

Обзор

Потенциал использования онколитических вирусов при раке молочной железы: исторические аспекты и будущие перспективы (обзор литературы)

Д.А.Морозов^{1,2}, И.В.Колядина^{✉1,2}, И.В.Поддубная^{1,2}, П.М.Чумаков³, Г.В.Ильинская³, В.Ю.Бохян², М.И.Сопова⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта» РАН. 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉irinakolyadina@yandex.ru

Аннотация

Вирусный онколизис, подход к терапии онкологических заболеваний, возникший в XX в. и основанный на естественной способности вирусов убивать (лизировать) клетки, в которых он размножается, свое развитие получил в последние годы благодаря выявлению вирусов или их инженерных вариантов с избирательной опухолевой репликацией. За последние десятилетия описан ряд специфических взаимодействий онколитических вирусов – ОВ (как РНК-, так и ДНК-содержащих) с клетками злокачественных опухолей, выявлены отдельные вирусы-кандидаты и лизируемые ими типы опухолей. Терапевтическая эффективность ОВ достигается за счет комбинации селективного уничтожения опухолевых клеток посредством прямого цитотоксического эффекта и активации противоопухолевого иммунитета; кроме того, ОВ могут влиять на алтернативные сигнальные пути с последующей блокадой апоптоза опухолевой клетки, что дает вирусу больше времени для завершения своего жизненного цикла. Ряд ОВ показали многообещающую терапевтическую эффективность в доклинических исследованиях при раке молочной железы; так, вирус простого герпеса обладает высокой селективностью к репликации в опухолевых клетках, что способствует гибели и образованию инфильтрации CD8+ и CD4+ Т-клеток вокруг опухолевых островков. Обнаружена способность реовирусов усиливать экспрессию в клетках белка PD-L1, а вирус кори, вооруженный геном проапоптоза BNiP3, более активен в клеточных линиях тройного негативного рака молочной железы. Улучшенные вирусы с точки зрения эффективности и селективности воздействия на опухоль, а также оптимизированные комбинации с другими «стандартными» видами системной терапии представляются весьма перспективными, особенно у больных с развившейся лекарственной резистентностью.

Ключевые слова: рак молочной железы, резистентность к лекарственной терапии, онколитические вирусы, механизмы онколизиса ДНК- и РНК-содержащих вирусов, тройной негативный рак.

Для цитирования: Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В. и др. Потенциал использования онколитических вирусов при раке молочной железы: исторические аспекты и будущие перспективы (обзор литературы). Современная Онкология. 2019; 21 (1): 31–35. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190299

Review

The potential use of oncolytic viruses in breast cancer: historical aspects and future prospects (literature review)

Dmitriy A. Morozov^{1,2}, Irina V. Kolyadina^{✉1,2}, Irina V. Poddubnaya^{1,2}, Petr M. Chumakov³, Galina V. Ilinskaya³, Vagan Yu. Bokhian², Margarita I. Sopova⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2/1, Barrikadnaia st., Moscow, 125993, Russian Federation;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 23, Kashirskoe h., Moscow, 115478, Russian Federation;

³V.A.Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences. 32, Vavilova st., Moscow, 119991, Russian Federation;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8, bld. 2, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation

✉irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

Viral oncolysis, an approach to cancer therapy that emerged in the XX century and based on the natural ability of viruses to kill (lyse) cells in which it multiplies, has been developed in recent years by identifying viruses or their engineering variants with selective tumor

replication. Over the past decades, a number of specific interactions of oncolytic viruses (both RNA and DNA-containing) with malignant tumor cells have been described, individual candidate viruses and the types of tumors that they target have been detected. The therapeutic efficacy of oncolytic viruses is achieved through a combination of selective destruction of tumor cells through a direct cytotoxic effect and activation of antitumor immunity; In addition, oncolytic viruses can affect aberrant signaling pathways followed by blockade of tumor cell apoptosis, which gives the virus more time to complete its life cycle. A number of oncolytic viruses have shown promising therapeutic efficacy in preclinical studies in breast cancer; thus, the herpes simplex virus has a high selectivity for replication in tumor cells, which contributes to the death and the formation of infiltration of CD8+ and CD4+ T cells around tumor islands. The ability of reoviruses to enhance the expression of PD-L1 protein in cells was found, and the measles virus armed with the BNiP3 proapoptosis gene is more active in the cell lines of triple negative breast cancer. Improved viruses, from the point of view of the effectiveness and selectivity of effects on the tumor, as well as optimized combinations with other "standard" types of systemic therapy, are very promising, especially in patients with developed drug resistance.

