales.

L'administration systémique des virus oncolytiques via le système vasculaire, leur donne accès à toutes les régions perfusées des tumeurs primaires et métastatiques. Cela en fait la voie d'administration préférée pour le traitement de la maladie métastatique. Cependant, la livraison systémique rend également le virus susceptible à l'inactivation par des anticorps préexistants dans le sang des patients ayant déjà été en contact avec le virus, via la contagion naturelle, la vaccination ou l'administration préalable d'un virus thérapeutique. Les réponses immunitaires antivirales préexistante et induite peuvent être pharmacologiquement tempérées afin de limiter la neutralisation des virus thérapeutiques [88, 89, 143-145]. En effet, plusieurs stratégies de conception virale ont été développées pour protéger les virus oncolytiques thérapeutiques des anticorps neutralisants préexistants en changeant les épitopes reconnus par les anticorps ou en les masquant physiquement. Des stratégies qui diffèrent par le type et l'ampleur des modifications appliquées aux différentes familles de virus, mais dont le résultat final est toujours un virus chimère avec un sérotype modifié qui n'est pas reconnu par les anticorps préexistants présents chez la population de patients visés (**Fig.9**).

III.B.a. Échange de sérotype.

La méthode la plus basique de blindage génétique est l'échange de sérotype, selon lequel un sérotype différent de la même espèce virale est intégré dans le noyau d'un virus donné, engendrant un virus chimère qui a le sérotype donneur mais le noyau original (**Fig.9a**). Cette stratégie requiert la disponibilité, pour un virus donné, de multiples sérotypes, qui ont généralement moins de 60% d'identité entre leurs glycoprotéines de surface exposées ou leurs protéines de capsid [146].

Par exemple, tous les épitopes neutralisants qui sont présents sur les particules du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) se trouvent dans la glycoprotéine VSV-G, par conséquent, la commutation de sérotype peut être accomplie en remplaçant simplement la séquence entière du gène de la glycoprotéine VSV-G avec celle d'un autre sérotype (**Fig.9a**). L'échange de sérotype pour l'adénovirus est plus compliqué parce que plusieurs protéines de capside exposées en surface, telles que les protéines de l'hexon ou celles du spicule fibreux, contiennent des épitopes neutralisants [147]. La protéine de l'hexon de la capside code sept régions hypervariables distinctes qui contribuent toutes à déterminer le sérotype du virus [148]. En modifiant les sept régions hypervariables, le sérotype de l'adénovirus humain (HAdV) 5, contre lequel la plupart de la population humaine a une immunité neutralisante, peut être substitué par un sérotype beaucoup plus rare : celui de l'HAdV-48 [149] (**Fig.9b**). Le remplacement du spicule fibreux de l'HAdV-5 par celui de l'HAdV-3 peut également engendrer un virus chimère moins immunogène, résistant à la neutralisation par un sérum de souris immunisées contre l'HAdV-5 pendant le transfert des gènes *in vivo* et *ex vivo* [150] (**Fig.9b**).

III.B.b. Nouveaux sérotypes.

Une variante de la stratégie d'échange de sérotype a été mise en œuvre pour les virus monotypiques, comme celui de la rougeole, qui n'ont qu'un seul sérotype. Les glycoprotéines du virus de la rougeole ont été remplacées par celle du virus de la maladie de Carré (CDV), qui est également un Morbillivirus, pour générer un virus infectieux qui ne soit pas neutralisé par des anticorps anti-virus de la rougeole [151] (**Fig.9c**).

III.B.c. Modifications chimiques.

Les stratégies de blindage peuvent être utilisées pour générer un répertoire de virus qui sont construits autour d'un noyau commun, mais qui ont des sérotypes différents et uniques. Un tel répertoire peut alors être utilisé pour des cycles séquentiels de thérapie qui maintiennent l'efficacité même si les patients développent une immunité contre les virus précédemment utilisés. Cette stratégie d'administration séquentielle améliore l'efficacité en élargissant la fenêtre thérapeutique de la virothérapie avec, en même temps, un maintien de stratégies communes de ciblage et d'armement [100].

Les modifications chimiques des particules virales aident à surmonter certains des problèmes qui sont associés au blindage génétique. Ces modifications comprennent notamment la « PEGylation » (conjugaison covalente avec le polyéthylène glycol) de l'enveloppe virale (VSV et adénovirus) et le revêtement en polymère (adénovirus) (**Fig.9d**) pour empêcher la liaison de l'anticorps et la neutralisation [152-154]. Le revêtement en polymère de l'adénovirus réduit le ciblage en recouvrant les protéines virales nécessaires à l'entrée dans la cellule, mais augmente en même temps le temps de circulation.

Des chercheurs ont également été en mesure de protéger les virus oncolytiques des anticorps en utilisant des transporteurs cellulaires, tels que les cellules souches mésenchymateuses. Ces transporteurs sont infectés ex vivo, puis transférés à l'hôte pour circuler vers les sites tumoraux [155, 156].

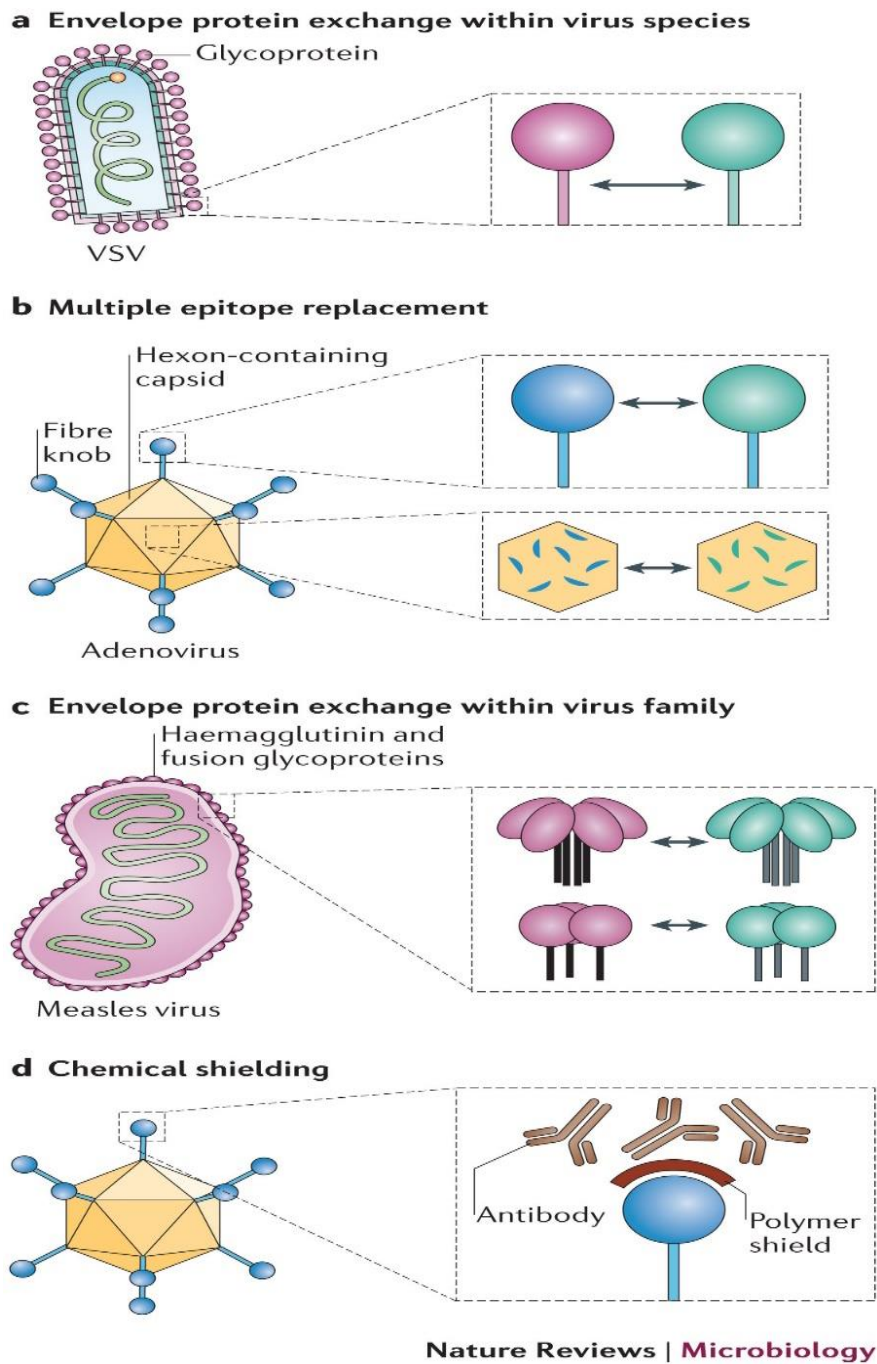


Figure 9 | Stratégies de blindage des vecteurs [100].

En plus des modifications apportées aux virus, des tentatives ont été faites pour supprimer le système immunitaire de l'hôte, en utilisant par exemple, un traitement néo-adjuvant à base de cyclophosphamide. Il a été démontré que cette stratégie peut améliorer l'efficacité dans un modèle de gliome traité par un HSV oncolytique [157].

III.C. Atténuation de la pathogénie virale.

Les virus oncolytiques sont des virus vivants qui peuvent potentiellement causer une toxicité aiguë et, dans certains cas, l'infection latente et la maladie chronique. Bien que l'activité oncolytique puisse être plus intense avec les virus natifs, le potentiel de pathogénie virale peut également être élevé, résultant en un rapport bénéfice-risque limité. Ce pouvoir pathogène éventuel dépend fortement du virus, de la présence de facteurs d'atténuation naturels ou conçus et de la réponse immunitaire de l'hôte. À ce jour, peu d'événements indésirables graves ont été rapportés dans les essais cliniques, mais le suivi des patients est souvent court ou incomplet [83].

La plupart des virus oncolytiques cliniquement pertinents utilisent des vecteurs atténués ou des variantes naturelles moins virulentes de virus particuliers pour éviter la toxicité aiguë et à long terme [83].

III.D. Armement viral.

Les virus oncolytiques doivent infecter et tuer les cellules tumorales pour atteindre l'efficacité escomptée. Cependant, en dépit de la réplication intratumorale, accéder à 100% des cellules tumorales et les infecter reste un défi clinique majeur pour les virus thérapeutiques. Par conséquent, l'efficacité thérapeutique des virus oncolytiques se doit d'être améliorée en utilisant des

stratégies d'armement viral qui induisent la mort cellulaire selon un « effet de voisinage » (*Bystander effect*) ; cela veut dire qu'une protéine exprimée par le virus oncolytique sensibilisera à la fois la cellule infectée et les cellules environnantes non infectées à des thérapies de combinaison ultérieures (chimio ou radiothérapie) ou à la destruction immunitaire (**Fig.10**).

III.D.a. Amélioration de l'activité lytique.

L'inclusion des «gènes suicide» (gènes qui rendent les cellules plus sensibles à l'apoptose ou à la thérapie avec d'autres médicaments) dans les virus oncolytiques peut améliorer leur capacité à tuer directement les cellules cancéreuses [158-160]. Par exemple, le ligand TRAIL (pour *TNF-related apoptosis-inducing ligand*) ou le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), qui sont des molécules pro-apoptotiques, ont été inclus dans des vecteurs viraux pour majorer la mort cellulaire et déclencher une réponse immunitaire [161, 162].

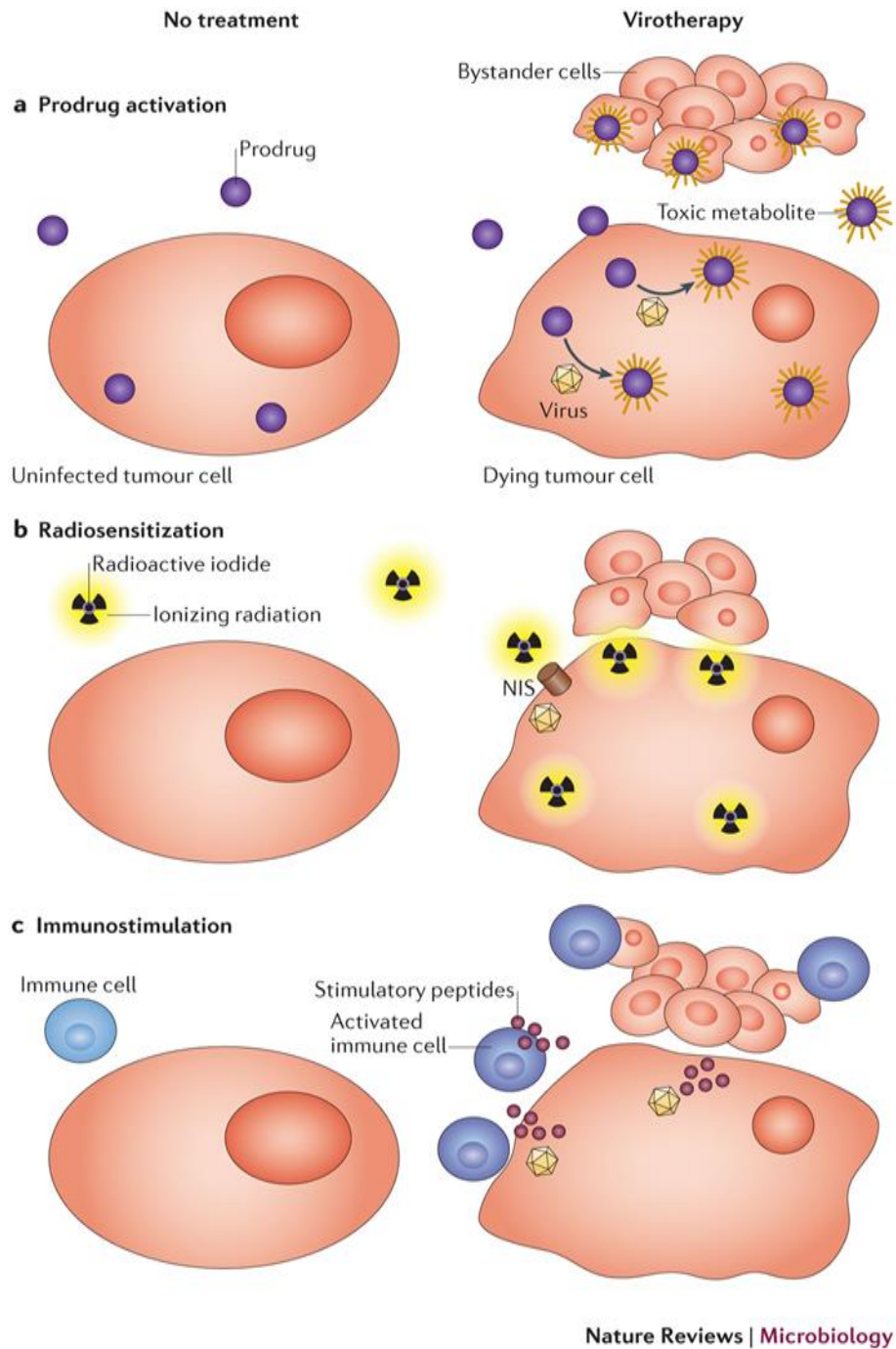


Figure 10 | Stratégies d'armement induisant la mort cellulaire selon le «Bystander effect» [100].

L'enrichissement des tumeurs par des promoteurs spécifiques au tissu afin d'exprimer préférentiellement les « gènes suicide » dans les cellules cancéreuses, a permis la limitation des effets secondaires et l'amélioration de l'efficacité thérapeutique des virus oncolytiques dans plusieurs modèles précliniques. Par exemple, l'adénovirus Ad-OC-HSV-TK, qui est en développement pour le traitement des tumeurs osseuses, code pour le gène de la thymidine kinase du virus de l'herpès simplex 1 (HSV-1 TK) sous la commande du promoteur de l'ostéocalcine [163]. L'HSV-1 TK convertit les analogues de la thymidine (tels que le ganciclovir) en monophosphates. Ces derniers s'incorporent dans l'ADN des cellules en réplication, entraînant l'arrêt de la synthèse de l'ADN et, finalement, la mort de la cellule [164]. Dans ce système, l'expression des TK est limitée aux cellules avec un promoteur actif de l'ostéocalcine, ce qui augmente leur sensibilité au traitement par le ganciclovir. Cependant, comme ce dernier peut bloquer la réplication virale, cette approche peut inhiber l'activité du virus oncolytique [165, 166].

