

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: злоякісні новоутворення, віруси, онколітична віротерапія, генна терапія, протипухлинний імунітет.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ВІРУСІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Мета: аналіз публікацій наукової літератури щодо обґрунтування можливостей та ефективності використання вірусів різних таксономічних груп при лікуванні злоякісних новоутворень (біотерапії пухлин). В огляді наведена характеристика вірусів, досліджуваних як засоби онколітичної віротерапії або як векторів для генної терапії. Віротерапія розглядається як спосіб лікування хворих онкологічного профілю із застосуванням вірусів, що вибірково інфікують і знищують пухлинні клітини. Генна терапія передбачає лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами шляхом введення в соматичні клітини функціонуючих генів, які здатні виправити генетичні пошкодження або змінити злоякісні властивості трансформованої клітини за допомогою вірусних векторів. Обговорюються механізми зазначених видів терапії, їх основні принципи і стратегія. Аналізуються можливі обмеження та ускладнення. Розглядаються механізми подолання недостатності протипухлинного імунного захисту за участю терапевтичних агентів вірусної природи.

Ще в 70-ті роки ХХ століття було сформульовано поняття антиканцерогенезу, згідно з яким з розкриттям механізмів канцерогенезу та суті пухлинного процесу замість «терапії знищення» пухлини будуть застосовані засоби, спрямовані на підтримання генетичного гомеостазу відновлення контролю клітинного циклу та диференціювання пухлинних клітин, а також на посилення імунологічного нагляду [1].

На сьогодні проблема антиканцерогенезу та його чинники знову привертають увагу наукової спільноти у зв'язку з тим, що відкрито багато факторів, які суттєво впливають на процеси трансформації, стан трансформованих клітин, взаємодію пухлинних клітин (ПК) та організму.

До цих факторів цілком обґрунтовано віднесено віруси. Особливої уваги заслуговує група вірусів, здатних до репродукції в ПК з подальшим їх руйнуванням (лізісом). Це так звані онколітичні віруси. Такі властивості притаманні для багатьох представників родів *Orthoroxvirus*, *Enterovirus*, *Adenovirus*, *Simplexvirus*, *Orthoreovirus*. Природну здатність вірусів руйнувати пухлинні клітини можна використовувати для лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Цей метод, який назвали «онколітична віротерапія» (вірусотерапія), базується на селективній цитопатичній дії вірусів на атипові клітини з мінімальною токсичністю відносно нормальних здорових тканин.

Механізми руйнування пухлинних клітин вірусом пов'язані з безпосередньою дією останніх в інфікованих клітинах (онколітичний механізм: у результаті реплікативного циклу віруси індукують синтез білків, які цитотоксичні відносно пухлинних клітин) або опосередкованою дією (індукція

неспецифічного та специфічного протипухлинного/протівірусного імунітету). У структурі поверхневих мембран інфікованих пухлинних клітин виявляють вірусспецифічні антигени, які активно розпізнаються імунною системою організму. Крім того, що онколітичні віруси безпосередньо здатні викликати лізіс трансформованих клітин, вони сприяють синтезу ендогенних імуномодуляторів [2, 3]. Завдяки їхнім селективним та імуногенним властивостям низку онколітичних вірусів зараз розглядають як ідеальні кандидати до засобів імунотерапії при пухлинних захворюваннях. Зокрема, у Китаї за останні 5 років опубліковано понад 250 звітів про використання онколітичних вірусів у терапії злоякісних новоутворень [4]. На сьогодні цілком актуальним є також використання вірусів як векторів доставки бажаної генетичної інформації в геном клітини та можливої корекції клітинних дефектів або усунення онкологічної патології.

