Обзорная статья

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ
ОНКОЛИТИЧЕСКИХ АДЕНОВИРУСОВ, ГЕРПЕСВИРУСОВ,
РЕОВИРУСОВ И ВИРУСА КОРИ****А. П. Чернякова ¹, С. А. Бороздина ²**¹ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9² Городской клинический онкологический диспансер
Россия, 198255 г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56

✉ Чернякова Александра Павловна – karagayka@mail.ru

Несмотря на все достижения фармакологии, многие виды онкологических заболеваний до настоящего времени остаются неизлечимыми. В связи с этим сохраняется потребность в разработке новых методов, повышающих эффективность лечения онкологических заболеваний и имеющих при этом благоприятный профиль безопасности. Благодаря механизмам, отличным от действия существующих противоопухолевых препаратов, онколитические вирусы расширяют возможности лечения опухолей различных локализаций. В настоящем обзоре систематизированы данные научной литературы последних лет об общих особенностях онколитических вирусов. Рассмотрены факторы, обеспечивающие селективность их действия, и причины, ограничивающие эффективность виротерапии. Затронуты вопросы влияния онколитических вирусов на противоопухолевый иммунитет. Проанализированы механизмы действия и наиболее перспективные направления применения препаратов на основе отдельных штаммов аденовирусов, герпесвирусов, реовирусов и вируса кори.

Ключевые слова: онколитические вирусы, аденовирусы, герпесвирусы, реовирусы, вирус кори, опухолевые клетки, онкологические заболевания.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чернякова А.П., Бороздина С.А. *Механизмы действия и клинические эффекты препаратов онколитических аденовирусов, герпесвирусов, реовирусов и вируса кори* // *Juvenis scientia*. 2020. Том 6. № 6. С. 6-17.

Review article

MECHANISMS AND CLINICAL EFFECTS OF DRUGS BASED ON ONCOLYTIC ADENOVIRUSES, HERPES VIRUSES, REOVIRUSES AND MEASLES VIRUS**A. P. Cherniakova** ¹, **S. A. Borozdina** ²¹ Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg City Oncology Clinic

56 Veteranov Ave., 198255 Saint Petersburg, Russia

✉ Cherniakova Aleksandra – karagayka@mail.ru

Despite all the advances in pharmacology, many types of oncological diseases remain incurable. To that end, the demand for the development of new effective methods with high safety still exists. Based on mechanisms that differ from the action of current anticancer drugs, oncolytic viruses expand the possibilities of treating tumors of various localizations. In this review, recent scientific data on the general characteristics of oncolytic viruses are systematized. The factors providing the selectivity and the reasons limiting the efficacy of virotherapy are discussed. The influence of oncolytic viruses on antitumor immunity is considered. The mechanisms of action and the most prospective directions for the use of adenoviruses, herpesviruses, reoviruses and measles virus are analyzed.

Keywords: oncolytic viruses, adenoviruses, herpes viruses, reoviruses, measles virus, tumor cells, malignancy.

Conflict of interest: The authors have declared no conflict of interest.

For citation: Cherniakova AP, Borozdina SA. *Mechanisms and clinical effects of drugs based on oncolytic adenoviruses, herpes viruses, reoviruses and measles virus*. *Juvenis scientia*. 2020;6(6):6-17.

Введение. В настоящее время активно изучается использование вирусов для лечения онкологических заболеваний. Наибольшие перспективы исследователи связывают с применением следующих групп вирусов: 1) аденовирусы 2) реовирусы 3) парамиксовирусы (вирус кори) 4) герпесвирусы (вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типов) 5) вирус оспы 6) энтеровирусы (эховирусы) [1]. В данном обзоре рассмотрены препараты на основе аденовирусов, герпесвирусов, реовирусов и вируса кори.

Все применяемые в онкологии вирусы можно подразделить на 2 группы в зависимости от наличия изменений в их геноме: немодифицированные и модифицированные. В препаратах, основанных на немодифицированных вирусах, используются вирусы, которые не характерны для человека как вида. Модификации генома вирусов позволяют подбирать определенные комбинации гиперэкспрессии рецепторов, что в свою очередь дает возможность применять данные вирусы для более широкого спектра онкологических заболеваний [1].

