

## ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ В ЛЕЧЕНИИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ГЛИОМ

Баклашев В.П.,<sup>1,2</sup> Горяйнов С.А.,<sup>3</sup> Павлова Г.В.,<sup>4</sup> Потапов А.А. <sup>3</sup>, Чехонин В.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов  
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

<sup>2</sup>Национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

<sup>3</sup>Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАН

<sup>4</sup>Институт биологии гена РАН

В обзоре анализируется современное состояние проблемы диагностики и терапии глиом высокой степени злокачественности как с позиции существующих на сегодняшний день клинических стандартов, так и с точки зрения наиболее перспективных подходов из проходящих в настоящее время лабораторные испытания и первую клиническую апробацию. В качестве наиболее перспективного, с точки зрения авторов, подхода рассматривается применение для терапии злокачественных глиом непатогенных онколитических вирусов (ОВ). Анализируются данные доклинических испытаний ОВ и первые предварительные результаты клинических испытаний.

*Ключевые слова:* низкодифференцированные глиомы, онколитические вирусы.

## ONCOLYTIC VIRUSES IN HIGH-GRADE GLIOMAS TREATMENT

Baklaushev V.P., Goryainov S.A., Pavlova G.V., Potapov A.A., Chehonin V.P.

The review examines the state of the art of diagnosis and therapy of high-grade gliomas both by currently existing clinical guidelines, and from the point of view of the most promising approaches of currently undergoing laboratory tests and the first clinical trials. One of the most promising approach for the treatment of malignant gliomas is the nonpathogenic oncolytic viruses (OV) application. The data of preclinical trials of OV and the first preliminary results of clinical trials are discussed.

*Key words:* high-grade gliomas, oncolytic viruses.

### Введение

Первичные опухоли центральной нервной системы составляют около 2% от всех опухолей и занимают четвертое место в структуре онкологической смертности среди мужчин от 15 до 54 лет и женщин от 15 до 34 лет [1]. Око-

ло 60% выявляемых опухолей головного мозга являются глиомами, из них до 50-70% имеют морфологические признаки, позволяющие отнести их к глиомам III-IV степени злокачественности (анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома) [2]. Мульти-

формная глиобластома (МГ) является наиболее часто встречающейся опухолью центральной нервной системы [3] и характеризуется наихудшим прогнозом. Средняя продолжительность жизни таких пациентов после операции на фоне химио- и лучевой терапии составляет для мультиформной глиобластомы и анапластической астроцитомы 14 и 25 месяцев соответственно, а пятилетняя выживаемость больных с мультиформной глиобластомой не превышает 10% [4, 5].

В настоящее время общепринятым в большинстве случаев является тактика комбинированного лечения, включающего хирургическое вмешательство и последующую химио- и лучевую терапию [4, 6]. Основным ограничением в нейрохирургии глиом является недостаточная визуализация границ опухоли вследствие ее инфильтративного роста. Надежная информация относительно объема резецированной опухоли может быть получена путем интраоперационной визуализации. Решение этой проблемы реализуется, в основном, с помощью интраоперационной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, УЗ-сканирования и трехмерной безрамной ультразвуковой нейронавигации, нейронавигационных систем, метаболической навигации и различных комбинаций этих методов [3, 7, 8, 9].

Основной задачей хирургического лечения внутримозговых опухолей является максимально возможное удаление опухолевой ткани с минимальным повреждением мозга и установление точного гистологического диагноза. От степени травматизации мозговой ткани зависит послеоперационный неврологический дефицит и качество жизни пациента, а от степени удаления опухоли – длительность безрецидивного периода. Увеличение объема удаления глиомы достоверно коррелирует с продолжительностью жизни после операции [10].

С точки зрения молекулярной биологии, МГ представляет собой постоянно эволюционирующую, поликлональную, генетически и фенотипически гетерогенную популяцию клеток с множественными генными и геномными изменениями, дисрегулируемыми внутриклеточными сигнальными путями, пластично реорганизующуюся в процессе терапии. Эти особенности МГ делают малоэффективным

существующие методы лечения МГ, включая самые современные цитотоксические химиопрепараты и антиангиогенную терапию с помощью моноклональных антител и низкомолекулярных ингибиторов. В связи с этим поиск новых эффективных методов противоопухолевой терапии остается крайне актуальным.

Разработка инновационных молекулярно-биологических подходов к терапии МГ идет в нескольких направлениях. В частности, исследуются возможности создания таргетных противоопухолевых препаратов, на основе наноконтейнеров, снабженных «направляющими» моноклональными антителами [11], обладающих рН-чувствительностью или каким-либо другим свойством, увеличивающим тропность к очагу опухоли [12].

В рамках этого же направления активно разрабатываются новые способы лечения, основанные на доставке и экспрессии терапевтических генов, которые могут привести к гибели опухолевых клеток, ингибировать сосудобразование в опухоли или активировать эффективный иммунный ответ против глиобластомы. Иммуностимулирующая терапия МГ и создание противоопухолевых вакцин (как ДНК-овых, так и клеточных) составляет отдельное направление исследований. Большие надежды в этой связи возлагают на применение аутологичных дендритных клеток. Сенсibilизация этих клеток антигенами опухолевой ткани позволяет существенно повысить противоопухолевый клеточный иммунный ответ [13].

Еще одним инновационным подходом к терапии низкодифференцированных глиом является применение онколитических вирусов (ОВ). Доклинические исследования на культурах опухолевых клеток и на животных с экспериментальными опухолями человека (включая экспериментальные глиомы) демонстрируют очень высокий терапевтический потенциал онколитических вирусов, превосходящий все существующие клинико-экспериментальные методы терапии. Малая вероятность формирования внутренней резистентности в опухолевых клетках к ОВ и отсутствие значительных побочных эффектов даже при высоких дозах системного введения, делает ОВ особо привлекательными для генно-инженерной разработки улучшенных вариантов с высокой терапевтической активностью [14, 15].

Целью настоящего обзора является систематизация современных, применяющихся в клинической практике подходов к диагностике и терапии низкодифференцированных глиом, а также анализ данных по применению для терапии глиом онколитических вирусов, как одного из наиболее перспективных инновационных подходов, которые в ближайшем будущем могут быть также транслированы в нейроонкологическую практику.

#### Эпидемиология и клиническая диагностика

Общая ежегодная заболеваемость глиомами находится в диапазоне 5-6/100000 по данным сайта [www.cbtrus.org](http://www.cbtrus.org) (табл. 1). Анапластические астроцитомы, анапластические олигодендроглиомы (III степень по классификации ВОЗ), а также глиобластомы (IV степень по классификации ВОЗ) относятся к злокачественным глиомам, тогда как глиомы I и II степени по классификации ВОЗ считаются доброкачественными и характеризуются благоприятным прогнозом [17].

В настоящее время диспансерное или скрининговое обследование на наличие глиомы клинически и социально-экономически нецелесообразно. Это связано с низким уровнем заболеваемости, отсутствием чувствительных биомаркеров в плазме и с наблюдением, что глиомы могут развиваться *de novo* в течение нескольких недель или месяцев. Таким образом, диагноз подтверждается, в основном, с помощью нейровизуализации у лиц с подозрением на наличие внутричерепного патологического процесса.

