

УДК 616.-006-085.83./85

ИНГИБИРОВАНИЕ АУТОФАГИИ 3-МЕТИЛАДЕНИНОМ УСИЛИВАЕТ ОНКОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВИРУСА ВЕЗИКУЛЯРНОГО СТОМАТИТА В МОДЕЛИ РАКА У МЫШЕЙ¹

© 2022 г. К. М. Zadaloo^a, Т. Bamdad^{a, *}, А. Abdoli^b, Н. Choobin^a, Н. Karimi^a

^aDepartment of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, 14117-13116 Iran

^bDepartment of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, 13169-43551 Iran

*e-mail: bamdad_t@modares.ac.ir

Поступила в редакцию 13.03.2021 г.

После доработки 22.06.2021 г.

Принята к публикации 18.08.2021 г.

Вирус везикулярного стоматита (VSV) способен к избирательной репликации в опухолевых клетках и их лизису, а также обладает иммуностимулирующими свойствами. Все это позволяет рассматривать VSV как мощный противоопухолевый агент. В ответ на клеточный стресс и усиление метаболизма в опухолевых клетках активируется аутофагия, снабжающая клетки энергией и предотвращающая деструкцию опухолей. Подавление аутофагии может усиливать терапевтический потенциал многих противоопухолевых средств. В настоящем исследовании на модели опухоли у мышей проверена эффективность комбинированного действия VSV и 3-метиладенина (3-МА). В опытах использовали линию клеток легкого ТС-1 мышей C57BL/6, трансформированную онкобелками E7 и E6 HPV-16, а также Ras человека. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста после обработки клеток 3-МА в оптимальной концентрации с/без VSV. Самцам мышей C57BL/6 вводили клетки ТС-1, после образования опухолей вводили 3-МА и VSV по отдельности или совместно, используя два разных протокола. Оценивали размер опухоли, ответ опухолеспецифичных СТЛ и уровень апоптоза. Летальный эффект VSV в опухолевых клетках *in vitro* был более выражен при использовании вируса в комбинации с 3-МА. Комбинированное действие VSV и 3-МА также более сильно подавляло прогрессию опухолевых клеток ТС-1 *in vivo*, особенно при ежедневной обработке 3-МА и инъекции четырех доз VSV с интервалом 4 дня. Кроме того, степень апоптоза и активность цитотоксических Т-клеток в группах животных, которым ввели 3-МА и вирус, были выше, чем в группах, получавших эти препараты по отдельности. Можно заключить, что сочетание VSV с 3-МА повышает онколитическую активность и сильнее стимулирует противоопухолевое действие иммунной системы. Комбинация онколитического VSV с 3-МА как агентом, ингибирующим аутофагию, может повысить эффективность терапии опухолей. Подобный комбинированный подход усиливает апоптоз в опухолях, а также цитотоксичность Т-клеток по отношению к опухолевым клеткам.

Ключевые слова: онколитические вирусы, аутофагия, опухоли, комбинированная терапия

DOI: 10.31857/S0026898422020197

INHIBITION OF AUTOPHAGY BY 3-MA INCREASES ONCOLYSIS EFFECT OF VSV IN A MURINE MODEL OF CANCER

К. М. Zadaloo¹, Т. Bamdad^{1, *}, А. Abdoli², Н. Choobin¹, and Н. Karimi¹

¹ Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, 14117-13116 Iran

² Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, 1316-943551 Iran

*e-mail: bamdad_t@modares.ac.ir

Vesicular stomatitis virus has been known as a potent antitumor agent because of its selective replication and lysis of tumor cells and immune-stimulating properties. In response to cellular stress and enhanced metabo-

¹ Статья представлена авторами на английском языке.

lism, tumor cells activate autophagy, providing energy for the cells and preventing tumor destruction. Inhibition of autophagy can increase the therapeutic potential of many antitumor methods. This study aimed to check the efficacy of combined VSV and three-methyl adenine (3-MA) in treating a tumor model in mice. TC-1, a line of C57BL/6 mouse lung cells transformed by HPV-16 E7 and E6 oncoproteins, as well as human Ras, were used for experiments. The viability after treatment with an optimized concentration of 3MA with or without combination with VSV was assessed by MTT. C57BL/6 male mice were injected with TC-1, and after tumor formation, 3-MA and VSV alone or in combination in two different protocols were injected into tumor mice. Tumor size, tumor-specific CTL response, and apoptosis rate were evaluated. The results showed that 3-MA combined with the VSV causes more lethality in tumor cells in vitro. In vivo studies also showed that combined VSV and 3-MA inhibits the progression of TC-1 cancer cells with higher efficiency, especially in daily 3-MA treatment along with four doses of VSV injection with four days' intervals. In addition, the rate of apoptosis and cytotoxic T cells activity in the groups injected with 3-MA and the virus were higher than groups receiving each agent alone. In conclusion, the association of VSV with 3-MA increases its oncolysis activity and subsequently more stimulates the immune system against the tumor. This finding suggests a combinational approach for tumor therapy with therapy. Combining oncolytic VSV with 3-MA as an autophagy inhibitor agent can improve the efficacy of tumor treatment. This combination therapy approach enhances apoptosis in tumors as well as T cell cytotoxicity against tumor cells.

Keywords: oncolytic virus, autophagy, tumor, combination therapy