Deux autres gènes suicides ont été testés : la cytosine désaminase bactérienne et la protéine de mort de l'adénovirus (ADP) [167, 168]. La cytosine désaminase bactérienne peut transformer la 5-fluorocytosine en 5-fluorouracile (5-FU), qui est cytotoxique. L'ADP est une glycoprotéine de membrane nucléaire qui est nécessaire, aux stades finaux de l'infection par adénovirus, pour la lyse cellulaire efficace et la libération de particules virales. Une activité lytique renforcée a été rapportée pour un adénovirus oncolytique auquel on a inséré le gène adp dans le locus adénoviral E3, conduisant à la surexpression de l'ADP [168].

L'objectif commun de ces stratégies est de réduire la toxicité systémique en donnant de faibles doses de médicaments chimiothérapeutiques peu toxiques qui

ne sont convertis en métabolites hautement toxiques que dans le microenvironnement de la tumeur (**Fig.10a**).

III.D.b. Amplification de l'immunité anti-tumorale.

Le processus de clairance tumorale par stimulation immunitaire est primordial pour l'activité antinéoplasique des virus oncolytiques. Ainsi, plusieurs stratégies ont été élaborées pour concevoir des virus oncolytiques capables de stimuler efficacement des réponses immunitaires anti-tumorales (**Fig.10c**). En effet, ces réponses immunitaires peuvent être augmentées par exemple, par l'expression virale de cytokines pro-inflammatoires et / ou des molécules de co-stimulation des cellules T. Cette stratégie a été bien décrite pour des virus tel que l'HSV-1, l'adénovirus ou le virus de la vaccine [83]. Les études de l'HSV-1 chez des souris ont démontré un rejet des tumeurs non-injectées du flanc controlatéral, lorsque le GM-CSF (pour *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*), une cytokine qui favorise l'accumulation et la maturation des cellules dendritiques, est intégrée dans le génome viral [127, 128]. Le GM-CSF améliore la présentation des antigènes tumoraux et stimule de robustes réponses des cellules T. Le GM-CSF a été inclus dans l'HSV-1 T-VEC [169], les adénovirus CG0070 et CGTG-102 [170], et le virus de la vaccine JX-594 [171].

Un adénovirus, qui exprime la protéine de choc thermique HSP70 dans les cellules cancéreuses, a été utilisé pour augmenter la présentation des antigènes tumoraux [172]. Cette HSP70 chaperonne les protéines en protéases qui renforcent la dégradation et la transformation protéique. Cette approche peut également jouer un rôle dans l'«*epitope spreading*» puisque les CPA prennent préférentiellement les peptides liés aux HSP70.

Pour les virus oncolytiques basés sur l'HSV-1, tels que T-VEC, des stratégies ont également été mises au point pour améliorer la réponse immunitaire par suppression de la protéine ICP47 (pour *infected cell protein 47*) de l'HSV-1. L'ICP47 bloque la fonction du transporteur associé au traitement de l'antigène (TAP) et empêche ainsi les cellules infectées de présenter l'antigène aux cellules T CD8 + [173].

Certains cancers, tels que le glioblastome (GMB), sont naturellement résistants à l'apoptose, même lorsqu'ils sont infectés par des virus, en raison de la dérégulation des voies apoptotiques. Cependant, un parvovirus oncolytique, l'H-1PV, a été capable de tuer les cellules du gliome en activant la voie immunogène de la mort cellulaire médiée par la cathepsine [174]. En outre, le parvovirus peut aussi induire une réponse immunitaire contre le GBM, potentiellement par un effet de voisinage impliquant une augmentation des cytokines inflammatoires (tels que IFN γ) et une libération des antigènes tumoraux [175, 176].

III.D.c. Radio-sensibilisation.

La fonction physiologique normale du symporteur humain sodium/iodure (NIS) est le transport des ions iodures dans les cellules, ce qui se produit principalement dans la thyroïde, mais aussi dans l'estomac, les glandes salivaires et les glandes mammaires [177, 178]. Lorsque le NIS est exprimé à partir du génome d'un virus oncolytique, les cellules infectées concentrent les iodures ou des isotopes similaires en intracellulaire. Pendant la virothérapie, les isotopes émetteurs γ , tels que ^{123}I et le pertechnétate, peuvent être administrés pour visualiser la réplication virale en utilisant la « Tomographie par émission monophotonique » (SPECT), tandis que les isotopes émetteurs β , tels que ^{131}I et ^{188}Re , peuvent être administrés pour induire spécifiquement l'empoisonnement

aux rayonnements dans le microenvironnement tumoral (**Fig.10b**), par analogie avec la radiothérapie clinique bien établie utilisée pour le cancer thyroïdien métastatique [100].

Le système transgénique basé sur le NIS a subi une phase de développement préclinique extensive dans de multiples familles de virus, et la radio-virothérapie a constamment réalisé la destruction synergique de la tumeur dans plusieurs modèles précliniques de néoplasies radiosensibles [179-181]. Le virus de la rougeole est particulièrement efficace pour l'imagerie médiée par le NIS et la radio-virothérapie. Les études précliniques de lymphome [182], du cancer de l'ovaire [183], du myélome [184] et du mésothéliome [185], en plus de nombreux autres modèles de maladies [181], ont utilisé l'expression du NIS et la tomодensitométrie SPECT (SPECT-CT) pour visualiser et quantifier la réplication du virus et améliorer la régression de la maladie en utilisant une combinaison radio-virothérapie. Des essais cliniques de phase I, utilisant un virus de la rougeole exprimant le NIS, ont été lancés pour le cancer de l'ovaire, le myélome, le mésothéliome et les cancers de la tête et du cou (identifiants dans ClinicalTrials.gov : NCT00408590, NCT00450814, NCT01503177 et NCT01846091, respectivement), en utilisant la SPECT-CT [100]. Les résultats de ces essais cliniques et l'utilisation continue des divers virus exprimant le NIS dans différents types de tumeurs informeront sur l'applicabilité de l'imagerie SPECT-CT et de la radio-virothérapie pour les essais futurs.

III.E. Amélioration de la biodisponibilité virale.

En plus des stratégies qui permettent d'éviter la neutralisation virale, comme décrit auparavant, un certain nombre d'études précliniques ont étudié d'autres méthodes pour améliorer la biodisponibilité du virus oncolytique. Par exemple, la

virothérapie oncolytique a été combinée avec des traitements vaso-actifs ou vaso-modérateurs comme l'histamine [186], la nitroglycérine [186], l'hyperthermie locale [187], le paclitaxel à faible dose [188], le bevacizumab [189] ou encore la bradykinine [89] pour améliorer la distribution virale.

La pénétrance virale peut également être améliorée par un traitement néo-adjuvant du microenvironnement de la tumeur avec des enzymes protéolytiques (hyaluronidase ou collagénase) qui peuvent briser la barrière constituée par la matrice extracellulaire (MEC) [190, 191]. Les virus oncolytiques ont également été modifiés pour exprimer des enzymes dégradant la MEC tels que la hyaluronidase, ce qui a augmenté la diffusion à la tumeur et l'activité thérapeutique dans un modèle de xénogreffe de mélanome [192].

En outre, les virus oncolytiques sont sélectionnés et / ou modifiés pour surmonter les obstacles physiques, tels que la pression interstitielle et l'environnement hypoxique et acide, présents dans les tumeurs ; par diffusion entre les cellules cancéreuses suite à l'induction de la fusion cellulaire. Ce processus protège le virus des restrictions physiques liées à la nécessité de la propagation extracellulaire et limite l'infection à l'espace intracellulaire [83].

IV. Virus oncolytiques : essais cliniques.

Il existe de nombreux virus oncolytiques en développement clinique (**Tableau IV**), dont la plupart sont dans des essais cliniques en phase initiale. Dans cette section, nous limitons la discussion détaillée à des virus qui sont actuellement en phase III de développement. À l'heure actuelle, les adénovirus et les virus de l'herpès ont été les plus largement évalués en clinique [83].

Tableau IV | Virus oncolytiques clés dans les essais cliniques [83].

Virus	Manufacturer	Modification	Number of clinical trials			Cancers
			Phase I	Phase II	Phase III	
Adenovirus						
Onyx-015	Onyx Pharmaceuticals	Type 2/5 chimaera, E1B deletion	6	6	0	Head and neck cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, gliomas, lung metastases, and liver metastases
H101	Shanghai Sunwaybio	E1B deletion, partial E3 deletion	1	2	1	Squamous cell carcinoma and head and neck cancer
DNX-2401	DNATrix	Δ24-RGD insertion	4	0	0	Glioblastoma, ovarian cancer
VCN-01	VCN Biosciences	PH20 hyaluronidase insertion	2	0	0	Pancreatic cancer
Colo-Ad1	PsiOxus Therapeutics	Chimeric Ad11/3 group B	1	2	0	Colon cancer, NSCLC, renal cancer, bladder cancer, and ovarian cancer
ProstAtak	Advantagene	TK insertion	4	1	1	Pancreatic cancer, lung cancer, breast cancer, mesothelioma, and prostate cancer
Oncos-102	Oncos Therapeutics	Δ24-RGD-GM-CSF insertion	1	0	0	Solid cancers
CG0070	Cold Genesys	GM-CSF and E3 deletion	1	1	1	Bladder cancer
Vaccinia virus						
Pexa-vac (JX-594)	Jennerex Biotherapeutics	GM-CSF insertion, TK disruption	7	6	0	Melanoma, liver cancer, colorectal cancer, breast cancer, and hepatocellular carcinoma
GL-ONC1	Genelux	TK disruption, haemagglutinin disruption, F14.5L disruption	4	1	0	Lung cancer, head and neck cancer, and mesothelioma
Herpesvirus						
T-VEC	Amgen	ICP34.5 deletion, US11 deletion, GM-CSF insertion	2	3	2	Melanoma, head and neck cancer, and pancreatic cancer
G207	Medigene	ICP34.5 deletion, UL39 disruption	3	0	0	Glioblastoma
HF10	Takara Bio	UL56 deletion, selected for single partial copy of UL52	2	1	0	Breast cancer, melanoma, and pancreatic cancer
SEPREHVIR (HSV1716)	Virttu Biologics	ICP34.5 deletion	5	1	0	Hepatocellular carcinoma, glioblastoma, mesothelioma, neuroblastoma
OrienX010	OrienGene Biotechnology	ICP34.5 deletion, ICP47 deletion, GM-CSF insertion	1	0	0	Glioblastoma
Reovirus						
Reolysin	Oncolytics Biotech	None	15	9	0	Glioma, sarcomas, colorectal cancer, NSCLC, ovarian cancer, melanoma, pancreatic cancer, multiple myeloma, head and neck cancer
Seneca Valley Virus						
SVV-001	Neotropix	None	3	1	0	Neuroendocrine-featured tumours, neuroblastoma, and lung cancer
Coxsackievirus						
Cavatak (CVA21)	Viralytics	None	3	1	0	Melanoma, breast cancer, and prostate cancer

GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RGD, Arg-Gly-Asp motif; TK, thymidine kinase; US11, unique short 11 glycoprotein.

IV.A. Virus de l'Herpès simplex (HSV).

L'HSV-1 est un membre de la famille des alpha herpès virus, incluant les espèces de la varicelle. C'est un virus à ADN double brin avec un grand génome (152 kb), dont lequel ~ 30 kb codent des gènes qui ne sont pas essentiels pour l'infection virale. Même si la réplication de l'HSV-1 se produit dans le noyau ; il ne provoque pas de mutagenèse insertionnelle. Ces propriétés font de lui un candidat intéressant pour le développement des virus oncolytiques. Toutefois, l'HSV-1 est un agent pathogène humain majeur qui provoque des lésions et des éruptions cutanées. De plus, il peut infecter les nerfs périphériques et entrer dans une phase de latence. Ce virus peut infecter de nombreux types de cellules, y compris les cellules épithéliales, les cellules immunitaires et les neurones qu'il pénètre grâce à des glycoprotéines de surface virale, au récepteur HVEM (pour *Herpesvirus entry mediator*) et aux nectines de surface (nectine 1 et nectine 2), respectivement.

Le Talimogene Laherparepvec (T-VEC) est le premier virus oncolytique à recevoir l'approbation de la FDA (pour *Food and Drug administration*) américaine en fin octobre 2015 [10]. Il est basé sur l'HSV-1.

Afin de réduire la pathogénèse tout en améliorant l'infectiosité sélective aux cellules tumorales, T-VEC contient des délétions du gène de la neurovirulence ICP34.5 et de l'inhibiteur de la présentation d'antigène ICP47 [127, 128]. Comme il a été déjà mentionné, l'ICP34.5 est critique pour le blocage de la réponse antivirale de l'hôte basée sur la voie IFN-PKR, et est donc requis pour l'infectiosité neuronale de l'HSV-1 [193]. Pour T-VEC, deux gènes de l'ICP34.5 sont supprimés, ce qui améliore la sélectivité aux cellules cancéreuses et empêche l'infection des neurones, réduisant ainsi de manière significative la pathogénèse

globale de l'HSV-1. La délétion de l'ICP47 entraîne la présentation des antigènes viraux par les cellules saines et cancéreuses, ce qui conduit à la maîtrise de l'infection dans les tissus sains et à la destruction immuno-médiée des cellules cancéreuses qui propagent de manière sélective l'HSV-1 oncolytique. La délétion de l'ICP47 induit également l'activation précoce du promoteur US11. Ce dernier bloque la phosphorylation de la PKR, empêchant ainsi les cellules cancéreuses d'entamer une apoptose abortive quand elles s'infectent [129]. En effet, l'expression de l'US11 tôt dans le cycle de l'infection virale augmente l'activité thérapeutique oncolytique. Enfin, le gène codant pour le GM-CSF a été introduit dans le génome viral à la place des gènes de l'ICP34.5 pour améliorer l'induction d'une immunité anti-tumorale.

Dans les études précliniques, T-VEC a démontré des effets lytiques puissants contre plusieurs lignées de cellules tumorales, notamment les cellules du mélanome et du cancer du pancréas [128]. T-VEC a été évalué dans des essais cliniques avancés pour les patients atteints de mélanome, du cancer du pancréas, et des tumeurs de la tête et du cou, et chez 14 patients atteints du cancer du sein dans un essai clinique de phase I [83].

Dans un essai clinique multi-institutionnel de phase II, les patients, atteints de mélanomes non résécables stade IIIC et IV, ont été traités avec une dose initiale de 10^6 pfu (unités sous forme de plaque) par ml de T-VEC administrée par injection intratumorale pour permettre la séroconversion, suivie 3 semaines plus tard par 10^8 pfu/ml toutes les 2 semaines jusqu'à une réponse clinique maximale, une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie [69, 128]. Dans cette étude, 50 participants ont été inscrits et un taux de réponse objective de 26% a été

signalé, avec, en général, une toxicité constitutionnelle de faible grade, comprenant la fièvre, la fatigue et des réactions aux sites d'injections locales [83].

T-VEC a ensuite été évalué dans un essai clinique prospectif randomisé de phase III chez 436 patients atteints de mélanomes inopérables stade IIIB, IIIC ou IV [194]. L'essai a atteint son point final primaire, avec un taux de réponse durable (défini comme une réponse objective commençant durant les 12 mois de traitement et persistant pour une durée d'au moins 6 mois) de 16,3% chez les patients ayant reçu T-VEC, comparativement à 2,1% chez les patients ayant reçu le GM-CSF (rapport de cotes = 8,9 ; $P < 0,0001$) [195]. Cela comprenait les réponses de toutes les lésions, injectées et non injectées [83].

Un taux de réponse objective de 26,4% a été signalé (comparativement à 5,7% pour les participants traités par le GM-CSF), dont 10,9% parvenant à une réponse complète. En outre, les patients, ayant reçu T-VEC, avaient une médiane de survie globale améliorée (23,3 mois contre 18,9 mois pour les patients traités par le GM-CSF), bien que la survie ne fût pas l'élément qui influençait l'étude [83]. Un effet particulièrement puissant a été observé chez les patients avec des tumeurs de stade III et IV M1a, ce qui suggère que T-VEC pourrait particulièrement convenir pour le traitement des patients à un stade précoce où la maladie viscérale ne s'est pas encore étendue [83]. Le traitement a été bien toléré, avec une majorité d'événements indésirables liés à la fièvre, les frissons, les nausées, la fatigue et aux réactions aux sites d'injections locales [83]. En se basant sur ces résultats, la FDA américaine a opté pour autoriser la commercialisation de T-VEC [10].

