



Onkolitička viroterapija ili liječenje raka virusima: etički izazovi u eksperimentalnom samoliječenju

Dr. sc. Beata Halassy, dipl. ing. biol.

Sveučilište u Zagrebu, Centar za istraživanje i prijenos znanja u biotehnologiji, Zagreb

E-mail: bhalassy@unizg.hr

ORCID: 0000-0001-7370-0997

Sažetak

Onkolitička viroterapija (OVT) predstavlja inovativan oblik imunoterapije u kojem se za selektivnu destrukciju tumorskih stanica i poticanje antitumorskog imunskog odgovora koriste virusi sa sposobnošću replikacije. Povijesno je uočeno da virusne infekcije mogu uzrokovati regresiju maligniteta, a suvremeni napredak u molekularnoj virologiji i genetskom inženjerstvu omogućio je razvoj sigurnijih i učinkovitijih onkolitičkih virusa. Danas su u kliničkoj primjeni odobrena tek četiri pripravka (Rigvir, Oncorine, T-VEC i Delytact), dok brojni drugi pokazuju obećavajuće rezultate u ispitivanjima. Translacija OVT-a u rutinsku praksu suočava se s izazovima, uključujući zahtjevnju proizvodnju, nedostatak prediktivnih pretkliničkih modela i ograničenu učinkovitost u terminalno oboljelih bolesnika. Prikaz uspješnog slučaja eksperimentalnog samoliječenja recidiva raka dojke u Hrvatskoj intratumorskom aplikacijom virusa ospica i virusa vezikularnog stomatitisa ukazuje na potencijal primjene ovakvih pristupa u nižim dozama i s jednostavnije pripremljenim pripravcima. Taj slučaj otvara nove hipoteze o optimizaciji terapije, a posebno naglašava važnost hrvatskog Edmonston Zagreb soja virusa ospica kao potencijalne platforme za razvoj domaće onkolitičke terapije. Zaključno, OVT je još uvijek eksperimentalna, ali iznimno perspektivna terapija koja bi, uz prilagodbu regulatornih okvira i ulaganje u istraživanje, mogla postati značajan doprinos liječenju malignih bolesti.

KLjučne riječi: imunoterapija za rak, onkolitička viroterapija, rak dojke, samoeksperimentiranje, samoliječenje, virus ospica, virus vezikularnog stomatitisa

Oncolytic virotherapy: Harnessing viruses for cancer treatment

Summary

Oncolytic virotherapy (OVT) is an innovative form of immunotherapy that employs replication-competent viruses for the selective destruction of tumor cells and the induction of antitumor immune responses. Historically, viral infections were observed to induce tumor regression, and modern advances in molecular virology and genetic engineering have enabled the development of safer and more effective oncolytic viruses. To date, only four preparations (Rigvir, Oncorine, T-VEC, and Delytact) have been approved for clinical use, while many others show promising results in trials. The translation of OVT into routine practice faces several challenges, including demanding production processes, the lack of predictive preclinical models, and limited efficacy in terminal-stage patients. A recent case of successful experimental self-treatment of recurrent breast cancer in Croatia, using intratumoral application of measles virus and vesicular stomatitis virus, highlights the potential of lower-dose and more simply prepared formulations. This case opens new hypotheses for therapy



optimization and emphasizes the importance of the Croatian Edmonston Zagreb measles virus strain as a promising platform for the development of domestic oncolytic therapies. In conclusion, OVT remains experimental but highly promising, and with adapted regulatory frameworks and increased investment in research, it may become an important contribution to cancer treatment.

Keywords: cancer immunotherapy, oncolytic virotherapy, breast cancer, self-experimentation, self-treatment, measles virus, vesicular stomatitis virus

1. Uvod

Upotreba virusa koji imaju sposobnost replikacije za liječenje raka naziva se onkolitička viroterapija (OVT) i danas predstavlja obećavajuću onkološku terapiju koja je u brzom razvoju (1-4). Ubraja se u imunoterapijske postupke, zajedno s već uznapredovalim metodama blokade kontrolnih točaka, npr. uz pomoć tzv. „immune-checkpoint“ inhibitora, i adaptivne stanične terapije u kojoj se T limfociti genetski modificiraju *ex vivo* te se potom vraćaju u krvotok bolesnika kako bi prepoznavali i uništavali tumorske stanice (npr. CART, od engl. *chimeric antigen receptor T-cell*) jer svoje djelovanje iskazuju uključivanjem imunskog sustava bolesnika.