Диагноз супратенториальной глиомы устанавливается на основании данных нейровизуализации – МРТ или КТ. Стандартом предоперационного инструментального обследования является МРТ с контрастным усилением в

трех проекциях и в трех режимах с получением T1-, T2-взвешенных изображений и FLAIR. В случаях, когда МРТ не может быть выполнена (наличие имплантатов, клаустрофобия), необходимо выполнение КТ с контрастным усилением. Могут быть использованы дополнительные возможности МРТ: МРТ-спектроскопия (для оценки метаболизма в опухоли и установки степени анаплазии, дифференциальной диагностики с радионекрозом, определения мишени для биопсии, оценки ответа на лечение), МРТ-перфузия – определение объема крови, протекающей через опухоль (для оценки степени анаплазии, дифференциальной диагностики с лучевым некрозом, определения оптимальной зоны биопсии), функциональная МРТ – картирование функционально важных (двигательных, речевых, зрительных) зон мозга для предоперационного планирования и интраоперационной навигации [1, 2, 4].

В послеоперационном периоде после удаления опухоли обязательно выполнение МРТ без и с контрастным усилением в течение 24-72 часов, а также выполнение КТ без и с контрастированием [17].

В рамках протокола дополнительного исследования для диагностики продолженного роста глиомы может быть выполнена ПЭТ головного мозга с метионином – оценка метаболической активности опухоли и неизмененных тканей мозга для определения анаплазии опухоли, выбора зоны биопсии, диф. диагностики с радионекрозом [17]. Повышенное накопление метионина, меченного радиоактивным углеродом в патологическом очаге с высокой степенью надежности свидетельствует об опухолевом генезе выявленных при МРТ/КТ изменений и может служить опорным признаком в дифференциации очаговых поражений головного мозга, особенно после проведенного

Таблица 1

#### Злокачественные глиомы: эпидемиология и исход (Michael Weller, Swiss Med Wkly, 2011) [16]

Нозология	Годовая заболеваемость (на 100 000)	Выживаемость на 1 году (%)	Выживаемость на 3 году (%)	Выживаемость на 5 году (%)
Анапластическая астроцитома	0,41	60,3	34,7	27,4
Анапластическая олигодендроглиома	0,12	79,9	59,6	49,4
Глиобластома	3,19	34,6	7,3	4,8

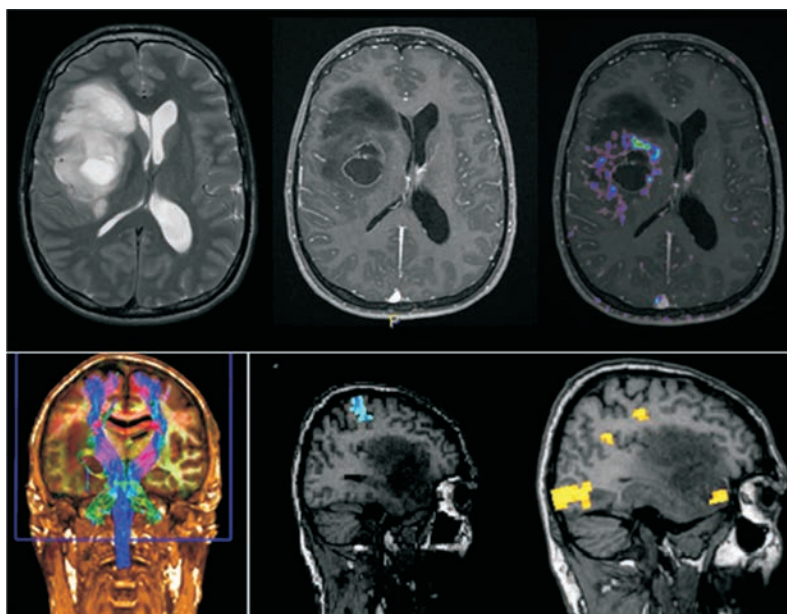


Рис. 1. МРТ-диагностика мультиформной глиобластомы.

А. Слева: T2-взвешенное изображение.

Визуализировано мультифокальное гетерогенное образование с перифокальным отёком, смещающее срединные структуры и сдавливающее боковой желудочек. В центре: T1-взвешенные изображения с контрастным усилением и аминокислотное ( $^{18}\text{F}$ -этилтирозин) ПЭТ наложение (справа). ПЭТ показывает гиперметаболические области вокруг очага некроза. (M. Weller, 2011 [16])

Б. Предоперационная трактография с построением пирамидного тракта и функциональная МРТ с идентификацией моторной зоны руки и корковых зон речи у пациента с глиомой лобно-височной области слева. (Фотографии из коллекции Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко).

лучевого лечения, когда диагностика рецидива глиомы по данным МРТ затруднительна. В процессе наблюдения и лечения неоценимым представляется использование ПЭТ в динамике, поскольку повышение метаболической активности опухоли опережает изменение ее размеров на МРТ [18].

#### Гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика глиом

Гистологический анализ является финальным исследованием, подтверждающим степень глиомы, определяющим тактику послеоперационного лечения, позволяет уточнить показания для проведения химио- и радиотерапии и определяет прогноз [19]. Гистологическое исследование может быть проведено как на материале предоперационной биопсии, так и на образцах опухоли, отобранных интраоперационно. Диагноз анапластической астроцитомы (III степень по классификации

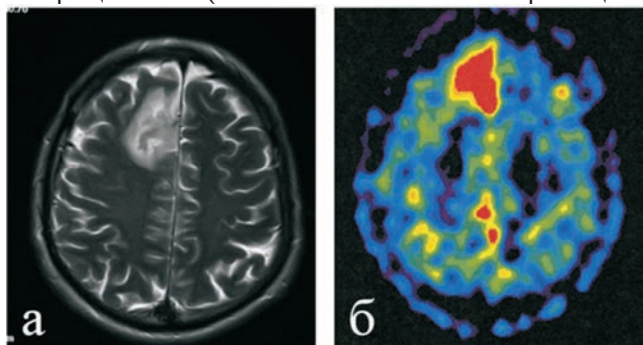


Рис. 2. МРТ (а) и ПЭТ с радиоактивно-меченым метионином (б) пациента с олигодендроглиомой (II степень по ВОЗ) правой лобной доли, (индекс накопления 1.5 ед.). ПЭТ выполнена в Институте мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург.

