



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển  
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: [jsde.nctu.edu.vn](http://jsde.nctu.edu.vn)



## TỔNG QUAN VỀ NHỮNG ỨNG DỤNG TIÊN TIẾN CỦA HERPES-SIMPLEX VIRUS 1 BIẾN ĐỔI GEN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Đặng Hữu Thiện<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vin University

Ngày nhận bài: 7/7/2023

Ngày duyệt bài: 17/7/2023

### ABSTRACT

*Using viruses to treat cancer is a new area with much potential for future development. Using viruses allows us to target cancer cells while avoiding affecting healthy cells, making patients less likely to experience side effects from treatment. Currently, many viruses are being used in research for cancer treatment, including adenovirus, coxsackievirus, measles virus, reovirus, and herpes simplex virus. Researching and applying Herpes Simplex Virus 1 gene mutations are showing clear progress and achieving specific achievements. This paper summarized recent advances in the research direction of applying HSV-1 gene mutations for cancer treatment.*

### TÓM TẮT

*Sử dụng virus để điều trị ung thư là một lĩnh vực mới và có nhiều tiềm năng phát triển trong tương lai. Việc ứng dụng virus cho chúng ta khả năng nhắm đích vào các tế bào ung thư và tránh ảnh hưởng các tế bào khỏe mạnh, từ đó bệnh nhân ít bị các tác dụng phụ từ việc điều trị hơn. Hiện tại, có nhiều loại virus được ứng dụng nghiên cứu trong lĩnh vực điều trị ung thư, bao gồm: adenovirus, coxsackievirus, measles virus, reovirus và herpes simplex virus. Trong đó, việc nghiên cứu ứng dụng Herpes Simplex Virus 1 đột biến gen đang cho thấy những tiến bộ rõ ràng và có được những thành tựu nhất định. Bài tham luận này tổng hợp những tiến bộ gần đây trong hướng nghiên cứu ứng dụng HSV-1 đột biến gen trong việc điều trị ung thư.*

## 1. GIỚI THIỆU

### Tổng quan về ứng dụng của HSV trong việc điều trị ung thư trên thế giới

Khoảng gần một thế kỉ trước, người ta đã ghi nhận một số bệnh nhân ung thư cho thấy sự thuyên giảm diễn tiến bệnh trong khi hoặc sau khi bị nhiễm virus. Phát hiện này đã mở ra một hướng nghiên cứu mới trong ngành điều trị ung thư toàn cầu. Các cuộc cách mạng trong công nghệ DNA tái tổ hợp đã cung cấp những công cụ quan trọng để nghiên cứu đặc điểm sinh học của virus, từ đó thúc đẩy liệu pháp sinh học điều trị ung thư, tạo ra các liệu pháp điều trị ung thư thế hệ mới. Việc ứng dụng virus trong điều trị ung thư đã trở thành một lĩnh vực hứa hẹn và được thúc đẩy nghiên cứu rất mạnh mẽ trong khoảng 20 năm trở lại đây. Về mặt định nghĩa, các virus chống tế bào u có khả năng phân chia và tiêu diệt các tế bào u mà không gây ảnh hưởng đến các tế bào thường. Nhờ đó, các tác dụng phụ được ghi nhận là ít hơn so với các phương pháp truyền thống như hóa trị hay xạ trị. Tuy nhiên, rào cản lớn nhất của công nghệ này là làm thế nào để virus chỉ tác động đến các tế bào ung thư mà không gây ảnh hưởng đến các tế bào thường.

Hiện nay, một số virus đang được nghiên cứu hiện nay bao gồm: adenovirus, measles virus, coxsackievirus, reovirus, và herpes simplex virus. Có hai nhóm virus chính được ứng dụng trong điều trị ung thư, bao gồm virus có sẵn trong tự nhiên, và nhóm virus được chỉnh sửa di truyền. Đối với virus được chỉnh sửa di truyền, nhóm DNA-virus là đối tượng được nghiên cứu chính, nổi bật nhất là Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1). HSV-1 là một loại

virus có khả năng phân bào cao. Các nhà khoa học đã tìm ra rằng việc loại bỏ gene mã hóa cho ICP34.5 có tác dụng chọn lọc được các tế bào u. Phát hiện này đã biến HSV-1 thành mục tiêu được nghiên cứu rộng rãi. FDA Hoa Kỳ đã công nhận Talimogene Laherparepvec hay T-Vec, một loại HSV-1 được chỉnh sửa di truyền là thuốc điều trị ung thư tế bào hắc tố vào năm 2015 sau khi trải qua giai đoạn III của thực nghiệm lâm sàng. Năm 2016, T-Vec cũng đã được công nhận ở Châu Âu và Úc. T-VEC được cho là một bước tiến lớn trong nghiên cứu virus điều trị ung thư. Điều này đã tạo ra một bước đột biến mới trong việc nghiên cứu điều trị ung thư bằng HSV-1 đã chỉnh sửa di truyền.

