

УДК 61

ПРИМЕНЕНИЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ В ОНКОЛОГИИ

Хаитов Азамат Кенджаевич

Научный руководитель: **Григорьянц Элина Олеговна**

ассистент кафедры

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ РФ

Аннотация: Статья посвящена применению онколитических вирусов в терапии онкологических патологий. Отмечается, что виротерапия, с одной стороны, является перспективной областью и имеет мало побочных эффектов, а с другой стороны нет универсального вируса, который бы смог останавливать весь процесс канцерогенеза. В статье описываются основные типы онколитических вирусов, а также рассматриваются механизм их действия на опухолевую клетку.

Ключевые слова: Онколитические вирусы, механизм действия, виротерапия.

Введение.

В настоящее время в результате увеличения количества мутагенных факторов повысилось число людей, заболевших злокачественными опухолями, что является большой проблемой на пути дальнейшей эволюции человечества [1]. Однако методы диагностики и лечения развиваются также быстро, что, несомненно, помогает уменьшить количество смертей от раковых заболеваний и повысить за счет этого продолжительность жизни. Злокачественная опухоль является исходом неправильного митотического деления клеток. Основополагающими причинами данного патологического процесса являются мутации или аномальные процессы активации генов, которые отвечают за клеточное деление. В настоящее время перед учеными и врачами поставлена цель поиска наиболее безопасного и эффективного метода лечения злокачественных опухолей. Поэтому необходимо создать такой метод лечения и противоопухолевое средство, чтобы улучшить процесс терапии, то есть преодолеть лекарственную устойчивость без ухудшения при этом состояния больных. Исходя из этого, совершенствуются методы лечения и препараты, применяемые против процесса канцерогенеза,

например, адаптивная Т-клеточная иммунотерапия, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ангиогенеза, средства генотерапии, олигонуклеотиды, ингибиторы различных протеинкиназ, модуляторы путей передачи сигналов [3]. Одним из многообещающих направлений является применение экзогенных онкотропных вирусов, которые являются непосредственными переносчиками генов, способных воздействовать на патогенез канцерогенеза. С помощью генной инженерии стало возможным изменять генетическую информацию за счет вырезания ненужного и встраивания необходимого участка гена вирусов, которые в дальнейшем будут избирательно вводиться и реплицироваться в раковые клетки хозяина. В результате проникновения в клетку, происходит тотальное заражение и изменение генетического материала, что, в свою очередь, приводит к необратимым процессам разрушения ультраструктур клеток, и как следствие происходит прямой лизис и апоптоз клеток.

Морфология и свойства онколитических вирусов.

В настоящее время в связи с развитием и усовершенствованием генной инженерии, биохимии и детального изучения процесса канцерогенеза, стали подробно изучать ДНК- и РНК-содержащие вирусы различных семейств (аденовирусы, герпесвирусы, поксвирусы, парвовирусы, реовирусы, энтеровирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы, тогавирусы и др.), которые обладают онколитическими свойствами. При описании каждого семейства вирусов необходимо учитывать тот факт, что они имеют разное строение и соответственно механизм их действия будет в некоторых процессах отличаться, поэтому нужно учитывать строение генома и внешней оболочки, тип нуклеиновой кислоты. Расширенные знания о строении и механизме действия онколитических вирусов, позволят применять их локально, что, безусловно, облегчит процесс виротерапии. Исходя из вышесказанного, необходимо описать строение вирусов, чтобы облегчить процесс понимания механизма действия в опухолевых клетках.

Семейство поксвирусов (Poxviridae) — это самые крупные ДНК-содержащие вирусы, вирионы которых имеют кирпичеобразную или овоидную форму; включает виды, патогенные для человека, например, возбудителей оспы, пустулезного дерматита[2]. Генетический материал данных вирусов имеет размер от 130 до 375 т.п.н., представлен двуцепочной линейной молекулой ДНК, которая покрыта двухслойным капсидом, являющимся белковой защитной оболочкой, окружающей сердцевину. Поверх

нуклеокапсида расположена двухслойная липопротеидная оболочка с воронкообразными фибрами. В данном семействе включают 2 подсемейства с 11 и 3 родами соответственно. Основной задачей изменения генома онколитических пиксовирусов является получение штаммов, которые будут иметь повышенную репликацию в раковых клетках и при этом иметь меньшую тропность к здоровым клеткам. Для онколиза используются аттенуированные штаммы вируса осповакцины.

