

ОБЗОРЫ

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ В ОНКОЛОГИИ

Л.Н. Уразова, Т.И. Кузнецова

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

В 90-х годах возобновились исследования по проверке уже неоднократно выдвигавшейся гипотезы о целесообразности использования вирусов в терапии злокачественных опухолей [52, 54]. Естественные аттенуированные штаммы вирусов (везикулярного стоматита, реовирусов), а также генетически модифицированные (простого герпеса типа I, аденовирусов) обладают повышенной эффективностью инфицирования и репликации в опухолевых клетках. Однако их специфичность и терапевтический потенциал в отношении этих клеток недостаточно изучены.

Такие проявления вирусной инфекции, как цитолитическая активность, молекулярные проявления на клеточном уровне, индукция новых или модификация существующих антигенов опухолевой клетки, вирусный иммуногенез, репродукция вирусов путем почкования (перенос опухолевого антигена), интерферогенез, позволяют рассматривать применение виротерапии как перспективный подход к иммунотерапевтическому воздействию на опухолевый рост.

Виротерапия опухолей

Клинические наблюдения тропизма энтеровирусов к опухолям человека на больных IV стадии заболевания [6, 9] показали, что отобранные модели клинически безвредны и эпидемиологически безопасны. Они способны, проникая в опухолевые клетки, не только синтезировать свой антиген, но и репродуцировать инфекционную форму вируса. Определенное количество инфицированных опухолевых клеток погибает с характерным для энтеровирусов цитопатическим эффектом, однако терапевтическое действие этих

препаратов у больных IV стадии заболевания неэффективно. Это связано, по мнению авторов, с ничтожной в сравнении с массой опухоли литической активностью вируса при одновременном развитии противовирусного иммунитета, прекращающего этот процесс. Согласно полученным данным, у больных в сыворотке крови уже к концу первой недели после введения вируса появляются специфические антитела к нему.

Опираясь на эти результаты, А.Я. Муцениеце, Я.В. Бумбиерис [7] и А.К. Фердат, Р.Ж. Брувере [11] предполагают, что в клинической практике терапия вирусами может применяться только после радикальных операций с целью уничтожения остаточных опухолевых клеток, метастазов, стимуляции противоопухолевого иммунитета, а также по показаниям интерферонотерапии.

В качестве онкотерапевтических агентов предлагаются в основном аттенуированные штаммы природных вирусов: гриппа [37], болезни Ньюкастла [16, 51, 64], герпеса [30, 52, 66], аденовирусов [21, 36, 46], а также различные рекомбинантные вирусы, полученные из природных путем генно-инженерных манипуляций [39, 40, 54, 61, 72, 73]. Отмечены онколитические эффекты вирусов паротита, Сендай, Семлики, Синдбис, но мало известно о механизмах их противоопухолевой активности [13, 71]. Показано, что онколитическим действием обладает и вирус кори, в частности, инфицирование этим вирусом связывают с регрессией лимфомы Беркитта [21, 32].

Так как считается, что вопрос апатогенности даже аттенуированных штаммов вирусов до конца не решен, предпринимаются попытки получить препараты на основе природных и аттенуирован-

ных штаммов, обладающие высокими иммуногенными свойствами и способностью неспецифически модулировать иммунный ответ. Например, ригвир — иммуномодулятор вирусной природы, полученный в Институте микробиологии им. Кирхенштейна (г. Рига). Этот препарат прошел испытания в клинике на больных злокачественной меланомой кожи и раком желудка. Установлено, что после введения ригвира в периферической крови увеличивается содержание активных Т- и В-лимфоцитов, усиливается их миграция в опухоль [2].

Противоопухолевая вакцинация

Вакциноterapia - метод, основанный на использовании любого антигена или комплекса антигенов (совместно или без адъювантов) для модуляции иммунного ответа [60]. Вакциноterapia относится к методам активной специфической иммунотерапии. У онкологических больных она применяется для стимуляции иммунного ответа пациента на собственную опухоль и может использоваться как с адъювантной (после хирургического вмешательства при отсутствии отдаленных метастазов), так и с лечебной целью (при диссеминированных опухолях).