З відкриттям онкогенів (у тому числі й вірусних) та усвідомленням молекулярних механізмів злоякісної трансформації клітин стало можливим обґрунтувати та розробити концепцію біотерапії пухлин, важливими чинниками якої можуть бути і віруси. Успіх у боротьбі з онкологічною патологією можливий при встановленні та усуненні пошкоджень генетичного апарату трансформованих клітин, які виникають у результаті мутацій, вірусної інфекції або інших чинників.

Вірусотерапія — спосіб лікування хворих онкологічного профілю, заснований на застосуванні вірусів, які вибірково інфікують і знищують ПК. Відомо, що ПК за своїми властивостями схожі з ембріональними та стовбуровими клітинами і проявляють високу чутливість до більшості вірусів. Слід зазначити,

що принципово існує два варіанти здійснення онколітичної вірусотерапії — використання вірусів для онколізису (руйнування) пухлинних клітин та використання вірусів як носіїв певних генів для їх цілеспрямованої доставки у ПК. Спосіб трансдукції передбачає використання різних видів вірусів, здатних до інфікування в основному ПК. Спосіб направленої транскрипції заснований на пошуку та використанні таких вірусних штамів, які не відрізняються особливою вибірковістю до проникнення в клітини, але здатні до транскрипції тільки в ПК. Пухлинно-специфічний промотор цих вірусів функціонує тільки в ракових клітинах, після репродукції віріони руйнують їх та інфікують інші без пошкодження нормальних клітин. Такі віруси здатні перетворювати «холодне» мікрооточення пухлини з декількома імунними ефекторними клітинами в «гаряче» середовище з підвищеною інфільтрацією імунних клітин і цитокінів [5]. Як уже зазначалося, онколітичні віруси поряд з лізісом ПК здатні викликати також імунну стимуляцію та виступають як потенційні *in situ* вакцини, що призводить до формування адаптивного антивірусного/протиракового імунітету [5, 6].

Активний розвиток вірусотерапії почався у ХХ столітті у зв'язку із клінічними спостереженнями щодо призупинення розвитку пухлин у пацієнтів після перенесеної вірусної інфекції. Ще у 1904 р. було опубліковано повідомлення про ремісію лейкемії після перенесеного грипу [7]. Трохи пізніше (у 1912 р.) було описано регресію раку шийки матки після інюкуляції вакцини на основі живих ослаблених вірусів сказу [8]. У кінці 1940-х років були спроби лікувати хворих на рак інфікуванням живими вірусами, однак лише у невеликій кількості досліджень виявляли незначні лікувальні ефекти. Зазначимо, що всі ці віруси належали до збудників тяжких інфекцій, тому негативні наслідки такої терапії були дуже серйозними. У 60–70-х роках ХХ століття розроблено живі ентеровірусні вакцини для профілактики сезонних вірусних інфекцій. Випробування цих засобів продемонструвало випадки довготривалих ремісій онкологічних захворювань у деяких пацієнтів [9]. Однак розвиток вірусотерапії був призупинений до остаточного уточнення результатів клінічних спостережень.

Загалом протягом періоду розвитку цього напряму досліджень виявлено низку вірусів із природним тропізмом до ПК та встановлено, що до селективної репродукції у клітинах пухлин без пошкодження нормальних клітин здатні віруси з основних таксономічних груп. Для окремих типів вірусів притаманні як онкотропні, так і онколітичні властивості. Найбільш онкотропними є арбовіруси (85,4%), віруси віспи (78,8%), міксовіруси (66,6%), віруси герпесу (65,0%), пікорнавіруси (57,1%). Зазначені віруси також здатні до онколітичної дії, тобто у процесі їх репродукції та виходу із клітин відбувається руйнування (лізис) ПК. Онколітичні властивості най-