2. Mehanizam djelovanja onkolitičkih virusa

Onkolitički virusi (OV) djeluju tako da *in situ* ubijaju tumorske stanice koje inficiraju, tj. u koje uspješno uđu. Oni to čine bilo direktno, iscrpljivanjem stanica u svrhu proizvodnje novih virusa (tzv. citopatski efekt), bilo indirektno posredstvom imunskog sustava domaćina, zahvaljujući činjenici da tumorska stanica inficirana virusom na svojoj površini predočava i virusne antigene osim vlastitih, te time postaje vidljiva našem imunskom sustavu kojemu je do tada bila nevidljiva. No, osim eliminacije tumorskih stanica, što se događa neposredno nakon aplikacije virusa, onkolitički virusi induciraju i stvaranje antitumorskog imunskog odgovora koji može djelovati na tumorska žarišta udaljena od mjesta na kojima se inducira stvaranje imunosti, tj. može djelovati sistemski, dugotrajno i nakon što se onkolitički virusi u potpunosti eliminiraju iz organizma.

Naime, naš imunski sustav je ustrojen tako da eliminira strano i nepoznato, a da bude inertan prema poznatom i vlastitom. Tumori su sačinjeni od naših vlastitih stanica, na kojima se nalaze naši vlastiti proteini, te su stoga za naš imunski sustav dominantno nevidljivi. Maligno-transformirane stanice ekspimiraju ponekad i promijenjene vlastite proteine, koji, ako su dovoljno promijenjeni, postaju vidljivi našem imunskom sustavu i zovemo ih neoantigeni. No količina tako promijenjenih proteina i gusta struktura solidnih tumora čine neoantigene i dalje slabo vidljivima imunskom sustavu bolesnika. Nakon što primijenimo onkolitičke viruse i nakon što nastupi liza tumorskih stanica, stvara se unutar tretiranog tumora upalni okoliš koji sadrži sve sudionike i sastojke nužne za generiranje tumor-specifične imunosti – oslobađa se velika količina tumorskih neoantigena i regrutira se velika količina antigen-prezentirajućih stanica i limfocita T i B, te se vjerojatnost susreta neoantigena s imunskim stanicama koje mogu protiv njih reagirati drastično povećava. Budući da OV-i induciraju imunost na tumorske neoantigene ako takvi na tumorima postoje, a mi uopće ne moramo znati kako izgledaju, kažemo da OV-i djeluju kao antigen-agnostička cjepiva. Drugim riječima, OV-i induciraju stvaranje imunosti na tumorske neoantigene, iako tumorski neoantigeni nisu uključeni u sastav lijeka (onkolitičkog virusnog pripravka), što je bitna razlika u odnosu na druga poznata preventivna i terapijska cjepiva.

3. Povijesni razvoj onkolitičke viroterapije

Uporaba virusa u liječenju raka je potekla iz opažanja da su, povremeno, oboljeli od raka, koji su se zarazili nekom virusnom bolešću, pro-



lazili kroz kratko razdoblje kliničke remisije. Od sredine 19. stoljeća postoje stalni izvještaji o slučajevima u kojima je regresija tumora koincidirala s prirodnom virusnom infekcijom (5). Najčešće se to opažalo u hematološkim malignitetima, poput leukemija, Hodgkinove bolesti i Burkittova limfoma, nakon infekcije virusom varicele, ospica, gripe i drugima (pregled opisanih slučajeva i izvornih referenci dostupan u Kelly i Russell 2007). Takvi slučajevi pokazivali su da: (i) u određenim okolnostima određeni virusi mogu razarati tumore bez uzrokovanja dodatne štete bolesniku; (ii) najčešće se to događalo kad se radilo o mladim bolesnicima s oslabljenim imunosnim sustavom i (iii) sve te remisije bile su kratkotrajne i nepotpune (5). Razvoj OVT-a kroz povijest tekao je sporadično, u valovima, istovremeno s iskoracima u razvoju virologije i tehničkih alata za izučavanje virusa, kao što je izum sistema za kultiviranje stanica i tkiva sredinom 20. stoljeća, kao preduvjet umnažanja virusa *ex vivo*; pojava animalnih modela za studiranje sigurnosti i pretkliničke učinkovitosti onkološke terapije; genetski inženjering i molekularne virološke metode na prijelazu iz 19. u 20. stoljeće i sl. Dosadašnji razvoj pokazao je da razni humani virusi imaju onkolitički i onkotropni potencijal. Dapače, urođeno svojstvo virusa da razara stanicu koju inficira daleko je izraženije u tumorskim nego u normalnim stanicama što predstavlja moćan prirodan mehanizam selekcije virusnog djelovanja prema tumorskim tkivima. Danas su poznati i mehanizmi u pozadini te prirodne selektivnosti, među kojima su najznačajniji: (i) tumorske stanice često imaju ozbiljno narušen interferonski signalni put (i druge), koji je izuzetno moćan alat u obrani od mnogih virusa u zdravim stanicama; (ii) tumorske stanice nemaju mogućnost zaustaviti sintezu vlastitih proteina, nasuprot zdravim stanicama kojima je to još jedan od mehanizama borbe protiv virusa, jer njime blokiraju stvaranje novih virusnih proteina i umnažanje virusa; (iii) tumorske stanice ne mogu pokrenuti proces programirane stanične smrti, što je, također, jedan od prirodnih načina borbe zdravih stanica protiv virusa, jer vlastitim „samoubojstvom“ inficirana stanica sprečava umnažanje virusa i štiti susjedne

