



Особенности онколитической виротерапии и ее применение для лечения глиобластомы

В.Б. Калиберденко, Э.Э. Арамян✉, М.С. Зинченко

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
✉aramyan-erik@mail.ru

Аннотация

Онколитическая виротерапия представляет собой перспективный метод лечения, использующий вирусы для уничтожения раковых клеток. Этот подход особенно интересен в контексте лечения глиобластомы, одной из самых агрессивных форм опухолей головного мозга. Данная терапия основана на использовании модифицированных вирусов, способных целенаправленно инфицировать и уничтожать опухолевые клетки, при этом минимально воздействуя на здоровые ткани. Особенности онколитической виротерапии заключаются в высокой специфичности вирусов к раковым клеткам, что способствует активации иммунного ответа организма и повышению терапевтической эффективности. Применение онколитической виротерапии для лечения глиобластомы уже дает обнадеживающие результаты в клинических испытаниях и может стать важным дополнением к традиционным методам лечения, таким как хирургия, радиотерапия и химиотерапия. В заключение, онколитическая виротерапия – это многообещающий подход к лечению глиобластомы, который требует дальнейшего изучения для более полного понимания его механизмов действия и оптимизации применения в клинической практике.

Ключевые слова: онколитическая виротерапия, лечение опухолей, глиобластома, онкология.

Для цитирования: Калиберденко В.Б., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. Особенности онколитической виротерапии и ее применение для лечения глиобластомы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (12): 51–54. DOI: 10.47407/kr2024.5.12.00537

Features of oncolytic virotherapy and its application for the treatment of glioblastoma

Vitaly B. Kaliberdenko, Ernest E. Aramyan✉, Maxim S. Zinchenko

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
✉aramyan-erik@mail.ru

Abstract

Oncolytic virotherapy is a promising treatment method that uses viruses to destroy cancer cells. This approach is particularly interesting in the context of the treatment of glioblastoma, one of the most aggressive forms of brain tumors. This therapy is based on the use of modified viruses capable of purposefully infecting and destroying tumor cells, while minimally affecting healthy tissues. The features of oncolytic virotherapy are the high specificity of viruses to cancer cells, which contributes to the activation of the body's immune response and increases therapeutic effectiveness. The use of oncolytic virotherapy for the treatment of glioblastoma is already yielding encouraging results in clinical trials and may be an important addition to traditional treatments such as surgery, radiotherapy and chemotherapy. In conclusion, oncolytic virotherapy is a promising approach to the treatment of glioblastoma, which requires further study to better understand its mechanisms of action and optimize its use in clinical practice.

Keywords: oncolytic virotherapy, tumor treatment, glioblastoma, oncology.

For citation: Kaliberdenko V.B., Aramyan E.E., Zinchenko M.S. Features of oncolytic virotherapy and its application for the treatment of glioblastoma. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (12): 51–54 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.12.00537

Введение

Одним из основных подходов в онкологии современного мира является мультимодальность, за основу которой берется комплексный подход к диагностике и терапии злокачественных новообразований. В него входит использование инвазивных методов, среди которых основное место занимают хирургические операции, заключающиеся в полном удалении опухолей и уменьшении риска рецидивов, и неинвазивные методы, включающие в себя химиотерапию и лучевую терапию [1]. Такой подход обоснован тем, что в малигнизированных клетках происходят частые мутации, приводящие к развитию резистентности и изменению сигнальных путей в организме, данные клетки быстро и бесконтрольно делятся, что сопровождается появлением атипичных клеток и инфильтративным ростом самой опухоли,

также злокачественные опухоли быстро метастазируют, затрагивая смежные органы и системы и усугубляя общее состояние организма [2]. Глиобластома является высокоагрессивной опухолью с высоким инвазивным потенциалом и низкой медианой выживаемости у пациентов с данной патологией. При использовании традиционного комплексного лечения средняя выживаемость при первичной опухоли составляет 12 мес, при рецидиве – около 6 мес. Локализация глиом в функционально значимых и труднодоступных областях головного мозга, полиморфность и пластичность генома опухолевых клеток, инфильтративный и быстрый рост опухоли требуют внедрения и модификации методов терапии с целью продления медианы выживаемости и улучшения качества жизни данных пациентов. Развитие генной инженерии и молекулярной биологии

способствуют появлению новых актуальных методов лечения, одним из которых является онколитическая виротерапия [3].