ВОЗ), в отличие от опухолей I-II степени, основан на митотической активности и полиморфизме ядер опухолевых клеток. Для определения опухолей IV степени (глиобластомы) важными критериями является повышенная сосудистая пролиферация, наличие микрокровоизлияний и очагов некроза (рис. 3). Гистологические отличия смешанных олигодендроглиом от чистых астроцитом или чистых олигодендроглиом остается спорным. Для подтверждения гистологического типа глиом в настоящее время применяется иммуногистохимический анализ с помощью антител к GFAP (маркер высокодифференцированных астроцитом), виментину, белку S-100b, MIB (маркеры олигодендроглиоцитов) белку-супрессору p53 и др. Иммуногистохимическими признаками злокачественности глиом являются низкий уровень перечисленных выше белков и высокое содержание в опухолевых клетках таких белков как: Ki67 (ядерный белок, индуктор пролиферации), CD34 (маркер активации эндотелия), цитокератины и некоторые другие белки, ассоциированные с повышенной пролиферативной активностью и ингибированием апоптоза [19].

Большое количество исследований посвящено молекулярно-генетической диагностике глиом и поиску генетических маркеров, обеспечивающих долговременное выживание пациентов со злокачественными глиомами. Последние данные свидетельствуют о возможности классифицировать глиомы по экс-

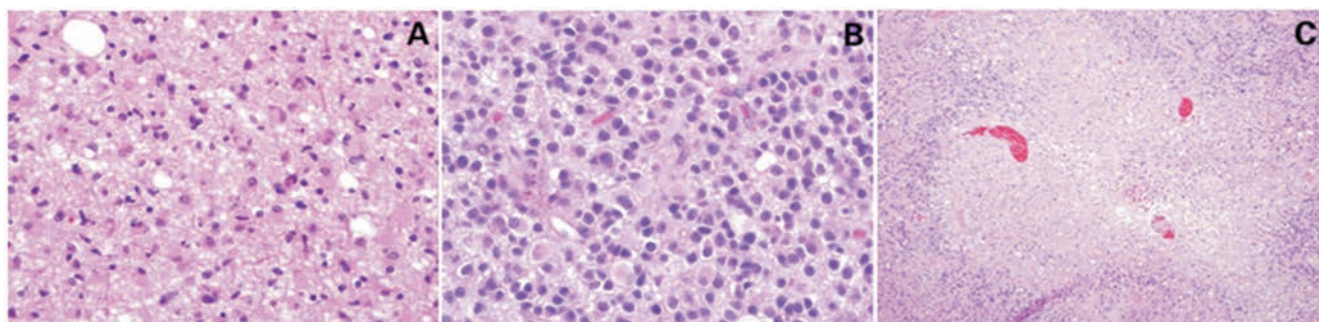


Рис. 3. Гистологические характеристики злокачественных глиом: А - анапластическая астроцитома, В - олигодендроглиома, С - глиобластома. А. Умеренно клеточная астроцитарная опухоль с митозами и плеоморфными ядрами. В. Плотнo расположенные опухолевые клетки с округлыми ядрами и перинуклеарными ореолами, типичными для анапластической олигодендроглиомы. С. Области некроза, кровоизлияния и перинекротические «палисадные» формации, характерные для глиобластомы. (M. Weller, 2011 [16]).

прессии кластера маркерных генов. Опираясь на подобную классификацию, возможно корректировать методы лечения, приводящие к повышению выживаемости пациентов. Исследователи показали, что в подобной классификации можно использовать около 44 генов, отвечающих за пролиферацию, миграцию, стимуляцию образования сосудов и др. Таким образом, было предложено разделение глиом на 4 группы в зависимости от экспрессии генетических маркеров, при этом было отмечено, что выживаемость пациентов коррелирует с экспрессией определенных генов. Наибольшей выживаемостью отличались пациенты с глиомами, экспрессирующими факторы, отвечающие за дифференцировочный потенциал [20].

Другой пример генетического прогнозирования выживаемости пациента – это определение метилированного состояния MGMT промотора. MGMT – это фермент системы репарации ДНК, препятствующий генотоксическим эффектам алкилирующих агентов, таких, как темозоломид. Метилирование промотора MGMT ведет к угнетению экспрессии гена MGMT и связано с наиболее благоприятным исходом для пациентов с глиобластомой, лечившихся темозоломидом [21, 22].

В настоящее время, по меньшей мере, три молекулярных маркера считаются важными при диагностике злокачественных глиом [23]: 1p/19q коделеция, метилирование промотора Об-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT) и мутация изоцитрат дегидрогеназы-1/2 (ИДГ-1/2). Совместная потеря участков 1 и 19 хромосом, вероятно, вызывается нестабильными транслокациями и четко связана с олигодендроглиальной морфологией глиом

[24, 25]. 1p/19q коделеция выявляется флуоресцентной гибридизацией *in situ* или анализами на основе минисателлитной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для детекции аллельных потерь, и дает более благоприятный прогноз. Метилирование промотора MGMT оценивается специфической к метилированию ПЦР промоторного участка [26]. Есть предположения, что в результате него происходит потеря MGMT – фермента, противостоящего повреждениям ДНК, вызванным алкилирующими агентами. Этот молекулярный маркер не распределен дифференциально среди различных типов глиом, но остается потенциальным маркером для предсказания успешной химиотерапии [27]. Мутации генов ИДГ, в основном – ИДГ-1, могут быть выявлены ПЦР и направленным секвенированием, и очень распространены в глиомах II и III степени, но редки в глиобластомах [28]. Это свидетельствует о том, что многие глиобластомы – биологически далекие опухоли, которые не связаны с типичными предшественниками ранних степеней. Патогенная роль мутаций ИДГ в глиомагенезе остается спорной, но может включать в себя появление новых, альтернативных функций мутантных ИДГ ферментов, которые производят онкометаболит  $\alpha$ -гидроксиглутарат. Мутации ИДГ прогностически благоприятны и почти никогда не появляются у пожилых пациентов со злокачественными глиомами, что частично объясняет отрицательное прогностическое влияние возраста этих пациентов. Иммуногистохимический анализ с помощью специфических антител к мутантной ИДГR132H может быть диагностически ценным, так как эти мутации распространены в глиомах II и III степени, но отсутствуют, например, в пилоцитар-

ных астроцитомах или эпендимомах [28].

Весьма перспективными молекулярными маркерами глиом могут служить микроРНК. В частности, было показано, что экспрессия одних микроРНК, например miR-650 [29] повышается в глиомах, тогда как других, например miR-203 [30], снижается. Данные изменения экспрессии коррелируют с неблагоприятным прогнозом заболевания. Предполагается, что анализ паттерна микроРНК может дать ценную дополнительную информацию не только о прогнозе, но и о степени злокачественности, а также о резистентности к химио- и радиотерапии [31].

### **Принципы современного лечения глиом головного мозга**

Лечение злокачественных глиом в настоящий момент комбинированное и включает в себя микрохирургическое удаление опухоли, лучевую и химиотерапию [1, 6, 21]. Основной задачей хирургического лечения внутримозговых опухолей является удаление опухолевой ткани (циторедукция) с минимальным повреждением мозга и установление гистологического диагноза. Полное удаление злокачественных внутримозговых опухолей практически невозможно в силу инфильтративного характера роста и поражения функционально важных зон мозга, что может привести к выраженному неврологическому дефициту после операции [32].

