

КРАТКИЙ ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ СРЕДСТВ ИММУНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Непомнящих Т.С., Антонен Д.В., Максюттов Р.А.

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Резюме. В течение последнего десятилетия был достигнут большой прогресс в понимании биологии рака и его взаимодействия с иммунной системой. В клинической практике для лечения онкологических заболеваний широко применяются иммунотерапевтические препараты на основе рекомбинантных цитокинов и моноклональных антител, разработано большое количество экспериментальных способов лечения онкологических заболеваний, многие из которых в данный момент проходят различные стадии клинических испытаний. Одобрение рекомбинантного онколитического герпесвируса T-VEC для лечения меланомы стало очередным важным шагом на пути к созданию эффективных и безопасных противораковых препаратов. В данном обзоре мы рассмотрим некоторые наиболее перспективные стратегии иммунотерапии онкологических заболеваний: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, клеточную терапию и онколитические вирусы.

Ключевые слова: рак, иммунотерапия, онколитические вирусы, клинические испытания, вирус осповакцины, T-лимфоциты, дендритные клетки, химерный антигенный рецептор

SHORT OVERVIEW OF CLINICAL TRIALS WITH CURRENT IMMUNOTHERAPEUTIC TOOLS FOR CANCER TREATMENT

Nepomnyashchikh T.S., Antonets D.V., Maksyutov R.A.

State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Abstract. Over last decade, a substantial progress has been made, with respect to understanding of cancer biology and its interplay with the host immune system. Different immunotherapeutic drugs based on recombinant cytokines and monoclonal antibodies are widely used in cancer therapy, and a large number of experimental cancer treatments have been developed, many of which are currently undergoing various stages of clinical trials. Recent endorsement of a recombinant oncolytic herpesvirus T-VEC for the treatment of melanoma was an important step towards a more safe and efficient anticancer therapeutics. In this review, we shall mention only some of the most promising cancer immunotherapy strategies, namely, immune checkpoint inhibitors, cellular therapy and oncolytic viruses.

Keywords: cancer, immunotherapy, oncolytic viruses, clinical trials, vaccinia virus, T lymphocytes, dendritic cells, chimeric antigen receptor

Адрес для переписки:

Антонен Денис Викторович
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии “Вектор”» Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
630559, Россия, Новосибирская обл., р. п. Кольцово, 28/97.
Тел.: 8 (923) 251-81-78.
E-mail: antonec@ngs.ru, antonec@yandex.ru

Address for correspondence:

Antonets Denis V.
Vitebsk State Medical University
630559, Russian Federation, Novosibirsk Region, Koltsovo,
28, apt 97.
Phone: 7 (923) 251-81-78.
E-mail: antonec@ngs.ru, antonec@yandex.ru

Образец цитирования:

Т.С. Непомнящих, Д.В. Антонен, Р.А. Максюттов «Краткий обзор клинических испытаний средств иммунотерапии онкологических заболеваний» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 2. С. 127-144.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-127-144

For citation:

T.S. Nepomnyashchikh, D.V. Antonets, R.A. Maksyutov “Short overview of clinical trials with current immunotherapeutic tools for cancer treatment”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 127-144.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-127-144

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10101).

Введение

Онкологические заболевания занимают второе место среди ведущих причин человеческой смертности после сердечно-сосудистых заболеваний [30, 78]. В течение последнего десятилетия был достигнут большой прогресс в понимании биологии рака, его генетики и его взаимодействия с иммунной системой. На основании новых данных было разработано большое количество экспериментальных способов лечения онкологических заболеваний, многие из которых в данный момент проходят различные стадии клинических испытаний [19, 35]. Наиболее перспективным направлением является иммунотерапия — терапия, нацеленная на активацию естественных защитных механизмов организма. Иммунотерапия была признана Американским обществом клинической онкологии (ASCO, American Society of Clinical Oncology) главным достижением в области онкологии [17]. Стратегии иммунотерапии онкологических заболеваний можно разделить на неспецифические и специфические. Основной целью первых является неспецифическая активация иммунных реакций, активация антиген-презентирующих клеток и Т-лимфоцитов, например с помощью цитокинов, таких как IL-2 [8], интерфероны [63], GM-CSF, G-CSF [55], или с помощью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа — препаратов анти-CTLA4 или анти-PD1 моноклональных антител [4, 62]. Стратегии специфической иммунотерапии в свою очередь могут быть разделены на пассивные и активные. В качестве примеров пассивной специфической иммунотерапии можно привести использование моноклональных антител против раковых антигенов, например герцептина — моноклонального антитела, специфичного к HER-2, мембранному белку, сверхэкспрессируемому многими видами рака [24], и адоптивную клеточную терапию с использованием аутологических опухолеспецифичных Т-лимфоцитов, стимулированных *ex vivo*, либо извлеченных из опухоли пациента (TIL — tumor infiltrated lymphocytes — опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов), CAR-клеток — клеток, несущих химерные антигенные рецепторы (chimeric antigen receptor) [19, 35, 36]. В качестве примеров активной специфической иммунотерапии можно привести клеточную терапию с использованием аутологических дендритных клеток, презентующих раковые антигены [61], либо иммунизацию с помощью вакцин на основе лизатов опухолевых клеток, рекомбинантных раковых антигенов, пептидов, ДНК-вакцин, кодиру-

ющих раковые антигены и т.п. [80]. Относительно новым подходом к терапии онкологических заболеваний является использование онколитических вирусов — вирусов, вызывающих литическую инфекцию клеток различных опухолей, но не нормальных тканей [3, 19]. Показано, что помимо активного лизиса опухолевых клеток онколитические вирусы обладают мощным иммуностимулирующим действием. Оно связано как с активацией неспецифических врожденных защитных реакций: синтезом воспалительных цитокинов и хемокинов, привлечением лейкоцитов и т.п., так и с развитием антиген-специфического противоопухолевого ответа за счет презентации привлеченными в очаг репликации вируса антигенпрезентирующими клетками раковых антигенов, высвобожденных из лизированных клеток опухоли [11, 66]. В настоящее время онколитические вирусы все чаще рассматриваются в качестве перспективной платформы для разработки противораковых вакцин.

Общая характеристика клинических испытаний способов иммунотерапии онкологических заболеваний

В международной базе клинических испытаний (ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) на данный момент (13 сентября 2016 г.) зарегистрировано 8401 клиническое испытание (КИ) различных стратегий иммунотерапии онкологических заболеваний. Из них 3143 исследования на данный момент завершено, и результаты 949 из них уже опубликованы. 1015 испытаний было остановлено. На рисунке 1 показано распределение количества клинических испытаний по годам, начатых в период с 1990 по 2017 год. Из 3774 незавершенных на настоящий момент КИ 32 исследования стадии 0, 939 исследования I фазы, 590 — I/II фазы, 1221 — II фазы, 410 — II/III и III фазы, и 55 — IV фазы. Важную роль в защите организма от онкологических заболеваний играет Т-клеточный иммунный ответ — на долю КИ различных противораковых вакцин приходится 1094, из них 62 — на долю ДНК- и РНК-вакцин. Результаты 76 испытаний противораковых вакцин опубликованы. Создание искусственных полиэпитопных антигенов считается очень перспективным направлением разработки как противораковых вакцин, так и вакцин против различных инфекционных агентов. Считается, что использование иммуногенных пептидных фрагментов — Т-клеточных эпитопов — раковых антигенов позволит избежать потенциально патогенного действия полноразмерных раковых белков и индуцировать протективный иммунный ответ [9, 33, 59, 76]. На данный момент в базе КИ зарегистрировано 144

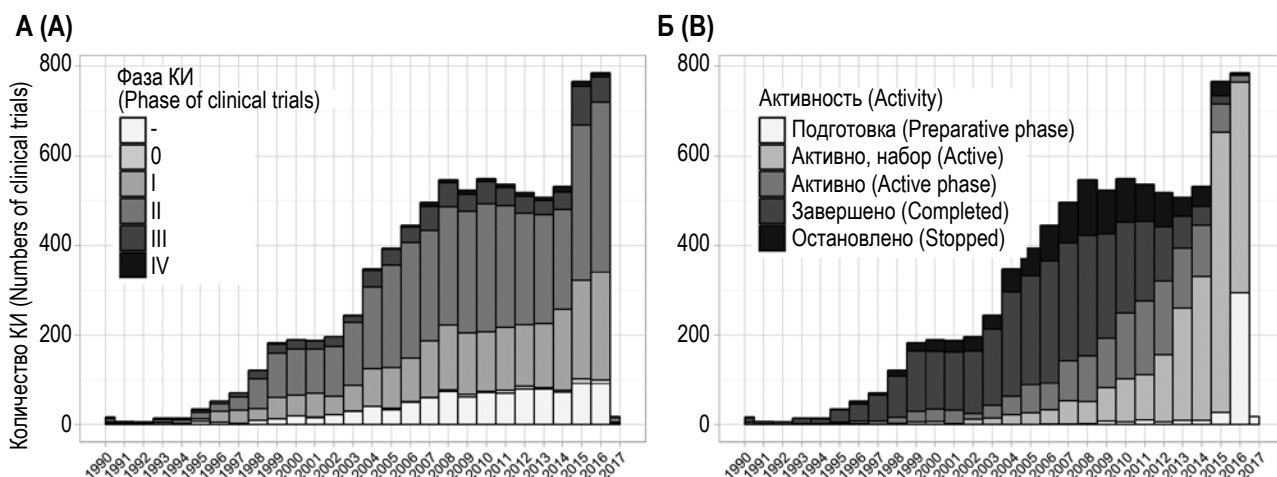


Рисунок 1. Количество клинических испытаний средств иммунотерапии онкологических заболеваний

Примечание. Приведено количество КИ, зарегистрированных в международной базе ClinicalTrials.gov, показаны данные за 1990-2017 гг. Высота столбиков соответствует количеству КИ, начатых в данный год. Разными градациями серого показано количество КИ разных стадий (А) и информация о текущем состоянии КИ (Б). Стадия «-» соответствует оригинальному значению N/A для испытаний без фаз, например, для испытаний приборов; стадия «0» соответствует разведочным испытаниям с привлечением малого количества пациентов. Для графика 1Б была использована информация из поля Status (статус) КИ. Оригинальные значения были сгруппированы в следующие категории: подготовка – Not yet recruiting; активно, набор – Available, Enrolling by invitation или Recruiting; активно – Active, not recruiting, No longer available, Temporarily not available, No longer available или Temporarily not available; завершено – Completed или Approved for marketing; остановлено – Terminated, Suspended или Withdrawn. Все данные о КИ, использованные в данном обзоре, доступны по запросу у авторов.