T-VEC est également étudié en combinaison avec des anticorps monoclonaux tels l'ipilimumab et le pembrolizumab chez les patients atteints de

mélanome. Ces combinaisons semblent être plus appropriées pour les patients avec des stades avancés et lourdement prétraités. Un essai clinique de phase Ib étudie la combinaison de T-VEC avec de l'ipilimumab, qui bloque l'antigène cytotoxique des lymphocytes T 4 (CTLA-4). Ce dernier est un inhibiteur des lymphocytes T. Les données préliminaires ont rapporté des taux de réponse de 50%, avec un taux de réponse complète de 22% [83]. Ces résultats sont en cours d'évaluation dans un essai clinique randomisé.

IV.B. Adénovirus.

L'adénovirus est un virus non enveloppé à ADN double brin avec un génome linéaire de ~ 35 Kb encapsulé par une capside icosaédrique avec un diamètre de virion qui varie entre 70 à 90 nm. Comme il a un grand génome, de longues séquences d'ADN peuvent y être incorporées, permettant ainsi de multiples modifications. Les adénovirus infectent couramment les humains et les animaux et peuvent être transmis par les aérosols et le contact direct ; ce qui fait que la majorité de la population est séropositive. Bien qu'asymptomatiques chez les hôtes immunocompétents, les infections adénovirales peuvent causer des maladies chez les nouveau-nés et les patients immunodéprimés. L'adénovirus pénètre dans la cellule en utilisant le récepteur Coxsackie adénovirus (CAR). Il parvient au noyau où il exprime des gènes adénoviraux (codant E1A et E1B), qui sont nécessaires à la propagation virale. Les protéines E1A et l'E1B ciblent spécifiquement le suppresseur de tumeur TP53 et la protéine associée au rétinoblastome (pRb), pour promouvoir l'entrée dans le cycle cellulaire. Cependant, dans les cellules saines, le ciblage des régulateurs du cycle cellulaire, la TP53 et la pRb, par les protéines E1A et E1B adénovirales, entraîne une apoptose abortive et la clairance du virus [196, 197]. La capacité d'atténuer

facilement la pathogénicité virale et d'encoder de grands transgènes étrangers rend l'adénovirus un vecteur attrayant pour le développement clinique.

Il existe 57 sérotypes d'adénovirus, qui sont classés en catégories A à G en fonction de leurs propriétés virales d'agglutination et de potentiel oncogène dans des modèles de rongeurs. Les adénovirus du groupe C sont non tumorigènes ; et les sérotypes 2 et 5 ont été particulièrement évalués en tant qu'agents oncolytiques potentiels. Les premiers résultats des essais cliniques, effectués dans la fin des années 1950 sur le cancer du col utérin, ont démontré une activité thérapeutique limitée pour les adénovirus vivants en réplication [83]. Ceci peut être expliqué, en partie, par l'expression limitée du CAR sur les cellules cancéreuses [198]. Dans un rapport récent, la contamination par un virus adéno-associé (AAV) d'une préparation d'adénovirus a abouti à l'accroissement de l'activité oncolytique adénovirale. Cela peut donc être une des stratégies d'amélioration de l'activité thérapeutique [199]. À ce jour, les essais cliniques ont montré que la virothérapie oncolytique, basée sur l'adénovirus, a un profil d'innocuité favorable [83].

Le génome adénoviral est relativement facile à modifier et les transgènes de moins de 10 kb peuvent être insérés sans perturber l'infection virale. Par conséquent, les adénovirus ont été conçus pour cibler des récepteurs de surface qui sont surexprimés sur les cellules cancéreuses. Ce concept est en cours d'évaluation clinique dans le cancer de l'ovaire, en utilisant un virus modifié : l'Ad5/3-Δ24 [200]. Parce que le cancer de l'ovaire a un motif d'expression variable du CAR, la capside du virus Ad5 / 3-Δ24 a été modifiée pour incorporer un motif RGD (Arg-Gly-Asp) dans la boucle HI du spicule fibreux de cette capside [201]. Cette modification permet l'entrée de la cellule à travers la liaison de l'adénovirus à d'autres récepteurs, y compris les intégrines αvβ3 et αVβ5 [202],

qui sont fortement exprimés sur les cellules du cancer de l'ovaire [203]. Le DNX-2401, un adénovirus avec ce motif RGD, est entré dans la phase I des essais cliniques sur le gliome.

Pour améliorer encore plus le ciblage des adénovirus, des mosaïques (sérotypes combinés) sont en cours de développement. L'adénovirus de sérotype 35 (Ad35) utilise préférentiellement la CD46 plutôt que le CAR pour l'entrée cellulaire [204]. L'expression de la CD46 empêche les cellules normales d'être reconnues par le complément et éliminées par la suite. Les cellules cancéreuses surexpriment la CD46 et renversent ainsi la reconnaissance. De ce fait, un adénovirus oncolytique mosaïque a été conçu avec un remplacement de la séquence de liaison au CAR de l'Ad5 par celle de la CD46 de l'Ad35 [205].

Un certain nombre d'adénovirus oncolytiques en développement clinique ont été conçus pour tirer parti des voies de signalisation aberrantes dans les cellules cancéreuses. Citons à titre d'exemple l'adénovirus avec une E1A commandée par l'antigène spécifique de la prostate (PSA) qui est évalué dans le cancer de prostate [134], les adénovirus conçus pour utiliser le promoteur du TERT et le promoteur de l'E2F1 pour réguler l'expression de l'E1A [135], et les adénovirus ONYX-015 et H101, qui ont une délétion dans la partie de l'E1B qui inactive la TP53 [206, 207].

Le virus ONYX-015 a été évalué dans plusieurs essais cliniques sur le cancer. Cependant, le développement clinique a été interrompu en 2003 à cause des réponses thérapeutiques limitées [208]. Cet agent peut faire l'objet d'un regain d'intérêt, étant donné l'amélioration de la compréhension des virus oncolytiques et la possibilité de combinaison avec d'autres agents anticancéreux.

H101 est un adénovirus dont l'E1B a été supprimée. Il a été approuvé pour le traitement du cancer du nasopharynx en Chine. H101 a été évalué dans un essai clinique randomisé de phase III chez 160 participants avec des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou ou de l'œsophage [66]. Les patients ont été randomisés à la chimiothérapie (le cisplatine et le 5-FU pour les patients n'ayant jamais fait de chimiothérapie, ou l'adriamycine et le 5-FU pour les patients qui avaient reçu une chimiothérapie de platine auparavant) avec ou sans l'addition du H101 (5×10^{11} à $1,5 \times 10^{12}$ particules virales par jour par injection intratumorale) pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines [83]. Un total de 123 participants ont terminé le traitement et ont été évaluables pour la réponse. Les patients qui ont été traités avec le cisplatine / 5-FU et le virus H101 ont eu un taux de réponse de 78,8%, comparativement à 39,6% seulement dans la cohorte ayant reçu le cisplatine / 5-FU. Les patients qui ont été traités avec l'adriamycine / 5-FU et le virus H101 et le groupe ayant reçu uniquement l'adriamycine / 5-FU ont eu un taux de réponse de 50%, mais leurs nombres de participants était faible ($n = 18$). Il y avait une différence significative dans le taux de réponse entre tous les patients qui ont reçu le virus H101 par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule. Les principaux effets indésirables signalés comprenaient la fièvre, des réactions au site d'injection et des symptômes pseudo-grippaux. En se basant sur ces résultats, l'organisme de réglementation chinois a approuvé H101 pour le traitement du carcinome du nasopharynx en combinaison avec la chimiothérapie [83].

IV.C. Virus de la vaccine.

Le virus de la vaccine (VV) est un membre de la famille des poxvirus qui a un grand génome d'ADN double brin (~ 190 kb). Étant donné qu'il se réplique entièrement dans le cytoplasme des cellules infectées, les préoccupations concernant la possibilité de la mutagenèse insertionnelle sont éliminées. Ce virus peut également infecter une large gamme de cellules, et a un tropisme pour les cellules tumorales [123]. Il pénètre dans les cellules hôtes par un processus d'endocytose à travers la membrane cellulaire. Ces caractéristiques font du VV un vecteur attractif pour le développement d'un virus oncolytique. En outre, les infections au VV sont relativement inoffensives chez les personnes immunocompétentes, toutefois, elles peuvent entraîner une maladie systémique chez les patients immunodéprimés. Ces infections induisent des réponses immunitaires cellulaires et humorales puissantes [209-211]. Le potentiel du VV à générer une immunité puissante a été bien démontré par l'utilisation d'une version atténuée du virus comme vaccin contre la variole, conduisant à l'éradication de la maladie [83].

Le VV a été atténué à la fois pour son utilisation dans la vaccination et comme agent oncolytique. La thymidine kinase virale (TK), le facteur de croissance de la vaccine (VGF), et la protéine liant l'interféron de type I (B18R) ont été spécifiquement modifiés pour accroître la sélectivité aux cellules cancéreuses et la lyse [212, 213]. Sur la base de l'importance de la réponse immunitaire qu'il induit et la capacité de son génome à accepter de grands transgènes (25 ko), le VV a été conçu pour exprimer des antigènes tumoraux, des molécules de co-stimulation des lymphocytes T, et des cytokines inflammatoires. L'expression d'antigènes tumoraux, précisément, l'antigène prostatique

spécifique (PSA), L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ou la mucine 1 (MUC1), par le VV entraîne la présentation de l'antigène tumoral dans le contexte d'une réponse antivirale puissante, générant ainsi une réponse immunitaire anti-tumorale amplifiée spécifique à l'antigène en question [213, 214].

En outre, l'expression par le VV de la molécule de co-stimulation B7-1 seule ou en combinaison avec les CD54 et les CD58 (la combinaison étant appelée TRICOM) fournit la signalisation de co-stimulation nécessaire aux lymphocytes T CD8 + anti-tumoraux avec une activité clinique dont le profil d'innocuité était acceptable dans les essais cliniques de phase précoce [212]. Les vecteurs de la vaccine codant pour des antigènes tumoraux et des molécules de co-stimulation ont été utilisés dans le développement clinique des vaccins systémiques, mais peu d'études ont porté sur l'utilisation de ces vecteurs comme agents oncolytiques [83].

Un virus de la vaccine codant pour la molécule de co-stimulation B7-1 des cellules T (rV-B7-1) a été testé dans des essais cliniques de phase I chez des patients avec des mélanomes avancés. Le virus était sûr. Les patients ont développé des réponses de cellules T spécifiques au mélanome, et 3 patients sur 12 présentaient des signes de régression de la tumeur, y compris une réponse complète [215]. Un VV codant pour TRICOM (rV-TRICOM) a également été évalué dans un essai clinique de phase I sur le mélanome avec un taux de réponse de 30,7% [216]. Dans ces études, les effets indésirables étaient généralement légers, comprenant des symptômes pseudo-grippaux et des réactions aux sites d'injection locale, avec plusieurs patients ayant développé un vitiligo auto-immun. Toutefois, le développement clinique a été mis en attente jusqu'à nouvel ordre [83].

Un VV codant pour le GM-CSF (JX-594) a également entamé des essais cliniques [77, 171, 217]. Dans une étude randomisée d'évaluation de dose, 30 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ont reçu une faible dose (10^8 pfu/ml ; n = 14) ou une forte dose (10^9 pfu/ml ; n = 16) d'injections intratumorales de 5 lésions ou moins aux jours 1, 15 et 29. Dans l'ensemble, un taux de réponse objective de 15%, y compris les réponses des lésions distantes non injectées, a été rapporté selon les critères RECIST modifiés (Critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides) et a été similaire pour les deux doses. La médiane de survie, cependant, était supérieure chez les patients qui ont reçu la dose élevée du virus (14,1 mois) par rapport aux patients traités par la faible dose (6,7 mois ; rapport de risque : 0,39 ; P = 0,02). Ces données ont été utilisées pour justifier un essai clinique de phase III [77].

IV.D. Virus Cocksackie.

Le virus Cocksackie est un entérovirus non enveloppé à ARN simple brin, qui fait partie de la famille des Picornaviridae. Ce virus se réplique dans le cytoplasme sans phase d'ADN, ce qui élimine la possibilité d'une mutagenèse insertionnelle au cours de l'infection. Il comprend deux sous-groupes, A et B, qui sont différenciés en fonction de leur pathogenèse dans des modèles murins. Le virus Cocksackie se distingue par plus de 23 sérotypes dans le groupe A, et six sérotypes distincts dans le groupe B. Les infections à Cocksackie sont généralement asymptomatiques, mais manifestent parfois des symptômes pseudo-grippaux. Le virus Cocksackie utilise le CD54 et le CD55 pour l'entrée cellulaire [218]. Le Cocksackie A21 (Cavatak; *Viralytics Ltd*) a un tropisme naturel pour les cellules cancéreuses parce que certaines de ces cellules, telles que celles du myélome

multiple, du mélanome et du cancer du sein, surexpriment le CD54 et / ou le CD55 [219].

En plus de la lyse directe des cellules tumorales, le virus Coxsackie amplifie la réponse immunitaire, notamment en favorisant la libération des DAMPs [220]. L'infection à Coxsackie favorise l'infiltration des cellules immunitaires effectrices, y compris les cellules NK et les cellules T CD8 +, et améliore la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques activées [220]. En outre, elle peut augmenter la libération d'IFN de type I, améliorant ainsi la réponse immunitaire anti-tumorale.

Les principaux avantages du virus Coxsackie, en tant qu'agent oncolytique, incluent le fait que le virus ne nécessite pas de manipulation génétique complexe pour la sécurité ou l'activité oncolytique, et que de fortes réponses immunitaires sont induites par l'infection. Un obstacle potentiel à son utilisation est que certaines personnes peuvent avoir déjà été immunisées par exposition préalable à des virus Coxsackie natifs. Cependant, les anticorps dirigés contre les différents sérotypes ne semblent pas faire de réactions croisées ; ainsi, le traitement par alternance des différents sérotypes peut empêcher la clairance virale prématurée. Les essais cliniques ont été entamés avec des résultats initiaux prometteurs, suggérant une activité thérapeutique contre le mélanome avec un profil d'innocuité acceptable [83] (**Tableau III**). Des études de combinaison entre un Coxsackie modifié nommé Cavatak et les inhibiteurs de point de contrôle de la cellule T contre le mélanome sont prévues.

IV.E. Virus de la maladie de Newcastle (NDV).

Le NDV est un paramyxovirus aviaire enveloppé à ARN double brin dont la taille varie entre 100 à 500 nm. Il infecte les cellules par fusion de la membrane plasmique ou par endocytose directe du virus. Il se réplique dans le cytoplasme, ce qui élimine la possibilité d'une mutagenèse insertionnelle au cours de l'infection. Cette dernière est asymptomatique chez les humains parce que le NDV est très sensible aux IFNs de type I [221], et ses protéines virales provoquent de puissantes réponses des IFNs de Type I [222]. Comme cela est le cas avec d'autres virus oncolytiques, la sensibilité du NDV aux IFNs de type I, lui confère une spécificité aux cellules cancéreuses [221]. La sensibilité à l'apoptose médiée par le NDV est aussi conférée par la surexpression de la BCL-X_L (pour *B cell lymphoma extralarge*) sur les cellules tumorales [223].

Le NDV induit l'apoptose des cellules cancéreuses et active directement le système immunitaire inné en augmentant la production de cytokines (IFNs de type I, CCL5 (pour *Chemokine (C-C motif) ligand 5*), IL-12 et GM-CSF) et en améliorant la présentation d'antigène [224]. L'hémagglutinine-neuraminidase, une protéine du NDV, peut agir comme un antigène puissant qui augmente les réponses cytolytiques des cellules T contre les cellules tumorales infectées [225]. Ainsi, l'apoptose des cellules cancéreuses, induite par le NDV, entraîne la transformation du microenvironnement tumoral immunosuppresseur en un environnement pro-inflammatoire qui soutient les réponses immunitaires anti-tumorales. À noter que même les faibles titres du NDV peuvent limiter la croissance de la tumeur, ce qui suggère que la production d'une réponse immunitaire anti-tumorale est un facteur clé dans l'activité thérapeutique de ce virus [226]. En outre, en dépit d'un génome relativement petit (~ 15 kb), le NDV

permet l'insertion de gènes étrangers. Ceux-ci peuvent être insérés dans les régions non codantes sans nécessiter la suppression de gènes viraux, comme le montre l'expression du GM-CSF [227]. L'administration locale, plutôt que la systémique, améliore les réponses anti-tumorales [228].

