

**Вирус осповакцины как перспективная основа для создания препарата
против меланомы**

Научный руководитель – Максюттов Ринат Амирович

Бауэр Татьяна Валерьевна

Аспирант

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово,
Россия

E-mail: bauehr-tatjana@rambler.ru

Меланома - злокачественная опухоль, образующаяся при перерождении меланоцитов. Данное онкологическое заболевание редко диагностируют на I-III стадиях развития, и первые клинические признаки, как правило, обнаруживают только на стадии с метастатическим поражением тканей организма [1].

Поскольку препараты химиотерапии являются низкоэффективными в отношении опухолевых клеток при данном онкологическом заболевании, то при лечении меланомы применяют методы иммунотерапии [2].

Клинические исследования свидетельствуют о корреляции регрессии опухолей и активации опухолеспецифичных CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, которые обнаруживают в периферической крови и удаленных метастазах. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) происходит за счет гиперэкспрессии опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА) на поверхности злокачественных клеток [3].

В настоящее время разрабатывают и исследуют полиэпитопные ДНК-вакцины, но такие препараты показывают низкий иммуногенный эффект из-за малой вероятности попадания ДНК-препарата в клетки. Для решения данной проблемы в качестве способа доставки в организм целевой полиэпитопной конструкции был выбран вирус осповакцины (ВОВ), для которого показан онколитический эффект. Предположительно литические способности вируса, эффективная доставка терапевтических молекул посредством ВОВ и активация ЦТЛ активной презентацией полиэпитопов ОАА молекулами МНС I должны показать синергическое действие в борьбе со злокачественными опухолевыми тканями при меланоме.

Ранее сотрудниками лаборатории был получен рекомбинантный ВОВ на основе штамма Л-ИВП с делециями генов, кодирующих тимидинкиназу (ТК) и вирусный фактор роста (VGF), что привело к снижению уровня репликации вируса в неделящихся клетках.

Таким образом, целью данной работы являлось создание методами генетической инженерии рекомбинантного онколитического иммуностимулирующего вируса осповакцины, содержащего эпитопы антигенов, гиперэкспрессирующихся в злокачественных клетках при меланоме.

В районы генов ТК и VGF методом временной доминантной селекции произведена встройка гена, кодирующего гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор, и искусственно синтезированного гена, кодирующего полиэпитопную конструкцию, направленную на стимуляцию Т-клеточного ответа против опухолевых клеток, соответственно. После чего полученный рекомбинантный вирус был изучен *in vitro* и *in vivo*.

Источники и литература

- 1) Jacob Pitcovski, EhudShahar, Elina Aizenshtein, Raphael Gorodetsky. Melanoma antigens and related immunological markers critical reviews in oncology/Hematology Volume 115, July 2017, pages 36-49

- 2) Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, et al. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB/ Genome Research. 2012;22(9):1790-1797.
- 3) Van Der Bruggen P1, Zhang Y, Chaux P, Stroobant V, Panichelli C, Schultz ES, Chapiro J, Van Den Eynde BJ, Brasseur F, Boon T. Tumor-specific shared antigenic peptides recognized by human T cells. // Immunol Rev. 2002 No.188, P.51-64.