## 2. KẾT QUẢ

Một số loại HSV-1 biến đổi gen nổi bật trong điều trị ung thư:

### 2.1 Tamoligene Laherparepvec

Tamoligene Laherparepvec (T-Vec) hay OncoVEX GM-CSF được nghiên cứu và tạo ra bởi Công ty công nghệ sinh học Amgen (Thousand Oaks, Hoa Kỳ). T-Vec được tạo ra từ việc loại bỏ hai gene ICP34.5 và ICP47, và đồng thời gene Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) được đưa vào locus bị loại bỏ của gene ICP34.5 (Hu et al., 2006). Loại bỏ gene ICP34.5 có vai trò chọn lọc và nhắm đích các tế bào u, cũng như giảm đi khả năng gây bệnh của virus. Tế bào có khả năng ngưng sản xuất protein khi bị xâm nhập bởi virus bằng cách kích hoạt Protein Kinase R (PKR) và dẫn đến sự phosphoryl hóa của eukaryotic initiation factor 2 (eIF2). Cơ chế này không hoạt động trong các tế bào ung thư, cho

phép sự phân chia tế bào không kiểm soát cũng như sự phân chia của virus. Gene ICP34.5 có thể gây ức chế cơ chế phòng vệ này của tế bào chủ, từ đó HSV-1 có thể phân chia và ly giải tế bào. Vì vậy, việc loại bỏ gene ICP34.5 làm giảm khả năng phân chia của HSV-1 trong tế bào chủ, từ đó làm vô hiệu hóa HSV-1. Tuy nhiên, đối với các tế bào ung thư, cơ chế phòng vệ ngưng sản xuất protein không còn hoạt động. Do đó, HSV-1 bị loại bỏ ICP34.5 vẫn có thể hoạt động trong các tế bào ung thư. Gene ICP47 có vai trò ức chế quá trình trình bày dị nguyên của tế bào, việc loại bỏ ICP47 có vai trò giảm biểu hiện MHC-1, từ đó tăng phản ứng miễn dịch của cơ thể đối với các tế bào u nhiễm virus. Bên cạnh đó, việc loại bỏ gene ICP47 còn dẫn đến sự biểu hiện sớm của gene US11, có vai trò thúc đẩy sự phân chia của HSV-1 trong tế bào. Vai trò của GM-CSF được cho là thúc đẩy quá trình trình diện kháng nguyên của tế bào đuôi gai và tế bào lympho T, từ đó thúc đẩy sự tiêu diệt tế bào ung thư.

Độ an toàn và hiệu quả của T-VEC đã được kiểm chứng qua các thực nghiệm lâm sàng giai đoạn I, II, và III. Thực nghiệm lâm sàng giai đoạn I trên nhiều bệnh nhân ung thư như ung thư vú, ung thư hắc tố bào ác tính, ung thư hệ tiêu hóa, và nhiều loại ung thư di căn khác nhau. Cho thấy các bệnh nhân dung nạp tốt với T-VEC. Một số tác dụng phụ được ghi nhận bao gồm: viêm tại chỗ, đỏ da và sốt. Các bệnh nhân không cho thấy sự thuyên giảm tạm thời hoặc một phần của bệnh, tuy nhiên, tình trạng ổn định đã được ghi nhận ở ba bệnh nhân bao gồm 1 bệnh nhân ung thư vú và 2 bệnh nhân u hắc tố bào. Hầu hết các sinh thiết cho thấy sự hoại tử của tế bào u (Hu et al., 2006) Vì vậy, thực nghiệm lâm sàng một nhóm điều trị giai đoạn II