Figure 1. Numbers of clinical trials concerning immune therapy of oncological diseases

Note. Numbers of clinical trials concerning immune therapy of oncological diseases registered in ClinicalTrials.gov (data for 1990-2017). Height of the bars corresponds to the number of clinical trials initiated in the given year. Different shades of grey color show numbers of clinical trials at distinct stages (A), and information on current state of the trials (B). Stage «-» corresponds to original N/A value for studies without phase discretion, e.g., for studies of devices; stage 0 corresponds to exploratory studies with small groups of patients. For the graph 1B, we used information from the Clinical trial status field (Status). The original values were grouped into the following categories: Preparative phase, Not yet recruiting; Active, Available, Enrolling by invitation or Recruiting; Active phase, not recruiting, No longer available, Temporarily not available, No longer available or Temporarily not available; Completed or Approved for marketing; Stopped, Terminated, Suspended or Withdrawn. All the data on clinical trials used in this review are available from the authors by request.

испытаний пептидных и эпитопных вакцин, но лишь в 21 из них в названии КИ или действующей субстанции фигурируют термины “epitope”, “multi-epitope” или “polyepitope”.

На долю клинических испытаний терапии с использованием дендритных клеток приходится 355, из них 119 завершено, результаты 19 КИ опубликованы. На данный момент в базе зарегистрировано 140 КИ с использованием аутологических или аллогенных Т-клеток (18 завершено, результаты 2 КИ опубликованы) и 122 КИ клеток, экспрессирующих химерные антигенные рецепторы (4 завершено, результаты 2 из них опубликованы). Большинство клинических испытаний посвящено разработке способов иммунотерапии меланомы, различных лимфом, лейкемии, рака молочной железы, рака легких, яичника, простаты и колоректального рака.

В КИ часто исследуется эффективность комбинации иммунотерапии с химиотерапией. Кроме того, химиотерапевтические препараты часто

применяются в контрольных группах пациентов. Наиболее часто использовались такие химиотерапевтические препараты как циклофосфамид, карбоплатин, паклитаксел, этопозид, цисплатин, флударабин, метотрексат, преднизон, цитарабин и дексаметазон. Из способов биологической терапии наиболее часто использовались препараты на основе моноклональных антител: анти-VEGF антитела бевацизумаб (Bevacizumab), анти-CD20 антитела ритуксимаб (Rituximab, широко используемого для лечения неходжкинских лимфом), анти-EGFR антитела цетуксимаб (Cetuximab), анти-HER2 антитела трастузумаб (Trastuzumab, герцептин), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа – препараты моноклональных антител против CTLA-4 (ипилимумаб, Ipilimumab) и против PD-1 (пембролизумаб, Pembrolizumab; ниволумаб, Nivolumab), рекомбинантного G-CSF (филграстим, Filgrastim), IL-2 (алдеслейкин, Aldesleukin), GM-CSF (сарграмостим, Sargramostim), различные способы клеточной

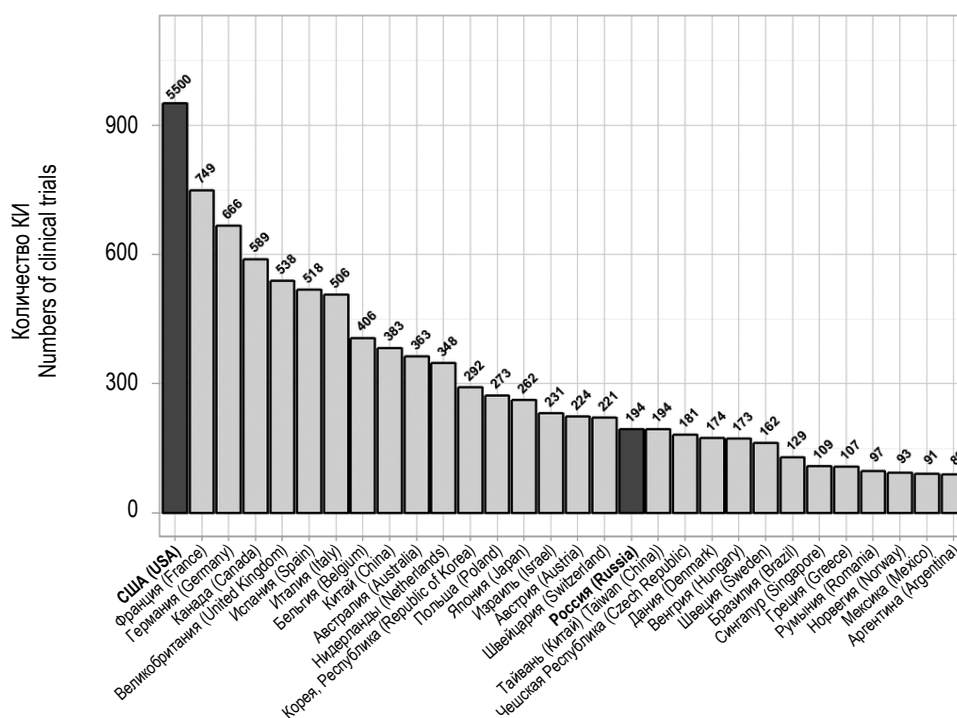


Рисунок 2. Количество КИ средств иммунотерпии онкологических заболеваний, проводимых в научных центрах различных стран

Примечание. На рисунке приведены данные для 30 стран, проводивших наибольшее количество КИ, зарегистрированных в международной базе ClinicalTrials.gov. Темным цветом выделены столбцы, соответствующие США и Российской Федерации. Над каждым столбцом цифрой указано точное количество проходивших в этой стране КИ.

Figure 2. Numbers of clinical trials concerning treatment of oncological diseases performed at research centers

Note. Numbers of clinical trials concerning treatment of oncological diseases performed at research centers from 30 countries where majority of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov (data for 1990-2017). The bars marked in dark correspond to USA and Russian Federation. A number of clinical trials performed in the given country is shown at the top of each bar.

терапии. Наибольшее количество клинических испытаний различных способов иммунотерапии рака проводилось в США — 5500. Из клинических испытаний, зарегистрированных в системе ClinicalTrials.gov, 194 проводилось в том числе и в Российской Федерации. По результатам нашего запроса по количеству КИ Россия занимает восемнадцатое место (рис. 2).

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Термином «контрольные точки иммунного ответа» (immune checkpoint) обозначают различные сигнальные пути, ограничивающие продолжительность и силу иммунного ответа, способствующие поддержке иммунологической толерантности и препятствующие развитию аутоиммунных реакций [62]. Большинство этих путей активируются в результате взаимодействия рецепторов с соответствующими лигандами и поэтому могут эффективно ингибироваться с помощью антител. Наиболее изученными

рецепторами «контрольных точек» являются цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, CD152) и белок программируемой клеточной смерти 1 (PD1 — programmed cell death protein 1, CD279). CTLA-4 ограничивает чрезмерную активацию Т-лимфоцитов на ранних этапах, его блокирование антителом приводит к активации Т-лимфоцитов [2]. PD-1 — рецептор, экспрессируемый активированными эффекторными Т-лимфоцитами, в результате его взаимодействия с лигандом (PD-L1 или PD-L2) угнетается активность Т-лимфоцитов и вызывается их апоптоз [38]. Недавно для клинического использования были одобрены ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (immune checkpoint) — препараты моноклональных анти-CTLA4 антител (ипилимумаб, Ipilimumab) или анти-PD1 антител (ниволумаб, Nivolumab; пембролизумаб, Pembrolizumab) [31, 72]. Показано, что эти препараты уменьшают количество регуляторных Т-лимфоцитов и оказывают им-

муностимулирующее действие, увеличивают количество опухолеспецифичных цитотоксических Т-лимфоцитов. Эффективность этих биотерапевтических препаратов была показана при лечении меланомы, рака легких, рака мочевого пузыря, рака желудка, различных лимфом и т.д. [19, 77]. Данные об эффективности этих препаратов при лечении различных видов рака подробно рассмотрены в недавнем обзоре [4]. В большинстве публикаций, описывающих использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, основной акцент делается на их высокой эффективности, но, к сожалению, эти иммуномодулирующие препараты обладают высокой токсичностью, обусловленной неспецифической активацией Т-лимфоцитов. В частности, клинические испытания препарата ипилимумаб показали его эффективность для относительно небольшого процента пациентов [52, 54], но при этом у 10-35% пациентов, получавших ипилимумаб, наблюдались различные побочные явления 3-5 степени тяжести [54]. Антагонисты PD-1 продемонстрировали большую эффективность, чем ипилимумаб, и кроме того оказались менее токсичными [19]. В недавнем КИ (III фазы) эффективности монотерапии ниволумабом, ипилимумабом и их комбинации у пациентов с меланомой (NCT01844505). Комбинированная терапия оказалась наиболее эффективной, наименее эффективной – монотерапия с помощью препарата ипилимумаб. Объективный клинический ответ наблюдался у 58% пациентов, получавших комбинацию препаратов, у 43,7% пациентов, получавших ниволумаб, и у 19%, получавших ипилимумаб. Полный клинический ответ – у 11,5, 8,9 и 2,2% пациентов соответственно. Частота побочных явлений 3-4 степени тяжести в группе пациентов, получавших ниволумаб, составила 16,3%, у получавших ипилимумаб – 27,5% и у пациентов с комбинированной терапией – 55% [45]. В ходе рандомизированного контролируемого исследования II фазы, в котором сравнивалась эффективность комбинированной терапии препаратами ниволумаб и ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой было показано, что объективный клинический ответ наблюдался у 60% пациентов, получавших оба препарата (у 22% наблюдался полный клинический ответ), и лишь у 10% пациентов, получавших только ипилимумаб (NCT01927419). У пациентов, получавших комбинированную терапию, медианное значение времени до прогрессирования болезни оказалось почти вдвое больше (8,57-8,87 мес. против 3,73-4,73 мес.). Но при этом и частота серьезных побочных эффектов (3-4 степени тяжести) среди

пациентов, получавших ниволумаб и ипилимумаб, оказалась выше, чем у пациентов, получавших только ипилимумаб (61,70% против 39,13% соответственно) [68]. Таким образом, комбинированная терапия более эффективна, но при этом вероятность возникновения побочных явлений возрастает.