Материалы и методы

Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка», Cochrane Library и Science Direct с использованием поисковых терминов «онколитическая виротерапия», «лечение опухолей», «глиобластома», «онкология».

Результаты

Принципы онколитической виротерапии. Онколитическая виротерапия представляет собой один из современных методов противоракового лечения, в основе которого лежит использование онколитических вирусов, которые могут быть в форме естественных и генномодифицированных штаммов. Выделяют несколько групп вирусов, способных использоваться в качестве терапии злокачественных новообразований: вакцинные штаммы; непатогенные или слабопатогенные для человека вирусы; вирусы, патогенные для животных, но непатогенные для человека; генномодифицированные и рекомбинантные штаммы [4]. Исходя из перспектив использования данного метода борьбы с раковыми клетками, механизм действия онколитических вирусов сводится к непосредственному воздействию на клетки опухоли, что ведет к их гибели, без значительного повреждения здоровых тканей организма человека [5]. Механизм виротерапии предполагает наличие трех ключевых аспектов.

1. С момента инфицирования клеток опухоли онколитические вирусы начинают выполнять роль ингибиторов синтеза белка онкоклеток, что постепенно приводит к ее разрушению, путем активации апоптотических процессов.

2. Онколитическая виротерапия стимулирует противоопухолевые иммунные реакции, в результате чего наблюдается высвобождение цитокинов, направленных на элиминацию опухолевых клеток, зараженных вирусами-кандидатами.

3. Непосредственное воздействие вирусов на клетки-мишени, сопровождающееся их разрушением и лизисом [6].

Противоопухолевая активность при онколитической терапии достигается с помощью двух механизмов: селективной репликации внутри раковой клетки, что приводит к протеолитическому воздействию и индукции системного противоопухолевого иммунного ответа. Доставка онколитических вирусов способна изменяться в зависимости от цели исследования и локализации опухоли. Одним из наиболее применяемых способов является прямая интратуморальная доставка. Преимуществом такого способа, активно используемого при лечении поверхностных опухолей, служит возможность предотвращения побочных эффектов при распространении действия онколитических вирусов на здоровые

клетки [7]. Однако использование такого перспективного метода в лечении глиобластом сопровождается наличием ряда проблем, заключающихся в специфике строения и локализации опухоли [8]. Среди них выделяют гетерогенность клеток, обуславливающая разную чувствительность к вирусам-кандидатам; соблюдение баланса между противоопухолевым и противовирусным звеньями общего иммунитета; минимизация нейротоксичности и сохранение высокой онколитической активности; модификация методов доставки вследствие невозможности интратуморального введения и преодоления микроокружения опухоли [9].

Статистическая сводка по глиобластомам. Рак занимает второе место среди основных причин смертности в мире. В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики РФ, проблема роста злокачественных заболеваний остается актуальной на протяжении последних нескольких десятилетий. В 2023 г. общее число заболевших онкологией превысило 674,6 тыс. случаев, а прирост ежегодной заболеваемости по сравнению с 2022 г. составил 7,9%. Определенную часть новообразований занимают опухоли головного мозга, среди которых одна из ведущих ролей принадлежит глиобластома. Согласно статистике, примерно 15% всех первичных опухолей головного мозга занимает глиобластома. В России заболеваемость колеблется в пределах 3–5 случаев на 100 тыс. человек, в мире заболеваемость так же составляет примерно 3–5 случаев на 100 тыс. человек [10]. Смертность от глиобластомы высокая, и многие пациенты не живут более 1–2 лет после получения диагноза, несмотря на лечение. Таким образом, актуальность данной проблемы обуславливает обилие исследований, направленных на изучение причин онкологических заболеваний, диагностику злокачественных опухолей и разработку методов борьбы с ними [11].