Виротерапия имеет несколько преимуществ над другими методами лечения, которыми и обусловлен растущий интерес к ней. Для большинства виротерапевтических препаратов характерны следующие особенности:

- избирательная репликация в опухолевых клетках,
- непатогенность,
- увеличение содержания вирусных частиц в опухоли за счёт репликации в опухолевых клетках,
- способность активации противоопухолевого иммунитета [2, 3, 4].

Безопасность виротерапевтических препаратов достигается за счет непатогенности используемых вирусов для человека или, более часто, путем генетических модификаций с инактивацией фрагментов генома, отвечающих за патогенность [5].

Эффективный онколитический препарат, основанный на вирусе, должен удовлетворять следующим требованиям:

1. Вирус должен иметь способность специфически связываться с клетками опухоли.

2. Вирус должен влиять на развитие опухоли посредством одного из механизмов, включающих:

- лизис опухолевых клеток,
- влияние на клеточный цикл и деление клеток,
- активацию иммунного ответа против опухолевых клеток,
- торможение ангиогенеза в опухоли [2, 6, 7].

Существуют и факторы, ограничивающие эффективность виротерапевтических препаратов. В частности, к некоторым вирусам, используемым для лечения онкологических заболеваний, например, к аденовирусам и вирусу кори, у людей, контактировавших с ними ранее, может быть иммунитет. В этом случае при введении препарата иммунная система более быстро распознает его как инфекционный агент, что может повлиять на эффективность лечения. Поэтому в некоторых случаях, в особенности на начальных этапах виротерапии, применяются иммуносупрессоры [8].

В то же время активация иммунной системы может положительно повлиять на результаты лечения. Как известно, опухолевые клетки ускользают от действия иммунной системы, и в этом случае можно использовать вирусы для стимуляции противоопухолевого иммунитета. При инфицировании вирусом возникает местная воспалительная реакция, приводящая к активации иммунной системы. Этот эффект усиливается и за счет появления опухолевых антигенов в результате лизиса зараженных вирусом клеток, что способствует индукции специфического противоопухолевого иммунитета [3].

Механизм действия некоторых вирусов (вируса кори, вируса ньюкаслской болезни (NDV), рекомбинантных вирусов простого герпеса и аденовирусов) включает формирование синцития. Образование синцития ускоряет лизис клеток под действием иммунной системы и способствует распространению вируса в тка-

Таблица 1

Основные виротерапевтические препараты

Группа вирусов	Вирус (препарат)	Тип опухоли	Генетическая модификация	Производитель
Вирусы простого герпеса (ДНК)	T-VEC (талимоген лахерпарепвек, Имлигик®)	меланома, рак легких, рак молочной железы	делеция ICP34.5, делеция ICP47, инсерция гена гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF)	Amgen Inc., Таузенд-Оукс, США
	HF10 (Канерпатурев – C-REV)	меланома, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы	естественная делеция и инсерция с потерей экспрессии UL43, UL49.5, UL55, UL56 и LAT	Takara Bio Inc., Кусацу, Сига, Япония
	Orien X010	меланома	делеции ICP34.5 и ICP47 и инсерция гена GM-CSF	Orient Gene Biotech, Чжэцзян, Китай
Аденовирусы (ДНК)	H101 (Онкорин)	рак поджелудочной железы	делеция E1B и частичная делеция E3	Shanghai Sunway Biotech, Шанхай, Китай
	ONCOS-102 (ранее назывался CGTG-102)	меланома	инсерция гена GMCSF	Targovax, Осло, Норвегия
	ICOVIR-5	меланома	Δ 24-RGD, pRb-зависимый аденовирус, с делецией в 24 pb, промотором E2F и последовательностью Козак в стартовом кодоне E1a	Institut Català d'Oncologia, Барселона, Испания
Реовирусы (РНК)	Пелареореп (Пеолизин)	рак молочной железы	природный вирус	Oncolytics Biotech Inc., Калгари, Канада
Парамиксовирусы (РНК)	Вирус кори (MV-NIS, MV-CEA)	глиома	инсерция гена hNIS в MV-NIS и гена раково-эмбрионального антигена (CEA) в MV-CEA	Vyriad, Рочестер, США
Парвовирусы (РНК)	Парвовирус Н-1 (ParvOryx)	глиома	природный вирус	ORYX Medicine, Фатерштеттен, Германия
Пикорнавирусы (РНК)	CVA21 (Каватак)	меланома	природный вирус	Viralytics, Сидней, Австралия
	PVSRIP0	глиома	CD155/Necl5-зависимый полиовирус, в котором внутренний сайт входа в рибосомы (IRES) заменен на IRES риновируса человека типа 2 (HRV2)	Университет Дьюка, Дарем, США

ни, в связи с чем рассматривается как благоприятный эффект, усиливающий действие виротерапевтического препарата [9].

