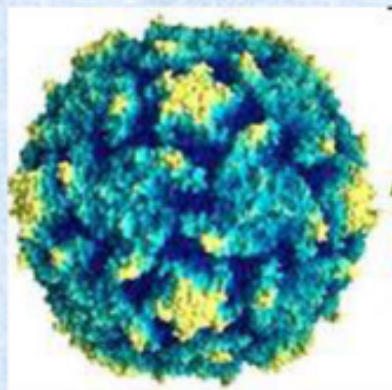
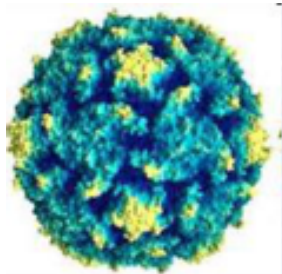


ПРОТИВОРАКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ЭНТЕРОВИРУСОВ



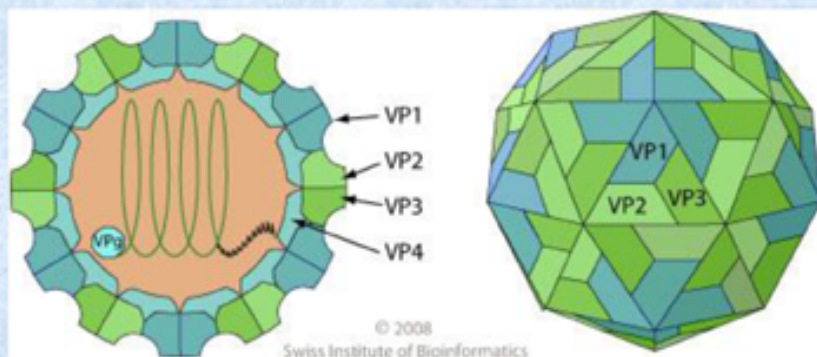


Энтеровирусы входят в род *Enterovirus*, семейство Пикорнавирусов (Picornaviridae)

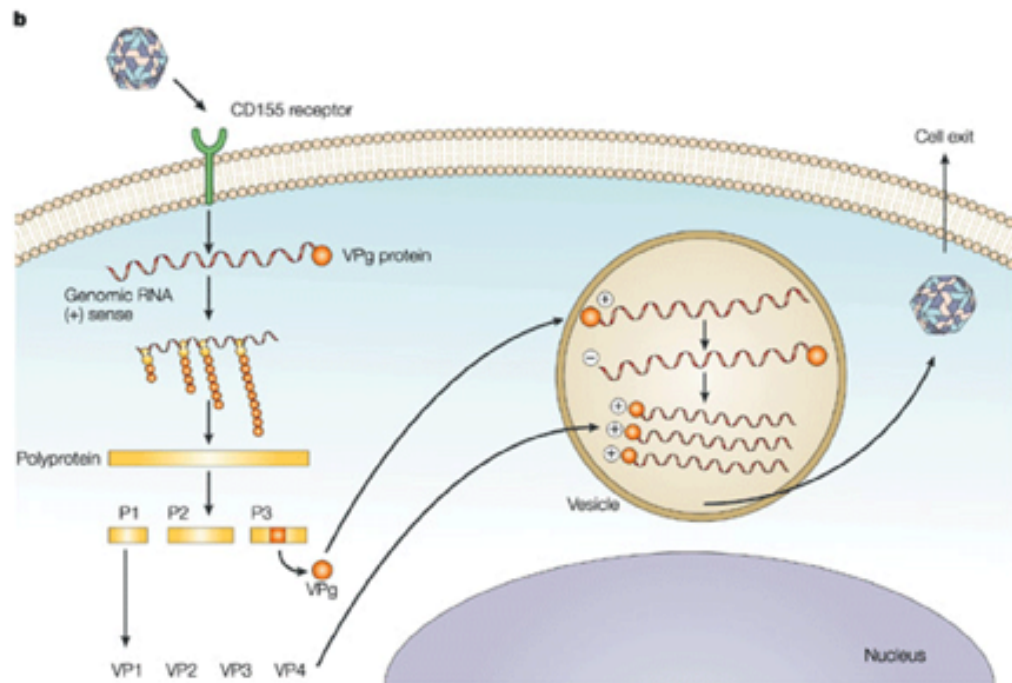
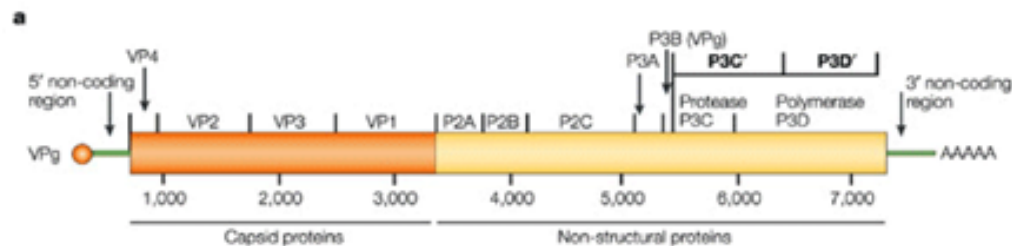
Энтеровирусы распространены повсеместно, насчитывая, по меньшей мере, 10 видов, каждый из которых подразделяют на отдельные гено- и серотипы. Среди энтеровирусов встречаются как патогенные для человека, так и такие, связь которых с заболеваниями не установлена. Возбудитель полиомиелита (полиовирус) также относится к роду энтеровирусов.

