



Peran Virus Onkolitik dalam Terapi Kanker: Tinjauan Literatur The Role of Oncolytic Viruses in Cancer Therapy: a Literature Review

Tiara Zahira^{1*}, Mahesa Dhiyaa Alkhairan¹, Rica Handayati¹, Wulan Pertiwi¹

¹ Departemen Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung

*Corresponding author: Jalan Soekarno-Hatta No. 752 Kota Bandung, Provinsi Jawa Barat, 40614, Indonesia.

E-mail addresses: zahiratiarakedua@gmail.com

2025 BIODIVERSE: Jurnal Biodiversitas dan Bioteknologi

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death in the world and a major challenge in the medical world. This disease is caused by uncontrolled cell growth and can damage healthy tissue. Conventional therapy still has limitations, so new approaches are needed such as oncolytic virus-based therapy. This study aims to present a review of the use of oncolytic viruses in cancer therapy, including the mechanism of action, effectiveness, and challenges faced. The method used is an online literature review with a focus on various aspects of oncolytic viruses. The results show that oncolytic viruses can destroy cancer cells in a specific way, while triggering the body's immune response. In addition, this therapy shows better effectiveness when combined with chemotherapy. The use of oncolytic viruses as cancer therapy offers promising potential, although there are still challenges in terms of virus spread and patient response. Further development is needed to maximize the effectiveness of this therapy.

Article info

Article history:

Received : 01 February 2025

Revised : 20 May 2025

Accepted : 29 December 2025

Available online : 31 December 2025

Keywords:

oncolytic virus therapy

tumor targeting

1. PENDAHULUAN

Kanker menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia dan menjadi tantangan besar dalam dunia medis. Penyakit ini terjadi akibat pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, yang dapat merusak jaringan sehat dan menyebar ke organ lain dalam tubuh. Berbagai faktor dapat memicu terjadinya kanker, seperti mutasi genetik, paparan zat karsinogen, infeksi virus tertentu, serta gaya hidup yang tidak sehat. Seiring dengan meningkatnya jumlah kasus kanker secara global, upaya pengobatan terus dikembangkan untuk meningkatkan angka kesembuhan dan memperbaiki kualitas hidup pasien [1].

Metode pengobatan kanker yang umum digunakan saat ini meliputi pembedahan, kemoterapi, radioterapi, terapi target, dan imunoterapi. Terapi konvensional sering kali memiliki keterbatasan, seperti efek samping yang signifikan, resistensi obat, serta ketidakefektifan dalam membunuh sel kanker secara spesifik [2]. Oleh karena itu, dibutuhkan terapi kanker tanpa merusak jaringan sehat, salah satunya adalah terapi berbasis virus onkolitik [3].

Virus onkolitik merupakan virus yang telah dimodifikasi atau secara alami memiliki kemampuan untuk menginfeksi dan menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel normal. Proses

ini dimulai ketika virus mengenali dan menginfeksi sel kanker melalui reseptor tertentu yang jumlahnya lebih banyak pada permukaan sel tumor. Setelah berhasil masuk, virus berkembang biak dengan memanfaatkan mekanisme sel kanker, yang umumnya memiliki sistem pertahanan antivirus yang lebih lemah dibandingkan sel normal. Akibatnya, virus terus bereplikasi hingga akhirnya menyebabkan sel kanker pecah atau mengalami lisis. Pecahnya sel kanker ini tidak hanya melepaskan lebih banyak virus untuk menginfeksi sel kanker lainnya, tetapi juga merangsang sistem imun tubuh untuk mengenali dan menyerang sel kanker yang tersisa [3][4].

Penulisan jurnal review ini bertujuan untuk menyajikan tinjauan komprehensif tentang penggunaan virus onkolitik dalam terapi kanker. Pembahasan mencakup jenis-jenis virus onkolitik, mekanisme kerja, serta efektivitas dan tantangan dalam pengembangannya sebagai terapi kanker yang efektif.