К герпесвирусам человека (семейство *Herpesviridae*) относят вирус простого герпеса первого типа, вирус простого герпеса второго типа, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, ассоциированный с саркомой Капоши герпесвирус, герпесвирусы человека типов 6 и 7[6]. Выделяют восемь типов вирусов герпеса, вызывающих разные по тяжести процесса заболевания у людей. Характерной особенностью заболеваний является нахождение вирусов в организме человека в латентном состоянии. Генетический материал данных вирусов представлен молекулой ДНК. Вирусы семейства *Herpesviridae* имеют эффективные механизмы взаимодействия с клеточной мембраной хозяина, что позволяет им быстро попасть в клетку, реплицироваться и сохраниться в организме на протяжении длительного времени. Для виротерапии используют вирусы простого герпеса типов 1 и 2, которые геномодифицированы.

Еще одним отличившимся семейством, у которых вероятно, онкотропизм не связан с эффективным проникновением вируса в трансформированную клетку, а обусловлен преимущественной репликацией в раковых клетках, являются парвовирусы (*Parvoviridae*). Это самые мелкие ДНК-содержащие сферические вирусы, лишенные липопротеидной оболочки. Одним из представителей данного семейства является вирус RA-1, который был найден в синовиальной оболочке суставов при ревматоидном артрите, обладает онколитическими свойствами. Также стоит отметить, что в онколитическом процессе у парвовирусов участвует основной неструктурный белок NS1, который еще и отвечает за цитотаксическую активность.

Аденовирусы (семейство *Adenoviridae*) - семейство ДНК-содержащих вирусов позвоночных, лишённых липопротеиновой оболочки. Идентифицировано более 50 серотипов аденовируса. В патологии человека наибольшее значение имеют серотипы 3, 4, 7, 8, 14 и 21[6]. Вирусы вызывают цитопатические изменения в организме, которые сопровождаются повышением гликолиза и скоплением органических кислот, в результате чего

происходит подкисление тканевой жидкости. Они являются возбудителями острых респираторных заболеваний, конъюнктивита, гастроэнтерита. Аденовирусы используются в качестве вирусных векторов в онколитической терапии.

Семейство рабдовирусов (семейства Rhabdoviridae) включает 13 родов. Это РНК содержащие вирусы, включающее роды Lyssavirus (вирусы бешенства) и Vesiculovirus (вирусы везикулярного стоматита). Вирионы рабдовирусов имеют, кроме пулевидной, бациллоподобную форму. Пулевидная форма присуща преимущественно рабдовирусам, инфицирующим позвоночных, бациллоподобная — вирусам, инфицирующим растения. Заражение вирусом везикулярного стоматита млекопитающих приводит к высыпаниям на слизистых оболочках и коже, но для человека он слабо патогенен. Обнаружены онколитические свойства этого вируса, который реплицируется в опухолевых клетках различного тканевого происхождения (глиома, рак легкого, рак толстой кишки, рак желудка и др.), подавляя их пролиферацию и индуцируя апоптоз [7].

Вирус кори (measles virus, MV) принадлежит к семейству Paramyxoviridae и является возбудителем острой инфекционной болезни у человека. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК отрицательной полярности и содержит шесть генов, кодирующих восемь белков: белок нуклеокапсида (N), фосфопротеин (P), матричный белок (M), белок слияния (F), гемагглютинин (H), большой белок (L) и два вспомогательных белка, С и В [4]. Проникновение антигена в клетку-хозяина происходит за счет взаимодействия вирусных белков Н и F с поверхностными клеточными рецепторами CD46 и SLAMF1 (signaling lymphocytic activation molecule 1). Благодаря связыванию вирусного белка Н с клеточными рецепторами происходит изменение конформации белка F, в результате чего происходит слияние вируса с цитоплазматической мембраной и проникновение его внутрь. При попадании внутрь клетки, чужеродный агент вызывает метаболические изменения, которые несут адаптационный характер и образуют большое количество новых молекул необходимых для создания новых вирионов [5].