của T-VEC đã được tiến hành trên bệnh nhân u hắc tố bào giai đoạn IIIc và IV. Trong tổng số 50 bệnh nhân, có 8 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn và 5 bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, đạt tỉ lệ đáp ứng 26%. Tỉ lệ đáp ứng này đã dẫn đến thực nghiệm lâm sàng giai đoạn III, bao gồm 436 bệnh nhân u hắc tố bào không thể cắt bỏ (unresectable) giai đoạn IIIB-IV (OPTiM; NCT00769704). Các bệnh nhân được chia vào nhóm tiêm T-VEC tại vị trí tổn thương và nhóm tiêm với GM-CSF với tỉ lệ lần lượt là 2:1. T-VEC được tiêm tại vị trí u với liều  $10^8$  pfu/mL vào ngày 1 và ngày 15 vào mỗi chu kỳ 28 ngày trong vòng tối đa 12 tháng. GM-CSF được tiêm dưới da với liều  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$  trong vòng 14 ngày và dừng 14 ngày trong chu kỳ 28 ngày, kéo dài tối đa 12 tháng. Nhìn chung, có 290 bệnh nhân tử vong (T-VEC,  $n = 189$ ; GM-CSF,  $n = 101$ ). Tỉ lệ đáp ứng của nhóm T-VEC cao hơn so với nhóm GM-CSF. Bên cạnh đó, T-VEC cho thấy hiệu quả rõ rệt đối với bệnh nhân u hắc tố bào giai đoạn IIIB, IIIC, or IV M1a. Các tác dụng phụ đa phần được ghi nhận bao gồm sốt, mệt mỏi, và ớn lạnh. Có 2% số bệnh nhân bị viêm mô tế bào, tác dụng phụ độ 3-4. Đây là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên cho thấy tiêm virus kháng tế bào ung thư có thể kiểm hãm sự phát triển tế bào ung thư và tăng tỉ lệ sống cho bệnh nhân. (Andtbacka et al., 2015) Sự thành công của thực nghiệm lâm sàng giai đoạn III đã tạo tiền đề cho sự công nhận của FDA Hoa Kỳ đối với T-VEC.

Hiện nay, vẫn đang có nhiều thử nghiệm lâm sàng T-VEC đang diễn ra. Thử nghiệm lâm sàng một nhóm điều trị giai đoạn I để đánh giá tính hiệu quả của T-VEC đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy. Tổng cộng 28 bệnh

nhân được tiêm T-VEC vào các vị trí tổn thương. Mũi tiêm thứ hai, thứ ba, và thứ tư được tiêm lần lượt sau mũi thứ nhất 3 tuần và 5 tuần, và 7 tuần. (NCT03714828) Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I khác cũng được thực hiện để đánh giá tính hiệu quả của T-VEC và pemrolizumab trong việc điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ và cho thấy tỉ lệ đáp ứng một phần là 13.9% (NCT02626000).

## 2.2 HSV1716

HSV1716 là HSV-1 diệt ung thư thể hệ I được nghiên cứu và phát triển bởi Viện Virus Glasgow. HSV1716 mang đột biến xóa bỏ một phần của gene ICP43.5. Đột biến này có nguồn gốc từ chủng gốc 17 của HSV-1. Đột biến ICP43.5 cho phép HSV1716 hoạt động mạnh mẽ ở các tế bào ung thư và tránh ảnh hưởng các tế bào bình thường. HSV1716 cũng được ghi nhận có thể tăng cường hoạt động của các đại thực bào, từ đó thúc đẩy tiêu diệt các tế bào u (Kwan et al., 2021) Các thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành để đánh giá độ an toàn của HSV1716. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I của HSV1716 đối với bệnh nhân u thần kinh đệm đã được thực hiện. Kết quả cho thấy HSV1716 an toàn khi liều  $10^5$  và  $10^6$  được tiêm vào khối u. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II khác ở bệnh nhân u trung biểu mô màng phổi ác tính. Các bệnh nhân được tiêm trực tiếp HSV1716 vào vị trí tổn thương. HSV1716 cho thấy tỉ lệ dung nạp và tính an toàn cao. Sự phân chia của virus trong tế bào u trung biểu mô đã dẫn đến đáp ứng miễn dịch hiệu quả trong dịch màng phổi và máu. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I khác đã được thực hiện ở các bệnh nhân nhi ung thư ngoại sọ não. Tổng cộng 9

bệnh nhân được điều trị, bao gồm 8 bệnh nhân được điều trị 1 liều và 1 bệnh nhân được điều trị 2 liều HSV1716. Không có tác dụng phụ đáng kể được ghi nhận, cho thấy HSV1716 là phương pháp điều trị an toàn cho bệnh nhân nhi và người trẻ tuổi. Các thử nghiệm lâm sàng khác đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ, và ung thư hắc tố bào ác tính cũng đã được thực hiện. Nhìn chung, HSV1716 cho thấy tính an toàn cao và dung nạp tốt ở nhiều bệnh nhân ung thư khác nhau.

