

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.01>
УДК 616-08-039.73

А.Ю. Гаврилов, В.В. Полякова, А.С. Лесная

Харьковский национальный медицинский университет

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АДЕНО- И ГЕРПЕС-ВИРУСОВ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Представлены механизмы патогенеза и теоретические основы взаимодействия онколитических вирусов с опухолевыми клетками. Проанализированы данные литературы, касающиеся наиболее актуальных направлений в лечении лиц с онкологическими заболеваниями. Рассмотрена возможность применения в ходе лечения перспективных онколитических вирусов, таких как адено- и герпес-вирусы, и выработана оптимальная концепция комбинированной терапии онкобольных.

Ключевые слова: *онколитические вирусы, аденовирусы, герпес-вирусы, иммунотерапия.*

Введение

Онколитические вирусы (ОВ) – это вирусные агенты, которые размножаются преимущественно в неопластических клетках и эндотелии, вызывая иммунный ответ в организме. Модифицированные ОВ – это патогенные в норме для человека вирусы с трансформированным аппаратом клеточной инвазии и блока противовирусной защиты или повышенной селективностью к клеткам с определенными мембранными рецепторами, в связи с чем они проявляют патогенность в опухолевых клетках с дефектами защиты.

Целью нашего исследования является изучение возможности применения ОВ в составе комбинированной терапии онкобольных с учётом особенностей механизма взаимодействия вирусов с клетками организма.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов исследований, направленных на изучение влияния виро-терапевтических препаратов в комбинации с принятыми международным сообществом химиотерапевтическими препаратами на общую выживаемость пациентов.

Результаты и их обсуждение

Рассмотрим наиболее актуальные, по данным литературы, на сегодня ОВ: модифицированный герпес-вирус T-VEC, одобренный в качестве препарата для лечения больных на поздних стадиях меланомы, и аденовирус H101, одобренный для лечения пациентов с распространёнными опухолями головы, шеи и пищевода.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) – это первый препарат группы ОВ с доказанной эффективностью в III фазе клинических испытаний, одобренный для использования в Европе и США. Его применение достоверно увеличило общую выживаемость по сравнению с внутриопухолевым введением гранулоцит-моноцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [1]. Вирус построен на базе вируса простого герпеса-1 с мутацией в двух генах: делеция альфа-47 и гамма-34.5 с инсерцией в локус последнего гена человеческого ГМ-КСФ. Гамма-34.5 отвечает за возможность вируса инактивировать блок синтеза белка клеткой при её инвазии вирусом и, таким образом, поддерживать свою

репликацию в зараженной клетке. Делеция этого гена делает невозможным размножение вируса в нормальной клетке. В неопластической клетке нарушен механизм блока синтеза белка, поэтому мутантный по гамма-34.5 вирус всё ещё может в ней реплицироваться. Ген альфа-47 служит ингибитором белка-транспортера, участвующего в механизме антиген-презентации и экспрессии major histocompatibility complex (МНС) класса I на поверхности клетки, в частности, это делает пораженные клетки невидимыми для CD8+-Т-клеток. Выключение гена усиливает экспрессию МНС класса I в клетках опухоли и противоопухолевый иммунный ответ [2, 3]. Кроме того, выключение альфа-47 усиливает экспрессию соседнего US11 гена, а тот, в свою очередь, – репликацию вируса в клетках. Таким образом, комплексная теоретическая модель действия T-VEC вируса может быть представлена следующим образом. В месте внутриопухолевого введения вируса он проникает внутрь клеток, преимущественно раковых, экспрессирующих в избытке молекулы, к которым вирус имеет натуральный тропизм (такие как нектин-1 и нектин-2), при проникновении в нормальные клетки репликации не происходит. В ходе репликации некоторые белки вируса связываются с транспортером, ассоциированным с антигенным процессингом, в эндоплазматическом ретикулуме, так как вирусный белок, блокирующий в «дикой природе» это событие, отсутствует у вируса с делецией альфа-47. Затем эти вирусные антигены объединяются с МНС класса I и выходят на поверхность клетки. Это активирует CD8+-Т-клетки в вирусоспецифичные CD8+-Т-клетки, которые запускают механизмы клеточной смерти и привлекают клетки воспаления, выделяя интерферон-гамма. Экспрессия вирусом ГМ-КСФ призывает дендритные клетки и макрофаги в опухоль и запускает их созревание. Лизис раковой клетки из-за репликации вируса в ней сам по себе является достижением циторедукции. Освобожденные из лизированной клетки стимулы: молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями, и патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, а также опухоль-ассоциированные антигены – на фоне активированного в иммунологическом плане микроокружения становятся стимулом для дендритных клеток, чтобы запустить адаптивный им-

мунный ответ. Активированный противоопухолевый иммунитет атакует как первичную опухоль, в которую был введен вирус, так и метастатические очаги [4]. В Европе показаниями к применению T-VEC является наличие неоперабельной меланомы у взрослых. В опытах показана эффективность вируса и при других видах неоплазм, но меланома была выбрана в связи с доступностью очагов для внутриопухолевого введения и известной активностью иммунной системы при данном виде рака.