Дендритно-клеточные вакцины

Дендритные клетки (ДК) – профессиональные антигенпрезентирующие клетки, представляющие Т-лимфоцитам пептидные фрагменты процессированных антигенов в комплексе с молекулами МНС I и II класса. На поверхности дендритных клеток экспрессируется большое количество костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86), патоген-распознающие рецепторы (TLR – Toll-like receptors). ДК контролируют активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов. Первые публикации, в которых обсуждалась возможность использования дендритных клеток для активной специфической иммунотерапии онкологических заболеваний, появились еще в 90-х годах прошлого столетия [20, 28]. Первые публикации о клинических испытаниях дендритно-клеточных вакцин для лечения онкологических заболеваний появились еще в 1996 г. [58]. На данный момент (13.09.2016 г.) опубликовано более 350 статей, описывающих результаты клинических испытаний противораковых дендритно-клеточных вакцин; в базе КИ зарегистрировано не менее 355 исследований безопасности и эффективности ДК вакцин. Но несмотря на большое количество исследований и клинических испытаний к настоящему времени лишь одна клеточная иммунотерапевтическая вакцина была одобрена для использования в клинической практике – в начале 2010 года FDA была одобрена вакцина Sipuleucel-T (Provenge) для лечения рака простаты [34]. Sipuleucel-T – препарат аутологических антигенпрезентирующих клеток пациента, культивированных с химерным белком, состоящим из PSA, слитого с GM-CSF [54]. Результаты рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования III фазы (NCT00065442), проведенного в 75 центрах с привлечением 512 пациентов, показали достоверное увеличение на 4 месяца медианного значения продолжительности жизни пациентов, получавших Sipuleucel-T. Однако, несмотря на достоверное увеличение продолжительности жизни пациентов, не было обнаружено ни регрессии опухолей, ни значимой индукции Т-клеточного ответа, ни отличий во времени до прогрессирования заболевания между группами пациентов, получавших препарат дендритных клеток без антигена и получавших Sipuleucel-T [54].

У 5 больных с острым миелолейкозом в результате внутрикожной вакцинации препаратом аутологичных ДК моноцитарного происхождения, электропорированных мРНК, кодирующей WT-1 (Wilm's tumor-1), наблюдалась частичная или полная молекулярная ремиссия (NCT00834002, I фаза). Клинический ответ был скоррелирован с увеличением уровня специфических к WT-1 CD8⁺T-лимфоцитов в результате вакцинации [84]. Рядом исследовательских групп было показано, что эффективность дендритно-клеточных вакцин может быть увеличена в результате использования ДК, выделенных из крови пациентов, а не выращенных *ex vivo* из моноцитов [75, 88]. В ходе I фазы клинических испытаний (NCT01690377) эффективности аутологичных миелоидных дендритных клеток, презентующих тирозиназу и gp100, для лечения метастазирующей меланомы было показано, что клинический ответ пациентов коррелирует с активацией специфического T-клеточного иммунного ответа. У 4 из 14 пациентов наблюдалась долговременная выживаемость без прогрессирования заболевания (12–35 месяцев). Было показано, что интранодальное введение небольших количеств активированных миелоидных ДК (в дозе 3–10 × 10⁶ клеток) обладает терапевтической эффективностью, и кратковременное экспонирование раковых антигенов миелоидным ДК (16 ч) является достаточным для их активации [75]. До недавнего времени большинство исследований пептидных и полиэпитопных вакцин было сосредоточено на использовании эпитопов, рестриктированных молекулами МНС I класса, но было показано, что использование эпитопов, презентуемых молекулами МНС II класса, улучшает эффективность дендритно-клеточных вакцин (NCT00243529) [5]. Эти результаты были подтверждены при изучении взаимодействия между ДК, CD4⁺ и CD8⁺T-клетками *in vitro* [32]. На важную роль активации специфического противоопухолевого ответа CD4⁺T-лимфоцитов указывают результаты недавних клинических испытаний (I/II фазы) пептидной вакцины из 6 T-хелперных эпитопов – 6 пептидных фрагментов 4 раковых антигенов: MART-1, NY-ESO-1, gp100 и тирозиназы (NCT00089219) [71]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в ходе доклинических испытаний и испытаний I-II фазы, в настоящее время нет сообщений ни об одном успешном испытании вакцин на основе ДК III фазы помимо результатов вакцины Sipuleucel-T [53]. Кроме того, использование этого подхода требует выполнения ряда трудоемких и дорогостоящих операций: выделения клеток пациента, их культивирование

ex vivo и т.п., что препятствует его широкому распространению [19].

Аутологичные T-лимфоциты и клетки, несущие химерные антигенные рецепторы (CAR)

Активно разрабатываются и другие способы клеточной иммунотерапии, такие как T-клеточные вакцины и иммунотерапия с использованием генетически модифицированных T-лимфоцитов, несущих химерные антигенные рецепторы (CAR – chimeric antigen receptor) [19, 35, 36, 77]. Ознакомиться с принципами строения химерных антигенных рецепторов можно в недавних обзорах [25, 74]. На данный момент в базе ClinicalTrials.gov зарегистрировано не менее 205 КИ CAR- и T-клеточной иммунотерапии онкологических заболеваний. Терапия с помощью различных анти-CD19 CAR-клеток продемонстрировала высокую эффективность, в том числе достижение полной ремиссии, у пациентов с различными формами B-клеточных лимфом и лейкемии [12, 41, 51]. В ходе недавних клинических испытаний из 30 пациентов с рецидивирующим острым лимфобластным лейкозом у 27 удалось достичь полной ремиссии в результате введения препарата аутологичных T-лимфоцитов, трансформированных с помощью рекомбинантного ретровирусного вектора, кодирующего химерный анти-CD19 рецептор – CART19 [50, 51]. На настоящий момент в базе ClinicalTrials.gov зарегистрировано 39 КИ анти-CD19 CAR-T-клеток из 128 КИ CAR-клеток. Но этот способ терапии обладает высокой токсичностью, связанной с системным повышением уровня воспалительных цитокинов – синдромом выброса цитокинов. В частности, у всех пациентов в результате терапии с использованием CART19 клеток (NCT01626495, NCT01029366) наблюдались побочные эффекты различной тяжести, а 27% пациентов потребовалась терапия с применением препарата тоцилизумаб, чтобы купировать тяжелую форму синдрома выброса цитокинов [50, 51]. Недавно, в июне 2016 г., завершились испытания I/II фазы анти-VEGFR2 CAR CD8⁺ лимфоцитов для лечения метастазирующей меланомы и рака почки. Терапия не увенчалась успехом – лишь у одного пациента из 24 наблюдался частичный ответ. Кроме того у всех пациентов наблюдались различные, в том числе и серьезные, побочные эффекты: гипоксия, аритмия, гепатотоксичность и т.п. (NCT01218867).

Осложнения могут быть связаны не только с неспецифическим действием высоких концентраций цитокинов, но и с экспрессией антигенов-мишеней CAR-клеток в нормальных тканях. В ходе клинических испытаний терапии почечной карциномы с помощью повторных инъек-

ций аутологичных CAR-клеток, специфичных к карбоангидразе IX, у всех 3 пациентов после 4–5 инъекций наблюдался гепатотоксичный эффект. Оказалось, что клетки эпителия желчных протоков также продуцируют карбоангидразу IX, что, по-видимому, и обуславливает развитие аутоиммунного воспаления [43, 44]. В 2010 г. были прекращены клинические испытания терапии метастазирующего HER2⁺ рака с использованием анти-HER2 CAR-клеток (NCT00924287) в связи с гибелью пациента от тяжелого воспаления легких, спровоцированного экспрессией HER2 на поверхности легочного эпителия [57]. Развитие тяжелых аутоиммунных реакций было выявлено и при использовании клеточной терапии с помощью Т-лимфоцитов, специфичных и к другим раковым антигенам. В частности, 9 HLA-A*02:01⁺ пациентам, опухоли которых экспрессировали антигены MAGE-A3, вводили модифицированные аутологичные Т-лимфоциты, экспрессирующие мышиний Т-клеточный рецептор, специфичный к эпитопу MAGE-A3 (KVAELVHFL, а.к.о. 112-120), рестриктированному HLA-A*02:01 (NCT01273181). У 5 из них наблюдалась регрессия опухолей. Но у трех пациентов возникли серьезные осложнения, и два из них умерли от некротизирующей лейкоэнцефалопатии. В очагах патологии у этих пациентов была обнаружена интенсивная инфильтрация CD8⁺Т-лимфоцитами. В ходе дальнейших исследований было показано, что несмотря на то, что MAGE-A3 в тканях мозга человека не обнаруживается, некоторые нейроны экспрессируют MAGE-A12, а возможно, и MAGE-A1, -A8, -A9. Используемый в данном клиническом испытании ТКР также способен перекрестно распознавать MAGE-A12 и MAGE-A9 [56]. При использовании Т-лимфоцитов, специфичных к карциноэмбриональному антигену (CEA), у всех 3 пациентов снижался уровень CEA в сыворотке крови, у 1 пациента наблюдалась регрессия метастазов, но на 5–8 день после введения лимфоцитов у всех пациентов развилась диарея 2–3 степени тяжести, примерно через 2 недели интенсивность колита снизилась, и через 4–6 недель состояние пациентов нормализовалось [64].

В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям путей снижения токсичности CAR-Т-клеток. Важная роль в развитии токсических эффектов, по-видимому, связана с системным введением большого количества активированных Т-лимфоцитов, и, таким образом, локальные внутриопухолевые инъекции не должны вызывать токсических реакций. В настоящее время проводится большое количество

КИ стратегий оптимизации CAR-Т-клеточной терапии [25].

Побочные эффекты различных стратегий иммунотерапии онкологических заболеваний подробно рассмотрены в литературе [86]. Из 949 КИ с опубликованными результатами в 546 наблюдались побочные эффекты различной тяжести, серьезные осложнения были отмечены в ходе 63 КИ, и как минимум в 8 КИ у пациентов развивались фатальные осложнения (NCT00145626, NCT00157196, NCT00157209, NCT00848510, NCT01015443, NCT01417936, NCT01273181 и NCT00924287).

