

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОТ МЕХАНИЗМОВ РЕПЛИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗА К ПОДХОДАМ ТЕРАПИИ

УДК 616-006; 578.7

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ В ТЕРАПИИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2022 г. П. О. Воробьев^a, Ф. Э. Бабаева^b, А. В. Панова^c, Я. Шакиба^d,
С. К. Кравченко^b, А. В. Соболева^a, А. В. Липатова^a, *

^aИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

^bНациональный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения России,
Москва, 125167 Россия

^cИнститут общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 117971 Россия

^dМосковский физико-технический институт, Долгопрудный, Московская обл., 141701 Россия

*e-mail: lipatovaanv@gmail.com

Поступила в редакцию 01.04.2022 г.

После доработки 28.04.2022 г.

Принята к публикации 04.05.2022 г.

В настоящее время онкологические заболевания остаются одной из основных причин смертности. Несмотря на достижение значительных успехов в терапии лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), проблемы рецидивов и лекарственной резистентности до сих пор актуальны. Онколитические вирусы могут реплицироваться в опухолевых клетках и разрушать их, не воздействуя на нормальные, здоровые ткани. Активируя противоопухолевый иммунитет, вирусные препараты эффективны в отношении злокачественных новообразований различной природы. Для резистентных ЛПЗ описано много случаев ремиссии на фоне применения виротерапии. Благодаря современному уровню развития методов молекулярной биологии и накопленным знаниям о биологии вирусов и механизмах их взаимодействия с клеткой хозяина, удалось создать уникальные штаммы с высокой опухолевой специфичностью, которые вошли в широкое применение в клинической практике в последние годы.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, спонтанная ремиссия, онколитические вирусы, клинические испытания, виротерапия

DOI: 10.31857/S0026898422050147

ВВЕДЕНИЕ

Открытие Д.И. Ивановским в 1892 году “фильтруемых агентов”, вызывающих заболевания [1], послужило поводом для детального изучения природы и свойств таких инфекционных агентов. В том числе было выявлено, что некоторые вирусы способны эффективно размножаться в клетках злокачественных опухолей, приводя в дальнейшем к гибели последних.

В начале XX века был описан ряд случаев спонтанной ремиссии у пациентов как с гематологическими, так и с солидными опухолями после вакцинации или перенесенного вирусного заболевания. Так, в 1904 году сообщали о случае ремиссии лимфомы после перенесенного гриппа [2], а в 1912 году – после экстренной вакцинации живой антирабической вакциной – наблюдали ремиссию рака шейки матки [3]. Описания подобных клинических случаев послужили предпосылками для дальнейшего изучения вирусов в качестве противоопухолевых агентов.

Первые задокументированные описания различных вирусов в качестве онколитических агентов приведены в табл. 1.

Исследования онколитических вирусов в России связаны с именем профессора Марины Константиновны Ворошиловой. Под ее руководством получены первые штаммы непатогенных энтеровирусов (живые энтеровирусные вакцины) и в 1970-х годах на базе Института полиомиелита и вирусных энцефалитов Академии медицинских наук СССР выявлены их уникальные онколитические свойства [11, 12]. Под руководством А.Я. Муцениеце противоопухолевые свойства вирусов были проанализированы на сотнях пациентов с терминальными стадиями опухолей различного гистогенеза. Один из изученных вирусных штаммов – ЕСНО-7, прошедший последующую адаптацию на опухолевых клетках методом биоселекции, – был одобрен для лечения меланомы под названием RIGVIR® и получил

широкое распространение в клинической практике в ряде стран [13].

В исследованиях, проводимых во второй половине XX века, использовали различные способы доставки вируса – в зависимости от локализации опухоли и распространенности опухолевого процесса. В качестве перспективных стратегий рассматривали также комбинации радикального хирургического лечения с последующим введением вирусного препарата. Однако недостаточное понимание механизмов онколитического действия вирусов и наличие случаев с тяжелыми побочными эффектами ограничивали возможности разработки новых терапевтических схем [14].