stanice od virusne infekcije. Zbog navedenih razlika između zdravih i tumorskih stanica, replikacija virusa se u tumorskim stanicama odvija obilato i neometano, dok se u zdravim vrlo brzo zaustavlja i ograničava.

4. Onkolitički virusi ne smiju biti patogeni za bolesnika

No, da bi se humani virusi mogli koristiti kao lijek za rak, potrebno je ukloniti njihovu patogenost. Možda rijetki izuzeci među humanim virusima u tom smislu su Cocksackievirus A21, onkolitički ljudski pikornavirus čija je patogenost ograničena na blagu infekciju gornjeg dijela dišnog sustava i danas se razvija za onkolitičku primjenu pod imenom V937 (6,7), potom reovirus, koji ne uzrokuje bolest u ljudi i razvija se za onkolitičku primjenu pod imenom pelareorep (8), te ECHO-virus 7 iz roda enterovirusa, nepatogeni virus izoliran iz probavnog trakta zdravog dječaka, koji je kao onkolitički virus upotrebljavan godinama u Latviji (9,10). Patogenost humanih virusa moguće je zaobići upotrebom životinjskih virusa za liječenje raka u ljudi, jer se neki životinjski virusi uspješno repliciraju u ljudskom tkivu, posebice tumorskom, a u ljudima ne uzrokuju bolest. No, zbog uvijek prisutne bojazni (koju je teško kvantificirati) da bi trenutno nepatogeni virus za ljude, uslijed replikacije u tkivu čovjeka, mogao steći i pojačati svoju virulentnost u humanom domaćinu, takav koncept se previše ne istražuje. Izuzetak čine dva animalna virusa: virus vezikularnog stomatitisa (VSV, od engl. *Vesicular Stomatitis Virus*) i virus Newcastleške bolesti (NDV, od engl. *Newcastle Disease Virus*). NDV je patogen za ptice, no njegove različite forme su do sada toliko često bile primijenjene u ljudi bez ikakvih nuspojava da se smatra sigurnom platformom za razvoj onkolitičkih lijekova za ljude (11). VSV je patogen za domaće životinje, a posjeduje jako onkolitičko djelovanje u ljudskim tumorima s narušenim interferonskim putem. Stoljeća izloženosti čovjeka tom virusu kroz rad sa zaraženom stokom dokazuju da je virus siguran za ljude jer je u najgorem slučaju izazvao sporadične slučajeve konjunktivitisa u ljudi.



