

# **ONKOLYTTISET ADENOVIRUKSET**

Elviira Laiho

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun Yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

4.5.2026

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

**Oppiaine:** Biolääketiede  
**Tekijä:** Elviira Laiho  
**Otsikko:** Onkolyttiset adenovirukset  
**Ohjaaja:** Petri Susi  
**Sivumäärä:** 20  
**Päivämäärä:** 4.5.2026

Onkolyttinen viroterapia perustuu luonnon kannan tai geneettisesti muokattuihin viruksiin, jotka tunnistavat ja infektoivat vain syöpäsoluja. Onkolyttinen virus toimii kahdella tavalla: Se infektoi ja tuhoaa syöpäsolun tai tuottaa syöpäsoluun tekijöitä, jotka aktivoivat immuunijärjestelmän soluja, mikä johtaa syöpäsolujen tuhoutumiseen.

Adenovirukset ovat käytetyimpiä onkolyttisiä viruksia. Ne sopivat onkolyttisiksi viruksiksi hyvin, koska niillä on laaja tropismi eli kohdesoluhakuisuus sekä suuri genomi, johon pystyy liittämään siirtogenejä. Nykyaikaiset adenovirusvektorit eivät enää muistuta luonnon kannan adenovirusta, vaan ovat virusosien toiminnallinen kokonaisuus.

Onkolyttiset adenovirukset tai -virusvektorit eivät sisällä koko adenovirusgenomia, vaan sen valikoituja osia sekä siirtogeenin, joka ilmentää kohdeproteiinia, joka aktivoi immuunijärjestelmää. Adenovirusvektori voi replikoidua infektoidussa solussa tuottaen toivotun terapiavasteen, mutta se ei ole viruksena lisääntymiskykyinen eikä tuota uusia infektiokykyisiä viruspartikkeleita. Niiden muodostumista voidaan rajoittaa hyödyntämällä syöpäsolujen vaurioituneita säätelymekanismeja, joiden avulla replikaatio tapahtuu vain epänormaaleissa olosuhteissa ja toisaalta lisäämällä virusvektorin osat erillisinä viruspartikkelin sisään. Infektiotehokkuutta ja kohdentumista voidaan parantaa muokkaamalla adenovirusten kapsidirakennetta.

Adenoviruksia on pitkään käytetty geeniterapiassa ja testattu paljon kliinisissä syöpäkokeissa, mutta syöpäterapiakäyttöön on olemassa vain yksi adenoviruspohjainen lääkevirus, ja sekin on hyväksytty käyttöön vain Kiinassa. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että onkolyttiset adenovirukset tehostavat toisen hoitomuodon vaikutuksia eli niitä voidaan käyttää syövän yhdistelmähoidoissa

**Avainsanat:** adenovirus, onkolyttinen viroterapia

## LYHENNELUETTELO

Ad5	Serotyypin 5 adenovirus
CAR	Coxsackie-adenovirus-reseptori
HVR	Hypermuuntuneet alueet
IL-2	Interleukiini 2
ITR	Käänteiset toistojaksot
Rb	Retinoblastooma-proteiini
RGD	Arginiini-Glysiini-Asparagiinihappo-sekvenssi
TIL	Tuumoriin tunkeutuva lymfosyytti
TME	Kasvaimen mikroympäristö
TNF $\alpha$	Tuumorinekroositekijä-alfa
Treg	Säätelijä T-solut

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1 JOHDANTO</b> .....	5
<b>2 ADENOVIRUKSET</b> .....	6
2.1 Adenovirusten rakenne .....	6
2.1.1 Kapsidin proteiinit .....	6
2.1.2 Adenovirusten genomi .....	6
2.2 Solun infektointi .....	7
<b>3 ONKOLYYTTISET ADENOVIRUKSET</b> .....	8
3.1 Onkolyttinen viroterapia .....	8
3.2 Adenoviruksen kohdentaminen syöpäsoluihin .....	8
3.3 Replikaation kohdentaminen syöpäsoluihin .....	9
3.4 Onkolyttiseen adenovirukseen kohdistuvan immuunipuolustuksen välttäminen .....	9
3.5 Immuunivasteen tehostaminen .....	10
<b>4 IMMUNOLOGISET VAIKUTUKSET</b> .....	10
4.1 Kasvaimen mikroympäristö .....	10
4.2 Onkolyysi ja immuunijärjestelmän aktivoituminen .....	10
<b>5 KLIINISET KOKEET</b> .....	12
5.1 H101 .....	13
5.2 OBP-301 .....	13
5.3 DNX-2401 .....	13
5.4 CG0070 .....	13
5.5 TILT-123 .....	14
<b>6 HAASTEET</b> .....	14
<b>7 YHTEENVETO</b> .....	15

# 1 JOHDANTO

Syöpä on toiseksi yleisin kuolemaan johtava syy maailmanlaajuisesti. Suomessa joka kolmas ihminen sairastuu syöpään elinaikanaan. Syöpä on heterogeeninen sairaus, joka leviää hallitsemattomasti eikä noudata elimistön säätelymekanismeja. Syöpähoitojen kehitys on edennyt nopeasti ja perinteisten hoitomuotojen rinnalle on kehitetty uusia hoitomuotoja. Erityisesti immunoterapia on kehittynyt vauhdilla viimeisen vuosikymmenen aikana. Immunoterapia on hoito, jossa syöpäsolujen sijaan ensisijaisena vaikutuskohteena on elimistön normaali puolustusjärjestelmä ja sen aktivointi syöpäsoluja vastaan (1).

Onkolyttinen viroterapia perustuu geneettisesti muokattuihin onkolyttisiin viruksiin, joilla on yleensä kaksi toivottua erityisominaisuutta: ne tunnistavat ja infektoivat vain syöpäsolun, mikä johtaa solun hajoamiseen ja lisäksi ilmentävät viruksen genomissa olevaa lääkegeeniä (2). Lääkegeenin ilmentämisen on tarkoitus tehdä syöpäsolusta näkyvä immuunijärjestelmälle. Kuitenkin jo pelkkä syöpäsolun hajoaminen vapauttaa antigeenejä, jotka immuunijärjestelmä tunnistaa. Tällä siis aktivoidaan immuunipuolustusta, muokataan kasvaimen mikroympäristöä ja luodaan pitkäkestoista immunitettä kasvainta kohtaan. (1)

Ensimmäiset havainnot kasvainten pienentymisestä virusinfektion seurauksena ovat jo 1900-luvun alkupuolelta, jolloin eri virusten kasvainvastaisia ominaisuuksia on jo alettu tutkia. Kun geenimuokkaustekniikat 1900-luvun lopussa kehittyivät, saatiin näitä ominaisuuksia kehitettyä ja tarkennettua. Vuonna 1996 kliinisiin tutkimuksiin asti kehitettiin ensimmäinen onkolyttinen virus, ONYX-015, joka on onkolyttinen adenovirus. Tällä hetkellä vain Kiinassa hyväksytty onkolyttinen adenovirus (Oncorine H101) lääkekäyttöön (3). Ainoa Suomessa hyväksytty onkolyttinen lääkevirushoito on T-VEC, joka perustuu Herpes simplex-virukseen (2).