Следует отметить, что применяемые в настоящее время онколитические вирусы обладают умеренной эффективностью. Поэтому

они используются не самостоятельно, а в сочетании с другими видами лечения (прежде всего, химиотерапией) [10].

В таблице 1 суммирована актуальная информация об основных виро-терапевтических препаратах в мировой практике. В нижеследующих разделах рассматриваются механизмы действия и эффекты отдельных онколитических вирусов.

Аденовирусы (Onc.Ads). Механизмы действия на опухолевые клетки. Аденовирусы являются одной из наиболее изученных групп онколитических вирусов, что связано с их благоприятным профилем безопасности, относительной простотой генетической модификации и возможностью создания партий вирусов с высоким титром.

Прежде всего вирус должен специфическим образом проникать именно в опухолевые клетки, что осуществляется за счет рецепторных взаимодействий. На сегодняшний день показано, что это может происходить за счет по крайней мере 11 рецепторов. В основном, в качестве вектора применяется серотип Ad5. Ad5, вирус подгруппы C, инфицирует клетки через рецептор вирусов Коксаки и аденовирусов (CAR), гепарансульфат (HS-GAG) и другие рецепторы (MHC-I, VCAM-1 и DPPC). Серотип Ad3 подгруппы B связывается с CD46, CD80 и CD86 [6].

После проникновения внутрь клетки вирус должен повлиять на дальнейшее развитие опухоли. Один из механизмов, который заключается в нацеливании вируса на комплекс Rb/E2F, участвующий в активации транскрипции, обусловлен мутацией в гене E1A аденовируса. Продукт данного гена вызывает диссоциацию комплекса Rb/E2F и тормозит транскрипцию. Еще один механизм связан с мутацией в гене E1B, продукт которого влияет на активность транскрипционного фактора p53 [7]. Некоторые онколитические аденовирусы имеют дополнительные факторы интенсификации противоопухолевой активности, например, способствуют активации антигенпрезентирующих клеток, что стимулирует презентацию

как вирусных, так и опухолевых антигенов на фоне разрушения опухолевых клеток [6].

Одной из проблем применения всех онколитических вирусов является обеспечение их проникновения в солидные опухоли, для которых характерна довольно плотная стромальная ткань и большое количество внеклеточного матрикса. По данным S. Y. Lee и соавт. [11], высокое давление жидкости в опухолях препятствует способности онколитических аденовирусов распространяться по опухоли и ограничивает их эффективность. С целью решения этой проблемы были созданы «усиленные» онколитические аденовирусы (Armed Onc.Ads), дополнительно влияющие на внеклеточный матрикс и ангиогенез [2]. Доклинические исследования «усиленных» онколитических аденовирусов, которые экспрессируют релаксин и гиалуронидазу, разрушающие внеклеточный матрикс, показали многообещающие результаты. Вирус, экспрессирующий релаксин, который активирует матриксные металлопротеиназы [2], увеличивал распространение вируса в моделях множественных опухолей, что было показано на моделях ортотопической глиомы мышей [11, 12, 13].

Как известно, злокачественные опухоли способны продуцировать факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), которые стимулируют неоваскуляризацию, опосредуя тем самым кровоснабжение опухоли и ее гематогенное метастазирование. Связи с этим одним из направлений повышения эффективности виро-терапии стала разработка связывающих VEGF аденовирусов [6] и парвовирусов [14].

Противоопухолевые препараты на основе аденовирусов. Одним из первых вирусов с селективной репликацией в опухолевых клетках был аденовирус Оникс-015, несущий делецию E1B-55k. Вирусный ген E1B-55k является антагонистом p53 и отсрочивает его нормальную активацию. Исследователи предложили использовать вирус с делецией E1B-55k, поскольку при ее наличии в нормальных

клетках вирус не может реплицироваться в связи с активацией p53 и запуском апоптоза. В опухолевых же клетках на фоне дезактивации p53 апоптоз не запускается, и вирус реплицируется. Однако, в дальнейшем выяснилось, что механизм селективности к опухолевым клеткам связан не с E1B-55k, а с нарушением транспорта мРНК из ядра в цитоплазму [2, 15, 16].