Key words: breast cancer, resistance to systemic therapy, oncolytic viruses, oncolysis mechanisms of DNA and RNA viruses, triple negative cancer.

For citation: Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. et al. The potential use of oncolytic viruses in breast cancer: historical aspects and future prospects (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 31–35. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190299

Вирусный онколизис – это относительно новый подход к терапии онкологических заболеваний, основанный на естественной способности вирусов убивать (лизировать) клетки, в которых он размножается [1]. Предположения об использовании вирусов для лечения злокачественных новообразований возникли в начале XX в., а в 1960-х годах впервые была показана возможность такой терапии для рака шейки матки при помощи аденовирусов [1]. На протяжении всего XX в. сообщалось о тематических исследованиях и небольших испытаниях разных вирусов в терапии рака. Эти исследования, проведенные с небольшим числом пациентов, использовали дикий тип вирусов и их грубую подготовку, и лишь в 1990-х годах началась работа по созданию генномодифицированных вирусов для усиления их онколитического потенциала [2]. Исследования онколитических вирусов (ОВ) в России были начаты профессором М.К.Ворошиловой в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН в 1960–1970-х годах, и тогда же началось первое применение непатогенных штаммов энтеровирусов в онкотерапии [3].

В 1991 г. R.Martuza и соавт. показали возможность онколитической терапии глиобластомы модифицированным вирусом простого герпеса 1-го типа (HSV1) [4]. Это исследование повлекло за собой активное развитие данного направления; была проведена работа по выявлению вирусов или их инженерных вариантов с избирательной опухолевой репликацией. В 2015 г. *Talimogene laherparepvec* стал первым ОВ, получившим одобрение FDA (англ. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в США. За последние 20 лет количество работ по изучению онколитической виротерапии выросло экспоненциально, так же, как и продвижение молекулярной биологии, вирусологии, иммунологии и, в частности, геномной инженерии [5]. За последние десятилетия описан ряд схем специфических взаимодействий ОВ (как РНК-, так и ДНК-содержащих) с клетками злокачественных опухолей, выявлены отдельные вирусы-кандидаты и лизируемые ими типы опухолей [1].

Механизмы противоопухолевой активности ОВ

Механизмы противоопухолевой активности ОВ до конца не изучены. Большинство ОВ непосредственно убивают опухолевые клетки хозяина. На противоопухолевую активность влияют эффективность распознавания вирусами рецепторов клеток, собственно репликации вируса и элементы противовирусного ответа клетки-хозяина. Онколитический потенциал вирусов также зависит не только от типа вируса и дозы, но и от естественного и индуцированного вирусного тропизма и восприимчивости опухолевой клетки к разным формам гибели клеток (апоптоз, некроз, пироптоз и аутофагия) [5].

В нормальных клетках разные сигнальные пути действуют для обнаружения и очистки патогенных вирусных частиц. Эти пути могут стимулироваться локальным высвобождением интерферона (ИФН) или через внутриклеточные Toll-подобные рецепторы (TLR), которые активируются вирусными элементами. TLR представляют собой рецепто-