Современные методы генной инженерии позволяют повысить опухолевую специфичность вирусов за счет усиления их репликативной активности в опухолевых клетках, а также модулировать их иммуногенные свойства. На сегодняшний день область разработки и изучения новых штаммов онколитических вирусов переживает бурный рост [15]. Некоторые из них уже одобрены для применения в клинической практике и используются в качестве препаратов противоопухолевой терапии [13, 16–19].

МЕХАНИЗМЫ ВИРУСНОГО ОНКОЛИЗА

Онколитические вирусы способны селективно разрушать опухолевые клетки с помощью двух ос-

новных механизмов: 1) путем прямого онколиза (лизиса зараженных опухолевых клеток) и 2) вызывать иммуноопосредованную гибель опухолевых клеток через усиление иммунных реакций, формирующих в том числе противоопухолевый иммунитет. Кроме того, онколитические вирусы могут индуцировать гибель клеток, устойчивых к апоптозу, а также резистентных к существующим препаратам противоопухолевой терапии [15]. Результат прямого онколиза – это лизис опухолевых клеток на этапе очередной итерации жизненного цикла вируса – когда ресурсы клетки полностью истощены и она не может больше служить “фабрикой” вирусных частиц. К факторам, обуславливающим селективность заражения вирусом именно опухолевых клеток, относят отсутствие четкой архитектуры опухолевой ткани, наличие кровеносных сосудов с повышенной проницаемостью [20], нарушения в системе клеточного противовирусного ответа, повышенную экспрессию молекул, которые служат рецепторами для проникновения вируса в клетку [21], и другие. Благодаря перечисленным естественным особенностям опухолевых клеток, в организме они становятся “предпочтительными” хозяевами для вирусов – в сравнении с нормальными клетками организма, – так как в них эффективно проходит инфекционный цикл и распространение вирионов в межклеточном матриксе. Проникновение вируса в клетку может быть опосредовано различными механизмами эндо-

Таблица 1. Первые клинические испытания онколитических вирусов

Дата, год	Заболевание, число участников	Вводимый вирус/способ введения	Итоги исследования
1949	Лимфома Ходжкина, 22 пациента	Вирус гепатита А/парентеральное введение	У 14 пациентов развилась инфекция, у 4 – уменьшился объем опухоли, у 2 – непродолжительная ремиссия [4]
1951	Менингеальный меланоматоз, 30 пациентов	Живая антирабическая вакцина/подкожное введение	У 8 пациентов – положительная динамика [5]
1952	Резистентные опухоли различного генеза, 34 пациента	Вирус лихорадки Западного Нила Egipt 101/внутривенное, внутримышечное введение	У 4 пациентов – регрессия [6, 7]
1956	Рак шейки матки, 40 пациентов	Аденовирус, собранный с культуры клеток HeLa/внутривенное, внутриартериальное, внутриопухолевое введение	У 26 пациентов – некроз опухолевых тканей без видимых повреждений здоровых тканей; в биопсийном материале обнаружена репликация аденовируса, уровень противовирусных антител в сыворотке крови существенно повысился [8, 9]
1976	Опухоли различного генеза на терминальной стадии, 90 пациентов	Вирус паротита (неаттенуированный)/ наружное, внутривенное, внутриопухолевое, ингаляционное введение	У 42 пациентов – полная или более чем 50%-ная регрессия; у 79 – уменьшение объема опухоли; у 11 – не было ответа на терапию [10]

цитоза [22, 23]. Рецепторопосредованный эндоцитоз считается одним из ключевых факторов, определяющих эффективность заражения и тканевой тропизм вирусных частиц в целом. На сегодняшний день накоплены обширные сведения о рецепторах и вспомогательных молекулах, необходимых для успешного распространения вирусной инфекции [24–27]. В ряде случаев наблюдается корреляция между представленностью вирусного рецептора на клеточной поверхности и эффективностью вирусной репликации [28, 29]. Методы геной инженерии, в том числе системы редактирования генома, такие как TALEN и CRISPR/Cas9, позволяют выявлять ранее неизвестные рецепторы вирусов и другие ключевые молекулы, необходимые для инициации инфекционного цикла.

