

УДК 578.247



Современные подходы к онколитической иммуновиротерапии онкологических заболеваний на основе энтеровирусов

Е.Р. Немцова, Е.А. Плотникова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.

E-mail: nemtz@yandex.ru

Получена 24.06.2024

После рецензирования 28.06.2025

Принята к печати 06.07.2025

Цель. Представить обзор современных подходов к онколитической вироиммунотерапии онкологических заболеваний с применением энтеровирусов по данным мировой научной литературы.

Материалы и методы. Для сбора и анализа сведений использованы электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, библиотечная база данных (eLibrary.ru) и другие доступные ресурсы. Поиск проведён по публикациям за 1990–2024 гг. по ключевым словам: «онколитическая виротерапия», «онколитические вирусы», «энтеровирусы», «poliovirus», «coxsackievirus», «echovirus», «доклинические исследования», «клинические испытания».

Результаты. Представлены данные о свойствах онколитических вирусов дикого типа и геномодифицированных вирусов, на которых основан выбор вируса для разработки лекарственного препарата, и о механизмах их действия. Они включают прямое цитолитическое действие, обусловленное внутриклеточным размножением вируса; активацию противоопухолевого иммунитета организма — реципиента вируса за счет презентации опухоль-ассоциированных антигенов дендритным клеткам с последующим их созреванием, презентацией антигенов Т-лимфоцитам и активацией цитотоксических лимфоцитов; модуляцию опухолевого микроокружения в результате иммуностимуляции и перехода «холодной» опухоли и окружающей ткани в «горячее» состояние. Отмечено, что наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается в отношении иммуночувствительных опухолей, что коррелирует с механизмом действия онколитических вирусов. Клинические испытания лекарственных препаратов пока не привели к прорывным результатам по терапевтическому действию, но показали синергизм по эффективности с другими видами консервативной терапии. По результатам доклинических и клинических исследований, энтеровирусы проявляют благоприятный профиль токсичности. Оценены факторы, снижающие эффективность виротерапии: недостаточно целенаправленное попадание вируса в опухолевые клетки, неактивный эндоцитоз и размножение с последующим распространением в организме; предсуществующий в организме иммунитет против конкретного вируса и индукция выработки антител к нему в процессе виротерапии; отсутствие чувствительности самой опухоли и ее микроокружения к вирусу.

Заключение. Онколитическая виротерапия на основе энтеровирусов перспективна, но эффективность ее необходимо повышать, опираясь на механизмы действия.

Ключевые слова: онколитическая виротерапия; онколитические вирусы; энтеровирусы; poliovirus; coxsackievirus; echovirus; доклинические и клинические исследования

Список сокращений: АПК — антиген-презентирующие клетки; ДК — дендритные клетки; CAR-T — химерный антигенный рецептор Т лимфоцитов; CD — кластер дифференцировки; CXADR — Коксаки-аденовирусный рецептор; DAMPs — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями; ECM — внеклеточный матрикс; HSV — вирус простого герпеса; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; MDSC — миелоидные супрессорные клетки; NOAEL — уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов; SCID — тяжёлый комбинированный иммунодефицит; PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; TCID₅₀ — инфекционная доза тканевой культуры; TME — опухолевое микроокружение; TNF — фактор некроза опухолей; ЗНО — злокачественное новообразование; КИ — клинические исследования; ГКГС — главный комплекс гистосовместимости; ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1.

Для цитирования: Е.Р. Немцова, Е.А. Плотникова. Современные подходы к онколитической иммуновиротерапии онкологических заболеваний на основе энтеровирусов. *Фармация и фармакология*. 2025;13(2):111-127. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-111-127

© Е.Р. Немцова, Е.А. Плотникова, 2025

For citation: E.R. Nemtsova, E.A. Plotnikova. Modern Approaches to Enterovirus-Based Oncolytic Immune Virotherapy of Malignant Diseases. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(2):111-127. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-111-127

Modern Approaches to Enterovirus-Based Oncolytic Immune Virotherapy of Malignant Diseases

E.R. Nemtsova, E.A. Plotnikova

Moscow Hertsen Research Institute of Oncology –
branch of the National Medical Research Radiology Center,
3, 2nd Botkinskiy Psge, Moscow, Russia, 125284

E-mail: nemtz@yandex.ru

Received 24 June 2024

After peer review 28 June 2025

Accepted 03 July 2025

The aim. The review presents the analysis of publications on modern approaches to oncolytic viral immunotherapy of malignant diseases which is predominantly based on usage of enteroviruses.

Materials and methods. Electronic data bases — PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, eLibrary, and other accessible datasets were used for gathering and analyzing appropriate publications for the following keywords: oncolytic virotherapy, oncolytic viruses, enteroviruses, *poliovirus*, *coxsackievirus*, *echovirus*, preclinical and clinical trials. The research included the time interval from 1990 till 2024.

Results. The data present the properties of wild type and gen modified viruses — the supposed basis for development of the drugs, as well as their action mechanisms. The described mechanisms include direct cytolysis caused by the intracellular reproduction of the virus, activation of antitumor immunity of the host body (viral recipient) due to presentation of the tumor-associated antigens from the damaged cells to dendritic cells for their further maturation, presentation of these antigens to T-lymphocytes and activation of cytotoxic lymphocytes, modulation of tumor microenvironment due to immunostimulation, and transition of “cold” tumor and its environment into “hot” state. It has been noticed that the most pronounced therapeutic efficacy is observed in immunosensitive tumors. This observation correlates with the action mechanism of the oncolytic viruses. Clinical trials of viral drugs still have not led to superior results in therapeutic efficacy but they have demonstrated the synergistic efficacy with other methods of conservative therapy. According to the results of preclinical and clinical trials, enteroviruses demonstrate a favorable toxic profile. Factors which reduce the efficacy of virotherapy were evaluated. They include non-targeted and non-specific absorption of viruses by tumor cells, weak endocytosis and reproduction followed by distribution in the body, preexisting immunity against the concrete viruses and induction of antiviral antibody expression during viral therapy, and lack of sensitivity of the tumor and its microenvironment to the virus.

Conclusion. Enterovirus-based oncolytic therapy is a promising therapeutic option but its efficacy needs to be enhanced using mechanisms of its therapeutic impact.

Keywords: oncolytic virotherapy; oncolytic viruses; enteroviruses; *poliovirus*; *coxsackievirus*; *echovirus*; preclinical and clinical trials

Abbreviations: APCs — antigen-presenting cells; DCs — dendritic cells; CAR-T — chimeric antigen receptor; CD — cluster of differentiation; CXADR — coxsackie-adenovirus receptor; DAMPs — damage associated molecular patterns; EM — extracellular matrix; HSV — herpes simplex virus; IFN — interferon; IL — interleukin; MDSC — myeloid-derived suppressor cells; NOAEL — no-observed-adverse-effect level; NOD-SCID — non-obese diabetic / severe combined immunodeficiency; PAMPs — pathogen associated molecular patterns; TCID₅₀ — Tissue Culture Infectious Dose; TME — tumor microenvironment; TNF — tumor necrosis factor; MN — malignant neoplasm; CTs — clinical trials; MHC — major histocompatibility complex; ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания остаются одной из основных причин смерти во всем мире, несмотря на очевидный прогресс в развитии методов лечения как хирургических, так и консервативных [1, 2]. Известно, что опухолевые клетки используют различные механизмы, позволяющие им успешно сопротивляться действию химио- и таргетных препаратов, а главное подавлять иммунную систему организма, несущего опухоль [3–5].

Оценивая современный уровень представления об онкологических процессах, необходимо признать, что одним из главных достижений XXI века является понимание того, что злокачественное новообразование (ЗНО) состоит не только из

малигнизированных клеток, но и представляет собой обширную динамическую сеть, состоящую из связанных между собой трансформированных и нетрансформированных клеток и растворимых медиаторов, которые формируют опухолевое микроокружение (TME, tumor microenvironment) [6]. TME образует нишу для развития опухоли и аккумуляции метастатических клеток за счет внеклеточного матрикса (ECM, extracellular matrix), поддерживает жизнеспособность опухолевых стволовых клеток, обеспечивает функционирование проканцерогенных сигнальных систем медиаторов, а также создает барьер, который препятствует проникновению эндогенных и экзогенных противоопухолевых агентов к опухолевому очагу.

Из этого следует, что противоопухолевая терапия должна быть нацелена не только на малигнизированные клетки, но и оказывать комплексное воздействие на ТМЕ.

В последние десятилетия активно развивается онколитическая противоопухолевая виротерапия, терапевтическое действие которой обусловлено различными механизмами, воздействующими на разнообразные компоненты злокачественного процесса [7, 8]. Природные вирусы, обладающие онколитическим потенциалом, не только избирательно уничтожают опухолевые клетки за счет прямого повреждения их структуры, но воздействуют также на разнообразные элементы ТМЕ, таким образом параллельно вызывая как гибель клеток, так и пролонгированную активацию иммунных реакций.

Поэтому в последнее время лечение с применением вирусов с онколитическим потенциалом получило название онколитической иммунотерапии, а сами вирусы признаны иммунотерапевтическими агентами [9, 10].

Изначально, на ранних этапах виротерапии, когда в качестве терапевтического агента использовали только живые вирусы дикого типа, результаты были неоднозначными и неубедительными. Развитие технологий генного редактирования и понимание важной роли ТМЕ возродили интерес к онколитической виротерапии. В настоящее время существует большой арсенал как природных, так и генетически модифицированных вирусов, на основе которых разрабатывают препараты для онколитической иммунотерапии, многие из которых достигли различных стадий клинических испытаний (КИ), а 4 из них — зарегистрированы как лекарственные препараты для лечения различных ЗНО [11, 12]. Показана их эффективность для лечения больных меланомой, глиомой, плоскоклеточным раком органов головы-шеи. Однако выявлено, что монотерапия виропрепаратом не позволяет добиться излечения и даже в большинстве случаев существенного лечебного эффекта, более эффективной является комбинированная терапия, включающая лучевую или химиотерапию, а также ингибиторы контрольных иммунных точек или CAR-T-клеточную терапию. Поэтому более 100 КИ для изучения этого подхода были инициированы, проводятся или недавно завершены в различных странах мира. В России в настоящее время отсутствуют препараты на основе онколитических вирусов для лечения больных с ЗНО, что обуславливает актуальность разработки и регистрации российских оригинальных препаратов.

