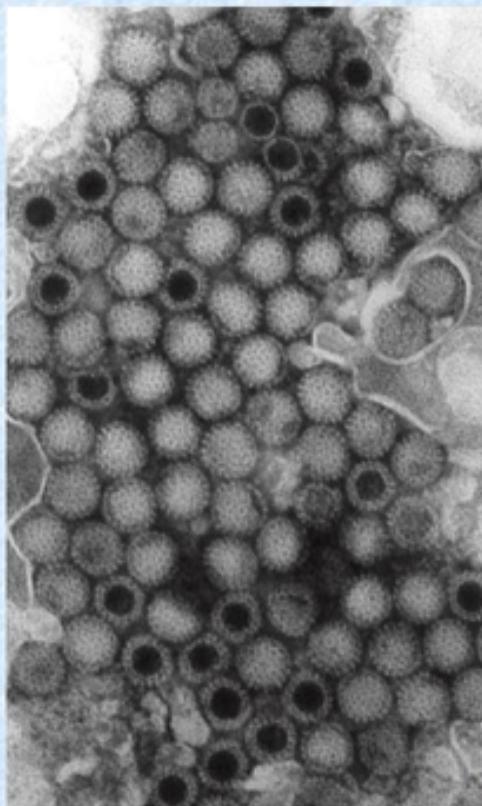


Противораковые препараты на основе реовирусов

Реовирусы – род *Orthoreovirus*, сем. *Reoviridae*



Электронная
микрофотография
реовирусов

- Реовирусы открыты в 1951 г.
- На сегодняшний день род *Orthoreovirus* включает 5 видов: *Mammalian orthoreovirus* (MRV), *Avian orthoreovirus* (ARV), *Baboon orthoreovirus* (BRV), *Nelson Bay orthoreovirus* (NBV) и *Reptilian orthoreovirus* (RRV).
- Низкопатогенны для человека
- Ортореовирусы – округлые вирусы с икосаэдрической симметрией, нет липидной оболочки, белки сгруппированы в концентрические слои
- Геном представлен 10 сегментами двуцепочечной РНК.

Организация реовирусов

Зрелые вирионы ортореовирусов имеют округлую форму с диаметром около 80 нм, молекулярной массой ~ 130 МДа.

Зрелый вирион реовируса содержит только восемь структурных белков.