5. Onkolitički virusi odobreni u kliničkoj primjeni

Cijelo područje razvoja onkolitičkih virusa značajno se ubrzalo u zadnjih 30-ak godina zahvaljujući razvoju tehnologija koje omogućuju genetičko inženjerstvo virusa i detaljna virološka istraživanja na molekularnoj razini. Istraživači počinju genetičkim inženjeringom ciljano slabiti (atenuirati) patogenost virusa, a jačati onkolitički potencijal i selektivnost za tumorska tkiva. Danas nema sumnje, temeljem podataka iz pretkliničkih istraživanja i kliničkih ispitivanja, da mnogi prirodni i genetski modificirani virusi posjeduju onkolitička i onkotropna svojstva, da su sposobni inficirati tumorsko tkivo i uništiti ga, te također inducirati smanjenje metastaza. Usprkos svemu tome, svega nekoliko ih je na tržištu odobreno u formi lijekova. Prvi OV odobren za upotrebu u ljudi od strane bilo koje regulatorne agencije, a ujedno i jedini prirodni virus u kliničkoj primjeni u ljudi, bio je Rignvir. Razvijen je i proizveden u Rigi, u Latviji, te ga je 2004. godine latvijska regulatorna agencija odobrila za liječenje metastatskog melanoma (9,10). Njegova aktivna tvar je onkolitički i onkotropni ECHO virus tip 7 (iz obitelji *Picornaviridae*, rod *Enterovirus*). Samo malo kasnije u primjenu je ušao, na drugom kraju svijeta, Oncorine (H101) za liječenje tumora glave i vrata (12). Odobrila ga je CFDA (od engl. *Chinese Food and Drug Administration*), kineska agencija za lijekove, 2005. godine, a koristi se isključivo u Kini od 2006. godine. Oncorine je genetski modificirani adenovirus serotipa 5, s delecijom E1B gena radi atenuacije. Prvi OV koji je dobio široko regulatorno odobrenje izvan Kine je Talimogene laherparepvec (skraćeno T-VEC) ili Imlygic za liječenje neoperabilnog malignog melanoma (13). Odobrila ga je 2015. američka (FDA, od engl. *Food and Drug Administration*) i ubrzo nakon toga europska (EMA, od engl. *European Medicine Agency*) i australska (TGA, od engl. *Therapeutic Good Agency*) agencija za lijekove. To je herpes simplex virus tipa 1 (HSV1) s jedne strane atenuiran genetskim modifikacijama, a s druge „naoružan“ da inducira izlučivanje faktora stimulacije rasta kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF), koji potiče stvaranje

antitumorske imunosti. Nakon intratumorske primjene u jednu ili više pristupačnih (obično kožnih) lezija svaka dva tjedna u razdoblju i do 18 mjeseci, virus je inducirao trajni sistemski učinak u 16 % tretiranih bolesnika, a posebno obećavajuća aktivnost za istu indikaciju uočena je u kombinaciji s inhibitorima imunosti kontrolnih točaka iplimumabom ili pembrolizumabom (14). Danas se istražuje njegov učinak na cijeli spektar različitih vrsta tumora. I posljednji u nizu odobrenih za primjenu u ljudi jest Delytact, još jedan genetski modificirani HSV1 koji je razvijen unutar akademske i medicinske zajednice u Japanu, i u okviru posebnog, ubrzanog regulatornog puta SAKIGAKE, te je 2021. odobren u Japanu za liječenje malignih glioma (15,16).

6. Izazovi u translaciji onkolitičke viroterapije u kliničku primjenu

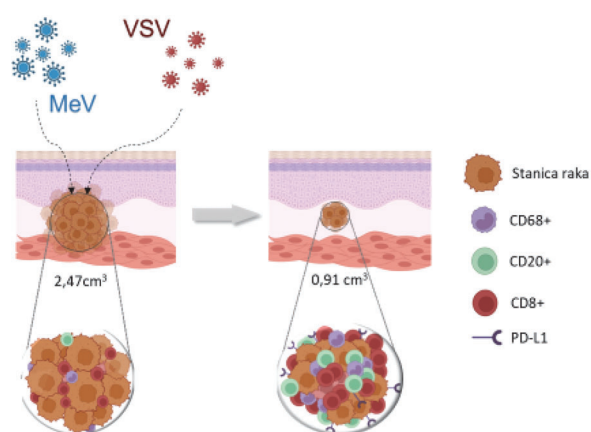
Unatoč mnoštvu znanstvene literature iz gotovo stogodišnje povijesti istraživanja, a koja nedvosmisleno pokazuje pretkliničku učinkovitost OVT-a, s obzirom na broj odobrenih lijekova i na prostornu ograničenost njihove primjene, onkolitička viroterapija još uvijek nije ušla u kliničku primjenu sa svojim punim potencijalom.