ры распознавания клеточной поверхности и внутриклеточного паттерна, которые активируются в ответ на повторяющиеся последовательности, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМП), которые являются общими для патогенных бактерий и вирусов. РАМП могут включать элементы вирусных капсидов, ДНК, РНК и продукты вирусного белка. Передача сигналов TLR активирует противовирусные ответы клетки-хозяина и системный врожденный иммунитет [6]. Было идентифицировано несколько нижестоящих факторов клетки-хозяина, вовлеченных в клиренс ОВ, включая ФНО-ассоциированный фактор-3 (TRAF3), ИФН-связанный фактор-3 (IRF3), IRF7 и ген 1, индуцируемый ретиноевой кислотой (RIG-I). Эти факторы активируют путь JAK-STAT (Janus-киназа-сигнальный преобразователь и активатор транскрипции), который координирует антивирусный механизм в инфицированных клетках. Противовирусный механизм усиливает локальное высвобождение ИФН, которое активирует активность PKR. PKR представляет собой внутриклеточную протеинкиназу, которая распознает двухцепочечную РНК и другие вирусные элементы [6, 7]. При активации вирусными элементами PKR прекращает синтез клеточного белка и способствует быстрой гибели клеток и вирусному клиренсу. Потеря передачи сигналов ИФН способствует росту опухоли и уклонению от иммунитета. В дополнение к своим мощным противовирусным свойствам ИФН также являются эффективными супрессорами роста и трансформации. В нормальных клетках дисфункциональная передача сигналов ИФН увеличивает вероятность образования спонтанных и химически индуцированных опухолей. При этом потеря передачи сигналов ИФН в опухолевых клетках позволяет им приобретать пролиферативные возможности и увеличивать свои способности к выживанию, однако теряя способность синтезировать ИФН, реагировать на его антипролиферативное и антиангиогенное действие, подвергаться апоптозу, одновременно способствуя уклонению от врожденных иммунных реакций. Неудивительно, что компоненты сигнального пути ИФН, такие как ИФН- α , ИФН-рецептор α_1 (INFRA1), IRF1, IRF7, RIG-I, STAT1 и JAK2, часто изменены посредством генетического механизма во время онкогенеза [7].

Различные вирусы могут также манипулировать разными aberrantными сигнальными факторами в опухолевых клетках, чтобы блокировать апоптоз, что дает вирусу больше времени для завершения своего жизненного цикла. После репликации большинство ОВ вызывают гибель клеток, что может напрямую уничтожать жизнеспособные опухолевые клетки, но также создает основу для инициирования системных иммунных реакций. Индукции иммунных реакций хозяина могут в значительной степени способствовать как гибели клеток, так и высвобождению «сигналов опасности» из инфицированных вирусом клеток. Например, некроз или пироптоз являются более иммуногенными формами гибели клеток, чем апоптоз [8].

Терапевтическая эффективность ОВ достигается за счет комбинации селективного уничтожения опухолевых клеток посредством прямого цитотоксического эффекта и активации противоопухолевого иммунитета. Иммунная стимуля-

ция вызвана выделением клеточного детрита и вирусных антигенов в микроокружении опухоли. Тропность ОВ к определенным опухолям обусловлена несколькими факторами. Первым из них является проникновение в клетки через специфические для вируса рецептор-опосредованные механизмы. Специфический рецептор для проникновения вируса часто имеет высокую степень экспрессии на опухолевых клетках. Во-вторых, быстрое деление клеток в опухоли с высокой метаболической и репликативной активностью может способствовать усилению репликации вируса. В-третьих, многие опухолевые клетки имеют недостатки в противовирусной передаче сигналов ИФН 1-го типа, следовательно, поддерживают селективную репликацию вируса, в отличие от нормальных клеток. Репликация вируса в микроокружении опухоли приводит к активации врожденного и приобретенного иммунитета [2].

Вирусы содержат минимум генетической информации, и в значительной степени их геном кодирует белки, необходимые для их собственной репликации, упаковки и распространения. Большинство вирусов так же кодируют вирусные белки, которые функционируют для блокирования клеточных антивирусных программ, способствуя тем самым репликации вируса в нормальных клетках. Например, вирусы коровьей оспы и герпеса кодируют белки, которые могут противодействовать активности PKR, обеспечивая надежную трансляцию вирусной матричной РНК (мРНК) и уменьшая трансляцию мРНК ИФН. В клетках, инфицированных вирусом, индуцируется протеинкиназа (PKR). дцРНК-зависимая протеинкиназа (PKR) выполняет такие функции в системе ИФН, как обеспечение противовирусного действия ИФН, а также является одним из факторов ИФН-зависимого ингибирования клеточной пролиферации. Активированная протеинкиназа катализирует фосфорилирование связанного с рибосомой белка Р1 и фактора инициации белкового синтеза EIF-2, что приводит к ингибированию процесса инициации трансляции в клетке, блокируя тем самым репликацию вируса [9].