Tässä LuK-tutkielmassa käsitellään onkolyttisten adenovirusten muokkausta, toimintaa, haasteita ja mahdollisuuksia, sekä parhaillaan kliinisissä tutkimuksissa olevia onkolyttisiä adenovirusia.

## 2 ADENOVIRUKSET

Adenovirukset ovat keskikokoisia (90 nm), vaipattomia, ikosahedraalisia DNA-virusia, joiden genomi on kaksijuosteinen ja lineaarinen. Adenovirukset aiheuttavat ihmiselle pääasiassa lieviä, ohimeneviä infektioita, kuten ruuansulatuskanava-, hengitystie- ja virtsatieinfektioita. Niiden pääsääntöisiä kohdesoluja ovat ylähengitysteiden ja suoliston erilaistuneet epiteelisolut, vaikka ne kykenevät infektoimaan melkein kaikkia solutyyppejä. Ihmisen adenovirusia on eristetty yli 60 serotyyppiä, jotka jaetaan lajeihin A-G (4–6). Eniten tutkimuksissa käytetään serotyyppiä 5 (Ad5), minkä takia sitä tarkastellaan tässä tutkielmassa (7–9).

### 2.1 Adenovirusten rakenne

Adenovirus rakentuu 11 rakenneproteiinista, joista 7 (II, III, IIIa, IV, VI, VIII, IX) muodostaa kapsidin ja 4 (V, VII, mu- ja terminaaliproteiini) ytimen (4). Viruksen kapsidin merkitys on suojata viruksen genomia sekä osallistua kohdesolun tunnistamiseen kapsidin pintarakenteiden avulla (10).

#### 2.1.1 Kapsidin proteiinit

Heksoniproteiini on homotrimeeri. Sen yläosan silmukkarakenteet sisältävät hypermuuntuvia alueita (engl., hypervariable regions, HVRs), jotka suuntautuvat kapsidin ulkopinnan suuntaan, kun taas heksonin pohjassa ovat muuttumattomat alueet (11). Eri serotyyppien antigeeniset tunnistuskohdat määräytyvät heksonien hypermuuntuvien alueiden perusteella (9,11). Pentoniproteiinit sijaitsevat kapsidin kärjissä. Pentonien perussekvenssit ovat hyvin samankaltaisia, mutta niillä on pieniä pituuseroja serotyyppittäin. Lähes jokaisessa serotyyppissä tämä alue sisältää RGD- (Arg-Gly-Asp) sekvenssialueen, lukuun ottamatta serotyyppiä 40 ja 41 (5). Jokaisella serotyyppillä on 12 säieproteiinia, jotka nousevat pentoniproteiineista. Säieproteiinien pituus vaihtelee serotyyppittäin, mutta säie sisältää viruksen sitoutumisproteiinit, joilla se sitoutuu kohdesolun pintaproteiineihin (5-6).

#### 2.1.2 Adenovirusten genomi

Adenoviruksen 36 000 emäsparin pituinen genomi jakautuu useiden geenien osalta aikaisiin (engl., early, E) ja myöhäisiin (engl., late, L) alueisiin. Geenit jakautuvat eri alueisiin sen mukaan, ilmenevätkö ne ennen vai jälkeen DNA:n replikaation. DNA juosteiden 5'- sekä 3'-päissä on käänteiset toistojaksot (engl., inverted terminal repeat, ITR), jotka ovat välttämättömiä replikaatiolle. Juosteiden 5'-päissä ITR-

jakson vieressä on 160 emäksen mittainen pakkausjakso, joka on välttämätön virus-DNA:n pakkautumiselle uusiin viruspartikkeleihin. (5-6)

E1A-geeni on tartunnan jälkeen ensimmäinen aikaisen alueen geeneistä, joka ilmenee, koska se tarvitsee ilmentymiseen vain isäntäsolun omia transkriptiotekijöitä. E1A-geenien ilmentyminen puolestaan aktivoi muiden aikaisten alueiden geenien transkription. E1A proteiinit sitoutuvat lysiiniasetyyli transferaaseihin sekä retinoblastooma-perheen (Rb) proteiineihin. Rb-proteiinit ovat sitoutuneita E2F-transkriptiotekijöihin, jolloin näiden transkriptiotekijöiden aktiivisuus estyy. E1A:n proteiinien sitoutuminen Rb-proteiineihin mahdollistaa E2F-transkriptiotekijöiden aktivoitumisen ja solun siirtymisen DNA-replikaatiovaiheeseen (10).

E1B:n proteiinit estävät solun apoptoosia ja varmistavat solun vastaanottavaiseksi viruksen DNA:n kopioitumiseen. E1B:n proteiinit estävät solun apoptoosia muun muassa estämällä p53-proteiinin vaikutuksia. E1B koodaa kahta mRNA:ta, jotka tunnetaan E1B 19K:na ja E1B 55K:na (5). Molemmat näistä proteiineista estävät p53-välitteistä apoptoosia. E1B 55K sitoutuu solun p53-proteiiniin ja inaktivoi sen, jotta viruksen replikaatio on mahdollista (5,12).

E2-alue koodaa viruksen DNA:n replikaatioon vaadittavia proteiineja. Nämä proteiinit ovat DNA-polymeraasi, esiterminaliproteiini ja DNA:han sitoutuva proteiini. E3-alue koodaa proteiineja, jotka osallistuvat solun sisäisten ja elimistön synnynnäisten puolustusmekanismien estoon. Nämä proteiinit estävät MHC I-antigeenin pääsyä solun pinnalle sekä TNF- ja Fas-ligandivälitteistä apoptoosia. E4-alueen proteiineilla on useita tehtäviä, jotka vaikuttavat virus DNA:n replikaatioon, apoptoosin estoon ja virus-mRNA:n kuljetukseen ja silmukointiin. (5-6)

## 2.2 Solun infektointi

Adenovirukset tunnistavat ja tartuttavat kohdesolun kapsidin säieproteiinin sekä pentonin avulla. Ne tunnistavat kohdesolun pinnalla olevan CAR-reseptorin (engl., coxsackie adenovirus receptor) säieproteiinin avulla. Lisäksi viruksen pentoniproteiinin RGD-osat sitoutuvat kohdesolun pinnalla oleviin  $\alpha\beta3$ - ja  $\alpha\beta5$ -integriineihin mahdollistaen viruksen endosytoosin isäntäsoluun (5-6). Vesikkeli kuljettaa viruksen tumaan, jossa vesikkeli hajoaa ja viruksen genomi kulkeutuu tumaan. Viruksen DNA replikaatio tapahtuu tumassa, vaikka se ei integroidu isäntäsolun genomiin (6).