Особенности метода онколитической виротерапии в лечении глиобластом. Глиальные опухоли являются одними из наиболее распространенных первичных опухолей головного мозга, морфологически являющимися опухолями высокой степени злокачественности и требующими проведения наиболее ранней диагностики и внедрения новых методов терапии с целью воздействия на все патогенетические звенья развития данных опухолей [12]. Определенные сложности в своевременной терапии глиобластом вызывают наличие гематоэнцефалического барьера, инфильтративного роста данной опухоли и опухолевого перерождения стволовых клеток. Именно поэтому использование онколитической терапии для терапии данных глиом позволяет обойти вышеперечисленные барьеры, а исследование векторов и синергизма самих вирусов может привести к эффективному и своевременному излечению [13].

Из вакцинных штаммов, которые могут быть использованы в терапии, выделяют генно-инженерный штамм ослабленного вируса кори MV-Edm - MV-CEA. Данный штамм сочетает в себе свойства своего предшественника, заключающиеся в избирательном связыва-

нии с CD46, экспрессирующимся на поверхности глиальных клеток, с помощью специфического гемагглютинина, а также возможность экспрессировать раковый эмбриональный антиген, по количеству которого можно отслеживать кинетику экспрессии вирусных генов и контролировать репликацию вируса [14]. Высокая тропность вируса простого герпеса 1-го типа HSV-1 к нервной системе и возможность делеции гена Us3, вызывающего активацию и синтез фосфатидилнозитол-3-киназы, обладающей сигнальной функцией в процессах пролиферации и апоптоза опухолевых клеток, делают данный генномодифицированный штамм основным в лечении опухолей центральной нервной системы. Кроме того, в настоящее время создан целый спектр мутантных вирусов, созданных на основе HSV-1. Целями создания данных штаммов были уменьшение нейротоксичности с сохранением способности инфицировать активно делящиеся клетки, повышение экспрессии МНС-1 и стимулирование инфильтрации глиомы лимфоцитами, увеличение способности вируса поражать GBM-SC, создание возможности экспрессировать различные трансгены, усиливающие собственный противоопухолевый иммунитет и действие химиопрепаратов [15]. Из непатогенных для человека вирусов, особое место занимает реовирус, который поражает клетки с активированным Ras-зависимым сигнальным путем. В непораженных клетках репликация данного вируса контролируется системой протеинкиназ R, которые подавляются Ras-путем в клетках глиомы, что и обуславливает тропность вируса именно к опухолевым клеткам. Рекомбинантный полиовирус PVSRIPO может быть использован для воздействия на опухолевые стволовые клетки, так как может воздействовать только с рецептором CD155, являющимся маркером глиальных опухолевых стволовых клеток. Клинические исследования препарата ParvOx, содержащего рекомбинантные парвовирусы, доказали отсутствие токсичности вируса для организма и окружающих и позволили изучить способность проникновения через гематоэнцефалический барьер, что может послужить развитию внутривенных препаратов онколитической виротерапии [16]. Стоит отметить, что использование вирусов в комбинации с таргетной терапией может увеличить медиану выживаемости у пациентов с глиобластомой, что демонстрируется использованием вируса миксомы и одновременным лечением рапамицином. Данный вирус имеет большой геном и позволяет встраивать в него протяженные гены, с помощью которых модифицируется свойство вируса реплицироваться в клетках с повышенным уровнем сигнальной протеинкиназы Akt, количество которой возрастает в клетках глиомы [17].

Однако существует ряд факторов, способствующих снижению эффективности воздействия онколитических вирусов на опухолевые глиальные клетки. Среди них основную роль отводят снижению онколитического потенциала при генноинженерных модификациях, сопровождающихся перестройкой генома вирусов с целью достижения необходимого вектора их воз-

действия. Следующим фактором является высокая пластичность и склонность к мутациям глиальных опухолевых клеток. Изменения сигнальных путей, наличие индуктора опухолевого роста GBM-SC и нарушения антионкогенных p53-механизмов являются основными свойствами клеток глиом [18]. Снижению эффективности вирусов способствует собственная иммунная система организма, которая инактивирует вирусные частицы еще до достижения ими целевых клеток, поэтому комбинирование онколитической виротерапии с другими методами лечения и использование нейтральных стволовых клеток в качестве доставки может снизить степень влияния данного фактора на конечную цель терапии. Специфичность окружения глиом, наличие высокого интерстициального давления, высокая плотность внеклеточного матрикса, образованного протеогликанами и коллагеном и существование опухолевых клеток в условиях гипоксии требуют соблюдения ряда условий для использования необходимых вирусов. Обработка протеолитическими ферментами может снизить плотность матрикса, абсорбирующего вирусные частицы, а использование рекомбинантных вирусов позволит увеличить способность к репликации вируса в условиях гипоксии и повышенного давления [19].