Применение препаратов аденовирусов при лечении отдельных заболеваний:

1. *Плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода.* Препарат H101 (онкорин), функционально похожий на Оникс-015, был одобрен в Китае в 2006 г. после III фазы клинических испытаний в сочетании с химиотерапией (цисплатином и фторурацилом). В исследование было включено 123 человека с плоскоклеточным раком головы и шеи или раком пищевода. В группе пациентов, получавших химиотерапию и Онкорин, объективный ответ был достигнут в 78,8% случаев, а в группе пациентов, получавших только химиотерапию, – статистически значимо реже, лишь в 39,6% случаев [17].

2. *Гепатоцеллюлярная карцинома.* С 2007 по 2017 гг. в онкологическом центре Университета Сунь Ятсена в Китае было проведено исследование, включившее 590 пациентов. Первая группа получала только трансартериальную химиоэмболизацию (карбоплатином, эрибулином и митомицином), вторая лечилась трансартериальной химиоэмболизацией в сочетании с H101. Результаты исследования показали, что общая трехлетняя выживаемость была значительно выше у пациентов, получавших H101: 40,5% против 22,4% в контрольной группе ($p < 0,05$) [18].

Вирус простого герпеса (HSV). Механизмы действия на опухолевые клетки. В качестве цитолитического вируса HSV обладает следующими преимуществами:

(1) HSV быстро реплицируется в клетках и обладает способностью инфицировать несколько типов опухолевых клеток;

(2) HSV имеет большой геном, который лег-

ко поддается модификации и встраиванию трансгенов;

(3) Репликацию HSV можно подавить с помощью противовирусных препаратов в тех случаях, когда ее интенсивность начинает представлять угрозу для жизни пациентов;

(4) Возможно изменение гликопротеинов HSV для более селективного нацеливания вируса на опухолевые клетки [19].

HSV обладает рядом способностей, позволяющих вирусу ускользать от иммунного ответа организма человека. В частности, HSV ингибирует продукцию цитокинов/хемокинов инфицированными клетками, блокирует созревание антигенпрезентирующих клеток, а также тормозит гибель клеток под действием цитотоксических Т-лимфоцитов. Делеции или мутации генов, обеспечивающих ускользание HSV от иммунной защиты, препятствуют его репликации в нормальных клетках. В опухолевых тканях часто наблюдается состояние иммуносупрессии, что может способствовать проникновению и репликации вируса. HSV может также усиливать противоопухолевый иммунитет и способствовать проникновению воспалительных клеток в опухоль [19].

Препараты на основе вируса простого герпеса. T-VEC. Препарат T-VEC был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2015 году для лечения неоперабельной метастатической меланомы, а позже в Евросоюзе для лечения неметастатической или метастатической меланомы кожи. T-VEC вводится локально в опухоль, а затем выборочно инфицирует и уничтожает злокачественные клетки с минимальным воздействием на нормальные клетки человека. T-VEC представляет собой HSV 1-го типа с несколькими модификациями. Фактор нейровирулентности (ICP34.5) в нем заменен последовательностью, кодирующей гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Продукт данного гена привлекает антигенпрезентирующие клетки в микроокружение опухоли, стимули-

рует функцию дендритных клеток и способствует развитию клеточного ответа на опухолевые антигены. Кроме добавления вектора GM-CSF в препарате T-VEC удаляется область ICP47, которая кодирует белок, способствующий торможению экспрессии вирусных антигенов главным комплексом гистосовместимости I класса (MHC I). Прямая внутриопухолевая инъекция герпесвирусов, экспрессирующих GM-CSF, в качестве монотерапии продемонстрировала доклиническую эффективность в исследованиях на мышах и ограниченную клиническую активность [5].

Применение препарата T-VEC при лечении отдельных заболеваний:

В настоящее время T-VEC одобрен для внутриопухолевой инъекции в кожные очаги меланомы высокой степени злокачественности, причем определенная эффективность наблюдается даже при применении данного препарата в режиме монотерапии. Эффективность монотерапии T-VEC также была продемонстрирована у пациентов с опухолями печени, поджелудочной железы и распространенными солидными опухолями [6, 15].