При злокачественном росте в организме хозяина не развивается полноценный иммунный ответ на опухоль. Главной причиной этого феномена, по современным представлениям, является недостаточная иммуногенность опухоли. Считается, что опухолевые клетки возникают в организме достаточно часто и если они иммуногенны, то легко элиминируются иммунной системой. Опухолям, достигаящим клинических размеров, удаётся ускользнуть от иммунного надзора, как правило, вследствие малой иммуногенности составляющих их клеток.

Экспериментальные работы на инбредных животных показали существование в злокачественных опухолях высокоспецифических антигенов, способных обеспечить развитие адекватного иммунного ответа. В опухолях человека такие антигены, часть из которых экспрессируется почти 90% опухолей, выявлены только в последнее время (GD3 в клетках меланомы, A-33 - колоректального рака, G250 - рака почки). Эти антигены получили название «опухолеассоциированных», так как почти не определяются в нормальных

клетках. Проводятся многочисленные исследования по применению вакцин, основанных на использовании этих антигенов, в терапии ряда солидных опухолей: меланомы - MAGE-1, MAGE-3, MAR.T-1, gp100, gp75, тирозиназа; рака предстательной железы — простатспецифический антиген (PSA), несколько серотипов вируса папилломы человека; рака молочной железы - P53, MUC-1, HER-2-neu [3, 4].

При этом применяются как чистые, так и очищенные вакцины, а также препараты из полных опухолевых клеток и из белков, извлеченных из опухоли [60]. Кроме того, в зависимости от источника антигена- используют аутологичные (из опухолевых клеток больного), аллогенные (из клеточных линий опухолей других больных), рекомбинантные или синтетические вакцины [3, 4]. Для повышения эффективности вакцин применяются дополнительные методы стимуляции специфического Т-клеточного ответа, позволяющие обеспечить создание местных и системных условий для распознавания опухолеассоциированных антигенов «профессиональными» антигенпрезерирующими клетками.

При изучении свойств онкотропных вирусов оказалась возможной опухолеспецифическая иммунизация интактных животных препаратами опухолевых клеток, инфицированных вирусами и подвергнутых разрушению, или их фракциями [15, 19, 28, 69]. Иммуногенными свойствами обладали естественный материал вирусного онколиза [48-50], живые вирусинфицированные клетки и их лизаты [43], гомогенаты опухолевых клеток, зараженные вирусами вне организма [15, 22, 69]. Усиление иммуногенных свойств опухолевых клеток наблюдалось при различных формах вирусной инфекции, от литической до персистентной, вызванных представителями различных таксономических групп вирусов [10,12, 29, 43].

Наиболее часто для усиления иммуногенных свойств опухолевых клеток и приготовления онколизатов использовались вирусы, созревающие на клеточных мембранах путем почкования (миксо-, ретровирусы и др.) и включающие в оболочку антигены опухолевой клетки, в том числе и опухолеассоциированные [10, 12, 48]. Из других семейств интерес представляли поксвирусы, в частности вирус осповакцины, индуцирующие глубокую перестройку антигенного потенциала опухолевой клетки и представляющие сложную ан-

тигенную структуру [1, 5]. Эффективность онколизатов была показана при их применении как в моновариантном, так и в сочетании с химиотерапией цитостатиками или интерлейкинами при лечении экспериментальных опухолей [17, 18]. В клинической практике онколизаты применяются после хирургического вмешательства для профилактики рецидивов и метастазов, в основном пока для терапии меланомы кожи и рака прямой кишки [20, 47]. Способ их использования различен - от еженедельного введения в течение 2-3 мес до ежемесячного на протяжении года и более после удаления первичного опухолевого очага. Дозы однократно вводимого онколизата, по литературным данным, варьируют от 0,005 до 2 мг опухолевого материала или $(1-10) \times 10^6$ клеток [47, 70].

В целом согласно экспериментальным протоколам применение терапии онколизатами на 15—30% эффективнее, чем стандартное химиотерапевтическое воздействие. Активно ингибируется метастазирование, отмечены отдельные случаи полной регрессии опухолей, повышается противоопухолевый иммунный ответ [45, 70]. Однако применение онколизатов ограничено сроками развития рака, так как трудно ожидать эффекта иммунизации у больных с далеко зашедшим опухолевым процессом, когда организм насыщен опухолеассоциированными антигенами, а противоопухолевые реакции иммунитета блокированы [7, 8].

