

Онколитические вирусы

Тончева Ксения Сергеевна, студентка 3 курса
Жукова Анна Александровна, кандидат биологических наук, доцент
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь

Аннотация. Лечение онкологических заболеваний представляет собой актуальную проблему современной медицины и требует инновационного подхода. С этой целью были проведены неоднократные исследования, которые предоставили возможность использования в терапии новообразований генетически модифицированных вирусов, обладающих онколитической активностью.

Ключевые слова: онколитические вирусы, онкология, новообразования, вирус герпеса, вирус натуральной оспы.

Лечение онкологии – глобальная проблема, способы решения которой ведутся десятилетиями. Несмотря на значительный прорыв в этом вопросе, остается актуальным безопасность современного лечения и сведение к минимуму побочных эффектов [1, с. 206].

Так, одним из наиболее перспективных направлений противоопухолевой терапии является использование вирусов, обладающих онколитической активностью [1; 2, с.16].

Онколитические вирусы – это вирусы, которые поражают только раковые клетки. Поэтому все работы по генной инженерии и рекомбинации генетического материала вирусов проводятся с целью достижения специфичной тропности онколитических вирусов именно к раковым клеткам. Такие вирусы могут оказывать противоопухолевые эффекты прямым путем, лизируя раковые клетки и косвенно через активацию иммунной системы [1].

В основе выбора вируса для химеризации лежит ряд его специфических свойств:

1. Специфичность. Специфический тип вируса заражает только определенный тип клеток. Например, гепатовирусы заражают только клетки печени.

2. цитоплазматическая репликация. Вирус не встраивается в геном хозяина.

3. Быстрая репликация.

Хотя исследования онколитических вирусов продолжаются в течение 30 лет, на сегодняшний день только один генно-инженерный онколитический вирус был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), и это модифицированная форма вируса герпеса для лечения меланомы [3, с.103].

Вирус простого герпеса является относительно простым и не представляет серьезную угрозу для жизни человека (Вирус простого герпеса 1) в своем естественном состоянии. Модифицированному вирусу простого герпеса типа 1 (HSV-1) 1716 не хватает обеих копий гена ICP34.5, поэтому он не может реплицироваться в неделящихся или окончательно дифференцированных клетках, что является главной причиной поражения ими раковых клеток. Это обеспечивает достаточную защиту здоровых клеток организма от данного вируса. Что является преимуществом использования онколитических вирусов в лечении новообразований по сравнению с использова-

нием химиотерапии и лучевой терапии, которые воздействуют одновременно на здоровые клетки, вызывая множество побочных эффектов, в том числе подавляя действие иммунной системы, что способствует присоединению вторичной инфекции, усугубляя течение болезни [4, с. 8620–8626].

Однако высокая специфичность действия онколитических вирусов значительно сужает их терапевтический эффект. С целью решения этой проблемы был разработан новый тип вируса – химерный вирус оспы Vaccinia, также известный как CF33 [3;4].

Штамм CF33 был разработан профессором Юманг Фонгом, Центр комплексного лечения рака, Лос-Анджелес, Калифорния. Vaccinia – это двухцепочечный ДНК-вирус семейства Poxviridae. Изначально, вирус коровьей оспы был использован для профилактики натуральной, он является активным вакцинным компонентом, предотвращающим заболевание. Он имеет характерный короткий жизненный цикл и быстро распространяется от клетки к клетке без интеграции в геном хозяина. Это обеспечивает высокий потенциал вируса коровьей оспы для химеризации с целью получения онколитического вируса [5, с. 580–588].

CF33 был создан путем заражения клеточной линии шестью различными штаммами вируса коровьей оспы, а также вирусами оспы госсипокс, rabbitpox и cowpox. Таким образом, присутствие в клетке девяти различных штаммов позволило произойти между ними гомологичной рекомбинации и привело к разработке новых химерных дочерних штаммов. Эти дочерние штаммы имеют комбинацию генов, отличную от родительских вирусов. Из 100 химерных вирусов, которые были протестированы на активность в отношении различных линий раковых клеток, было обнаружено, что CF33 является наиболее сильнодействующим. У CF33 повышена селективность в отношении раковых клеток благодаря инактивации гена тимидинкиназы (гена ТК), который обеспечивает поражение только раковых клеток, поскольку онколитический CF33 способен реплицироваться только в непрерывно делящихся клетках, которые имеют большой пул доступных нуклеотидов [5;6, с.22–29].

Согласно последним исследованиям на животных CF33 не только уничтожил опухоль, инъецированную этим вирусом, но также способствовал уменьшению риска возникновения отдаленных новообразований и способствовал активации иммунной системы. При

этом эффект достигался даже при использовании очень низких дозировок CF33. Так как рекомбинантный вирус обладает цитолитическим действием, после инвазии его в опухолевые клетки, происходит репродукция и сборка новых вирионов, которые выходят из опухолевой клетки, что приводит к ее лизису. А вновь образовавшиеся вирусные частицы поражают оставшиеся опухолевые клетки.

На настоящее время исследование возможностей онколитического вируса CF-33 проводилось только на клеточных культурах и лабораторных мышах. Однако в связи с многообещающими результатами есть

вероятность возможности клинических испытаний CF-33 уже в 2020 году [7].

Вывод. Использование генетически модифицированных онколитических вирусов может стать ведущим в терапии онкологии. Это связано с высокой дифференциацией клеток новообразований и здоровой ткани, что сводит к минимуму возникновение побочных эффектов и способностью вируса реплицироваться в клетках хозяина, обеспечивая длительную защиту от рецидивов заболевания.

Литература:

1. Atherton MJ, Lichty BD. Evolution of oncolytic viruses: novel strategies for cancer treatment. *Immunotherapy*. 2013;5:1191-206
2. Melcher A, Parato K, Rooney CM, Bell JC. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. *Mol Ther*. 2011;19:1008-16
3. Bartlett DL, Liu Z, Sathaiyah M, Ravindranathan R, Guo Z, He Y, et al. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Mol Cancer*. 2013;12:103.
4. Cassady KA, Gross M, Roizman B. The herpes simplex virus US11 protein effectively compensates for the gamma1(34.5) gene if present before activation of protein kinase R by precluding its phosphorylation and that of the alpha subunit of eukaryotic translation initiation factor 2. *J Virol* 1998; 72: 8620-8626.
5. Tang H, Liang Y, Anders RA, Taube JM, Qiu X, Mulgaonkar A, Liu X, Harrington SM, Guo J, Xin Y, et al. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest*. 2018;128:580-588. doi:10.1172/JCI96061.
6. Choi AH, O'Leary MP, Lu J, Kim SI, Fong Y, Chen NG. Endogenous akt activity promotes virus entry and predicts efficacy of novel chimeric orthopoxvirus in triple-negative breast cancer. *Mol Ther Oncolytics*. 2018;9:22-29.
7. Gujar S, Pol JG, Kroemer G. Heating it up: oncolytic viruses make tumors 'hot' and suitable for checkpoint blockade immunotherapies. *Oncoimmunology*. 2018;7:e1442169. doi:10.1080/2162402X.2018.1442169.