**Хирургическое лечение.** Крайне важным фактором, влияющим на эффективность всех последующих этапов лечения, остается максимально возможное хирургическое удаление опухоли. J.Nazzaro и E.Neuwelt определяют роль хирургии в лечении супратенториальных глиом следующим образом: уменьшение масс-эффекта и внутричерепной гипертензии; уменьшение массы самой опухоли и установление правильного гистологического диагноза [33]. Рекомендации по проведению операций при глиомах головного мозга включают максимальную резекцию опухоли с минимальным риском функциональных осложнений с обязательным использованием микрохирургической техники и интраоперационной оптики. При наличии показаний в ходе оперативного вмешательства могут быть использованы нейронавигационные системы и нейрофизиологический мониторинг [34]. Особую сложность

представляет определение границ первичных внутримозговых опухолей, что обусловлено особенностями их инфильтративного роста вдоль миелинизированных нервных волокон и сосудов, приводящими к высокой частоте послеоперационных рецидивов. Надежная информация относительно объема резецированной опухоли может быть получена путем интраоперационной визуализации. Решение этой проблемы реализуется, в основном, с помощью интраоперационной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, УЗ-сканирования и трехмерной безрамной ультразвуковой нейронавигации, нейронавигационных систем и различных комбинаций этих методов [8]. В настоящее время в хирургии глиом головного мозга применяется метаболическая флуоресцентная диагностика с использованием 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК) [34, 35, 36]. При введении препарата Аласенс® внутрь наблюдается преимущественное накопление флуоресцентного протопорфирина-IX в ткани опухоли по сравнению с окружающими тканями, контраст флуоресценции опухоль/окружающая нормальная ткань достигает максимума (от 10:1 до 50:1) через 2 часа после введения. Это позволяет достичь более эффективной резекции опухоли [35].

Дополнительное применение лазерной спектроскопии позволяет улучшить интраоперационную диагностику границ опухоли. Первое упоминание об использовании лазерной спектроскопии у больного с глиомой головного мозга принадлежит Stummer W et al. [35]. По мнению Toms и соавт. метод интраоперационной оптической спектроскопии позволяет верифицировать солидную часть внутримозговой опухоли (глиомы) с чувствительностью 80%, специфичностью 89%, а край опухоли, соответственно, 94 и 93%. По данным Vald s PA и соавт., при использовании флуоресцентной спектроскопии эффективность определения протопорфирина IX в хирургии различных опухолей головного мозга составляет 87% по сравнению с визуальной оценкой в 66% [37].

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной гипертензии и уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала. Удаление

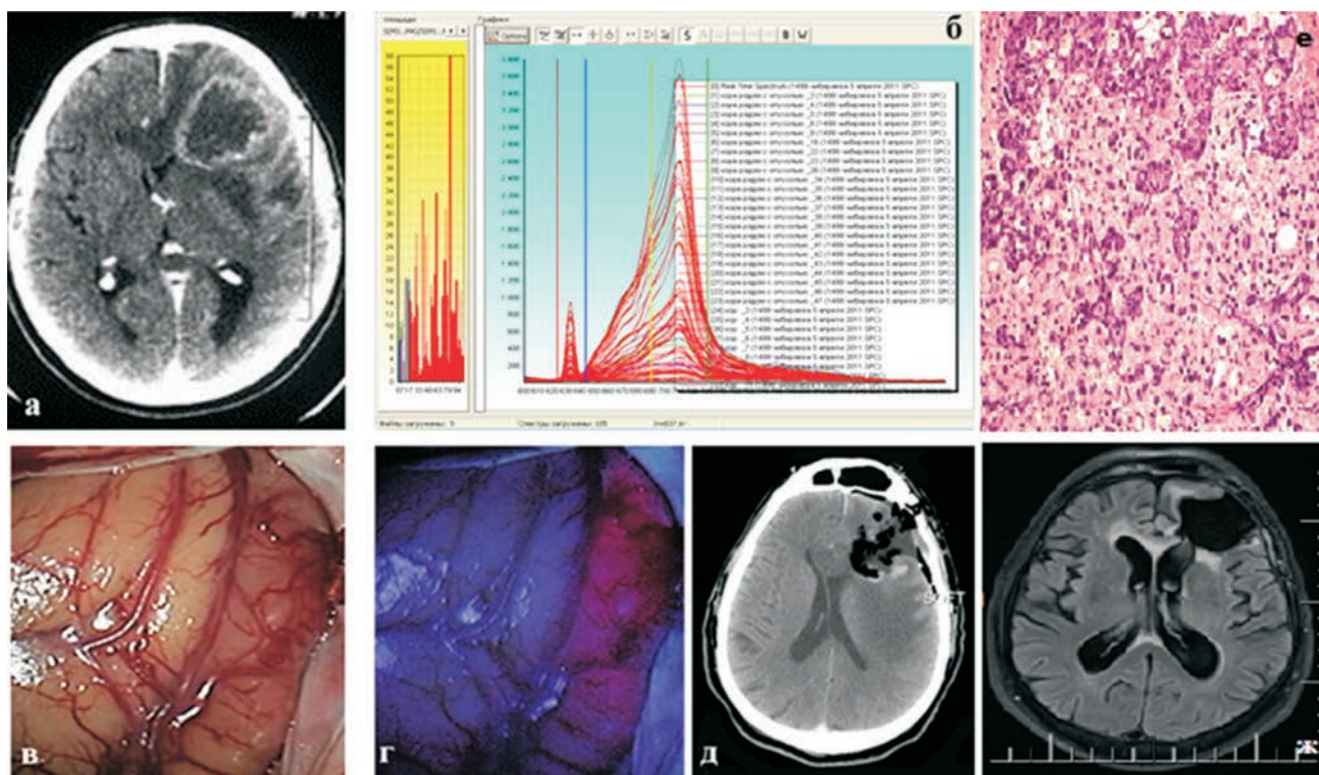


Рис. 4. Пациент 69 лет. Глиобластома левой лобной доли. Предоперационная КТ (а); спектрограмма (б); визуализация коры лобной доли в обычном свете (в), флуоресцентном режиме (г), интраоперационная КТ (д), е - морфологический препарат, ж - МРТ головного мозга через 8 месяцев после операции (Фотографии из архива Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко).

опухоли должно быть как можно более полным, но без риска развития ятрогенного неврологического дефицита. При локализации опухоли вблизи корковых речевых и двигательных зон с целью оптимального предоперационного планирования используется функциональная МРТ, а во время операции картирование коры мозга и нейрофизиологический мониторинг [7].

Общие принципы лучевой и химиотерапии. Лучевая и ХТ назначаются только после гистологического подтверждения. Для лечения глиом применяются производные нитрозомочевины – Ломустин (CCNU), Нидран (ACNU, нимустин), Фотемустин (PCNU, мюстофоран). Новые возможности связаны с использованием Темозоломида, Иринотекана, а также таргетных препаратов – Бевацизумаб (моноклональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов, VEGF), Цедираниб (ингибитор тирозинкиназы), Силенжитид (блокатор  $\alpha$ -интегринов, играющих важную роль в опухолевом ангиогенезе), Нимотузумаб (моноклональные антитела к эпидермальному фактору роста) [1]. Больным с глиобластомой рекомендовано в качестве первой линии лече-

ния после удаления или биопсии (то есть после гистологической верификации опухоли) проведение комбинированного химиолучевого лечения с использованием темозоломида (ежедневный прием темозоломида в течение лучевой терапии с последующими поддерживающими курсами химиотерапии темозоломидом) [17]. Прием темодала осуществляется курсом в течение 5 дней каждый месяц. Обычно проводится от 6 до 10 курсов лечения. Общая доза лучевой терапии обычно составляет 60 Грей, по 2 Грея на фракцию [4].