Выводы

Развитие генной инженерии, клеточных технологий и молекулярной биологии в настоящее время позволяет создавать новейшие методы лечения и диагностики различных заболеваний. Онколитическая виротерапия является одним из перспективных направлений противоопухолевых терапий, применяемым как во всей онкологии в целом, так и в лечении глиобластомы в частности. Данная терапия позволяет путем создания рекомбинантных штаммов вирусов-кандидатов воздействовать на определенные клетки и вызывать их прямую или опосредованную через механизмы иммунной защиты и апоптоза гибель. Виротерапия может быть использована в комплексе с другими противоопухолевыми методами лечения, включаясь в систему мульти-модального подхода к терапии онкологических больных. Однако процесс создания необходимых штаммов и их использование на практике сопровождается рядом сложностей. Во-первых, это сложность в проведении исследований по выявлению онколитической активности рекомбинантных штаммов, заключающаяся в многоэтапной цепи экспериментов на доклиническом этапе с последующим применением в клинических испытаниях, в которых эффективность вариабельна вследствие ограниченности и немногочисленности последних. Во-вторых, это иммунная система организма, включающая в себя множество гуморальных и клеточных факторов, влияющих на инвазию и последующую репликацию вируса в клетках. И, наконец, в-третьих, это пластичность глиобластомы, позволяющая изменять чувствительность к вирусам-кандидатам, вызывая резистентность к их онколитическому эффекту [20]. Таким образом, поиск универсального онколитического

вируса, способного поражать тропные клетки в изменяющихся условиях, сочетающего в себе наиболее эффективные антионкогенные свойства с меньшей токсичностью для здоровых клеток, является приоритетным направлением в онкологии на сегодняшний день. Ведь создание такого штамма в сочетании с мультимо-