### 3 ONKOLYYTTISET ADENOVIRUKSET

#### 3.1 Onkolyttinen viroterapia

Adenoviruksia on tutkittu, muokattu ja käytetty syöpäterapiassa ja geeninsiirtovektoreina pitkään. Adenovirus sopii ominaisuuksiltaan hyvin syöpä- ja geenivektoriksi, koska sillä on laaja tropismi ja suuri genomi, johon siirtogeenien lisääminen onnistuu. Lisäksi adenoviruksia on helppo tuottaa suuria määriä eikä niillä ole ihmisessä onkogeenisia ominaisuuksia (13). Niillä on myös immunogeenisiä ominaisuuksia, jotka aiheuttavat haasteita niiden hyödyntämisessä onkolyttisinä viruksina, mutta mahdollistavat niiden käytön esim. rokotevektoreina (14). Suurin ero geenisiirto- ja syöpävektoreiden välillä on replikaatiokyky (15). Uusimman sukupolven geenisiirtovektoreista on poistettu kaikki muu viruksen genomista paitsi ITR:t ja pakkausjaksot (14). Onkolyttisissä viruksissa on muun muassa E1-alueen geenejä, jotta virusvektori pysyy replikaatiokykyisenä (15). Onkolyttisten virusten tarkoitus on siis tartuttaa valikoidusti syöpäsoluja säästämällä terveet solut. Viruksia muokataan geneettisesti, jotta ne kohdistuvat vain syöpäsoluihin tehokkaasti ja jotta niiden käyttö on turvallista (8,16). Infektiossa hyödynnetään syöpäsolun poikkeavaa biologiaa ja tavoitellaan immuunivasteen aktivoitumista. Syöpäsolu hajoaa virusinfektion ja replikaation seurauksena (6). Syöpäsolun hajoaminen vapauttaa kasvain-, patogeneeni- ja vaurioassosioituneita antigeenejä. Nämä antigeenit aktivoivat sekä synnynnäistä että hankittua immuniteettia (17). Immuunipuolustuksen aktivaatiota tavoitellaan myös immunostimulatorisilla siirtogeneillä, jotka ilmentyvät virus DNA-replikaation seurauksena (2,18). Jotta terapeutinen vaste on mahdollista, täytyy onkolyttisen viruksen päästä syöpäsolulle asti infektoimaan se. Tämän takia muokkauksia tehdään, jotta immuunipuolustus ei kohdistu virusvektoriin ennen infektiota (9).

#### 3.2 Adenoviruksen kohdentaminen syöpäsoluihin

Ad5 tarttuu kohdesoluun CAR-reseptorin välityksellä. Ongelmana kuitenkin on, että eräät syövät ilmentävät CAR-reseptoria heikommin, jolloin syöpäsoluihin pääsy ei ole niin tehokasta. Korvaamalla säieproteiini toisen serotyypin säieproteiinilla tai osilla siitä, voidaan parantaa onkolyttisen viruksen kohdentumista, koska se tarttuu muuhun kuin CAR-reseptoriin. Tutkimusnäyttöä on siitä, että vaihtamalla Ad5 säieproteiini serotyypin 35 säieproteiiniksi, infektiokyky eri syöpiä vastaan voisi nousta. Serotyypin 35 säieproteiini tarttuu CD46-proteiiniin ali-ilmentyneen CAR-reseptorin sijaan (9).

Erityisesti epiteelisoluissa, ali-ilmentyneet CAR-reseptorit saattavat kuitenkin ilmentyä solukalvolla helpommin viruksen saavutettavissa (19), kun terveissä soluissa, perustasolla ilmentyneet CAR-reseptorit sijaitsevat enemmän solujen tiiviissä liitoksissa (20).

Integriinit ovat usein syövässä yli-ilmentyneet, mikä on tehostaa adenoviruksen kohdistumista syöpäsoluun. Lisäksi lisäämällä ylimääräinen RGD-sekvenssi säieproteiiniin voidaan tehostaa onkolyttisen adenoviruksen  $\alpha\beta 3$ - ja  $\alpha\beta 5$ -integriinivälitteistä soluun pääsyä (15, 21).

### 3.3 Replikaation kohdentaminen syöpäsoluihin

Adenoviruksia muokataan geneettisesti, jotta voidaan kontrolloida, missä soluissa replikaatio tapahtuu. Tämä tehdään poistamalla geenejä tai käyttämällä kudosspesifisiä promoottoreita. Kudosspesifisen promoottorin avulla viruksen replikaatio alkaa vain tietyssä ympäristössä (22). HTERT-geeni (engl., human telomerase reverse transcriptase gene) koodaa telomeraasin katalyyttista proteiinia, joka ylläpitää telomeraasientsyymin pituutta. Tällä entsyymillä ei ole terveissä tai erilaistuneissa soluissa juuri minkäänlaista aktiivisuutta. Kuitenkin syöpäsoluilla tämän geenin ilmentyminen on merkittävää. Korvaamalla viruksen E1A- ja E1B-geenien promoottorit hTERT-promoottorilla, saadaan replikoituminen aktivoitumaan vain soluissa, joissa telomeraasientsyymin ilmentyminen on suurta (22).

Syöpiä vastaan, joissa Rb-signaalintireitti on vaurioitunut, voidaan hyödyntää E2F-promoottoria. Rb-proteiinit estävät E2F-transkriptiotekijöiden aktiivisuutta, joten soluissa, joissa Rb-signaalintireitti toimii, viruksen replikaatiota ei tapahdu. Syöpäsoluissa, joissa Rb-proteiinit toimivat viallisesti, E2F-promoottori aktivoituu transkriptiotekijöiden takia ja viruksen replikaatio alkaa (10,18)

Useista onkolyttisistä adenoviruksista on poistettu E1B 55K-geeni. Näissä tutkimuksissa on tavoiteltu sen replikaation rajautumista vain soluihin, joissa p53-geeni on mutatoitunut. P53 on eniten mutatoitunut geeni ihmisen syövässä. Se on kasvainsuppressorigeeni, joka normaalisti rajoittaa solun jakautumista. Mutatoituneena syöpäsoluissa se lakkaa toimimasta, mikä mahdollistaa solun jakautumisen ilman rajoituksia. Kun E1B 55K-geeni on poistettu viruksista, ne eivät pysty replikoitumaan terveissä soluissa, sillä p53 välitteinen apoptoosi pääsee vaikuttamaan niiden tuhoamiseen (12).