При рецидиве глиобластомы после использования химиолучевой терапии в первой линии лечения, рекомендованы режимы на основе Бевацизумаба – в комбинации с иринотеканом или в виде монотерапии, а также комбинации на основе нитрозопроизводных и платина содержащих препаратов. Темозоломид показан к применению при рецидиве глиобластомы, в случае, когда он не использовался в первой линии терапии [17].

**Результаты комбинированного лечения глиом.** При проведении всех видов лечения у пациентов с глиобластомами частота 5-летней

выживаемости, к сожалению, не превышает 10% [4]. По данным отечественных авторов, показатели выживаемости у пациентов с глиобластомами, оперированных и получивших химиолучевую терапию с темодалом, оказались следующими: медиана общей выживаемости составила 17,7 месяца; медиана времени до прогрессирования составила 9,7 месяца. Медиана выживаемости у больных с анапластической астроцитомой, получивших комплексное лечение, составила 32,14 месяца [1].

Значительно лучшие результаты лечения наблюдаются в группе пациентов с доброкачественными глиомами головного мозга. К примеру, Jannu и соавт. отметили 5- и 10-летнюю продолжительность жизни в 87,5 и 68,2% соответственно в случае радикального удаления данных опухолей [38]. Прогноз в наибольшей степени зависит от патоморфологической характеристики опухоли и возраста пациента [39], в меньшей степени – от радикальности оперативного вмешательства [40].

### **Онколитические вирусы в терапии мультиформной глиобластомы**

История виротерапии опухолей насчитывает более 100 лет: первое сообщение о регрессе опухоли в области шеи у женщины после введения вакцины, содержащей истощенный вирус бешенства, датировано 1912 годом [14]. В дальнейшем были и другие наблюдения, показывающие, что перенесенная вирусная инфекция замедляет развитие опухоли. Современная эра онколитической виротерапии началась в 90-х годах прошлого столетия, когда развитие генной инженерии сделало возможным конструирование вирусного генома, а понимание основных молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза и вирусной инвазии позволило определить мишени, обеспечивающие тропность вирусов к опухолевым клеткам. Первый лабораторный вирус для онколитической терапии был создан на основе *Herpes simplex virus (HSV)* в 1991 Martuza et al., [41]. В 1996 году были опубликованы данные о первом генно-инженерном онколитическом аденовирусе [42]. В настоящее время известны более 20 потенциальных онколитических вирусов (ОВ) более чем из 10 различных вирусных семейств, список же созданных на их основе модифицированных форм ОВ уже не поддается исчислению. В фазе клинических

испытаний находятся онколитические вирусы, созданные на основе HSV, аденовируса (AdV), вируса болезни Ньюкасла (Newcastle disease virus, NDV), реовируса, парвовируса H1 [43, 44, 45], вируса кори (measles virus, MV), полиовируса (PV) [14].

Мультиформная глиобластома почти с самого начала развития концепции ОВ рассматривалась в качестве кандидата для онколитической терапии, и не только в связи с неэффективностью существующих методов лечения. Во-первых, эта опухоль не имеет отдаленных метастазов и почти всегда локализована в пределах одного органа (чаще всего – в пределах одного полушария головного мозга), что позволяет применять локальное введение ОВ. Во-вторых, за исключением реактивных астроцитов, образующих перитуморальный глиальный вал, все остальные клетки вокруг опухоли являются высокодифференцированными и не вступают в митоз, что позволяет ещё больше повысить тропность ОВ по отношению к глиомным клеткам, поскольку для эффективной репликации вируса требуются пролиферирующие клетки. В-третьих, высокая специализация клеток нервной ткани, обусловленная особенностями генетической экспрессии, подразумевает, в частности, наличие тканеспецифических промоторов (например, промотор GFAP и других нейроспецифических белков). Применение таких промоторов также может позволить увеличить тропность вируса по отношению к опухолевым клеткам нейроэпителиального происхождения.

Перечисленные преимущества для применения ОВ, вкупе с высокой актуальностью разработки новых методов терапии GBM, обусловили большое количество исследований в этом направлении. Со времени первой публикации Martuza et al в 1991 г. опубликовано 250 работ по онколитической виротерапии глиом с помощью 15 различных ОВ, из которых 7 в настоящее время проходят I и II фазу клинических испытаний.

**Концепция онколитической виротерапии**  
Концепция создания ОВ подразумевает селекцию или генно-инженерные модификации вирусного генома, в результате которых репликативно-компетентный вирус приобретает определенную тропность и при введении в организм человека селективно реплицируется в опухолевых клетках, приводя к их лизису и



усиливая сенсibilизацию иммунокомпетентных клеток опухолевыми антигенами.

Все разрабатываемые ОВ можно поделить на три группы: 1) патогенные для человека вирусы; 2) вирусные вакцины, 3) условно непатогенные для человека вирусы. Наиболее распространенные представители первой группы – вирус простого герпеса (HSV) [46] и аденовирусы (AdV) [47, 48]. Основная проблема для ОВ этой группы – снижение патогенности для нормальных клеток человека. Примеры ОВ на основе вирусных вакцин – генноинженерные препараты, созданные на базе вируса натуральной оспы (*Vaccinia*) [49], полиовируса [50] и вируса кори [51, 52, 53]. Для этих ОВ проблема патогенности отодвигается на второй план после придания вирусам селективности по отношению к опухолевым клеткам.

В случае разработки ОВ на основе вирусных вакцин на первый план также может выходить проблема преодоления устойчивого иммунитета к перечисленным вирусам, которым обладает большинство людей.

Наконец, ОВ третьей группы, как правило, вообще не требуют модификаций, связанных с устранением патогенности. Это ОВ, созданные на базе таких вирусов, как вирус болезни Ньюкасла (NDV, от англ. Newcastle disease virus), вирус миксомы, парвовирус Н1 (PV-N1), вирус везикулярного стоматита (VSV, от англ. vesicular stomatitis virus), вирус Синдбис, вирус псевдостолбняка (PRV от англ. pseudorabies virus), вирус долины Сенека (SVV, от англ. Seneca Valley virus). Не являясь, за редким исключением, вирулентными для нормальных клеток человека, данные вирусы, иногда даже без каких-либо генноинженерных модификаций, проявляют способность селективно инфицировать опухолевые клетки, вследствие значительных перестроек у последних мембранных рецепторов и внутриклеточных белков. Ярким примером немодифицированного непатогенного для человека ОВ является PV-N1 [43, 44].