Разрабатываются методы, которые позволяют получить клетки-носители онколитических вирусов, доставляющие их в опухоль. Клетки тератокарциномы человека поддерживают репликацию вируса простого герпеса-I до 200 ЕД, а при облучении — до 70 ЕД [25]. При введении инфицированных облученных клеток PAS в перитонеальную полость мышей с заболеванием яичников вирус локализовался в опухолевых клетках, а не в нормальной мезотелии. При этом доставка онколитических вирусов на клеточных носителях ассоциируется с повышением противоопухолевого эффекта [25].

Генотерапия злокачественных опухолей

Генотерапия рака представляет собой комплекс лечебных мероприятий по переносу генетического материала в организм больного с целью коррекции зародышевых мутаций в геноме.

На самом деле, большая часть генетических исследований сфокусирована не столько на исправлении самого генома, сколько на компенсации последствий, вызванных соматическими или зародышевыми мутациями, что связано с техническими ограничениями, присущими генной инженерии сегодня.

Под термином «генотерапия рака» чаще всего подразумевается экстракорпоральная трансфекция в опухолевые или иммунокомпетентные клетки генов, кодирующих синтез цитокинов (интерлейкинов-1, -2, -4, -6, -12; фактора некроза опухолей или их комбинации), белков комплекса гистосовместимости. В качестве переносчиков генов используются векторы на основе вакцинных вирусов, важным свойством которых является тропность к клеткам-реципиентам: ретровирусов [30], поксвирусов [23], аденовирусов [68], вирусов гриппа [44] и болезни Ньюкастла [51], а также рекомбинантных штаммов [62, 67]. Проникая в клетки, такие векторы провоцируют синтез большого количества клеточного медиатора, в той или иной степени необходимого для роста и/или стимуляции цитотоксических свойств иммунокомпетентных клеток [24], или индуцируют образование полноценных поверхностных опухолевых маркеров, что повышает иммуногенный потенциал опухолевых клеток [65]. Наличие высокой концентрации цитокина и полноценных антигенов на поверхности опухолевых клеток создает эффективный иммунный конфликт, приводящий в конечном итоге к иммунному отторжению опухолевой ткани. Кроме того, при использовании в качестве вектора-переносчика онкотропных вирусов запускается ряд противоопухолевых механизмов, на которых основан феномен онкотропизма [7, 8, 70].

Поскольку экспрессия рецептора аденовирусов и Коксаки (CAR) обратно пропорциональна малигнизации, она сведена до минимума в инфицированных опухолевых клетках и повышена в нормальных [36, 46]. Чтобы избежать этой проблемы, созданы биспецифические антитела против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которого в опухолевых клетках достаточно высока. Эти антитела предотвращают инфицирование нормальных клеток, экспрессирующих CAR [25]. Однако этот подход не дал результатов в отношении других ДНК-содержащих вирусов, например вируса простого

герпеса I типа. Это может объясняться сложностью взаимодействия данных типов вирусов с клеткой-хозяином. HSV-I-инфекция вовлекает в этот процесс несколько гликопротеинов, взаимодействующих с различными рецепторами, поэтому вторичное инфицирование практически невозможно [30, 63, 66]. В настоящее время ведется разработка онколитических вирусов, которые смогут специфически связываться с другими типами опухолеспецифических поверхностных белков клеток.

Аденовирусный белок E1B55kD блокирует активность гена-супрессора p53, что препятствует апоптозу и позволяет произойти репликации аденовируса [73]. Мутантный штамм аденовируса, дефектный по этому белку и известный как ONXY-015, что было показано в ряде исследований, селективно реплицируется и лизирует опухолевые клетки, несущие мутации p53 или имеющие другие дефекты в функции этого гена [55, 56, 61, 72]. Более того, установлено, что эти мутации могут поражать несколько клеточных функций, приводя к недостаточной репликации даже опухолевых клеток [34]. Хотя делеция аденовирусного белка E1B55Ю обеспечивает вирус некоторой опухолевой селективностью, при этом поражаются и другие фазы жизненного цикла вируса, что уменьшает эффективность вирусной репликации и онкологической активности и ставит под сомнение специфическую избирательность вируса [28, 31, 33, 34, 59]. Есть сведения, что онколитический аденовирус 01/PEME также обладает повышенной селективностью в отношении клеток с дефектным геном p53 [59].