Цель. Представить обзор современных подходов к онколитической вириммунотерапии онкологических заболеваний на основе энтеровирусов по данным мировой научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора и анализа сведений использовали электронные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, библиотечную базу данных (eLibrary), Clinicaltrials.gov, и другие доступные ресурсы. Поиск в базах данных производился по публикациям за 1990–2024 гг. по таким ключевым словам, как «онколитические вирусы», «энтеровирусы», «poliovirus», «coxsackie virus», «echovirus», «доклинические исследования», «клинические исследования».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор онколитического вируса

При выборе вируса — предполагаемой основы противоопухолевой онколитической препарата — важно предварительно глубоко изучить его биологию и генетику, чтобы принять обоснованное решение о возможности применения его в виде вируса дикого типа или о необходимости модификации генома для достижения наибольшей безопасности и эффективности.

Идеальный онколитический вирус для противоопухолевой виротерапии должен обладать следующими свойствами:

- реплицироваться и продуцировать активное потомство после аккумуляции в малигнизированных клетках;
- проявлять литическую активность в инфицированных опухолевых клетках, при разрушении которых в межклеточное пространство высвобождается потомство вируса;
- быть иммуногенным, то есть обладать способностью вызывать иммунный ответ;
- не приводить к развитию хронического или инфекционного заболевания;
- не интегрировать в геном человека;
- быть безопасным для различных популяций людей;
- быть доступным для генетической модификации, с целью усиления иммуногенности или стимуляции направленного противоопухолевого действия.

Начиная с возникновения противоопухолевой вириммунотерапии и ранних КИ, разработка препаратов ведётся с использованием различных ДНК и РНК вирусов как дикого типа, так и генетически модифицированных.

Используемые онколитические ДНК-вирусы включают: аденовирус, вирус простого герпеса 1 типа, парвовирус, поксвирус (вирус коровьей оспы и вирус миксомы) [13, 14].

Используемые онколитические РНК-вирусы включают: вирус Коксаки, сенекавирус, вирус Мараба, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла, везикуловирус Индианы, вирус лихорадки Синдбис, полиовирус типа 1–3 [15].

Преимуществом ДНК-вирусов, несомненно, является стабильность генома и возможность включения больших трансгенов без потери вирусной инфекционности и способности к репликации. Достоинством РНК-вирусов является отсутствие интеграции в геном реципиента, их более высокая иммуногенность в ряде случаев. Однако к недостаткам можно отнести меньшую ёмкость генома, чем у ДНК-вирусов, что обуславливает меньшую величину трансгена, который можно включить.

Важным вопросом при выборе оптимального вируса для онколитической терапии является его тропность к опухолевым клеткам. Рекомбинантные вирусы конструируют таким образом, чтобы усилить их способность к взаимодействию и проникновению именно в опухолевые, а не в нормальные клетки.

Тропность онколитических вирусов дикого типа к опухолевым клеткам зависит от многих факторов, одним из которых является наличие рецепторов на поверхности опухолевой клетки, обеспечивающих прочное связывание вируса с клеткой и, в ряде случаев, эндоцитоз вируса. Так, молекулы CD46, CD155, $\alpha 2\beta 1$, CD55, CXADR (Коксаки-аденовирусный рецептор) нередко бывают гиперэкспрессированы на опухолевых клетках различного гистогенеза, и обеспечивают связывание вируса кори, поливируса, эховируса, аденовируса, вируса Коксаки [16–19]. Другие молекулы, которые способствуют росту опухоли и прогрессированию злокачественного процесса, также могут служить рецепторами для различных онколитических вирусов [20, 21]. Однако надо отметить, что не на всех опухолевых клетках рецепторы присутствуют в необходимом количестве, поэтому в ряде случаев вирусы не могут эффективно связываться и, соответственно, проникать в них. Более того, молекулы, рецепторные для вирусов, экспрессируются, как правило, не только на опухолевых клетках, но и на нормальных, хотя и менее интенсивно, поэтому трудно ожидать, что рецепторное взаимодействие вирусов дикого типа с опухолевыми клетками будет сугубо избирательным в отношении нормальных клеток.

Значимое влияние оказывает также метаболический статус клеток и способность вируса преодолеть противовирусные иммунные реакции и сигнальные пути внутри опухолевых клеток, самостоятельно или с помощью вспомогательных стимулов [22–24]. Рак является комплексным, гетерогенным заболеванием со множеством генетических мутаций, которые опосредуют разнообразные изменения в антивирусных сигнальных путях, тем самым создавая прекрасные возможности для репликации вирусов. Так, клетки в процессе трансформации нередко приносят в жертву отдельные элементы своей системы врождённой противовирусной защиты, например, обусловленной

цитокинами — интерферонами (IFNs) I и II типа или фактором некроза опухолей (TNF) [25].

Наряду с возможностью инфицировать опухолевые, а не нормальные клетки, которую обеспечивает в опухолевых клетках дефектный IFN-сигнальный каскад, существует еще ряд путей врождённой противовирусной защиты, которые помогают нормальным клеткам распознать и блокировать репликацию вирусов, и которые являются ключевыми для способности онколитических вирусов селективно инфицировать опухолевые клетки, и затем размножаться в них. Например, опухоль-специфические aberrации в генах *RAS*, *TP53*, *RB1*, *PTEN*, *EGFR*, *WNT*, *BCL-2* и других родственных генах обеспечивают предрасположенность опухолевых клеток к вирусной инфекции [21, 22, 26].

Принципиальным преимуществом генетического редактирования или инжиниринга является возможность генетически модифицировать природные вирусы, рационально удаляя гены, ответственные за вирулентность, вводя опухоль-специфические промоторы или последовательности — мишени для микроРНК с целью усиления экспрессии вирусных генов селективно только в опухолевых клетках. Так же наоборот, возможно поместить критические для вирусов гены под контроль микроРНК, слабо экспрессированных в опухолевых клетках. Тогда вирусы не реплицируются в нормальных клетках, в которых, в свою очередь, нормально экспрессированные микроРНК препятствуют высокой продукции критических для репликации вирусных генов. Методы генной инженерии позволяют конструировать вирусы, которые способны к инфицированию только клеток с аномальным содержанием некоторых генов. Для обеспечения селективного инфицирования могут быть использованы также белки вирусной оболочки, которые должны быть модифицированы с учётом обеспечения взаимодействия только с определёнными рецепторами, специфичными для опухолевых клеток [27].

Еще одним способом усиления специфичности виро-терапии является использование антител, способных направить онколитический вирус к опухолевым клеткам [27]. В результате модифицированные вирусы приобретают способность специфически поражать именно опухолевые клетки, не затрагивая нормальные, что обеспечивает высокую селективность противоопухолевой виро-терапии [28].

Механизмы действия онколитической противоопухолевой вироиммунотерапии

Онколитические вирусы оказывают комплексное противоопухолевое действие, главными компонентами которого являются внутриклеточная репликация вируса, разрушение клеток путём

индукции различных механизмов гибели (апоптоза, некроза / некроптоза, пироптоза, аутофагии), выход иммуногенных компонентов из повреждённых клеток и стимуляция врождённого и адаптивного противоопухолевого иммунитета. Способ гибели опухолевых клеток зависит от характеристик онколитического вируса и вида опухоли, поскольку в клетках могут экспрессироваться гены, которые ингибируют / стимулируют апоптоз, некроптоз или аутофагию [12]. С помощью генно-инженерного подхода могут быть получены вирусы, индуцирующие определённый вид клеточной гибели, в результате чего повышается иммуногенность виротерапии.

Однако в настоящее время уже стало понятно, что после связывания с опухолевыми клетками и аккумуляции в них, онколитические вирусы способны использовать различные механизмы, чтобы повредить инфицированные клетки, которые могут зависеть или не зависеть от активности репликации в них вируса. Предполагают, что онколитические вирусы проявляют противоопухолевую активность, используя следующие механизмы: во-первых, вирус может селективно реплицироваться в опухолевых клетках, вызывая прямой цитолитический эффект (онколизис) [28]. Точный механизм онколизиса под действием вирусов до конца не изучен, но уже определено, что он может существенно варьировать от вируса к вирусу, а также от типа опухолевых клеток-мишеней. Во-вторых, могут возникать непрямые эффекты клеточной гибели (например, апоптозо-подобные или некрозо-подобные) в инфицированных, неинфицированных и эндотелиальных клетках внутриопухолевых сосудов, что приводит к ослаблению ангиогенеза. В-третьих, происходит активация системного противоопухолевого и противовирусного иммунитета и привлечение активированных иммунокомпетентных клеток в ТМЕ [29–31]. В целом, необходимо отметить, что все механизмы значительно варьируют для разных вирусов и зависят от взаимодействия между онколитическим вирусом, ТМЕ и иммунной системой реципиента, то есть организма-опухоленосителя [32, 33]. Однако опухолевые клетки, инфицированные онколитическим вирусом, как правило, погибают в результате активизации путей клеточной гибели или вирус-индуцированного нарушения их целостности.

К настоящему моменту доказано, что ТМЕ является сетью элементов с изменёнными метаболическими путями (стромальных и иммунных клеток, кровеносных сосудов, экстрацеллюлярного матрикса), которые активно способствуют пролиферации и метастазированию злокачественных клеток благодаря действию местных цитокинов, хемокинов и сигнальных внутриклеточных сетей. При этом опухоли, в большинстве случаев,

классифицируются как иммунологически «холодные» структуры вследствие низкого уровня опухолевых антигенов и инфильтрирующих опухоль супрессорных иммунных клеток и сигнальных молекул. [8, 30].

Благодаря своей способности разрушать иммуносупрессивное ТМЕ и создавать иммунологически «горячее» окружение, которое способствует развитию длительного опухолевоспецифического иммунитета, обеспечивающего возможность «наблюдения против рецидива», онколитические вирусы являются новым мощным видом иммунотерапевтического воздействия [11, 34–36].

Важной характеристикой онколитической терапии является ее способность индуцировать иммуногенную гибель клеток (апоптоз, некроз / некроптоз, пироптоз), в результате которой происходит выброс молекулярных структур, характеризующих разрушение клеток (DAMPs — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями: кальретикулина, белков теплового шока, АТФ, мочевой кислоты и других), наряду с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны: двухцепочечной ДНК, двухцепочечной и одноцепочечной РНК, гликопротеинами, липопротеинами и мембранными компонентами вирусов), цитокинами (IFN- γ , IFN- α , TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) и опухоль-ассоциированными антигенами [37]. Эти компоненты действуют как сигналы опасности, которые инициируют иммунный ответ на инфицирование вирусом, сначала местный — активацию инфильтрации дендритными клетками (ДК) и их созревание, а затем системный адаптивный противоопухолевый иммунитет, что составляет второй эффективный компонент вироиммунотерапии.