Рабдовирусы, такие как VSV (вирус везикулярного стоматита) или Maraba, экспрессируют М, или матричный белок, который играет структурную роль в сборке вируса и, кроме того, связывается с белками ядерных пор, предотвращая экспорт индуцированных клеточных мРНК, кодирующих антивирусные белки. Удаление или мутация вирусных генов, которые противодействуют клеточным антивирусным путям, приводят к созданию высоко ослабленных вирусов, которые не могут эффективно реплицироваться в нормальных клетках. В раковых клетках те же самые аттенуированные или «онколитические» вирусы могут эффективно размножаться и распространяться, потому что клеточный хозяин не имеет необходимых программ для блокирования роста вируса [10].

Особенности онколитической активности ДНК- и РНК-содержащих вирусов

Перспективность использования в онкотерапии более сложно организованных ДНК-вирусов, таких как адено-, герпес- и поксвирусы, связана, как это ни парадоксально, с их прямым цитотоксическим действием на клетки, причем с большей предпочтительностью лизируются быстро делящиеся клетки [1]. Большим преимуществом ДНК-вирусов является удобство в проведении их генно-инженерной модификации для: облегчения доставки; обхода механизмов резистентности опухоли; уменьшения токсичности и большей безопасности; пролонгирования длительности прямого цитотоксического действия ОВ на опухоль за счет ухода от врожденного и адаптивного иммунитета «хозяина» и др.

Анализируемый аденовирус E1A/E1B (ONYX015) широко протестирован и одобрен для лечения рака головы и шеи в Китае под названием H101 [11]. Также проводились испытания аденовирусов, построенных на основе серотипа Ad11, менее подверженного быстрой нейтрализации в кровотоке [12]. Было продемонстрировано, что E1A-мутированный аденовирус Ad5/3-Δ24, который проникает через Ad-рецептор серотипа 3, и Ad5.pk7-Δ24, в котором используют

ся гепарин-сульфатные протеоглики, смогли уничтожить CD44+/CD24- стволовые клетки (CSC) рака молочной железы (РМЖ) [13]. Также сообщалось, что RGD-волокну, модифицированное Δ24 оAd, способно убивать стволовые клетки опухоли головного мозга посредством аутофагии. Спроектирован теломеразный специфический оAd, экспрессирующий связанный с фактором некроза опухолей (ФНО) лиганд, индуцирующий апоптоз [14]. В дальнейшем были опубликованы данные о том, что этот оAd преимущественно нацелен на радиорезистентные клетки пищевода, подобные стволовым.

Реовирусы – двухцепочечные, безоболочечные РНК-вирусы с икосаэдрическим капсидом на внешней поверхности и внутренним ядром. Вирусная пролиферация происходит в цитоплазме инфицированной клетки. В здоровых клетках реовирус начинает транскрипцию путем производства вирусных РНК, которые нужны для репликации, при этом активируя путь PKR. Однако в раковых клетках путь PKR заблокирован. Таким образом, реовирус преимущественно направлен на RAS-мутантный рак. Этот естественный тропизм является основой для клинических исследований против множества типов рака, в том числе глиомы, меланомы, рака яичников, рака легких и колоректального рака [1]. В клеточных линиях рака яичников и легких инфицирование реовирусами приводит к сенсбилизации этих клеток к ФНО-связанному апоптоз-индуцирующему лиганду (TRAIL) и усиливает апоптоз. Напротив, в клеточных линиях рака толстой кишки (C26 и HCT116) связи с TRAIL не наблюдается, а реовирус-опосредованный апоптоз зависит от статуса gas-мутаций клеток [1]. При обработке клеток РМЖ реовирусами происходило увеличение транскрипции некоторых рецептор-ассоциированных генов, вероятно, играющих роль в вирусном онколизе (ФНО-α-индуцированный белок – TNFαI-P; TRAIL-рецептор 2; ФНО-рецептор 6), а также увеличение до 27 раз транскрипции генов, кодирующих NF-κB, STAT5 и PUMA [15].