## 2.3 G207

G207 là HSV-1 diệt ung thư thể hệ hai được tạo ra bởi Medigene, Đức. G207 được tạo ra bằng việc loại bỏ gene ICP34.5 và khiến gene ICP6 bất hoạt bằng cách thay thế ICP6 với LacZ từ khuẩn *Escherichia coli* (E. Coli) Việc loại bỏ gen ICP34.5 làm giảm độc lực G207 đối với các tế bào khỏe mạnh. ICP6 có vai trò phiên mã tiểu đơn vị lớn của Ribonucleotide Reductase, đóng vai trò quan trọng trong quá trình tạo DNA virus. Việc ức chế ICP6 khiến virus chỉ có thể phân chia ở những tế bào ung thư mang lượng lớn Ribonucleotide Reductase để bù cho lượng Ribonucleotide Reductase bị hỏng của virus. Vì vậy, ICP6 cho phép G207 nhắm vào các tế bào hỏng gen ức chế khối u P16 (Aghi & Chiocca, 2009)

Tiêm trực tiếp G207 liều cao ( $3 \times 10^9$  PFU) vào khối u cho thấy tính dung nạp cao đối với virus. Tuy nhiên, vì G207 không cho thấy tính hiệu quả cao, thử nghiệm lâm sàng của G207 giai đoạn II hiện chưa được thực hiện. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn Ib được thực hiện ở 6 bệnh nhân u thần kinh đệm. Hai liều G207  $1.15 \times 10^9$  PFU

được tiêm vào khoang tạo ra sau 2-5 ngày cắt bỏ khối u. Tác dụng phụ nghiêm trọng đã được ghi nhận ở tất cả 6 bệnh nhân. Các tác dụng phụ này được cho là liên quan đến tình trạng bệnh nền của các bệnh nhân. Tuy nhiên, một số tác dụng phụ được cho là có liên quan đến G207. Các mẫu xét nghiệm máu, nước tiểu, nước bọt của các bệnh nhân cho thấy tình trạng viêm não gây ra bởi HSV. Bên cạnh đó, sự phân bố rộng rãi của virus ở các tế bào u cũng không được ghi nhận (Markert et al., 2009).

#### 2.4 M032

M032 là một loại virus chống tế bào u thể hệ hai có biểu hiện Interleukin-12 sản xuất bởi Actis, Pennsylvania, Hoa Kỳ. Tương tự như G207, M032 mang những đột biến cho phép virus tập trung vào các tế bào ung thư và tránh ảnh hưởng các tế bào khỏe mạnh, từ đó làm giảm độc lực thần kinh của HSV. Tuy nhiên, M032 có mang biểu hiện Interleukin-12. Khi M032 thâm nhập và giết chết tế bào u, IL-12 sẽ được tạo ra ở khu vực khối u. (Patel et al., 2016) Interleukin-12 có khả năng ức chế tạo mạch máu, từ đó ức chế sự phát triển của khối u. Với việc ứng dụng biểu hiện IL-12, M032 có thể cải thiện khả năng tiêu diệt tế bào ung thư. M032 hiện đang được nghiên cứu trong một thực nghiệm lâm sàng giai đoạn I trong việc điều trị u thần kinh đệm ác tính (NCT02062827).

#### 2.5 G47Δ

G47Δ là HSV-1 diệt tế bào ung thư thế hệ thứ ba. G47Δ được tạo ra bằng cách gây ra thêm đột biến loại bỏ ở gen ICP47 ở virus thế hệ thứ hai G207 (Todo et al., 2001) G47Δ được phát triển nhằm mục đích tăng cường khả năng diệt tế bào ung thư trúng đích của G207 và vẫn giữ