### 3.4 Onkolyttiseen adenovirukseen kohdistuvan immuunipuolustuksen välttäminen

Viruksia muokataan, jotta immuunipuolustus ei tunnista ja neutraloi niitä ennen syöpäsolujen infektointia. Yksi viroterapian haaste on jo olemassa olevat Ad5:tä neutralisoivat vasta-aineet (9). Ad5 seroprevalenssi vaihtelee eri populaatioissa, mutta se on maailmanlaajuisesti kuitenkin korkea, mediaaniltaan 69,3 % (23). Aikaisemman altistuksen myötä ihmisille on kehittynyt vasta-aineita perinteistä Ad5 infektiota vastaan. Immuunipuolustus tunnistaa adenovirukset niiden heksonien HVR-

alueiden avulla. Eri serotyyppejä vastaan on eri määrä neutralisoivia vasta-aineita riippuen serotyypin esiintyvyydestä. Ad5:n neutralisoivia vasta-aineita voidaan välttää käyttämällä kapsidissa toisen serotyypin rakenteita tai muokkaamalla rakenteita keinotekoisesti (9).

### 3.5 Immuunivasteen tehostaminen

Adenovirusvektorien käyttö ja uusien vektorisukupolvien kehittäminen on mahdollistanut isojenkin siirtogeenien liittämistä virusgenomiin. Tällä tavalla voidaan yhdistää onkolyyttisten adenovirusten kaksi keskeisintä ominaisuutta; solujen tuhoaminen sekä immuunivasteen herättäminen ja kohdistaminen infektoitua syöpäsolua vastaan. Liittämällä siirtogeenejä onkolyyttisiin adenovirusiin, voidaan tehostaa niiden kasvaimeen kohdistuvaa terapiatehoa ja immuunivastetta. Yleensä poistamalla E3 alueen geenejä (18). Siirtogeenit voivat olla itsemurhageenejä, joiden avulla tehostetaan syöpäsolun apoptoosia esimerkiksi HSV-tk (herpes simplex - viruksen tymidiinikinaasi). Ne voivat ilmentää myös erilaisia immuunipuolustusta aktivoivia proteiineja, joilla lisätään immuunipuolustuksen toimintaa kasvainsoluja kohtaan, mutta myös muistisoluja immuniteetin kehittymistä varten, esimerkiksi tuumorinekroosifaktori alfa (TNF $\alpha$ ) ja interleukiini 2 (IL-2) (2). Lisäksi annostelemalla lääkevirukset suoraan kasvaimeen on havaittu paikallisen immuunivasteen vahvistumista (18).

## 4 IMMUNOLOGISET VAIKUTUKSET

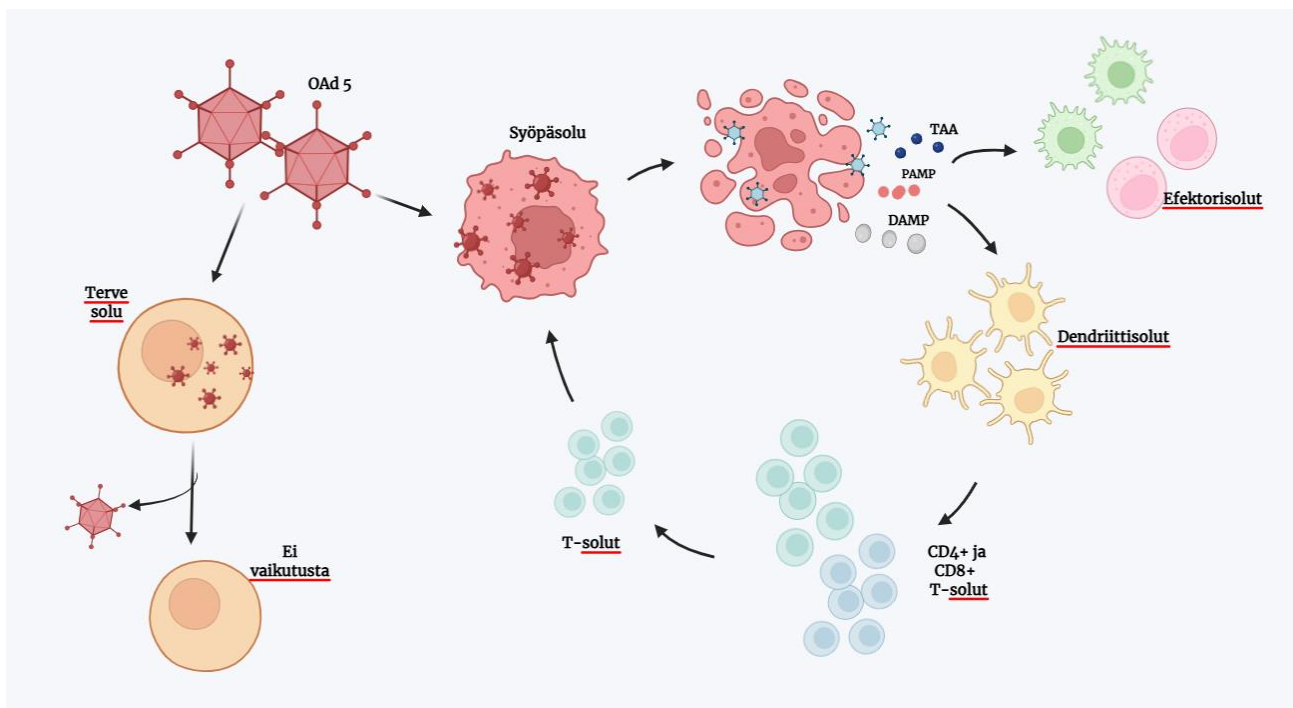
### 4.1 Kasvaimen mikroympäristö

Kasvaimen mikroympäristö (engl. tumor microenvironment, TME) koostuu syöpäsoluista, strooman soluista, immuunisoluista ja soluväliaineesta. Useimmissa kiinteissä kasvaimissa on havaittu immunosuppressiivinen TME ja huono vaste immunoterapialle. TME on usein hypoksinen, mikä vaikuttaa merkittävästi syöpäsolujen aggressiivisuuteen ja reagointiin immunoterapiaan (24). Hypoksia vaikuttaa myös kasvaimen heterogeenisyyteen, angiogeneesiin ja kasvaimen sisäiseen resistenssiin immuunijärjestelmää vastaan (24). Hypoksian lisäksi TME:n solujen toiminta on muuttunut (18): TME:ssä efektorisolut liikkuvat huonosti, T-solujen toiminta on hiljentynyt, dendriittisolujen antigeenien esittelykyky on laskenut ja makrofagien toiminta on immunosuppressiivista ja syöpää edistävää (25).