Bien que de nombreuses études précliniques aient suggéré que le NDV a une activité anti-tumorale contre une grande variété de cancers, le nombre d'essais cliniques en cours reste limité. Contrairement à de nombreux autres virus oncolytiques, la séroposativité contre le NDV est minime chez les humains. Cependant, la réponse immunitaire générée contre ce virus peut être puissante, ce qui a limité la dose maximale tolérée chez l'homme [229]. Ainsi, les schémas posologiques qui utilisent une faible dose initiale suivie par des doses plus élevées ont été recommandés pour les essais cliniques.

IV.F. Réovirus.

Les réovirus sont des virus non enveloppés à ARN double brin avec une capsidie icosaédrique et un noyau interne. La prolifération virale se produit dans le cytoplasme des cellules infectées. Dans les cellules saines, le réovirus commence la transcription en produisant des ARN viraux qui aident dans la réplication, mais qui activent aussi la voie PKR [126]. Toutefois, comme il a déjà été mentionné, cette voie est bloquée pour les cellules cancéreuses avec une voie Ras aberrante. Ainsi, le réovirus cible préférentiellement les cancers avec une voie de signalisation Ras suractivée [122]. Ce tropisme naturel a conduit à de nombreux essais cliniques contre une multitude de types de cancer, y compris les gliomes, le mélanome, le cancer de l'ovaire et le cancer colorectal [83].

Parce que la plupart des cellules saines sont résistantes à la réplication réovirale, la pathologie est généralement infra-clinique. Cependant, La population humaine est souvent exposée aux réovirus et 70 à 100% des participants à travers plusieurs essais étaient séropositifs pour leurs anticorps neutralisants [230, 231] ; compliquant ainsi leur utilisation comme potentiels virus oncolytiques.

IV.G. Virus de la rougeole.

Le virus de la rougeole est un paramyxovirus à ARN simple brin négatif, il mesure 150 nm de diamètre, et son génome (~ 15 kb) contient six gènes qui codent pour huit protéines. Ce virus utilise le récepteur SLAM (pour *signalling lymphocytic activation molecule*), qui est exprimé principalement par les lymphocytes, et / ou le CD46 pour pénétrer dans les cellules. Lors de l'entrée cellulaire, le virus de la rougeole reste dans le cytoplasme où il commence la réplication, la production des ARN viraux et des protéines de capsid. Il propage l'infection par fusion cellule-à-cellule, ce qui entraîne la formation d'agrégats multicellulaires et ultimement la mort cellulaire. Cependant, le virus de la rougeole provoque une maladie grave chez l'homme, nécessitant la vaccination généralisée pour sa prévention. Ceci limite donc l'utilisation du virus de type sauvage comme agent thérapeutique oncolytique. Les souches atténuées sont néanmoins plus sûres, notamment la souche Edmonston qui lyse préférentiellement les cellules cancéreuses et pénètre par le CD46 [232, 233].

Dans les années 1970, des études de cas ont documenté la régression spontanée de tumeurs associée à une rougeole coïncide, en particulier dans les hémopathies malignes [234-236]. Plus récemment, la souche Edmonston du virus de la rougeole a été évaluée dans plusieurs essais cliniques pour plusieurs types de tumeurs, y compris le GBM, le myélome multiple et le cancer de l'ovaire.

Comme c'est le cas pour d'autres virus oncolytiques, l'utilisation du virus de la rougeole peut être compliquée par des anticorps neutralisants préexistants, car de nombreux patients pourraient avoir été exposés ou vaccinés contre la rougeole ; ce qui peut entraîner la clairance rapide du virus. Des recherches cliniques approfondies sont nécessaires pour mieux définir l'activité thérapeutique des virus oncolytiques de la rougeole [83].

IV.H. Poliovirus.

Le poliovirus est un picornavirus non enveloppé à ARN simple brin et mesurant 30 nm de diamètre. Il pénètre dans les cellules par liaison au CD155 et se réplique dans le cytoplasme. Le poliovirus est hautement pathogène chez les humains, et il est responsable de la poliomyélite paralytique chez <1% des individus infectés par destruction des neurones moteurs de la corne antérieure. Il doit donc être atténué pour pouvoir être utilisé en tant que vecteur oncolytique. La souche atténuée Sabin a un tropisme particulier pour les cellules du gliome, lié probablement à la surexpression des CD155 sur les cellules tumorales [237].

Pour réduire sa neurovirulence, le poliovirus peut aussi être atténué par le remplacement de son IRES (pour *Internal ribosome entry site*) avec l'IRES du rhinovirus humain de type 2 (HRV2) apparenté ; cette construction a été appelée PVS-RIPO [238]. En outre, ce remplacement améliore la sélectivité du PVS-RIPO au GBM. L'IRES de l'HRV2 se lie aux protéines ILF3 (pour *Interleukin enhancer-binding factor 3*) et ILF2 (pour *Interleukin enhancer-binding factor 2*). Cette interaction bloque la réplication virale dans les cellules neuronales saines, mais ne se produit pas dans les cellules du gliome [239, 240]. Le succès préclinique du PVS-RIPO dans des modèles de GBM a conduit à des essais cliniques de phase I en cours de réalisation [83].

IV.I. Autres virus.

Un grand nombre d'autres virus oncolytiques ont été proposés pour le traitement du cancer. Cela comprend le Virus de la stomatite vésiculaire (les rhabdoviridae), le virus de la vallée Seneca [67], le parvovirus [241], et les rétrovirus [242]. Ces agents sont aux premiers stades de développement clinique et d'autres études cliniques sont nécessaires pour valider ces approches.

Partie III

Limites et perspectives

Il est clair que la virothérapie oncolytique est un moyen thérapeutique très prometteur. Son apport potentiel comme élément de l'arsenal thérapeutique anticancéreux représente une avancée conséquente. Cependant, la cancérologie clinique se doit de relever des défis particuliers pour le développement des virus oncolytiques comme une nouvelle classe de médicaments anticancéreux. Ces défis comprennent, d'une part, la nécessité de modèles pratiques d'essais cliniques avec des critères bien établis d'évaluation de réponse, en prenant en considération les données pharmacologiques. D'autre part, il faut envisager les questions de biosécurité, de réglementation non-traditionnelle, de fabrication et de commercialisation.

I. Modèles d'essais cliniques et évaluation des réponses.

Des données récentes ont suggéré que la cinétique des réponses immuno-médiées peut être beaucoup plus lente par rapport à des agents thérapeutiques qui tuent directement les cellules cancéreuses. L'activation du système immunitaire est une méthode indirecte de mise à mort des cellules tumorales, nécessitant, d'une part, l'amorçage et l'expansion des cellules immunitaires effectrices, plus particulièrement des cellules T cytotoxiques CD8 +, et d'autre part, du temps pour ces cellules afin de réaliser cette expansion, d'arriver aux sites de croissance tumorale, de détruire les cellules cancéreuses et de permettre la clairance inflammatoire de la tumeur nécrotique ; ce cheminement a été désigné par le terme « pseudo-progression ». Les essais cliniques doivent donc tenir compte de ces nouveaux points finaux non traditionnels vu l'émergence de ces réponses thérapeutiques retardées [243]. La pseudo-progression peut compliquer l'interprétation des résultats cliniques et devrait être considérée dans les futurs essais s'intéressant aux virus oncolytiques.

En outre, ces virus oncolytiques représentent un défi à l'égard de l'admissibilité du sujet, du dosage et de l'évaluation de la biodistribution lors de la conception des essais cliniques. Comme de nombreuses études cliniques ont utilisé l'administration locale du virus à des patients, les tumeurs doivent être accessibles pour l'injection. À ce jour, le dosage du virus a été typiquement basé sur la concentration maximale possible du virus, obtenue par les techniques actuelles de purification, ainsi que le volume de la tumeur tel qu'il a été déterminé avant chaque administration virale [83]. Cela peut être assez encombrant et peu d'études ont exploré de manière adéquate l'association entre la dose virale, la réponse thérapeutique et l'occurrence d'événements indésirables [77, 244, 245]. Néanmoins, du fait que les virus oncolytiques peuvent se répliquer dans les tissus tumoraux, même de petites doses peuvent entraîner une activité clinique importante à condition que le virus ne soit pas rapidement éliminé par le système immunitaire. Ceci a été observé dans des essais cliniques avec un poliovirus oncolytique, ainsi que T-VEC [195]. Enfin, des tests individuels pour apprécier la distribution virale sont nécessaires pour évaluer la pharmacodynamie du virus. Idéalement, cela devrait inclure des données sur la présence du virus dans les cellules cibles (par exemple, les cellules cancéreuses), le manque de répllication virale dans les cellules non-cibles, l'excrétion du virus dans les fluides corporels, la preuve d'une infection latente, la clairance virale ainsi que les réponses immunitaires humorales et cellulaires spécifiques aux virus et aux tumeurs. Bien que de nombreux essais aient fait des progrès, la façon de valider ces points importants n'est toujours pas standardisée [83].

Plusieurs stratégies pour l'évaluation clinique des virus oncolytiques *in vivo* ont été développées. Les méthodes les plus communes pour la détermination de l'absorption tissulaire, ont utilisé l'expression de colorants fluorescents, comme la protéine fluorescente verte (GFP) ou la luciférase, dans le vecteur viral pour quantifier la transcription virale dans les cellules infectées [246]. Toutefois, cette technique est difficile chez les patients car elle nécessite l'incorporation d'un transgène étranger avec des conséquences cliniques et l'éventualité d'une reconnaissance immunitaire, qui demeurent inconnues ; en plus des difficultés en matière d'imagerie de l'activité fluorescente à partir des couches tissulaires profondes. En revanche, le virus de la rougeole et le HSV-1 ont été modifiés pour exprimer d'autres protéines ou enzymes qui ne reposent pas sur la fluorescence pour la surveillance *in vivo*. Le virus de la rougeole a été conçu pour coder pour le domaine extracellulaire soluble de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) humain. Cela permet un suivi quantitatif de l'expression des gènes viraux par série de mesures du taux d'ACE dans le sang périphérique [183]. Une autre stratégie intéressante utilise un virus de la rougeole exprimant le NIS [247]. Comme décrit auparavant, le NIS concentre l'iode radioactif, qui peut être surveillé à l'aide de la SPECT ou de la tomographie par émission de positons (TEP). Un HSV-1, codant pour la thymidine kinase (TK) virale et un récepteur de la dopamine D2 muté, a été utilisé pour piéger des traceurs radioactifs pour le monitoring de la localisation du virus et de sa capacité de réplication [248]. Dans ce système, la TK virale phosphoryle le FIAU (pour *¹³¹I- labelled 2'- fluoro - 2' - deoxy - 1 -beta-d-arabinofuranosyl-5-iodo-uracil*) radioactif injecté, qui piège le signal radioactif à l'intérieur de la cellule [249]. Le récepteur de dopamine D2 muté agit d'une manière similaire par le piégeage d'un traceur radioactif qui peut être monitoré par TEP. En plus de l'imagerie, des biopsies tumorales peuvent être

effectuées, si la tumeur est accessible afin de déterminer les titres viraux dans les tissus cibles et non cibles. Les échantillons de biopsie tumorale peuvent fournir à la fois des données fonctionnelles, ainsi que des informations sur la cinétique et la propagation du virus oncolytique. La collection d'autres tissus du corps, y compris le sang, l'urine et la salive ; peut également fournir des indications sur la réplication virale et sera essentielle pour assurer la sécurité en déterminant la dynamique de diffusion des virus oncolytiques thérapeutiques.

II. Considérations pharmacologiques.

Les virus oncolytiques diffèrent des médicaments standards de plusieurs manières uniques. Ce sont des virus vivants et prolifèrent lors de l'administration clinique ; cela peut entraîner des doses efficaces variables. À l'heure actuelle, peu de données sont disponibles sur la corrélation entre la dose virale, d'une part, et le potentiel réplcatif in vivo ainsi que la réponse thérapeutique, d'autre part. D'autres enquêtes, relatives à la réplication virale et à la réponse clinique sur des modèles précliniques et dans les essais cliniques, seront importantes pour établir les lignes directrices d'un dosage sûr et efficace.

Les virus oncolytiques ne sont pas supprimés de la circulation par le métabolisme cellulaire ou la liaison à des protéines ; ils sont plutôt sujets aux réponses immunitaires antivirales. Plusieurs facteurs doivent donc être pris en considération à cet égard, y compris les anticorps neutralisants préexistants, les réponses spécifiques aux virus des cellules T à mémoire, le potentiel de désactivation de certains virus par liaison à l'hémagglutinine et la capacité innée de certains virus à échapper à la détection immunitaire. En outre, de nombreux microenvironnements tumoraux sont hautement immunosuppresseurs, ce qui peut limiter la réponse immunitaire de l'hôte. D'autres études, pour évaluer à la fois

l'immunité antivirale préexistante, et l'induction des réponses immunitaires post-thérapeutiques contre le vecteur viral et les antigènes associés aux tumeurs, seront importantes pour mieux comprendre la dynamique avec laquelle les virus oncolytiques sont éliminés ou contrôlés chez les patients atteints de cancer.

III. Considérations de biosécurité.

Les virus oncolytiques ont jusqu'ici été associés à un profil d'innocuité relativement acceptable dans de nombreux essais cliniques menés sur un large éventail de cancers. Néanmoins, le potentiel réplcatif de ces agents nécessite une attention aux questions de contrôle des infections, y compris les procédures d'entreposage sécuritaire, de préparation, de manipulation et d'administration du virus. Le véritable potentiel de l'infection dépend de la nature du virus, des comorbidités chez les patients, des contacts familiaux proches et des travailleurs de la santé qui peuvent être exposés au virus. En outre, de nombreux virus oncolytiques contiennent des éléments d'ADN recombinant ; ainsi, l'impact potentiel de ces segments de gènes et l'éventualité de leur recombinaison avec des virus de type sauvage dans l'environnement sont des préoccupations théoriques.

Bien qu'il n'y ait pas de normes universellement acceptées en ce qui concerne la prévention des risques bio-sécuritaires des virus oncolytiques, le plan de développement devrait inclure des politiques pour la manipulation et le stockage des vecteurs. Des recommandations pour les travailleurs de santé, en particulier les pharmaciens qui préparent l'agent et les médecins ou les infirmières qui l'administrent, devraient être établies. La plupart des agents peuvent être gérés en toute sécurité avec les précautions standards universelles, mais des matériaux éducatifs supplémentaires doivent être développés. Pour chaque virus, il devrait y avoir des instructions claires sur la façon de faire face aux déversements

accidentels, le nettoyage des chambres de traitement entre les visites des patients et des instructions sur les antidotes possibles en cas d'exposition accidentelle. Dans certains cas, les avertissements devraient être émis pour les patients et les travailleurs de santé pour éviter le contact avec l'agent. Par exemple, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes ne devraient pas être exposées au virus de la vaccine. Des plans pour la gestion du site d'administration du virus, doivent également être clairement définis pour les patients et les travailleurs de santé. En cas de contamination possible des bandages et pansements, un plan d'élimination adéquate dans les établissements de santé et à la maison devrait être élaboré.

Comme les virus oncolytiques sont de nouveaux agents ayant un potentiel de diffusion, de nombreux plans peuvent avoir besoin d'envisager des programmes de surveillance élargis. À l'heure actuelle on ne sait pas comment les organismes de réglementation vont gérer les questions de biosécurité, mais des programmes d'évaluation et d'atténuation du risque (REMS) peuvent être indiqués [83]. Malgré les préoccupations théoriques, il convient de noter qu'il n'y a eu aucun rapport de transmission domestique des virus oncolytiques dans la littérature à ce jour [83]. Il est également important de noter que de nombreux virus oncolytiques sont atténués et que les souches natives sont souvent omniprésentes dans l'environnement. Cependant, Il y a eu des cas isolés d'exposition des professionnels de santé lors de la manipulation des virus oncolytiques en laboratoire ou avant l'administration au patient. Ces cas ont été généralement peu nombreux et sans séquelles importantes, bien que certaines personnes ont eu besoin d'être traitées avec des agents antiviraux [83].