**Мембранные механизмы селективности ОВ.** Селективное связывание вируса с мембранным рецептором клетки-мишени – самый первый и иногда ключевой механизм, обеспечивающий тропность вируса к опухолевым клеткам. В частности, вирус кори селективно взаимодействует с рецептором CD46, который в большом количестве содержится на многих,

в том числе и глиомных, опухолевых клетках [51]. Рецептор CD155, необходимый для адгезии и последующей интернализации полиовируса, гиперпродуцирован на поверхности глиомных клеток [54]. Рецептором для вируса Синдбиса оказался 67 КДа – высокоаффинный рецептор к ламинину, оверэкспрессия гена которого наблюдается, например, в клетках рака яичника [55]. Сродство вирусов к опухолю-ассоциированным рецепторам может быть создано генноинженерно, путем экспонирования на поверхности вируса вариабельных доменов антител или специфических лигандов. В качестве рецепторов-мишеней для ОВ исследуются: рецептор эпидермального фактора роста vIII (EGFRvIII), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецептор интерлейкина 13 (IL-13R) и ряд других опухолю-ассоциированных белков [14, 52]. Экспонирование на поверхности AdV хорошо известного циклического трипептида RGD, селективно взаимодействующего с опухолевым интегрином  $\alpha\beta 3$  позволяет соответствующим образом нацеливать вирус [47, 56]. Поиск опухолю-селективных поверхностных маркеров активно продолжается.

**Цитоплазматические механизмы онко-специфичности.** В цитоплазме нормальных клеток присутствуют потенциальные противовирусные агенты. Например, появление двухцепочечной РНК, которая необходима для цикла некоторых РНК-содержащих вирусов, запускает систему противовирусной защиты, в результате чего активируется протеин-киназа R (PKR) и интерфероновый путь. Активированная PKR ингибирует синтез вирусных белков и запускает апоптоз, а интерфероны приводят к активации целого ряда противовирусных медиаторов [14]. Опухолевые клетки, подчас имеющие различные поломки в проапоптотических каскадах, могут обладать и дефектами в системе противовирусной защиты. Так, дефект интерферонового пути у некоторых опухолевых клеток делает их чувствительными к вирусам везикулярного стоматита [57, 58] и миксомы [59]. Функция PKR нарушается у опухолевых клеток, с активированным RAS сигнальным путем. На этом свойстве основан онкотропизм реовирусов [60] и HSV с удаленным геном F134.5 [61]. Активация AKT-пути в опухолевых клетках делает их подверженными инфицированию миксома-вирусом,

что также используется для создания ОВ [62].

Мощным потенциалом для разработки опухоль-селективных ОВ обладает паттерн микроРНК. Известно, что экспрессия многих опухоль-супрессивных микроРНК практически отсутствует в опухолевых клетках [31]. Недавно было показано, что репликация VSV и вируса кори в нормальных клетках почти полностью снижается, при включении в вирусный геном последовательности, комплементарной противоопухолевой микроРНК miR7. При этом в опухолевых клетках, в которых экспрессия данной микроРНК отсутствует, такие miR7-чувствительные вирусы хорошо реплицировались и способствовали лизису зараженных клеток [53, 63]

**Ядерные механизмы онкоспецифичности ОВ.** Для репликационного цикла некоторых вирусов, например автономных парвовирусов, необходимо, чтобы клетка-хозяин обязательно прошла S-фазу митоза [45]. Эта особенность делает парвовирусы непатогенными для всех постмитотических клеток, что особенно актуально для нервной системы. Почти такое же свойство приобретает мутантный HSV с удаленными генами тимидинкиназы и рибонуклеотидредуктазы [64]

Продукт аденовирусного гена E1A, взаимодействуя с pRB (cellular retinoblastoma tumor suppressor protein) запускает в клетке-хозяине S-фазу митоза. Белок E1B при этом выполняет функцию супрессора апоптоза путем связывания и инактивации p53, который обычно запускает апоптоз в ответ на срабатывание механизмов противовирусной защиты. Вследствие этого, дефектные по генам E1A и E1B аденовирусы не могут реплицироваться в нормальных клетках и приобретают селективность по отношению к опухолевым клеткам, с дефектными pRB и p53 [65].

Другим весьма перспективным генноинженерным способом придания ОВ онкоспецифичности, является создание вирусов, гены которых находятся под контролем опухоль- или тканеспецифических промоторов, таких, как Nestin-1, GFAP, Ki-67 и др. [48].

**Адресная доставка ОВ.** Для повышения селективности ОВ некоторые исследователи предлагают использовать наноконтейнеры, снабженные опухоль-специфичным вектором, такие как липоплексы, липосомы и пр. [66]. Довольно интересны работы, в которых в каче-

стве «доставщиков» ОВ в опухоль предлагают нейральные прогениторные клетки (НПК). Известно, что эти клетки экспрессируют гены рецепторов хемокинов CXCR и обладают способностью мигрировать против градиента концентрации SDF1 $\alpha$  [67]. В цитируемой работе линию клеток НПК HB1.F3.CD применили для адресной доставки онколитического аденовируса CRAd-Survivin-pk7 в очаг глиомы на мышинных моделях и получили 34-50% увеличение медианы выживания животных, по сравнению с системным введением самого ОВ.

Ещё одно весьма интересное направление исследований в области онколитической терапии — создание ОВ, тропных к субпопуляциям так называемых опухолевых стволовых клеток (CSCs), медленно пролиферирующие, активно мигрирующие радио- и химиорезистентные клетки, являющиеся источником рецидивов глиобластомы после традиционной терапии). В ряде исследований отмечается, что некоторые виды ОВ, созданные на базе HSV, в частности — вектор G47, содержащий ген интерлейкина-12, обладают повышенной тропностью именно к CSCs, что способствует, по мнению авторов, эффективной терапии глиобластомы в экспериментах на животных [15].

#### **Результаты клинических испытаний онколитических вирусов**

С 2000 по 2012 гг было проведено 9 клинических испытаний I-II фаз и опубликовано несколько описаний отдельных случаев применения ОВ. Испытания проходили штаммы вируса герпеса G207 и 1716, созданный на базе аденовируса препарат ONYX-015, реовирусный препарат Reolysin, и штаммы NDV HJ и MTH-68. Опыт применения ОВ в общей сложности на 120 пациентах показал, что испытанные препараты безопасны и не вызывают никаких серьезных осложнений, связанных с распространением вирусной инфекции. При этом ни в одном испытании не отмечалось дозозависимой токсичности или достижения максимальной толерантной дозы (MTD, от англ. maximum tolerated dose) [14]. Относительно эффективности перечисленных препаратов пока говорить сложно, поскольку в фазах I-II испытаний применялись довольно консервативные режимы терапии и невысокие дозы. У большинства пациентов отчетливой положительной динамики не наблюдалось,

однако, вместе с тем сообщается об отдельных случаях клинического улучшения после терапии ОВ. Так, после однократной интратуморальной инъекции HSV G207 у 8 из 21 пациентов наблюдалось уменьшение объема глиомы по данным МРТ [68]. После внутривенного многократного введения NDV (штамм HJ) 14 пациентам с рецидивирующей мультиформной глиобластомой у 1 пациента наблюдалась полная регрессия опухоли и ещё у 3 пациентов продолжительность жизни превысила 6 лет [69].