1. Меланома. После получения благоприятных результатов 1-й и 2-й фаз клинических испытаний в 2006 году в Лондоне [20] эффекты T-VEC были оценены на достаточно больших группах пациентов. В 2010 году началось исследование по применению T-VEC у пациентов с неоперабельной меланомой IIIB, IIIC и IV стадий. В данном исследовании 295 пациентов получили внутриопухолевые инъекции T-VEC. Показатели устойчивого ответа и полного ответа у них составили 19,0% и 16,9%, соответственно. Вторая группа пациентов (141 человек) получала подкожные инъекции GM-CSF, при этом устойчивый ответ наблюдался у 1,4%, а полный ответ – 0,7% [21]. Препарат T-VEC был одобрен для применения FDA в 2015 году [22].

HF-10 (C-REV). HF10 в целом схож с T-VEC, однако отличается от него рядом генетических модификаций. При создании HF10 проводилось редактирование собственных

последовательностей генома вируса путем делеции или удвоения отдельных участков, тогда как T-VEC содержит дополнительные последовательности. За счет делеций гены UL43, UL49.5, UL55, UL56 и LAT не экспрессируются, тогда как дупликации UL53 и UL54 обеспечивают их гиперэкспрессию.

Делеция гена UL43 не влияет на проникновение вируса в клетку и его репликацию. Однако данная модификация влияет на взаимодействие вируса с антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками) и усиливает иммунный ответ.

UL49.5 кодирует трансмембранный гликопротеин N типа 1. Этот белок образует гетеродимерный комплекс с гликопротеином M. Таким образом, делеция UL49.5, вероятно, изменяет процесс образования синцития, однако ее влияние на онколитическую способность HF10 остается не до конца ясным.

UL53 кодирует гликопротеин K, который регулирует выход HSV из инфицированных клеток. Гиперэкспрессия гликопротеина K в HF10 способствует увеличению количества инфицированных клеток [23].

Применение препаратов HF10 при лечении отдельных заболеваний:

1. Меланома. Исследование эффективности HF10 в сочетании с ипилимумабом у пациентов с меланомой было проведено на группе из 43 пациентов. При оценке эффективности лечения на 24-й неделе наличие ответа наблюдалось в 37,8% случаев (в 13,5% – полный ответ, в 24,3% – частичный ответ) [10].

2. Рак поджелудочной железы. В Японии было проведено исследование эффектов HF10 у 8 пациентов с протоковой карциномой поджелудочной железы после лапаротомии. Введение HF10 вызвало проникновение макрофагов, CD4+, CD8+ и Т-клеток в опухолевый очаг, а также активацию естественных киллеров (NK). При этом выживаемость пациентов увеличилась в среднем на шесть месяцев [24].

3. Рак молочной железы. Эффекты HF10 были оценены у 6 пациенток с метастатическим раком молочной железы. Была про-

демонстрирована высокая селективность репликации вируса в опухолевых клетках. Гистологическое исследование выявило фиброз и гибель опухолевых клеток на фоне инфильтрации CD8+ и CD4+-клетками вокруг опухолевых очагов, что подтверждает индукцию иммунного ответа под действием HF10 [25, 26].

Реовирусы. Механизмы действия на опухолевые клетки. Многие реовирусы не являются патогенными для человека, что открывает перспективы для их применения в онкологии. Было показано, что отдельные реовирусы могут реплицироваться в клетках с дисфункциональными клеточными сигнальными каскадами, в частности, при наличии мутаций в гене KRAS, что означает специфичность по отношению к опухолевым клеткам и безопасность для нормальных клеток [27].

Препараты на основе реовирусов. Реолизин (пелареореп). Реолизин (пелареореп) представляет собой немодифицированный онколитический вирус, который тропен к опухолевым клеткам вследствие более высокого темпа их деления по сравнению с нормальными. Двойной механизм действия этого вируса включает избирательный лизис опухолевых клеток и индукцию противоопухолевого иммунитета. Избирательность лизиса зависит от ряда факторов:

(1) наличие дефектной передачи сигналов двухцепочечной РНК-активированной протеинкиназой (PKR);

(2) активация RAS и / или мутация генов других белков данного сигнального пути, посредством которого подавляется индуцированный интерфероном (IFN) противовирусный ответ;

(3) мутации в ключевых генах-супрессорах опухолей и онкогенах (например, мутации p53).