### 4.2 Onkolyysi ja immuunijärjestelmän aktivoituminen

Syöpäsolun hajoamista virusinfektion seurauksena kutsutaan onkolyysiksi. Onkolyysin seurauksena vapautuu kasvain- (engl. TAA, tumor-associated antigens), patogeeni- (engl. PAMP, pathogen

associated molecular pattern) ja vaurioassosioituneita antigeenejä (engl. DAMP, damage associated molecular pattern). Nämä antigeenit tunnistetaan synnynnäisen ja hankitun immunitietin toimesta. Tutkimusten mukaan tärkein onkolyysin seuraus on kuitenkin T-soluaktivaatio (18). Nykyisen käsityksen mukaan paikallisella kasvaimen tuhoamisella saadaan aikaan T- ja dendriittisolujen aktivaatio antigeenien ristiesittelyn avulla. Dendriittisolujen toiminnan on tarpeen aktivoitua, sillä ne toimivat antigeenien esittelijöinä T-soluille ja siten palauttavat niiden aktivaatiotasoa (26). Onkolyysin ja antigeenien vapautumisen myötä myös efektorisolujen toiminta aktivoituu. Immunosuppressiivisten solujen, kuten tuumoriassosioituneiden makrofagien ja immunosuppressiivisten Treg-solujen määrä mikroympäristössä laskee (26).



**Kuva 1. Onkolyyttisen adenoviruksen aiheuttama infektio ja onkolyysin aiheuttama immuunijärjestelmän aktivaatio.** Virus ei aiheuta vastetta terveessä solussa vaan replikoituu vain syöpäsolussa. Infektion seurauksena syöpäsolu hajoaa ja antigeenejä vapautuu. Antigeenit aktivoivat dendriittisoluja sekä efektorisoluja (makrofagit ja NK-solut). Dendriittisolut esittelevät antigeenejä T-soluille, jotka maturoituvat ja hyökkäävät syöpäsoluja vastaan. T-solujen aktivoituminen lisää niiden tunkeutumista kasvaimeen ja sitä kautta muuttaa kasvaimen mikroympäristöä immunologisesti aktiivisemmaksi (26).

## 5 KLIINISET KOKEET

Ensimmäinen onkolyyttinen virus pääsi kliinisiin kokeisiin asti vuonna 1996 ja siitä asti niiden kehitys on edennyt koko ajan. Vuonna 2022 oli käynnissä 188 kliinistä koetta, jotka liittyivät onkolyyttisiin viruksiin. Näistä 44 koetta perustui onkolyyttisiin adenoviruksiin. Onkolyttiset adenovirukset ovat tutkituimpia onkolyyttisiä viruksia ja niiden kliiniset kokeet ovat eri faaseissa sekä kohdistuvat monipuolisesti eri syöpiin (27). Taulukossa 1 on muutamia onkolyyttisiä viruksia, jotka ovat tällä hetkellä kliinisissä kokeissa. Onkolyttiset virukset H101, OBP-301, DNX-2401, CG0070 ja TILT-123 ovat kliinisissä kokeissa joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona jonkin muun hoidon kanssa.

**Taulukko 1. Joitakin kliinisissä tutkimuksissa olevia onkolyttisiä adenoviruksia.**

Nimi	Vektorirakenne	Indikaatio	Faasi	Annostelutapa	Yhdistelmähoito	NCT
<b>H101</b>	E1B-55K deleetio E3 osadeleetio	Edennyt haimasyöpä	II	IT	PD-1-inhibiittorit	NCT06196671 (28)
<b>OBP-301</b>	hTERT- promoottori	Mahan- ja maharuokatorvi- liitoksen adenokarsinooma	II	IT	Pembrolizumab	NCT06340711 (29)
<b>DNX-2401</b>	Ad5-Δ24RGD	Lasten keskushermoston kasvaimet	I	IT	Monoterapia	NCT07424092 (30)
<b>CG 0070</b>	E2F-promootteri  GM-CSF	Korkean riskin ei- lihasinvasiivinen virtsarakon syöpä	II	IV/IT	Monoterapia	NCT07283835 (31)
<b>TILT-123</b>	Ad5/3  E2F-promoottori  Δ24RGD  TNFα-IRES- hIL2	Levinneet kiinteät kasvaimet  Metastaattinen melanooma	I	IT/IV	Monoterapia  Lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia + kasvaimen tunkeutuvia lymfosyyttejä (engl. tumor infiltrating lymphocytes, TILs)	NCT04695327 (32)  NCT06961786 (33)

Kliiniset tutkimukset osoitteesta [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT-tunnistusnumeron avulla.

## 5.1 H101

H101 on onkolyttinen adenovirus, jossa on E1B-55K-deleetio. Deleetion tarkoituksena on rajata replikoituminen vain p53-mutatoituneihin soluihin (12). H101 on jo Kiinassa hyväksytty, mutta se on kliinisissä kokeissa eri yhdistelmähoitojen kanssa, jossa sen tarkoituksena on tehostaa toisen hoidomuodon vaikutusta. Yhdistelmähoidossa PD-1-inhibiittorien kanssa tavoitellaan PD-1-välitteistä Treg-solusignaloinnin vähentymistä (28).

## 5.2 OBP-301

OBP-301 on tutkittu onkolyttinen adenovirus, jonka syöpäspesifisen promoottorin avulla on pyritty rajoittamaan viruksen replikaatiota vain syöpäsoluihin. Korvaamalla endogeeniset E1A- ja E1B-geenien promoottorit hTERT-promoottorilla, saadaan replikoituminen aktivoitumaan vain soluissa, joissa telomeraasientsyymin ilmentyminen on suurta (22). Yhdistelmähoidossa, pembrolizumabin, kanssa tavoitteena on saada vaste aikaan immunoterapialle. Tutkimuksessa potilaat eivät ole ennen reagoineet immunoterapialle (29).