2. METODE

Penulisan jurnal review ini dilakukan dengan menggunakan metode penelusuran literatur berbasis online. Sumber yang digunakan berasal dari PubMed, Google Scholar, serta artikel yang telah dipublikasikan secara resmi. Ruang lingkup tinjauan pustaka ini mencakup berbagai aspek terkait virus onkolitik, seperti pengenalan, mekanisme kerja, jenis-jenis virus onkolitik, efektivitas, keamanan, tantangan dan peluang dalam pengembangan virus onkolitik sebagai terapi kanker. Dari sejumlah literatur yang ditemukan, dipilih literatur yang memuat bahasan terkait dengan topik dan tujuan penulisan jurnal.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Sejarah Virus sebagai Agen Terapeutik

Hingga tahun 1900-an pengobatan kanker masih didominasi melalui prosedur pembedahan. Akan tetapi keberhasilan prosedur ini bergantung pada kecepatan diagnosis dan kemudahan akses pada lokasi tumor. Kemudian di tahun 1895 ditemukan sinar-X oleh Roentgen dan radioaktivitas oleh Marie Curie, kepopuleran prosedur pembedahan tergantikan oleh prosedur radioterapi hingga tahun 1940-an antusiasmenya berkurang. Di tahun 1948 prosedur kemoterapi diperkenalkan oleh Farber dan berkembang pesat dalam waktu yang singkat. Akan tetapi, prosedur-prosedur ini memiliki kelemahannya masing-masing, karena tidak ada prosedur pengobatan yang dapat diterapkan pada semua jenis kanker [5].

Penemuan bahwa infeksi virus dapat mempengaruhi keberadaan tumor atau sel kanker, salah satunya diidentifikasi pada seorang wanita berusia 42 tahun yang menderita myelogenous leukemia ketika terinfeksi influenza, hati dan limfanya yang berukuran sangat besar kala itu, mengalami penyusutan hingga mendekati ukuran normal. Jumlah leukositnya yang sangat tinggi mengalami penurunan yang drastis. Hal ini dilaporkan pada tahun 1896, 37 tahun sebelum influenza diidentifikasi sebagai infeksi yang disebabkan oleh virus, dan telah dilaporkan kasus-kasus serupa lainnya. Kemudian di awal abad ke-20, virus disarankan untuk digunakan sebagai agen terapeutik kanker, dan dilakukan beberapa studi klinis yang berfokus pada hal tersebut [5].

Studi klinis dilakukan pada virus tipe liar (*wild-type viruses*) seperti virus West Nile, rabies, dan hepatitis. Hasilnya menunjukkan bahwa virus-virus tersebut dapat memiliki efek onkolitik, yaitu kemampuan untuk menghancurkan sel kanker. Namun, mendekati tahun 2000-an, perkembangan teknologi rekayasa genetika memungkinkan peneliti untuk memodifikasi virus-virus tersebut sehingga dapat memiliki efek onkolitik yang lebih kuat dan spesifik. Modifikasi dilakukan dengan menambahkan gen eksogen yang dapat meningkatkan kemampuan virus untuk menghancurkan sel kanker [4].

Fokus utama pengembangan virus onkolitik pada awalnya untuk meningkatkan kemampuan virus dalam menghancurkan sel kanker secara spesifik dan efektif. Hingga kemudian ditemukan bahwa virus onkolitik juga dapat memicu respon imun yang kuat dalam tubuh, yang dapat menghancurkan tumor. Dengan demikian, strategi pengembangan virus onkolitik berfokus juga pada meningkatkan respon imun dalam tubuh untuk melawan kanker dengan mengembangkan vektor viral yang dapat meningkatkan respon imun dalam tumor, mengatur pembentukan pembuluh darah baru dalam tumor, mengatur metabolisme tumor, dan mengatur lingkungan mikro tumor (TME) [4].

3.2 Mekanisme Virus Onkolitik sebagai Antitumor

Virus onkolitik memiliki kemampuan unik untuk menargetkan sel-sel kanker secara selektif, menginfeksi, dan menghancurkannya tanpa merusak sel dan jaringan sehat. Virus ini memiliki berbagai strategi untuk menginfeksi sel-sel kanker [6]. Mekanisme virus onkolitik terhadap sel tumor secara garis besar terjadi melalui infeksi dan lisis sel tumor secara langsung dan menginduksi respon imun untuk menyerang tumor [7]. Dari kedua mekanisme utama tersebut, mekanisme lainnya yang terjadi yaitu modifikasi lingkungan mikro tumor (TME) untuk meningkatkan aktivasi respon imun, mengatur angiogenesis di area tumor, penargetan gen-gen tertentu pada sel tumor oleh virus onkolitik, mengatur ulang metabolisme sel T terhadap sel tumor, kematian sel imunogenik yang dipicu oleh virus onkolitik [8].