Основным клеточным рецептором для полиовирусов является гликопротеин CD155, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов. Он активно экспрессируется такими опухолевыми клеточными линиями, как нейробластома, глиобластома, РМЖ, эпидермальная карцинома, рак прямой кишки и остеосаркома. При этом ранее было установлено, что экспрессия CD155 почти не детектируется в нормальных, нетрансформированных клетках. Следовательно, опухоли, экспрессирующие CD155, являются потенциальными мишенями онколитической виротерапии с использованием полиовирусов [1].

Вирус полиомиелита продемонстрировал онколитический потенциал в доклинических исследованиях на опухолях головного мозга [16]. Эти исследования были выполнены с использованием PVS-RIPO, который был разработан для устранения нейровирулентности нативного вируса. PVS-RIPO состоит из генетически модифицированной непатогенной версии орального полиовируса Сабина 1-го типа. Внутренний сайт входа рибосомы (IRES) на полиовирусе был заменен IRES из человеческого риновируса 2-го типа (HRV2), чтобы избежать нейровирулентности. После введения вирус проникает и начинает размножаться в клетках, экспрессирующих CD155, который является молекулой адгезии онкопепетальных клеток, распространенных в солидных опухолях [17].

Потенциал использования ОВ при РМЖ

РМЖ – лидирующая онкопатология в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в мире [18]. Несмотря на успехи современного лечения, у 30–40% пациентов возникает рецидив заболевания, более того, около 8% больных имеют первично-диссеминированный опухолевый процесс, что делает актуальным поиск эффективных режимов для терапии резистентных форм РМЖ [19, 20]. Особой проблемой является лечение распространенного тройного негативного рака ввиду отсутствия потенциальных таргетных мишеней; именно для данного подтипа перспектива противоопухолевой терапии с использованием ОВ представляется наиболее оправданной [19, 20].

ОВ показали многообещающую терапевтическую эффективность в доклинических исследованиях при РМЖ [21].

Исследование I фазы вируса простого герпеса HF10 включило 6 пациентов с кожными метастазами РМЖ. HF10 внутривенно вводился в течение 3 дней подряд. Все пациенты хорошо переносили лечение, и не было замечено существенных нежелательных реакций. HF10 продемонстрировал высокую селективность репликации в опухолевых клетках. Гистологическое исследование выявило фиброз и гибель опухолевых клеток с инфильтрацией CD8+ и CD4+ Т-клеток вокруг опухолевых островков [22].

Доклинические испытания реовирусов показали способность заражать и индуцировать онколизис на панели человеческих и мышиных линий клеток РМЖ. Также была обнаружена способность реовирусов усиливать экспрессию в клетках белка PD-L1. Предполагается, что эта экспрессия не является результатом прямого воздействия реовируса на опухолевые клетки, а скорее опосредована через систему интерлейкинов [23, 24].

Одноцентровое исследование препарата relareogep (реолизин), представляющего собой диккий тип реовируса, с повышением дозы включало 2 больных РМЖ, получавших внутривенные увеличивающиеся дозы препарата каждые 4 нед. В одном случае был показан выраженный частичный ответ с уменьшением размера опухоли на 34% по критериям RECIST после 5 циклов лечения [25]. Вторая фаза клинических испытаний реолизина в комбинации с паклитакселом была завершена у пациентов с метастатическим РМЖ; в исследование включены 74 женщины, рандомизированные в 2 группы. Пациентки обеих групп получали паклитаксел в дозе 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни каждые 28 дней, в то время как в группе А пациентки получали еще и реолизин внутривенно в течение 1 ч в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни. При анализе результатов общей выживаемости было показано преимущество комбинации с реолизинном по сравнению с монотерапией паклитакселом: 17,4 vs 10,4 мес [26]. Представляет интерес доклиническое исследование ОВ кори, вооруженного геном проапоптоза BNiP3 (гМV-BNiP3) на некоторых клеточных линиях. Культуры, обработанные вооруженными

вирусами, гМV-BNiP3, показали больший процент гибели по сравнению с клетками, зараженными вирусом невооруженной кори и неинфицированными клетками. Важно, что более высокая активность вируса отмечена в клетках MDA-MB-231 (тройной негативный подтип) по сравнению с ER+ клетками MCF-7 [27].