## 5.3 DNX-2401

DNX-2401 on onkolyttinen adenovirus, jossa on 24 tuhannen emäsparin deleetio, E1A-geenin Rb-proteiiniin sitoutuva osa. Lisäksi siinä on RGD-sekvenssin lisäys. Useissa eri syövissä on vaurioitunut Rb/p16-signaalintireitti, joten E1A-geenin deleetio estää viruksien replikoitumisen terveissä soluissa, joissa Rb/p16-signaalintireitti toimii normaalisti. RGD-sekvenssin lisäys säieproteiiniin mahdollistaa tehokkaamman syöpäsoluun pääsyn, sillä normaalisti säieproteiinit sitoutuvat CAR-reseptoriin. Useat syövät kuitenkin ilmentävät CAR-reseptoria heikosti. RGD-lisäys säieproteiinissa hyödyntää  $\alpha\beta3$ - ja  $\alpha\beta5$ -integriinejä kahdenkertaisesti, koska pentonit tarttuvat  $\alpha\beta3$ - ja  $\alpha\beta5$ -integriineihin ennestäänkin (15).

## 5.4 CG0070

CG0070 on onkolyttinen adenovirus, jossa on E2F-promoottori sekä se ilmentää GM-CSF-siirtogeeniä (34). GM-CSF (engl. granulocyte-macrophage colony stimulating factor) on sytokiini, joka stimuloi myeloidisten solujen erilaistumista granulosyyteiksi (35). Poikkeuksena muihin onkolyttisiin adenovirusiin, että CG0070 annostellaan virtsarakon sisään (34).

## 5.5 TILT-123

TILT-123 on onkolyttinen adenovirus, jossa on vaihdettu adenovirus serotyypin 3 säieproteiini Ad5:n säieproteiinin tilalle. Siihen on tehty E1A-geenin 24 tuhannen emäsparin deleetio sekä lisätty E2F-promootteri, jonka avulla virus replikoituu lähinnä soluissa, joissa p16/Rb-signaalintireitti on viallinen. Myös TILT-123:seen on lisätty ylimääräinen RDG-sekvenssi parantamaan syöpäsoluun pääsyä. Se ilmentää kahta siirtogeeniä - TNF $\alpha$  ja IL-2. TNF $\alpha$  aiheuttaa syöpäsolujen kuolemaa ja edistää immuunisolujen kulkeutumista kasvaimen lähelle. IL-2 tehostaa T-soluproliferaatiota ja tukee sytotoksisten T-solujen ja NK-solujen toimintaa (18). Lisäksi metastaattisen melanooman hoitoon on kokeiltu yhdistelmähoitona TIL-terapiaa ja lymfosyyttejä tuhoavaa kemoterapiaa. Kemoterapialla pyritään tuhoamaan ylimääräisiä Treg-soluja, jotka lisäävät kasvaimen immunosuppressiivisuutta ja vähentävät T-soluvälitteistä solukuolemaa (36).

## 6 HAASTEET

Yksi suurimmista haasteista, joka huonontaa huomattavasti onkolyttisten adenovirusten tehokkuutta on immuunipuolustus, joka tunnistaa ja tuhoaa adenovirukset ennen niiden kohdistumista syöpäsoluun. Terapeuttisesta tarkoituksesta huolimatta ne tunnistetaan elimistön ulkopuolisina tekijöinä, jolloin immuunipuolustus yrittää tuhota ne (37). Immuunipuolustuksessa vaikuttavat erityisesti virusta neutralisoivat vasta-aineet, joita on kehittynyt, jos henkilö on aiemmin altistunut Ad5 infektiolle (9). Tämä rajoittaa erityisesti systeemistä annostelua, minkä vuoksi annostelu tarvitsee toteuttaa injektioimalla virusta suoraan kasvainkudokseen. Intratumoraalinen annostelu rajoittaa virusten käyttöä, sillä kaikki kasvaimet eivät ole helposti tavoitettavissa suoralla injektioilla (37). Yksi annos on harvoin riittävä, minkä vuoksi annostelun toistettavuudessa haasteena on ensimmäisten annosten jälkeen kehittyvät vasta-aineet ja muistisolut virusten antigeenejä kohtaan (2). Vaikka kasvain olisi tavoitettavissa, syöpäkasvaimen heterogeenisyys on toinen keskeinen ongelma, mikä heikentää hoidon tehoa (37).

Onkolyttiset virukset ovat eläviä ja replikaatiokykyisiä viruksia, minkä vuoksi sekä niiden tuotanto, kehitys ja sääntely on poikkeuksellista. Tuotannossa noudatetaan GMP (engl., Good Manufacturing Practice) -säädöksiä. Onkolyttisten virusten kehityksessä vaaditaan tiukkaa laadunvalvontaa ja testausmenetelmiä huomioimaan kontaminaatiota, viruksen identiteettiä ja puhtautta sekä tehoa ja turvallisuutta. Sekä tutkimuksessa että hoitokäytössä tulee huomioida aseptinen tekniikka, sillä virukset ovat replikaatiokykyisiä (2, 38, 39). Tuotannossa laadunarvioinnin keskeinen tavoite on, ettei villityypin adenovirus synny eikä geneettistä epästabiiliutta esiintyisi (39). Liiallinen geneettinen

muokkaus voi johtaa geneettiseen epästabiiliuteen. Geneettinen epästabiilius voi johtaa liian tehokkaiden ja haitallisten varianttien syntyyn tai toisaalta replikaatiokyvyttömiä virusvektorien muodostumiseen (38, 39).

## 7 YHTEENVETO

Onkolyttiset adenovirukset tarjoavat mahdollisuuden yksilöllisempään syövänhoitoon pienemmillä haittavaikutuksilla (2). Ne ovat tutkituimpia, turvallisimpia ja antaneet lupaavia tuloksia kliinisistä kokeista (40). Onkolyttiset adenovirukset ovat erityisesti osoittaneet potentiaalia aggressiivisten syöpien hoidossa (37).

Onkolyttisten adenovirusten tulevaisuus on yhdistelmähoitona perinteisen kemoterapian tai muun immunoterapian kanssa (41). Tutkimusnäyttöä on siitä, että onkolyttiset adenovirukset muokkaavat kasvaimen mikroympäristöä ja immuunijärjestelmää aktiivisemmaksi toiselle terapiamuodolle. Esimerkiksi onkolyttiset adenovirukset ovat tehostaneet CAR-T-terapian vaikutuksia muuttamalla TME:tä vähemmän immunosuppressiiviseksi (17). Onkolyttisistä adenoviruksista on myös tutkimusnäyttöä TIL-terapian kanssa, jossa niiden yhdistelmähoito oli monoterapiaa tehokkaampaa (41). Lisäksi onkolyttisten adenovirusten on havaittu lisäävän herkkyttä perinteistä kemoterapiaa kohtaan (37).