більш притаманні вірусам віспи (76,0%), але вони репродукуються і в непухлинних клітинах, тому їх природна вибірковість дуже відносна. Серед онколітичних вірусів при скринінгу та виборі кандидатів для створення протипухлинних препаратів на перших етапах розвитку вірусотерапії найбільшу увагу приділяли адено-, герпесвірусам та вірусу везикулярного стоматиту. Грунтуючись на нових досягненнях вірусології, зокрема молекулярної біології, сприяли подальшому розвитку вірусотерапії та більш диференційованому відбору вірусів як кандидатів до цього методу. Активно досліджують можливість та перспективність використання для лікування раку як природних апаатогенних, так і отриманих методами генної інженерії штамів вірусів родини пікорна-, адено-, рео-, параміксо- (вірус хвороби Ньюкасла — ВХН), покс- та рабовірусів (зокрема вірусу везикулярного стоматиту — ВВС). Онколітичні непаатогенні поліовіруси використовували при лікуванні пацієнтів з окремими видами пухлин *in vivo*. Проведено селективний відбір апаатогенних штамів ентеровірусів, здійснено адаптацію до репродукції в окремих лініях ПК. Введення онколітичних вірусів ефективно стимулювало регресію гліом. Активний вірусний лізис малігнізованої гліоми не змінювався у процесі репродукції непаатогенних рекомбінантних вірусів. Окрім деструктивної дії на пухлини, віруси також модулюють імунну систему організму [4, 10–12]. Особливу увагу привертають ті штами, які не викликають (або пригнічують) синтез інтерферону та його ефекти в інфікованих клітинах. Це ВХН, ВВС, деякі штами поксвірусів та рекомбінантні герпесвіруси. Зокрема, у ВХН механізм уникнення інтерферонового захисту такий: білок V пригнічує клітинні білки STAT, що функціонують як трансдуктори й активатори транскрипції, зокрема у сигнальному шляху інтерферону I типу. Хоча цей механізм видоспецифічний і реалізується лише у птахів [2], проте подібна дефектність принципово може надавати можливість вірусам реплікуватися в ПК з подальшим їх руйнуванням, на відміну від нормальних клітин, де не пошкоджено сигнального шляху інтерферону.

Інтерес до вірусотерапії відродився у зв'язку з появою широкого спектра вакцинних штамів вірусів, а також онколітичної активності вірусів тварин, які є лише умовно патогенними для людини. Неабияким фактором було і створення штучних генетичних конструкцій із певним тропізмом та відсутністю патогенності.

У лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами віруси використовували і як імунологічні ад'юванти [1, 2]. Можливість протипухлинної дії вірусів у непермісивних для їх репродукції ПК без ознак вірусного онколізу підтверджена експериментальними результатами. Встановлена можливість тимчасового підвищення показників імунітету (імуномодуляції) за участю вірусів. Зокрема, ВХН здатний стимулювати імунітет у ссавців завдя-

ки індукції інтерферону I типу шляхом активації цитоплазматичної протеїнкінази (PKR). Крім того, завдяки наявності на поверхні вірусних часток білка HN (гемаглотинін-нейрамінідаза) як ефективного ферменту, що руйнує сіалову кислоту, демаскуються пухлинні антигени. Білок HN активно взаємодіє з рецепторами ПК, тим самим підвищуючи коstimуляцію Т-клітин імунної системи. Крім того, вірусній інфекції відводиться важлива роль під час презентації пухлиноасоційованих антигенів Т-клітинам [2].

В організмі імунна система реагує на утворення пухлини у два етапи: 1) місцевий реактивний процес — неспецифічне розпізнавання та деструкція макрофагами, природними кілерами, гранулоцитами трансформованих клітин на стадії ініціації пухлини; 2) імунне відторгнення пухлини — це специфічний індукований процес, пов'язаний із деструкцією під впливом Т-лімфоцитів і антитіл пухлинних і вірус-інфікованих клітин.