Опухолевые клетки, инфицированные рассматриваемым реовирусом, выделяют провоспалительные цитокины, тем самым активируя естественные киллерные (NK) клетки, дендритные клетки и Т-клетки, которые спо-

собствуют иммуноопосредованной гибели опухолевых клеток. После лизиса клеток вирусные и опухолевые антигены высвобождаются и поглощаются антигенпрезентирующими клетками. За этим следует устойчивый адаптивный противоопухолевый иммунный ответ, который тормозит развитие опухолевого процесса [27].

Применение препаратов реовирусов при лечении отдельных заболеваний:

Рак молочной железы. В 2018 году в Канаде во 2-й фазе клинического испытания препарата на основе онколитического реовируса приняли участие 74 пациентки с метастатическим раком молочной железы. Первая группа из 36 женщин получала паклитаксел в комбинации с пелареорепом (внутривенно), вторая группа получала только паклитаксел. Результаты показали отсутствия частоты объективных ответов между группами, при этом, однако, медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии была больше, чем среди пациенток, получавших только паклитаксел (17,4 vs 10,4 месяцев) [28].

Вирус кори (Mv). Механизмы действия на опухолевые клетки. Рецепторы вируса кори для проникновения в клетки представлены гемагглютинином (H) и белком слияния (F). Вирус взаимодействует с несколькими рецепторами на поверхности клеток. Одним из них является CD46. Данный рецептор присутствует на поверхности всех клеток [29], однако для некоторых опухолевых клеток (при аденокарциномах и отдельных лейкозах) характерна его гиперэкспрессия [30]. При этом с CD46 взаимодействуют только лабораторные штаммы, применяемые для изготовления вакцин (MV-Edm) [29, 30], а дикие штаммы специфично не взаимодействуют с этим рецептором. Это дает возможность применять немодифицированные лабораторные штаммы вируса кори в лечении аденокарцином с гиперэкспрессией CD46. Основной тип рецепторов, с которым взаимодействует вирус кори, – это CD150. Он экспрессируется на клетках иммунной системы:

Таблица 2

Тропность различных штаммов вируса кори к опухолевым клеткам

Штаммы вируса		Генетическая модификация	Тип опухоли
Неизмененный аттенуированный штамм	MV-Edm	не изменен	лейкозы/лимфомы, миелома, рак яичников, рак молочной железы, меланома, фибросаркома
Ретаргетированные вирусы	MV-CD20	нацелен на CD20	лейкозы, фибросаркома
	MV-CD38	нацелен на CD38	лимфома Беркитта, рак яичников
	MV-CD133	нацелен на CD133	гепатоцеллюлярная карцинома, рак толстой кишки
	MV-HER2/neu	нацелен на HER2/neu	рак яичников, медуллобластома
Штаммы с репортерными генами	MV-CEA	инсерция гена раково-эмбрионального антигена (CEA)	рак яичников, рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак простаты
	MV-NIS	инсерция гена тиреоидного симпортера йодида натрия (NIS)	опухоли щитовидной железы
Штаммы с генами конвертаз пролекарств	MV-PNP	инсерция гена пуриновой нуклеозидфосфорилазы (PNP)	лейкозы/лимфомы колоректальный рак, рак поджелудочной железы
	MV-SCD	инсерция гена цитозиндезаминазы (SCD)	рак яичников, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак
Штаммы с генами иммуностимуляторов	MV-NAP	инсерция гена белка, активирующего нейтрофилы	рак молочной железы

T- и B-лимфоцитах, зрелых дендритных клетках и макрофагах. Именно с CD150, в основном, связываются дикие штаммы, что придает им лимфотропность. Еще одним рецептором для взаимодействия является нектин-4, который важен для первоначального проникновения вируса в организм человека в дыхательных путях. При этом известно, что для клеток ряда злокачественных опухолей (молочной железы, яичника, легкого) характерна гиперэкспрессия нектин-4 [8, 31].

Современные методы генной инженерии позволяют модифицировать вирус кори с целью повышения его тропности к различным опухолевым клеткам. В этом случае, как правило, на место удаленной концевой после-

довательности белка N вируса вставляется последовательность, которая кодирует антигеном к рецептору, гиперэкспрессированному опухолевыми клетками [32].