Завершились успехом первые клинические испытания генно-инженерных методов повышения иммуногенности неоплазм. Так, в одном из экспериментов в опухолевые клетки трансфицировались гены комплекса гистосовместимости HLA. Злокачественные клетки продуцировали опухолеспецифические антигены, утраченные в процессе малигнизации, что активировало противоопухолевый иммунитет. При этом защитная реакция организма осуществлялась не только против модифицированных, но и против исходных клеток опухоли [14, 65].

Другие генотерапевтические схемы включали пересадку в трансформированные клетки пациентов генов факторов роста лимфоцитов — интерлейкинов-2, -4 и других, что приводило к их

суперпродукции частью опухолевых клеток и привлекало в очаг новообразования лимфоциты [38]. Противоопухолевый ответ становился более эффективным. Однако такой подход ограничивается тем, что далеко не все формы злокачественных новообразований чувствительны к цитотоксическому действию инфицирующих опухоль лимфоцитов [14, 27].

При введении больным опухолями головы и шеи, яичников, головного мозга, предстательной железы штамма онколитического аденовируса ONYX-015 показано минимальное или полное отсутствие токсических эффектов [42]. Кроме того, установлено, что при введении этого вируса в опухоль в комплексе с 5-фторурацилом либо цисплатином более чем у 50% больных в течение 6 мес наблюдалась полная или частичная регрессия опухоли [41]. Полученные клинические данные, несмотря на относительно ослабленный онколитический потенциал, показанный этим вирусом, дают гарантию того, что при сочетанном применении с цитостатиками терапевтический эффект может быть усилен [35, 59]. Оригинальные терапевтические подходы позволяют значительно увеличить толерантность больного к цитостатической химиотерапии, так как наиболее выраженным побочным эффектом цитостатиков является поражение костного мозга.

Мутантный штамм аденовируса, при котором промотор простатспецифического антигена контролирует экспрессию гена E1A, в количестве 20-80 инфекционных доз вводился в опухоль больных местнораспространенным раком предстательной железы [26]. Через 7 сут после начала терапии уровень PSA, < по которому можно судить о терапевтической активности препарата, снижался на 30-50%. У больных, у которых до лечения отсутствовали либо содержались в минимальном титре антитела к аденовирусам, отмечен первый пик вирусной ДНК уже через 30 мин после инъекции. Второй пик ДНК определялся на протяжении 2—8 сут после инфицирования, значительно превышая исходный уровень.

Введение в опухоль больных рецидивирующей злокачественной глиомой мутантных штаммов G-207 и 1717 вируса простого герпеса (до 3×10^9 инфекционных доз), в отличие от дикого типа, который вызывал энцефалит, оказалось эпидемиологически безопасным и хорошо переносилось больными [53, 57, 58]. Анализ опухоле-

вых эксплантатов на 4—9-й день после инъекции выявил интенсивную репликацию вирусов, в несколько раз превосходящую по величине его исходный уровень.

Таким образом, прогресс новых научных направлений биологии, генетики и генной инженерии позволил разработать новые подходы к терапии злокачественных новообразований. Хотя в последние десятилетия появились определенные достижения в лечении онкологических заболеваний, однако возможности дальнейшего совершенствования классических методов терапии неоплазий практически исчерпаны, что обусловлено как их побочными эффектами на организм больного, так и низкой эффективностью в плане предупреждения прогрессирования заболевания.

Четкое понимание роли онкогенов и их продуктов в злокачественной трансформации клеток, молекулярных механизмов регуляции их генома, биологической природы лекарственной резистентности и механизмов, лежащих в основе неэффективности противоопухолевого иммунитета, — все это является своего рода материальной базой для внедрения в онкологическую практику воздействий, способных усиливать эндогенные механизмы антибластомной защиты организма. Высокоперспективным в этом плане является использование разнообразных модификаторов биологических реакций, в том числе тех, структура которых соответствует белково-нуклеотидной природе живого организма. В частности, открыта новая грань биологических возможностей вирусов, которые всегда рассматривались только как болезнетворные агенты, а именно их векторные, иммуномодулирующие и противоопухолевые функции. Целесообразность использования вирусных агентов в комбинированной терапии рака обусловлена их способностью, помимо прямого цитодеструктивного действия, влиять как на чувствительность опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям и эндогенным противоопухолевым механизмам, так и на организм в целом, восстанавливая его естественные антиканцерогенные свойства.