Віруси є більш перспективними як імуномодулятори, що стимулюють реакції щодо імунного відторгнення ПК [6, 11]. Механізм їх дії пов'язаний як із прямим онколізмом, так і з активацією процесів протипухлинного імунітету, а також завдяки впливу вірусів на мікрооточення в середині пухлини, що усуває імунну супресію. Обов'язковою умовою онколітичної дії та імунологічного відторгнення ПК є наявність вірусу в осередку пухлини. Це досягається локальним введенням препарату безпосередньо в пухлину із залученням регіонарних і віддалених лімфатичних вузлів при активації адаптивного імунітету або корекції імунологічних порушень у носія пухлин [13].

Терапевтичні ефекти вірусів як агентів знищення пухлин також пов'язані з можливістю використання їх як активаторів експресії цитокінів та інших гуморальних факторів системи протипухлинного захисту, підвищення активності ферментів та їх впливу на екстрацелюлярний матрикс трансформованих клітин, що посилює проникнення вірусів у структуру солідних пухлин [3].

На сьогодні відомо кілька штамів онколітичних вірусів, які впроваджені в терапевтичну практику для лікування різних видів онкопатології: Rignir (рід ентеровірусів, апаатогенний штам ЕСНО-7, Латвія) — виявляє протипухлинну активність, імуномодулятор, до нього чутливі ПК меланоми шкіри [14, 15]; Oncogin (аденовірус, штам Н101, Китай) — використовують для лікування пацієнтів із прогресуючим раком голови та шиї, зокрема назофарингеальної карциноми [4]. Ще кілька препаратів (Oriep Х010, KN901, Н103) очікують схвалення для проведення клінічних випробувань. У США (2015 р.) Управління з контролю якості продуктів харчування та ліків (FDA) дало згоду на випробування препарату талімоген (рекомбінатний онколітичний вірус герпесу для лікування меланоми III і IV стадії). Препарат вводять безпосередньо в пухлину, інфікують пухлинні клітини та посилюють реакцію на них

імунної системи організму [16]. Клінічні випробування застосування онколітичних вірусів у лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами показали високу толерантність хворих до зазначених агентів [13, 16]. Однак слід констатувати, що клінічна ефективність та безпека онколітичної вірусотерапії на сьогодні є достатньо дискусійною та потребує детального вивчення.

Подальші пошуки підвищення ефективності вірусотерапії пухлин призвели до встановлення фактів, які суттєво обмежували застосування цього методу, зокрема, щодо виникнення гострих випадків вірусної інфекції у пацієнтів. Для селективної репродукції вірусів у ПК необхідно визначити чутливість останніх та встановити можливість за необхідності пригнічувати репродукцію вірусу за допомогою специфічних механізмів, зокрема інтерфероном [17].

Ще один недолік вірусотерапії пов'язаний з епідеміологічною небезпекою вірусів, які застосовують у клінічних умовах. Більшість вірусів, які рекомендують застосовувати в терапії пухлин, належать до таксономічних груп, патогенних лише для птахів і тварин; в організмі людини їх репродукція можлива лише в атипичних ПК. Але хоча в сучасній вірусотерапії використовують в основному непатогенні (авірулентні) для людини штамми вірусів, при репродукції вірусів у чутливих системах можлива реверсія апаатогенних штамів і набуття ними ознак вірулентності [13, 17].

Одним із можливих недоліків при застосуванні вірусотерапії є масивний розпад пухлини під впливом руйнівних чинників та можлива інтоксикація організму. Але слід зазначити, що цей метод лікування системно застосовують у хворих після оперативного втручання для знищення залишкових ПК, що знижує небезпеку інтоксикації організму. Експериментальними дослідженнями встановлена обмеженість протипухлинного ефекту вірусотерапії в часі. Розпад пухлини призупиняється після формування противірусного імунітету. У відповідь на появу вірусних антигенів відбувається синтез специфічних антитіл та вірусних інгібіторів, що пригнічують активність вірусів, яка спричиняє деструкцію пухлини [13, 18].