3.2.1 Penghancuran Tumor Secara Langsung

Virus onkolitik adenovirus dirancang untuk secara langsung menghancurkan sel kanker (onkolisis) sekaligus memicu respon imun tubuh. Adenovirus menggunakan reseptor CAR (coxsackievirus-adenovirus), DSG2, integrin, atau CD46 untuk menyerang sel inang. Adenovirus memasuki sel melalui fusi atau jalur lainnya. Virus-virus onkolitik lainnya menggunakan berbagai reseptor seluler atau jalur masuk untuk menyerang sel inang, yang berperan dalam spesifisitas dan efektivitas dalam menargetkan sel tumor, sambil mengurangi kerusakan pada sel-sel sehat, seperti virus campak yang menggunakan reseptor CD46, reseptor NECTIN atau HVEM (Herpesvirus Entry Mediator) yang digunakan oleh Virus Herpes Simpleks, serta beberapa virus yang tidak memiliki reseptor yang hanya memanfaatkan mekanisme internalisasi seluler seperti endositosis. Virus onkolitik yang sudah ada di dalam sel kanker, akan bereplikasi menggunakan komponen-komponen yang tersedia pada sel, mempengaruhi proses sintesis asam nukleat dan protein pada sel, menyebabkan kerusakan organel-organel sel, sehingga merubah sistem di dalam sel dan menyebabkan kematian pada sel tumor. Penghancuran sel tumor yang dipicu virus onkolitik ini terjadi dengan mekanisme yang berbeda tergantung pada jenis virus yang menginfeksi. Pada beberapa kasus, sel tumor mengalami kematian karena permeabilitas membran mitokondria yang hilang, apoptosis sel yang dimediasi stres retikulum endoplasma, protein kapsid dari virus onkolitik yang berkontribusi langsung dalam proses onkolisis, adapula virus onkolitik yang membawa gen pengkode protein yang dikhususkan untuk apoptosis sel tumor [6][9].

Sel kanker yang mati akibat terinfeksi virus, akan melepaskan molekul yang dapat memicu respon imun. Molekul yang dilepaskan meliputi sitokin proinflamasi, PAMP (Pola Molekuler Terkait Patogen), dan DAMP (Pola Molekuler Terkait Kerusakan). Molekul-molekul yang dilepaskan tersebut dapat mengaktifkan infiltrasi serta pematangan sel dendritik dan sel T untuk menghancurkan tumor [6][10].

3.2.2 Mengatur Angiogenesis di Area Tumor

Perkembangan tumor sangat dipengaruhi oleh pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis, karena tumor memerlukan pasokan nutrisi, oksigen, dan faktor pertumbuhan untuk mendukung pertumbuhannya, yang mana hal tersebut disediakan melalui pembuluh darah. Angiogenesis juga mendukung penyebaran sel kanker ke jaringan lain. Virus onkolitik dapat secara efektif menghambat proses angiogenesis tumor, sehingga membatasi pasokan komponen-komponen tersebut [9]. Oleh karena itu tumor dapat mengalami nekrosis atau apoptosis, ketika tidak ada dukungan vaskular [11].

Angiogenesis dalam tumor dipengaruhi oleh VEGF (faktor pertumbuhan endotel vaskular) dan reseptornya, FGF (faktor pertumbuhan fibroblast), Angs (angiopoietin) dan reseptor ikatan, TGF- β (faktor pertumbuhan transformasi- β), PDGF (faktor pertumbuhan turunan trombosit), MMP (metalloprotease matriks), onkogen, gen penekan tumor, Hif- α (faktor yang menginduksi hipoksia) dan regulasi hipoksia dalam angiogenesis [11].

Virus onkolitik menghambat angiogenesis melalui beberapa cara seperti melisis sel endotel vaskular, menginduksi infiltrasi neutrofil, mengekspresikan protein virus yang bersifat anti-angiogenesis atau dengan menghambat sintesis faktor yang menginduksi proses angiogenesis, membawa gen pengkode angiostatin yang bersifat anti-angiogenik [9].