Один из ключевых механизмов противовирусной защиты на клеточном уровне — система индукции интерферона [30], в результате активации которой клетка приобретает состояние противовирусной защиты: ингибируются процессы транскрипции и трансляции с целью предотвращения продукции вирусных компонентов, в межклеточное пространство секретируется интерферон- β , что служит “предупредительным сигналом” для соседних клеток. Секретируемый зараженной клеткой интерферон взаимодействует со своими рецепторами на поверхности незараженных клеток, тем самым активируя в них систему противовирусной защиты [31]. В таком состоянии, когда синтетический аппарат клетки практически не работает, клетка утрачивает способность к делению. Опухолевые клетки, стратегия которых предполагает бесконтрольное деление в процессе злокачественной трансформации, как правило, утрачивают механизмы, способные остановить/предотвратить процесс пролиферации. Так, в геноме опухолевых клеток происходит накопление мутаций, ведущих к утрате механизмов противовирусной защиты. Клетки, утратившие чувствительность к интерферону, становятся легкой мишенью для вирусов и благоприятной средой для их дальнейшего распространения [32].

К факторам, повышающим чувствительность клеток к вирусам и облегчающим вирус-опосредованный онколиз, относятся мутации в белках сигнальных путей Ras/ERK, (PI3K)/Akt и MAPK/ERK [33, 34], а также усиление экспрессии HIF-1 α [35]. Среди наиболее часто встречаемых нарушений отмечают также мутации генов TP53 и PTEN [36–40]. Изменения в различных сигнальных путях, создающие благоприятные условия для репликации вирусов исключительно в опухолевых клетках, могут происходить на эпигенетическом уровне [41].

ИЗУЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ОНКОЛИЗА НА МОДЕЛЯХ *in vitro* И *in vivo*

В начале прошлого века противоопухолевые свойства вирусов изучали исключительно на моделях *in vivo* — на спонтанно возникающих опухолях грызунов. В 1922 году Левадити и Николау (Levaditi & Nicolau) [42] впервые описали онколитические свойства вируса осповакцины на различных моделях опухолей крыс и мышей. Со второй половины XX века для исследования биологических механизмов стали активно применять метод культивирования клеток млекопитающих *in vitro*. Культуры клеточных линий L929 и HeLa, полученные в 1948 г. и 1951 г. соответственно, стали первыми моделями вирусного онколиза *in vitro* [43, 44].

В 1954 году было обнаружено, что предварительное пассирование вируса энцефалита *in vitro* при последующей внутриопухолевой инокуляции приводит к уменьшению доли мышей, заболевших энцефалитом, а также значительно снижает способность вируса к репликации в нормальных тканях [45]. В дальнейшем такой подход лег в основу метода биоселекции вирусов с тропизмом к опухолевым клеткам. В 1950–1960 годы провели ряд исследований, в которых обнаружили следующее: 1) онколитический эффект вируса болезни Ньюкасла и вируса гриппа на модели асцитической карциномы Эрлиха [46–48], 2) онколитическое действие различных энтеровирусов (полиовируса, вирусов Коксаки групп А и В) на моделях иммунодефицитных мышей с ксенотрансплантами опухолевых клеток [49].

На животных моделях лимфолейкоза (L4946) и лейкемии Шая выявили позитивное влияние на общую выживаемость введения энтеровируса крупного рогатого скота [50], УФ-инактивированного и/или живого вируса осповакцины [51].

Благодаря развитию клеточных технологий, стало возможным поддержание жизнеспособности первичных культур лимфоидных опухолей *in vitro*. Впервые модельные линии лимфоидных опухолей были получены в 1963 году от нигерийских пациентов с лимфомой Беркитта: RAJ1, JIJOYE, OGUN, KUDI [52]. К концу XX века был получен ряд различных культур Т- и В-клеточных ЛПЗ: культуры лимфомы Беркитта EB-1, -2, -3 (из которых впоследствии был выделен вирус Эпштейна–Барр) [53], культуры Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза MOLT-1 и MOLT-5 [54], миелоцитарная клеточная линия KG-1 [55] и десятки других [56–61]. Наиболее охарактеризованные модельные линии, среди которых Namalwa, Raji, U-937, Jurkat, депонированы в Американской коллекции культур (ATCC). Ряд онколитических штаммов успешно протестирован на этих культурах [62–65].