IV. Réglementation et commercialisation.

La nature vivante et répliquative des virus oncolytiques pose des questions uniques de réglementation et de fabrication. La plupart des virus se propagent dans des cultures de tissus, ce qui exige des méthodes pour la production de titres viraux élevés, des tests pour les pathogènes à adventices, et l'évaluation de la pureté du virus et du potentiel de répllication [83]. Ainsi, les procédures de sécurité en laboratoire lors de la fabrication et la conservation, la validation des produits, la pureté, et la qualité de la conception doivent être considérées. Pour certains virus, il a été difficile de générer les titres très élevés de lysats requis pour le dosage clinique, et cela peut être un défi pour la fabrication biotechnologique. Ces aspects ont été examinés en détail [250-252]. Les vaccins viraux ont fourni les modèles pour la fabrication et la réglementation de virus oncolytiques. La FDA américaine a publié un document guide intitulé “*Guidance for Industry: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products*” [83]. D'autres documents intéressants comprennent la “*European Directorate for the Quality of Medicines including Cell substrates for the production of vaccines for human use*” [83] and “*Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use*” [83]. Ces documents fournissent des recommandations pour les tests de contrôle de qualité de tous les matériaux et les cellules, utilisés dans la génération des virus oncolytiques. En outre, les intermédiaires et les lots viraux doivent être testés pour la contamination et l'efficacité. Toutefois, l'élimination des contaminants, notamment microbiens ou viraux, se révèle être plus difficile pour les virus oncolytiques que pour les protéines recombinantes, car les méthodes utilisées pour éliminer ces contaminants peuvent également cibler les virus oncolytiques [83]. La qualité de

la préparation du virus peut être vérifiée dans des cellules tests en combinaison avec un anticorps neutralisant spécifique au virus pour confirmer que l'effet est médié par lui. Cette approche a été adaptée à partir des méthodes utilisées pour tester les vaccins viraux humains. Cette infrastructure devrait fournir le cadre additionnel nécessaire pour la commercialisation généralisée des virus oncolytiques pour le traitement du cancer [83].

V. Perspectives.

La virothérapie oncolytique est une excitante discipline de plus en plus reconnue dans la recherche sur le cancer. Aujourd'hui, les chercheurs peuvent modifier les virus oncotropiques existants pour créer de nouveaux virus oncolytiques qui sont moins sensibles à la suppression immunitaire tout en ciblant plus spécifiquement des catégories particulières de cellules cancéreuses. De plus, ces virus oncolytiques modifiés peuvent être adaptés pour insérer et exprimer des gènes suppresseurs de cancer. En effet, les différentes preuves scientifiques et médicales entourant les virus oncolytiques convergent vers un point important : la virothérapie oncolytique apparaît comme une nouvelle modalité thérapeutique viable et ciblée pour les patients atteints de cancer. Pour la première fois, cette nouvelle stratégie est très prometteuse pour avoir un impact significatif sur la survie et la qualité de vie de ces patients.

Certains virus oncolytiques offrent une alternative thérapeutique : ils sont capables de détruire des cellules qui sont généralement résistantes à la chimiothérapie et / ou la radiothérapie classique. Beaucoup ont aussi des effets synergiques lorsqu'ils sont administrés en combinaison avec ces traitements conventionnels.

Conclusion

Avec le perfectionnement de la médecine, l'espérance de vie humaine s'allonge et les maladies comme le cancer se font de plus en plus nombreuses et représentent une part non négligeable de notre pratique quotidienne. Les techniques actuelles restent pour la plupart très invasives : chirurgies lourdes, chimiothérapie et radiothérapie, avec de nombreux effets secondaires, et ce pour des résultats peu probants.

L'apport thérapeutique potentiel des virus oncolytiques représente une avancée conséquente et surtout l'apport d'une nouvelle technologie moins invasive pour lutter contre ce fléau.

La démonstration d'une amélioration significative des réponses durables pour les patients atteints de mélanome qui ont été traités avec T-VEC a révolutionné le domaine de la virothérapie anticancéreuse ; et la flexibilité des techniques de recombinaison utilisées par le génie génétique permet l'exploration de stratégies conceptuelles nombreuses pour améliorer les virus oncolytiques, donnant lieu à des essais cliniques très prometteurs.

Cependant, le développement des virus oncolytiques comme agents thérapeutiques nécessite une attention particulière à établir des modèles d'essais cliniques appropriés prenant en considération les schémas posologiques, les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et répondant aux préoccupations, même théoriques, de biosécurité, ainsi qu' à élaborer de nouvelles réglementations et méthodes de fabrication et de stockage. De même, l'attention particulière à la sélection des patients sera nécessaire.

Toutefois, la virothérapie oncolytique a été associée à un rapport bénéfice-risque très favorable, et la poursuite du développement de cette nouvelle classe

thérapeutique est logiquement attendue, avec un intérêt particulier aux approches de combinaison.

L'utilité des virus ne s'arrête pas là, et avec leurs caractéristiques, de multiples utilisations sont envisageables contre d'autres maladies. Ils sont d'ailleurs déjà étudiés dans le cadre de nombreuses maladies notamment génétiques. La connaissance de leur mode de fonctionnement, et de celui des maladies, permet presque de tout envisager sur le papier. Le plus difficile reste la mise en pratique, devant tenir compte des multiples facettes des interactions virus-hôte.

Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Virothérapie oncolytique : arme anticancéreuse du futur.

Auteur : Saad Assila

Directeur : Pr Sakina El Hamzaoui

Mots clés : Virothérapie oncolytique, virus oncolytique, lyse tumorale, immunité anti-tumorale, radiosensibilisation.

Les virus ont été utilisés pour traiter le cancer depuis plus d'un siècle. Depuis l'utilisation des virus sauvages, jusqu'aux essais modernes avec des virus modifiés, la virothérapie oncolytique apparaît comme une thérapie prometteuse, favorisant les réponses anti-tumorales par un double mécanisme d'action associant destruction sélective des cellules cancéreuses et induction d'une immunité anti-tumorale systémique.

Une panoplie de virus équipés pour répondre aux besoins cliniques insatisfaits a été développée ; grâce à l'amélioration de l'administration systémique, à une spécificité supérieure à la tumeur et à une efficacité oncolytique accrue. Cependant, le corps humain, en se défendant contre l'infection, impose des obstacles à l'obtention de l'efficacité thérapeutique maximale des virus oncolytiques.

Aucune approche virothérapeutique n'est unique ni supérieure pour toutes les tumeurs. Toutefois, grâce aux connaissances croissantes des déterminants du tropisme viral, des gènes et des protéines modifiés dans les tissus tumoraux ; ainsi que des stratégies conceptuelles créatives utilisant des virus de diverses familles ; de nouveaux virus potentiellement efficaces dans des applications spécifiques, sont produits. Le plus notable est le T-VEC qui a été récemment approuvé par la FDA pour le mélanome avancé.

Les principaux défis actuels pour le développement des virus oncolytiques comme une nouvelle classe de médicaments anticancéreux comprennent la nécessité de modèles pratiques d'essais cliniques avec des critères bien établis d'évaluation de réponse, en prenant en considération les données pharmacologiques validées. En outre, il faut envisager les questions de biosécurité, de réglementation, de fabrication et de commercialisation non-traditionnelles.

En synergie avec les thérapies anticancéreuses approuvées et l'immunité anti-tumorale, ces nouveaux virus sont censés réaliser les promesses cliniques de la virothérapie oncolytique.

ABSTRACT

Title : Oncolytic virotherapy : anticancer weapon of the future.

Author : Saad Assila

Thesis supervisor : Pr Sakina El Hamzaoui

Keywords : oncolytic virotherapy, oncolytic virus, tumor lysis, anti-tumor immunity, radiosensibilisation.

Viruses have been used for cancer treatment for over a century. From the early clinical studies with various wild-type viruses, to the modern trials with engineered viruses, oncolytic virotherapy has emerged as a promising therapeutic, that promote anti-tumor responses through a dual mechanism of action that is dependent on selective tumor cell killing and the induction of systemic anti-tumor immunity.

The virotherapy field now has available a diverse collection of viruses that are equipped to address unmet clinical needs owing to improved systemic administration, greater tumor specificity and enhanced oncolytic efficacy. However, during the course of evolution, the human body has developed ways to overcome infection and this has imposed a significant barrier towards achieving maximum therapeutic efficacy of oncolytic viruses.

There is no single best virotherapy approach for all tumors. However, owing to our increasing knowledge of the determinants of virus tropism, and of the proteins and gene expression pathways that are altered in tumor tissues as well as the creative engineering strategies that use viruses from diverse families ; new viruses, that are likely to be highly efficacious in specific applications, are produced. The most notable is T-VEC that was recently approved by the Food and Drug Administration for advanced melanoma.

The current key challenges for the development of oncolytic viruses as a new class of anticancer drugs include the need for more practical clinical trial designs with well-established response assessment criteria, validated pharmacological data, biosafety issues and non-traditional regulatory, manufacturing and commercialization issues.

In synergy with approved anticancer therapies and antitumor immunity, these new viruses are expected to achieve the clinical promise of oncolytic virotherapy.

ملخص

العنوان: العلاج الفيروسي الحال للورم: السلاح المستقبلي المضاد للسرطان.

من طرف: سعد اعسيلة.

المشرف: سكينه الحمزاوي.

الكلمات الأساسية: علاج فيروسي حال للورم، فيروس حال للورم، تحليل الورم، مناعة مضادة للورم، التحسيس الاشعاعي.

لقد استخدمت الفيروسات لعلاج السرطان منذ أكثر من قرن. بدءا بأولى الدراسات السريرية التي استعملت فيروسات مختلفة من النوع البري، وصولا إلى التجارب الحديثة التي همت فيروسات معدلة جينيا، برز العلاج الفيروسي الحال للورم كعلاج واعد يشجع الاستجابات المضادة للورم من خلال آلية عمل مزدوجة تعتمد على القتل الانتقائي للخلايا السرطانية وعلى تحفيز مناعة نظامية مضادة للورم.

لقد وفر لنا مجال العلاج الفيروسي في الوقت الحاضر مجموعة متنوعة من الفيروسات المجهزة لتلبية الاحتياجات السريرية غير الملباة من خلال تحسين الحقن النظامي، وكذا قدر أكبر من دقة التوجيه نحو الورم بالإضافة إلى تعزيز فعالية تحليله. ومع ذلك، فإن جسم الإنسان، وخلال مسار تطوره، بلور سبلا للتغلب على التعفن مما فرض حاجزا كبيرا أمام تحقيق أقصى قدر من الكفاءة العلاجية للفيروسات الحالة للورم.

لم يؤثر نهج علاجي فيروسي لمداواة السرطانات كافة. ومع ذلك، ونظرا لمعارفنا المتزايدة عن محددات الانجذاب الفيروسي، وكذا البروتينات ومسارات التعبير الجيني المعدلة في الأنسجة السرطانية، بالإضافة لاستراتيجيات الهندسة الجينية الإبداعية التي تستخدم فيروسات من أسر متنوعة؛ يتم إنتاج فيروسات جديدة، من المحتمل أن تكون فعالة جدا في تطبيقات محددة. ومن بين أبرزها «تي-فيك» الذي تمت الموافقة عليه مؤخرا من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج سرطان الخلايا الصبغية المتقدم.

إن التحديات الرئيسية الحالية أمام تطوير الفيروسات الحالة للورم كطبقة جديدة من الأدوية المضادة للسرطان، تشمل من جهة، الحاجة إلى تصاميم عملية للتجارب السريرية لها معايير محددة لتقييم الاستجابة مع أخذ المعطيات الدوائية بعين الاعتبار، كما تهم من جهة أخرى قضايا السلامة البيولوجية، التنظيم، التصنيع والتسويق غير التقليديين.

بالتأزر مع العلاجات المضادة للسرطان الموافق عليها وكذا المناعة المضادة للورم، يتوقع أن تحقق هذه الفيروسات الجديدة الوعود السريرية للعلاج الفيروسي الحال للورم.

Références bibliographiques

- [1] Dock G. **THE INFLUENCE OF COMPLICATING DISEASES UPON LEUKAEMIA.*** *The American Journal of the Medical Sciences*. 1904;127(4):563-92.
- [2] Kelly E, Russell SJ. **History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2007;15(4):651-9.
- [3] Hammill AM, Conner J, Cripe TP. **Oncolytic virotherapy reaches adolescence.** *Pediatric Blood & Cancer*. 2010;55(7):1253-63.
- [4] Moore AE. **Inhibition of growth of five transplantable mouse tumors by the virus of Russian far east encephalitis.** *Cancer*. 1951;4(2):375-82.
- [5] Hsiung GD. **The impact of cell culture sensitivity on rapid viral diagnosis: a historical perspective.** *The Yale journal of biology and medicine*. 1989;62(2):79-88.
- [6] Anderson WF. **Human gene therapy.** *Nature*. 1998;392(6679 Suppl):25-30.
- [7] Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM. **Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant.** *Science (New York, NY)*. 1991;252(5007):854-6.
- [8] Smith ER, Chiocca EA. **Oncolytic viruses as novel anticancer agents: turning one scourge against another.** *Expert opinion on investigational drugs*. 2000;9(2):311-27.
- [9] Sze DY, Reid TR, Rose SC. **Oncolytic virotherapy.** *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2013;24(8):1115-22.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. **FDA approves first-of-its-kind product for the treatment of melanoma** 2015 [cited 2015 07 December]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469571.htm>.
- [11] Bourke MG, Salwa S, Harrington KJ, Kucharczyk MJ, Forde PF, de Kruijf M, et al. **The emerging role of viruses in the treatment of solid tumours.** *Cancer treatment reviews*. 2011;37(8):618-32.

- [12] Liu TC, Galanis E, Kirn D. **Clinical trial results with oncolytic virotherapy: a century of promise, a decade of progress.** *Nature clinical practice Oncology*. 2007;4(2):101-17.
- [13] Hanahan D, Weinberg RA. **The Hallmarks of Cancer.** *Cell*. 2000;100(1):57-70.
- [14] Hanahan D, Weinberg RA. **Hallmarks of cancer: the next generation.** *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- [15] Cheng N, Chytil A, Shyr Y, Joly A, Moses HL. **Transforming growth factor-beta signaling-deficient fibroblasts enhance hepatocyte growth factor signaling in mammary carcinoma cells to promote scattering and invasion.** *Molecular cancer research : MCR*. 2008;6(10):1521-33.
- [16] Cavallaro U, Christofori G. **Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer.** *Nature reviews Cancer*. 2004;4(2):118-32.
- [17] Davies MA, Samuels Y. **Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma.** *Oncogene*. 2010;29(41):5545-55.
- [18] Wertz IE, Dixit VM. **Regulation of death receptor signaling by the ubiquitin system.** *Cell death and differentiation*. 2010;17(1):14-24.
- [19] Cabrita MA, Christofori G. **Sprouty proteins, masterminds of receptor tyrosine kinase signaling.** *Angiogenesis*. 2008;11(1):53-62.
- [20] Mosesson Y, Mills GB, Yarden Y. **Derailed endocytosis: an emerging feature of cancer.** *Nature reviews Cancer*. 2008;8(11):835-50.
- [21] Burkhart DL, Sage J. **Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene.** *Nature reviews Cancer*. 2008;8(9):671-82.
- [22] Ghebranious N, Donehower LA. **Mouse models in tumor suppression.** *Oncogene*. 1998;17(25):3385-400.
- [23] Curto M, Cole BK, Lallemand D, Liu CH, McClatchey AI. **Contact-dependent inhibition of EGFR signaling by Nf2/Merlin.** *The Journal of cell biology*. 2007;177(5):893-903.