Дендритные клетки редко присутствуют в опухолях, но являются мощными специализированными антиген-презентирующими клетками (АПК), которые осуществляют связь между системами врождённого и адаптивного иммунитета [38]. Незрелые ДК способны легко мигрировать, тогда как зрелые активируют Т-лимфоциты, экспрессируя специфические молекулы связывания Т-лимфоцитов и костимуляторные молекулы. Регуляция популяции ДК в ТМЕ чрезвычайно важна для обеспечения эффективного противоопухолевого иммунитета. Онколитические вирусы способны не только индуцировать выход в циркуляцию новых опухолевых антигенов и, соответственно, презентацию их ДК, но также подготавливать ТМЕ для облегчения инфильтрации и созревания ДК и активации Т-лимфоцитов. Более того, повышение экспрессии цитокинов в ТМЕ после инфицирования онколитическим вирусом стимулирует инфильтрацию

TME CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами и их активацию. Повышение экспрессии противоопухолевых цитокинов в TME оказывает выраженное действие в отношении опухолевых клеток и многих компонентов TME: иммунных клеток, сосудистой сети, опухоль-ассоциированных фибробластов, метаболических процессов и экстрацеллюлярного матрикса. В результате наблюдается активация врождённого и адаптивного противоопухолевого иммунных ответов и длительная супрессия опухоли.

Однако несмотря на то, что изучение механизма действия онколитических вирусов доказало их активное двухкомпонентное влияние на развитие опухолевых структур и опухолевый процесс в целом, клиническое применение одного из зарегистрированных препаратов — Oncorine (H101; (E1B/E3 deficient adenovirus)) показало, что виротерапия с использованием только индивидуального онколитического вируса недостаточно эффективна. Поэтому исследования последних лет сосредоточены на создании рекомбинантных онколитических вирусов, усиленных генами, продуцирующими дополнительные иммунные компоненты — цитокины и хемокины, или снабжённых моноклональными антителами, способствующими их таргетированию к опухолевым клеткам [39–41].

Этот подход способен с помощью онколитического вируса обеспечить доставку цитокинов и хемокинов в TME, локализовать иммунные реакции вблизи опухолевого очага и снизить токсические эффекты воздействия. Более того, самовоспроизводство онколитических вирусов за счет репликации в клетках опухоли обуславливает постоянную продукцию цитокинов, кодируемых в геноме рекомбинантного вируса [41].

Использование рекомбинантных вирусов со вставками генов цитокинов показало, что после интратуморального введения они оказывают существенно более выраженный абскопальный эффект (регрессия отдалённых метастазов), чем аналогичные вирусы дикого типа, не продуцирующие цитокины, а только стимулирующие их экспрессию вследствие лизиса опухолевых клеток [39–41].

Серьёзным вкладом в противоопухолевое действие онколитических вирусов является их влияние на популяции M1 и M2 макрофагов, присутствующие в TME. Макрофаги характеризуются высокой пластичностью, что реализуется в континууме перехода из состояния M1 в состояние M2 популяции этих клеток в TME. Известно, что присутствие M2 макрофагов в опухоли является прогностическим показателем низкой выживаемости при многих злокачественных процессах. Было показано, что онколитическая виротерапия вызывает реполяризацию иммуносупрессивных внутриопухолевых макрофагов M2 до макрофагов

M1 фенотипа, которые экспрессируют провоспалительные цитокины и хемокины, например, IFN γ , CXCL10, IL-6, IL-2, IL-12, IL-21, усиливающие противоопухолевое действие иммунных компонентов TME [42]. То есть, онколитическая виротерапия является эффективным механизмом контроля соотношения M1 / M2 в TME [43]. Более того, например, при оценке механизма действия геномодифицированного HSV1716 показано, что при инфицировании происходит не только стимуляция поляризации макрофагов в M1 фенотип, но макрофаги обеспечивают амплификацию вируса, захватывая его, реплицируя и элиминируя потомство в TME, таким образом способствуя онколитическому эффекту лечения [44].

Натуральные киллеры (NK-клетки) играют важную роль в борьбе с ЗНО, выполняя как прямые цитотоксические функции, так и ремоделируя TME. Дендритные клетки продуцируют цитокины (IFN-1, IL-12 и IL-18), которые усиливают цитотоксичность NK-клеток в TME. Другие сигнальные медиаторы — IL-15 и IL-21, продуцируемые миелоидными клетками, — также способствуют увеличению их эффективности. Онколитическая виротерапия опосредованно, за счет стимуляции продукции хемокинов и цитокинов, способствует активации NK-клеток [45, 46]. Получены данные, свидетельствующие о том, что вирусы изменяют на опухолевых клетках экспрессию активирующих и ингибирующих лигандов NK клеток, включая главный комплекс гистосовместимости 1 класса (ГКГС-1) [9].

Одним из факторов, играющих важную роль в формировании иммуносупрессивного характера TME, является популяция высоко супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC — миелоидные супрессорные клетки), которая существенно увеличивается в процессе прогрессирования опухоли. Эти клетки не только способствуют отсутствию ответа опухоли на иммунное воздействие, но стимулируют опухолевую инвазию, включая различные неиммунологические механизмы. Более того, доказано, что MDSC уменьшают эффективность современных методов противоопухолевой терапии — химио-, лучевой и иммунотерапии [47]. Влияние онколитических вирусов на эти клетки неоднозначно: показана как аккумуляция MDSC в TME после инфицирования, так и ремоделирование этой популяции в сторону фенотипа, разрушающего опухоли за счет усиления продукции окиси азота (NO) этими клетками [48]. Эффективность онколитических вирусов в отношении другой популяции иммунокомпетентных клеток в TME, проявляющей выраженную иммуносупрессивную активность, а именно в отношении Т-регуляторных клеток (Т-клетки), также в настоящее время не установлена [49].

Несмотря на то, что было выявлено много

механизмов, при помощи которых онколитические вирусы дикого типа разрушают или подавляют рост опухолевых клеток, на практике оказалось, что эффективность вирусной монотерапии весьма ограничена. Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, при введении онколитических вирусов системно (внутривенно, интратекарально) в действие могут вступать противовирусные нейтрализующие антитела: либо предсуществующие благодаря ранее происходившим контактам организма с соответствующим вирусом, либо образовавшиеся в ответ на терапию. Они способны предотвратить внутриклеточное размножение вирусов и лизис опухолевых клеток [50, 51]. Во-вторых, механизмы противовирусной резистентности, которые включают активацию комплемента, противовирусные цитокины и макрофаги, могут способствовать быстрому выведению онколитических вирусов [52, 53]. Эти противовирусные иммунные реакции могут являться серьёзным препятствием, снижающим эффективность онковиротерапии. Однако к настоящему моменту все многообразие воздействий иммунных процессов *pro* и *contra* онколитических вирусов до конца неизвестно, и существует вероятность, что супрессирующее влияние на вирусы может быть преодолено за счет их местного и абскопального эффектов.

В-третьих, экстрацеллюлярный матрикс, фиброз, некроз и интерстициальное гидростатическое давление могут формировать непреодолимый физический барьер для связывания онколитического вируса с клеточными рецепторами [50, 54], что обусловит резкое снижение эндоцитоза вируса и, соответственно, его репликации, амплификации и противоопухолевой эффективности.

Понимание всех особенностей онколитической вироиммунотерапии с применением природных вирусов дикого типа привело к необходимости получения модифицированных вирусов путем направленного изменения их свойств за счет внедрения генов, ответственных за продукцию целевых белков. В результате геномодификации можно добиться изменения различных характеристик вирусов — их тропизма к опухолевым клеткам, селективности связывания с определёнными рецепторами, экспрессии цитокинов и хемокинов, рекрутирующих и повышающих противоопухолевую активность иммунокомпетентных клеток в ТМЕ. Однако геномодифицированные вирусы имеют свои недостатки: экспрессия трансгена или модификация вируса с целью повышения селективности может обусловить снижение его пригодности для терапии за счет уменьшения способности вируса к репликации и его онколитической активности; экспрессия трансгенов может предотвратить участие вируса в значимых иммунных реакциях, которые важны

для реализации противоопухолевого эффекта [55]. Поэтому представляется оправданным создание комплексных препаратов, включающих несколько вирусов как дикого типа, так и рекомбинантных.

В итоге свойства непатогенных онколитических вирусов — поражать опухолевые клетки, используя различные механизмы: прямой цитоллиз, привлечение иммунокомпетентных клеток, активацию противоопухолевых иммунных реакций, модуляцию ТМЕ, метаболизма и специфических сигнальных путей в опухолевых клетках, антиангиогенное действие — привлекли внимание исследователей к созданию лекарственных средств для противоопухолевой вироиммунотерапии [10].

Доклинические исследования безопасности и эффективности онколитических энтеровирусов

Консервативное лечение больных с ЗНО нередко сопровождается тяжёлыми побочными реакциями, поэтому при разработке новых препаратов серьёзное внимание должно уделяться оценке их безопасности и переносимости еще на этапе доклинических исследований, обязательных для регистрации оригинальных лекарственных средств. Доклиническое изучение токсического действия различных онколитических вирусов на экспериментальных животных, результаты которого представлены в научной литературе, свидетельствуют о приемлемом профиле токсичности онколитических вирусов и перспективности дальнейшего совершенствования противоопухолевой вироиммунотерапии [56].

Как уже было сказано ранее, в настоящее время арсенал онколитических вирусов, перспективных для противоопухолевой терапии весьма обширен и включает вирусы различной природы — ДНК- и РНК-вирусы. Понимание природы и биологии вирусов принципиально для планирования объема исследований безопасности виротерапии, поскольку известно, что в отличие от РНК-вирусов, ДНК-вирусы способны интегрировать в геном организма-реципиента, что может привести к серьёзным нежелательным последствиям. Поэтому только РНК-вирусы могут быть использованы в виде дикого типа для создания лекарственного средства, а ДНК-вирусы необходимо модифицировать, заменяя гены, способствующие интеграции, на трансгены, продуцирующие «полезные» белки, например, цитокины или хемокины.

РНК-вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus* привлекли внимание исследователей и на основе некоторых из них к настоящему времени в различных странах уже разработаны и испытаны лекарственные препараты.

ECHO 7 является активной фармацевтической субстанцией препарата Rigmir (Latvia, 2004) — первого

официального препарата для онколитической виротерапии больных меланомой, для местного воздействия на кожные и подкожные метастазы меланомы и для профилактики или лечения рецидива меланомы после радикального хирургического вмешательства [57]. Препарат применяли в дозе 2 мл с концентрацией $\geq 10^6$ TCID₅₀ (инфекционная доза тканевой культуры).

Первоначально цитолитический эффект Rignir был показан на опухолевых клетках человека различных линий: FM-9 (меланома), RD (рабдомиосаркома), AGS (аденокарцинома желудка), A549 (карцинома легкого), HPAF II (карцинома поджелудочной железы), MSC (мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга человека), линии увеальной меланомы — MP41, Mel-202, 92-1 [58, 59].