Tutkimuksien edetessä keskittyminen pelkästä onkolyysistä on siirtynyt onkolyttisten adenovirusten mahdollisuuksiin stimuloida immuunipuolustusta ja luoda kasvaimen vastaista immunitettia (41). Onkolyysin seurauksena immuunipuolustus aktivoituu, mutta aktivoitumista halutaan vahvistaa. Tämän seurauksena eri siirtogeenien käyttö on merkittävämpää (8).

Adenoviruksella on suuri genomi, johon mahtuu useita terapiavastetta tehostavia siirtogenejä. Lääkegeeneillä voidaan tehdä syöpäsolusta näkyvä immuunijärjestelmälle, jonka myötä immuunisolut aktivoituvat. Lääkegeenien aiheuttama vaste voidaan kohdentaa tarkasti tietyille immuunijärjestelmän soluille (37).

Kokonaisuudessaan onkolyttisistä adenoviruksista on lupaavia löydöksiä erityisesti yhdistelmähoitona. Lupaavien yhdistelmähoitojen lisäksi niiden on havaittu lisäävän lääkeresistenttien syöpien hoitovastetta (37). Niitä tutkitaan paljon ja uusia muokkauksia tehon ja turvallisuuden takaamiseksi kehitty nopeasti (40).

## LÄHTEET

1. Leppä, S., Jyrkkiö, S., Pasanen, A., Pitkäniemi, J., Puolakkainen, P., Tenhunen, O., & Vaalavirta, L. 2024. *Syöpäsairaudet*. Oppiportti. Luettu 20.2.2026.
2. Xiao, D., Zhang, H., Liu, Y., Li, Y., Li, G., & Ning, Y. (2026). Oncolytic viruses: advanced strategies in cancer therapy. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 11, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02343-3>
3. U.S. National Library of Medicine. 2024. "Oncolytic virus plus PD-1-inhibitor to patients with advanced pancreatic cancer". ClinicalTrials.gov. NCT06196671
4. Bliss, Carly M., Sarah L. Hulin-Curtis, Marta Williams, Mahulena Marušková, James A. Davies, Evelina Statkute, Alexander T. Baker, et al. 2024. "A Pseudotyped Adenovirus Serotype 5 Vector with Serotype 49 Fiber Knob Is an Effective Vector for Vaccine and Gene Therapy Applications." *Molecular Therapy Methods and Clinical Development* 32 (3). <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2024.101308>.
5. Howley, Peter M., et al. *Fields Virology: DNA Viruses*, Wolters Kluwer Health, 2021. *ProQuest Ebook Central*, <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kutu/detail.action?docID=7176448>
6. Murray Patrick R., Rosenthal Ken S., Michael A. (2026). 41 - Adenoviruses, *Medical Microbiology* (Tenth Edition). p. 402-408. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-26133-6.00041-8>
7. Hunt, K. K., Vorburger, S. A., & Swisher, S. G. 2007. *Gene therapy for cancer* (S. A. Vorburger, K. K. Hunt, & S. G. Swisher, Eds.; 1st ed.). Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-222-9>
8. Peter, M., & Kühnel, F. (2020). Oncolytic Adenovirus in Cancer Immunotherapy. *Cancers*, 12(11), 3354. <https://doi.org/10.3390/cancers12113354>
9. Dai, Z., Si, Y., Xiong, S., Li, Y., Ye, J., Gao, Q., Ma, D., Jin, X., & Li, F. (2025). Chimeric Ad5/35 oncolytic adenovirus overcome preexisting neutralizing antibodies and enhance tumor targeting efficiency. *Cancer Gene Therapy*, 32(4), 418–436. <https://doi.org/10.1038/s41417-025-00884-x>

10. Carter, John. *Virology: Principles and Applications*, Wiley, 2013. *ProQuest Ebook Central*, <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kutu/detail.action?docID=7103898>.
11. Zhu, R., Xu, X.-G., Zhang, T.-X., Wang, X.-P., Zhang, C.-H., Wang, C.-Y., Wang, C., Wu, J.-X., Yu, B., & Yu, X.-H. (2023). Molecular Mechanism of Adenovirus Late Protein L4-100K Chaperones the Trimerization of Hexon. *Journal of Virology*, 97(1). <https://doi.org/10.1128/jvi.01467-22>
12. Zhang, Xiang, Yingchang Wang, Xiaojuan Lv, Fangfang Wang, Qiong Zhou, Feiya Zhang, Meng Zhang, and Jianhong Chen. 2023. "Intratumoral Injection of Oncolytic Virus (H101) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer." *International Journal of Gynecological Cancer* 33 (7): 1051–56. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003914>.
13. Su, Yinghan, Jiang Li, Weidan Ji, Gang Wang, Lin Fang, Qin Zhang, Lin Ang, et al. 2022. "Triple-Serotype Chimeric Oncolytic Adenovirus Exerts Multiple Synergistic Mechanisms against Solid Tumors." *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 10 (5). <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004691>.
14. Chang J. (2021). Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development. *Immune network*, 21(1), e6. <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e6>
15. Mozhei, O., G Teschemacher, A., & Kasparov, S. (2020). Viral Vectors as Gene Therapy Agents for Treatment of Glioblastoma. *Cancers*, 12(12), 3724. <https://doi.org/10.3390/cancers12123724>
16. Cunliffe, T. G., Bates, E. A., & Parker, A. L. (2020). Hitting the Target but Missing the Point: Recent Progress towards Adenovirus-Based Precision Virotherapies. *Cancers*, 12(11), 3327. <https://doi.org/10.3390/cancers12113327>
17. Wang, Guoqing, Zongliang Zhang, Kunhong Zhong, Zeng Wang, Nian Yang, Xin Tang, Hexian Li, et al. 2023. "CXCL11-Armed Oncolytic Adenoviruses Enhance CAR-T Cell Therapeutic Efficacy and Reprogram Tumor Microenvironment in Glioblastoma." *Molecular Therapy* 31 (1): 134–53. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.08.021>.