3.2.3 Modifikasi Lingkungan Mikro Tumor (TME) untuk Meningkatkan Aktivasi Respon Antitumor

TME terdiri dari pembuluh darah, sel stroma, sel imun, dan jalur metabolisme yang

berubah, yang mendorong pertumbuhan dan penyebaran sel tumor. Interaksi komponen-komponen ini diatur oleh jaringan persinyalan sitokin dan kemokin lokal. Sel tumor mengubah lingkungan di sekitarnya saat mereka tumbuh, membentuk lingkungan mikro tumor (TME) yang mendukung kelangsungan hidup dan penyebaran tumor [12].

Keberadaan sel dendritik pada tumor merupakan hal yang langka. Dalam lingkungan tumor yang immunosupresif, sel dendritik dapat terhambat dalam proses pematangannya. Ketika tidak ada sinyal atau berada dalam lingkungan sitokin yang supresif, sel dendritik tidak dapat matang sepenuhnya. Kondisi tersebut menyebabkan regulasi molekul penting yang dibutuhkan untuk presentasi antigen dan aktivasi sel T seperti CD40, CD80, dan IL-12 mengalami penurunan. Sebaliknya, dalam kondisi tersebut, sel dendritik cenderung meningkatkan regulasi molekul yang mendukung supresi imun seperti PD-L1, immunoglobulin sel T, IL-10, IDO1, dan protein yang mengandung domain musin3. Kombinasi dari penurunan regulasi molekul pro-aktivasi dan peningkatan regulasi molekul supresif ini menciptakan kondisi yang mendukung toleransi sel T terhadap antigen tumor, memungkinkan tumor untuk berkembang tanpa gangguan dari sistem imun [12].

Melalui efek onkolitiknya, virus onkolitik mampu menyediakan antigen tumor baru ke sel dendritik. Pengaturan populasi sel dendritik dalam TME sangat krusial untuk mengatur respon imun antitumor yang efektif. Adanya infeksi virus onkolitik mengondisikan TME yang mendukung infiltrasi dan pematangan sel dendritik, sehingga jalur presentasi antigen oleh sel dendritik dapat berjalan dengan efektif dalam mengaktifkan sel T. Infeksi virus onkolitik juga menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin antitumor pada TME, yang mana hal ini juga meningkatkan tingkat infiltrasi dan aktivasi sel T CD4⁺ dan CD8⁺ ke dalam lingkungan mikro tumor, yang memicu respon imun antitumor adaptif [12] [13].

3.2.4 Mengatur Ulang Metabolisme Sel T terhadap Sel Tumor

Kegagalan dalam merekrut sel T ke dalam tumor dan adanya mekanisme immunosupresif di lingkungan mikro tumor, menghambat fungsi sel T. Onkolisis yang diinduksi virus Vaccinia seperti yang dilakukan oleh Rivadeneira et al. dalam penelitiannya dapat memprogram ulang lingkungan mikro imun dan menginduksi infiltrasi sel T. Akan tetapi, karena kondisi metabolisme yang tidak mendukung karena lingkungan yang immunosupresif, menyebabkan berkurangnya efektivitas sel T dalam melawan tumor [14].

Sel T mengekspresikan reseptor untuk leptin, yang berarti bahwa leptin dapat mempengaruhi sel T secara langsung. Sel T yang dirangsang oleh leptin, dapat memproduksi sitokin lebih banyak, dan dapat meningkatkan proliferasinya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rivadeneira et al. leptin yang berikatan dengan reseptor pada sel T terbukti dapat meningkatkan aktivitas sel T dan kapasitas oksidatifnya, yang mana hal ini membuktikan bahwa leptin dapat menyebabkan pemrograman ulang metabolisme pada sel T. Pada penelitian juga dibuktikan bahwa leptin dapat meningkatkan infiltrasi sel T pada tumor [14]. Pada penelitian yang sama, digunakan virus Vaccinia onkolitik rekombinan yang mengandung leptin. Infeksi oleh virus Vaccinia rekombinan yang mengandung leptin, menunjukkan regresi tumor pada hewan uji [14].