Исследование токсичности препарата Rignir у крыс Han-Wistar было проведено в соответствии с требованиями Good Laboratory Practice (GLP) при многократном введении в течение 4 нед. с последующим 4-недельным периодом наблюдения. Введение проводили в 3 дозах — 2×10^6 , 1×10^7 и 2×10^7 TCID₅₀ в дни: 1–3, 8–10, 15–17 и 22–24. Не было отмечено гибели и нежелательных клинических явлений. Масса тела, офтальмоскопия, клинические патологические параметры, анализы и масса органов оставались без изменения за исключением небольшого увеличения содержания эозинофилов в крови, которое нормализовалось в течение периода наблюдения. Rignir присутствовал в образцах плазмы крови в течение 48 ч после введения, так же как в образцах селезенки. Но в образцах селезенки 2 животных, получавших наивысшую дозу, Rignir детектировался и на 29 сут наблюдения. То есть, можно заключить, что у интактных животных Rignir попадает в селезенку, что вполне оправдано с учетом иммунокомпетентности этого органа и отмеченного увеличения эозинофилов, отражающего влияние препарата на иммунную систему [60].

Определена также небольшая инфильтрация клетками в области введения препарата, характеризующая слабо выраженное воспаление, подтвержденное увеличением количества лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах. Большинство побочных эффектов было обратимым, только повышенная лимфоцитарная клеточность сохранялась на протяжении всего срока наблюдения. Наибольшая протестированная доза препарата — 2×10^7 TCID₅₀ явилась NOAEL (уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов), то есть максимальной дозой, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье животных [60].

В целом, сделан вывод о хорошей переносимости препарата Rignir, что доказывает благоприятный профиль токсичности ECHO 7 у животных. В дальнейшем он был подтвержден в КИ у человека,

а также при применении препарата после его регистрации [60].

Энтеровирус Коксаки A21 (CVA21) дикого типа является активной фармацевтической субстанцией препарата CAVATAK (Viralytics Ltd., Австралия). Он связывается с опухолевыми клетками преимущественно через ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) или рецептор CXADR [61, 62]. Первоначально литический эффект CVA21 был отмечен в отношении клеточных линий меланомы человека, далее исследования были расширены с использованием клеточных линий и ксенографтов множественной миеломы, опухолей молочной железы, простаты, лёгкого, не мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [61, 62].

Исследования в системе *in vivo* на ксенографтах показали способность вируса распространяться в организме животных. SCID (тяжёлый комбинированный иммунодефицит) мыши с ксенографтами меланомы получили одну дозу CAVATAK (10^3 или 10^5 TCID₅₀) с использованием различных путей введения: внутриопухолевого, внутривенного и внутрибрюшинного. Во всех случаях было отмечено эффективное распределение вируса и ингибирование роста ксенографта меланомы ME4405. Онколизис наблюдался даже в опухолях, расположенных далеко от места введения препарата. Более того, тот факт, что в сыворотке крови концентрация вируса достигла титров 10^5 – 10^6 TCID₅₀, свидетельствует об эффективной репликации вируса [63].

На модели аденокарциномы предстательной железы человека PC-3 у иммунодефицитных мышей SCID-BALB/c было исследовано сочетание CVA21 с DAFv и ECHO-1 в равных дозах $7,5 \times 10^5$, $1,8 \times 10^7$ и $7,5 \times 10^5$ TCID₅₀ соответственно. На другой модели аденокарциномы предстательной железы человека — LNCaP мышам внутривенно вводили различные дозы ECHO-1 (10^7 , 10^5 и 10^3 TCID₅₀). CVA21 и CVA21-DAFv в высоких титрах детектировались в сыворотке крови мышей до момента эвтаназии (35 сут после введения), тогда как титр ECHO-1 существенно снижался уже через 1 нед. [56].

У мышей SCID с ксенографтами рака молочной железы и множественной миеломы, инфицированных CVA21 в дозе 10^7 TCID₅₀ путём внутривенной инъекции, выявлено побочное действие вируса — наблюдался паралич задних конечностей и миозит различной степени выраженности [64], но таких побочных реакций не было отмечено у иммунокомпетентных пациентов [65]. В процессе эксперимента в сыворотке мышей концентрация вируса находилась на уровне 10^5 – 10^7 TCID₅₀. У некоторых мышей наблюдалась виремия. Возможно, что это обусловлено именно иммунодефицитом у животных и, соответственно, неспособностью бороться с вирусной нагрузкой, или репликацией вируса в мышечной ткани, что нередко наблюдается у иммунодефицитных мышей [64].

Рекомбинантный *полиовирус* 3 (Sabin) привлёк внимание исследователей перспективой своего применения для лечения наиболее злокачественной опухоли мозга — глиобластомы [66]. Однако *полиовирус* 3 (Sabin) обладает рядом особенностей, обуславливающих его нейротоксичность, в связи с чем его безопасность и переносимость должна быть тщательно оценена. В норме у человека эффективная репликация *полиовируса* ограничивается двумя областями (структурами) — гастроинтестинальным трактом с лимфатическими компонентами, ассоциированными с ним, и моторными нейронами медуллярных областей спинного мозга [67]. Эти области размножения *полиовируса* совпадают с локализацией клеток с максимальной экспрессией CD155 — основного рецептора, который связывается с *полиовирусом* и обеспечивает его аккумуляцию в клетках. Размножение *полиовируса* в гастроинтестинальном тракте не приводит к энтеропатологии и, как правило, клинически неактивно. Однако тропизм вируса к моторным нейронам является причиной паралитического полиомиелита, то есть буквально патогномоничной подписью *полиовируса*, и, естественно, вызывает серьезные опасения в плане его биобезопасности [66].

Таким образом, клинически безопасные, но репликационно компетентные *полиовирус*, должны быть полностью лишены своего нейровирулентного потенциала. В идеале, характеристики безопасности онколитического *полиовируса* должны соответствовать следующим требованиям: вирус должен сохранять способность к размножению в опухолевых клетках, быть лишенным нейровирулентных свойств, присущих ему, и генотип аттенуированного по нейровирулентному действию вируса должен сохранять стабильность длительное время.

Секвенирование генома нейроаттенуированных штаммов *полиовируса* (Sabin), полученных длительной селекцией, выявило, что главным механизмом безопасности всех 3 типов штаммов *полиовируса* (Sabin) являются одноточковые мутации в критической зоне проникновения рибосом (IRES), а генетическая реверсия этих мутаций к последовательности дикого типа приводит к возврату нейровирулентности [68]. Это привело к созданию рекомбинантных *полиовирусов*, одним из которых является самый изученный к настоящему времени PVSRIPO, содержащий IRES человеческого *риновируса* 2 типа [69]. Действительно, замена IRES в *полиовирусе* 1 типа привела к выраженному снижению вирулентного действия на нейроны, что обусловило отсутствие развития полиомиелита, менингита и энцефаломиелита при внутрицеребральном введении аттенуированного рекомбинантного вируса приматам старого мира, которые служат стандартной моделью ВОЗ для оценки

этих инфекционных заболеваний [70]. Подобные осложнения не наблюдались и у пациентов на I фазе КИ [67].

Для реализации онколитического потенциала рекомбинантного *полиовируса* чрезвычайно важным является высокая экспрессия CD155 на опухолевых клетках различного гистогенеза, поскольку именно этот белок является основным рецептором *полиовируса*, благодаря прочному связыванию с которым вирус попадает в опухолевые клетки [71, 72]. Недавно было выявлено, что CD155 служит иммунной контрольной точкой вследствие своей способности с высокой аффинностью связываться с Т-клеточным иммунорецептором на NK- и Т-клетках. Хотя физиологические функции CD155 не вполне ясны, они могут включать модуляцию иммунного ответа [73, 74].

Известно, что *энтеровирусы*, к которым принадлежит *полиовирус*, инициируют развитие выраженного противовирусного ответа, обусловленного врождённой системой INF. Вероятно, именно это является главным фактором иммуногенного механизма PVSRIPO [75]. Кроме того, инфицирование вирусом вызывает целый спектр острых воспалительных реакций, которые ведут к существенной инвазии иммунокомпетентными клетками TME. События, происходящие после инфицирования, напоминают развитие классического ответа на воспаление, вызванное патогеном, и крайне важны в контексте противоопухолевой иммунотерапии [76, 77].

Наиболее эффективный путь введения PVSRIPO для максимальной реализации его влияния на противоопухолевую иммунную систему — внутриопухолевый [76]. Системное введение рекомбинантного *полиовируса*, также как и других онколитических вирусов, приводит к необходимости преодоления вирусом различных препятствий для того, чтобы достигнуть опухоли: гематоэнцефалический барьер, циркулирующие в сыворотке нейтрализующие антитела, система комплемента. Более того, при системном введении довольно трудно обеспечить таргетирование к опухолевым образованиям, их TME и, соответственно, аккумуляцию вируса в целевых структурах в необходимой концентрации [76].

В России в Институте молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН совместно с ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России разработан оригинальный комплексный препарат ЭнтероМикс на основе 4 активных фармацевтических субстанций — вирусов семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*, безопасность и эффективность которого изучена в доклинических исследованиях на животных. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения препарата в КИ.

Клинические испытания и применение лекарственных препаратов на основе онколитических вирусов

К настоящему моменту в мире зарегистрированы всего 4 препарата на основе различных онколитических вирусов, среди которых есть вирусы дикого типа (*Enteroviruses*) и геномодифицированные вирусы (*аденовирус*, *HSV*) [12].

Первый препарат на основе немодифицированного *Picornaviridae* (*ECHO 7*) — *Rigvir* был зарегистрирован в Латвии в 2004 году для лечения меланомы, затем в Грузии, Армении и Узбекистане [57, 78]. Но широкого распространения в последующие годы он не получил из-за недостаточной терапевтической эффективности. Следующим был препарат на основе генно-инженерного *аденовируса* с делецией гена *E1B* — *Oncorine* (H101) [79]. Он был одобрен в Китае в 2005 году для лечения плоскоклеточного рака органов головы-шеи и пищевода. Однако его эффективность тоже невысока, поскольку она, в основном, обусловлена онколизисом, а не активной стимуляцией противовирусного иммунитета [54]. Третьим был генно-инженерный аттенуированный *HSV 1* типа с трансгеном *GM-CSF* (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) — *Talimogene Laherparepvec* (T-VEC, *Imlygic*), который был последовательно одобрен в 2015 г. в США и Европе, затем в Австралии и Израиле для местного лечения нерезектабельной меланомы кожи, подкожных и лимфатических очагов у больных с рецидивирующей меланомой после хирургического удаления первичной опухоли [80–83]. И, наконец, еще один модифицированный *HSV I* типа — *Delytact* (*teserpaturev/G47Δ*) был зарегистрирован в 2021 году в Японии как препарат для лечения опухолей мозга, в частности, глиобластомы [84–86]. У больных с остаточной опухолью или рецидивом глиобластомы на фоне виروиммунотерапии было отмечено увеличение выживаемости и благоприятный профиль токсичности препарата, но эти результаты сугубо предварительные, а регистрация препарата пока временная и имеет условный статус.

