

Белозор К.Д., Комяк Я.В.
**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ
В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Научный руководитель: ст. преп. Сахно И.П.

Кафедра биологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Многие способы лечения онкологических заболеваний сопровождаются повреждением нормальных тканей и образованием токсинов. Альтернативным методом лечения онкологических заболеваний является векторная терапия.

Векторы для генной и литической терапии некоторых онкологических заболеваний часто изготавливаются на основе аденовируса, так как он имеет хорошо изученный и стабильный геном, низкую патогенность, способность поражать широкий спектр клеток и организмов.

При изготовлении вектора вырезаются участки генома вируса, кодирующие белки, необходимые для репликации его ДНК в клетках: E1 (белки литического цикла), E2 (репликации), E3 (защиты от Т-клеток и цитокинов), E4 (регулирующие транскрипцию, трансляцию и посттрансляционные модификации вирусных белков). Существует три поколения аденовирусных векторов (Ad-векторов), имеющих различную емкость (до 35 тыс. п. н.) с различным набором делеций. Для размножения вирусных частиц с делециями используются хелперные клеточные линии (HEK293) или вирусы-хелперы, продуцирующие недостающие белки вируса.

Репликационно-дефектные (RD) Ad-5 векторы были впервые применены в 1990х годах. В 2003 году в Китае исследования подтвердили эффективность RD-вектора Gendicine для лечения рака головы и шеи. В 2005 году были одобрены репликационно-компетентные (RC) векторы, реплицирующиеся только в опухолевых клетках (ONYX-015 и Oncorie), избирательное действие которых основано на отсутствии в злокачественных клетках белка p53.

Существуют аденовирусные векторы, в которые встроен апоптоз-индуцирующий лиганд TRAIL и гены ферментов, превращающих нетоксичные для клеток опухоли вещества в антиметаболиты.

Клинические исследования подтвердили эффективность Теломелизина (OVP-301) против рака пищевода и гепатоцеллюлярной карциномы. Данный вектор имеет делецию участков E1A и E1B и трансген hTERT, который ингибирует репарацию ДНК. С 2018 года для лечения опухолей поздних стадий различной локализации применяется вектор Surv.m-CRA. Эти вирусные частицы нацеливаются на опухоли, содержащие специфические вещества (m-CRA), например сурвивин (BIRC5) – белок, ингибирующий апоптоз раковых клеток.

Токсическое действие Ad-векторов в живом организме обусловлено механизмами клеточного и гуморального иммунитета. При активации врождённого иммунитета элементы системы комплемента связываются с капсидом вируса напрямую, тогда как толл-подобные рецепторы (TLR) распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) Ad-вирусов. Результатом врождённой реакции на Ad-векторы являются тромбоцитопения и активный синтез цитокинов. В уже инфицированных клетках продуцируемые вирусные белки распознаются и элиминируются Т-киллерами.

Для предотвращения раннего иммунного ответа существует несколько способов «защиты» капсида: ПЭГилирование (ковалентное присоединение фрагментов полиэтиленгликоля к белкам капсида), покрытие Ad-векторов ПЭГ-поли-L-лизином и N(2-гидроксипропил)-метакриламидом, комплексы Ad-векторов с малыми однослойными везикулами (SUV) и использование липидных оболочек DOTAP:CHOL и DOPE:CHEMS.

В настоящее время использование Ad-векторов в терапии активно изучается, о чём свидетельствуют многочисленные исследования.