Характеристики вирионов:

Форма – сферическая, диаметр 30 нм;
липидной оболочки нет;
не чувствительны к органическим растворителям и детергентам (в связи с отсутствием липидной оболочки);
устойчивы в интервале pH 2,7 - 9.



Геном и репликативный цикл энтеровирусов



Геном - одноцепочечной +РНК
длиной 7,2 – 8,45Кб.

Геном содержит 1 ORF
размером более 2000 кодонов.

5' NCR – от 400 до 1100 нуклеотидов.

3' NCR – от 47 до 125 нуклеотидов. Различны по длине, составу, имеется структурная петля в 120 нуклеотидов.

Содержит полиА (от 35 до 100 нуклеотидов) на 3'-конце.

Жизненный цикл:

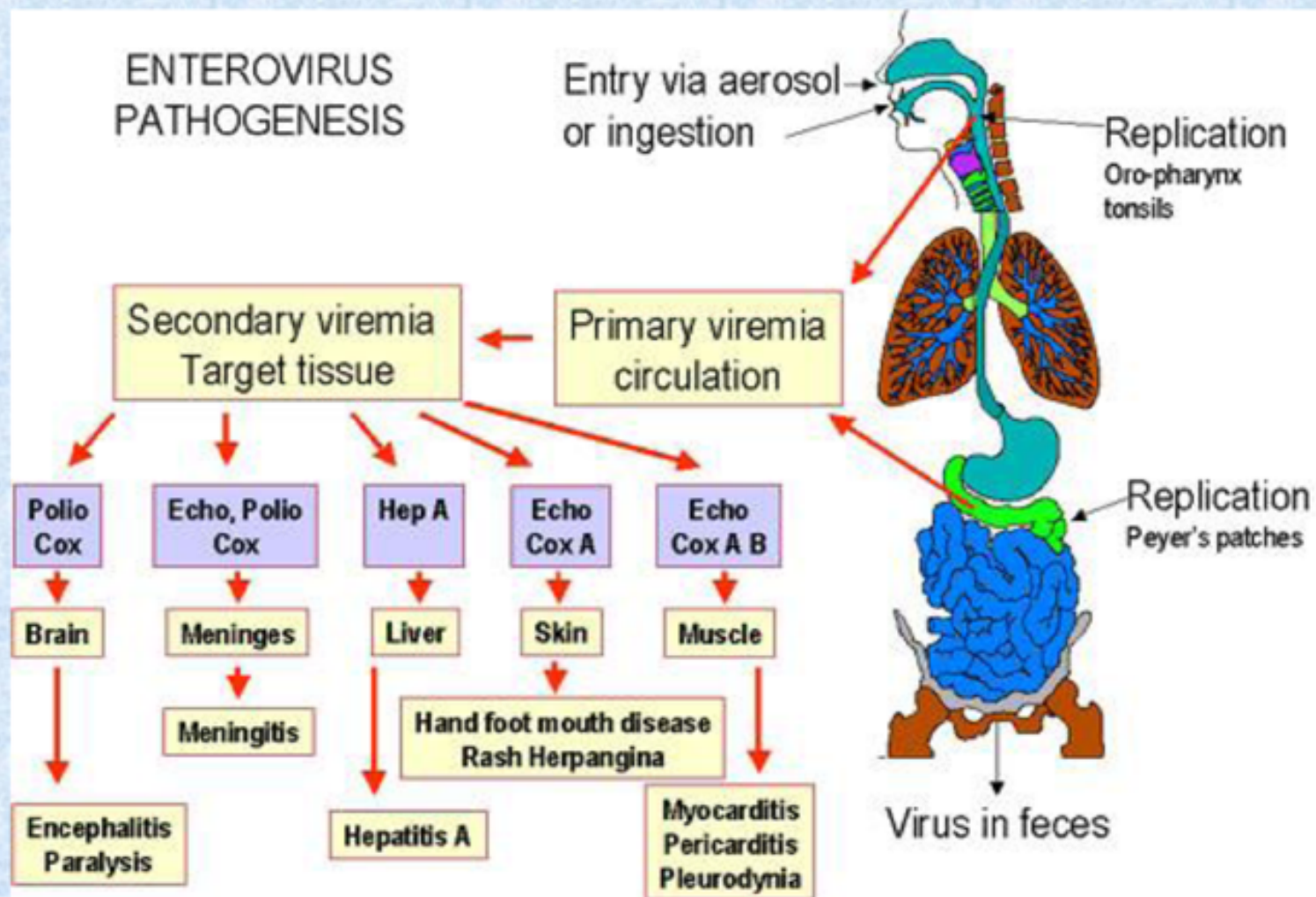
вход в клетку – путем
эндоцитоза;