Несмотря на возможность получения стабильных клеточных линий, первичные культуры опухолевых клеток, как правило, служат более достоверными моделями для исследований [66, 67]. Так, Ф. Бабаева и соавт. [68] исследовали онколитическую активность непатогенных энтеровирусов на первичных культурах клеток различных В-клеточных ЛПЗ.

Первичные культуры лимфом представляют собой трехмерные образования, для поддержания жизнеспособности которых используют метод культивирования клеток в сфероидах [69, 70]. Такая модель наиболее приближена к физиологическим условиям — ведь опухоль, по сути, всегда представляет собой трехмерный объект. Взаимодействие вируса с конгломератом клеток происходит иначе, нежели с клетками двумерных культур, находящихся в монослое, так как в 3D-формате, как и в опухоли *in situ*, не все клетки конгломерата доступны для инфекции на начальном этапе заражения. Но есть ряд дополнительных факторов, облегчающих распространение вирусной инфекции и влияющих на эффективность репродукции вируса. Так, сфероиды опухолевых клеток продуцируют большое количество катепсинов (как и некоторые опухоли), что способствует проникновению вирусных частиц в незараженные клетки путем, не зависящим от канонических рецепторов. Например, клетки линии U118-MG с “выключенным” рецептором JAM-A сохраняют чувствительность к реовирусной инфекции, находясь в сфероиде, в то время как в монослое эта культура становится резистентной к заражению реовирусом [26].

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ В ТЕРАПИИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Случаи спонтанных ремиссий злокачественных заболеваний, возникающие после вакцинации или перенесения вирусной инфекции, создавали благоприятную почву для исследований, направленных на изучение онколитических свойств различных представителей вирусных семейств.

В 1971 году были описаны два случая спонтанной регрессии лимфоидных опухолей у жителей Уганды после коревой инфекции [71]:

- лимфома Беркитта с поражением лицевого скелета полностью регрессировала в течение недели (крупная опухоль на лице быстро уменьшалась в размерах вплоть до полного исчезновения);
- полное исчезновение клинической симптоматики у пациента с лимфомой Ходжкина (наблюдалось уменьшение лимфатических узлов, регресс В-симптомов).

Временное, но существенное улучшение клинической картины наблюдали после введения ви-

русов Лангат и болезни Кьясанурского леса в борьбе с лейкозом и другими злокачественными новообразованиями [72].

Вирус кори

В 70-е годы прошлого века был описан ряд случаев спонтанной ремиссии лимфомы Ходжкина у детей после коревой инфекции [71, 73–76]. Существенное улучшение состояния наблюдали в случае острого лимфобластного лейкоза с рецидивом, отягощенным химиорезистентностью [77].

Вирус кори представляет собой РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству Paramyxoviridae, геном которого включает в себя одну молекулу РНК негативной полярности. При проникновении вируса в клетку рецепторами служат молекулы CD150 [78], CD46 [79, 80] и нектин-4 [81, 82]. Гиперэкспрессия молекул CD46 и нектин-4 на опухолевых клетках служит фактором дополнительной селективности вируса кори в отношении злокачественных клеток [83, 84]. С помощью методов генной инженерии можно модифицировать гемагглютинин вируса кори с целью расширения тропизма вируса к опухолевым клеткам [85–87] или защиты вируса от элиминации нейтрализующими антителами [88].

В связи с высокой безопасностью и генетической стабильностью вакцинные штаммы вируса кори детально исследовали в качестве онколитических агентов [89]. Многообещающие результаты были получены в открытом швейцарском исследовании, в котором принимали участие пациенты с кожной Т-клеточной лимфомой IIb стадии, резистентные к традиционной терапии [90]. Несмотря на проведение терапии в локальном режиме — внутриопухолевых инъекций вакцинного штамма вируса кори (Эдмонтон-Загреб), — в некоторых случаях наблюдали регресс также и отдаленных очагов. Побочные эффекты были минимальными, что свидетельствовало о безопасности применения данного штамма.