3.2.5 Kematian Sel Imunogenik (ICD) yang Dipicu oleh Virus Onkolitik

Kematian sel imunogenik (ICD) merupakan kematian sel yang dapat menginduksi respon imun, baik melalui aktivasi sel dendritik maupun sel imun adaptif. Kematian sel imunogenik ini mampu merangsang pelepasan DAMP (pola molekuler terkait kerusakan) seperti ATP ekstraseluler yang berfungsi sebagai “find me” sinyal, CRT (Calreticulin) berfungsi sebagai “eat me” sinyal untuk sel penyaji antigen seperti sel dendritik, dan protein HMGB1 (High Mobility Group Box 1) yang berfungsi sebagai sinyal aktivasi untuk sel imun. Faktor-faktor tersebut dapat dengan kuat menstimulasi respon imun [15].

Virus onkolitik dapat memicu kematian sel imunogenik (ICD). Infeksi virus ini dapat memicu stres retikulum endoplasma, aktivasi interferon tipe-I, pelepasan sitokin dan kemokin inflamasi, dan pelepasan ROS (spesies oksigen reaktif), yang mana hal ini dapat menarik sel dendritik ke jaringan tumor. Kemudian sel tumor akan difagositosis dan sel dendritik akan bermigrasi ke kelenjar getah bening dan memicu respon sel T [15].

Penargetan gen-gen tertentu pada sel tumor juga merupakan salah satu mekanisme antitumor oleh virus onkolitik. Pada sel tumor gen penekan tumor dinonaktifkan, sedangkan gen yang berpotensi menyebabkan kanker diaktifkan, mengakibatkan perubahan dalam jalur persinyalan protein seperti TP53, PTEN, RB1, dan RAS. Hal ini memicu tumorigenesis,

angiogenesis, invasi, metastasis, dan penghambatan kematian sel yang terprogram. Virus onkolitik menargetkan persinyalan tersebut, dengan merubah berbagai jalur persinyalan dalam sel tumor, sehingga dapat memfasilitasi penyebaran virus karena respon antivirus yang terganggu [8].

3.3 Jenis-Jenis Virus Onkolitik

Virus onkolitik (*Oncolytic Viruses/Ovs*) memiliki kemampuan untuk memicu kematian sel kanker melalui berbagai mekanisme, seperti apoptosis, nekrosis/nekroptosis, pyroptosis, dan autofagi. Tidak semua virus dapat menjadi virus onkolitik, hanya jenis virus tertentu yang memiliki kemampuan untuk secara spesifik menginfeksi, berkembang biak, dan menghancurkan sel kanker tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya [4]. Virus onkolitik yang ideal harus memiliki beberapa sifat berikut: mampu menargetkan sel tumor secara spesifik, dapat

Tabel 1. Jenis Jenis Sel Kanker yang Mati oleh Virus Onkolitik

No	Jenis Kematian Sel	Nama Virus Onkolitik	Jenis Virus	Jenis sel Kanker	Referensi
1.	Apoptosis	NDV La Sota Strain	NDV	NSCLC	[16]
		NV1066	HSV-1	STAD	[17]
		HSCmTERT-Ad/TRAIL	AD	GBM	[18]
		Parvovirus H-1 (H-1PV)	PV	Glioma	[19]
2.	Necrosis/necroptosis	VV Lister-Dtk	VV	OC	[20]
		NDV Herts/33 Strain	NDV	CCA	[21]
3.	Pyroptosis	M1	Alphavirus	TNBC	[22]
		oHSV-1 RH2 strain	HSV-1	SCC	[23]
4.	Autophagy	VSV	VSV	Melanoma dan NSCLC	[24]
		oVV-BECN1	VV	Leukemia dan myeloma	[25]
		oVV-Becclin-1	VV	Lymphoma	[26]
		HVJ-E	Sendai Virus	hPRAD	[27]

berkembang biak dan menyebar dengan cepat, memiliki imunogenisitas rendah dengan respons antivirus yang terkendali, dan dapat memicu respons imun yang kuat [8]. Daftar virus onkolitik dan sel kanker yang di serang disajikan pada Tabel 1.