дальным подходом позволит увеличить медиану выживаемости и улучшить качество лечения пациентов с глиобластомой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Engeland CE, Bell JC. Introduction to Oncolytic Virotherapy. *Methods Mol Biol* 2020;2058:1-6. DOI: 10.1007/978-1-4939-9794-7_1
- Хаитов А.К. Онколитические вирусы, применяемые в вирографии онкологических патологий (обзор литературы). Молодежь, наука, медицина. Тверь: ГБОУ ВО «Тверская государственная медицинская академия», 2021.
Khaitov A.K. Oncolytic viruses used in phytotherapy of oncological pathologies (literature review). Youth, science, medicine. Tver: Tver State Medical Academy, 2021 (in Russian).
- Кит О.И., Игнатов С.И., Златник Е.Ю. и др. Онколитическая вирография в лечении глиобластомы: достижения и проблемы клинических исследований (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(6):133-40. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-133-140
Kit O.I., Ignatov S.I., Zlatnik E.Yu. et al. Oncolytic virotherapy in the treatment of glioblastoma: achievements and problems of clinical research (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(6):133-40. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-133-140 (in Russian).
- Сосновцева А.О., Гриненко Н.Ф., Липатова А.В. и др. Онколитические вирусы в терапии злокачественных глиом. *Биомедицинская химия*. 2016;62(4):376-90. DOI: 10.18097/PBMC20166204376
Sosnovtseva A.O., Grinenko N.F., Lipatova A.V. et al. Oncolytic viruses in the treatment of malignant gliomas. *Biomedical chemistry*. 2016;62(4):376-90. DOI: 10.18097/PBMC20166204376 (in Russian).
- Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Рациональное сочетание онколитических вирусов и аналогов рапамицина в терапии рака (литературный обзор). *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(1):65-77. DOI: 10.56871/RBR.2024.55.41.008
Baranov I.A., Gladin D.P., Kozlova N.S. Rational combination of oncolytic viruses and rapamycin analogues in cancer therapy (literature review). *Russian biomedical research*. 2024;9(1):65-77. DOI: 10.56871/RBR.2024.55.41.008 (in Russian).
- Goradel NH, Baker AT, Arashkia A et al. Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. *Curr Probl Cancer* 2021;45(1):100639. DOI: 10.1016/j.cuprprobncancer.2020.100639
- Губанова Н.В., Гайтан А.С., Разумов И.А. и др. Онколитические вирусы в терапии глиом. *Молекулярная биология*. 2012;46(6):874.
Gubanov N.V., Gaitan A.S., Razumov I.A. et al. Oncolytic viruses in glioma therapy. *Molecular biology*. 2012;46(6):874 (in Russian).
- Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., Ткачева А.В. и др. Комбинированная терапия рака на основе онколитической вирографии и таргетной CAR T/NK-клеточной иммунотерапии. *Молекулярная биология*. 2020;54(1):3-16. DOI: 10.31857/S0026898420010103
Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Tkacheva A.V. et al. Combined cancer therapy based on oncolytic virotherapy and targeted CAR T/NK cell immunotherapy. *Molecular biology*. 2020;54(1):3-16. DOI: 10.31857/S0026898420010103 (in Russian).
- Fatima M, Amraiz D, Navid MT. Oncolytic Virotherapy. *Cancer Treat Res* 2023;185:105-26. DOI: 10.1007/978-3-031-27156-4_7
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2024.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin et al. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Center for Radiology, 2024 (in Russian).
- Mihelson N, McGavern DB. Viral Control of Glioblastoma. *Viruses* 2021;13(7):1264. DOI: 10.3390/v13071264
- Jenner AL, Frascoli F, Coster ACF, Kim PS. Enhancing oncolytic virotherapy: Observations from a Voronoi Cell-Based model. *J Theor Biol* 2020;485:110052. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.110052
- Mantwill K, Klein FG, Wang D et al. Concepts in Oncolytic Adenovirus Therapy. *Int J Mol Sci* 2021;22(19):10522. DOI: 10.3390/ijms221910522
- Nassiri F, Patil V, Yefet LS et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med* 2023;29(6):1370-8. DOI: 10.1038/s41591-023-02347-y
- Watanabe D, Goshima F. Oncolytic Virotherapy by HSV. *Adv Exp Med Biol* 2018;1045:63-84. DOI: 10.1007/978-981-10-7230-7_4
- Ткачева А.В., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А. и др. Таргетная терапия глиобластомы человека с использованием онколитического потенциала парвовируса и аттенуированных штаммов вируса осповакцины. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37(2):83-91. DOI: 10.17116/molgen20193702183
Tkacheva A.V., Sivolobova G.F., Grazhdantseva A.A. et al. Targeted therapy of human glioblastoma using the oncolytic potential of parvovirus and attenuated strains of smallpox vaccine virus. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2019;37(2):83-91. DOI: 10.17116/molgen20193702183 (in Russian).
- Pooladvand P, Yun CO, Yoon AR et al. The role of viral infectivity in oncolytic virotherapy outcomes: A mathematical study. *Math Biosci* 2021;334:108520. DOI: 10.1016/j.mbs.2020.108520
- Hamdan F, Fusciello M, Cerullo V. Personalizing Oncolytic Virotherapy. *Hum Gene Ther* 2023;34(17-18):870-7. DOI: 10.1089/hum.2023.122. PMID: 37698876
- Sze DY, Reid TR, Rose SC. Oncolytic virotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(8):1115-22. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.05.040
- Lin D, Shen Y, Liang T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):156. DOI: 10.1038/s41392-023-01407-6

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С.И. Георгиевского. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

Арамян Эрнест Эдуардович – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. E-mail: aramyan-erik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4130-4778

Зинченко Максим Сергеевич – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Поступила в редакцию: 29.11.2024

Поступила после рецензирования: 10.12.2024

Принята к публикации: 12.12.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

Ernest E. Aramyan – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: aramyan-erik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4130-4778

Maxim S. Zinchenko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute. E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Received: 29.11.2024

Revised: 10.12.2024

Accepted: 12.12.2024