На сегодняшний день вирус кори считают перспективным онколитическим агентом, терапевтическая эффективность которого продемонстрирована как на животных моделях, так и в клинических испытаниях с участием онкологических больных [91–95], в том числе со множественной миеломой [96, 97].

Реовирус

Реовирусы, безоболочечные вирусы сферической формы, принадлежат к семейству реовирусов Reoviridae, геном которых представлен сегментированной молекулой двухцепочечной РНК.

В 2013 году зарегистрирован препарат REOLYSIN® (“Oncolytic Biotech”, Канада), известный

также под торговым названием Pelareorep. Это немодифицированный реовирус типа 3, обладающий широким тропизмом к опухолевым клеткам, как, впрочем, и другие ортореовирусы человека [98]. Препарат широко используют в терапии различных онкологических заболеваний. Успешно завершена фаза III клинических испытаний комбинированного лечения опухолей головы и шеи по схеме паклитаксел + карбоплатин + реолизин [99].

При системном введении реовируса наблюдается феномен антителозависимого усиления инфекции, который заключается в формировании комплекса “реовирус–антитело”, его интернализации клетками иммунной системы и последующей репликации вируса в них. Благодаря этому механизму, цитотоксическое действие реовируса при внутривенном введении не только не снижается, но, наоборот, усиливается [100].

При исследовании онколитической активности реовируса в отношении клеток множественной миеломы показано, что его репликация идет эффективнее в образцах с резистентностью к бортезомибу – препарату, широко используемому в химиотерапии миеломы. Модельные клеточные линии и первичные культуры, полученные от пациентов с рефрактерным течением заболевания, были высокочувствительны к реовирусу при повышенной экспрессии молекулы адгезии JAM-A, что и характерно для опухолевых клеток, не восприимчивых к бортезомибу [101]. При изучении механизмов онколитического действия реовируса выявлена связь между активацией сигнального пути Ras, экспрессией катепсинов B и эффективностью вирусного онколиза [102, 103].

Вирус везикулярного стоматита

Вирус везикулярного стоматита (VSV) принадлежит к семейству вирусов семейства Rhabdoviridae, геном которых представлен одноцепочечной молекулой РНК негативной полярности. В качестве клеточного рецептора для VSV идентифицирован белок LDL-R (рецептор липопротеинов низкой плотности) [104]. Причины, позволяющие рассматривать VSV в качестве перспективного онколитического агента, следующие: 1) низкая патогенность; 2) широкий тропизм вируса к клеткам различного происхождения, который обусловлен широкой рецепторной специфичностью гликопротеина G; 3) высокая чувствительность вируса к интерферону (VSV преимущественно реплицируется в клетках с нарушенной системой индукции интерферона и интерферонового ответа, что характерно для некоторых опухолевых клеток [105]); 4) короткий 4-часовой цикл репликации способствует быстрой гибели опухолевых клеток по механизму прямого онколиза [106]. Т-лимфоциты могут быть использованы в качестве клеточного носителя для доставки VSV в очаг опухолевого ро-

ста [107]. Кроме того, VSV можно использовать в качестве вектора, экспрессирующего иммуномодулирующие белки [108].

К перспективным направлениям виротерапии относится лечение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Для пациентов с рецидивом ОМЛ спектр терапевтических возможностей невелик. Именно в случае комбинированного подхода с использованием виро- и иммунотерапии достигали наилучшего эффекта при лечении ОМЛ на мышиной модели *in vivo* [109].

Для предсказания эффективности виротерапии используют анализ молекулярно-генетических детерминант чувствительности опухолевых клеток [110].

Вирус осповакцины

Вирус осповакцины, разработанный для борьбы с натуральной оспой [111], имеет самую длинную и обширную историю изучения по сравнению с другими вирусами. В том числе исследованы онколитические свойства вируса осповакцины.

Исходный вирус оспы принадлежит к семейству самых крупных ДНК-содержащих вирусов Poxviridae. В рамках программы глобальной ликвидации оспы была проведена вакцинация более 3 млрд человек, а впоследствии описаны клинические случаи спонтанных ремиссий гематологических злокачественных заболеваний. Так, 78-летний мужчина с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) после вакцинации и купирования выраженной местной реакции и генерализованной сыпи введением человеческого глобулина против коревой оспы оставался в полной ремиссии в течение 3 лет. В клинической картине отсутствовали все признаки ХЛЛ, количество лейкоцитов было в пределах нормы [112].