được tính an toàn của nó. Tương tự như G207, G47Δ cũng mang đột biến gen ICP43.5, cho phép G47Δ có khả năng nhắm vào các tế bào ung thư. Bên cạnh đó, G47Δ cũng có đột biến đưa gen LacZ từ khuẩn E.Coli vào vị trí ICP6 và khiến cho gen này bất hoạt, cho phép G47Δ có khả năng nhắm vào các tế bào ung thư hỏng gen ức chế khối u P16. Tương tự như G207, bất hoạt gen ICP6 giảm khả năng sản xuất Ribonucleotide Reductase của virus. Từ đó, G47Δ nhạy hơn ở các tế bào ung thư hỏng gen ức chế khối u P16, nơi có lượng lớn Ribonucleotide Reductase. Việc thêm đột biến ICP47 dẫn đến biểu hiện sớm của gen US11, từ đó tăng cường sự phân chia của virus trong tế bào chủ và làm thúc đẩy sự ly giải tế bào u. Sự kết hợp của 3 đột biến ICP47, ICP6, và ICP43.5 khiến G47Δ an toàn hơn và có cửa sổ điều trị lớn hơn những loại HSV-1 khác trong điều trị ung thư. Các thí nghiệm đã cho thấy G47Δ có khả năng phân chia trong tế bào và tiêu diệt tế bào ung thư mạnh mẽ hơn so với G207. G47Δ cũng đã cho thấy sự hiệu quả trong điều trị u đặc ở các cá thể sống như: ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, u thần kinh đệm, ung thư vòm mũi họng, ung thư biểu mô tế bào gan, u tế bào schwann, ung thư tuyến giáp.

G47Δ là HSV-1 thế hệ thứ 3 duy nhất hiện nay bước vào thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I và II tại Nhật Bản trên bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm cho thấy tính an toàn và hiệu quả tốt của virus. Bên cạnh đó, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I cũng được thực hiện trên bệnh nhân u nguyên bào thần kinh và u tuyến tiền liệt, cho thấy tính dung nạp và hiệu quả cao của việc điều trị với G47Δ.



### **3. THẢO LUẬN**

Điểm mạnh quan trọng nhất của HSV-1 diệt tế bào ung thư là chúng ta có thể điều chỉnh gen của virus. Với việc gây ra những đột biến trong bộ gen, các loại HSV-1 đột biến có khả năng sàng lọc và nhắm vào các tế bào ung thư, tránh gây hại cho các tế bào khỏe mạnh. Việc điều chỉnh gen còn cho phép HSV-1 tăng khả năng miễn dịch của cơ thể chống lại tế bào ung thư. Bên cạnh đó, các đột biến cũng có thể tăng khả năng phân chia của virus trong tế bào chủ, từ đó tăng cường khả năng diệt tế bào ung thư của HSV-1.

Hiện nay, các loại đột biến nổi bật được ứng dụng trong việc tạo ra các chủng virus đột biến kháng tế bào ung thư gồm ICP43.5, ICP6, ICP47. Việc gây ra đột biến ICP43.5 là đột biến quan trọng nhất của các chủng HSV-1. Gen ICP43.5 đóng vai trò ức chế cơ chế phòng vệ của tế bào chủ khi bị nhiễm virus. Cơ chế phòng vệ tế bào không hoạt động bình thường ở những tế bào ung thư. Vì vậy, khi gen ICP43.5 bị xóa bỏ, HSV-1 mất khả năng thâm nhập vào các tế bào khỏe mạnh nhưng vẫn có khả năng thâm nhập các tế bào ung thư. Từ đó, ICP43.5 là chìa khóa quan trọng giúp HSV-1 nhận diện tế bào ung thư. Bất hoạt của gen ICP6 khiến HSV-1 giảm khả năng tạo Ribonucleotide Reductase trong tế bào. Vì vậy, HSV-1 mang đột biến ICP6 chỉ có thể phân chia trong tế bào hồng gen ức chế khối u P16, nơi có lượng lớn Ribonucleotide Reductase. Ngoài ra, đột biến gen ICP47 cũng được ứng dụng để tăng khả năng phân chia của HSV-1 trong tế bào ung thư bởi việc gây biểu hiện sớm của US11.

Hiện nay, các loại đột biến vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu để tăng tính an toàn và hiệu quả của HSV-1 đối với việc điều trị ung thư. Tuy nhiên, phương pháp này cũng có một số giới hạn nhất định. Mục tiêu của phương pháp điều trị là cần phải đưa virus vào đúng vị trí có diễn ra khối u. Bệnh nhân thường được chỉ định tiêm virus trực tiếp vào khối u hơn là truyền tĩnh mạch, vì đa phần các bệnh nhân đã có miễn dịch từ trước với virus. Tuy nhiên, tiêm virus trực tiếp vào khối u khá tốn kém và khó khăn, đặc biệt trong trường hợp của u nguyên bào ác tính. Một số phương pháp khác đã được hướng đến, chẳng hạn như việc tiêm các hạt nano chứa virus vào tĩnh mạch cùng với sự hỗ trợ công nghệ hình ảnh phức tạp. Trong tương lai, chúng ta cần hướng đến việc nghiên cứu tạo ra các chủng virus có tính hiệu quả cao khi tiêm truyền tĩnh mạch.