Онколитические вирусы

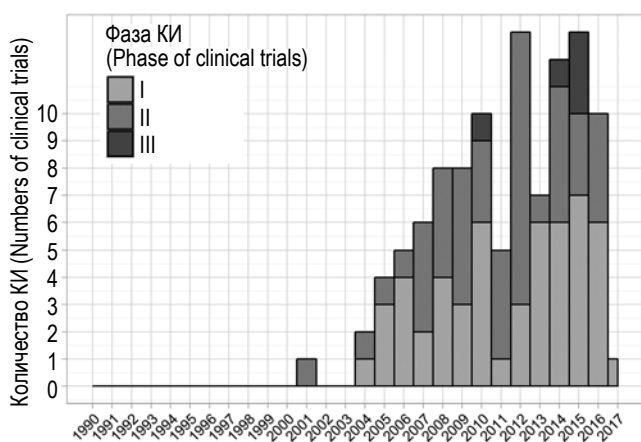
Онколитические вирусы – вирусы, поражающие преимущественно клетки различных опухолей, но не нормальных тканей, и вызывающие литическую инфекцию [3, 19]. Они разрабатываются как на основе вирусов непатогенных для человека, таких как вирус болезни Ньюкасла, реовирус, вирус долины Сенека, так и на основе аттенуированных вирусов: вируса везикулярного стоматита, вируса кори, вируса осповакцины, вируса простого герпеса [3, 14], онколитическая активность была показана для вакцинных штаммов вируса кори, в частности для штамма Edmonston [22]. Значительной онколитической активностью обладает аттенуированный штамм рабдовируса Мараба MG1 [67]. Онколитические вирусы уже применяются в клинической практике. В 2004 г. в Латвии был одобрен препарат Rigriv, созданный на основе природного штамма эховируса 7-го типа [3, 18]. Была показана его способность подавлять различные виды рака, такие как меланома, рак желудка, рак прямой и толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, а также различные виды саркомы [3]. В ноябре 2005 года в Китае был одобрен препарат онколитического аденовируса Oncorine для комбинированной с химиопрепаратами терапии носоглоточной карциномы [47]. В 2015 году первым онколитическим вирусом, одобренным в США для лечения онкологических больных стал модифицированный онколитический герпесвирус 1-го типа, кодирующий человеческий GM-CSF – Talimogene Laherparepvec (T-VEC) [66]. В результате III фазы КИ эффективности этого препарата в сравнении с GM-CSF при лечении меланомы (NCT00769704) объективный клинический ответ наблюдался у 26,4% и 5,7% пациентов, соответственно, увеличилась продолжительность жизни пациентов. Наиболее обычными побочными явлениями при виротерапии были усталость, озноб и повышение температуры. Побочные реакции 3–4 степени на-

блюдались у 2% пациентов, тяжелых осложнений не наблюдалось [7].

Высокая эффективность и безопасность онколитических вирусов привлекает все большее внимание исследователей. В базе данных биомедицинских публикаций PubMed на 13.09.2016 содержится 1069 статей, основной темой которых являются исследования онколитических вирусов, 213 из них – обзоры, 28 публикаций с результатами клинических испытаний. На данный момент в базе ClinicalTrials.gov зарегистрировано 107 клинических испытаний онколитической виротерапии. 44 КИ закончилось и для 5 из них результаты опубликованы, 9 испытаний было остановлено, в основном из-за нехватки добровольцев. На рисунке 3 показана информация о количестве клинических испытаний онколитических вирусов по годам. По количеству клинических испытаний онколитических вирусов лидирует США – 68 КИ. Согласно данным ClinicalTrials.gov, в РФ проводилось только 1 КИ онколитических вирусов – российские медицинские центры участвовали в III фазе КИ эффективности препарата онколитического реовиру-

са (реолизина) для лечения рака головы и шеи (NCT01166542) (рис. 4). По данным российского реестра клинических исследований лекарственных препаратов (<http://www.grls.rosminzdrav.ru/>), в настоящее время в РФ близится к завершению II фаза клинических испытаний отечественного препарата «Канцеролизин» – рекомбинантного онколитического аденовируса 5-го серотипа – «Оценка эффективности и безопасности препарата “Канцеролизин” у пациентов с распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, неоперабельным раком поджелудочной железы и глиобластомой головного мозга». В результате многочисленных доклинических и клинических испытаний, помимо эффективности онколитических вирусов, была показана их безопасность. Большинство побочных явлений, наблюдавшихся при виротерапии, не были серьезными (не выше третьей степени тяжести), в основном – кратковременное гриппоподобное состояние [48]. Была показана способность вирусов сенсибилизировать клетки опухоли к химиотерапии [39, 42, 79]. Во многих клинических испытаниях онколитические вирусы исполь-

А (A)



Б (B)

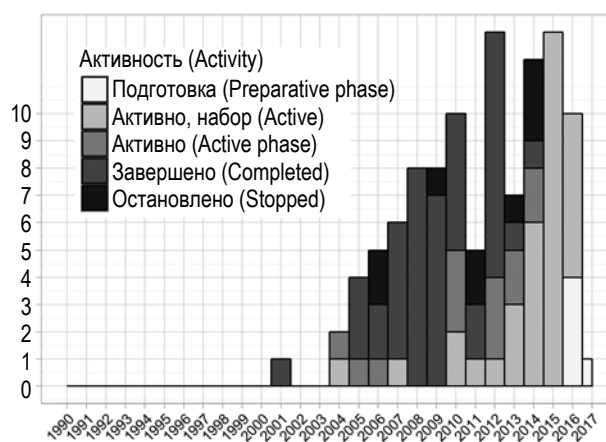


Рисунок 3. Количество клинических испытаний онколитических вирусов

Примечание. Приведено количество КИ, зарегистрированных в международной базе ClinicalTrials.gov, показаны данные за 1990-2017 гг. Высота столбиков соответствует количеству КИ, начатым в данный год. Разными градациями серого показано количество КИ разных стадий (А) и информация о текущем состоянии КИ (Б). Для графика 3Б была использована информация из поля Status (статус) КИ. Оригинальные значения были сгруппированы в следующие категории: подготовка – Not yet recruiting; активно, набор – Available, Enrolling by invitation или Recruiting; активно – Active, not recruiting, No longer available, Temporarily not available, No longer available или Temporarily not available; завершено – Completed или Approved for marketing; остановлено – Terminated, Suspended или Withdrawn. Все данные о КИ, использованные в данном обзоре, доступны по запросу у авторов.

Figure 3. Number of clinical trials with oncolytic viruses

Note. Number of clinical trials with oncolytic viruses registered in ClinicalTrials.gov (data for 1990-2017). Height of the bars corresponds to the number of clinical trials initiated in the given year. Different shades of grey color show numbers of clinical trials at distinct stages (A) and information from the Status field (B). For the 3B graph, data from the Status field was used. The original values were grouped into the following categories: Preparative phase, Not yet recruiting; Active, Available, Enrolling by invitation or Recruiting; Active phase, Active, not recruiting, No longer available, Temporarily not available, No longer available or Temporarily not available; Completed, Completed or Approved for marketing; Stopped, Terminated, Suspended or Withdrawn. All the data on clinical trials used in this review are available from the authors by request.

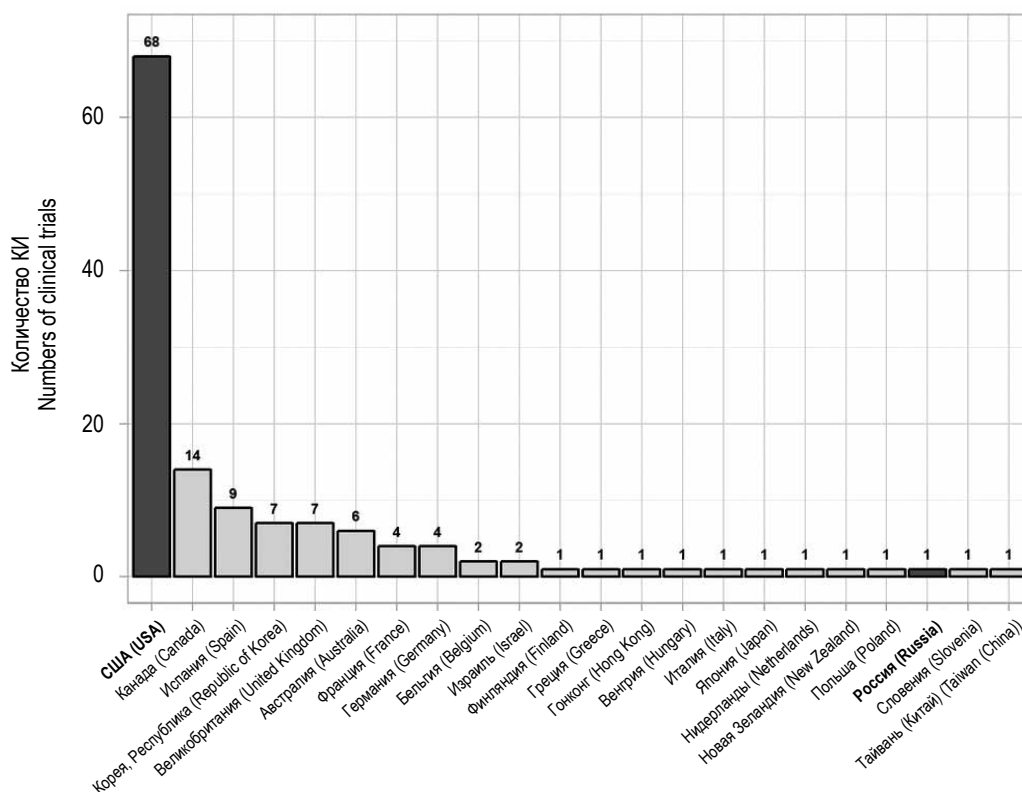


Рисунок 4. Количество КИ онколитических вирусов, проводимых в научных центрах различных стран

Примечание. На рисунке приведены данные о количестве КИ, зарегистрированных в международной базе ClinicalTrials.gov, проводимых в научных центрах различных стран. Темным цветом выделены столбцы, соответствующие США и Российской Федерации. Над каждым столбцом цифрой указано точное количество проходивших в этой стране КИ.

Figure 4. Number of clinical trials with oncolytic viruses, performed at research centers

Note. Number of clinical trials with oncolytic viruses, performed at research centers from 30 countries where majority of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov. The bars marked in dark correspond to USA and Russian Federation. A number of clinical trials performed in the given country is shown at the top of each bar.

зуются в комбинации с химиотерапией, в частности: рекомбинантный онколитический вирус кори, кодирующий симпотер Na^+/I , (MV-NIS), в сочетании с циклофосфамидом использовался в КИ NCT00450814; онколитический вирус осповакцины JX-594 в сочетании с сорафенибом — в КИ NCT01171651 и NCT02562755; аденовирус DNX2401 и темозоломид в КИ NCT01956734 и т.п. Комбинация реовируса с препаратами платины и таксанами обладает заметной эффективностью при лечении рака головы и шеи [73]. Результаты I фазы клинических испытаний показали терапевтический потенциал онколитической терапии (герпесвируса G207) в сочетании с лучевой терапией для лечения злокачественных глиом (NCT00157703) [49]. Была показана эффективность рекомбинантного онколитического аденовируса в сочетании с лучевой терапией для лечения рака простаты (NCT00583492, II фаза) [21]. Проводятся клинические испытания безопасности и эффективности онколитической виротерапии в сочетании с рекомбинантными

цитокинами (DNX-2401 + $IFN\gamma$, NCT02197169), колониестимулирующими факторами (реовирус + сарграмостим (GM-CSF), NCT02444546), ингибиторами иммунных контрольных точек — в сочетании с ипилимумаб (NCT02307149) и с пембролизумаб (NCT02565992, NCT02798406, NCT02824965), моноклональными антителами против эндотелиального ростового фактора VEGF (Bevacizumab, NCT01622543) и т.п. Исследуется эффективность виротерапии после хирургического удаления опухолей (NCT00805376, NCT02031965). По крайней мере в 31 из найденных нами в базе данных 107 КИ онколитических вирусов хотя бы в одной из групп пациентов использовалась комбинированная терапия.