Apoptosis, yang merupakan bentuk kematian sel terprogram, dapat diinduksi oleh virus seperti NDV La Sota Strain pada kanker paru-paru non-sel kecil, NV1066 (HSV-1) pada kanker lambung, dan Parvovirus H-1 (H-1PV) pada glioma [16][17][19]. Selain itu, nekrosis dan nekroptosis, yang bersifat lebih inflamasi, juga berperan dalam merangsang respons imun terhadap tumor. Contohnya termasuk virus modifikasi VV Lister-dTK untuk kanker ovarium dan NDV Herts/33 Strain untuk kanker kolangiokarsinoma [20][21]. Pyroptosis, yang melibatkan pelepasan sitokin proinflamasi, dapat dimanfaatkan oleh virus seperti M1 (Alphavirus) pada kanker payudara triple-negatif dan oHSV-1 RH2 Strain pada kanker sel skuamosa [23][24]. Terakhir, autophagy, yang berfungsi untuk mendaur ulang komponen seluler, digunakan oleh virus seperti oVV-BECN1 dalam pengobatan leukemia dan myeloma, serta HVJ-E pada kanker prostat resisten hormon [25][27].

3.4 Efektivitas dan Keamanan Virus Onkolitik

Virus onkolitik terbukti memiliki efektivitas tinggi dalam menghambat pertumbuhan kanker, terutama jika digunakan dengan parameter yang tepat. Studi klinis menunjukkan bahwa efektivitas viroterapi meningkat secara signifikan ketika dikombinasikan dengan kemoterapi atau imunoterapi. Misalnya, uji klinis terhadap adenovirus H101 di China menunjukkan bahwa tingkat remisi pasien mencapai 79% ketika viroterapi dikombinasikan dengan kemoterapi. Sebagai perbandingan, pasien yang hanya menerima kemoterapi

memiliki tingkat remisi sebesar 49% [28]. Studi klinis lain, menggunakan virus Vaccinia yang direkayasa, dihasilkan peningkatan infiltrasi sel T pada tumor dan menginduksi regresi tumor [14]. Kemudian virus herpes simplex yang telah dimodifikasi secara genetik yaitu Talimogene laherparepvec (T-VEC) dapat mengekspresikan GM-CSF yang dapat menginduksi respon imun anti-tumor [29].

Keamanan viroterapi bergantung pada beberapa faktor. Salah satunya adalah selektivitas terhadap kanker. Virus onkolitik yang telah dimodifikasi secara genetik dirancang agar hanya bereplikasi di dalam sel kanker tanpa merusak sel normal. Namun, ada kemungkinan virus mengalami mutasi yang dapat mengurangi selektivitasnya. Selain itu, sistem imun tubuh dapat menyerang virus sebelum virus mencapai sel kanker, sehingga efektivitas terapi dapat berkurang. Meskipun demikian, dibandingkan dengan kemoterapi dan imunoterapi, viroterapi memiliki efek samping yang lebih ringan, seperti inflamasi lokal dan sindrom flu ringan. Dari segi keamanan, virus onkolitik yang berasal dari manusia lebih aman dibandingkan dengan virus dari hewan, karena memiliki risiko penularan yang lebih rendah terhadap genom manusia [28].

3.5 Tantangan dan Peluang

Meskipun viroterapi menunjukkan hasil yang menjanjikan, tidak semua pasien memberikan respons yang baik terhadap terapi ini. Salah satu kendala utama adalah keterbatasan dalam penyebaran virus di dalam tumor. Beberapa virus memiliki kecepatan replikasi yang rendah, sehingga penyebarannya dalam jaringan tidak optimal. Selain itu, penyebaran virus juga bergantung pada jumlah reseptor di permukaan sel tumor, yang bervariasi tergantung pada jenis dan stadium kanker. Dari segi regulasi dan biaya, pengembangan viroterapi menghadapi tantangan besar. Proses uji klinis dan regulasi yang ketat membuat terapi ini membutuhkan waktu serta biaya yang cukup tinggi sebelum dapat digunakan secara luas [30].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi berbasis virus onkolitik memiliki potensi besar dalam pengobatan kanker. Virus onkolitik dapat secara selektif menghancurkan sel kanker tanpa merusak jaringan sehat, sekaligus memicu respon imun yang kuat. Meskipun hasil penelitian menunjukkan efektivitas yang menjanjikan, terutama saat dikombinasikan dengan kemoterapi, masih terdapat tantangan dalam penyebaran virus dalam tumor dan respons variabel dari pasien. Oleh karena itu, upaya pengembangan dan optimasi terapi ini sangat diperlukan untuk meningkatkan efektivitasnya sebagai alternatif pengobatan kanker yang lebih aman dan efisien.