Генна терапія є одним із важливих напрямків біотерапії пухлин і передбачає спосіб лікування шляхом введення в соматичні клітини функціонуючих генів, які здатні виправити вроджені чи набуті генетичні пошкодження або змінити властивості клітин таким чином, щоб досягти бажаного лікувального ефекту. Зазначимо, що генна терапія може здійснюватися за допомогою вірусних векторів, а також векторів іншої природи (невірусних) [19, 20].

Сучасні уявлення про генетичні механізми виникнення злоякісних пухлин дозволяють розробляти засоби специфічно спрямованої терапії, яка забезпечить знищення пухлинних клітин без змін або руйнування здорових клітин і тканин. Розроблені основні постулати генної терапії: відновлення

функції пошкодженого гена у клітині шляхом доставки необхідного гена, який забезпечить втрачену функцію клітини; призупинення надлишкових функцій генів у трансформованих клітинах; модифікація трансформованих клітин для підсилення функції імунної системи щодо розпізнавання та відторгнення пухлин [21].

Стратегія генної терапії у разі пухлинних захворювань включає такі основні положення [20]: підвищення імуногенності пухлинних клітин шляхом введення генів, які кодуєть чужорідний для цих клітин антиген (вірусспецифічний антиген); стимулювання клітин імунної системи для підвищення їх протипухлинної активності шляхом внесення в пухлинні клітини генів, відповідальних за синтез цитокінів; введення в пухлинні клітини генів-убивць, які синтезують продукти, що в певних умовах викликають їх загибель; блокування експресії онкогенів за допомогою внутрішньоклітинної імунізації, наприклад шляхом введення у клітини конструкцій, які програмуєть синтез антизмистовних РНК або антитіл до онкобілків; введення в пухлинні клітини генів-супресорів (таких як p53); запобігання руйнуванню стовбурових клітин від токсичних ефектів хіміотерапії шляхом введення генів, які забезпечують стійкість до лікарських препаратів (наприклад ген *MDR-1*); блокування механізмів, за допомогою яких ПК уникають руйнування імунною системою; спрямоване знищення ПК шляхом введення генів, які кодуєть токсини під контролем промоторів, здатних до специфічної експресії.

Вірусні вектори набувають усе більшого поширення; їх використовують для доставки в пухлинну клітину пошкоджених генів та відновлення їхньої функціональної активності. Серед вірусних векторів існують такі, що мають онколітичні властивості та здатні до самовідтворення (реплікаційно-компетентна дія), тому зарекомендували себе як найбільш перспективні засоби генної терапії пухлин. Уже розроблені та клінічно випробовуються вектори, створені на основі окремих представників родин ретро-, ленті-, адено-, герпесвіриде і аденоасоційованих вірусів та вірусні вектори спрямованої дії [20].

Найпоширенішими об'єктами для конструювання вірусних векторів є *ретровіруси* [19]. Це невеликі за об'ємом геному вектори (до 8–12 тис. пар нуклеотидів), які здатні вмістити 1–2 терапевтичні гени та синтезувати до 10^{6-7} вірусних часток в 1 мл середовища. Ретровірусні вектори мають ряд переваг: можливість стабільної інтеграції до складу клітинного геному, створення псевдотипів, здатних інфікувати клітину, яка знаходиться у стані спокою; репродукції вірусних конструкцій протягом усього життя пацієнта з експресією трансгена. Можливе здійснення цілеспрямованої заміни пошкодженого гена здоровим та фіксацію його в певному локусі ДНК клітини, тобто здійснювати таргетингспрямовану генетичну корекцію. Інтеграція ретровірусних

векторів у геном клітини призводить до інактивації пухлинного росту. Призупинення експресії ретровірусних векторів через певний період та подальша елімінація клітин, що містять такі вектори, можливі за участю імунної системи.