Онколитическая активность вируса может быть увеличена в результате модификации его поверхностных белков, связывающихся с клеточными рецепторами, как это было показано для рекомбинантного аденовируса, в который встраивался фрагмент гена гликопротеина вируса везикулярного стоматита (VSV-G). Поскольку ви-

рус везикулярного стоматита способен заражать гораздо большее количество типов клеток, чем аденовирус дикого типа, новый рекомбинантный вирус (RdB-1L-VSVG) также показал активность против широкого спектра линий раковых клеток и большую активность *in vivo* [91]. Коинфекция различными онколитическими вирусами также может обладать усиленным терапевтическим эффектом, как это было показано в мышинных ксенотрансплантатах, с использованием клеточных линий глиобластомы человека (U87 и U373) показали, что при комбинированной инфекции реовирусом (серотипа 3) и вирусом Ньюкасла (Hitcher-B1) или реовирусом и парвовирусом H1 наблюдается синергический противоопухолевый эффект [6].

Высокая эффективность онколитических вирусов, по-видимому, объясняется их плеiotропным действием, так, помимо прямого цитолитического действия на раковые клетки, ряд онколитических вирусов способен специфично разрушать кровеносные сосуды в опухоли. В частности, способность подавлять неоангиогенез была показана для рекомбинантного онколитического герпесвируса 1 типа (G207). Введение препарата G207 — ксенотрансплантата рабдомиосаркомы человека — внутрь опухоли привело к разрушению кровеносных сосудов в опухоли и к ее регрессии. Ультраструктурные исследования показали наличие вирусных частиц в опухолевых клетках и в эндотелиальных клетках обработанных G207 ксенотрансплантатов, но не в соседних нормальных тканях [15]. Аналогичная способность была показана и для рекомбинантного онколитического вируса осповакцины JX-594 со встроенным геном человеческого GM-CSF (Pexa-Vec) [10]. Многочисленные исследования показали, что основным фактором эффективности онколитической виротерапии является способность вирусов стимулировать иммунные реакции. Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP — danger associated molecular patterns) и опухолеассоциированные антигены, высвобождаемые из лизированных опухолевых клеток, стимулируют активацию как врожденных неспецифических иммунных реакций, так и формирование антиген-специфического противоопухолевого ответа [11, 83]. Важную роль активации иммунного ответа подтверждают, в частности, эксперименты, проведенные в мышинной модели. Введение препарата онколитического аденовируса Delta24-RGD увеличило долгосрочную выживаемость мышей, стимулировало локальную продукцию воспалительных цитокинов и хемокинов, усиливало инфильтрацию опухоли макрофагами

и Т-лимфоцитами, кроме того, индукция проактивного иммунного ответа была подтверждена при повторном введении ксенотрансплантата опухоли. Но все эти эффекты были полностью блокированы введением дексаметазона, сильного иммунодепрессанта [40]. На индукцию противоопухолевого иммунного ответа указывает и то, что виротерапия имеет долговременный терапевтический эффект. Показано, что после терапии препаратом Реолизин около 30% пациентов оставались в живых более 2-х лет [85]. В недавней статье подробно описывается случай пациента, у которого традиционное лечение рецидива глиомы оказалось неэффективным. В результате онколитической терапии (внутриопухолевой инъекции 120 мкл вирусной суспензии, содержащей 1×10^7 БОЕ G207) и 4 последующих курсов химиотерапии болезнь стабилизировалась и пациент прожил еще 7.5 лет, при этом рецидивов не было в течение 6 лет [87].

Иммуностимулирующая активность онколитических вирусов может быть усилена включением генов, кодирующих различные цитокины, хемокины, костимулирующие молекулы и т.п., такие как GM-CSF [19], IL-15, CCL5 [60], CD40L [16]. Наиболее часто для этих целей используется GM-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов. Этот цитокин привлекает естественные клетки-киллеры и антигенпредставляющие клетки, а также активизирует АПК и стимулирует их созревание [69]. Для стимуляции противоопухолевого иммунитета и подавления ассоциированной с опухолью иммунологической толерантности в состав генома рекомбинантного онколитического аденовируса Delta24-RGD был введен ген GM-CSF. После однократного введения Ad5-D24-RGD-GMCSF у 3 из 6 пациентов прогрессирующая болезнь стабилизировалась, у большей части пациентов снизился уровень опухолевых маркеров, в то время как у всех пациентов, получавших Ad5-D24-RGD, заболевание прогрессировало [65]. Ген, кодирующий GM-CSF, встроен в геном онколитического вируса осповакцины JX-594 (Pexa-Vec). Онколитическая и иммунотерапевтическая активность JX-594 была продемонстрирована в ходе II фазы клинических испытаний при лечении печеночноклеточной карциномы (NCT00554372) [29]. Также ген GM-CSF встроен в геном рекомбинантного онколитического герпесвируса T-VEC (Talimogene Laherparepvec), недавно одобренного FDA для клинического использования [17]. ONCOS-102 химерный онколитический аденовирус тоже кодирует GM-CSF человека. Его безопасность и иммуностимулиру-

ющая активность были показаны в ходе I фазы клинических испытаний (NCT01598129) [70].

В настоящее время проходят клинические испытания I фазы рекомбинантного вируса везикулярного стоматита, кодирующего IFN β человека (NCT01628640). Недавно начался набор пациентов для I фазы клинических испытаний онколитического аденовируса Ad5-yCD/mutTKSR39rep-hIL12, кодирующего IL-12 человека для терапии рака простаты (NCT02555397). Завершена I фаза клинических испытаний рекомбинантного онколитического вируса оспы канареек со встроенным геном IL-12 (ALVAC-IL12) при лечении меланомы. Как в инъецированных, так и в неинъецированных подкожных опухолевых узелках пациентов наблюдалось увеличение экспрессии IL-12 и IFN γ , увеличение T-клеточной инфильтрации; у одного пациента наблюдался полный клинический ответ [82]. В ходе экспериментов *in vivo* на лабораторных животных была показана эффективность и ряда других иммуностимулирующих факторов (IL-2, IL-18, CD40L, CD80, FLT3L, 4-1BBL, белков теплового шока и т.п.) [48].

Повторные инъекции онколитического вируса могут усилить иммунный ответ. В группе пациентов, получивших однократную внутриопухолевую инъекцию химерного онколитического аденовируса CGTG-102, кодирующего GM-CSF (ONCOS-102, Ad5/3-D24-GM-CSF), медиана выживаемости составила 111 дней, в группе, получившей серию из трех инъекций в течение 10 недель – 277 дней. Наблюдалась существенная корреляция между уровнем противовирусных и противоопухолевых T-клеток, что указывает на то, что вирусный онколизис может привести к расширению спектра узнаваемых эпитопов и нарушению опухолеассоциированной иммунологической толерантности [37].

Онколитические вирусы как вакцинная платформа

Вирусы являются привлекательной вакцинной платформой, поскольку реплицирующийся вирус обладает высокой иммуногенностью. Показано, что кроме лизиса опухолевых клеток онколитические вирусы стимулируют развитие опухолеспецифичного T-клеточного ответа, по крайней мере столь же эффективно, как и блокаторы иммунных контрольных точек [89]. С помощью введения в геном онколитического вируса раковых антигенов можно дополнительно повысить эффективность индукции противоопухолевого иммунного ответа. Вирусы, кодирующие раковые антигены (например, MAGE-A3, MART-1, CEA), стимулируют антиген-специфичные иммунные

реакции [66]. Рекомбинантный вирус кори, кодирующий раковый антиген CEA (carcinoembryonic antigen), проходящий в настоящее время I фазу клинических испытаний для лечения рака яичника (NCT00408590), показал свою безопасность и терапевтическую активность: у 14 из 21 пациента болезнь стабилизировалась, увеличилась продолжительность жизни пациентов [22]. Кроме того, было показано, что наличие вируснейтрализующих антител у пациентов не снижает терапевтической эффективности вируса [22]. В настоящее время проводятся клинические испытания рекомбинантных онколитических вирусов, экспрессирующих антиген меланомы MAGE-A3: рекомбинантных аденовируса (AdMA3) и вируса Мараба MG1 (MG1MA3) (NCT02285816, NCT02879760).

Очень перспективными являются поксвирусные векторы – они безопасны и могут быть использованы для включения нескольких трансонов. Относительно недавно на основе рекомбинантного вируса осповакцины и вируса птичьей оспы (fowlpox) была разработана вакцинная платформа TRICOM (TRIad of COstimulatory Molecules, экспрессирующая триаду иммуностимулирующих молекул: B7.1, ICAM-1 и LFA-3), предназначенная для экспрессии целевых раковых антигенов. Для первичной и бустерной иммунизации при этом используются разные вирусы (вирус осповакцины и вирус оспы птиц) [46]. При использовании трех костимулирующих молекул интенсивность иммунного ответа на экспрессируемые вакцинным вектором опухолевые антигены намного выше, чем при использовании этих молекул по отдельности или в парах [23]. На основе этой платформы была создана вакцина PANVAC, кодирующая карциноэмбриональный антиген (CEA) и MUC-1, избыточно экспрессируемые большинством обычных карцином. Пилотное исследование показало, что вакцина хорошо переносится больными. Антиген-специфические иммунные реакции на MUC-1 и/или CEA после вакцинации были обнаружены у 9 из 16 пациентов, у некоторых пациентов развивался продолжительный клинический ответ, происходил регресс опухолей [26]. Продолжается III фаза испытаний вакцины PROSTVAC, также созданной на основе платформы TRICOM, экспрессирующей антиген PSA (NCT01322490). 59 из 104 пациентов, прошедших тестирование на T-клеточные реакции, продемонстрировали более чем 2-кратное (у половины пациентов наблюдалось 5-кратное) по сравнению с начальным уровнем увеличение PSA-специфических

Т-клеток через 4 недели после вакцинации. У 68% пациентов наблюдались иммунные реакции на опухолевые антигены, не присутствовавшие в вакцине (в результате распространения эпитопов – epitope spreading) [27]. При этом стоит отметить, что при измерении системного уровня иммунного ответа на PSA есть возможность недооценить истинный уровень терапевтического иммунного ответа, так как не учитываются Т-лимфоциты, мигрировавшие в опухоль, и, кроме того, не измеряется противоопухолевый иммунный ответ, сформировавшийся в результате распространения эпитопов [27].