Više je razloga za sporu translaciju ovog oblika liječenja, a izdvojiti ću nekoliko najbitnijih u nastavku. Učinkovite doze onkolitičkih virusa (više od 10^8 CCID₅₀/mL) višestruko su veće od onih potrebnih u atenuiranim virusnim cjepivima (oko 10^3 CCID₅₀/mL), a zahtjevi regulatornih tijela za čistoćom i potpunom definiranošću svih sastojaka lijeka viši su nego ikada. Proizvodnja takvih pripravaka izuzetan je biotehnološki izazov, jer su virusi, posebno oni s lipidnom ovojnicom, jako osjetljivi na bilo kakvu manipulaciju u postupcima pročišćavanja, koncentriranja i pohranjivanja. Preklinički (mišji) modeli ispitivanja učinkovitosti ovog oblika liječenja nisu pouzdani, prediktivni, i zapravo su irelevantni. Mnogi pripravnici OV-a su nakon obećavajućih rezultata u mišjim modelima pokazali puno slabije učinke nego su očekivani u prvim kliničkim studijama, što

onda obeshrabri i istraživače, i regulatorna tijela i investitore. Kliničke studije u onkologiji uvijek započinju testiranjem novog lijeka u bolesnika s proširenom bolešću, u terminalnom stadiju, i kada su svi drugi oblici liječenja isprobani i neučinkoviti. Takvi bolesnici imaju iscrpljen i nepotpuno funkcionalan imunosti sustav te se slaba djelotvornost onkolitičke viroterapije može pripisati upravo odsutnosti doprinosa njihove vlastite imunosti. Imunosni odgovor usmjeren na onkolitički virus, koji se stvara za vrijeme terapije ili već postoji zbog ranije izloženosti virusu, predstavlja prepreku djelovanju virusa, što je posebno izraženo kod intravenske primjene, a nije toliko utjecajno kod direktne intratumorske primjene.

7. Slučaj uspješnog eksperimentalnog liječenja recidiva raka dojke onkolitičkim virusima u Hrvatskoj

Slučaj mojeg uspješnog eksperimentalnog samoliječenja recidiva raka dojke virusima, nedavno proveden u Hrvatskoj (17), pokazao je da je moguće svemu tomu doskočiti te je ponovno podignuo vidljivost i interes (18) za razvojem ovakvog oblika liječenja raka. Glavni ishodi liječenja sumirani su shematski na Slici 1. U opisanom slučaju bila sam bolesnica (no ujedno i iskusna virologinja i samoeksperimentatorica) i kod treće pojave (drugog recidiva) raka dojke na mjestu prethodne mastektomije, klasificiranog stadijem 3b, odlučila sam pokušati taj lokalni recidiv suzbiti terapijom virusima. Intratumorskom i opetovanom aplikacijom dvaju virusa (prvo jednog, potom drugog) u ukupnom trajanju od svega dva mjeseca, veličina recidivalnog tumorskog tkiva smanjena više od 2,5 puta (s $2,5 \text{ cm}^3$ na manje od 1 cm^3), a struktura tumorskog tkiva je značajno promijenjena iz čvrste, guste i za podlogu fiksirane mase, u pomičnu, mekanu i rahlu tvorbu, koja je jednostavno odstranjena operativnim zahvatom. Histopatološka i imunokemijska analiza odstranjenog tumorskog tkiva je pokazala značajne promjene u odnosu na materijal prikupljen biopsijom prije eksperimentalnog tretmana (Slika 1).



Slika 1. Shematski prikaz glavnih ishoda eksperimentalnog samoliječenja lokalnog recidiva raka dojke onkolitičkim virusima. Nakon 7 intratumorskih aplikacija virusa ospica (MeV) i potom 3 aplikacije virusa vezikularnog stomatitisa (VSV) gusta, tvrda, čvrsta i fiksirana masa koja je infiltrirala i pectoralni mišić ispod sebe i kožu iznad sebe, se pretvorila u mali, mekani, rahli i pomični nodul, smješten isključivo u potkožju. Veličina je smanjena više od 2,5 puta. Histopatološka analiza odstranjenog tumora mjestimično je pokazivala sliku obilate fibroze i ispražnjenosti od tumorskih stanica te ispunjenost brojnim imunskim stanicama, među kojima su dominirali limfociti B (CD20+), citotoksični limfociti T (CD8+) i makrofagi (CD68+). Zamijećena je ispoljenost PD-L1 receptora, koji pripada skupini proteina uključenih u regulaciju imunoloških reakcija.