В последние годы различные штаммы вируса осповакцины изучают в качестве онколитического агента при различных ЛПЗ, в частности на *in vivo* и *in vitro* моделях множественной миеломы [113–116].

Вирус осповакцины обладает выраженным тропизмом к опухолевым клеткам, а крупный размер вирусной частицы делает его привлекательным вектором для доставки вспомогательных терапевтических агентов непосредственно к опухоли. Благодаря методам геной инженерии, создается все больше онколитических штаммов на основе вируса осповакцины, с помощью которых возможна доставка различных противоопухолевых и/или иммуностимулирующих белков, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [117], апоптин [118], лактоферрин, интерлейкин-15 [119], а также противоопухолевые микроРНК [120] и другие молекулы [116].

В настоящее время проходят клинические испытания онколитического препарата RGV004 для лечения рефрактерной/рецидивирующей В-клеточной лимфомы (NCT04887025). Этот штамм на основе вируса осповакцины содержит в качестве терапевтического агента химерное антитело двойной специфичности: к молекулам CD19 и CD3 [121]. Антигены CD19 и CD3 – компоненты мультибелковых комплексов на поверхности Т- и В-лимфоцитов соответственно. Таким образом, достигается преимущественная репликация онколитического штамма в опухоли, а терапевтический компонент, анти-CD19/CD3-антитело, индуцирует дополнительный иммуностимулирующий эффект [122].

Вирус болезни Ньюкасла

Вирус болезни Ньюкасла (NDV) – РНК-содержащий птичий вирус из семейства Paramyxoviridae. NDV вызывает летальную инфекцию у некоторых видов птиц, особенно отряда куриных, и абсолютно безопасен для человека [123]. Благодаря высокой чувствительности к интерферону, репликация NDV эффективно протекает только в опухолевых клетках [124], так как в них нарушена система индукции интерферона и интерфероновый ответ.

Онколитическая активность некоторых штаммов NDV выявлена в отношении различных опухолей *in vitro*, среди которых клетки нейробластомы, фибросаркомы, колоректального и гепатоцеллюлярного рака, рака желудка и легкого, опухолей молочной и предстательной желез и, что немаловажно, глиобластомы [125]. Исследования *in vitro* и *in vivo* проводили также в отношении ЛПЗ [126–131], в том числе в середине XX века NDV применяли для лечения острых лейкозов [132].

При системном введении NDV в клинических испытаниях с участием пациентов с метастатическими солидными опухолями (колоректальный рак, карциномы поджелудочной железы, почки, молочной железы и немелкоклеточный рак легкого) получены следующие результаты: в фазе I испытаний улучшение (полный, частичный ответ или стабилизация) наблюдали в 11,4% случаев [133]; в фазе II зарегистрировано увеличение общей выживаемости [134]. В фазе III клинических испытаний, в которой приняли участие 567 пациентов, было выявлено увеличение общей выживаемости больных раком толстой кишки [135].

Онколитические энтеровирусы

Энтеровирусы – это безоболочечные вирусы, принадлежащие к семейству Picornaviridae, геном которых представлен одноцепочечной молекулой РНК положительной полярности.

В 50-х годах прошлого века появились данные о способности некоторых штаммов энтеровирусов реплицироваться в опухолевых клетках, вызывая гибель последних [50, 136]. Результаты исследований цитолитической активности энтеровирусов на моделях *in vitro*, *in vivo*, а также для лечения злокачественных опухолей у пациентов представлены для эховирусов (ЕНО) серотипов 1, 7 и 12 [11, 137–139], полиовируса типа 1 [140–143] и вируса Коксаки А21 [144–146]. Вирус Коксаки А21 зарегистрирован под торговым названием CAVATAK® и применяется для лечения меланомы, неинвазивного рака мочевого пузыря [16] и других злокачественных нозологий.