### **4. KẾT LUẬN**

Việc ứng dụng HSV-1 trong việc điều trị ung thư là một hướng đi mới có tiềm năng. Virus tiêu diệt tế bào ung thư có thể mang lại hiệu quả tốt, không đau, và ít các tác dụng phụ. Hiện nay, chúng ta chưa thể kết luận ứng dụng HSV-1 nói riêng là một hướng được công nhận để điều trị ung thư. Trong tương lai, việc cải thiện cũng như tìm ra những đột biến có ích là điều vô cùng quan trọng. Bên cạnh đó, chúng ta cần thử nghiệm tính hiệu quả của virus diệt tế bào ung thư với những phương pháp điều trị truyền thống khác như hóa trị và xạ trị. Với những tiềm năng to lớn của mình, cùng sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ sinh học, phương pháp mới này hứa hẹn mang đến một cơ hội mới dành cho những bệnh nhân ung thư trong tương lai.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Aghi, M. K., & Chiocca, E. A. (2009). Phase Ib trial of oncolytic herpes virus G207 shows safety of multiple injections and documents viral replication. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 17(1), 8–9. <https://doi.org/10.1038/MT.2008.275>.
- [2] Andtbacka, R. H. I., Kaufman, H. L., Collichio, F., Amatruda, T., Senzer, N., Chesney, J., Delman, K. A., Spitler, L. E., Puzanov, I., Agarwala, S. S., Milhem, M., Cranmer, L., Curti, B., Lewis, K., Ross, M., Guthrie, T., Linette, G. P., Daniels, G. A., Harrington, K., & Coffin, R. S. (2015). Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(25), 2780–2788. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3377>.
- [3] Hu, J. C. C., Coffin, R. S., Davis, C. J., Graham, N. J., Groves, N., Guest, P. J., Harrington, K. J., James, N. D., Love, C. A., McNeish, I., Medley, L. C., Michael, A., Nutting, C. M., Pandha, H. S., Shorrock, C. A., Simpson, J., Steiner, J., Steven, N. M., Wright, D., & Coombes, R. C. (2006). 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*, 12(22), 6737–6747. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0759>.
- [4] Kwan, A., Winder, N., Atkinson, E., Al-Janabi, H., Allen, R. J., Hughes, R., Moamin, M., Louie, R., Evans, D., Hutchinson, M., Capper, D., Cox, K., Handley, J., Wilshaw, A., Kim, T., Tazzyman, S. J., Srivastava, S., Ottewell, P., Vadakekolathu, J., & Muthana, M. (2021). Macrophages Mediate the Antitumor Effects of the Oncolytic Virus HSV1716 in *Mammary Tumors*. *Molecular Cancer Therapeutics*, 20(3), 589–601. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0748>.
- [5] Markert, J. M., Liechty, P. G., Wang, W., Gaston, S., Braz, E., Karrasch, M., Nabors, L. B., Markiewicz, M., Lakeman, A. D., Palmer, C. A., Parker, J. N., Whitley, R. J., & Gillespie, G. Y. (2009). Phase Ib trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and post-tumor resection for recurrent GBM. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 17(1), 199–207. <https://doi.org/10.1038/MT.2008.228>
- [6] Patel, D. M., Foreman, P. M., Nabors, L. B., Riley, K. O., Gillespie, G. Y., & Markert, J. M. (2016). Design of a Phase I Clinical Trial to Evaluate M032, a Genetically Engineered HSV-1 Expressing IL-12, in Patients with Recurrent/Progressive Glioblastoma Multiforme, Anaplastic Astrocytoma, or Gliosarcoma. *Human Gene Therapy. Clinical Development*, 27(2), 69–78. <https://doi.org/10.1089/HUMC.2016.031>.
- [7] Todo, T., Martuza, R. L., Rabkin, S. D., & Johnson, P. A. (2001). Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(11), 6396–6401. <https://doi.org/10.1073/PNAS.101136398>.