При створенні ретровірусних конструкцій виникає ряд ризиків: недостатній вихід псевдовірусних часток із однієї клітини (до 10^{6-7}); видова специфічність рецепторів, через які проникають ретровіруси, тобто не всі клітини чутливі до таких векторів; рівень експресії ретровірусних векторів залежить від випадкової інтеграції в геном клітини та ефекту положення — інерційний мутагенез із подальшим формуванням іншої онкопатології, яку важко передбачити на етапі їх конструювання. Не виключають можливості виникнення рекомбінацій між дефектними ретровірусними векторами та ендогенними ретровірусними елементами клітин, що використовуються як пакувальна система. У подальшому можливе формування нащадків компетентних інфекційних ретровірусів. Тому використовують такі лінії клітин, в яких можливість рекомбінацій зведена до мінімуму. Відомо, що ретровіруси репродукуються тільки у клітинах, що знаходяться у фазі поділу, що також обмежує спектр застосування ретровірусних векторів. Уже створені реплікативні дефектні конструкції ретровірусних векторів, що замінюють один чи кілька пошкоджених генів вірусу терапевтичними генами. Такі конструкції проходять випробування для лікування пацієнтів із лейкозом та ВІЛ-інфекцією [19].

Аденовірусні вектори характеризуються великим об'ємом геному (до 36 т.п.н.), інфекційні титри вірусів після репродукції в пакувальних клітинах досягають 10^{12} вірусних часток в 1 мл середовища для їх культивування. Частіше як вектори використовують апаатогенні аденовіруси групи С серотипів 2, 5; ефективність їх трансформації становить понад 10%, що достатньо для забезпечення терапевтичного ефекту, зокрема при муковісцидозі або пухлинах мозку. При створенні аденовірусних векторів наявні доступні непаатогенні дефектні мутанти, в яких можлива заміна частини генів на терапевтичні гени. Ці вектори характеризуються високою продуктивністю, відсутністю інтеграції до складу геному клітини, достатнім вмістом геному для введення інформації та вираженою імуногенністю, можливістю інфікувати клітини, що знаходяться як у фазі поділу, так і спокою. Існують клітинні лінії, в яких здійснюють пакування аденовірусних векторів. Серед недоліків аденовекторів відзначають: складність конструювання порівняно з векторами на основі ретровірусів, невелику тривалість їх експресії (кілька тижнів, місяців), формування імунітету в організмі, що потребує заміни новими векторами, рекомбінація з природними аденовірусами та поява нових штамів із патогенними властивостями [20].

Аденоасоційовані віруси (ААВ). Мають невеликий геном у вигляді одноланцюгової ДНК, який містить

4,7 т.п.н., при репродукції утворюється 10^{6-8} вірусних часток в 1 мл середовища, що використовується для культивування клітин. Для формування продуктивної інфекції необхідний вірус-помічник (аденовірус), за відсутності якого ААВ у клітинах мають латентний стан. Застосування ААВ як вірусного вектора має ряд переваг: здатність до інфікування різних клітин людини, навіть тих, що знаходяться у стані спокою. Таке інфікування не пов'язане з виникненням будь-якої патології; стабільна інтеграція в геном клітини з можливістю експресії трансгена до 6 міс; характерна сайт-специфічна інтеграція ААВ у 19-ту хромосому клітин людини; прийнятний спосіб введення (*per os*) з високою вірогідністю приживлення вірусу; цей вектор може бути засобом доставки генетичної інформації в гемопоетичні клітини та клітини центральної нервової системи. Серед недоліків цих векторів відзначають: невеликий вміст геному (ділянка для створення трансгена становить 4,5 т.п.н.); невисокий інфекційний титр вірусних часток при репродукції, що знижує можливість клінічного використання та потребує повторного введення такого вектора. Сайт-специфічна інтеграція ААВ у 19-ту хромосому та подальші зміни в ній можуть спонукати виникнення хронічної В-клітинної лейкемії.