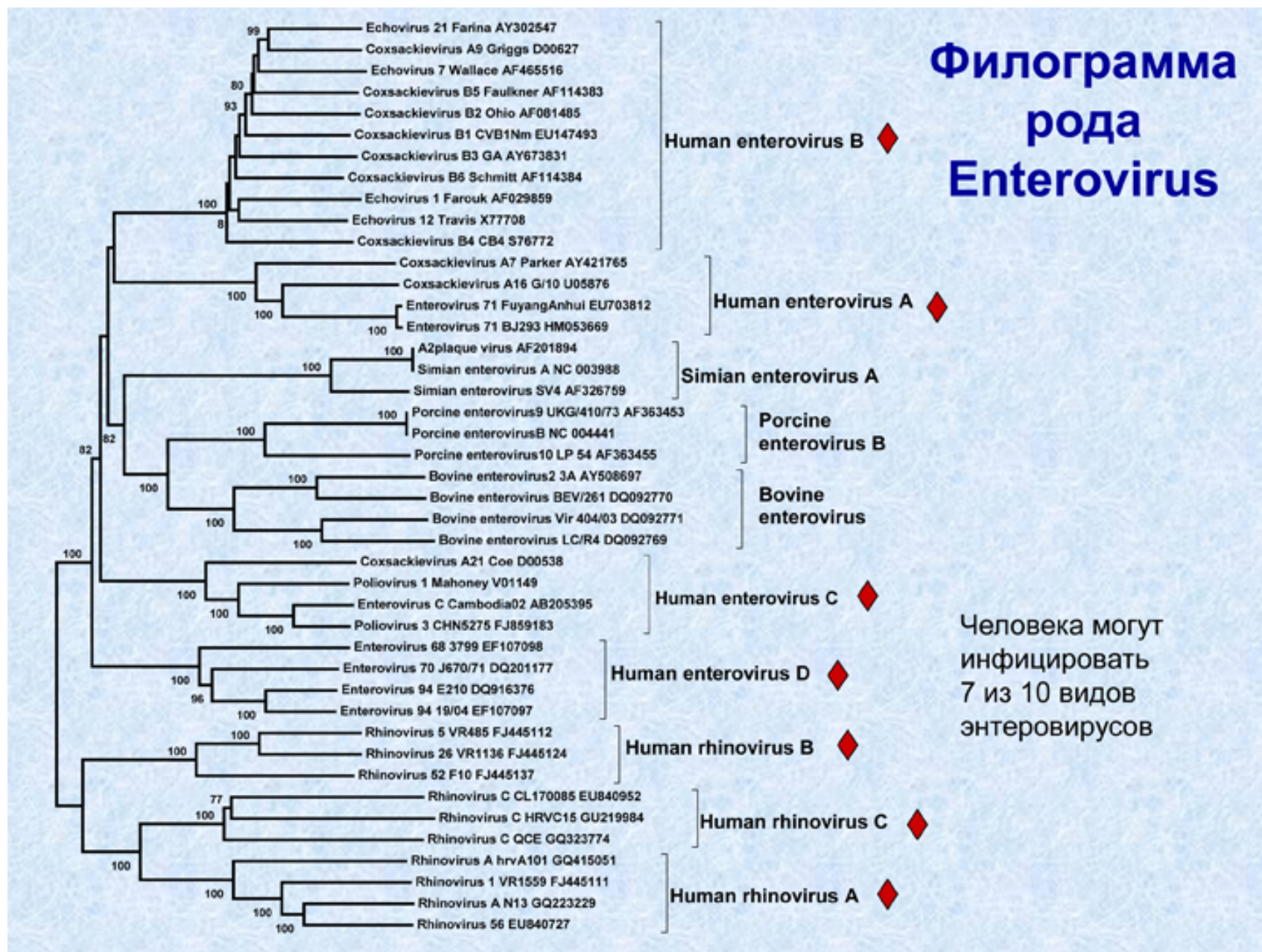
репликация – в цитоплазме
клеток;