В качестве онколитических агентов из группы аденовирусов используют вирусы 5-го серотипа. Наиболее известный представитель онколитических аденовирусов – H101, который разрешен для использования в Китае. Генетическая модификация аденовирусов, направленная на избирательность действия на опухолевые клетки, заключается в изменении процессов проникновения вируса в клетку и репликации его после инвазии. Генетическая модификация для снижения тропности аденовируса к нормальным клеткам заключается в делеции последовательности участка гена RGD. Повышение тропности же вируса к опухолевым клеткам достигается путём модификации капсидных белков, которые бы связывались с определенными рецепторами, имеющимися только на поверхности раковой клетки. Лучшее всего себя показала модификация, заключающаяся в инсерции RGD-4C [5]. Механизм клеточной гибели при заражении H101 заключается в иммунной клеточной смерти, а имеющийся антиаденовирусный иммунитет играет роль в предупреждении диссеминации вируса в нормальные органы и обеспечивает безопасность виро-терапии. Для лимитирования цитолитического свойства аденовирусов используют индукцию делеции участка гена E1A, ответственного за ингибирование гена p53, либо внедрение промотора-регулятора экспрессии гена E1A.

Применение комбинации T-VEC с ипилимумабом для лечения пациентов с меланомой IIIb-IV стадии в ходе клинических испытаний продемонстрировало удовлетворительный профиль безопасности с частотой побочных эффектов, обусловленных химиотерапией, 29,3 %, которые чаще всего были связаны с применением ипилимумаба. Адекватный ответ был достигнут у 39 % пациентов из группы комбинированной терапии и только у

18 % пациентов, применяющих ипилимумаб в виде монотерапии. Побочные эффекты при терапии Talimogene laherparepvec сравнительно редки. Среди наиболее частых побочных эффектов отмечают пирексию, озноб, гриппоподобные симптомы, общую слабость и утомляемость и реакции в месте инъекции. Из серьёзных побочных эффектов отмечают целлюлит в месте введения, частота которого составляет около 2 % [6]. Монотерапия H101 является недостаточно эффективной, предположительно, из-за сложностей в преодолении вирусом барьеров, образованных микроокружением солидных опухолей [3, 7]. В связи с этим в последнее время исследуют возможности различных видов комбинированной терапии. К примеру, использование комбинации трансартериальной хемоземболизации с внутриартериальным введением H101 у пациентов в гепатоцеллюлярной карциномой привело к 40 % 3-летней выживаемости, тогда как при одной хемоземболизации – 22 % [8, 9].

References

1. Johnson D.B., Puzanov I., Kelley M.C. (2015). Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy*, vol.7 (6), pp. 611–619.
2. Hawkins L.K., Lemoine N.R., Kirn D. (2002). Oncolytic biotherapy: a novel therapeutic platform. *Lancet Oncol.*, vol. 3 (1), pp. 17–26.
3. Du T., Han Z., Zhou G., Roizman B. (2015). Patterns of accumulation of miRNAs encoded by herpes simplex virus during productive infection, latency, and on reactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 112, pp. E49–55.
4. Androlewicz M.J., Cresswell P. (1994). Human transporters associated with antigen processing possess a promiscuous peptide-binding site. *Immunity*, vol. 1 (1), pp. 7–14.
5. Yamamoto M., Curiel D.T. (2010). Current issues and future directions of oncolytic adenoviruses. *Mol. Ther.*, vol. 18, pp. 243–250.
6. Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 19, pp. 1893–1907.
7. Toth K., Wold W.S. (2010). Increasing the efficacy of oncolytic adenovirus vectors. *Viruses*, vol. 2, pp. 1844–1866, DOI: 10.3390/v2091844.5/.
8. Hemminki A., Oksanen M., Merisalo-Soikkeli M. (2013). Oncolytic virotherapy trials – letter. *Clin. Cancer Res.*, vol. 19, pp. 4541–4542.
9. Pol J., Bloy N., Obrist F., Eggermont A., Galon J., Cremer I. et al. (2014). Trial Watch: Oncolytic viruses for cancer therapy. *Oncoimmunology*, vol. 3, e28694.

А.Ю. Гаврилов, В.В. Полякова, А.С. Лесна

ВИКОРИСТАННЯ АДЕНО- Й ГЕРПЕС-ВІРУСІВ У ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Подано механізми патогенезу й теоретичні основи взаємодії онколітичних вірусів з пухлинними клітинами. Проаналізовано дані літератури щодо найбільш актуальних напрямів у лікуванні осіб з онкологічними захворюваннями. Розглянуто можливість застосування в ході лікування перспективних онколітичних вірусів, таких як адено- й герпес-віруси, і вироблено оптимальну концепцію комбінованої терапії онкохворих.

Ключові слова: онколітичні віруси, аденовіруси, герпес-віруси, імунотерапія.

A. Yu. Gavrillov, V.V. Polyakova, A.C. Lesnaya

THE USE OF ADENOVIRUSES AND HERPES VIRUSES IN THERAPY OF PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

The pathogenesis mechanisms and theoretical foundations of the interaction of oncolytic viruses with tumor cells are presented. The literature data concerning the most relevant trends in the treatment of people with cancer are analyzed. The possibility of using promising oncolytic viruses, such as adenoviruses and herpes viruses, was considered during treatment, and the optimal concept of combined therapy for cancer patients was developed.

Keywords: *oncolytic viruses, adenoviruses, herpes viruses, immunotherapy.*

Надійшла 11.02.19

Відомості про авторів

Гаврилов Андрій Юрійович – асистент кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел. +38(097)445-12-01.

E-mail: happylung@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8644-6887>.

Полякова Вероніка Вячеславівна – студентка V курсу, II медичний факультет Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61003, м. Харків, пр. Московський, буд. 27, кв. 118.

E-mail: poliavvmed@gmail.com.

Тел. +38(063)773-77-11.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8570-5584>.

Лесна Аліна Станіславівна – студентка V курсу, II медичний факультет Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61174, м. Харків, пр. Перемоги, 51/10.

Тел.: +38(095)687-09-63.

E-mail: lesnaalina@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>.