Герпесвіруси (а саме *Herpes simplex virus — HSV*) як вектори знаходяться на початковому етапі. Ці віруси значно поширені у природі, в організмі знаходяться тривалий час у латентному стані, не інтегрують до геному клітини. Геном *HSV* представлений ДНК, містить 150 т.п.н., розмір інсерції становить до 25 т.п.н. чужорідної генетичної інформації. Репродукція герпесвірусів у чутливих культурах клітин забезпечує формування до 10^9-10^{10} вірусних часток в 1 мл середовища. *HSV* притаманний нейротропізм, вони здатні руйнувати ПК. Тому вектори, створені на їх основі, можуть бути перспективними для лікування хворих із пухлинами мозку та периферичної нервової системи [22]. Водночас необхідно зазначити, що при створенні генетичних конструкцій на основі герпесвірусів виникають ускладнення в регулюванні їх функціонування, зокрема самих терапевтичних генів. З великим геномом герпесвірусів складно конструювати вектори. Навіть створені реплікативні дефектні герпесвіруси у процесі репродукції здатні викликати загибель клітин (виражена цитотоксичність).

Загалом серед основних недоліків при застосуванні вірусних векторів слід відзначити такі: для досягнення клінічного ефекту їх потрібно вводити безпосередньо у тканину пухлини, що значно обмежує можливість застосування, особливо за наявності метастазів; злоякісні пухлини характеризуються гетерогенністю, що не завжди забезпечує доставку векторів до всіх ПК; повноцінному відтворенню та репродукції вірусів у клітинах заважає гіпоксія, яка характерна для солідних пухлин. Тому частина ПК недоступна для репродукції в них вірусів, що ство-

рює умови для пухлинної прогресії та селекції метастатичних клонів.

Крім того, генетична терапія пухлин із застосуванням вірусних векторів має обмежені клінічні ефекти з ряду причин: наявність вірусних часток в організмі може супроводжуватися запаленням, що індукує протизапальні механізми та протівірусну імунологічну реакцію, які конкурують із формуванням протипухлинної відповіді; здатність аденовірусних векторів проникати в нормальні клітини може часто призводити до розвитку аутоімунних процесів. Однак при всій непрогнозованості генетичної терапії із застосуванням вірусних векторів важко заперечувати актуальність пошуку нових ефективних методів лікування при ряді онкологічних захворювань.

Таким чином, багато питань щодо можливості й перспективності застосування вірусів різних таксономічних груп як чинників антиканцерогенезу ще залишаються відкритими. Але інформація, що вже накопичена на сьогодні (у тому числі й щодо успішного клінічного застосування препаратів на основі деяких вірусів із різним механізмом дії), обґрунтовує перспективність подальшого вирішення цієї проблеми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kavetsky RE. The mechanisms of carcinogenesis and factors of anticarcinogenesis. *Vopr Oncology* 2005; 51 (6): 632–35 (in Russian).
2. Sitkovskaya AO, Zlatnik EYu, Novikova IA, et al. Newcastle disease virus — effective alliance in the fight against cancer. *Siberian J Oncology* 2019; 17 (6): 105–13 (in Russian).
3. Sivanandam V, LaRossa CL, Chen NG, et al. Oncolytic viruses and immune checkpoint inhibition: the best of both worlds. *Mol Ther Oncolytics* 2019; 25 (4): 93–106.
4. Wei DI, Xu JI, Chen ZNI, et al. Fighting cancer with viruses: oncolytic virus therapy in China. *Hum Gene Ther* 2018; 29 (2): 151–9.
5. Lawler SE, Speransa MC, Cho CF, et al. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol* 2017; 3 (6): 841–49.
6. Nguyen T, Avcı NG, Shin DH, et al. Tune up *in situ* autovaccination against solid tumors with oncolytic viruses. *Cancers (Basel)* 2018; 31 (5): 10–6.
7. Dock G. The influence of complicating diseases upon leukemia. *Am J Med Sci* 1904; 127: 563–592.
8. De Pace N. Sulla scomparsa di un enorme cancro vegetante del collo dell'utero senza cura chirurgica. *Ginecologia* 1912; 9: 82–89.
9. Voroshilova MK. Virological and immunological aspects of the use of ZHEV in cancer: Non-pathogenic strains of enteroviruses useful for the organism: their prophylactic and therapeutic use. M: Publishing House of the Ministry of Health of the USSR 1988: 24–9 (in Russian).
10. Chumakov PM, Morozova VV, Babkin IV, et al. Oncolytic enteroviruses. *Molecular Biology* 2012; 46: 712–725 (in Russian).
11. Heidbuechel JPW, Engeland CE. Paramyxoviruses for Tumor-targeted Immunomodulation: Design and Evaluation *Ex Vivo*. *J Vis Exp* 2019; 1: 143.
12. Soboleva AV, Lipatova AV, Kochetkov DV, et al. Changes in the sensitivity of glioblast cells to oncolytic enteroviruses during passaging in culture. *West RSMU* 2018; 2: 40–4 (in Russian).
13. Chumakov MP. Could Oncolytic viruses provide a break through in oncology? *Vestnik-RAN* 2019; 89 (5): 475–84 (in Russian).