Однако использование онкотропных вирусов как терапевтических агентов в онкологической клинике вызывает определенные сомнения у ряда исследователей, поскольку события, происходящие в организме на уровне генов, пока недостаточно изучены и представляются явлениями дос-

точно сложными. Жизнедеятельность объектов вирусной природы предполагает различные манипуляции с ДНК перmissивных клеток. Хотя прогресс в изучении этой стороны взаимодействия вирус-клетка очевиден, но из-за наличия «белых пятен», присущих и нашим знаниям о взаимоотношениях других объектов живой природы, в частности прокариотов и эукариотов, такого рода приращение вирусной активности вызывает вполне обоснованную настороженность относительно перспектив ее практической реализации. Тем не менее при клиническом применении всех доступных ныне противоопухолевых методов и средств часто приходится делать выбор между очевидным антибластомным действием препарата и вызываемыми им побочными эффектами, предостеречь или хотя бы смягчить которые обычно представляется достаточно сложным.

В настоящее время учеными США и других зарубежных стран проведены первые клинические испытания методов генотерапии и противоопухолевой вакцинации, в основе которой, как упоминалось ранее, лежит использование феномена вирусного онкотропизма, при этом получены достаточно обнадеживающие результаты. Онкологи высказываются в пользу такой терапии, пока, однако, достаточно дорогостоящей. Основным аргументом такой позиции: долгое балансирование между выбором эффективного метода терапии погибающих от рака пациентов и непредсказуемыми ее последствиями приводит в конечном итоге к печальному результату.

Помимо проблемы возможных негативных последствий терапии рака онкотропными вирусами и их производными, перед исследователями стоит вопрос относительно ее временной протяженности для каждого конкретного вируса. Это связано с тем, что, как известно, при приникновении в организм чужеродного агента, в частности вируса, происходит активация иммунной системы — вырабатываются антитела к соответствующим антигенам, мобилизуются макрофаги и механизмы клеточного иммунитета. Однако ряд исследователей не без основания полагают, что наличие иммунитета к какому-либо инфекционному агенту не является препятствием к использованию его аттенуированного аналога для приготовления противоопухолевых вакцин (онколизатов). Подтверждением этой точки зрения служит успешное использование в качестве терапев-

тических агентов в условиях онкологической клиники штаммов вирусов полиомиелита, Ньюкастла, осповакцины, аденовирусов. Но вопрос о том, сохраняются ли при этом полноценные противоопухолевые свойства самих вирусов, требует дальнейшего экспериментального изучения.