- [24] Adams JM, Cory S. **The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy.** *Oncogene*. 2007;26(9):1324-37.
- [25] Lowe SW, Cepero E, Evan G. **Intrinsic tumour suppression.** *Nature*. 2004;432(7015):307-15.
- [26] Evan G, Littlewood T. **A matter of life and cell death.** *Science (New York, NY)*. 1998;281(5381):1317-22.
- [27] Junttila MR, Evan GI. **p53--a Jack of all trades but master of none.** *Nature reviews Cancer*. 2009;9(11):821-9.
- [28] Levine B, Kroemer G. **Autophagy in the pathogenesis of disease.** *Cell*. 2008;132(1):27-42.
- [29] Mizushima N. **Autophagy: process and function.** *Genes & development*. 2007;21(22):2861-73.
- [30] White E, DiPaola RS. **The double-edged sword of autophagy modulation in cancer.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(17):5308-16.
- [31] Apel A, Zentgraf H, Buchler MW, Herr I. **Autophagy-A double-edged sword in oncology.** *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;125(5):991-5.
- [32] Amaravadi RK, Thompson CB. **The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(24):7271-9.
- [33] Galluzzi L, Kroemer G. **Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis.** *Cell*. 2008;135(7):1161-3.
- [34] Zong WX, Thompson CB. **Necrotic death as a cell fate.** *Genes & development*. 2006;20(1):1-15.
- [35] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. **Immunity, inflammation, and cancer.** *Cell*. 2010;140(6):883-99.
- [36] White E, Karp C, Strohecker AM, Guo Y, Mathew R. **Role of autophagy in suppression of inflammation and cancer.** *Current opinion in cell biology*. 2010;22(2):212-7.

- [37] Blasco MA. **Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond.** *Nature reviews Genetics*. 2005;6(8):611-22.
- [38] Shay JW, Wright WE. **Hayflick, his limit, and cellular ageing.** *Nature reviews Molecular cell biology*. 2000;1(1):72-6.
- [39] Hanahan D, Folkman J. **Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis.** *Cell*. 1996;86(3):353-64.
- [40] Baeriswyl V, Christofori G. **The angiogenic switch in carcinogenesis.** *Seminars in cancer biology*. 2009;19(5):329-37.
- [41] Bergers G, Benjamin LE. **Tumorigenesis and the angiogenic switch.** *Nature reviews Cancer*. 2003;3(6):401-10.
- [42] Nagy JA, Chang SH, Shih SC, Dvorak AM, Dvorak HF. **Heterogeneity of the tumor vasculature.** *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2010;36(3):321-31.
- [43] Raica M, Cimpean AM, Ribatti D. **Angiogenesis in pre-malignant conditions.** *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(11):1924-34.
- [44] Berx G, van Roy F. **Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer.** *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2009;1(6):a003129.
- [45] Talmadge JE, Fidler IJ. **AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective.** *Cancer research*. 2010;70(14):5649-69.
- [46] Klymkowsky MW, Savagner P. **Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher's conceptual friend and foe.** *The American journal of pathology*. 2009;174(5):1588-93.
- [47] Polyak K, Weinberg RA. **Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits.** *Nature reviews Cancer*. 2009;9(4):265-73.
- [48] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. **Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease.** *Cell*. 2009;139(5):871-90.

- [49] Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. **Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression.** *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2010;15(2):117-34.
- [50] Taube JH, Herschkowitz JI, Komurov K, Zhou AY, Gupta S, Yang J, et al. **Core epithelial-to-mesenchymal transition interactome gene-expression signature is associated with claudin-low and metaplastic breast cancer subtypes.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(35):15449-54.
- [51] Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. **E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer.** *Cancer metastasis reviews*. 2009;28(1-2):151-66.
- [52] McGowan PM, Kirstein JM, Chambers AF. **Micrometastatic disease and metastatic outgrowth: clinical issues and experimental approaches.** *Future oncology (London, England)*. 2009;5(7):1083-98.
- [53] Aguirre-Ghiso JA. **Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy.** *Nature reviews Cancer*. 2007;7(11):834-46.
- [54] Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. **Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism.** *Developmental cell*. 2010;18(6):884-901.
- [55] Qian BZ, Pollard JW. **Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis.** *Cell*. 2010;141(1):39-51.
- [56] Joyce JA, Pollard JW. **Microenvironmental regulation of metastasis.** *Nature reviews Cancer*. 2009;9(4):239-52.
- [57] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. **Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis.** *Nature*. 2007;449(7162):557-63.
- [58] Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. **Genomic instability--an evolving hallmark of cancer.** *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(3):220-8.

- [59] Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. **Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction.** *Cell*. 2009;136(5):823-37.
- [60] Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. **Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability.** *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-81.
- [61] Mesri Enrique A, Feitelson MA, Munger K. **Human Viral Oncogenesis: A Cancer Hallmarks Analysis.** *Cell Host & Microbe*.15(3):266-82.
- [62] Moore PS, Chang Y. **Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology.** *Nature reviews Cancer*. 2010;10(12):878-89.
- [63] zur Hausen H. **The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture).** *Angewandte Chemie (International ed in English)*. 2009;48(32):5798-808.
- [64] McFadden K, Luftig MA. **Interplay between DNA tumor viruses and the host DNA damage response.** *Current topics in microbiology and immunology*. 2013;371:229-57.
- [65] Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. **Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma.** *Nature reviews Cancer*. 2013;13(2):123-35.
- [66] Xia ZJ, Chang JH, Zhang L, Jiang WQ, Guan ZZ, Liu JW, et al. **[Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus].** *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer*. 2004;23(12):1666-70.
- [67] Rudin CM, Poirier JT, Senzer NN, Stephenson J, Jr., 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 : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(4):888-95.

- [68] Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, Nemunaitis M, Reid T, Daniels G, et al. **Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5763-71.
- [69] Kaufman HL, Kim DW, DeRaffele G, Mitcham J, Coffin RS, Kim-Schulze S. **Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma.** *Annals of surgical oncology*. 2010;17(3):718-30.
- [70] Freeman AI, Zakay-Rones Z, Gomori JM, Linetsky E, Rasooly L, Greenbaum E, et al. **Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2006;13(1):221-8.
- [71] Galanis E, Hartmann LC, Cliby WA, Long HJ, Peethambaram PP, Barrette BA, et al. **Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer.** *Cancer research*. 2010;70(3):875-82.
- [72] Nuesch JP, Lacroix J, Marchini A, Rommelaere J. **Molecular pathways: rodent parvoviruses--mechanisms of oncolysis and prospects for clinical cancer treatment.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(13):3516-23.
- [73] Vidal L, Pandha HS, Yap TA, White CL, Twigger K, Vile RG, et al. **A phase I study of intravenous oncolytic reovirus type 3 Dearing in patients with advanced cancer.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(21):7127-37.

- [74] Forsyth P, Roldan G, George D, Wallace C, Palmer CA, Morris D, et al. **A phase I trial of intratumoral administration of reovirus in patients with histologically confirmed recurrent malignant gliomas.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2008;16(3):627-32.
- [75] Park BH, Hwang T, Liu TC, Sze DY, Kim JS, Kwon HC, et al. **Use of a targeted oncolytic poxvirus, JX-594, in patients with refractory primary or metastatic liver cancer: a phase I trial.** *The Lancet Oncology*. 2008;9(6):533-42.
- [76] Hwang TH, Moon A, Burke J, Ribas A, Stephenson J, Breitbach CJ, et al. **A mechanistic proof-of-concept clinical trial with JX-594, a targeted multi-mechanistic oncolytic poxvirus, in patients with metastatic melanoma.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2011;19(10):1913-22.
- [77] Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbach CJ, Rose S, Bloomston M, et al. **Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer.** *Nature medicine*. 2013;19(3):329-36.
- [78] Perez OD, Logg CR, Hiraoka K, Diago O, Burnett R, Inagaki A, et al. **Design and selection of Toca 511 for clinical use: modified retroviral replicating vector with improved stability and gene expression.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2012;20(9):1689-98.
- [79] Willmon CL, Saloura V, Fridlender ZG, Wongthida P, Diaz RM, Thompson J, et al. **Expression of IFN-beta enhances both efficacy and safety of oncolytic vesicular stomatitis virus for therapy of mesothelioma.** *Cancer research*. 2009;69(19):7713-20.
- [80] Jenks N, Myers R, Greiner SM, Thompson J, Mader EK, Greenslade A, et al. **Safety studies on intrahepatic or intratumoral injection of oncolytic vesicular stomatitis virus expressing interferon-beta in rodents and nonhuman primates.** *Human gene therapy*. 2010;21(4):451-62.

- [81] Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. **Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs.** *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(9):642-62.
- [82] Alvarez-Breckenridge C, Kaur B, Chiocca EA. **Pharmacologic and chemical adjuvants in tumor virotherapy.** *Chemical reviews.* 2009;109(7):3125-40.
- [83] Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. **Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs.** *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(9):642-62.
- [84] Elde NC, Child SJ, Geballe AP, Malik HS. **Protein kinase R reveals an evolutionary model for defeating viral mimicry.** *Nature.* 2009;457(7228):485-9.
- [85] Clemens MJ. **Targets and mechanisms for the regulation of translation in malignant transformation.** *Oncogene.* 2004;23(18):3180-8.
- [86] Karre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. **Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy.** *Nature.* 1986;319(6055):675-8.
- [87] Ljunggren HG, Karre K. **Host resistance directed selectively against H-2-deficient lymphoma variants. Analysis of the mechanism.** *The Journal of experimental medicine.* 1985;162(6):1745-59.
- [88] Wakimoto H, Ikeda K, Abe T, Ichikawa T, Hochberg FH, Ezekowitz RA, et al. **The complement response against an oncolytic virus is species-specific in its activation pathways.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2002;5(3):275-82.
- [89] Ikeda K, Ichikawa T, Wakimoto H, Silver JS, Deisboeck TS, Finkelstein D, et al. **Oncolytic virus therapy of multiple tumors in the brain requires suppression of innate and elicited antiviral responses.** *Nature medicine.* 1999;5(8):881-7.

- [90] Alvarez-Breckenridge CA, Yu J, Price R, Wojton J, Pradarelli J, Mao H, et al. **NK cells impede glioblastoma virotherapy through NKp30 and NKp46 natural cytotoxicity receptors.** *Nature medicine*. 2012;18(12):1827-34.
- [91] Di Paolo NC, Miao EA, Iwakura Y, Murali-Krishna K, Aderem A, Flavell RA, et al. **Virus binding to a plasma membrane receptor triggers interleukin-1 alpha-mediated proinflammatory macrophage response in vivo.** *Immunity*. 2009;31(1):110-21.
- [92] Bridle BW, Stephenson KB, Boudreau JE, Koshy S, Kazdhan N, Pullenayegum E, et al. **Potentiating cancer immunotherapy using an oncolytic virus.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2010;18(8):1430-9.
- [93] Prestwich RJ, Errington F, Diaz RM, Pandha HS, Harrington KJ, Melcher AA, et al. **The case of oncolytic viruses versus the immune system: waiting on the judgment of Solomon.** *Human gene therapy*. 2009;20(10):1119-32.
- [94] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. **Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma.** *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2189-99.
- [95] Schietinger A, Philip M, Liu RB, Schreiber K, Schreiber H. **Bystander killing of cancer requires the cooperation of CD4(+) and CD8(+) T cells during the effector phase.** *The Journal of experimental medicine*. 2010;207(11):2469-77.
- [96] Nguyen A, Ho L, Wan Y. **Chemotherapy and Oncolytic Virotherapy: Advanced Tactics in the War against Cancer.** *Frontiers in oncology*. 2014;4:145.
- [97] Mok W, Boucher Y, Jain RK. **Matrix metalloproteinases-1 and -8 improve the distribution and efficacy of an oncolytic virus.** *Cancer research*. 2007;67(22):10664-8.
- [98] Shen BH, Hermiston TW. **Effect of hypoxia on Ad5 infection, transgene expression and replication.** *Gene therapy*. 2005;12(11):902-10.

- [99] Lopez MV, Viale DL, Cafferata EG, Bravo AI, Carbone C, Gould D, et al. **Tumor associated stromal cells play a critical role on the outcome of the oncolytic efficacy of conditionally replicative adenoviruses.** *PloS one*. 2009;4(4):e5119.
- [100] Miest TS, Cattaneo R. **New viruses for cancer therapy: meeting clinical needs.** *Nature reviews Microbiology*. 2014;12(1):23-34.
- [101] Naik S, Russell SJ. **Engineering oncolytic viruses to exploit tumor specific defects in innate immune signaling pathways.** *Expert opinion on biological therapy*. 2009;9(9):1163-76.
- [102] Haralambieva I, Iankov I, Hasegawa K, Harvey M, Russell SJ, Peng KW. **Engineering oncolytic measles virus to circumvent the intracellular innate immune response.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2007;15(3):588-97.
- [103] Verheije MH, Rottier PJM. **Retargeting of Viruses to Generate Oncolytic Agents.** *Advances in Virology*. 2012;2012:15.
- [104] Navaratnarajah CK, Miest TS, Carfi A, Cattaneo R. **Targeted entry of enveloped viruses: measles and herpes simplex virus 1.** *Current opinion in virology*. 2012;2(1):43-9.
- [105] Khare R, Chen CY, Weaver EA, Barry MA. **Advances and future challenges in adenoviral vector pharmacology and targeting.** *Current gene therapy*. 2011;11(4):241-58.
- [106] Coughlan L, Alba R, Parker AL, Bradshaw AC, McNeish IA, Nicklin SA, et al. **Tropism-modification strategies for targeted gene delivery using adenoviral vectors.** *Viruses*. 2010;2(10):2290-355.
- [107] Schneider U, Bullough F, Vongpunsawad S, Russell SJ, Cattaneo R. **Recombinant measles viruses efficiently entering cells through targeted receptors.** *Journal of virology*. 2000;74(21):9928-36.
- [108] Vongpunsawad S, Oezgun N, Braun W, Cattaneo R. **Selectively receptor-blind measles viruses: Identification of residues necessary for SLAM- or CD46-induced fusion and their localization on a new hemagglutinin structural model.** *Journal of virology*. 2004;78(1):302-13.

- [109] Connolly SA, Jackson JO, Jardetzky TS, Longnecker R. **Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery.** *Nature reviews Microbiology*. 2011;9(5):369-81.
- [110] Campadelli-Fiume G, Menotti L, Avitabile E, Gianni T. **Viral and cellular contributions to herpes simplex virus entry into the cell.** *Current opinion in virology*. 2012;2(1):28-36.
- [111] Zhou G, Ye GJ, Debinski W, Roizman B. **Engineered herpes simplex virus 1 is dependent on IL13Ralpha 2 receptor for cell entry and independent of glycoprotein D receptor interaction.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(23):15124-9.
- [112] Kamiyama H, Zhou G, Roizman B. **Herpes simplex virus 1 recombinant virions exhibiting the amino terminal fragment of urokinase-type plasminogen activator can enter cells via the cognate receptor.** *Gene therapy*. 2006;13(7):621-9.
- [113] Zhou G, Roizman B. **Separation of receptor-binding and profusogenic domains of glycoprotein D of herpes simplex virus 1 into distinct interacting proteins.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(10):4142-6.
- [114] Menotti L, Cerretani A, Hengel H, Campadelli-Fiume G. **Construction of a fully retargeted herpes simplex virus 1 recombinant capable of entering cells solely via human epidermal growth factor receptor 2.** *Journal of virology*. 2008;82(20):10153-61.
- [115] Menotti L, Nicoletti G, Gatta V, Croci S, Landuzzi L, De Giovanni C, et al. **Inhibition of human tumor growth in mice by an oncolytic herpes simplex virus designed to target solely HER-2-positive cells.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(22):9039-44.
- [116] MacLeod SH, Elgadi MM, Bossi G, Sankar U, Pisio A, Agopsowicz K, et al. **HER3 targeting of adenovirus by fiber modification increases infection of breast cancer cells in vitro, but not following intratumoral injection in mice.** *Cancer gene therapy*. 2012;19(12):888-98.