18. Pakola, S. A., Peltola, K. J., Clubb, J. H. A., Jirovec, E., Haybout, L., Kudling, T. v., Alanko, T., Korpisaari, R., Juteau, S., Jaakkola, M., Sormunen, J., Kemppainen, J., Hemmes, A., Pellinen, T., van der Heijden, M., Quixabeira, D. C. A., Kistler, C., Sorsa, S., Havunen, R., ... Hemminki, A. (2024). Safety, Efficacy, and Biological Data of T-Cell–Enabling Oncolytic Adenovirus TILT-123 in Advanced Solid Cancers from the TUNIMO Monotherapy Phase I Trial. *Clinical Cancer Research*, 30(17), 3715–3725. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3874>
19. Phung, A. T., Shah, J. R., Dong, T., Reid, T., Larson, C., Sanchez, A. B., Oronsky, B., Trogler, W. C., Kummel, A. C., Aisagbonhi, O., & Blair, S. L. (2024). CAR expression in invasive breast carcinoma and its effect on adenovirus transduction efficiency. *Breast Cancer Research*, 26(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01880-z>
20. Raschperger, E., Thyberg, J., Pettersson, S., Philipson, L., Fuxe, J., & Pettersson, R. F. (2006). The coxsackie- and adenovirus receptor (CAR) is an in vivo marker for epithelial tight junctions, with a potential role in regulating permeability and tissue homeostasis. *Experimental Cell Research*, 312(9), 1566–1580. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2006.01.025>
21. Javid, H., Oryani, M. A., Rezagholinejad, N., Esparham, A., Tajaldini, M., & Karimi-Shahri, M. (2024). <sc>RGD</sc> peptide in cancer targeting: Benefits, challenges, solutions, and possible <sc>integrin–RGD</sc> interactions. *Cancer Medicine*, 13(2). <https://doi.org/10.1002/cam4.6800>
22. Heo, Jeong, Ja der Liang, Chang Won Kim, Hyun Young Woo, I. Lun Shih, Tung Hung Su, Zhong Zhe Lin, et al. 2023. “Safety and Dose Escalation of the Targeted Oncolytic Adenovirus OBP-301 for Refractory Advanced Liver Cancer: Phase I Clinical Trial.” *Molecular Therapy* 31 (7): 2077–88. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.04.006>.
23. Hong, Lingling, Jiashun Li, Weikai Zeng, Yuhua Li, Changfa Yu, Shutao Zhao, Ling Chen, and Ying Feng. 2025. “The Seroprevalence of Adenoviruses since 20001.” *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2475831>.
24. Baxevanis, C. N., Fortis, S. P., & Perez, S. A. (2021). The balance between breast cancer and the immune system: Challenges for prognosis and clinical benefit from immunotherapies.

- In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 72, pp. 76–89). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.018>
25. Wang, X., Zhong, L., & Zhao, Y. (2021). Oncolytic adenovirus: A tool for reversing the tumor microenvironment and promoting cancer treatment (Review). In *Oncology Reports* (Vol. 45, Issue 4). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/OR.2021.8000>
26. Gonzalez-Pastor, R., Goedegebuure, P. S., & Curiel, D. T. (2021). Understanding and addressing barriers to successful adenovirus-based virotherapy for ovarian cancer. In *Cancer Gene Therapy* (Vol. 28, Issue 5, pp. 375–389). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-00227-y>
27. Yadav Babaj (2026). *Challenges and Opportunities in Oncolytic Virus Development*.
28. U.S. National Library of Medicine. 2024. “Oncolytic virus plus PD-1-inhibitor to patients with advanced pancreatic cancer”. ClinicalTrials.gov. NCT06196671
29. U.S. National Library of Medicine. 2024. “Study of Suratadenoturev (OBP-301) in Combination With Pembrolizumab in Esophagogastric Adenocarcinoma”. ClinicalTrials.gov. NCT06340711
30. U.S. National Library of Medicine. 2026. *Intratumoral DNX-2401 for high grade pediatric brain tumors*. ClinicalTrials.gov. NCT07424092. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07424092>
31. U.S. National Library of Medicine. 2026. Study of cretostimogene grenadenorepvec in patients with BCG-unresponsive high-risk non-muscle invasive bladder cancer. ClinicalTrials.gov. NCT07283835. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07283835>
32. U.S. National Library of Medicine. 2024. TNF $\alpha$  and IL-2 coding oncolytic adenovirus TILT-123 monotherapy. ClinicalTrials.gov. NCT04695327. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695327>
33. U.S. National Library of Medicine. 2026. TNF $\alpha$  and IL-2 coding oncolytic adenovirus TILT-123 with lymphocyte-depleting chemotherapy and TILs in the treatment of melanoma. ClinicalTrials.gov. NCT06961786. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06961786>

34. U.S. National Library of Medicine. 2026. “Study of Cretostimogene Grenadenorepvec in Patients With BCG-unresponsive High-risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer”. ClinicalTrials.gov. NCT07283835
35. Heikkinen, T., Järvinen, A., Meri, S., Vapalahti, O., & Vuopio, J. 2024. *Immunologia*. Oppiportti. Luettu 16.3.2026.
36. U.S. National Library of Medicine. 2025. “TNFa and IL-2 Coding Oncolytic Adenovirus TILT-123 With Lymphocyte-depleting Chemotherapy and TILs in the Treatment of Melanoma”. ClinicalTrials.gov. NCT06961786
37. Sharma, R., Sharma, R., Dua, K., Gupta, G., Chellappan, D. K., Singh, S. K., Singh, T. G., & Negi, P. (2026). Overcoming barriers in cancer therapy with oncolytic adenoviruses: Engineering strategies and clinical perspectives. *Pathology - Research and Practice*, 278, 156351. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2026.156351>
38. Moleirinho, M. G., Silva, R. J. S., Alves, P. M., Carrondo, M. J. T., & Peixoto, C. (2020). Current challenges in biotherapeutic particles manufacturing. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(5), 451–465. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1693541>
39. Working, P. K., Lin, A., & Borellini, F. (2005). Meeting product development challenges in manufacturing clinical grade oncolytic adenoviruses. *Oncogene*, 24(52), 7792–7801. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209045>
40. Nadafi, R., Dong, W., & van Beusechem, V. W. (2025). Immunological Impact of Oncolytic Adenoviruses On Cancer Therapy: Clinical Insights. In *European Journal of Immunology* (Vol. 55, Issue 7). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/eji.70024>
41. Monberg, T. J., Pakola, S. A., Albieri, B., Ellebaek, E., Donia, M., Eefsen, R. L., Borch, T. H., Kudling, T. v., Lorentzen, T., Hendel, H. W., Vestergaard, C., Lorentzen, C., Holmstroem, R. B., Arias, V., Khammari, A., Kistler, C., Santos, J. M., Clubb, J. H. A., Haybout, L., ... Svane, I. M. (2025). Safety and efficacy of combined treatment with tumor-infiltrating lymphocytes and oncolytic adenovirus TILT-123 in metastatic melanoma. *Cell Reports Medicine*, 6(3). <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102016>