Тем не менее очевидна насущная потребность в принципиально новых подходах к лечению рака, которые реально предлагает биотерапия, поэтому исследование как фундаментальных, так и прикладных вопросов, связанных с противоопухолевой активностью вирусов как одного из возможных путей борьбы с онкологическими заболеваниями, достаточно актуально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бумбиерис Я.В. Нивелирование индивидуально-специфической антигенности опухолей и целенаправленное наведение противоопухолевого иммунитета вирусом осповакцины // Иммунология опухолей. Рига: Зинатне, 1982. С. 235-241.
2. Глинкина Л.С., Хейселе О.Т., Гарклава Р.Р., Муцениеце А.Я. Показатели гуморального иммунитета у больных злокачественной меланомой кожи при применении вирусного иммуномодулятора ригвира // Вопр. онкол. 1992. Т. 38, №5. С. 34-40.
3. Моисеенко В.М. Применение моноклональных антител для лечения злокачественных солидных опухолей // Вопр. онкол. 1999. Т. 45, № 4. С. 458-462.
4. Моисеенко В.М., Балдугея И.А., Хансон К.П. Вакциноterapia злокачественных опухолей // Вопр. онкол. 1999. Т. 45, № 3. С. 327-332.
5. Муцениеце А.Я., Фердат А.К. Феномен усиления иммуногенности опухолевых клеток вирусами // Вирусы в терапии опухолей. Рига: Зинатне, 1978. С. 5-34.
6. Муцениеце А.Я. Онкотропизм вирусов и проблема виротерапии злокачественных опухолей. Рига: Зинатне, 1972. 442 с.
7. Муцениеце А.Я., Бумбиерис Я.В. Трансплантационные антигены и их изменения при канцерогенезе и вирусной инфекции // Гетерогенизация опухолей. Рига: Зинатне, 1982. С. 217-234.
8. Муцениеце А.Я., Бумбиерис Я.В., Бруверс Р.Ж. Иммунология опухолей. Рига: Зинатне, 1982. С.217-234.
9. Приедите И.Ю., Гарклава Р.Р., Муцениеце А.Я. Лечение больных раком желудка после паллиативных операций // Материалы III конференции онкологов ЭССР, ЛитССР и ЛатвССР. Рига, 1971. С. 77.
10. Фердат А.К. Ретровирусы как фактор модуляции противоопухолевой резистентности // Гетерогенизация опухолей. Рига: Зинатне, 1980. С. 36-56.
- И. Фердат А.К., Бруверс Р.Ж. Иммуномодуляторы бактериальной и вирусной природы в активной неспецифической иммунотерапии опухолей // Неспецифические стимуляторы в иммунотерапии опухолей. Рига: Зинатне, 1985. С. 50-79.
12. Фердат А.К., Бумбиерис Я.В., Муцениеце А.Я. Вирусная инфекция - фактор модуляции антигенных и иммуногенных свойств опухолей // Изв. АН ЛатвССР. 1983. № 3. С. 83-95.
13. Asada T. Treatment of human cancer with mumps virus // Cancer. 1974. Vol. 34. P. 1907-1928.
14. Avalosse B., Dupont F., Burny A. Gene therapy for cancer // Cuu. Opin. Oncol. 1995. № 7. P. 94-100.
15. Austin F., Boon C Virus augmentation of the antigenicity of tumor cell extract // Adv. Cancer Res. 1979. Vol. 30. P. 301-340.
16. Baars J. et al. Phase II study of interferon- γ and interleukin-2: tachyphylaxis of toxicity to the liver during increasing immune enhancement // J. Natl. Cancer Inst. 1993. Vol. 85. P. 410-411.
17. Barnavon Г., Iwaki H., Bash J.A. et al. Treatment of murine hepatic metastases with vaccinia colon oncolysates and IL-2 // J. Surg. Res. 1988. Vol. 45. № 6. P. 523-530.
18. Barnavon Y., Iwaki K, Bash J., Wallack M. Vaccinia colon oncolysate immunotherapy for murin hepatic metastase can be modulated with low-dose interleukin-2 // Am. Surg. 1988. Vol. 54, № 12. P. 690-701.
19. Bandlow G., Koszinowski U. Increased cellular immunity against host cell antigens induced by vaccinia virus // Arch, ges Vimsforsch. 1974. Vol. 45. P. 122-127.
20. Berthier-Vergnes O., Fortoukalian J., Leftheriotis E., Dore J. Induction IgG antibodies directed to a M(r) 31,000 melanoma antigen in patients immunized with vaccinia virus melanoma oncolysates // Cancer Res. 1994. Vol. 54, № 9. P. 2433-2439.
21. Blunting A., Ziegler J. Regression of Berkit's lymphoma in association with measles infection // Lancet. 1971. №3. P. 105-107.
22. Boone C, Takeichi K., Austin F. et al. Virus augmentation: Increased immunogenicity of tumor-associated transplantation antigens in tumor extracts after infection with surface budding viruses // Immunological xenogenization of tumor cells. GANN Monogr. Cancer. Res. 1979. № 23. P. 267-272.
23. Bronte V., Tsung K., Rao J.B. et al. IL-2 enhances the function of recombinant poxivirus-based vaccines in the treatment of established pulmonary metastases // J. Immunol 1995. Vol.154, № 10. P. 5282-5292.
24. Chen P., Wang M., Bronte V. et al. Therapeutic anti-tumor response after immunization with a recombinant adenovirus encoding a model tumor-associated antigen // J. Immunol. 1996. Vol.156, № 1. P. 224-231.
25. Chiokka E. Oncolytic viruses // Nature Rev. Cancer. 2002. Vol. 2. P. 938-950.
26. Deweese T. A phase 1 trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy // Cancer Res. 2001. Vol. 61. P. 7464-7472.
27. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. Biologic therapy of cancer. J. B. Lippincot Corp. Philadelphia, 1995. 212 p.
28. Dix B., O'Carroll S., Mayers C. Efficient induction of cell death by adenoviruses requires binding of E1B and p53 // Cancer Res. 2000. Vol.60. P. 2666-2672.
29. Eaton M., Heller J., Scala A. Enhancement of lymphoma cell immunogenicity by infection with non-oncogenic virus // Cancer Res. 1973. Vol.33. P. 3292-3298.

