

Создание непатогенного высокоонкоселективного штамма на базе вакцинного штамма полиовируса 3 типа для терапии злокачественных глиобластом

Научный руководитель – Липатова Анастасия Валерьевна

Вольская М.А.¹, Ковалев В.М.², Shakiba Y.³

1 - Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия, *E-mail: volskaia.mariia@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: kvm-kovalev@yandex.ru*; 3 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, *E-mail: yasi.shakiba@phystech.edu*

Мультиформная глиобластома является наиболее распространенной и злокачественной формой новообразований мозга. Именно поэтому необходима разработка новых стратегий лечения данного заболевания [2]. На текущий момент FDA одобрен единственный штамм для виротерапии рака [5]. Однако, терапия онколитическими вирусами, изначально разработанная для лечения интрапаренхимальных солидных опухолей, является перспективной и в отношении глиобластомы. Вакцинные штаммы полиовирусов обладают рядом свойств, таких как естественная способность проникать в субарахноидальное пространство и уничтожать в нем клетки, экспрессирующие CD155, что позволяет отнести их к потенциально эффективным в отношении злокачественных заболеваний ЦНС [3].

Для преодоления естественной нейрпатогенности был создан модифицированный вакцинный штамм полиовируса 1 типа (Сэбин), в котором внутренний сайт посадки рибосомы (IRES) заменен на IRES риновируса человека 2 типа. Благодаря данной модификации вирус потерял способность вызывать заболевание у лабораторных животных, при этом сохранив цитопатогенность в отношении CD155+ клеток, в частности злокачественных клеток глиобластомы [4]. Этот штамм (PVS-RIPO) находится на завершающей стадии клинических испытаний.

Нами был разработан рекомбинантный штамм на основе вакцинного штамма полиовируса 3 типа, IRES которого был заменен на IRES непатогенного штамма живой энтеровирусной вакцины ЖЭВ14 [1], для которого была показана высокая специфическая цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. Исследование тропизма и онколитических свойств показало, что данный вирус способен эффективно заражать и лизировать клетки культур глиобластом (модельных линий DBTRG, U251-MG, а также многих первичных линий), при этом не продемонстрировал цитотоксичности в отношении клеток культур эмбриональных фибробластов человека и эмбриональных астроцитов. Полученные результаты свидетельствуют об изменении тропизма полученного рекомбинантного вируса при сохранении его активности в отношении глиобластом.

Источники и литература

- 1) Сосновцева А.О., Липатова А.В., Желтухин А.О. Противоопухолевая активность онколитического штамма ЖЭВ14 in vivo на модели подкожных ксенографтов клеток рака предстательной железы в иммунодефицитных мышах // Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XIV междунар. науч.-практ. конф. М., 2018. С. 13-17.
- 2) Arita N., Taneda M., Hayakawa T. Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome // Acta neurochirurgica. – 1994. – Т. 126. – №. 2. – С. 84-92.

- 3) Goetz C. et al. Oncolytic poliovirus against malignant glioma //Future virology. – 2011. – Т. 6. – №. 9. – С. 1045-1058.
- 4) Ochiai H. et al. Targeted therapy for glioblastoma multiforme neoplastic meningitis with intrathecal delivery of an oncolytic recombinant poliovirus //Clinical cancer research. – 2006. – Т. 12. – №. 4. – С. 1349-1354.
- 5) Pol J, Kroemer G, Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy //Oncoimmunology. – 2015. – Т. 5. – №1