Potvrđeno je da su virusi utjecali na tumorsko povlačenje, jer je tumor prije tretmana infiltrirao i pectoralni mišić i kožu (dijagnosticirano slikovnim tehnikama – ultrazvukom, magnetskom rezonancom i PET-CT analizom), a operativno odstranjeni tumor nalazio se isključivo u potkožju, bez dodira s mišićjem ili kožom. Dijelovi tumora bili su u potpunosti ispražnjeni od tumorskih stanica, odnosno histopatološka slika obilne fibroze podsjećala je na one koje se susreću kod uspješne neoadjuvantne kemoterapije. I konačno, preostali tumor bio je ispunjen imunskim stanicama – limfocitima B, citotoksičnim limfocitima T i makrofagima, ukazujući da je aktiviran imunski sustav u borbi protiv tumora. Sve ovo postignuto je bez ikakvih značajnijih i trajnijih nuspojava. Za eksperimentalnu terapiju korišteni su djelomično pročišćeni pripravci cjepnog soja virusa ospica Edmonston Zagreb i divljeg soja virusa vezikularnog stomatitisa. Prvi je atenuirani i humani virus koji se upotrebljavao



desetljećima u cjepivima protiv ospica i smatra se djelotvornim i sigurnim cjepnim sojem za prevenciju ospica (19,20). Drugi je animalni patogen koji izaziva ekonomski važnu bolest u stoke, no nije patogen u ljudi. Svi pokazatelji su ukazivali na djelotvornost provedenog eksperimentalnog samoliječenja onkolitičkim virusima što odmakom vremena dobiva i potvrdu u trajnosti postignute remisije. Nakon prethodna dva recidiva koji su se javili u razmacima kraćim od dvije godine od prethodne pojave bolesti, postignuta remisija traje sada već skoro pet godina.

Iako izolirani slučaj ($n=1$) koji sam po sebi ne može ništa dokazati, ovaj slučaj eksperimentalnog samoliječenja (17) otvara neke nove hipoteze i zato je i privukao velik interes u znanstvenoj i stručnoj zajednici u cijelom svijetu. Možda je moguće potrebu za visokim koncentracijama infektivnog virusa u onkolitičkom virusnom pripravku, kakve je izazovno i skupo proizvoditi, zamijeniti opetovanim aplikacijama pripravaka manjih virusnih koncentracija, koje je relativno jednostavno pripremiti. Apsolutna čistoća i definiranost sastava onkolitičkih virusnih pripravaka, koju je izazovno i skupo postići, možda nije nužna jer je primjena djelomično pročišćenih pripravaka u ovom izoliranom slučaju prošla bez ikakvih značajnijih nuspojava, pogotovo u usporedbi s nuspojavama koje donose postojeći oblici liječenja. Možda nije nužno koristiti genetski modificirane viruse, čija primjena uvijek izaziva bojazan, sumnju i otpor, ako se djelotvoran učinak može postići i virusima koji su već prisutni u prirodi, samo ako se primjene na odgovarajući način. Blokirajući učinak imunosti bolesnice usmjerene na onkolitički virus, koja se stvara u toku primjene, možda je moguće zaobići primjenom različitih virusa u slijedu. Sve te hipoteze potrebno je istražiti i dokazati u pravim kliničkim studijama.

Pojedini recenzenti, urednici časopisa i stručnjaci u području propitivali su etičnost ovdje prikazanog slučaja samoeksperimentiranja. Samoeksperimentiranje je oblik pokusa u kojemu su ispitivač (liječnik, istraživač) i ispitanik (bolesnik) ista osoba. Danas je dozvoljeno pokuse na ljudima provoditi