Несколько непатогенных штаммов из группы вирусов ЕНО и Коксаки в период вакцинации от полиомиелита были выделены от здоровых детей, у которых после вакцинации не сформировался полноценный иммунитет против полиомиелита. Бессимптомная энтеровирусная инфекция, по-видимому, препятствует заселению кишечника полиовирусом вакцинного штамма из-за эффекта интерференции. Именно этот эффект послужил ступенью в разработке профилактических живых энтеровирусных вакцин (ЖЭВ), которые были получены в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов Академии медицинских наук СССР в 1960–1970-х годах [147]. Две такие вакцины, полученные на основе непатогенных штаммов ЕНО-12 и ЕНО-1 (ЖЭВ-7 и ЖЭВ-4 соответственно), прошли испытания на большой когорте людей в период вспышек сезонных вирусных заболеваний, была продемонстрирована их безопасность и эффективность [147, 148]. В период проведения массовой вакцинации обнаружили ряд дополнительных полезных свойств ЖЭВ, среди которых отметим следующие: клиническое улучшение состояния больных с герпетическими инфекциями, рассеянным склерозом и онкологическими заболеваниями. В течение нескольких лет был проведен ряд исследований, в результате которых подтвердили положительное влияние ЖЭВ и вакцинных штаммов полиовируса на течение онкологических заболеваний с резистентным фенотипом [149]. Установлено, что в опухолевых клетках происходит репликация энтеровирусов, запускается индукция интерферонов, стимулируется Т-клеточный противоопухолевый иммунитет. Показано, что виротерапию можно комбинировать с другими методами лечения [150].

T-VEC – препарат на основе рекомбинантного вируса герпеса

Как известно, “назначение” иммунной системы – распознавать и выводить чужеродные молекулы из организма, что справедливо и в отношении онколитических вирусов. Именно поэтому их действие ограничено периодом формирования

адаптивного иммунного ответа. И все-таки иммунная система может действовать как в качестве барьера, так и в качестве “союзника” в борьбе с опухолевыми клетками.

Модулирование реакций иммунной системы в целях минимизации противовирусного ответа и одновременно содействии иммуноопосредованному лизису опухолевых клеток остается одной из ключевых задач виротерапии. Так, Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic™) – вирусный препарат, одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для лечения метастатической меланомы в 2013 году, – представляет собой рекомбинантный штамм вируса простого герпеса типа 1 (HSV-1) [17, 18]. Это первый препарат “двойного” онколитического действия. Он вызывает гибель опухолевых клеток по механизму прямого онколиза, а также за счет подавления иммуносупрессии и стимуляции иммунной системы вследствие продукции зараженными клетками GM-CSF. Препарат T-VEC содержит в экспрессионной cassette нуклеотидную последовательность GM-CSF, а HSV-1 “служит” векторной системой доставки в опухолевые клетки. Эта конструкция обеспечивает экспрессию GM-CSF в опухолях пациентов в течение 48 ч [151]. В фазе III клинических испытаний препарата установили, что локальные внутриопухолевые инъекции T-VEC пациентам с распространенной меланомой не только подавляют рост опухоли, но также, благодаря системному действию, продлевают общую выживаемость [18].

Другие вирусы с онколитической активностью

Вирус паротита рассматривается в качестве перспективного онколитического агента в терапии гинекологических злокачественных образований [152].

Аденовирусы относятся к наиболее хорошо изученным моделям для использования как в качестве векторов для разработки вакцин, так и в качестве модели вирусного онколиза [153]. В 1996 году был сконструирован мутантный штамм ONYX-015, в котором делетирован вирусный белок E1B-55K, ответственный за связывание с транскрипционным фактором p53 клетки-хозяина и его инактивацию [154]. Предполагали, что отсутствие этого белка в мутантном аденовирусе исключает возможность его репликации в нормальных клетках, содержащих p53 дикого типа, но сохраняет способность размножаться в опухолевых клетках с мутантным p53. Сходный по механизму действия аденовирус H101 в ноябре 2005 года был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Китая (SFDA, теперь CFDA) для лечения онкологических заболеваний, переименован в Op-

corine® (“Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd”, Китай) и в настоящее время продается на китайском рынке [19].

