

Противоопухолевая активность онколитического вируса CRAd-KISS 1 в качестве терапии клеток саркомы Юинга: *in vitro* и *in vivo*

Научный руководитель – Уласов Илья Валентинович

Файзуллина Д.Р.¹, Клишковский А.М.², Анискин Д.А.³, Цибульников С.В.⁴, Канцерова К.Р.⁵

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: dfaizullina@yandex.ru*; 2 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: becrame@gmail.com*; 3 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: denaniskin@yandex.ru*; 4 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: ser-tsibulnikov@yandex.ru*; 5 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: kam11_03@mail.ru*

Саркома Юинга (СЮ) – агрессивная детская опухоль мезенхимального происхождения, которая составляет примерно 15% всех костных сарком. В терапии локализованной опухоли были достигнуты значительные успехи, однако первичный диагноз в 1/4 случаев ставится при наличии отдаленных метастазов, при этом пятилетняя выживаемость пациентов составляет 15-25%. В целом, при СЮ часто возникают рецидивы, опухоль метастазирует, к современным методам химиотерапии возникает резистентность, а введенные в клинику методы иммунотерапии не применимы в 40% случаев [1]. Необходимо разрабатывать новые методы терапии и дополнять имеющиеся комбинации. Возможный путь решения – использование онколитических вирусов.

Аденовирусные векторы известны своей способностью эффективно и избирательно доставлять терапевтические трансгены в солидные опухоли. Мы предлагаем использование модифицированного самореплицирующегося аденовирусного вектора CRAd-KISS I на основе генома Ad2/5. Вирус содержит 3-кноб модификации в белке fiber аденовируса человека Ad5, ген противометастатического белка KISS 1 под контролем CMV-промотора в составе E3 области аденовируса и делецию $\Delta 24$ в области E1A, что позволяет проникать вирусу в клетки-мишени, богатые CD46, DSG2 и $\alpha V\beta 3$ и $\alpha V\beta 5$ интегринами, а также реплицироваться в клетках независимо от статуса p53 в них. Использование онколитического вируса рассматривалось как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами карбоангидраз человека для усиления эффекта.

В исследовании использована перевиваемая линия клеток саркомы Юинга A673. Показано наличие рецептора для онколитического вируса на клетках СЮ. Проанализированы эффекты вектора, ингибиторов карбоангидраз человека и их комбинации на метастазирование, инвазию и стволовость раковых клеток, а также показан молекулярный механизм токсичности противораковых агентов. Показан эффект *in vitro* и *in vivo*. Во втором случае использовались мыши линии Balb/c, разработана легочная метастатическая модель СЮ, где мы продемонстрировали аддитивный эффект. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 21-15-00-213.

Полученные результаты демонстрируют, что использование комбинированной терапии онколитическим вирусом CRAd-KISS I и ингибиторами карбоангидраз подавляет инвазию и миграцию клеток СЮ. Эти агенты вызывают клеточную гибель по смешанному механизму, включая апоптоз и ферроптоз, активизируется аутофагия, что объясняется механизмом действия онколитического вируса, описанным ранее [2]. Онколитический вирус, ингибиторы карбоангидраз человека, а также их комбинация обладают большим потенциалом в терапии СЮ.

Источники и литература

- 1) Романцова О. М. и др. Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд //Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – №. 3. – С. 30-42.
- 2) Platonov M. E., Voroyjagin A. V., Kaverina N., ... & Ulasov I. V. (2018). KISS1 tumor suppressor restricts angiogenesis of breast cancer brain metastases and sensitizes them to oncolytic virotherapy in vitro. Cancer Letters, 417, 75-88.