

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-293

ДЕЙСТВИЕ ОНКОЛИТИЧЕСКОГО ВИРУСА VV-GMCSF-LACT И РЕКОМБИНАНТНОГО GMCSF НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНОЙ МОДЕЛИ МЫШИНОЙ ГЛИОМЫ***ACTION OF THE ONCOLYTIC VIRUS VV-GMCSF-LACT AND RECOMBINANT GMCSF IN AN IMMUNOCOMPETENT MURINE MODEL OF GLIOMA**А. Б. Агеенко¹, Н. С. Васильева^{1,2}, А. А. Нуштаева¹, А. А. Бывакина^{1,3}, В. А. Рихтер¹, Е. В. Кулигина^{1,2}¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск²ООО «Онкостар», Новосибирск³Новосибирский государственный университетA. B. Ageenko¹, N. S. Vasileva^{1,2}, A. A. Nushtaeva¹, A. A. Byvakina^{1,3}, V. A. Richter¹, E. V. Kuligina^{1,2}¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk²Oncostar LLC, Novosibirsk³Novosibirsk State University

✉ a.ageenko@alumni.nsu.ru

Аннотация

При исследовании действия онколитического вируса VV-GMCSF-Lact, в том числе вклада GMCSF в онкотоксическое действие препарата, на модели подкожно трансплантированной глиомы GL-261 мыши наблюдался ярко выраженный иммунный ответ, обусловленный как действием вируса, так и влиянием GMCSF. Охарактеризованы популяции иммунных клеток животных, получавших лечение VV-GMCSF-Lact, rhGMCSF и rmGMCSF, в сравнении с животными контрольных групп.

Abstract

When studying the action of the oncolytic virus VV-GMCSF-Lact, including the contribution of GMCSF to the oncotoxic effect of the drug, a pronounced immune response due to both the action of the virus and the influence of GMCSF was observed on the model of subcutaneously transplanted GL-261 murine glioma. Immune cell populations of animals treated with VV-GMCSF-Lact, rhGMCSF and rmGMCSF were characterized in comparison with animals from the control groups.

Онколитическая виротерапия в настоящее время является одним из перспективных терапевтических подходов для лечения опухолей головного мозга, в том числе глиом, наиболее злокачественных и агрессивных новообразований центральной нервной системы. Помимо прямого лизиса опухолевых клеток, онколитические вирусы способствуют развитию противоопухолевой иммунной реакции, а добавление в геном вируса трансгенов, кодирующих иммуностимулирующие белки, позволяет усилить терапевтическое действие вирусного препарата [1]. Одним из наиболее часто используемых трансгенов является ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GMCSF), который способен рекрутировать антигенпрезентирующие клетки в опухоль, тем самым активируя местный противоопухолевый иммунный ответ [2].

VV-GMCSF-Lact — двойной рекомбинантный вирус осповакцины, несет делеции фрагментов генов вирусной тимидинкиназы (*tk*) и ростового фактора (*vgf*), в районы которых встроены гены GMCSF человека и онкотоксического белка лактапина. Ранее нами была показана впечатляющая противоопухолевая эффективность VV-GMCSF-Lact в отношении ксенографтов глиом человека [3, 4]. Однако для понимания клинических перспектив иммунотерапевтического препарата необходимо исследование его свойств на иммунокомпетентной опухолевой модели. В данной работе исследование противоопухолевой активности VV-GMCSF-Lact, в том числе вклада GMCSF в онкотоксическое действие вируса, проводили на модели глиомы GL-261 мыши, трансплантированной подкожно.

Методом ИФА была проведена оценка уровней экспрессии цитокина GMCSF онколитическим вирусом VV-GMCSF-Lact в клетках различных культур глиом человека и мыши.

При исследовании действия рекомбинантных человеческого (rhGMCSF) и мышинового (rmGMCSF) GMCSF на опухоль наблюдалась сильная иммунная реакция, характеризующаяся некротическим распадом опухолевой ткани и ярко выраженным воспалительным процессом. Действие онколитического вируса VV-GMCSF-Lact

* Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 24-14-00390).

при внутриопухолевом введении сопровождалось схожими процессами, которые, однако, были менее выражены. Методом проточной цитометрии были охарактеризованы популяции иммунных клеток крови, опухоли, селезенки и лимфатических узлов животных, получавших лечение VV-GMCSF-Lact, rhGMCSF и rmGMCSF, в сравнении с животными контрольных групп.

На основании данного эксперимента мы получили подтверждение ключевого вклада иммунной системы как в противоопухолевую эффективность, так и в проявление побочных эффектов вирусного препарата.

Результаты, полученные при оценке действия онколитического вируса VV-GMCSF-Lact на иммунокомпетентной модели глиомы, позволят скорректировать терапевтическую схему применения вирусного препарата (дозы, количество инъекций, интервалы между инъекциями), а также подобрать противовоспалительные препараты-компаньоны для минимизации воспалительных реакций в опухолевой ткани.

Литература

1. Asija S., Chatterjee A., Goda J. S., Yadav S., Chekuri G., Purwar R. Oncolytic immunovirotherapy for high-grade gliomas: A novel and an evolving therapeutic option // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1118246.
2. Chakravarti A. R., Groer C. E., Gong H., Yudistyra V., Forrest M. L., Berkland C. J. Design of a Tumor Binding GMCSF as Intratumoral Immunotherapy of Solid Tumors // *Molecular Pharmacology*. 2023. Vol. 20. P. 1975–1989.
3. Vasileva N., Ageenko A., Dmitrieva M., Nushtaeva A., Mishinov S., Kochneva G., Richter V., Kuligina E. Double Recombinant Vaccinia Virus: A Candidate Drug against Human Glioblastoma // *Life*. 2021. Vol. 11(10). P. 1084.
4. Vasileva N., Ageenko A., Byvakina A., Sen'kova A., Kochneva G., Mishinov S., Richter V., Kuligina E. The Recombinant Oncolytic Virus VV-GMCSF-Lact and Chemotherapy Drugs against Human Glioma // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25(8). P. 4244.