5. DAFTAR REFERENSI

- [1] O. Warburg, "On the origin of cancer cells," *Science*, vol. 123, no. 3191, pp. 309-314, 1956, doi: 10.1126/science.123.3191.309.
- [2] A. Urruticoechea, R. Alemany, J. Balart, A. Villanueva, F. V. And, and G. Capellá, "Recent Advances in Cancer Therapy," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 16, pp. 3-10, 2010.
- [3] A. Melcher, K. Harrington, and R. Vile, "Oncolytic virotherapy as immunotherapy: Recognizing immune responses to oncolytic virotherapy opens the way for new combinations," *Science*, vol. 374, no. 6573, pp. 1325-1326, 2021, doi: 10.1126/science.abk3436.
- [4] D. Lin, Y. Shen, and T. Liang, "Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 8, no. 1, 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01407-6.
- [5] E. Kelly and S. J. Russell, "History of oncolytic viruses: Genesis to genetic engineering," *Molecular Therapy*, vol. 15, no. 4, pp. 651-659, 2007, doi: 10.1038/sj.mt.6300108.
- [6] Z. Yan, Z. Zhang, Y. Chen, J. Xu, J. Wang, and Z. Wang, "Enhancing cancer therapy: the integration of oncolytic virus therapy with diverse treatments," *Cancer Cell International*, vol. 24, no. 1, pp. 1-18, 2024, doi: 10.1186/s12935-024-03424-z.

- [7] M. Zheng, J. Huang, A. Tong, and H. Yang, "Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances," *Molecular Therapy Oncolytics*, vol. 15, no. 37, pp. 234-247, 2019, doi: 10.1016/j.omto.2019.10.007.
- [8] S. R. Volovat et al., "Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 2, 2024, doi: 10.3390/ijms25021180.
- [9] Q. Li et al., "Oncolytic Viruses: Immunotherapy Drugs for Gastrointestinal Malignant Tumors," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 12, no. June, pp. 1-14, 2022, doi: 10.3389/fcimb.2022.921534.
- [10] M. Zeng, W. Zhang, Y. Li, and L. Yu, "Harnessing adenovirus in cancer immunotherapy: evoking cellular immunity and targeting delivery in cell-specific manner," *Biomarker Research*, vol. 12, no. 1, pp. 1-23, 2024, doi: 10.1186/s40364-024-00581-1.
- [11] F. H. Al-Ostoot, S. Salah, H. A. Khamees, and S. A. Khanum, "Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities," *Cancer Treatment and Research Communications*, vol. 28, p. 100422, 2021, doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100422.
- [12] L. Wang, L. S. Chard Dunmall, Z. Cheng, and Y. Wang, "Remodeling the tumor microenvironment by oncolytic viruses: Beyond oncolysis of tumor cells for cancer treatment," *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, vol. 10, no. 5, 2022, doi: 10.1136/jitc-2021-004167.
- [13] Y. Su, C. Su, and L. Qin, "Current landscape and perspective of oncolytic viruses and their combination therapies," *Translational Oncology*, vol. 25, no. May, p. 101530, 2022, doi: 10.1016/j.tranon.2022.101530.
- [14] D. B. Rivadeneira et al., "Oncolytic Viruses Engineered to Enforce Leptin Expression Reprogram Tumor-Infiltrating T Cell Metabolism and Promote Tumor Clearance," *Immunity*, vol. 51, no. 3, pp. 548-560.e4, 2019, doi: 10.1016/j.immuni.2019.07.003.
- [15] J. Ma et al., "Characterization of virus-mediated immunogenic cancer cell death and the consequences for oncolytic virus-based immunotherapy of cancer," *Cell Death and Disease*, vol. 11, no. 1, 2020, doi: 10.1038/s41419-020-2236-3.
- [16] M. Mansour, P. Palese, and D. Zamarin, "Oncolytic Specificity of Newcastle Disease Virus Is Mediated by Selectivity for Apoptosis-Resistant Cells," *Journal of Virology*, vol. 85, no. 12, pp. 6015-6023, 2011, doi: 10.1128/jvi.01537-10.
- [17] S. F. Stanziale, H. Petrowsky, P. S. Adusumilli, L. Ben-Porat, M. Gonen, and Y. Fong, "Infection with Oncolytic Herpes Simplex Virus-1 Induces Apoptosis in Neighboring Human Cancer Cells: A Potential Target to Increase Anticancer Activity," *Clinical Cancer Research*, vol. 10, no. 9, pp. 3225-3232, 2004, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-1083-3.
- [18] E. Oh, J. Hong, O. J. Kwon, and C. O. Yun, "A hypoxia- and telomerase-responsive oncolytic adenovirus expressing secreted trimeric TRAIL triggers tumour-specific apoptosis and promotes viral dispersion in TRAIL-resistant glioblastoma," *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1-13, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-19300-6.
- [19] S. P. Grekova, Z. Raykov, R. Zawatzky, J. Rommelaere, and U. Koch, "Activation of a glioma-specific immune response by oncolytic parvovirus Minute Virus of Mice infection," *Cancer Gene Therapy*, vol. 19, no. 7, pp. 468-475, 2012, doi: 10.1038/cgt.2012.20.
- [20] L. M. Whilding, K. M. Archibald, H. Kulbe, F. R. Balkwill, D. Öberg, and I. A. McNeish, "Vaccinia Virus induces programmed necrosis in ovarian cancer cells," *Molecular Therapy*, vol. 21, no. 11, pp. 2074-2086, 2013, doi: 10.1038/mt.2013.195.
- [21] Y. Liao et al., "RIP1 is a central signaling protein in regulation of TNF- α /TRAIL mediated apoptosis and necroptosis during Newcastle disease virus infection," *Oncotarget*, vol. 8, no.

