

УДК: 606

Габдрахманова А. Ф.

студентка

Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова, г. Москва

ВИРУСНЫЙ ОНКОЛИЗ

В статье рассмотрен один из возможных методов борьбы со злокачественными образованиями – вирусный онколиз, который приобретает все большую популярность благодаря достижениям молекулярной биологии и вирусологии. Онколитические вирусы представляют собой перспективный класс противоопухолевых агентов благодаря способности селективно инфицировать и разрушать клетки опухоли. Несмотря на возрастающий интерес к онколитическим вирусам, как к перспективным агентам в лечении рака, следует особое внимание уделять вопросам безопасности. Это связано с тем, что геном вирусов относительно нестабилен, что не исключает возможности реверсии аттенуированного штамма вируса к дикому типу, или появлению нового патогенного штамма.

Ключевые слова: вирусный онколиз, онколитические вирусы, энтеровирусы, аденовирусы, герпесвирусы.

До начала XX столетия терапия онкологических заболеваний сводилась к хирургическому удалению опухоли. XX век ознаменовался открытиями в области онкологии и появлению альтернативных методов лечения, таких как радиотерапия, химиотерапия, иммунотерапия [8]. Несмотря на значительный прогресс в борьбе со злокачественными новообразованиями, актуальным является поиск эффективных, менее токсичных и более точечных методов лечения.

Вирусный онколиз представляет собой принципиально новый подход к терапии онкологических заболеваний, основанный на естественной способности некоторых вирусов вызывать преимущественно гибель злокачественных клеток, оставляя здоровые клетки невредимыми [8]. Исследования онколитических вирусов в России были начаты профессором Н. К. Ворошиловой (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН) в 1960-1970 годах, но сама идея использования вирусов в борьбе с раковыми заболеваниями человека зародилась еще задолго до этого [10]. С конца XIX века в литературе описываются казуистические случаи спонтанных ремиссий опухолевого процесса, когда о молекулярной природе как вирусов, так и рака было практически ничего неизвестно. Было замечено, что после перенесенного инфекционного заболевания или вакцинации у некоторых пациентов наблюдалась спонтанная регрессия опухоли [8]. Интерес к вирусам, как онколитическим агентам, достиг своего пика в 50-60-е годы [3; 6; 9], однако в 70-80-х годах исследовательские работы были приостановлены и возобновлены только в 90-е годы с развитием методов геной инженерии и лучшим пониманием молекулярных основ биологических процессов [8].

На сегодняшний день, основные критерии, предъявляемые к онколитическим вирусам – эффективность в отношении гетерогенной и постоянно меняющейся популяции опухолевых клеток, безопасность и неспособность поражать нормальные ткани. Под эффективностью понимается способность вируса проникать в злокачественные клетки, реплицироваться с высоким индексом пролиферации и максимально полно и быстро разрушать их, несмотря на наличие противовирусного иммунного ответа. Под безопасностью понимают неспособность вируса проникать в здоровые клетки и передаваться от человека к человеку. Также безопасностью включает генетическую стабильность вируса, т. е. отсутствие модификаций генома, приводящих к появлению патогенных для человека штаммов. Кроме того, одним из требований является возможность получения генетически

модифицированных вирусов с целью создания штаммов с программируемыми свойствами. Например, популярным подходом к увеличению селективности является создание рекомбинантных вирусов, нацеленных на конкретные мишени, специфичные для опухоли. С этой целью участки генома вирусной частицы подвергают различным модификациям, таким как делеция в конкретном гене, вставка опухолеспецифических промоторов, модификация фибрилл (псевдотипирование), вставка малых интерферирующих РНК [11]. Благодаря развитию методов геной инженерии в последние несколько лет появились новейшие методы редактирования геномов TALEN, CRISPR/Cas9, Cre-Lox рекомбинации, с помощью которых можно не только удалить ген, но и вставить новый участок ДНК. Данные методы предоставляют ученым возможность найти новые подходы к усовершенствованию онколитического потенциала вирусов [7].

В настоящее время в качестве кандидатов для противоопухолевой терапии рассматриваются вирусы различных семейств: аденовирусы, герпесвирусы, реовирусы, парвовирусы, пикорнавирусы, поксвирусы, парамиксовирусы. На основе некоторых из них уже разработаны онкотерапевтические препараты и допущены к применению у больных со злокачественными опухолями. Например, в 2004 году в Латвии был зарегистрирован первый в мире препарат виротерапии рака RIGVIR для лечения меланомы. Вирусный препарат RIGVIR содержит живой, непатогенный, генетически немодифицированный энтеровирус ECHO-7. Вирус избирательно инфицирует опухолевые клетки (онкотропизм), размножается в них и уничтожает (онколизис) [1; 4]. С 2005 года в Китае запатентован препарат OncoGene на основе генетически модифицированного аденовируса H101 для лечения злокачественных опухолей головы и шеи совместно с химиотерапией [5]. В октябре 2015 года в США зарегистрирован препарат Imlygic, также известный как Talimogene laherparepvec (T-VEC), на основе генетически модифицированного вируса простого герпеса I типа для лечения пациентов с неоперабельной метастатической меланомой. Вирус модифицирован таким образом, что реплицируется только в опухолевых клетках, иницируя тем самым процесс разрушения раковых клеток. Кроме того, в геном вируса вставлен ген (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), который стимулирует противоопухолевый иммунный ответ [2].

Энтеровирусы человека из семейства Picornaviridae рассматриваются в качестве одного из наиболее перспективных агентов для противоопухолевой терапии, так как многие представители энтеровирусов либо полностью непатогенны, либо вызывают неопасные для человека заболевания. Онколитической активностью обладают несколько представителей рода Enterovirus, включая вакцинные штаммы полиовирусов, эховирусов и вирусов Коксаки.

Таким образом, более глубокое понимание молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, а также определение потенциальных маркеров чувствительности опухолевых клеток к действию онколитических вирусов внесут существенный вклад в решение проблемы терапии онкологических заболеваний.

Литература

1. Alberts P. et al. Long-term treatment with the oncolytic ECHO-7 virus Rigvir 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 // APMIS. 2016. Vol. 124(10). P. 896-904.
2. Andtbacka R.H. et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma // J Clin Oncol. 2015. Vol. 33(25). P. 2780-2788.
3. Arnesen K. [Virus and malign tumors] // Tidsskr Nor Laegeforen. 1951. Vol. 71(8). P. 232-235.
4. Donina S. et al. Adapted ECHO-7 virus Rigvir immunotherapy (oncolytic virotherapy) prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study // Melanoma Res. 2015. Vol. 25(5). P. 421-426.

5. Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment // J Natl Cancer Inst. 2006. Vol. 98(5). P. 298-300.
6. Higgins G.K., Pack G.T. Virus therapy in the treatment of tumors // Bull Hosp Joint Dis. 1951. Vol. 12(2). P. 379-382.
7. Hsu P.D., Lander E.S., Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering // Cell. 2014. Vol. 157(6). P. 1262-1278.
8. Kelly E., Russell S.J. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering // Mol Ther. 2007. Vol. 15(4). P.651-659.
9. Svejda J. [Viruses and tumors] // Lek List. 1950. Vol. 5(23). P. 688-689.
10. Voroshilova M.K. Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease // Prog Med Virol. 1989. Vol. 36. P. 191-202.
11. Wong H.H., Lemoine N.R., Wang Y. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Overcoming the Obstacles // Viruses. 2010. Vol. 2(1). P. 78-106.