Таким образом, к настоящему моменту прочное место в арсенале терапевтических противоопухолевых средств занимает лишь препарат *Talimogene Laherparepvec* (T-VEC, *Imlygic*).

Интересно, однако, отметить, что в геном *HSV-1* препарата *Delytact* не было включено ни одного трансгена. В связи с этим возникает вопрос: необходима ли модификация генома путем трансгенеза для улучшения терапевтического эффекта? Также, поскольку было показано, что *GM-CSF* может стимулировать MDSCs [87], и, соответственно, уменьшать врожденный и адаптивный противоопухолевые ответы в ЗНО

различного генеза при введении вируса с геном этого цитокина, возникает еще один вопрос: целесообразно ли вводить ген *GM-CSF* в геном *HSV-1*, как это сделано для препарата *Talimogene Laherparepvec*?

На эти вопросы и на многие другие, касающиеся рационального дизайна онколитических вирусных препаратов, дозировок, режимов их применения, как в индивидуальном виде, так и в сочетании с другими консервативными методами противоопухолевой терапии, безопасности и эффективности, по-видимому, ответят результаты КИ, количество которых растет в последние годы в геометрической прогрессии, и уже значительно превышает три сотни.

В настоящее время более половины КИ проводится по I фазе, четверть — по II фазе и не более 5% — по III фазе [54]. Конечно, КИ виротерапии как индивидуального метода лечения более важны и интересны, чем сочетанные методы, но, к сожалению, пока ее эффективность оставляет желать лучшего, хотя профиль безопасности у большинства вирусов благоприятный.

В 2019 году были опубликованы данные по лечению препаратом T-VEC: в КИ были включены 436 больных меланомой, рандомизированных в две группы: 1 группа — 295 больных получили лечение T-VEC и 2 группа — 141 больной получили *GM-CSF*. Различия, выявленные при сравнительной статистической обработке данных, весьма разительные: объективный ответ составил 31,5% (1 г) и 6,4% (2 г); полный ответ — 16,9% (1 г) и 0,7% (2 г), 88,5% больных с полным ответом из 1 группы были живы при 5-летней оценке результатов [83].

Результаты других КИ T-VEC у больных меланомой также были обнадеживающими [81, 88]. Более того, онколитическая вироиммунотерапия с использованием энтеровирусов у больных распространенной меланомой также была весьма эффективна. I фаза КИ *вируса Коксаки V937* (CVA21) привела к 12-месячной выживаемости без прогрессирования в 32,9% случаев и к 75,4% общей выживаемости на этот срок наблюдения [89]. I фаза КИ *PVSRIPO* у аналогичных больных привела к похожим результатам [90].

Тот факт, что меланома — одна из наиболее чувствительных к иммунотерапии опухолей, и именно в отношении нее получены неплохие результаты онколитической виротерапии, косвенно свидетельствует об инициации противоопухолевых иммунных процессов при введении вирусов. В обзоре D. Lin и соавт. [54] также отмечено, что более иммуногенные опухоли лучше поддаются лечению, чем ЗНО, не реагирующие на иммунные воздействия.

Несколько КИ посвящено применению онколитических вирусов при лечении больных злокачественными глиомами, среди которых наиболее перспективными лекарственными средствами являются G47Δ и G207 (HSV-1) [86, 91, 92]. Исследование II фазы G47Δ при резидуальной или рецидивирующей глиобластоме показало, что 1-годовая выживаемость больных составила 84,2%, а медиана общей выживаемости — 20,2 мес. после начала лечения. Интересно отметить, что G47Δ и G207 не были модифицированы путём включения экзогенных генов в геном вирусов.

КИ I фазы рекомбинантного непатогенного вируса PVSRIPO, проведённое у 61 больного со злокачественной глиомой IV стадии [93], показало, что при интратуморальном введении и эскалации дозы от 10^8 TCID₅₀ до 10^{10} TCID₅₀ препарат ни в одном из случаев не проявил нейровирулентного потенциала — полиомиелит, менингит и энцефаломиелит не выявлены ни у одного больного.

Препарат вызвал только в одном случае дозолимитирующий токсический эффект: при максимальной дозе 10^{10} TCID₅₀ сразу после удаления катетера было отмечено кровоизлияние, которое после удаления гематомы не привело к серьёзным осложнениям, и больной прожил 57 мес. Сравнение выживаемости больных, пролеченных онколитическим вирусом, и больных из группы исторического контроля показало, что в опытной группе выживаемость вышла на плато к 24 мес., достигнув 21%, и сохранялась на этом уровне до 36 мес., тогда как в группе контроля она составила 14% к 24 мес. и снизилась до 4% к 36 мес.

Помимо уже описанных КИ, к настоящему моменту инициированы многие исследования различных онколитических вирусов для лечения больных солидными новообразованиями, некоторые из которых достигли уже III фазы.

В таблице 1 представлены КИ энтеровирусов, которые проходят в настоящее время [94].

Таблица 1 – Клинические испытания онколитических вирусов семейства Picornaviridae рода Enterovirus

Онколитический вирус	Тип вируса	Фаза испытаний, NCT номер, состояние	Монотерапия/ сочетание	Пути введения в исследованиях
PVSRIPO	<i>Picornavirus</i> <i>Poliovirus</i> <i>Lerapolturev</i>	I	Монотерапия	внутриопухолевое
		NCT01491893 (активное, нет набора больных)		
		NCT03564782 (набор больных)		
		NCT03043391 (активное, нет набора больных)		
		NCT03712358 (II фаза активное, нет набора больных)		
		NCT02986178 (активное, нет набора больных)		
CVA21	<i>Picornavirus</i> <i>Coxsackievirus</i> CAVATAK® Gebasaxturev	NCT04479241 (набор больных)		
			Пембролизумаб	внутриопухолевое
		I/II	Монотерапия/ Комбинация	Внутривенное Внутриопухолевое Внутрипузырное
		NCT04303169 (набор больных)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT04521621 (набор больных)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT04152863 (активное, нет набора больных)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT02824965 (активное, нет набора больных)	–	Внутривенное
		NCT00235482 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT00438009 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT01227551 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT01636882 (завершено)	–	Внутриопухолевое
		NCT02307149 (завершено)	Ипилимумаб	Внутриопухолевое
		NCT02565992 (завершено)	Пембролизумаб	Внутриопухолевое
		NCT02043665 (завершено)	–	Внутривенное
		NCT03408587 (завершено)	Ипилимумаб	Внутривенное
		NCT00636558 (завершено)	–	Внутривенное
		NCT02316171 (завершено)	Митомицин С	Внутрипузырное

Однако к настоящему моменту полученные результаты представлены в научной медицинской литературе только для 5 исследований энтеровирусов: NCT01491893 (PVSRIPO) [94], NCT03712358 (PVSRIPO) [90], NCT01636882 (вирус Коксаки А-21, препарат ранее носил название CAVATAK®, в последних исследованиях — Gebasaxturev) [89], NCT03408587 (coxsackievirus А-21) [95] и NCT02316171 (coxsackievirus А-21) [61].

Все исследования проводились по I фазе и, соответственно, первичной точкой являлась оценка безопасности применения препаратов на основе онколитических вирусов.

Большинство исследователей для всех использованных вирусов, не только семейства *Picornaviridae*, рода *Enteroviridae*, сообщают, что наиболее часто в качестве нежелательных явлений наблюдаются озноб, лихорадка, тошнота, гриппоподобный синдром, слабость и боль в месте инъекции. Отмечают, что в целом профиль безопасности более приемлемый, чем для любых других иммунотерапевтических лекарственных средств.

Таким образом, онколитические энтеровирусы проявляют благоприятный профиль токсичности, как при доклинических исследованиях у животных, так и в клинических испытаниях, проведенных к настоящему времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние два десятилетия онколитические вирусы привлекают пристальное внимание онкологов, поскольку многочисленные доклинические исследования на культивируемых опухолевых клетках показали их высокую цитотоксическую активность, а последующий переход к оценке противоопухолевого действия наиболее активных вирусов на моделях опухолей человека у иммунодефицитных животных подтвердил целесообразность разработки лекарственных средств на основе отобранных вирусов.

К настоящему моменту 4 препарата для онколитической виротерапии зарегистрированы в различных странах, а еще несколько достигли III стадии КИ. Проведенные исследования привели к получению обнадеживающих результатов, поскольку показали эффективность вироиммунотерапии у больных с некоторыми видами злокачественных процессов, не поддающихся традиционным методам лечения, а также благоприятный профиль токсичности разработанных препаратов.

Оценка механизма действия онколитических вирусов дикого типа позволила охарактеризовать несколько главных аспектов, на которых основана

их терапевтическая эффективность. Это прямое цитолитическое действие, обусловленное внутриклеточным размножением вируса; активация противоопухолевого иммунитета организма – реципиента вируса за счет презентации опухолеассоциированных антигенов из разрушенных клеток антиген-презентирующим дендритным клеткам с последующим их созревaniem, презентацией антигенов Т-лимфоцитам и активацией цитотоксических лимфоцитов; модуляция ТМЕ в результате иммуностимуляции и перехода «холодной» опухоли и окружающей ткани в «горячее» состояние. Помимо этого вирусы оказывают антиангиогенное действие, а в опухолевых клетках под влиянием инфицирования вирусом происходит перестройка сигнальных путей и изменяется клеточный метаболизм.

Большим преимуществом вирусов является возможность их генетической модификации, которая позволяет в значительной степени менять их свойства, удаляя гены, ответственные за вирулентность, внедряя гены, кодирующие функционально активные белки, которые в свою очередь способны усилить таргетирование вирусов к опухолевым клеткам, стимулировать иммунные реакции, модифицировать ТМЕ.

Однако, несмотря на очевидный прогресс в вироиммунотерапии, всё-таки остается еще много моментов в их дизайне, разработке и применении, которые пока не вполне удовлетворяют специалистов различных профилей. Они обусловлены, прежде всего, биологией организма человека как реципиента вируса и биологией самих вирусов.