сборка вирионов идет в ЭР;

выход из клетки –
секреторными путями,
экзоцитоз

Пути развития энтеровирусной инфекции в организме





Клеточные рецепторы, используемые энтеровирусами

CD55/DAF

(один из компонентов каскада комплемента) – ряд энтеровирусов

CD55 + β 2_микроглобулин

– ЕСНО-вирусы

CD55 + ICAM-1 (интегрин)

– Коксаки А

CAR

(рецептор вирусов Коксаки и аденовирусов) – Коксаки В

CD155

– полиовирусы

• ***Echovirus:***

- Онколитическая активностью обладают эховирусы серотипа 1 и серотипа 7 (EV1 и EV7). Известно, что данные вирусы низкопатогенны для человека, то есть способны инфицировать человеческие клетки, не вызывая каких-либо симптомов болезни
- EV1 проникает в клетки посредством связывания с клеточным рецептором VLA-2 (интегрин $\alpha 2\beta 1$)
- VLA-2 гиперэкспрессируется некоторыми линиями опухолевых клеток и используется ими для миграции по организму
- На животных моделях показана способность EV1 уничтожать клетки рака простаты, метастазирующие клетки рака желудка и яичников
- Клеточным рецептором для EV7 является CD55 (decay-accelerating factor (DAF))
- На основе EV7 создан терапевтический онколитический препарат Rigvir. Препарат прошел клинические испытания в Латвии, в 2004г. зарегистрирован в Латвийском государственном агентстве лекарств (рег. № 04-0229). С 2008 г продается в аптеках.
- Основным видом рака, который поддается лечению препаратом Rigvir, является меланома. Лучшие результаты достигнуты на ранних стадиях опухоли, применяя виротерапию после радикальной операции для профилактики метастаз.

Coxsackievirus

- Онколитическая активность показана в 60-е годы прошлого века
- Для входа в клетку необходимы intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) и CD55 (decay-accelerating factor (DAF)). ICAM-1 взаимодействует с интегринами циркулирующих лимфоцитов и обеспечивает метастатическое распространение опухолевых клеток. DAF представляет собой комплемент-регулирующий белок и функцией его является защита опухолевых клеток от комплемент-опосредованной цитотоксичности
- Публикации последнего времени посвящены онколитической активности Coxsackievirus A21 (CVA21)
- CVA21 обладает значительной онколитической активностью против клеток множественной миеломы, меланомы, рака молочной железы, рака простаты

Poliovirus:

- В 50-х годах прошлого века показана онколитическая активность
- Для входа в клетку использует рецептор CD155. CD155 является опухолевым маркером раковых клеточных линий различного происхождения: различные карциномы, нейробластома, опухоли глиального происхождения (астроцитомы, олигодендроглиомы и мультиформная глиобластома)
- Наиболее перспективные варианты онколитических рекомбинантных полиовирусов:
 - PV-RIPO (содержит IRES человеческого риновируса 2-го типа (HRV2), поэтому не способен размножаться в нейронах). Прошел доклинические испытания против церебральных метастаз рака груди и неопластического менингита мультиформной глиобластомы
 - A₁₃₃Gmno-crePV (содержит мутацию спейсерного района IRES элемента, высокоаттенуирован). Прошел доклинические испытания против нейробластомы. Способен индуцировать противоопухолевый иммунный ответ.

Проблемы и перспективы применения энтеровирусов в качестве онколитических препаратов

Учитывая разнообразие клеточных рецепторов, которыми пользуются различные энтеровирусы для проникновения в клетку, онколитические препараты на основе этих вирусов могли бы быть использованы против широкого спектра опухолей.

- Большинство энтеровирусов патогенны для человека. Поэтому онколитические препараты возможны либо на основе непатогенных для людей энтеровирусов, либо генетически измененных вариантов патогенных энтеровирусов (аттенуированных и химерных штаммов).
- Нужно учитывать высокую способность этих вирусов к рекомбинации, что может приводить к реверсии вируса к дикому типу, либо к появлению нового патогенного варианта. Все создаваемые онколитические энтеровирусные препараты необходимо тщательно тестировать на стабильность.
- Способность вирусов к уничтожению опухолей далеко не безгранична, использование таких препаратов возможно для терапии ранней стадии онкологических заболеваний в комплексе с другими методами, либо для контроля метастазирования после хирургического удаления опухоли.