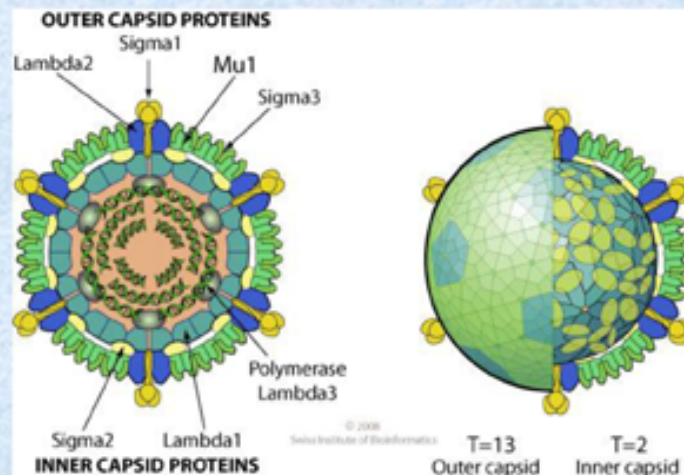


Схема структурной организации вириона ортореовируса

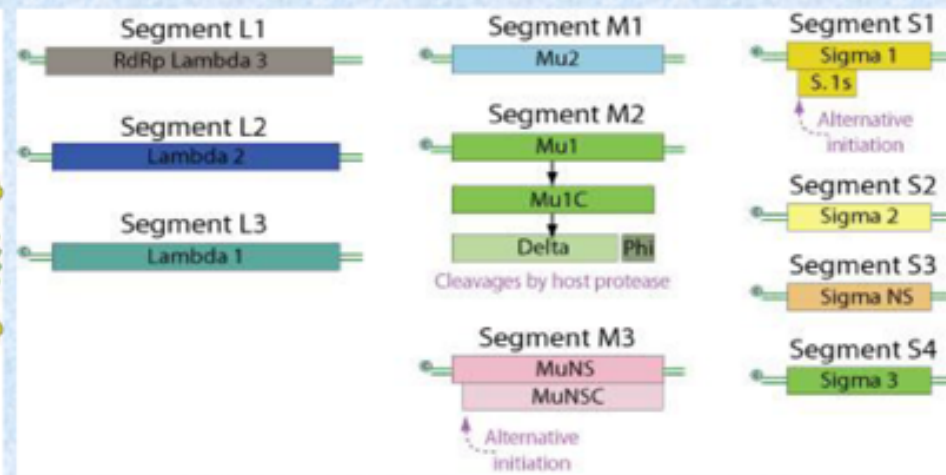
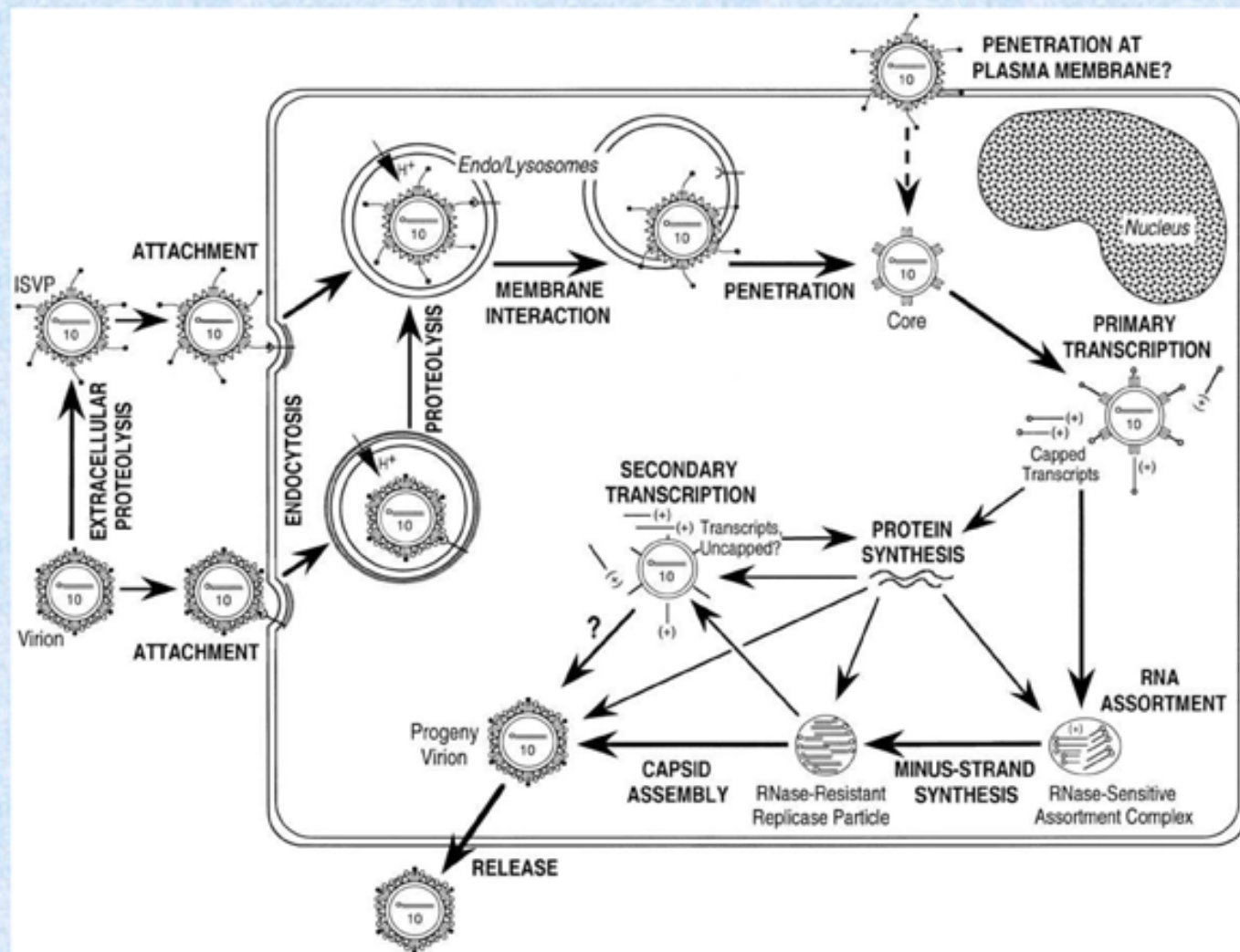


Схема организации генома ортореовируса

Впервые полная последовательность генома была определена для изолята T3D, она составила в общей сложности приблизительно 23 500 п.н. Длины индивидуальных сегментов генома – от 3 916 п.н. (L2) до 1 196 п.н. (S4).

РЕПЛИКАТИВНЫЙ ЦИКЛ РЕОВИРУСОВ



РЕОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Реовирусы могут вызывать легкие инфекции верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта человека, их никогда не относили к этиологическим факторам серьезных заболеваний взрослых людей.

Было несколько сообщений о клинических заболеваниях, таких как менингит и энцефалит, сопровождаемых выделением реовирус-подобных частиц, однако ни в одном случае не было доказано, что возбудителями заболевания являются реовирусы.

Некоторые реовирусы могут вызывать заболевания животных.