Существуют и другие генетические модификации вируса кори, данные о которых суммированы в таблице 2 [31, 33]:

Генетические модификации вируса кори могут преследовать различные цели. Экспрессия раково-эмбрионального антигена (РЭА, CEA) позволяет получать информацию о репликации вируса на фоне лечения. Экспрессия тиреоидного симпортера йодида натрия (NIS) может быть использована как с целью визуализации опухоли, так и для повышения эффективности лечения препаратами

радиоактивного йода [34]. Встраивание генов конвектаз, которые превращают пролекарства в высокотоксичные метаболиты, приводит к усилению локального действия химиотерапевтических препаратов [8].

Заключение. Применение онколитических вирусов является одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний. Несмотря на многообещающие резуль-

таты экспериментальных исследований, к настоящему времени лишь в ограниченном количестве клинических испытаний были продемонстрированы преимущества добавления виротерапии к стандартным методам лечения. Перспективы данного направления связаны с развитием возможностей генной инженерии и молекулярной онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chiocca EA, Rabkin SD. *Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy* [published correction appears in Cancer Immunol Res. 2014 Jul;2(7):699]. Cancer Immunol Res. **2014**;2(4):295-300. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0015
2. Peter M, Kühnel F. *Oncolytic Adenovirus in Cancer Immunotherapy*. Cancers (Basel). **2020**;12(11):3354. DOI: 10.3390/cancers12113354
3. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. *Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs* [published correction appears in Nat Rev Drug Discov. 2016 Aug 30;15(9):660]. Nat Rev Drug Discov. **2015**;14(9):642-662. DOI: 10.1038/nrd4663
4. Lawler SE, Speranza M, Cho C, Chiocca EA. *Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review*. JAMA Oncol. **2017**;3(6):841-849. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064
5. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. *Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma*. Immunotherapy. **2015**;7(6):611-619. DOI: 10.2217/imt.15.35
6. Eissa IR, Bustos-Villalobos I, Ichinose T, et al. *The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers*. Cancers (Basel). **2018**;10(10):356. DOI: 10.3390/cancers10100356
7. Roth J, Dobbelsstein M. *Interaction of p53 with the adenovirus E1B-55 kDa protein*. Methods Mol Biol. **2003**;234:135-49 DOI: 10.1385/1-59259-408-5:135
8. Aref S, Bailey K, Fielding A. *Measles to the Rescue: A Review of Oncolytic Measles Virus*. Viruses. **2016**;8(10):294. DOI: 10.3390/v8100294
9. Burton C, Barteel E. *Synctia Formation in Oncolytic Virotherapy*. Mol Ther Oncolytics. **2019**;15:131-139. DOI: 10.1016/j.omto.2019.09.006
10. Andtbacka R, Ross MI, Agarwala SS, et al. *Preliminary results from phase II study of combination treatment with HF10, a replication-competent HSV-1 oncolytic virus, and ipilimumab in patients with stage IIIb, IIIc, or IV unresectable or metastatic melanoma*. Clin. Oncol. **2016**;34(15):9543-9543. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9543
11. Lee SY, Park HR, Rhee J, et al. *Therapeutic effect of oncolytic adenovirus expressing relaxin in radioresistant oral squamous cell carcinoma*. Oncol Res. **2013**;20(9):419-425. DOI: 10.3727/096504013X13657689383139
12. Shaw AR, Suzuki M. *Recent advances in oncolytic adenovirus therapies for cancer*. Curr Opin Virol. **2016**;21:9-15. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.06.009
13. Vera B, Martínez-Vélez N, Xipell E, et al. *Characterization of the Antiglioma Effect of the Oncolytic Adenovirus VCN-01* [published correction appears in PLoS One. 2016;11(6):e0157619]. PLoS One. **2016**;11(1):e0147211. DOI: 10.1371/journal.pone.0147211
14. Grueso E, Sánchez-Martínez C, Calvo-López T, et al. *Antiangiogenic Vascular Endothelial Growth Factor-Blocking Peptides Displayed on the Capsid of an Infectious Oncolytic Parvovirus: Assembly and Immune*