В 2011 году в Германии были начаты I-II фазы клинических испытаний онколитического препарата ParvOryx, созданного на основе парвовируса H1 [44]. Результаты до-

клинических испытаний этого препарата ошеломляющие: до 80% животных с глиомой C6 после локального, системного или интраназального [45] лечения препаратом ParvOryx полностью выздоравливали. При комбинировании ParvOryx с предварительной радиотерапией цитотоксическое действие вирусного препарата ещё более возрастало [70]. Таким образом, данный вирусный препарат на сегодняшний день можно считать одним из наиболее перспективных. С проходящими в настоящий момент клиническими испытаниями связаны большие надежды по трансляции нового эффективного метода онколитической виротерапии в нейроонкологическую практику.

### Литература

1. Кобяков Г.Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга. Автореф. дис.... докт. мед. наук. М., 2012.
2. Алешин В.А. Астроцитомы низкой степени злокачественности полушарий большого мозга / В.А. Алешин, В.Б. Карахан // Современная онкология. 2005. Т. 7, № 2. С. 10-22.
3. Crocetti E, Trama A, Stiller C et al.; RAREC-ARE working group. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1532-42.
4. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised Phase III study: 5-year analysis of the EORTCNCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459-466.
5. Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, et al. Current survival statistics for patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide on research studies in the United States. *ASCO Annual Meeting*. 2009.
6. Mirimanoff R.O. et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(16):2563-9.
7. Лошаков В.А., Жуков В.Ю., Пронин И.Н., Лубнин А.Ю., Щекутьев Г.А., Буклина С.Б., Хить М.А.. Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием фМРТ, навигационных систем и электрофизиологического мониторинга. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко»* 2010; 2: 9-13.
8. Парфёнов В.Е. Свистов Д.В., Савелло А.В., Лапшин Р.А., Цибиров А.В. Интраоперационная ультразвуковая навигация в хирургическом лечении опухолей головного мозга. *Российская нейрохирургия*. 2004; № 2 (13).
9. Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Горяинов С.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., и соавт. «Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга». *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко»* 2012; 5: 3-12.
10. Allahdini F, Amirjamshidi A, Reza-Zarei M, Abdollahi M. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival? *World Neurosurg*. 2010 Feb;73(2):128-34; discussion e16. doi: 10.1016/j.wneu.2009.06.001. Epub 2009 Oct 21.
11. Chekhonin VP, Baklaushev VP, Yusubaliev GM, Belorusova AE, Gulyaev MV, Tsitrin EB, Grinen-

- ko NE, Gurina OI, Pirogov YA. Targeted delivery of liposomal nanocontainers to the peritumoral zone of glioma by means of monoclonal antibodies against GFAP and the extracellular loop of Cx43. *Nanomedicine*. 2012 Jan;8(1):63-70.
12. Biswas S, Torchilin VP. Nanopreparations for organelle-specific delivery in cancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013 Nov 21. pii: S0169-409X(13)00263-9.
13. Олюшин В.Е., Филатов М.В., Улитин А.Ю., Ростовцев Д.М., Фадеева Т.Н., Маслова Л.Н., Папаян Г.В.. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга. *Практ. онкология* 2013. Т. 14, №3, с.175-179.
14. Wollmann G, Ozduman K, van den Pol A.N. Oncolytic Virus Therapy for Glioblastoma Multiforme Concepts and Candidates. *The Cancer Journal* 2012; 18(1):69-81.
15. Cheema TA, Wakimoto H, Fecci PE, Ning J, Kuroda T, Jeyaretna DS, Martuza RL, Rabkin SD. Multifaceted oncolytic virus therapy for glioblastoma in an immunocompetent cancer stem cell model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 16;110(29):12006-11.
16. Weller M. Novel diagnostic and therapeutic approaches to malignant glioma. *Swiss Med Wkly*. 2011 May 24;141:w13210.
17. Абасалямова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В. и соавт. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС. Ассоциация нейрохирургов России (2012). 52 стр.
18. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Савинцева Ж.И. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями. *Бюллетень СибГМУ*, 2011 апрель, стр. 131-135.
19. Dunbar E, Yachnis AT. Glioma diagnosis: immunohistochemistry and beyond. *Adv Anat Pathol*. 2010 May;17(3):187-201. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181d98cd9.
20. Freije WA, Castro-Vargas FE, Fang Z, et al. Gene expression profiling of gliomas strongly predicts survival. *Cancer Res*. 2004;64: 6503–10.
21. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Changing paradigms-an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist*. 2006;11:165–180.
22. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol*. 2010;6:39-51.
23. Tabatabai G, Stupp R, van den Bent MJ, Hegi ME, Tonn JC, Wick W, Weller M. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective. *Acta Neuropathol*. 2010;120:585-92.
24. Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:988-94.
25. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006;66:9852-61.
26. Andersson U, Guo D, Malmer B, Bergenheim AT, Brännström T, Hedman H, Henriksson R. Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol*. 2004 Aug;108(2):135-42. Epub 2004 May 18.
27. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nature Rev Neurol*. 2010; 6: 39–51.
28. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010;120:707–18.
29. Sun B, Pu B, Chu D, Chu X, Li W, Wei D. MicroRNA-650 expression in glioma is associated with prognosis of patients. *J Neurooncol*. 2013 Sep 24.
30. He J, Deng Y, Yang G, Xie W. MicroRNA-203 down-regulation is associated with unfavorable prognosis in human glioma. *J Surg Oncol*. 2013 Aug;108(2):121-5. doi: 10.1002/jso.23315. Epub 2013 Jun 29.
31. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Contribution of microRNAs to radio- and chemoresistance of brain tumors and their therapeutic potential. *Eur J Pharmacol*. 2012 Jun 5;684(1-3):8-18.
32. Малкаров М.С., Древаль О.Н., Борзунов А.Н. и соавт. Методы интраоперационного контроля при удалении внутримозговых опухолей головного мозга. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2010; 3: 20-25.
33. Nazzaro JM, Neuwell EA. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 1990; 73: 331–4.
34. Коновалов А.А., Потапов А.А., Гаврилов А.Г. и соавт. Современные технологии в нейрохирургии. Т. 1, гл. 2, стр. 55-113 в кн: «Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии» (под ред. А.Н. Коновалова). Москва, 2012. 368 стр.
35. Stummer W., Pilchmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007;7: 392-401.
36. Potapov A.A., Usachev D.J., Loshakov V.A. et