Еще одно исследование показало эффективность некоторых вирусов (вирус везикулярного стоматита – VSV, аденовирус – Ad, реовирус – Reo и вирус простого герпеса – HSV) при неoadъювантном лечении мышиных моделей РМЖ. Опухолевые клетки 4T1-105 вводили в левый фланк 6–8-недельных мышей, через 7 дней после посева лечили пальпируемые опухоли ежедневными внутриопухолевыми инъекциями вышеуказанных вирусов (все в дозах 108). Далее опухоли удаляли на 14-е сутки и животных повторно заражали инъекцией более высокой дозы клеток. Состояние животных оценивали ежедневно, а рост опухоли контролировали с помощью цифрового штангенциркуля. Мыши, которые были живы через 100 дней после повторного заражения, исследованы на наличие опухолей в местах инъекции и в легких. При анализе результатов виротерапии ни у одного из лабораторных животных не было зафиксировано наличия видимой опухолевой ткани [28].

Заключение

ОВ в настоящее время не могут рассматриваться как самостоятельный вид лечения злокачественных новообразований; их безопасность для человека не доказана до конца. Улучшенные вирусы с точки зрения эффективности и селективности воздействия на опухоль, а также оптимизированные комбинации с другими «стандартными» видами системной терапии представляются весьма перспективными, особенно у больных с развившейся лекарственной резистентностью. В последнее десятилетие появились десятки разработанных вирусов, впечатляющие своей опухолевой специфичностью. Дальнейшие исследования позволяют наметить потенциальные терапевтические возможности и оценить безопасность этого нового и поистине интригующего метода лечения злокачественных новообразований.

Литература/References

1. Нетесов С.В., Кочнева Г.В., Локтев В.В. и др. Онколитические вирусы: достижения и проблемы. Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария. 2011; 3: 26–33. [Netesov S.V., Kochneva G.V., Loktev V.B. et al. Onkoliticheskie virusy: dostizheniia i problemy. Meditsinskii alfavit. Epidemiologiia i sanitariia. 2011; 3: 26–33 (in Russian)]
2. Lawler S, Speranza M, Cho Ch et al. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment A Review. JAMA Oncol 2017; 3 (6): 841–9.
3. Ворошилова М.К. Полезные для организма непатогенные штаммы энтеровирусов: профилактическое и лечебное их применение. М., 1988; с. 24–9. [Voroshilova M.K. Poleznye dlia organizma nepatogennye sbtammy enterovirusov: profilakticheskoe i lechebnoe ikh primenenie. Moscow, 1988; s. 24–9 (in Russian)]
4. Martuza RL et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. Science 1991; 252: 854–6.
5. Advances in the mechanisms of action of cancer targeting oncolytic viruses. Oncology Letters 2018; 15: 4053–60.
6. Takeda K, Akira S. Toll Like Receptors. Curr Protoc Immunol 2015; 109: 14.12.1–14.12.10.
7. Moanaro Biswas, Sandeep R.P. Kumar, Adria Allen et al. Cell-Type-Specific Innate Immune Responseto Oncolytic Newcastle Disease Virus. Viral Immunology 2012; 25 (4): 268–76.
8. Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. Cell death and differentiation 2013; 21 (1): 39–49.
9. Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. Ann Rev Biochem 1987; 56: 727.
10. Pikor LA, Bell JC, Diallo J-S. Oncolytic Viruses: Exploiting Cancer's Deal with the Devil. Trends in Cancer 2015; 1 (4).
11. Yu W, Fang H. Clinical trials with oncolytic adenovirus in China. Curr Cancer Drug Targets 2007; 7 (2): 141–8.
12. Kubn I, Harden P, Bauzon M et al. Directed evolution generates a novel oncolytic virus for the treatment of colon cancer. PLoS One 2008.
13. Ranki T, Kanerva, A, Ristimäki A et al. A heparan sulfate-targeted conditionally replicative adenovirus, Ad5.pk7-Delta24, for the treatment of advanced breast cancer. Gene Ther 2006; 14 (1): 58–67.
14. Murphy AM, Rabkin SD. Current status of gene therapy for brain tumors. Translational research. J Lab Clin Med 2012; 161 (4): 339–54.
15. Smakman N et al. KRAS (D13) Promotes apoptosis of human colorectal tumor cells by ReovirusT3D and oxaliplatin but not by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Cancer Res 2006; 66 (10): 5403–8.
16. Brown MC, Dobrikova EY, Dobrikov MI et al. Oncolytic polio virotherapy of cancer. Cancer 2014; 120 (21): 3277–86.
17. Brown MC, Gromeier M. Cytotoxic and immunogenic mechanisms of recombinant oncolytic poliovirus. Curr Opin Virol 2015; 13: 81–5.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66: 7–30.
19. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии. 2018; 80 (6): 62–7. [Kolyadina IV, Andreeva Iulu, Frank GA, Poddubnaia IV. Rol' biologicheskoi geterogenosti pri retsidiviruiushchem i metastaticheskom rake molochnoi zhelezy. Arkhiv patologii. 2018; 80 (6): 62–7 (in Russian)]
20. Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространяемого рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 26–9. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV. The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 26–29. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.26-29 (in Russian)]