- 26, pp. 43201-43217, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17970.
- [22] J. Zhang et al., "Necroptotic virotherapy of oncolytic alphavirus M1 cooperated with Doxorubicin displays promising therapeutic efficacy in TNBC," *Oncogene*, vol. 40, no. 29, pp. 4783-4795, 2021, doi: 10.1038/s41388-021-01869-4.
- [23] A. Takasu, A. Masui, M. Hamada, T. Imai, S. Iwai, and Y. Yura, "Immunogenic cell death by oncolytic herpes simplex virus type 1 in squamous cell carcinoma cells," *Cancer Gene Therapy*, vol. 23, no. 4, pp. 107-113, 2016, doi: 10.1038/cgt.2016.8.
- [24] J. Lin et al., "Vesicular stomatitis virus sensitizes immunologically cold tumors to checkpoint blockade by inducing pyroptosis," *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, vol. 1868, no. 12, pp. 1-9, 2022, doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166538.
- [25] W. Lei et al., "Enhancing therapeutic efficacy of oncolytic vaccinia virus armed with Beclin-1, an autophagic Gene in leukemia and myeloma," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 125, p. 110030, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110030.
- [26] S. Xie et al., "Beclin1-armed oncolytic Vaccinia virus enhances the therapeutic efficacy of R-CHOP against lymphoma in vitro and in vivo," *Oncology Reports*, vol. 45, no. 3, pp. 987-996, 2021, doi: 10.3892/or.2021.7942.
- [27] M. QIAN, H. M. TAN, N. YU, T. WANG, and Q. ZHANG, "Inactivated Sendai Virus Induces ROS-dependent Apoptosis and Autophagy in Human Prostate Cancer Cells," *Biomedical and Environmental Sciences*, vol. 31, no. 4, pp. 280-289, 2018, doi: 10.3967/bes2018.036.
- [28] Mardiani D and Djannatun T, "Viroterapi sebagai terapi kanker," *Majalah Kesehatan Pharmamedika*, vol. 5, no. 1, pp. 44-50, 2013.
- [29] H. Lawrenti, "Perkembangan Imunoterapi untuk Kanker," *Analisis*, vol. 45, no. 8, pp. 616-622, 2018.
- [30] T. Muhariyanto and Y. A. Adi, "Model matematika terapi kanker dengan viroterapi," *Jurnal Ilmiah Matematika*, vol. 7, no. 1, p. 17, 2020, doi: 10.26555/konvergensi.v7i1.19538.