- al. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors // *Med Las Applic.* 2008; 23(4): 202-8.
37. Valdés PA, Kim A, Leblond F, Conde OM, Harris BT, Paulsen KD, Wilson BC, Roberts DW. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery. *J Biomed Opt.* 2011 Nov; 16(11): 116007.
38. Janny P, Cure H, Mohr M et al. Low grade supratentorial astrocytomas: Management and prognostic factors. *Cancer* 1994; 73: 1937–45.
39. Nakamura M, Konishi N, Tsunoda S et al. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *Oncology* 2000; 58: 108–16.
40. Nicolato JA, Gerosa MA, Fina P et al. Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas: a uni- and multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. *Surg Neurol* 1995; 44: 208–23.
41. Martuza RL, Malick A, Markert JM, et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science.* 1991;252:854Y856.
42. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science.* 1996; 274:373Y376.
43. Moehler M, Zeidler M, Schede J, Rommelaere J, Galle PR, Cornelis JJ, Heike M. Oncolytic parvovirus H1 induces release of heat-shock protein HSP72 in susceptible human tumor cells but may not affect primary immune cells. *Cancer Gene Ther.* 2003 Jun;10(6):477-80.
44. Geletneky K, Huesing J, Rommelaere J, Schlehofer JR, Leuchs B, Dahm M, Krebs O, von Knebel Doeberitz M, Huber B, Hajda J. Phase I/IIa study of intratumoral/intracerebral or intravenous/intracerebral administration of Parvovirus H-1 (ParvOryx) in patients with progressive primary or recurrent glioblastoma multiforme: ParvOryx01 protocol. *BMC Cancer.* 2012 Mar 21;12:99.
45. Rommelaere J, Geletneky K, Angelova AL, et al. Oncolytic parvoviruses as cancer therapeutics. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21: 185Y195.
46. Todo T, Martuza RL, Rabkin SD, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:6396Y6401.
47. Fueyo J, Alemany R, Gomez-Manzano C, et al. Preclinical characterization of the antiglioma activity of a tropism-enhanced adenovirus targeted to the retinoblastoma pathway. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95: 652Y660.
48. Nandi S, Lesniak MS. Adenoviral virotherapy for malignant brain tumors. *Expert Opin Biol Ther.* 2009; 9: Y737-Y747.
49. Guse K, Cerullo V, Hemminki A. Oncolytic vaccinia virus for the treatment of cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11:595Y608.
50. Gromeier M, Lachmann S, Rosenfeld MR, et al. Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:6803Y6808.
51. Dorig RE, Marcil A, Chopra A, et al. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell.* 1993;75:295Y305.
52. Nakamura T, Peng KW, Harvey M, et al. Rescue and propagation of fully retargeted oncolytic measles viruses. *Nat Biotechnol.* 2005;23: 209Y214.
53. Leber MF, Bossow S, Leonard VH, et al. MicroRNA-sensitive oncolytic measles viruses for cancer-specific vector tropism. *Mol Ther.* 2011;19:1097Y1106.
54. Merrill MK, Bernhardt G, Sampson JH, et al. Poliovirus receptor CD155-targeted oncolysis of glioma. *Neuro Oncol.* 2004;6:208Y217.
55. van den Brule FA, Castronovo V, Menard S, et al. Expression of the 67 kd laminin receptor in human ovarian carcinomas as defined by a monoclonal antibody, MLC5. *Eur J Cancer.* 1996;32A:1598Y1602.
56. Pasqualini R, Koivunen E, Ruoslahti E. alphav Integrins as receptors for tumor targeting by circulating ligands. *Nat Biotechnol.* 1997;15: 542Y546.
57. Stojdl DF, Lichty B, Knowles S, et al. Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus. *Nat Med.* 2000;6:821Y825.
58. Wollmann G, Robek MD, van den Pol AN. Variable deficiencies in the interferon response enhance susceptibility to vesicular stomatitis virus oncolytic actions in glioblastoma cells but not in normal human glial cells. *J Virol.* 2007;81:1479-91.
59. Wang F, Ma Y, Barrett JW, et al. Disruption of Erk-dependent type I interferon induction breaks the myxoma virus species barrier. *Nat Immunol.* 2004; 5: 1266-74.
60. Wilcox ME, Yang W, Senger D, et al. Reovirus as an oncolytic agent against experimental human malignant gliomas. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 903-12.
61. Smith KD, Mezhir JJ, Bickenbach K, et al. Activated MEK suppresses activation of PKR and enables efficient replication and in vivo oncolysis by Deltagamma(1)34.5 mutants of herpes simplex virus 1. *J Virol.* 2006; 80: 1110-20.
62. Wang G, Barrett JW, Stanford M, et al. Infection of human cancer cells with myxoma virus requires Akt activation via interaction with a viral ankyrin-repeat host range factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103: 4640-45.
63. Edge RE, Falls TJ, Brown CW, et al. A let-7 MicroRNA-sensitive vesicular stomatitis virus demonstrates tumor-specific replication. *Mol Ther.* 2008; 16: 1437-43.

64. Parker JN, Bauer DF, Cody JJ, et al. Oncolytic viral therapy of malignant glioma. *Neuro-therapeutics*. 2009; 6: 558-69.
65. Jiang H, Gomez-Manzano C, Lang FF, et al. Oncolytic adenovirus: preclinical and clinical studies in patients with human malignant gliomas. *Curr Gene Ther*. 2009; 9: 422-27.
66. Shikano T, Kasuya H, Sahin TT, Nomura N, Kanzaki A, et al. High therapeutic potential for systemic delivery of a liposome-conjugated herpes simplex virus. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011 Jan;11(1):111-22.
67. Ahmed AU, Thaci B, Tobias AL, Auffinger B, Zhang L, et al. A preclinical evaluation of neural stem cell-based cell carrier for targeted antiglioma oncolytic virotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jul 3;105(13):968-77. doi: 10.1093/jnci/djt141.
68. Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther*. 2000;7:867-74.
69. Freeman AI, Zakay-Rones Z, Gomori JM, et al. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. *Mol Ther*. 2006;13:221-28.
70. Geletneky K, Hartkopf AD, Krempien R, Rommelaere J, Schlehofer JR. Improved killing of human high-grade glioma cells by combining ionizing radiation with oncolytic parvovirus H-1 infection. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010:350748. doi: 10.1155/2010/350748. Epub 2010 Mar 7.

## Информация об авторах:

*Баклаушев Владимир Павлович – д.м.н., заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; доцент кафедры медицинских нанобиотехнологий МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Тел.: +7495 395 6207. E-mail: serpoff@mail.ru*

*Горяйнов Сергей Алексеевич – к.м.н., врач нейротравматологического отделения ФГБУ НИИ Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ  
Тел.: +7 (499) 250-14-63. E-mail: info@nsi.ru*

*Потапов Александр Александрович – Директор ФГБУ НИИ Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, академик РАН, д.м.н., профессор.  
Тел.: +7 499 251-35-55. E-mail: info@nsi.ru*

*Чехонин Владимир Павлович – руководитель отдела Медицинских нанобиотехнологий ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, академик РАН.  
Тел +74954341301. E-mail: chekhoninnew@yandex.ru*

*Павлова Галина Валерьевна – Зав. лаборатории нейрогенетики и генетики развития Института биологии гена РАН, д.б.н.*