14. Babiker HM, Riaz IB, Husnain M, *et al.* Oncolytic virotherapy including Rigvir and standard therapies in malignant melanoma. *Oncolytic Virother* 2017; **9** (6): 11–18.
15. Mutseniце АYa. Oncotropism of viruses and the problem of virotherapy of malignant tumors Riga: Zinatne 1972. 442 p. (in Russian).
16. Shetab Boushehri MA, Lamprecht A. TLR4-based immunotherapeutics in cancer: a review of the achievements and shortcomings. *Mol Pharm* 2018; **15** (11): 4770–800.
17. Vijayakumar G, Zamarin D. Design and production of newcastle disease virus for intratumoral immunomodulation. *Methods Mol Biol* 2020; **2058**: 133–54.
18. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Res* 2014; **2** (4): 295–300.
19. Bogoslovskaya EV, Glazkova DV, Shipulin GA, *et al.* Safety of Retroviral Vectors in Gene Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012; **10**: 55–61 (in Russian).
20. Zaridze DG, ed. *Kantserogenez. (Carcinogenesis.)* Moscow: Meditsina 2004. 576 p. (In Russian).
21. Chekhun VF, ed. *Oncology: Vibrancy lectures.* K: Health's 2010. 768 p. (in Ukrainian).
22. Ma W, He H, Wang H. Oncolytic herpes simplex virus and immunotherapy. *BMC Immunol* 2018; **19** (1): 40.

SOME ASPECTS OF THE USE OF VIRUSES IN THE TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS

I.I. Bojko

*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

Summary. Aim: *to analyze scientific publications dedicated to justification of the feasibility and ef-*

fectiveness of viruses belonging do different taxonomic groups to be utilized in the treatment of malignant tumors (tumor biotherapy). The review describes features of the viruses which were studied as the means of oncolytic virotherapy or as the vectors in gene therapy. Virotherapy is considered to be a type of cancer patients' treatment based on application of the viruses which selectively infect and kill cancer cells. Gene therapy implies the treatment of patients with malignant tumors with the help of viral vectors by introducing into somatic cells functioning genes which are able to repair genetic abnormalities or alter the malignant properties of a transformed cell. The mode of action, basic principles and strategy of the mentioned types of therapy are discussed. Possible limitations and complications are analyzed. The mechanisms of overcoming antitumor immune deficiency due to the utilization of therapeutic agents of viral nature are considered.

Key Words: malignant neoplasms, viruses, oncolytic virotherapy, gene therapy, cancer immunity.

Адреса для листування:

Бойко І.І.

Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького НАН України
03022, Київ, вул. Васильківська, 45

E-mail: ivanbojko175@gmail.com

Одержано: 16.12.2019