Существуют определённые барьеры, которые значительно снижают эффективность виротерапии. Прежде всего, это недостаточно целенаправленное попадание вируса в опухолевые клетки, эндоцитоз и размножение с последующим распространением в организме. Предсуществующий в организме иммунитет против конкретного вируса и индукция выработки антител к нему в процессе виротерапии, обусловленные индивидуальными свойствами организма пациента, также снижает поражение опухоли. Важную роль играет, конечно, и наличие или отсутствие чувствительности самой опухоли и ее микроокружения к вирусу. Отмечено, что наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается в отношении иммуночувствительных опухолей, что коррелирует с механизмом действия онколитических вирусов.

Очевидно, что эффективность вироиммунотерапии находится в прямой зависимости от баланса, который возникает между противоопухолевым иммунитетом, индуцированным в организме-опухоленосителе при инфицировании вирусом, и противовирусным иммунитетом этого организма,

однако в настоящее время не ясны биологические механизмы, влияющие на этот баланс, а, соответственно, не ясны и пути воздействия для его улучшения.

Поэтому ученые всего мира активно ищут пути повышения эффективности противоопухолевого

действия онколитической виротерапии и разрабатывают все новые и новые препараты, стремясь улучшить их терапевтические свойства, а также испытывают разнообразные схемы сочетанного применения вирусов и других методов консервативной терапии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Соглашения с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2019-1660 от 31.10.2019 о предоставлении из федерального бюджета гранта в форме субсидии на осуществление государственной поддержки создания и развития центра геномных исследований мирового уровня «Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Е.Р. Немцова — разработка концепции, поиск и анализ источников, интерпретация полученных данных, написание финального варианта статьи, окончательное утверждение версии для публикации; Е.А. Плотнокова — поиск и анализ источников, интерпретация полученных данных, написание макета статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* — 2021. — Vol. 71, No. 3. — P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2025. — 275 с. ISBN 978-5-85502-309-1
3. Yi M., Li T., Niu M., Mei Q., Zhao B., Chu Q., Dai Z., Wu K. Exploiting innate immunity for cancer immunotherapy // *Molecular Cancer.* — 2023. — Vol. 22, No. 1. — P. 187–242. DOI: 10.1186/s12943-023-01885-w
4. Chen D.S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer–Immunity Cycle // *Immunity.* — 2013. — Vol. 39, No. 1. — P. 1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
5. Wang W., Liu S., Dai P., Yang N., Wang Y., Giese RA., Merghoub T., Wolchok J., Deng L. Elucidating mechanisms of antitumor immunity mediated by live oncolytic vaccinia and heat-inactivated vaccinia // *J Immuno Ther Cancer.* — 2021. — Vol. 9, No. 9. — P. e002569. DOI: 10.1136/jitc-2021-002569
6. Kamil F., Rowe J.H. How does the tumor microenvironment play a role in hepatobiliary tumors? // *J Gastrointest Oncol.* — 2018. — Vol. 9, No. 1. — P. 180–195. DOI: 10.21037/jgo.201706.09
7. Ylä-Pelto J., Tripathi L., Susi P. Therapeutic use of native and recombinant enteroviruses // *Viruses.* — 2016. — Vol. 8, No. 3. — P. 57–72. DOI: 10.3390/v8030057
8. Bejarano L., Jordão M.J.C., Joyce J.A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment // *Cancer Discov.* — 2021. — Vol. 11, No. 4. — P. 933–959. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808
9. Wang L., Chard Dunmall L.S., Cheng Z., Wang Y. Remodeling the tumor microenvironment by oncolytic viruses: beyond oncolysis of tumor cells for cancer treatment // *J Immunother Cancer.* — 2022. — Vol. 10, No. 5. — P. e004167. DOI: 10.1136/jitc-2021-004167
10. Volovat S.R., Scripcariu D.V., Vasilache I.A., Stolniceanu C.R., Volovat C., Augustin I.G., Volovat C.C., Ostafe M.R., Andreea-Voichița S.G., Bejusca-Vieru T., Lungulescu C.V., Sur D., Boboc D. Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy // *Int J Mol Sci.* 2024. — Vol. 25, No. 2. — P. 1180. DOI: 10.3390/ijms25021180
11. Hemminki O., Dos Santos J.M., Hemminki A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy // *J Hematol Oncol.* — 2020. — Vol. 13, No. 1. — P. 84. DOI: 10.1186/s13045-020-00922-1
12. Rahman M.M., McFadden G. Oncolytic viruses: Newest Frontier for Cancer Immunotherapy // *Cancers.* — 2021. — Vol. 13, No. 21. — P. 5452. DOI: 10.3390/cancers13215452
13. Harrington K., Freeman D.J., Kelly B., Harper J., Soria J.C. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment // *Nat Rev Drug Discov.* — 2019. — Vol. 18, No. 9. — P. 689–706. DOI: 10.1038/s41573-019-0029-0
14. Lawler S.E., Speranza M.C., Cho C.F., Chiocca E.A. Oncolytic viruses in cancer treatment: a Review // *JAMA Oncol.* — 2017. — Vol. 3, No. 6. — P. 841849. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064
15. Zainutdinov S.S., Kochneva G.V., Netesov S.V., Chumakov P.M., Matveeva O.V. Directed evolution as a tool for the selection of oncolytic RNA viruses with desired phenotypes // *Oncolytic Virotherapy.* — 2019. — Vol. 8. — P. 9–26. DOI: 10.2147/OV.S176523. eCollection 2019

16. Engeland C.E., Ungerechts G. Measles virus as an oncolytic immunotherapy // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 544. DOI: 10.3390/cancers13030544
17. Lin L.T., Richardson C.D. The host cell receptors for measles virus and their interaction with the viral hemagglutinin (H) protein // *Viruses*. – 2016. – Vol. 8, No. 9. – P. 250. DOI: 10.3390/v8090250
18. He Y., Mueller S., Chipman P.R., Bator C.M., Peng X., Bowman V.D., Mukhopadhyay S., Wimmer E., Kuhn R.J., Rossmann M.G. Complexes of poliovirus serotypes with their common cellular receptor, CD155 // *J Virol*. – 2003. – Vol. 77, No. 8. – P. 4827–4835. DOI: 10.1128/jvi.77.8.4827-4835.2003
19. Bergelson J.M., Shepley M.P., Chan B.M., Hemler M.E., Finberg R.W. Identification of the integrin VLA-2 as a receptor for echovirus 1 // *Science*. – 1992. – Vol. 255, No. 5052. – P. 1718–1720. DOI: 10.1126/science.1553561
20. Rahman M.M., McFadden G. Oncolytic virotherapy with Myxoma virus // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9, No. 1. – P. 171. DOI: 10.3390/jcm9010171
21. Rahman M.M., McFadden G. Myxoma virus-encoded host range protein M029: a multifunctional antagonist targeting multiple host antiviral and innate immune pathways // *Vaccines*. – 2020. – Vol. 8, No. 2. – P. 244. DOI: 10.3390/vaccines8020244
22. Matveeva O.V., Chumakov P.M. Defects in interferon pathways as potential biomarkers of sensitivity to oncolytic viruses // *Rev Med Virol*. – 2018. – Vol. 28. – P. e2008. DOI: 10.1002/rmv.2008
23. Cai J., Zhu W., Lin Y., Hu J., Liu X., Xu W., Liu Y., Hu C., He S., Gong S., Yan G., Liang J. Loni-damine potentiates the oncolytic efficiency of M1 virus independent of hexokinase 2 but via inhibition of antiviral immunity // *Cancer Cell Int*. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 532. DOI: 10.1186/s12935-020-01598-w
24. Garant K.A., Shmulevitz M., Pan I., Daigle R.M., Ahn D.G., Gujar S.A., Lee P.W.K. Oncolytic reovirus induces intracellular redistribution of RAS to promote apoptosis and progeny virus release // *Oncogene*. – 2016. – Vol. 35, No. 6. – P. 771–782. DOI: 10.1038/ncr.2015.136
25. Pol J.G., Workenhe S.T., Konda P., Gujar S., Kroemer G. Cytokines in oncolytic virotherapy // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2020. – Vol. 56:4–27. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.10.007
26. Borrego-Diaz E., Mathew R., Hawkinson D., Esfandyari T., Liu Z., Lee P.W., Farassati F. Pro-oncogenic cell signaling machinery as a target for oncolytic viruses // *Curr Pharm Biotechnol*. – 2012. – Vol. 13, No. 9. – P. 1742–1749. DOI: 10.2174/138920112800958788
27. Conner J., Braidwood L., Brown S.M. A strategy for systemic delivery of the oncolytic herpes virus HSV1716: redirected tropism by antibody-binding sites incorporated on the virion surface as a glycoprotein D fusion protein // *Gene Ther*. – 2008. – Vol. 15, No. 24. – P. 1579–1592. DOI: 10.1038/gt.2008.121
28. Howells A., Marelli G., Lemoine N.R., Wang Y. Oncolytic viruses – interaction of virus and tumor cells in the battle to eliminate cancer // *Front Oncol*. – 2017. – Vol. 7. – P. 195. DOI: 10.3389/fonc.2017.00195
29. Seegers S.L., Frasier C., Greene S., Nesmelova I.V., Grdzlishvili V.Z. Experimental evolution generates novel oncolytic vesicular stomatitis viruses with improved replication in virus-resistant pancreatic cancer cells // *J Virol*. – 2020. – Vol. 94, No. 3. – P. e01643-19. DOI: 10.1128/JVI.01643-19
30. Uche I.K., Kousoulas K.G., Rider P.J.F. The effect of Herpes Simplex Virus-Type-1 (HSV-1) Oncolytic Immunotherapy on the Tumor Microenvironment // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, No. 7. – P. 1200. DOI: 10.3390/v13071200
31. Boagni D.A., Ravirala D., Zhang S.X. Current strategies in engaging oncolytic viruses with antitumor immunity // *Mol Ther Oncolytics*. – 2021. – Vol. 22. – P. 98–113. DOI: 10.1016/j.omto.2021.05.002
32. Imre G. Cell death signaling in virus infection // *Cell Signal*. – 2020. – Vol. 76. – P. 109772. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109772
33. Rex D.A.B., Prasad T.S.K., Kandasamy R.K. Revisiting Regulated Cell Death Responses in Viral Infections // *Int. J. Mol. Sci*. – 2022. – Vol. 23. – P. 7023. DOI: 10.3390/ijms23137023
34. Ahmed J., Chard L.S., Yuan M., Wang J., Howells A., Li Y., Li H., Zhang Z., Lu S., Gao D., Wang P., Chu Y., Al Yaghchi C., Schwartz J., Alusi G., Lemoine N., Wang Y. A new oncolytic V vaccinia virus augments antitumor immune responses to prevent tumor recurrence and metastasis after surgery // *J Immunother Cancer*. – 2020. – Vol. 8, No. 1. – P. e000415. DOI: 10.1136/jitc-2019-000415
35. Prestwich R.J., Harrington K.J., Pandha H.S., Vile R., Melcher A.A., Errington F. Oncolytic viruses: a novel form of immunotherapy // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2008. – Vol. 8, No. 10. – P. 1581–1588. DOI: 10.1586/14737140.8.10.1581
36. Malka D., Lièvre A., André T., Taïeb J., Ducreux M., Bibeau F. Immune scores in colorectal cancer: where are we? // *Eur J Cancer*. – 2020. – Vol. 140. – P. 105–118. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.024
37. Guo Z.S., Liu Z., Bartlett D.L. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity // *Front Oncol*. – 2014. – Vol. 4. – P. 74. DOI: 10.3389/fonc.2014.00074
38. Laoui D., Keirssse J., Morias Y., Van Overmeire E., Geeraerts X., Elkrim Y., Kiss M., Bolli E., Lahmar Q., Sichien D., Serneels J., Scott C.L., Boon L., De Baetselier P., Mazzone M., Williams M., Van Ginderachter J.A. The tumor microenvironment harbors ontogenically distinct dendritic cell populations with opposing effects on tumor immunity // *Nat Commun*. – 2016. – Vol. 7. – P. 13720. DOI: 10.1038/ncomms13720
39. Nguyen H.M., Guz-Montgomery K., Saha D. Oncolytic virus encoding a master pro-inflammatory cytokine 12 in cancer immunotherapy // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – P. 400. DOI: 10.3390/cells9020400
40. Ghouse S.M., Nguyen H.M., Bommarreddy P.K., Guz-Montgomery K., Saha D. Oncolytic herpes simplex virus encoding IL12 controls triple-negative breast cancer growth and metastasis // *Front Oncol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 384. DOI: 10.3389/fonc.2020.00384
41. Yang M., Giehl E., Feng C., Feist M., Chen H., Dai E., Liu Z., Ma C., Ravindranathan R., Bartlett D.L., Lu B., Guo Z.S. IL-36γ-armed oncolytic virus exerts superior efficacy through induction of potent adaptive antitumor immunity // *Cancer Immunol Immunother*. – 2021. – Vol. 70, No. 9. – P. 2467–2481. DOI: 10.1007/s00262-021-02860-4
42. Jayasingam S.D., Citartan M., Thang T.H., Mat Zin A.A., Ang K.C., Ch'ng E.S. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes

- in human cancer tissue: Technicalities and challenges in routine clinical practice // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1512. DOI: 10.3389/fonc.2019.01512
43. Kumar V., Giacomantonio M.A., Gujar S. Role of myeloid cells in oncolytic reovirus-based cancer therapy // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, No. 4. – P. 654. DOI: 10.3390/v13040654
 44. Kwan A., Winder N., Atkinson E., Al-Janabi H., Allen R.J., Hughes R., Moamin M., Louie R., Evans D., Hutchinson M., Capper D., Cox K., Handley J., Wilshaw A., Kim T., Tazzyman S.J., Srivastava S., Ottewell P., Vadakekolathu J., Pockley G., Lewis C.E., Brown J.E., Danson S.J., Conner J., Muthana M. Macrophages mediate the antitumor effects of the oncolytic virus HSV1716 in mammary tumors // *Mol Cancer Ther.* – 2021. – Vol. 20, No. 3. – P. 589–601. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0748
 45. El-Sherbiny Y.M., Holmes T.D., Wetherill L.F., Black E.V., Wilson E.B., Phillips S.L., Scott G.B., Adair R.A., Dave R., Scott K.J., Morgan R.S., Coffey M., Toogood G.J., Melcher A.A., Cook G.P. Controlled infection with a therapeutic virus defines the activation kinetics of human natural killer cells *in vivo* // *Clin Exp Immunol.* – 2015. – Vol. 180, No. 1. – P. 98–107. DOI: 10.1111/cei.12562
 46. Chouljenko D.V., Ding J., Lee I.F., Murad Y.M., Bu X., Liu G., Delwar Z., Sun Y., Yu S., Samudio I., Zhao R., Jia W.G. Induction of durable antitumor response by a novel oncolytic herpesvirus expressing multiple immunomodulatory transgenes // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8, No. 11. – P. 484. DOI: 10.3390/biomedicines8110484
 47. Li K., Shi H., Zhang B., Ou X., Ma Q., Chen Y., Shu P., Li D., Wang Y. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, No. 1. – P. 362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9
 48. Katayama Y., Tachibana M., Kurisu N., Oya Y., Terasawa Y., Goda H., Kobiyama K., Ishii K.J., Akira S., Mizuguchi H., Sakurai F. Oncolytic reovirus inhibits immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells in a TLR3-dependent manner // *J Immunol.* – 2018. – Vol. 200, No. 8. – P. 2987–2999. DOI: 10.4049/jimmunol.1700435
 49. Nguyen T.T., Shin D.H., Sohoni S., Singh S.K., Rivera-Molina Y., Jiang H., Fan X., Gumin J., Lang F.F., Alvarez-Breckenridge C., Godoy-Vitorino F., Zhu L., Zheng W.J., Zhai L., Ladomersky E., Lauing K.L., Alonso M.M., Wainwright D.A., Gomez-Manzano C., Fueyo J. Reshaping the tumor microenvironment with oncolytic viruses, positive regulation of the immune synapse, and blockade of the immunosuppressive oncometabolic circuitry // *J Immunother Cancer.* – 2022. – Vol. 10, No. 7. – P. e004935. DOI: 10.1136/jitc-2022-004935
 50. Ferguson M.S., Lemoine N.R., Wang Y. Systemic delivery of oncolytic viruses: hopes and hurdles // *Adv Virol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 805629. DOI: 10.1155/2012/805629
 51. Chen L., Zuo M., Zhou Q., Wang Y. Oncolytic virotherapy in cancer treatment: challenges and optimization prospects // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1308890. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1308890
 52. Kurokawa C., Iankov I.D., Anderson S.K., Aderca I., Leontovich A.A., Maurer M.J., Oberg A.L., Schroeder M.A., Giannini C., Greiner S.M., Becker M.A., Thompson E.A., Haluska P., Jentoft M.E., Parney I.F., Weroha S.J., Jen J., Sarkaria J.N., Galanis E. Constitutive interferon pathway activation in tumors as an efficacy determinant following oncolytic virotherapy // *J Natl Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110, No. 10. – P. 1123–1132. DOI: 10.1093/jnci/djy033
 53. Ebrahimi S., Ghorbani E., Khazaei M., Avan A., Ryzhikov M., Azadmanesh K., Hassanian S.M. Interferon-mediated tumor resistance to oncolytic virotherapy // *J Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 118. – P. 1994–1999. DOI: 10.1002/jcb.25917
 54. Lin D., Shen Y., Liang T.L. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions // *Signal Transduction and Targeted Therapy.* – 2023. – Vol. 8, No. 1. – P. 156. DOI: 10.1038/s41392-023-01407-6
 55. Meyers D.E., Wang A.A., Thirukkumaran C.M., Morris D.G. Current immunotherapeutic strategies to enhance oncolytic virotherapy // *Front Oncol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 114. DOI: 10.3389/fonc.2017.00114
 56. Rasa A., Alberts P. Oncolytic virus preclinical toxicology studies // *J Appl Toxicol.* – 2023. – Vol. 43, No. 5. – P. 620–648. DOI: 10.1002/jat.4408
 57. Alberts P., Tilgase A., Rasa A., Bandere K., Venskus D. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rignvir® story. *Eur J Pharmacol.* 2018. – Vol. 837. – P. 117–226. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.042
 58. Tilgase A., Patetko L., Bläke I., Ramata-Stunda A., Boroduškis M., Alberts P. Effect of the oncolytic ECHO-7 virus Rignvir® on the viability of cell lines of human origin *in vitro* // *J Cancer.* – 2018. – Vol. 9, No. 6. – P. 1033–1049. DOI: 10.7150/jca.23242
 59. Tilgase A., Grīne L., Bläke I., Boroduškis M., Rasa A., Alberts P. Effect of oncolytic ECHO-7 virus strain Rignvir on uveal melanoma cell lines // *BMC research Notes.* – 2020. – Vol. 13, No. 1. – P. 222–222. DOI: 10.1186/s13104-020-05068-4
 60. Piwoni K., Jaekel G., Rasa A., Alberts P. 4-Week repeated dose rat GLP toxicity study of oncolytic ECHO-7 virus Rignvir administered intramuscularly with a 4-week recovery period // *Toxicol Rep.* – 2021. – Vol. 8. – P. 230–238. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.01.009
 61. Annels N.E., Mansfield D., Arif M., Ballesteros-Merino C., Simpson G.R., Denyer M., Sandhu S.S., Melcher A.A., Harrington K.J., Davies B., Au G., Grose M., Bagwan I., Fox B., Vile R., Mostafid H., Shafren D., Pandha H.S. Phase I trial of an ICAM-1-targeted immunotherapeutic-coxsackievirus A21 (CVA21) as an oncolytic agent against non-muscle-invasive bladder cancer // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25, No. 19. – P. 5818–5831. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4022
 62. Hamid O., Ismail R., Puzanov I. Intratumoral immunotherapy-update 2019 // *The Oncologist.* – 2020. – Vol. 25, No. 3. – P. e423–e438. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0438
 63. Au G.G., Lindberg A.M., Barry R.D., Shafren D.R. Oncolysis of vascular malignant human melanoma tumors by Coxsackievirus A21 // *Int J Oncol.* – 2005. – Vol. 26, No. 6. – P. 1471–1476. DOI: 10.3892/ijo.26.6.1471
 64. Skelding K.A., Barry R.D., Shafren D.R. Systemic targeting of metastatic human breast tumor xenografts by Coxsackievirus A21. *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2009. – Vol. 113, No. 1. – P. 21–30. DOI: 10.1007/s10549-008-9899-2
 65. Bradley S., Jakes A.D., Harrington K., Pandha H., Melcher A., Errington-Mais F. Application of coxsackievirus A21 in oncology // *Oncolytic Virotherapy.* – 2014. – Vol. 3. – P. 47–55. DOI: 10.2147/OV.S56322
 66. Dighe O.R., Korde P., Bisen Y.T., Iratwar S., Kesharwani A.,