- [117] Coughlan L, Vallath S, Gros A, Gimenez-Alejandro M, Van Rooijen N, Thomas GJ, et al. **Combined fiber modifications both to target alpha(v)beta(6) and detarget the coxsackievirus-adenovirus receptor improve virus toxicity profiles in vivo but fail to improve antitumoral efficacy relative to adenovirus serotype 5.** *Human gene therapy*. 2012;23(9):960-79.
- [118] Chung RY, Saeki Y, Chiocca EA. **B-myb promoter retargeting of herpes simplex virus gamma34.5 gene-mediated virulence toward tumor and cycling cells.** *Journal of virology*. 1999;73(9):7556-64.
- [119] Kambara H, Okano H, Chiocca EA, Saeki Y. **An oncolytic HSV-1 mutant expressing ICP34.5 under control of a nestin promoter increases survival of animals even when symptomatic from a brain tumor.** *Cancer research*. 2005;65(7):2832-9.
- [120] Foka P, Pourchet A, Hernandez-Alcoceba R, Doumba PP, Pissas G, Kouvatsis V, et al. **Novel tumour-specific promoters for transcriptional targeting of hepatocellular carcinoma by herpes simplex virus vectors.** *The journal of gene medicine*. 2010;12(12):956-67.
- [121] Wilden H, Fournier P, Zawatzky R, Schirmacher V. **Expression of RIG-I, IRF3, IFN-beta and IRF7 determines resistance or susceptibility of cells to infection by Newcastle Disease Virus.** *International journal of oncology*. 2009;34(4):971-82.
- [122] Strong JE, Coffey MC, Tang D, Sabinin P, Lee PW. **The molecular basis of viral oncolysis: usurpation of the Ras signaling pathway by reovirus.** *The EMBO journal*. 1998;17(12):3351-62.
- [123] Parato KA, Breitbach CJ, Le Boeuf F, Wang J, Storbeck C, Ilkow C, et al. **The oncolytic poxvirus JX-594 selectively replicates in and destroys cancer cells driven by genetic pathways commonly activated in cancers.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2012;20(4):749-58.
- [124] Farassati F, Yang AD, Lee PW. **Oncogenes in Ras signalling pathway dictate host-cell permissiveness to herpes simplex virus 1.** *Nature cell biology*. 2001;3(8):745-50.

- [125] Cuddington BP, Mossman KL. **Permissiveness of human cancer cells to oncolytic bovine herpesvirus 1 is mediated in part by KRAS activity.** *Journal of virology*. 2014;88(12):6885-95.
- [126] Bischoff JR, Samuel CE. **Mechanism of interferon action. Activation of the human P1/eIF-2 alpha protein kinase by individual reovirus s-class mRNAs: s1 mRNA is a potent activator relative to s4 mRNA.** *Virology*. 1989;172(1):106-15.
- [127] Liu BL, Robinson M, Han ZQ, Branston RH, English C, Reay P, et al. **ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties.** *Gene therapy*. 2003;10(4):292-303.
- [128] Toda M, Martuza RL, Rabkin SD. **Tumor growth inhibition by intratumoral inoculation of defective herpes simplex virus vectors expressing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2000;2(4):324-9.
- [129] Poppers J, Mulvey M, Khoo D, Mohr I. **Inhibition of PKR activation by the proline-rich RNA binding domain of the herpes simplex virus type 1 Us11 protein.** *Journal of virology*. 2000;74(23):11215-21.
- [130] Bell JC, Lichty B, Stojdl D. **Getting oncolytic virus therapies off the ground.** *Cancer cell*. 2003;4(1):7-11.
- [131] Vaha-Koskela MJ, Heikkila JE, Hinkkanen AE. **Oncolytic viruses in cancer therapy.** *Cancer letters*. 2007;254(2):178-216.
- [132] Stojdl DF, Lichty B, Knowles S, Marius R, Atkins H, Sonenberg N, et al. **Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus.** *Nature medicine*. 2000;6(7):821-5.
- [133] Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, Stoiber D, Negishi H, Kikuchi H, et al. **Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence.** *Nature*. 2003;424(6948):516-23.

- [134] DeWeese TL, van der Poel H, Li S, Mikhak B, Drew R, Goemann M, et al. **A phase I trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy.** *Cancer research*. 2001;61(20):7464-72.
- [135] Chang J, Zhao X, Wu X, Guo Y, Guo H, Cao J, et al. **A Phase I study of KH901, a conditionally replicating granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: armed oncolytic adenovirus for the treatment of head and neck cancers.** *Cancer biology & therapy*. 2009;8(8):676-82.
- [136] Ramesh N, Ge Y, Ennist DL, Zhu M, Mina M, Ganesh S, et al. **CG0070, a conditionally replicating granulocyte macrophage colony-stimulating factor--armed oncolytic adenovirus for the treatment of bladder cancer.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(1):305-13.
- [137] Neuman E, Flemington EK, Sellers WR, Kaelin WG, Jr. **Transcription of the E2F-1 gene is rendered cell cycle dependent by E2F DNA-binding sites within its promoter.** *Molecular and cellular biology*. 1994;14(10):6607-15.
- [138] Post DE, Sandberg EM, Kyle MM, Devi NS, Brat DJ, Xu Z, et al. **Targeted cancer gene therapy using a hypoxia inducible factor dependent oncolytic adenovirus armed with interleukin-4.** *Cancer research*. 2007;67(14):6872-81.
- [139] 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 antitumoral efficacy that can be augmented by standard chemotherapeutic agents.** *Nature medicine*. 1997;3(6):639-45.
- [140] Yuan ZY, Zhang L, Li S, Qian XZ, Guan ZZ. **[Safety of an E1B deleted adenovirus administered intratumorally to patients with cancer].** *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer*. 2003;22(3):310-3.

- [141] Leber MF, Bossow S, Leonard VH, Zaoui K, Grossardt C, Frenzke M, et al. **MicroRNA-sensitive oncolytic measles viruses for cancer-specific vector tropism.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2011;19(6):1097-106.
- [142] Fu X, Rivera A, Tao L, De Geest B, Zhang X. **Construction of an oncolytic herpes simplex virus that precisely targets hepatocellular carcinoma cells.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2012;20(2):339-46.
- [143] Ikeda K, Wakimoto H, Ichikawa T, Jhung S, Hochberg FH, Louis DN, et al. **Complement depletion facilitates the infection of multiple brain tumors by an intravascular, replication-conditional herpes simplex virus mutant.** *Journal of virology*. 2000;74(10):4765-75.
- [144] Kambara H, Saeki Y, Chiocca EA. **Cyclophosphamide allows for in vivo dose reduction of a potent oncolytic virus.** *Cancer research*. 2005;65(24):11255-8.
- [145] Peng KW, Myers R, Greenslade A, Mader E, Greiner S, Federspiel MJ, et al. **Using clinically approved cyclophosphamide regimens to control the humoral immune response to oncolytic viruses.** *Gene therapy*. 2013;20(3):255-61.
- [146] Gallione CJ, Rose JK. **Nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the entire glycoprotein from the New Jersey serotype of vesicular stomatitis virus.** *Journal of virology*. 1983;46(1):162-9.
- [147] Kaufmann JK, Nettelbeck DM. **Virus chimeras for gene therapy, vaccination, and oncolysis: adenoviruses and beyond.** *Trends in molecular medicine*. 2012;18(7):365-76.
- [148] Bradley RR, Maxfield LF, Lynch DM, Iampietro MJ, Borducchi EN, Barouch DH. **Adenovirus serotype 5-specific neutralizing antibodies target multiple hexon hypervariable regions.** *Journal of virology*. 2012;86(2):1267-72.
- [149] Roberts DM, Nanda A, Havenga MJ, Abbink P, Lynch DM, Ewald BA, et al. **Hexon-chimaeric adenovirus serotype 5 vectors circumvent pre-existing anti-vector immunity.** *Nature*. 2006;441(7090):239-43.

- [150] Sarkioja M, Pesonen S, Raki M, Hakkarainen T, Salo J, Ahonen MT, et al. **Changing the adenovirus fiber for retaining gene delivery efficacy in the presence of neutralizing antibodies.** *Gene therapy*. 2008;15(12):921-9.
- [151] Miest TS, Yaiw KC, Frenzke M, Lampe J, Hudacek AW, Springfield C, et al. **Envelope-chimeric entry-targeted measles virus escapes neutralization and achieves oncolysis.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2011;19(10):1813-20.
- [152] Tesfay MZ, Kirk AC, Hadac EM, Griesmann GE, Federspiel MJ, Barber GN, et al. **PEGylation of vesicular stomatitis virus extends virus persistence in blood circulation of passively immunized mice.** *Journal of virology*. 2013;87(7):3752-9.
- [153] O'Riordan CR, Lachapelle A, Delgado C, Parkes V, Wadsworth SC, Smith AE, et al. **PEGylation of adenovirus with retention of infectivity and protection from neutralizing antibody in vitro and in vivo.** *Human gene therapy*. 1999;10(8):1349-58.
- [154] Morrison J, Briggs SS, Green N, Fisher K, Subr V, Ulbrich K, et al. **Virotherapy of ovarian cancer with polymer-cloaked adenovirus retargeted to the epidermal growth factor receptor.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2008;16(2):244-51.
- [155] Mader EK, Maeyama Y, Lin Y, Butler GW, Russell HM, Galanis E, et al. **Mesenchymal stem cell carriers protect oncolytic measles viruses from antibody neutralization in an orthotopic ovarian cancer therapy model.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(23):7246-55.
- [156] Willmon C, Harrington K, Kottke T, Prestwich R, Melcher A, Vile R. **Cell carriers for oncolytic viruses: Fed Ex for cancer therapy.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2009;17(10):1667-76.

- [157] Fulci G, Breymann 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 of the United States of America*. 2006;103(34):12873-8.
- [158] Freytag SO, Rogulski KR, Paielli DL, Gilbert JD, Kim JH. **A novel three-pronged approach to kill cancer cells selectively: concomitant viral, double suicide gene, and radiotherapy.** *Human gene therapy*. 1998;9(9):1323-33.
- [159] Freytag SO, Khil M, Stricker H, Peabody J, Menon M, DePeralta-Venturina M, et al. **Phase I study of replication-competent adenovirus-mediated double suicide gene therapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer.** *Cancer research*. 2002;62(17):4968-76.
- [160] Foloppe J, Kintz J, Futin N, Findeli A, Cordier P, Schlesinger Y, et al. **Targeted delivery of a suicide gene to human colorectal tumors by a conditionally replicating vaccinia virus.** *Gene therapy*. 2008;15(20):1361-71.
- [161] Sova P, Ren XW, Ni S, Bernt KM, Mi J, Kiviat N, et al. **A tumor-targeted and conditionally replicating oncolytic adenovirus vector expressing TRAIL for treatment of liver metastases.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2004;9(4):496-509.
- [162] Hirvinen M, Rajecki M, Kapanen M, Parviainen S, Rouvinen-Lagerstrom N, Diaconu I, et al. **Immunological effects of a tumor necrosis factor alpha-armed oncolytic adenovirus.** *Human gene therapy*. 2015;26(3):134-44.
- [163] Kubo H, Gardner TA, Wada Y, Koeneman KS, Gotoh A, Yang L, et al. **Phase I dose escalation clinical trial of adenovirus vector carrying osteocalcin promoter-driven herpes simplex virus thymidine kinase in localized and metastatic hormone-refractory prostate cancer.** *Human gene therapy*. 2003;14(3):227-41.

- [164] Alvarez RD, Curiel DT. **A phase I study of recombinant adenovirus vector-mediated intraperitoneal delivery of herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-TK) gene and intravenous ganciclovir for previously treated ovarian and extraovarian cancer patients.** *Human gene therapy.* 1997;8(5):597-613.
- [165] Aghi M, Chou TC, Suling K, Breakefield XO, Chiocca EA. **Multimodal cancer treatment mediated by a replicating oncolytic virus that delivers the oxazaphosphorine/rat cytochrome P450 2B1 and ganciclovir/herpes simplex virus thymidine kinase gene therapies.** *Cancer research.* 1999;59(16):3861-5.
- [166] Boviatsis EJ, Park JS, Sena-Esteves M, Kramm CM, Chase M, Efird JT, et al. **Long-term survival of rats harboring brain neoplasms treated with ganciclovir and a herpes simplex virus vector that retains an intact thymidine kinase gene.** *Cancer research.* 1994;54(22):5745-51.
- [167] Freytag SO, Stricker H, Pegg J, Paielli D, Pradhan DG, Peabody J, et al. **Phase I study of replication-competent adenovirus-mediated double-suicide gene therapy in combination with conventional-dose three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of newly diagnosed, intermediate- to high-risk prostate cancer.** *Cancer research.* 2003;63(21):7497-506.
- [168] Doronin K, Toth K, Kuppuswamy M, Ward P, Tollefson AE, Wold WS. **Tumor-specific, replication-competent adenovirus vectors overexpressing the adenovirus death protein.** *Journal of virology.* 2000;74(13):6147-55.
- [169] Hu JC, Coffin RS, Davis CJ, Graham NJ, Groves N, Guest PJ, et al. **A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2006;12(22):6737-47.

- [170] Burke JM, Lamm DL, Meng MV, Nemunaitis JJ, Stephenson JJ, Arseneau JC, et al. **A first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer.** *The Journal of urology*. 2012;188(6):2391-7.
- [171] Mastrangelo MJ, Maguire HC, Jr., Eisenlohr LC, Laughlin CE, Monken CE, McCue PA, et al. **Intratumoral recombinant GM-CSF-encoding virus as gene therapy in patients with cutaneous melanoma.** *Cancer gene therapy*. 1999;6(5):409-22.
- [172] Li JL, Liu HL, Zhang XR, Xu JP, Hu WK, Liang M, et al. **A phase I trial of intratumoral administration of recombinant oncolytic adenovirus overexpressing HSP70 in advanced solid tumor patients.** *Gene therapy*. 2009;16(3):376-82.
- [173] Tomazin R, van Schoot NE, Goldsmith K, Jugovic P, Sempe P, Fruh K, et al. **Herpes simplex virus type 2 ICP47 inhibits human TAP but not mouse TAP.** *Journal of virology*. 1998;72(3):2560-3.
- [174] Di Piazza M, Mader C, Geletneky K, Herrero YCM, Weber E, Schlehofer J, et al. **Cytosolic activation of cathepsins mediates parvovirus H-1-induced killing of cisplatin and TRAIL-resistant glioma cells.** *Journal of virology*. 2007;81(8):4186-98.
- [175] Grekova S, Aprahamian M, Giese N, Schmitt S, Giese T, Falk CS, et al. **Immune cells participate in the oncosuppressive activity of parvovirus H-1PV and are activated as a result of their abortive infection with this agent.** *Cancer biology & therapy*. 2010;10(12):1280-9.
- [176] Bar S, Daeffler L, Rommelaere J, Nuesch JP. **Vesicular egress of non-enveloped lytic parvoviruses depends on gelsolin functioning.** *PLoS pathogens*. 2008;4(8):e1000126.
- [177] Dai G, Levy O, Carrasco N. **Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter.** *Nature*. 1996;379(6564):458-60.
- [178] Kogai T, Brent GA. **The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics.** *Pharmacology & therapeutics*. 2012;135(3):355-70.

- [179] Baril P, Martin-Duque P, Vassaux G. **Visualization of gene expression in the live subject using the Na/I symporter as a reporter gene: applications in biotherapy.** *British journal of pharmacology*. 2010;159(4):761-71.
- [180] Touchefeu Y, Franken P, Harrington KJ. **Radiovirotherapy: principles and prospects in oncology.** *Current pharmaceutical design*. 2012;18(22):3313-20.
- [181] Penheiter AR, Russell SJ, Carlson SK. **The sodium iodide symporter (NIS) as an imaging reporter for gene, viral, and cell-based therapies.** *Current gene therapy*. 2012;12(1):33-47.
- [182] Miest TS, Frenzke M, Cattaneo R. **Measles virus entry through the signaling lymphocyte activation molecule governs efficacy of mantle cell lymphoma radiovirotherapy.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2013;21(11):2019-31.
- [183] Hasegawa K, Pham L, O'Connor MK, Federspiel MJ, Russell SJ, Peng KW. **Dual therapy of ovarian cancer using measles viruses expressing carcinoembryonic antigen and sodium iodide symporter.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(6):1868-75.
- [184] Myers RM, Greiner SM, Harvey ME, Griesmann G, Kuffel MJ, Buhrow SA, et al. **Preclinical pharmacology and toxicology of intravenous MV-NIS, an oncolytic measles virus administered with or without cyclophosphamide.** *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;82(6):700-10.
- [185] Li H, Peng KW, Dingli D, Kratzke RA, Russell SJ. **Oncolytic measles viruses encoding interferon beta and the thyroidal sodium iodide symporter gene for mesothelioma virotherapy.** *Cancer gene therapy*. 2010;17(8):550-8.
- [186] Bilbao R, Bustos M, Alzuguren P, Pajares MJ, Drozdik M, Qian C, et al. **A blood-tumor barrier limits gene transfer to experimental liver cancer: the effect of vasoactive compounds.** *Gene therapy*. 2000;7(21):1824-32.