Кроме того, вирусные векторы могут быть использованы для трансдукции дендритных клеток. В частности, было показано, что дендритные клетки HLA-A1⁺ доноров, инфицированные рекомбинантным ALVAC, несущим минигены, кодирующие эпитопы раковых антигенов MAGE-A1 и MAGE-A3, рестриктированные HLA-A1, индуцируют специфический цитотоксический Т-клеточный ответ более эффективно, чем те же дендритные клетки, пульсированные этими пептидами [81]. Недавно была разработана система, позволяющая адсорбировать пептиды на поверхности аденовируса – PeptiCRAd. Было показано, что покрытый пептидами вирус сохраняет свою инфекционность. PeptiCRAd, нагруженные эпитопами опухолевых антигенов – TRP2 и gp100 – уменьшают рост как инъецированной опухоли, так и вторичных необработанных меланом. В мышинной ксенографтной модели меланомы человека PeptiCRAd, несущий эпитопы MAGE-A1 и экспрессирующий GM-CSF, увеличил долю CD8⁺Т-лимфоцитов, специфичных к MAGE-A1, и вызывал регрессию опухолей [13]. Для обеспечения адресной доставки, например в случае, когда инъекция внутрь опухоли затруднена, можно использовать для доставки онколитических вирусов инфицированные клетки, например мезенхимные стволовые клетки, обладающие опухолетропностью, как это было показано для вируса Delta24-RGD. Мышам имплантировали ксенотранспланты глиомы человека, меченной люциферазой (для мониторинга состояния опухоли по биолюминесценции), а затем внутриартериально вводили мезенхимные стволовые клетки, зараженные онколитическим вирусом. Анализ размера опухоли с помощью визуализации биолюминесценции показал ингибирование роста глиомы и ликвидацию опухолей в животных, получавших hMSC-Delta24, по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось увеличение медианы выживаемости

от 42 дней в контрольной группе до 75.5 дней в экспериментальной [90].

Заключение

Использование онколитических вирусов открывает новый этап в развитии подходов к терапии онкологических заболеваний. Важным шагом на пути к созданию эффективных и безопасных противораковых препаратов стало одобрение использования рекомбинантного онколитического герпесвируса T-VEC в клинической практике для лечения меланомы. Многочисленные исследования показали высокую эффективность данного метода лечения в сочетании с высокой безопасностью. Онколитические вирусы обладают комплексной активностью, действуют на опухоли на различных уровнях: они оказывают прямое цитотоксическое действие на раковые клетки, некоторые онколитические вирусы также способны подавлять неоваскуляризацию, специфически разрушая кровеносные сосуды в опухолях, в результате высвобождения из лизированных клеток опухоли раковых и вирусных антигенов, молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, активируются неспецифические и специфические иммунные реакции и эффективно борются с метастазами. Показано, что по эффективности стимуляции иммунного ответа онколитическая виротерапия сопоставима с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Иммуностимулирующая активность онколитических вирусов может быть усилена встраиванием генов, кодирующих различные воспалительные цитокины, колоние-стимулирующие факторы, костимулирующие молекулы. В наших исследованиях используется оригинальная вакцинная платформа, созданная на основе рекомбинантного онколитического вируса осповакцины штамма ЛИВП. Для обеспечения избирательной репликации в раковых клетках у этого вируса были удалены гены, кодирующие тимидинкиназу и вирусный ростовой фактор, в его геном были встроены гены, кодирующие GM-CSF для стимуляции противоопухолевого иммунитета и TRAIL для индукции апоптоза инфицированных клеток [1]. В состав генома этого вируса могут быть введены гены, кодирующие целевые раковые антигены или искусственные полиэпитопные конструкции. С помощью введения в геном онколитических вирусов генов, кодирующих раковые антигены, можно активировать мощный противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, использование онколитических вирусов не требует таких сложных и дорогостоящих операций, как клеточная терапия.

Список литературы / References

1. Максютов Р.А., Трегубчак Т.В., Денисова Н.И., Максютов А.З., Гаврилова Е.В. Создание современной платформы, содержащей набор онколитических вирусов с иммуностимулирующими свойствами // Российский иммунологический журнал, 2013. Т. 7, № 16. С. 456-459. [Maksyutov R.A., Tregubchak T.V., Denisova N.I., Maksyutov A.Z., Gavrilova E.V. Creating a modern platform comprising a set of oncolytic viruses with immunostimulating properties. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Immunological Journal*, 2013, Vol. 7, no. 16, pp. 456-459. (In Russ.)]
2. Моисеенко В.М., Волков, Н.М. Важнейшие события в онкологии в 2014 году: иммунотерапия злокачественных опухолей // Практическая онкология, 2015. Т. 16, № 1. С. 6-12. [Moiseenko V.M., Volkov N.M. The most important events in the oncology in 2014: cancer immunotherapy. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*, 2015, Vol. 16, no. 1, pp. 6-12. (In Russ.)]
3. Нетёсов С.В., Кочнева Г.В., Локтев В.Б., Святченко В.А., Сергеев А.Н., Терновой В.А., Тикунова Н.В., Шишкина Л.Н., Чумаков П.М. Онколитические вирусы: достижения и проблемы // Медицинский алфавит, 2011. № 3. С. 26-33. [Netesov S.V., Kochneva G.V., Loktev V.B., Sviatchenko V.A., Sergeev A.N., Ternovoi V.A., Tikunova N.V., Shishkina L.N., Chumakov P.M. Oncolytic viruses: achievements and problems. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2011, no. 3, pp. 26-33. (In Russ.)]
4. Румянцев А.А., Тюляндин С.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей // Практическая онкология, 2016. Т. 17, № 2. С. 74-89. [Rumyantsev A.A., Tyulandin S.A. Efficacy of immune checkpoints inhibitors in the treatment of solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*, 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 74-89. (In Russ.)]
5. Aarntzen E.H.J.G., De Vries I.J.M., Lesterhuis W.J., Schuurhuis D., Jacobs J.F.M., Bol K., Schreiber G., Mus R., De Wilt J.H.W., Haanen J.B.A.G., Schadendorf D., Croockewit A., Blokx W.A.M., Van Rossum M.M., Kwok W.W., Adema G.J., Punt C.J.A., Figdor C.G. Targeting CD4⁺ T-helper cells improves the induction of antitumor responses in dendritic cell-based vaccination. *Cancer Res.*, 2013, Vol. 73, no. 1, pp. 19-29.
6. Alkassar M., Gartner B., Roemer K., Graesser F., Rommelaere J., Kaestner L., Haeckel I., Graf N. The combined effects of oncolytic reovirus plus Newcastle disease virus and reovirus plus parvovirus on U87 and U373 cells *in vitro* and *in vivo*. *J. Neurooncol.*, 2011, Vol. 104, no. 3, pp. 715-727.
7. Andtbacka R.H.I., Kaufman H.L., Collichio F., Amatruda T., Senzer N., Chesney J., Delman K.A., Spitler L.E., Puzanov I., Agarwala S.S., Milhem M., Cranmer L., Curti B., Lewis K., Ross M., Guthrie T., Linette G.P., Daniels G.A., Harrington K., Middleton M.R., Miller W.H., Zager J.S., Ye Y., Yao B., Li A., Doleman S., VanderWalde A., Gansert J., Coffin R.S. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33, no. 25, pp. 2780-2788.
8. Antony G.K., Dudek A.Z. Interleukin 2 in cancer therapy. *Curr. Med. Chem.*, 2010, Vol. 17, no. 29, pp. 3297-3302.
9. Bei R., Scardino A. TAA polyepitope DNA-based vaccines: a potential tool for cancer therapy. *J. Biomed. Biotech.*, 2010, Vol. 2010, p. 102758.
10. Breitbach C.J., Arulanandam R., De Silva N., Thorne S.H., Patt R., Daneshmand M., Moon A., Ilkow C., Burke J., Hwang T.-H., Heo J., Cho M., Chen H., Angarita F.A., Addison C., McCart J.A., Bell J.C., Kirn D.H. Oncolytic vaccinia virus disrupts tumor-associated vasculature in humans. *Cancer Res.*, 2013, Vol. 73, no. 4, pp. 1265-1275.
11. Breitbach C.J., Lichty B.D., Bell J.C. Oncolytic viruses: therapeutics with an identity crisis. *EBioMedicine*, 2016, Vol. 9, pp. 31-36.
12. Brentjens R.J., Davila M.L., Riviere I., Park J., Wang X., Cowell L.G., Bartido S., Stefanski J., Taylor C., Olszewska M., Borquez-Ojeda O., Qu J., Wasielewska T., He Q., Bernal Y., Rijo I. V., Hedvat C., Kobos R., Curran K., Steinherz P., Jurcic J., Rosenblat T., Maslak P., Frattini M., Sadelain M. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Transl. Med.*, 2013, Vol. 5, no. 177, p. 177ra38.
13. Capasso C., Hirvonen M., Garofalo M., Romaniuk D., Kuryk L., Sarvela T., Vitale A., Antopolsky M., Magarkar A., Viitala T., Suutari T., Bunker A., Yliperttula M., Urtti A., Cerullo V. Oncolytic adenoviruses coated with MHC-I tumor epitopes increase the antitumor immunity and efficacy against melanoma. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 4, p. e1105429.
14. Chiocca E.A., Rabkin S.D. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2, no. 4, pp. 295-300.
15. Cinatl J.J., Michaelis M., Driever P.H., Cinatl J., Hrabeta J., Suhan T., Doerr H.W., Vogel J.-U. Multimutated herpes simplex virus g207 is a potent inhibitor of angiogenesis. *Neoplasia*, 2004, Vol. 6, no. 6, pp. 725-735.