21. Eissa I, Bustos-Villalobos I, Icbinose T et al. *The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers. Cancers* 2018; 10: 356. DOI: 10.3390/cancers10100356
22. Nakao A, Kimata H, Imai T et al. *Intratumoral Injection of Herpes Simplex Virus HF10 in Recurrent Breast Cancer. Ann Oncol* 2004; 15: 988–9.
23. Ahmed A, Mostafa, Meyers DE et al. *Oncolytic Reovirus and Immune Checkpoint Inhibition as a Novel Immunotherapeutic Strategy for Breast Cancer. Cancers* 2018; 10: 205.
24. Sbasbi Gujara, Jonathan G. Pol, Guido Kroemer. *Heating it up: Oncolytic viruses make tumors 'hot' and suitable for checkpoint blockade immunotherapies. Oncoimmunology* 2018; 7 (8).
25. Gollamudi R, Ghalib MH, Desai KK et al. *Intravenous Administration of Reolysin®, a Live Replication Competent RNA Virus is Safe in Patients with Advanced Solid Tumors. Invest New Drugs* 2010; 28: 641–9.
26. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF et al. *A Randomized Phase II Study of Weekly Paclitaxel with or without Pelareorep in Patients with Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Canadian Cancer Trials Group IND. 213. Breast Cancer Res Treat* 2018; 167: 485–93.
27. Lal G, Rajala MS. *Combination of Oncolytic Measles Virus Armed With BNP3, a Pro-apoptotic Gene and Paclitaxel Induces Breast Cancer Cell Death. Front Oncol* 2019; 8: 676.
28. Martin NT, Roy DG, Workenbe ST et al. *Pre-surgical neoadjuvant oncolytic virotherapy confers protection against rechallenge in a murine model of breast cancer. Scientific Reports* 2019; 9: 1865.

Информация об авторах / Information about the authors

Морозов Дмитрий Александрович – клинический ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Чумаков Петр Михайлович – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. пролиферации клеток ФГБУ ИМБ

Ильинская Галина Владимировна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. пролиферации клеток ФГБУ ИМБ

Бохян Ваган Юрикович – д-р мед. наук, рук. хирургического отд-ния диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Сопова Маргарита Игоревна – студент международной школы «Медицина будущего». ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Dmitry A. Morozov – Resident Doctor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Irina V. Kolyadina – MD, Ph.D, Leading Researcher, Professor in the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Poddubnaya I. Vladimirovna – MD, Ph.D, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Petr M. Chumakov – Ph.D, Biology, Professor, Head of the Laboratory of Cell Proliferation, V.A.Engelhardt Institute of Molecular Biology

Galina V. Ilinskaya – Cand. Sci. (Biol.), Researcher in the Laboratory of Cell Proliferation, V.A.Engelhardt Institute of Molecular Biology

Vagan Yu. Bokhyan – MD, Ph.D, Head of the Department of Surgery for Diagnosis of Tumors, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Margarita I. Sopova – Student of the International School of "Medicine of the Future", I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019