isključivo uz prethodno dobiveno pozitivno mišljenje nadležnog etičkog povjerenstva, kakvo u ovom slučaju ne postoji, što je bio povod raspravama o etičnosti. Da bi se procjenjivala etičnost ovog slučaja potrebno je prisjetiti se razloga za donošenje zakona i propisa koji reguliraju pokuse u ljudi. Formalizacija etičkog kodeksa u današnje propise provedena je tek krajem 20. stoljeća, nakon zloupotrebe ljudi za pokuse tijekom tog istog stoljeća (21). Prije toga, kroz cijelu povijest čovječanstva počevši od Hipokrata, postupanje liječnika je bilo bazirano na etičkim kodeksima koji nisu imali snagu zakona, već su više bili stvar kulture i prakse. Nirnberška načela, donesena nakon drugog svjetskog rata (1947.), predstavljaju polazišnu točku moderne medicinske etike. Među tim načelima vrijedi istaknuti dva: načelo koje zahtijeva suglasnost bolesnika za njegovo sudjelovanje u pokusima (nakon prethodne informiranosti o potencijalnim koristima) i načelo koje zabranjuje da se na ljudima provode pokusi koji im mogu nanijeti smrt ili trajnu ozljedu, osim u slučajevima kada sam eksperimentator služi kao subjekt istraživanja. Ovo je jedini članak u povijesti medicinske etike koji direktno spominje samoeksperimentiranje i nije dokinut niti jednim kasnijim dokumentom. Budući da definira da je samoeksperimentiranje dozvoljeno čak u slučaju očekivanja štete, onda se indirektno to proteže i na situacije kada štete nema. Jednostavnijim rječnikom rečeno, provedba pokusa na ljudima regulirana je današnjim zakonskim propisima u prvom redu radi zaštite bolesnika od previše entuzijastičnih eksperimentatora, i osiguranja da bolesnici budu maksimalno informirani o postupcima u pokusu i očekivanim koristima. Očito je da ne postoji bolje informiran i više suglasan bolesnik da se na njemu provodi eksperiment od samoeksperimentatora. Stoga se opisano eksperimentalno samoliječenje nedvosmisleno nalazi unutar granica etičke prihvatljivosti (18,22). Ne treba zaboraviti niti da je povijest samoeksperimentiranja duga, bogata i plodna - donijela je mnoga otkrića svijetu i društvu. Identificirana su do danas oko 480 opisana slučaja samoeksperimentiranja, od kojih je čak njih 7 iznjedrilo otkrića za koja su kasnije



podijeljene Nobelove nagrade (npr. Barry Marshall je 2005. dobio Nobelovu nagradu za otkriće povezanosti čira na želucu s infekcijom *Helicobacter pylori*, a dokazao ju je tako da je popio kulturu bakterije i sam sebi uzrokovao simptome bolesti).

8. Perspektive za razvoj onkolitičke viroterapije u Hrvatskoj

Za Hrvatsku je posebno vrijedan doprinos opisanog uspješnog samoliječenja rekurentnog raka dojke u činjenici da je za terapiju korišten cjepni soj virusa ospica Edmonston Zagreb, koji je vlasništvo Republike Hrvatske. To upućuje da se u Zagrebu, u pohranjenim radnim i matičnim bankama ovog virusa, krije ogroman potencijal za razvoj njegove primjene za novu terapijsku indikaciju – liječenje raka. U Hrvatskoj postoji jaka i međunarodno prepoznata znanstvena zajednica virologa i imunologa, a imamo i tradiciju proizvodnje bioloških lijekova kojima su virusi aktivna tvar (animalna i humana profilaktička cjepiva). Nema sumnje da bi i Hrvatska mogla postati mjesto razvoja ove vrste terapije za svoje građane, pa moguće i proizvodnje virusnog onkolitičkog cjepiva, kad bi vodstva zdravstvenog i znanstvenog sustava prepoznala ovaj potencijal i pružila aktivnu podršku.

9. Zaključak

U zaključku, onkolitička viroterapija je danas eksperimentalna terapija u intenzivnom razvoju. Svega je nekoliko odobrenih lijekova, za svega nekoliko indikacija, koji su većinom (izuzev T-Vec-a namijenjenog liječenju melanoma) odobreni za primjenu na teritoriju države u kojoj su razvijeni. Glavni izazov u razvoju jest pronaći kompromis između visoko postavljenih regulatornih zahtjeva za čistoćom i definiranošću sastava s biotehnološkim izazovima da se takvih pripravci proizvedu te nepostojanje prediktivnog pretkliničkog modela, što razvoj klasičnim regulatornim putem čini gotovo nemogućim. Nedavno odobreni Delytact u Japanu pokazuje da je tomu moguće doskočiti posebnim regulatornim modelima

koji olakšavaju i ubrzavaju put novog proizvoda prema primjeni u klinici. Sigurna sam da je vrijeme liječenja tumora onkolitičkim virusima pred nama.