30. Frisch S. Antioncogenic effect of adenovirus E1A in human tumor cells // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1991. Vol. 88, № 20. P. 9077-9081.
31. Gasti G., Finstad C, Guarini et al. Retroviral vector-mediated lymphokin gene transfer into human renal cancer cells // Cancer Res. 1992. Vol. 52, № 22. P. 6229-6236.
32. Geraghty R., Krummehacher C, Cohen G. et al. Entry of alpha herpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor // Science. 1998. Vol. 280. P. 1618-1620.
33. Goodrum F., Ornelles D. p53 status does not determine outcome of E1B 55-kilodalton mutant adenovirus lytic infection // J. Virol. 1998. Vol. 72. P. 9479-9490.
34. Grote D. et al. Live attenuated measles virus induces regression of human lymphoma xenografts in immunodeficient mice // Blood. 2001. Vol. 97. P. 3746-3754.
35. Hall A., Dix B., O'Carroll S. p53-dependent cell death/apoptosis is required for a productive adenovirus infection // Nature Med. 1998. Vol. 4. P. 1062-1068.
36. Harada, I., Berk A. p53-independent and - dependent requirements for E1B-55k in adenovirus type 5 replication // J. Virol. 1999. Vol. 73. P. 5333-5344.
37. Heise C An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic antitumoral efficacy // Nature Med. 2000. Vol. 6. P. 1134-1139.
38. Hemmi S., Gertsen R., Mezzacasa A. et al. The presence of human coxsackievirus and adenovirus receptor is associated with efficient adenovirus-mediated transgene expression in human melanoma cell cultures // Hum. Gene Ther. 1998. Vol. 9. P. 2363-2373.
39. Huang Z Studies on viral immunotherapy of ascitic tumors in mice. II. Preliminary studies on the mechanism of treatment of S 180 ascitic tumors in mice by PR8 strain of influenza virus // Chung Hua Chung Liu Tsa Chin. 1985. Vol. 7, № 5. P. 332-334.
40. Hunt J., Pippin B., Landreneau R. et al. Transfer and expression of the human interleukin-4 gene in carcinoma and stromal cell lines derived from lung cancer patients // J. Immunother. 1993. Vol. 14, № 4. P. 314-321.
41. Irvin K, McCabee B., Rosenberg S., Restifo N. Synthetic oligonucleotide expressed by a recombinant vaccinia virus elicits therapeutic CTL // J. Immunology. 1995. Vol. 154, №9. P. 4651-4657.
42. Kantor J., Irvin K., Abrams S. et al. Antitumor activity and immune responses induced by a recombinant carcinoembryonic antigen-vaccinia virus vaccine // J. Natl. Cancer Inst. 1992. Vol.84, № 14. P. 1084-1091.
43. Khuri F. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer // Nature Med. 2000. Vol. 6. P. 879-885.
44. Kirn D. Clinical research results with dl1520 (Onyx-015) a replication-selective adenovirus for the treatment of cancer: what have we learned? // Gene Ther. 2001. P. 89-98.
45. Kobdyashi H. Viral xenogenization in intact tumor cells // Adv. Cancer Res. 1979. Vol. 30. P. 279-299.
46. Lee S., Eisenlohr L, McCue P., Mastrangelo M., Latime E. Intravesical gene therapy: in vivo gene transfer using recombinant vaccinia virus vectors // Cancer Res. 1994. Vol. 54, № 13. P. 3325-3328.
47. Lehner B., Schag P., Liebrich W., Schirmacher V. Postoperative active specific immunization in curatively resected colorectal cancer patients with a virus-modified autologous tumor cell vaccine // Cancer Immunol. Immunother. 1990. Vol. 32, № 3. P. 173-178.
48. Li Y. Loss of adenoviral receptor expression in human bladder cancer cells: a potential impact on the efficacy of gene therapy // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 325-330.
49. Liebrich W., Schlag P., Manastersky M. et al. In vitro and clinical characterization of a Newcastle disease virus modified autologous tumor cell vaccine for treatment of colorectal cancer patients // Eur. J. Cancer. 1991. Vol. 27, № 6. P. 703-710.
50. Lindenmann J. Immunogenicity of oncolysates obtained from Ehrlich ascites tumors with vesicular stomatitis virus // Arch. ges. Virusforsch. 1970. Vol. 31. P. 61-70.
51. Lindenmann J., Klein P. Viral oncolysis: increased immunogenicity of host cell antigen associated with influenza virus // J. Exp. Med. 1967. Vol. 67. P. 84.
52. Lindenmann J., Klein P.A. Immunological aspects of viral oncolysis // Recent Results Cancer Res. Berlin. 1967. № 9. P. 1-84.
53. Lorence R., Reichard K, Katubig B. et al. Complete regression of human neuroblastoma xenografts in athymic mice after local Newcastle disease virus therapy // J. of National Cancer Institute. 1994. Vol. 86, № 16. P. 1228-1234.
54. Markert J., Malick A., Coen D., Martuza R. Reduction and elimination of encephalitis in an experimental glioma therapy model with attenuated herpes simplex mutants that retain susceptibility to acyclovir // Neurosurgery. 1993. Vol. 32. P. 597-603.
55. Markert J. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase 1 trial // Gene Ther. 2000. Vol. 7. P. 867-874.
56. Martuza R., Malick A., Markert J. et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant // Science. 1991. Vol. 252. P. 854-856.
57. McCormick F. Cancer therapy based on p53 // Cancer J. Sci. Am. 1999. Vol. 5. P. 139-144.
58. McCormick F. ONYX-015 selectivity and the p53 pathway // Oncogene. 2000. Vol. 19. P. 6670-6672.
59. Mineta T., RabMn S., Yazaky T. et al. Attenuated multitruncated herpes simplex virus 1 for the treatment of malignant gliomas // Nature Med. 1995. Vol. 1. P. 938-943.
60. Papanastassiou V. The potential for efficacy of the modified (ICP34.5(-)) herpes simplex virus HSV11716 following intratumoral injection into human malignant glioma: a proof of principle study // Gene Ther. 2002. Vol. 9. P. 398-406.
61. Ramachandra M. Re-engineering adenovirus regulatory pathways to enhance oncolytic specificity and efficacy // Nature Biotechnol. 2001. Vol. 19. P. 1035-1041.
62. Restifo N., Sznol M. Cancer vaccines // Cancer: Principles & Practice of Oncology, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. P. 3023-3043.
63. Ries S. Loss of p14^{ARF} in tumor cells facilitates replication of the adenovirus mutant dl 1520 (ONYX-015) // Nature Med. 2000. Vol. 6. P. 1128-1133.
64. Russell S. Replicating vectors for Cancer Therapy: A question of strategy // Semin. Cancer Biol. 1994. Vol. 5, № 6. P. 437-443.