16. Diaconu I., Cerullo V., Hirvinen M.L.M., Escutenaire S., Ugolini M., Pesonen S.K., Bramante S., Parviainen S., Kanerva A., Loskog A.S.I., Eliopoulos A.G., Pesonen S., Hemminki A. Immune response is an important aspect of the antitumor effect produced by a CD40L-encoding oncolytic adenovirus. *Cancer Res.*, 2012, Vol. 72, no. 9, pp. 2327-2338.
17. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G. Clinical Cancer Advances 2016: Annual report on progress against cancer from the American Society Of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 34, no. 9, pp. 987-1011.
18. Doniņa S., Strēle I., Proboka G., Auziņš J., Alberts P., Jonsson B., Venskus D., Muceniece A. Adapted ECHO-7 virus Rigvir immunotherapy (oncolytic virotherapy) prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study. *Melanoma Res.*, 2015, Vol. 25, no. 5, pp. 421-426.
19. Farkona S., Diamandis E.P., Blasutig I.M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Medicine*, 2016, Vol. 14, pp. 73.
20. Flamand V., Sornasse T., Thielemans K., Demanet C., Leo O., Urbain J., Moser M. Vaccination with tumor-antigen-pulsed dendritic cells induces *in vivo* resistance to a B cell lymphoma. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1993, Vol. 329, pp. 611-616.
21. Freytag S.O., Stricker H., Lu M., Elshaikh M., Aref I., Pradhan D., Levin K., Kim J.H., Peabody J., Siddiqui F., Barton K., Pegg J., Zhang Y., Cheng J., Oja-Tebbe N., Bourgeois R., Gupta N., Lane Z., Rodriguez R., DeWeese T., Movsas B. Prospective randomized phase 2 trial of intensity modulated radiation therapy with or without oncolytic adenovirus-mediated cytotoxic gene therapy in intermediate-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, Vol. 89, no. 2, pp. 268-276.
22. Galanis E., Hartmann L.C., Cliby W.A., Long H.J., Peethambaram P.P., Barrette B.A., Kaur J.S., Haluska P.J.J., Aderca I., Zollman P.J., Sloan J.A., Keeney G., Atherton P.J., Podratz K.C., Dowdy S.C., Stanhope C.R., Wilson T.O., Federspiel M.J., Peng K.-W., Russell S.J. Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer. *Cancer Res.*, 2010, Vol. 70, no. 3, pp. 875-882.
23. Garnett C.T., Greiner J.W., Tsang K.-Y., Kudo-Saito C., Grosenbach D.W., Chakraborty M., Gulley J.L., Arlen P.M., Schlom J., Hodge J.W. TRICOM vector based cancer vaccines. *Curr. Pharm. Des.*, 2006, Vol. 12, no. 3, pp. 351-361.
24. Goldenberg M.M. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin. Ther.*, 1999, Vol. 21, no. 2, pp. 309-318.
25. Gross G., Eshhar Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: Counteracting Off-Tumor toxicities for safe CAR T cell therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2016, Vol. 56, pp. 59-83.
26. Gulley J.L., Arlen P.M., Tsang K.-Y., Yokokawa J., Palena C., Poole D.J., Remondo C., Cereda V., Jones J.L., Pazdur M.P., Higgins J.P., Hodge J.W., Steinberg S.M., Kotz H., Dahut W.L., Schlom J. Pilot study of vaccination with recombinant CEA-MUC-1-TRICOM poxviral-based vaccines in patients with metastatic carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2008, Vol. 14, no. 10, pp. 3060-3069.
27. Gulley J.L., Madan R.A., Tsang K.Y., Jochems C., Marte J.L., Farsaci B., Tucker J.A., Hodge J.W., Liewehr D.J., Steinberg S.M., Heery C.R., Schlom J. Immune impact induced by PROSTVAC (PSA-TRICOM), a therapeutic vaccine for prostate cancer. *Cancer Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2, no. 2, pp. 133-141.
28. Gyure L.A., Barfoot R., Denham S., Hall J.G. Immunity to a syngeneic sarcoma induced in rats by dendritic lymph cells exposed to the tumour either *in vivo* or *in vitro*. *Br. J. Cancer*, 1987, Vol. 55, no. 1, pp. 17-20.
29. Heo J., Reid T., Ruo L., Breitbach C.J., Rose S., Bloomston M., Cho M., Lim H.Y., Chung H.C., Kim C.W., Burke J., Lencioni R., Hickman T., Moon A., Lee Y.S., Kim M.K., Daneshmand M., Dubois K., Longpre L., Ngo M., Rooney C., Bell J.C., Rhee B.-G., Patt R., Hwang T.-H., Kirn D.H. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 3, pp. 329-336.
30. Heron M., Tejada-Vera B. Deaths: leading causes for 2005. *Natl. Vital Stat. Rep.*, 2009, Vol. 58, no. 8, pp. 1-97.
31. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urban W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, no. 8, pp. 711-723.
32. Hoyer S., Prommersberger S., Pfeiffer I.A., Schuler-Thurner B., Schuler G., Dörrie J., Schaft N. Concurrent interaction of DCs with CD4(+) and CD8(+) T cells improves secondary CTL expansion: It takes three to tango. *Eur. J. Immunol.*, 2014, Vol. 44, no. 12, pp. 3543-3559.

33. Iurescia S., Fioretti D., Fazio V.M., Rinaldi M. Epitope-driven DNA vaccine design employing immunoinformatics against B-cell lymphoma: a biotech's challenge. *Biotechnol. Adv.*, 2011, Vol. 30, no. 1, pp. 372-383.
34. Jähnisch H., Füssel S., Kiessling A., Wehner R., Zastrow S., Bachmann M., Rieber E.P., Wirth M.P., Schmitz M. Dendritic cell-based immunotherapy for prostate cancer. *Clin. Dev. Immunol.*, 2010, Vol. 2010, pp. 517493.
35. Jeanbart L., Swartz M.A. Engineering opportunities in cancer immunotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, Vol. 112, no. 47, pp. 14467-14472.
36. June C.H. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic. *J. Clin. Invest.*, 2007, Vol. 117, no. 6, pp. 1466-1476.
37. Kanerva A., Nokisalmi P., Diaconu I., Koski A., Cerullo V., Liikanen I., Tahtinen S., Oksanen M., Heiskanen R., Pesonen S., Joensuu T., Alanko T., Partanen K., Laasonen L., Kairemo K., Pesonen S., Kangasniemi L., Hemminki A. Antiviral and antitumor T-cell immunity in patients treated with GM-CSF-coding oncolytic adenovirus. *Clin. Cancer Res.*, 2013, Vol. 19, no. 10, pp. 2734-2744.
38. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 26, pp. 677-704.
39. Kirn D. Replication-selective oncolytic adenoviruses: virotherapy aimed at genetic targets in cancer. *Oncogene*, 2000, Vol. 19, no. 56, pp. 6660-6669.
40. Kleijn A., Kloezeman J., Treffers-Westerlaken E., Fulci G., Leenstra S., Dirven C., Debets R., Lamfers M. The *in vivo* therapeutic efficacy of the oncolytic adenovirus Delta24-RGD is mediated by tumor-specific immunity. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 5, pp. e97495.
41. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Feldman S.A., Wilson W.H., Spaner D.E., Maric I., Stetler-Stevenson M., Phan G.Q., Hughes M.S., Sherry R.M., Yang J.C., Kammula U.S., Devillier L., Carpenter R., Nathan D.-A.N., Morgan R.A., Laurencot C., Rosenberg S.A. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 12, pp. 2709-2720.
42. Kuryk L., Haavisto E., Garofalo M., Capasso C., Hirvinen M., Pesonen S., Ranki T., Vassilev L., Cerullo V. Synergistic anti-tumor efficacy of immunogenic adenovirus ONCOS-102 (Ad5/3-D24-GM-CSF) and standard of care chemotherapy in preclinical mesothelioma model. *Int. J. Cancer*, 2016, Vol. 139, no. 8, pp. 1883-1893.
43. Lamers C.H., Sleijfer S., van Steenbergen S., van Elzakker P., van Krimpen B., Groot C., Vulto A., den Bakker M., Oosterwijk E., Debets R., Gratama J.W. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol. Ther.*, 2013, Vol. 21, no. 4, pp. 904-912.
44. Lamers C.H.J. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous t-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: First Clinical Experience. *J. Clin. Oncol.*, 2006, Vol. 24, no. 13, pp. e20-e22.
45. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, no. 1, pp. 23-34.
46. Levy B., Panicalli D., Marshall J. TRICOM: enhanced vaccines as anticancer therapy. *Expert Rev. Vaccines*, 2004, Vol. 3, no. 4, pp. 397-402.
47. Liang M. Clinical development of oncolytic viruses in China. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2012, Vol. 13, no. 9, pp. 1852-1857.
48. Lichty B.D., Breitbach C.J., Stojdl D.F., Bell J.C. Going viral with cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.*, 2014, Vol. 14, no. 8, pp. 559-567.
49. Markert J.M., Razdan S.N., Kuo H.-C., Cantor A., Knoll A., Karrasch M., Nabors L.B., Markiewicz M., Agee B.S., Coleman J.M., Lakeman A.D., Palmer C.A., Parker J.N., Whitley R.J., Weichselbaum R.R., Fiveash J.B., Gillespie G.Y. A phase 1 trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses. *Mol. Ther.*, 2014, Vol. 22, no. 5, pp. 1048-1055.
50. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J., Chew A., Gonzalez V.E., Zheng Z., Lacey S.F., Mahnke Y.D., Melenhorst J.J., Rheingold S.R., Shen A., Teachey D.T., Levine B.L., June C.H., Porter D.L., Grupp S.A. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 371, no. 16, pp. 1507-1517.
51. Maude S.L., Teachey D.T., Porter D.L., Grupp S.A. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2015, Vol. 125, no. 26, pp. 4017-4023.