Literatura

1. Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, Harper J, Soria JC. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:689–706. doi: 10.1038/s41573-019-0029-0.
2. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol.* 2014;30:658–670. doi: 10.1038/nbt.2287.
3. Russell SJ, Bell JC, Engeland CE, McFadden G. Advances in oncolytic virotherapy. *Commun Med.* 2022;2(1):4–6. doi: 10.1038/s43856-022-00098-4.
4. Russell SJ, Peng KW. Oncolytic Virotherapy: A Contest between Apples and Oranges. *Mol Ther.* 2017;25(5):1107–1116. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.026.
5. Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: Genesis to genetic engineering. *Mol Ther.* 2007;15(4):651–659. doi: 10.1038/sj.mt.6300108.
6. Bradley S, Jakes A, Harrington K, Pandha H, Melcher A, Errington-Mais F. Applications of coxsackievirus A21 in oncology. *Oncolytic Virother.* 2014;3:47–55. doi: 10.2147/ov.s56322.
7. Andtbacka RH, Curti B, Daniels GA, Hallmeyer S, Whitman ED, Lutzky J i sur. Clinical responses of oncolytic coxsackievirus A21 (V937) in patients with unresectable melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(34):3829–3838. doi: 10.1200/JCO.20.03246.
8. Müller L, Berkeley R, Barr T, Ilett E, Errington-Mais F. Past, present and future of oncolytic reovirus. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3219. doi: 10.3390/cancers12113219.
9. Donina S, Strele I, Proboka G, Auzinš J, Alberts P, Jonsson B i sur. Adapted ECHO-7 virus Riggvir immunotherapy (oncolytic virotherapy) prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study. *Melanoma Res.* 2015;25(5):421–426. doi: 10.1097/CMR.0000000000000180.
10. Alberts P, Olmane E, Brokane L, Krastina Z, Romanovska M, Kupcs K i sur. Long-term treatment with the oncolytic ECHO-7 virus Riggvir of a melanoma stage IV M1c patient, a small cell lung cancer stage IIIA patient, and a histiocytic sarcoma stage IV patient-three case reports. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2016;124:896–904. doi: 10.1111/apm.12576.



11. Tayeb S, Zakay-Rones Z, Panet A. Therapeutic potential of oncolytic Newcastle disease virus a critical review. *Oncolytic Virother.* 2015 Mar 27;4:49–62. doi: 10.2147/OV.S78600.
12. Liang M. Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018;18:171–176. doi: 10.2174/1568009618666171129221503.
13. Rehman H, Silk AW, Kane MP, Kaufman HL. Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4(1):1–8. doi: 10.1186/s40425-016-0158-5.
14. Puzanov I, Milhem MM, Minor D, Hamid O, Li A, Chen L i sur. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage IIIB-IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2619–2626. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1529.
15. Maruyama Y, Sakurai A, Noda S, Fujiwara Y, Okura N, Takagi T i sur. Regulatory issues: PMDA – Review of Sakigake designation products: Oncolytic virus therapy with delytact injection (Tesperaturev) for malignant glioma. *Oncologist.* 2023;28(8):664–670. doi: 10.1093/oncolo/oyad041-
16. Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Ota Y, Shibahara J i sur. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(8):1630–1639. doi: 10.1038/s41591-022-01897-x.
17. Forčić D, Mršić K, Perić-Balja M, Kurtović T, Ramić S, Silovski T i sur. An unconventional case study of neoadjuvant oncolytic virotherapy for recurrent breast cancer. *Vaccines.* 2024;12(9):958. doi: 10.3390/vaccines12090958.
18. Corbyn Z. This scientist treated her own cancer with viruses she grew in the lab. *Nature.* 2024;635(8039):529–530. doi: 10.1038/d41586-024-03647-0.
19. Beck M, Smerdel S, Dedic I, Delimar N, Rajninger-Miholic M, Juzbasić M i sur. Immune response to Edmonston-Zagreb measles virus strain in monovalent and combined MMR vaccine. *Dev Biol Stand.* 1986;65:95–100.
20. Markovitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL, Valdespino JL, Albrecht P, Zell ER i sur. Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwartz measles vaccines. *N Engl J Med.* 1990;322(9):580–587. doi: 10.1056/NEJM199003013220903.
21. Hanley BP, Bains W, Church G. Review of scientific self-experimentation: ethics history, regulation, scenarios, and views among ethics committees and prominent scientists. *Rejuvenation Res.* 2019;22(1):31–42. doi: 10.1089/rej.2018.2059.
22. Pugh J, Wilkinson D, Savulescu J. Self-censorship: should scientific journals decline to publish self-experimentation? *J Med Ethics.* 2025:jme-2025-110730. doi: 10.1136/jme-2025-110730.