65. *Shukla D., Spear P.* Herpes viruses and heparin sulfate: an intimate relationship in aid of viral entry // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 503-510.

66. *Takahashi N., Brouckaert P., Fiers W.* Induction of tolerance allows separation of lethal and antitumor activities of tumor necrosis factor in mice // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. P. 2366-2372.

67. *Tanaka K., Hauashi H., Hamada C et al.* Expression of histocompatibility complex class I antigens as a strategy for the potentiation on immune recognition of tumor cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1986. Vol. 83, № 22. P. 8723-8727.

68. *Terry-Ellison T.* HVEA (herpes entry mediator A), a coreceptor for herpes simplex virus entry, also participates in virus-induced cell fusion // *J. Virol.* 1998. Vol. 72. P. 5802-5810.

69. *Tsung K., Paxson J., Norton J.* In vitro and in vivo kinetics of recombinant vaccinia virus cancer-gene therapy // *Surgery.* 1994. Vol. 162, № 2. P. 183-188.

70. *Vieweg J., Boczkowski D., Robertson KM. et al.* Efficient gene transfer with adeno-associated virus-based plasmids complex to cationic liposomes for gene therapy of human prostate cancer // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55, № 11. P. 2366-2372.

71. *Wallack M.K.* Vaccinia virus augmented tumor agent vaccines as a new form of immunotherapy // *Immunological xenogenization of tumor cells. GANN Monogr. Cancer Res.* 1979. № 23. P. 273-284.

72. *Wallack M., Scoggin S., Sivanandham M.* Active specific immunotherapy with vaccinia melanoma oncolysate // *Mt. Sinai J. Med.* 1992. Vol. 59, № 3. P. 227-233.

73. *Werner R.G.* Gene technology: chances for diagnosis and therapy // *Methods Find Exp. Clin Pharmacol.* 1994. Vol. 16, № 7. P. 525-537.

Поступила 25.06.03