Механизм действия онколитических вирусов.

Виротерапия является новой эрой в лечении рака, чтобы данная терапия была эффективна, необходимо конкретно понимать каким образом онколитические вирусы влияют на процесс остановки канцерогенеза. Главной

целью при данной терапии является прицельное уничтожение новообразования и предотвращение процесса распространения опухоли по всему организму. Основным путем гибели клеток является апоптоз, некроз и аутофагия[6]. Механизмы действия онколитических вирусов различны и зависят от семейства, к которому они принадлежат, а также важную роль играет их генетическая структура.

По мнению ученых, помимо метаболических нарушений происходит изменение цитоскелета, что ведет к постепенной гибели клеток. Исходом данного процесса является выход вирионов за пределы одной клетки и присоединение к другим. Выход вирусов характеризуется быстрым и одновременным выбросом большого количества вирусных частиц. В результате чего происходит лизис клетки, который сопровождается резким увеличением локальной концентрации вирусов. Данный процесс способствует повышению вероятности присоединения антигена к соседним клеткам.

Кроме непосредственного лизиса клеток, наступающего в результате репликативного цикла, вирусы вызывают элиминацию опухолевых клеток посредством индукции неспецифического и специфического иммунитета у макроорганизма, в том числе противоопухолевого. При инфицировании вирусом возникает местное воспаление, приводящее к повышению ответа Т-клеток, а при дальнейшем лизисе независимо от клеточной локализации высвобождаются опухолеассоциированные антигены, что может индуцировать специфический противоопухолевый иммунитет. Инфицирование вирусом клеток вызывает ответную реакцию организма, которая выражается в активации макрофагов, естественных киллерных клеток (NK), Т-лимфоцитов и усилении продукции ими цитокинов и ряда интерлейкинов.

Заключение.

В связи с высокой смертностью от онкологических заболеваний становится актуальной разработка метода лечения, который не будет нарушать функции органов и систем организма. Виротерапия является одним из многообещающих направлений в онкологии, однако, на сегодняшний день нет универсального онколитического вируса, который бы смог инфицировать раковые клетки и останавливать процесс канцерогенеза. Но высокая прицельная проникающая способность в опухоль и переносимость данной терапии пациентами, указывает на то, что при открытии новых, более

усовершенствованных видов вирусов, данное направление может стать одним из основных в области онкотерапии.

Список литературы

1. Муцениеце А.Я. Онкотропизм вирусов и проблема виротерапии злокачественных опухолей. Рига: Зинатне, 1972. 442 с. [Mutsienitsene A. Ya. Oncotropism of viruses and the problem of virotherapy of malignant tumors. Riga: Zinatne, 1972. 442p. (In Russ.)].
2. Bronte V., Tsung K., Rao J.B. et al. IL-2 enhances the function of recombinant poxvirus-based vaccines in the treatment of established pulmonary metastases // J. Immunol 1995. Vol.154, № 10. P. 5282-5292.
3. Chiokka E. Oncolytic viruses // Nature Rev. Cancer. 2002. Vol. 2. P. 938-950. Russell S.J., Peng K.W., Bell J.C. Oncolytic virotherapy. Nat Biotechnol 2012; 30:658–70. DOI: 10.1038/nbt. 2287.
4. Geraghty R., Krummehacher C, Cohen G. et al. Entry of alpha herpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor // Science. 1998. Vol. 280. P. 1618-1620
5. Harada, /, Berk A. p53-independent and – dependent requirements for ElB-55k in adenovirus type 5 replication // J. Virol. 1999. Vol. 73. P. 5333-5344.
6. [Электронный ресурс]. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Oncolytic_virus (дата обращения: 1.12.2020)
7. [Электронный ресурс]. URL: РАБДОВИРУСЫ — Большая Медицинская Энциклопедия (xn--90aw5c.xn--c1avg) (дата обращения: 1.12.2020)