- Interactions*. J Virol. **2019**;93(19):e00798-19. DOI: 10.1128/JVI.00798-19.
15. Russell L, Peng KW. *The emerging role of oncolytic virus therapy against cancer*. Chin Clin Oncol. **2018**;7(2):16. DOI: 10.21037/cco.2018.04.04
 16. O'Shea CC, Johnson L, Bagus B, et al. *Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX-015 tumor selectivity*. Cancer Cell. **2004**;6(6):611-623. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.012
 17. Xia ZJ, Chang JH, Zhang L et al. *Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus*. Ai Zheng. **2004**;23(12):1666-1670
 18. He CB, Lao XM, Lin XJ. *Transarterial chemoembolization combined with recombinant human adenovirus type 5 H101 prolongs overall survival of patients with intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a prognostic nomogram study*. Chin J Cancer. **2017**;36(1):59. DOI: 10.1186/s40880-017-0227-2.
 19. Ma W, He H, Wang H. *Oncolytic herpes simplex virus and immunotherapy*. BMC Immunol. **2018**;19(1):40. DOI: 10.1186/s12865-018-0281-9.
 20. Hu JC, Coffin RS, Davis CJ, et al. *A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor*. Clin Cancer Res. **2006**;12(22):6737-6747. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0759.
 21. Andtbacka RHI, Collichio F, Harrington KJ, et al. *Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma*. J Immunother Cancer. **2019**;7(1):145. DOI: 10.1186/s40425-019-0623-z
 22. Greig SL. *Talimogene Laherparepvec: First Global Approval*. Drugs. **2016**;76(1):147-154. DOI: 10.1007/s40265-015-0522-7.
 23. Eissa IR, Naoe Y, Bustos-Villalobos I, et al. *Genomic Signature of the Natural Oncolytic Herpes Simplex Virus HF10 and Its Therapeutic Role in Preclinical and Clinical Trials*. Front Oncol. **2017**;7:149. DOI: 10.3389/fonc.2017.00149
 24. Nakao A, Kasuya H, Sahin TT, et al. *A phase I dose-escalation clinical trial of intraoperative direct intratumoral injection of HF10 oncolytic virus in non-resectable patients with advanced pancreatic cancer*. Cancer Gene Ther. **2011**;18(3):167-175. DOI: 10.1038/cgt.2010.65.
 25. Nakao A, Kimata H, Imai T, et al. *Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in recurrent breast cancer*. Ann Oncol. **2004**;15(6):988-989. DOI: 10.1093/annonc/mdh225
 26. Kimata H, Imai T, Kikumori T, et al. *Pilot Study of Oncolytic Viral Therapy using Mutant Herpes Simplex Virus (HF10) Against Recurrent Metastatic Breast Cancer*. Ann. Surg. Oncol. **2006**;13(8):1078-1084. DOI: 10.1245/ASO.2006.08.035.
 27. Mahalingam D, Goel S, Aparo S, et al. *A Phase II Study of Pelareorep (REOLYSIN®) in Combination with Gemcitabine for Patients with Advanced Pancreatic Adenocarcinoma*. Cancers (Basel). **2018**;10(6):160. DOI: 10.3390/cancers10060160
 28. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, et al. *Randomized Phase II Study of Weekly Paclitaxel with or without Pelareorep in Patients with Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Canadian Cancer Trials Group IND. 213*. Breast Cancer Res. Treat. **2018**;167(2):485-493. DOI: 10.1007/s10549-017-4538-4
 29. Kemp V, Lamfers MLM, van der Pluijm G, van den Hoogen BG, Hoebe RC. *Developing oncolytic viruses for clinical use: A consortium approach*. Cytokine Growth Factor Rev. **2020**;56:133-140. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.010
 30. Bhattacharjee S, Yadava PK. *Measles virus: Background and oncolytic virotherapy*. Biochem Biophys Rep. **2018**;13:58-62. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.12.004
 31. Msaouel P, Opyrchal M, Dispenzieri A, et al. *Clinical Trials with Oncolytic Measles Virus: Current Status and Future Prospects*. Curr Cancer Drug Targets. **2018**;18(2):177-187. DOI: 10.2174/1568009617666170222125035

32. Hammond AL, Plemper RK, Zhang J, et al. *Single-chain antibody displayed on a recombinant measles virus confers entry through the tumor-associated carcinoembryonic antigen*. J Virol. **2001**;75(5):2087-2096. DOI: 10.1128/JVI.75.5.2087-2096.2001
33. Aref S, Bailey K, Fielding A. *Measles to the Rescue: A Review of Oncolytic Measles Virus*. Viruses. **2016**;8(10):294. DOI: 10.3390/v8100294
34. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. *Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer*. Nucl Med. **1991**;32(2):252-254.

Поступила в редакцию: 26.11.2020

После доработки: 24.12.2020