Онколитические свойства реовирусов

- Впервые обнаружены в 1997 г. и начаты их исследования
- Проявляют онколитический потенциал на множестве раковых клеточных линий человека, на опухолевых тканях *ex vivo*

**Злокачественные глиомы, рак молочной железы,
рак толстой кишки, рак яичников,
рак простаты, рак мочевого пузыря,
рак поджелудочной железы, рак легких,
меланомы, саркомы**

- Для реовирусной инфекции необходимо, чтобы клетки имели на поверхности рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)
- В нисходящей EGFR сигнальной системе центральным оказался Ras-путь
- Реовирусный онколиз раковых клеток опосредуется главным образом через механизмы апоптоза

Молекулярные механизмы реализации онколитических свойств реовирусов



При попадании реовируса в клетку в клетке появляется дц-РНК



дц-РНК индуцирует фосфорилирование протеинкиназы



Протеинкиназа активируется и фосфорилирует эукариотический фактор инициации трансляции



Этот фактор инициации трансляции прекращает трансляцию реовирусных белков

Активный Ras (GTP-связанный) в частности активирует Raf и Ral киназы, фосфатидилинозитол 3-киназу (PI3-киназа), факторы обмена гуаниловых нуклеотидов (GEFs) и p38. Сигнальная система через эти белки приводит к развитию опухолей. Предполагают, что реовирусная чувствительность клеток связана с Ras/RalGEF/p38 путем

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕОВИРУСОВ

Опухоли мозга (злокачественные глиомы)

Рак молочной железы

Рак толстой кишки

Рак яичников

Рак простаты

Рак мочевого пузыря

Рак поджелудочной железы

Рак легких

Злокачественные гематологические заболевания

Меланома

Саркомы

**В ряде случаев проведены клинические
исследования**

Преимущества реовирусов

- Природные изоляты проявляют онколитический потенциал на множестве раковых клеточных линий человека, опухолевых тканях *ex vivo*, в начальных клинических испытаниях на людях
- Используют общий сигнальный путь, уникальный для трансформированных клеток
- Генетически стабильны
- Просты в наработке и хранении
- МИНИМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Клинические испытания препарата REOLYSIN

Название	Тип введения препарата	Фаза	Тип опухоли	Место проведения	Статус
REO 001	Местная монотерапия	I	Подкожные злокачественные новообразования	Канада	Завершено
REO 002	Местная монотерапия		T2 рак предстательной железы	Канада	Завершено
REO 003	Местная монотерапия	I	Рецидивная злокачественная глиома	Канада	Завершено
REO 004	Внутривенная монотерапия	I	Метастазирующие злокачественные новообразования	США	Завершено
REO 005	Внутривенная монотерапия	I	Метастазирующие злокачественные новообразования	Великобритания	Завершено
REO 006	Сочетание местной и лучевой терапии	I	Метастазирующие злокачественные новообразования	Великобритания	Завершено
REO 007	Инфузионная монотерапия	I/I	Рецидивная злокачественная глиома	США	Завершено
REO 008	Сочетание местной и лучевой терапии	II	Метастазирующие злокачественные новообразования	Великобритания	Завершено
REO 009	Сочетание инфузионной и химиотерапии		Рак поджелудочной железы, рак легкого, рак яичников	Великобритания	Завершено

Клинические испытания препарата REOLYSIN

REO 010	Сочетание инфузионной и химиотерапии		Рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак легкого, рак пищевода	Великобритания	Завершено
REO 011	Сочетание инфузионной и химиотерапии		Меланома, рак легкого, рак яичников	Великобритания	Завершено
REO 011 (Phase II)	Сочетание инфузионной и химиотерапии	II	Чешуйчато-клеточные карциномы головы и шеи	Великобритания	Завершено
REO 012	Сочетание инфузионной и химиотерапии		Рак поджелудочной железы, рак легкого, рак яичников	Великобритания	Продолжается
NCI Trial	Внутривенное и интраперитонеальное введение	I/ II	Рак яичников	США	Продолжается
NCI Trial	Внутривенная монотерапия	II	Меланома	США	Продолжается
REO 013	Внутривенная монотерапия		Метастатический рак толстой кишки	Великобритания	Продолжается
REO 014	Внутривенная монотерапия	II	Саркомы	США	Завершено
REO 015	Сочетание инфузионной и химиотерапии	II	Чешуйчато-клеточные карциномы головы и шеи	Великобритания	Продолжается

Клинические испытания препарата REOLYSIN

REO 016	Сочетание инфузионной и химиотерапии	II	Немелкоклеточный рак легкого	США	Продолжается
REO 017	Сочетание инфузионной и химиотерапии	II	Рак поджелудочной железы	США	Продолжается
REO 018	Сочетание инфузионной и химиотерапии	II I	Чешуйчато-клеточные карциномы головы и шеи	США, Великобритания, Бельгия	Продолжается
REO 020	Сочетание инфузионной и химиотерапии	II	Метастазирующая меланома	США	Продолжается
REO 021	Сочетание инфузионной и химиотерапии	II	Чешуйчато-клеточный рак легкого	США	Продолжается
REO 022	Внутривенное введение в сочетании с FOLFIRI	I	Рак толстой кишки	США	На стадии регистрации