- Vardhan S., Singh A. Emerging recombinant oncolytic poliovirus therapies against malignant glioma: A Review // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, No. 1. – P. e34028. DOI: 10.7759/cureus.34028
67. Gromeier M., Nair S.K. Recombinant poliovirus for cancer immunotherapy // *Annu Rev Med*. – 2018. – Vol. 69. – P. 289–299. DOI: 10.1146/annurev-med-050715-104655
 68. Georgescu MM., Balanant J., Macadam A., Otelea D., Combiescu M., Combiescu AA., Crainic R., Delpeyroux F. Evolution of the Sabin type I poliovirus in humans: characterization of strains isolated from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis // *J Virol*. – 1997. – Vol. 71, No. 10. – P. 7758–7768. DOI: 10.1128/JVI.71.10.7758-7768.1997
 69. Gromeier M., Alexander L., Wimmer E. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1996. – Vol. 93, No. 6. – P. 2370–2375. DOI: 10.1073/pnas.93.6.2370
 70. Dobrikova E.Y., Goetz C., Walters R.W., Lawson S.K., Peggins J.O., Muszynski K., Ruppel S., Poole K., Giardina S.L., Vela E.M., Estep J.E., Gromeier M. Attenuation of neurovirulence, biodistribution, and shedding of poliovirus:rhinovirus chimera after intrathalamic inoculation in *Macaca fascicularis* // *J Virol*. – 2012. – Vol. 86, No. 5. – P. 2750–2759. DOI: 10.1128/JVI.06427-11
 71. Chandramohan V., Bryant J.D., Piao H., Keir S.T., Lipp E.S., Lefavre M., Perkinson K., Bigner D.D., Gromeier M., McLendon RE. Validation and immunohistochemistry assay for detection of CD155, the poliovirus receptor in malignant gliomas // *Arch Pathol Lab Med*. – 2017. – Vol. 141, No. 12. – P. 1697–1704. DOI: 10.5858/arpa.2016-0580-OA
 72. Paolini R., Molfetta R. CD155 and Its Receptors as Targets for Cancer Therapy // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, No. 16. – P. 12958. DOI: 10.3390/ijms241612958
 73. Blake S.J., Stannard K., Liu J., Allen S., Yong M.C., Mittal D., Aguilera A.R., Miles J.J., Lutzky V.P., de Andrade L.F., Martinet L., Colonna M., Takeda K., Kühnel F., Gurlevik E., Bernhardt G., Teng M.W., Smyth M.J. Suppression of metastases using a new lymphocyte checkpoint target for cancer immunotherapy // *Cancer Discov*. – 2016. – Vol. 6, No. 4. – P. 446–459. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0944
 74. Dougall W.C., Kurtulus S., Smyth M.J., Anderson A.C. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy // *Immunol Rev*. – 2017. – Vol. 276, No. 1. – P. 112–120. DOI: 10.1111/imr.12518
 75. Brown M.C., Gromeier M. Cytotoxic and immunogenic mechanisms of recombinant oncolytic poliovirus // *Curr Opin Viro*. – 2015. – Vol. 13. – P. 81–85. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.05.007
 76. Holl E.K., Brown M.C., Boczkowski D., McNamara M.A., George D.J., Bigner D.D., Gromeier M., Nair S.K. Recombinant oncolytic poliovirus, PVSRIPO, has potent cytotoxic and innate inflammatory effects, mediating therapy in human breast and prostate cancer xenograft models // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, No. 48. – P. 79828–79841. DOI: 10.18632/oncotarget.12975
 77. Varela M.L., Comba A., Faisal S.M., Argento A., Franson A., Barissi M.N., Sachdev S., Castro M.G., Lowenstein P.R. Gene therapy for high grade glioma: The clinical experience // *Expert Opin Biol Ther*. – 2023. – Vol. 23, No. 2. – P. 145–161. DOI: 10.1080/14712598.2022.2157718
 78. Čěma I., Kleina R., Doniņa S., Isajevs S., Zablocka T., Rasa A., Alberts P. Stage IIA Skin Melanoma Treatment With ECHO-7 Oncolytic Virus Rigvir // *Perm J*. – 2022. – Vol. 26, No. 3. – P. 139–144. DOI: 10.7812/TPP/21.232
 79. Wei D., Xu J., Liu X.Y., Chen Z.N., Bian H. Fighting cancer with viruses: oncolytic virus therapy in China // *Hum Gene Ther*. – 2018. – Vol. 29, No. 2. – P. 151–159. DOI: 10.1089/hum.2017.212
 80. Raman S.S., Hecht J.R., Chan E. Talimogene laherparepvec: Review of its mechanism of action and clinical efficacy and safety // *Immunotherapy*. – 2019. – Vol. 11, No. 8. – P. 705–723. DOI: 10.2217/imt-2019-0033
 81. Malvey J., Samoylenko I., Schadendorf D., Gutzmer R., Grob J.J., Sacco J.J. Talimogene laherparepvec upregulates immune-cell populations in non-injected lesions: findings from a phase II, multicenter, open-label study in patients with stage IIIB-IVM1c melanoma // *J Immunother Cancer*. – 2021. – Vol. 9, No. 3. – P. e001621. DOI: 10.1136/jitc-2020-001621
 82. Andtbacka R.H.I., Amatruda T., Nemunaitis J., Zager J.S., Walker J., Chesney J.A., Liu K., Hsu C.P., Pickett C.A., Mehnert J.M. Biodistribution, shedding, and transmissibility of the oncolytic virus talimogene laherparepvec in patients with melanoma // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 47. – P. 89–97. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.066
 83. Andtbacka R.H.I., Collichio F., Harrington K.J., Middleton M.R., Downey G., Öhring K., Kaufman L. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of Talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma // *J Immunother Cancer*. – 2019. – Vol. 7, No. 1. – P. 145. DOI: 10.1186/s40425-019-0623-z
 84. Sugawara K., Iwai M., Ito H., Tanaka M., Seto Y., Todo T. Oncolytic herpes virus G47Δ works synergistically with CTLA-4 inhibition via dynamic intratumoral immune modulation // *Mol Ther Oncolytics*. – 2021. – Vol. 22. – P. 129–142. DOI: 10.1016/j.omto.2021.05.004
 85. Todo T., Ino Y., Ohtsu H., Shibahara J., Tanaka M. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47Δ in patients with progressive glioblastoma // *Nat Commun*. – 2022. – Vol. 13, No. 1. – P. 4119. DOI: 10.1038/s41467-022-31262-y
 86. Todo T., Ito H., Ino Y., Ohtsu H., Ota Y., Shibahara J., Tanaka M. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial // *Nat Med*. – 2022. – Vol. 28, No. 8. – P. 1630–1639. DOI: 10.1038/s41591-022-01897-x
 87. Tamadaho R.S.E., Hoerauf A., Layland L.E. Immunomodulatory effects of myeloid-derived suppressor cells in diseases: role in cancer and infections // *Immunobiology*. – 2018. – Vol. 223, No. 4–5. – P. 432–442. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.07.001
 88. Yamazaki N., Isei T., Kiyohara Y., Koga H., Kojima T., Takenouchi T., Yokota K., Namikawa K., Yi M., Keegan A., Fukushima S. A phase I study of the safety and efficacy of talimogene laherparepvec in Japanese patients with advanced melanoma // *Cancer Sci*. – 2022. – Vol. 113, No. 8. – P. 2798–2806. DOI: 10.1111/cas.15450
 89. Andtbacka R.H.I., Curti B., Daniels G.A., Hallmeyer S., Whitman E.D., Lutzky J., Spitler L.E., Zhou K., Bommareddy P.K., Grose M., Wang M., Wu C.,

- Kaufman H.L. Clinical responses of oncolytic coxsackievirus A21(V937) in patients with unresectable melanoma // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39, No. 34. – P. 3829–3838. DOI: 10.1200/JCO.20.03246
90. Beasley G.M., Nair S.K., Farrow N.E., Landa K., Selim M., Wiggs C.A., Jung S.H., Bigner D.D., True Kelly A., Gromeier M., Salama A.K. Phase I trial of intratumoral PVSRIPO in patients with unresectable, treatment-refractory melanoma // *J Immunother Cancer.* – 2021. – Vol. 9, No. 4. – P. e002203. DOI: 10.1136/jitc-2020-002203
 91. Fares J., Ahmed AU., Ulasov I.V., Sonabend A.M., Miska J., Lee-Chang C., Balyasnikova I.V., Chandler J.P., Portnow J., Tate M.C., Kumthekar P., Lukas R.V., Grimm S.A., Adams A.K., Hébert C.D., Strong T.V., Amidei C., Arrieta V.A., Zannikou M., Horbinski C., Zhang H., Burdett K.B., Curiel D.T., Sachdev S., Aboody K.S., Stupp R., Lesniak M.S. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase I, dose-escalation trial // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22, No. 8. – P. 1103–1114. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00245-X
 92. Friedman G.K., Johnston J.M., Bag A.K., Bernstock J.D., Li R., Aban I., Kachurak K., Nan L., Kang K.D., Totsch S., Schlappi C., Martin AM., Pastakia D., McNall-Knapp R., Farouk Sait S., Khakoo Y., Karajannis M.A., Woodling K., Palmer J.D., Osorio D.S., Leonard J., Abdelbaki M.S., Madan-Swain A., Atkinson T.P., Whitley R.J., Fiveash J.B., Markert J.M., Gillespie G.Y. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, No. 17. – P. 1613–1622. DOI: 10.1056/NEJMoa2024947
 93. Desjardins A., Gromeier M., Herndon J.E. 2nd, Beaubier N., Bolognesi D.P., Friedman A.H., Friedman H.S., McSherry F., Muscat A.M., Nair S., Peters K.B., Randazzo D., Sampson J.H., Vlahovic G., Harrison W.T., McLendon R.E., Ashley D., Bigner D.D. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, No. 2. – P. 150–161. DOI: 10.1056/NEJMoa1716435
 94. Lauer U.M., Beil J. Oncolytic viruses: challenges and considerations in an evolving clinical landscape // *Future Oncology.* – 2022. – Vol. 18, No. 24. – P. 2713–2732. DOI: 10.2217/fon-2022-0440
 95. Lutzky J., Sullivan R., Cohen J.V., Ren Y., Li A., Haq R. Phase 1b study of intravenous coxsackievirus A21(V937) and ipilimumab for patients with metastatic uveal melanoma // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 149, No. 9. – P. 6059–6066. DOI: 10.1007/s00432-022-04510-3
 96. Olivet M.M., Brown M.C., Reitman Z.J., Ashley D.M., Grant G.A., Yang Y., Markert J.M. Clinical Applications of Immunotherapy for Recurrent Glioblastoma in Adults // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15, No. 15. – P. 3901. DOI: 10.3390/cancers15153901

АВТОРЫ

Немцова Елена Романовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3579-1733. E-mail: nemtz@yandex.ru

Плотникова Екатерина Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6898-2931. E-mail: plotnikovaekaterina62@gmail.com