52. McDermott D., Haanen J., Chen T.-T., Lorigan P., O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, no. 10, pp. 2694-2698.
53. Melief C.J.M., van Hall T., Arens R., Ossendorp F., van der Burg S.H. Therapeutic cancer vaccines. *J. Clin. Invest.*, 2015, Vol. 125, no. 9, pp. 3401-3412.
54. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*, 2011, Vol. 480, no. 7378, pp. 480-489.
55. Metcalf D. The colony-stimulating factors and cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2010, Vol. 10, no. 6, pp. 425-434.
56. Morgan R.A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hessman C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezado M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J. Immunother.*, 2013, Vol. 36, no. 2, pp. 133-151.
57. Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol. Ther.*, 2010, Vol. 18, no. 4, pp. 843-851.
58. Murphy G., Tjoa B., Ragde H., Kenny G., Boynton A. Phase I clinical trial: T-cell therapy for prostate cancer using autologous dendritic cells pulsed with HLA-A0201-specific peptides from prostate-specific membrane antigen. *Prostate*, 1996, Vol. 29, no. 6, pp. 371-380.
59. Nazarkina Z.K., Khar'kova M.V, Antonets D.V, Morozkin E.S., Bazhan S.I., Karpenko L.I., Vlasov V.V., Ilyichev A.A., Laktionov P.P. Design of polyepitope DNA vaccine against breast carcinoma cells and analysis of its expression in dendritic cells. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2016, Vol. 160, no. 4, pp. 486-490.
60. Nishio N., Diaconu I., Liu H., Cerullo V., Caruana I., Hoyos V., Bouchier-Hayes L., Savoldo B., Dotti G. Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors. *Cancer Res.*, 2014, Vol. 74, no. 18, pp. 5195-5205.
61. Palucka K., Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity*, 2013, Vol. 39, no. 1, pp. 38-48.
62. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 252-264.
63. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2016, Vol. 16, no. 3, pp. 131-144.
64. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C., Dudley M.E., Nathan D.-A.N., Feldman S.A., Davis J.L., Morgan R.A., Merino M.J., Sherry R.M., Hughes M.S., Kammula U.S., Phan G.Q., Lim R.M., Wank S.A., Restifo N.P., Robbins P.F., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol. Ther.*, 2011, Vol. 19, no. 3, pp. 620-626.
65. Pesonen S., Diaconu I., Cerullo V., Escutenaire S., Raki M., Kangasniemi L., Nokisalmi P, Dotti G., Guse K., Laasonen L., Partanen K., Karli E., Haavisto E., Oksanen M., Karioja-Kallio A., Hannuksela P., Holm S.-L., Kauppinen S., Joensuu T., Kanerva A., Hemminki A. Integrin targeted oncolytic adenoviruses Ad5-D24-RGD and Ad5-RGD-D24-GMCSF for treatment of patients with advanced chemotherapy refractory solid tumors. *Int. J. Cancer*, 2012, Vol. 130, no. 8, pp. 1937-1947.
66. Pol J., Buqué A., Aranda F., Bloy N., Cremer I., Eggermont A., Erbs P., Fucikova J., Galon J., Limacher J.M., Preville X., Sautès-Fridman C., Spisek R., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial Watch – Oncolytic viruses and cancer therapy. *OncoImmunology*, 2016, Vol. 5, no. 2, e1117740.
67. Pol J.G., Zhang L., Bridle B.W., Stephenson K.B., Rességuier J., Hanson S., Chen L., Kazhdan N., Bramson J.L., Stojdl D.F., Wan Y., Lichty B.D. Maraba virus as a potent oncolytic vaccine vector. *Mol. Ther.*, 2014, Vol. 22, no. 2, pp. 420-429.
68. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K., Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D., Salama A.K., Taylor M., Ott P.A., Rollin L.M., Horak C., Gagnier P., Wolchok J.D., Hodi F.S. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 372, no. 21, pp. 2006-2017.
69. Ranki T., Joensuu T., Jäger E., Karbach J., Wahle C., Kairemo K., Alanko T., Partanen K., Turkki R., Linder N., Lundin J., Ristimäki A., Kankainen M., Hemminki A., Backman C., Diemel K., von Euler M., Haavisto E., Hakonen T., Juhila J., Jaderberg M., Priha P., Vassilev L., Vuolanto A., Pesonen S. Local treatment of a pleural mesothelioma tumor with ONCOS-102 induces a systemic antitumor CD8(+) T-cell response, prominent infiltration of CD8(+) lymphocytes and Th1 type polarization. *Oncoimmunology*, 2014, Vol. 3, no. 10, e958937.

70. Ranki T., Pesonen S., Hemminki A., Partanen K., Kairemo K., Alanko T., Lundin J., Linder N., Turkki R., Ristimäki A., Jäger E., Karbach J., Wahle C., Kankainen M., Backman C., von Euler M., Haavisto E., Hakonen T., Heiskanen R., Jäderberg M., Juhila J., Priha P., Suoranta L., Vassilev L., Vuolanto A., Joensuu T. Phase I study with ONCOS-102 for the treatment of solid tumors – an evaluation of clinical response and exploratory analyses of immune markers. *J. Immunother. Cancer*, 2016, Vol. 4, p. 17.
71. Reed C.M., Cresce N.D., Mauldin I.S., Slingsluff C.L., Olson W.C. Vaccination with melanoma helper peptides induces antibody responses associated with improved overall survival. *Clin. Cancer Res.*, 2015, Vol. 21, no. 17, pp. 3879-3887.
72. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Hodi F.S., Hamid O., Kefford R., Weber J.S., Joshua A.M., Hwu W.J., Gangadhar T.C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R.W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus C., Postow M.A., Gergich K., Ellassaiss-Schaap J., Li X.N., Iannone R., Ebbinghaus S.W., Kang S.P., Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014, Vol. 384, no. 9948, pp. 1109-1117.
73. Roulstone V., Twigger K., Zaidi S., Pencavel T., Kyula J.N., White C., McLaughlin M., Seth R., Karapanagiotou E.M., Mansfield D., Coffey M., Nuovo G., Vile R.G., Pandha H.S., Melcher A.A., Harrington K.J. Synergistic cytotoxicity of oncolytic reovirus in combination with cisplatin-paclitaxel doublet chemotherapy. *Gene Ther.*, 2013, Vol. 20, no. 5, pp. 521-528.
74. Sadelain M., Brentjens R., Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.*, 2013, Vol. 3, no. 4, pp. 388-398.
75. Schreibelt G., Bol K.F., Westdorp H., Wimmers F., Aarntzen E.H.J.G., Duiveman-de Boer T., van de Rakt M.W.M.M., Scharenborg N.M., de Boer A.J., Pots J.M., Olde Nordkamp M.A.M., van Oorschot T.G.M., Tel J., Winkels G., Petry K., Blokx W.A.M., van Rossum M.M., Welzen M.E.B., Mus R.D.M., Croockewit S.A.J., Koornstra R.H.T., Jacobs J.F.M., Kelderman S., Blank C.U., Gerritsen W.R., Punt C.J.A., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Effective clinical responses in metastatic melanoma patients after vaccination with primary myeloid dendritic cells. *Clin. Cancer Res.*, 2016, Vol. 22, no. 9, pp. 2155-2166.
76. Sennikov S.V., Shevchenko J.A., Kurilin V.V., Khantakova J.N., Lopatnikova J.A., Gavrilova E.V., Maksyutov R.A., Bakulina A.Y., Sidorov S.V., Khristin A.A., Maksyutov A.Z. Induction of an antitumor response using dendritic cells transfected with DNA constructs encoding the HLA-A*02:01-restricted epitopes of tumor-associated antigens in culture of mononuclear cells of breast cancer patients. *Immunol. Res.*, 2016, Vol. 64, no. 1, pp. 171-180.
77. Sharma P., Allison J.P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*, 2015, Vol. 161, no. 2, pp. 205-214.
78. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.*, 2015, Vol. 65, no. 1, pp. 5-29.
79. Skelding K.A., Barry R.D., Shafren D.R. Enhanced oncolysis mediated by Coxsackievirus A21 in combination with doxorubicin hydrochloride. *Invest. New Drugs*, 2012, Vol. 30, no. 2, pp. 568-581.
80. Tagliamonte M., Petrizzo A., Tornesello M.L., Buonaguro F.M., Buonaguro L. Antigen-specific vaccines for cancer treatment. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2014, Vol. 10, no. 11, pp. 3332-3346.
81. Trakatelli M., Toungouz M., Lambermont M., Heenen M., Velu T., Bruyys C. Immune characterization of clinical grade-dendritic cells generated from cancer patients and genetically modified by an ALVAC vector carrying MAGE minigenes. *Cancer Gene Ther.*, 2005, Vol. 12, no. 6, pp. 552-559.
82. Triozzi P.L., Strong T. V., Bucy R.P., Allen K.O., Carlisle R.R., Moore S.E., Lobuglio A.F., Conry R.M. Intratumoral administration of a recombinant canarypox virus expressing interleukin 12 in patients with metastatic melanoma. *Hum. Gene Ther.*, 2005, Vol. 16, no. 1, pp. 91-100.
83. Tsun A., Miao X.N., Wang C.M., Yu D.C. Oncolytic immunotherapy for treatment of cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, Vol. 909, pp. 241-283.
84. Van Tendeloo V.F., Van de Velde A., Van Driessche A., Cools N., Anguille S., Ladell K., Gostick E., Vermeulen K., Pieters K., Nijs G., Stein B., Smits E.L., Schroyens W.A., Gadisseur A.P., Vrelust I., Jorens P.G., Goossens H., de Vries I.J., Price D.A., Oji Y., Oka Y., Sugiyama H., Berneman Z.N. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, no. 31, pp. 13824-13829.
85. Villalona-Calero M.A., Lam E., Otterson G.A., Zhao W., Timmons M., Subramaniam D., Hade E.M., Gill G.M., Coffey M., Selvaggi G., Bertino E., Chao B., Knopp M. V. Oncolytic reovirus in combination with chemotherapy in metastatic or recurrent non-small cell lung cancer patients with KRAS-activated tumors. *Cancer*, 2016, Vol. 122, no. 6, pp. 875-883.
86. Weber J.S., Yang J.C., Atkins M.B., Disis M.L. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33, no. 18, pp. 2092-2099.

87. Whisenhunt T.R.J., Rajneesh K.F., Hackney J.R., Markert J.M. Extended disease-free interval of 6 years in a recurrent glioblastoma multiforme patient treated with G207 oncolytic viral therapy. *Oncolytic Virotherapy*, 2015, Vol. 4 pp. 33-38.

88. Wimmers F., Schreibelt G., Sköld A.E., Figdor C.G., De Vries I.J.M. Paradigm shift in dendritic cell-based immunotherapy: From *in vitro* generated monocyte-derived DCs to naturally circulating DC subsets. *Front. Immunol.*, 2014, no. 5, p. 165.

89. Woller N., Gürlevik E., Fleischmann-Mundt B., Schumacher A., Knocke S., Kloos A.M., Saborowski M., Geffers R., Manns M.P., Wirth T.C., Kubicka S., Kühnel F. Viral Infection of Tumors Overcomes Resistance to PD-1-immunotherapy by Broadening Neoantigenome-directed T-cell Responses. *Mol. Ther.*, 2015, Vol. 23, no. 10, pp. 1630-1640.

90. Yong R.L., Shinojima N., Fueyo J., Gumin J., Vecil G.G., Marini F.C., Bogler O., Andreeff M., Lang F.F. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells for intravascular delivery of oncolytic adenovirus Delta24-RGD to human gliomas. *Cancer Res.*, 2009, Vol. 69, no. 23, pp. 8932-8940.

91. Yoon A.-R., Hong J., Yun C.-O. A vesicular stomatitis virus glycoprotein epitope-incorporated oncolytic adenovirus overcomes CAR-dependency and shows markedly enhanced cancer cell killing and suppression of tumor growth. *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, no. 33, pp. 34875-34891.

Авторы:

Непомнящих Т.С. — к.б.н., старший научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Антонец Д.В. — к.б.н., старший научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Максютов Р.А. — к.б.н., врио генерального директора ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Authors:

Nepomnyashchikh T.S., PhD (Biology), Senior Research Associate, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Antonets D.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Maksyutov R.A., PhD (Biology), Acting General Director, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Поступила 22.09.2016
Принята к печати 28.09.2016

Received 22.09.2016
Accepted 28.09.2016