- [187] Eisenberg DP, Carpenter SG, Adusumilli PS, Chan MK, Hendershott KJ, Yu Z, et al. **Hyperthermia potentiates oncolytic herpes viral killing of pancreatic cancer through a heat shock protein pathway.** *Surgery*. 2010;148(2):325-34.
- [188] Ingemarsdotter CK, Baird SK, Connell CM, Oberg D, Hallden G, McNeish IA. **Low-dose paclitaxel synergizes with oncolytic adenoviruses via mitotic slippage and apoptosis in ovarian cancer.** *Oncogene*. 2010;29(45):6051-63.
- [189] Deguchi T, Shikano T, Kasuya H, Nawa A, Fujiwara S, Takeda S, et al. **Combination of the tumor angiogenesis inhibitor bevacizumab and intratumoral oncolytic herpes virus injections as a treatment strategy for human gastric cancers.** *Hepato-gastroenterology*. 2012;59(118):1844-50.
- [190] McKee TD, Grandi P, Mok W, Alexandrakis G, Insin N, Zimmer JP, et al. **Degradation of fibrillar collagen in a human melanoma xenograft improves the efficacy of an oncolytic herpes simplex virus vector.** *Cancer research*. 2006;66(5):2509-13.
- [191] Ganesh S, Gonzalez-Edick M, Gibbons D, Van Roey M, Jooss K. **Intratumoral coadministration of hyaluronidase enzyme and oncolytic adenoviruses enhances virus potency in metastatic tumor models.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(12):3933-41.
- [192] Guedan S, Rojas JJ, Gros A, Mercade E, Cascallo M, Alemany R. **Hyaluronidase expression by an oncolytic adenovirus enhances its intratumoral spread and suppresses tumor growth.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2010;18(7):1275-83.
- [193] He B, Gross M, Roizman B. **The gamma(1)34.5 protein of herpes simplex virus 1 complexes with protein phosphatase 1alpha to dephosphorylate the alpha subunit of the eukaryotic translation initiation factor 2 and preclude the shutoff of protein synthesis by double-stranded RNA-activated protein kinase.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(3):843-8.

- [194] Kaufman HL, Bines SD. **OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma.** *Future oncology (London, England)*. 2010;6(6):941-9.
- [195] Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. **Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(25):2780-8.
- [196] Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M, et al. **An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells.** *Science (New York, NY)*. 1996;274(5286):373-6.
- [197] Rao L, Debbas M, Sabbatini P, Hockenbery D, Korsmeyer S, White E. **The adenovirus E1A proteins induce apoptosis, which is inhibited by the E1B 19-kDa and Bcl-2 proteins.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(16):7742-6.
- [198] Huebner RJ, Rowe WP, Schatten WE, Smith RR, Thomas LB. **Studies on the use of viruses in the treatment of carcinoma of the cervix.** *Cancer*. 1956;9(6):1211-8.
- [199] Laborda E, Puig-Saus C, Cascallo M, Chillon M, Alemany R. **Adeno-associated virus enhances wild-type and oncolytic adenovirus spread.** *Human gene therapy methods*. 2013;24(6):372-80.
- [200] Kim KH, Dmitriev IP, Saddekni S, Kashentseva EA, Harris RD, Aurigemma R, et al. **A phase I clinical trial of Ad5/3-Delta24, a novel serotype-chimeric, infectivity-enhanced, conditionally-replicative adenovirus (CRAd), in patients with recurrent ovarian cancer.** *Gynecologic oncology*. 2013;130(3):518-24.
- [201] You Z, Fischer DC, Tong X, Hasenburger A, Aguilar-Cordova E, Kieback DG. **Coxsackievirus-adenovirus receptor expression in ovarian cancer cell lines is associated with increased adenovirus transduction efficiency and transgene expression.** *Cancer gene therapy*. 2001;8(3):168-75.

- [202] Dmitriev I, Krasnykh V, Miller CR, Wang M, Kashentseva E, Mikheeva G, et al. **An adenovirus vector with genetically modified fibers demonstrates expanded tropism via utilization of a coxsackievirus and adenovirus receptor-independent cell entry mechanism.** *Journal of virology*. 1998;72(12):9706-13.
- [203] Liapis H, Adler LM, Wick MR, Rader JS. **Expression of alpha(v)beta3 integrin is less frequent in ovarian epithelial tumors of low malignant potential in contrast to ovarian carcinomas.** *Human pathology*. 1997;28(4):443-9.
- [204] Shayakhmetov DM, Lieber A. **Dependence of adenovirus infectivity on length of the fiber shaft domain.** *Journal of virology*. 2000;74(22):10274-86.
- [205] Takagi-Kimura M, Yamano T, Tamamoto A, Okamura N, Okamura H, Hashimoto-Tamaoki T, et al. **Enhanced antitumor efficacy of fiber-modified, midkine promoter-regulated oncolytic adenovirus in human malignant mesothelioma.** *Cancer science*. 2013;104(11):1433-9.
- [206] Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, Louis DN, Hochberg FH, Barker F, et al. **A phase I open-label, dose-escalation, multi-institutional trial of injection with an E1B-Attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas, in the adjuvant setting.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2004;10(5):958-66.
- [207] Zhang J, Frolov I, Russell SJ. **Gene therapy for malignant glioma using Sindbis vectors expressing a fusogenic membrane glycoprotein.** *The journal of gene medicine*. 2004;6(10):1082-91.
- [208] Chen GX, Zhang S, He XH, Liu SY, Ma C, Zou XP. **Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives.** *OncoTargets and therapy*. 2014;7:1901-9.
- [209] Xu R, Johnson AJ, Liggitt D, Bevan MJ. **Cellular and humoral immunity against vaccinia virus infection of mice.** *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2004;172(10):6265-71.

- [210] Tang J, Murtadha M, Schnell M, Eisenlohr LC, Hooper J, Flomenberg P. **Human T-cell responses to vaccinia virus envelope proteins.** *Journal of virology*. 2006;80(20):10010-20.
- [211] Kim JH, Oh JY, Park BH, Lee DE, Kim JS, Park HE, et al. **Systemic armed oncolytic and immunologic therapy for cancer with JX-594, a targeted poxvirus expressing GM-CSF.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2006;14(3):361-70.
- [212] Gulley JL, Arlen PM, Tsang KY, Yokokawa J, Palena C, Poole DJ, et al. **Pilot study of vaccination with recombinant CEA-MUC-1-TRICOM poxviral-based vaccines in patients with metastatic carcinoma.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(10):3060-9.
- [213] Scholl SM, Balloul JM, Le Goc G, Bizouarne N, Schatz C, Kieny MP, et al. **Recombinant vaccinia virus encoding human MUC1 and IL2 as immunotherapy in patients with breast cancer.** *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md : 1997)*. 2000;23(5):570-80.
- [214] Cole DJ, Wilson MC, Baron PL, O'Brien P, Reed C, Tsang KY, et al. **Phase I study of recombinant CEA vaccinia virus vaccine with post vaccination CEA peptide challenge.** *Human gene therapy*. 1996;7(11):1381-94.
- [215] Kaufman HL, Deraffe G, Mitcham J, Moroziewicz D, Cohen SM, Hurst-Wicker KS, et al. **Targeting the local tumor microenvironment with vaccinia virus expressing B7.1 for the treatment of melanoma.** *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(7):1903-12.
- [216] Kaufman HL, Cohen S, Cheung K, DeRaffe G, Mitcham J, Moroziewicz D, et al. **Local delivery of vaccinia virus expressing multiple costimulatory molecules for the treatment of established tumors.** *Human gene therapy*. 2006;17(2):239-44.

- [217] Park SH, Breitbach CJ, Lee J, Park JO, Lim HY, Kang WK, et al. **Phase 1b Trial of Biweekly Intravenous Pexa-Vec (JX-594), an Oncolytic and Immunotherapeutic Vaccinia Virus in Colorectal Cancer.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2015;23(9):1532-40.
- [218] Shafren DR, Dorahy DJ, Ingham RA, Burns GF, Barry RD. **Coxsackievirus A21 binds to decay-accelerating factor but requires intercellular adhesion molecule 1 for cell entry.** *Journal of virology*. 1997;71(6):4736-43.
- [219] Shafren DR, Au GG, Nguyen T, Newcombe NG, Haley ES, Beagley L, et al. **Systemic therapy of malignant human melanoma tumors by a common cold-producing enterovirus, coxsackievirus a21.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(1 Pt 1):53-60.
- [220] 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.** *Cancer research*. 2012;72(10):2609-21.
- [221] Elankumaran S, Chavan V, Qiao D, Shobana R, Moorkanat G, Biswas M, et al. **Type I interferon-sensitive recombinant newcastle disease virus for oncolytic virotherapy.** *Journal of virology*. 2010;84(8):3835-44.
- [222] Ito Y, Nagai Y, Maeno K. **Interferon production in mouse spleen cells and mouse fibroblasts (L cells) stimulated by various strains of Newcastle disease virus.** *The Journal of general virology*. 1982;62 (Pt 2):349-52.
- [223] Mansour M, Palese P, Zamarin D. **Oncolytic specificity of Newcastle disease virus is mediated by selectivity for apoptosis-resistant cells.** *Journal of virology*. 2011;85(12):6015-23.

- [224] Washburn B, Schirmacher V. **Human tumor cell infection by Newcastle Disease Virus leads to upregulation of HLA and cell adhesion molecules and to induction of interferons, chemokines and finally apoptosis.** *International journal of oncology*. 2002;21(1):85-93.
- [225] Ertel C, Millar NS, Emmerson PT, Schirmacher V, von Hoegen P. **Viral hemagglutinin augments peptide-specific cytotoxic T cell responses.** *European journal of immunology*. 1993;23(10):2592-6.
- [226] Bian H, Wilden H, Fournier P, Peeters B, Schirmacher V. **In vivo efficacy of systemic tumor targeting of a viral RNA vector with oncolytic properties using a bispecific adapter protein.** *International journal of oncology*. 2006;29(6):1359-69.
- [227] Janke M, Peeters B, de Leeuw O, Moorman R, Arnold A, Fournier P, et al. **Recombinant Newcastle disease virus (NDV) with inserted gene coding for GM-CSF as a new vector for cancer immunogene therapy.** *Gene therapy*. 2007;14(23):1639-49.
- [228] Apostolidis L, Schirmacher V, Fournier P. **Host mediated anti-tumor effect of oncolytic Newcastle disease virus after locoregional application.** *International journal of oncology*. 2007;31(5):1009-19.
- [229] Pecora AL, Rizvi N, Cohen GI, Meropol NJ, Stermann D, Marshall JL, et al. **Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2251-66.
- [230] Minuk GY, Paul RW, Lee PW. **The prevalence of antibodies to reovirus type 3 in adults with idiopathic cholestatic liver disease.** *Journal of medical virology*. 1985;16(1):55-60.
- [231] Minuk GY, Rascanin N, Paul RW, Lee PW, Buchan K, Kelly JK. **Reovirus type 3 infection in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis.** *Journal of hepatology*. 1987;5(1):8-13.
- [232] Dorig RE, Marcil A, Chopra A, Richardson CD. **The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain).** *Cell*. 1993;75(2):295-305.

- [233] Anderson BD, Nakamura T, Russell SJ, Peng KW. **High CD46 receptor density determines preferential killing of tumor cells by oncolytic measles virus.** *Cancer research*. 2004;64(14):4919-26.
- [234] Bluming AZ, Ziegler JL. **Regression of Burkitt's lymphoma in association with measles infection.** *Lancet (London, England)*. 1971;2(7715):105-6.
- [235] Pasquinucci G. **Possible effect of measles on leukaemia.** *Lancet (London, England)*. 1971;1(7690):136.
- [236] Taqi AM, Abdurrahman MB, Yakubu AM, Fleming AF. **Regression of Hodgkin's disease after measles.** *Lancet (London, England)*. 1981;1(8229):1112.
- [237] Merrill MK, Bernhardt G, Sampson JH, Wikstrand CJ, Bigner DD, Gromeier M. **Poliovirus receptor CD155-targeted oncolysis of glioma.** *Neuro-oncology*. 2004;6(3):208-17.
- [238] Gromeier M, Lachmann S, Rosenfeld MR, Gutin PH, Wimmer E. **Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(12):6803-8.
- [239] Merrill MK, Dobrikova EY, Gromeier M. **Cell-type-specific repression of internal ribosome entry site activity by double-stranded RNA-binding protein 76.** *Journal of virology*. 2006;80(7):3147-56.
- [240] Merrill MK, Gromeier M. **The double-stranded RNA binding protein 76:NF45 heterodimer inhibits translation initiation at the rhinovirus type 2 internal ribosome entry site.** *Journal of virology*. 2006;80(14):6936-42.
- [241] Geletneky K, Huesing J, Rommelaere J, Schlehofer JR, Leuchs B, Dahm M, et al. **Phase I/IIa study of intratumoral/intracerebral or intravenous/intracerebral administration of Parvovirus H-1 (ParvOryx) in patients with progressive primary or recurrent glioblastoma multiforme: ParvOryx01 protocol.** *BMC cancer*. 2012;12:99.

- [242] Lu YC, Chen YJ, Yu YR, Lai YH, Cheng JC, Li YF, et al. **Replicating retroviral vectors for oncolytic virotherapy of experimental hepatocellular carcinoma.** *Oncology reports*. 2012;28(1):21-6.
- [243] Hales RK, Banchereau J, Ribas A, Tarhini AA, Weber JS, Fox BA, et al. **Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(10):1944-51.
- [244] Small EJ, Carducci MA, Burke JM, Rodriguez R, Fong L, van Ummersen L, et al. **A phase I trial of intravenous CG7870, a replication-selective, prostate-specific antigen-targeted oncolytic adenovirus, for the treatment of hormone-refractory, metastatic prostate cancer.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2006;14(1):107-17.
- [245] Laurie SA, Bell JC, Atkins HL, Roach J, Bamat MK, O'Neil JD, et al. **A phase 1 clinical study of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, using two-step desensitization.** *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(8):2555-62.
- [246] Haddad D, Chen CH, Carlin S, Silberhumer G, Chen NG, Zhang Q, et al. **Imaging characteristics, tissue distribution, and spread of a novel oncolytic vaccinia virus carrying the human sodium iodide symporter.** *PloS one*. 2012;7(8):e41647.
- [247] Dingli D, Peng KW, 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(5):1641-6.
- [248] Kummer C, Winkeler A, Dittmar C, Bauer B, Rueger MA, Rueckriem B, et al. **Multitracer positron emission tomographic imaging of exogenous gene expression mediated by a universal herpes simplex virus 1 amplicon vector.** *Molecular imaging*. 2007;6(3):181-92.

- [249] Tjuvajev JG, Finn R, Watanabe K, Joshi R, Oku T, Kennedy J, et al. **Noninvasive imaging of herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression: a potential method for monitoring clinical gene therapy.** *Cancer research*. 1996;56(18):4087-95.
- [250] Grampp G, Ramanan S. **Managing unexpected events in the manufacturing of biologic medicines.** *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2013;27(4):305-16.
- [251] Chen D. **Safety assurance for biologics manufactured in mammalian cell cultures: a multitiered strategy.** *Advances in biochemical engineering/biotechnology*. 2014;139:167-83.
- [252] Martin-Moe S, Lim FJ, Wong RL, Sreedhara A, Sundaram J, Sane SU. **A new roadmap for biopharmaceutical drug product development: Integrating development, validation, and quality by design.** *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011;100(8):3031-43.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité, la santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai, par tous les moyens en mon pouvoir, honneur et les mobiles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'imposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances, médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration de Genève,
1948*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول؛
- وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
- وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 07

سنة : 2016

العلاج الفيروسي الحال للورم: السلح المستقبلي المضاد للسرطان

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: سعد اعسيلة

المزاداد في 12 نونبر 1990 بالجديدة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: علاج فيروسي حال للورم، فيروس حال للورم، تحليل الورم، مناعة مضادة للورم،
التحسيس الاشعاعي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس	السيد: ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيدة: سكيمة حمزاوي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيد: محمد إيشو أستاذ في علم الأورام الطبية
	السيد: سعد مراني أستاذ في علم الفيروسات
	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في علم الكيمياء الحيوية
	السيد: ياسين سخوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
	السيد: أحمد كاووزي أستاذ في طب الأطفال