В период пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), сообщалось о случаях спонтанной ремиссии и регресса различных ЛПЗ: НК/Т-клеточной лимфомы [155], первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомы [88], диффузной В-крупноклеточной лимфомы [156], острого миелоидного лейкоза и Т-клеточно-острого лимфобластного лейкоза [157], а также грибovidного микоза [158]. Возможно, в регрессе опухолей лимфатической системы на фоне инфекции SARS-CoV-2 вносит вклад и феномен антителозависимого усиления инфекции, описанный в том числе и для коронавирусов [159]. В рамках этого процесса может происходить массовая гибель иммунных клеток, несущих рецептор FcRIIγ (CD32), в том числе моноцитов и других клеток иммунной системы. На данный момент в литературе не представлены сведения о регрессе опухолей иного генеза во время пандемии COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Природные онколитические свойства вирусов были открыты больше века назад, а прогресс в понимании молекулярных механизмов злокачественной трансформации клеток и биологии вирусов привел к разработке новых эффективных и высокоселективных онколитических штаммов.

В клинических испытаниях уже продемонстрирована безопасность, хорошая переносимость ряда онколитических вирусов, а также их эффективность как в качестве препаратов для монотерапии, так и в сочетании с традиционными режимами хирургического лечения, лучевой, химио- и иммунотерапии [99, 160–162]. Кроме того, виротерапия может рассматриваться как перспективный подход в борьбе с рецидивирующими химиорезистентными опухолями [90, 101, 163]. Более детальное исследование механизмов вирусного онколиза позволит находить и создавать новые штаммы и терапевтические схемы для лечения резистентных и рецидивирующих лимфопролиферативных заболеваний.

Проект был поддержан Российским научным фондом (Соглашение № 20-75-10157 от 14 августа 2020 года “Изучение возможностей получения рекомбинантных штаммов онколитических вирусов с опухоль-специфической репликацией и экспрессией иммуномодулирующих белков”).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ivanowski D. (1892) Ueber die mosaikkrankheit der tabakspflanze. *St. Petersb. Acad. Imp. Sci. Bul.* **35**, 67–70.
- Dock G. (1904) The influence of complicating diseases upon leukemia. *Am. J. Med. Sci.* **127**, 563.
- De Pace N. (1912) Sulla scomparsa di un enorme cancro vegetante del collo dell'utero senza cura chirurgica. *Ginecologia.* **9**, 82–89.
- Hoster H.A., Zanes R.P., Jr., Von Haam E. (1949) Studies in Hodgkin's syndrome; the association of viral hepatitis and Hodgkin's disease; a preliminary report. *Cancer Res.* **9**, 473–480.
- Higgins G.K., Pack G.T. (1951) Virus therapy in the treatment of tumors. *Bull. Hosp. Joint Dis.* **12**, 379–382.
- Koprowska I. (1953) Morphologic changes of exfoliated cells in effusions of cancer patients following induced viral infections; preliminary observations. *Am. J. Pathol.* **29**, 1105–1121.
- Moore A.E. (1954) Effects of viruses on tumors. *Annu. Rev. Microbiol.* **8**, 393–410.
- Huebner R.J., Bell J.A., Rowe W.P., Ward T.G., Suskind R.G., Hartley J.W., Paffenbarger R.S., Jr. (1955) Studies of adenoidal-pharyngeal-conjunctival vaccines in volunteers. *J. Am. Med. Assoc.* **159**, 986–989.
- Huebner R.J., Rowe W.P., Schatten W.E., Smith R.R., Thomas L.B. (1956) Studies on the use of viruses in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer.* **9**, 1211–1218.
- Okuno Y., Asada T., Yamanishi K., Otsuka T., Takahashi M., Tanioka T., Aoyama H., Fukui O., Matsumoto K., Uemura F., Wada A. (1978) Studies on the use of mumps virus for treatment of human cancer. *Biken J.* **21**, 37–49.
- Ворошилова М.К. (1988) Вирусологические и иммунологические аспекты применения ЖЭВ при онкологических заболеваниях. В кн: *Полезные для организма непатогенные штаммы энтеровирусов: Профилактическое и лечебное их применение.* Москва: Изд-во Минздрава СССР, 24–29.
- Ворошилова М.К., Тольская Е.А., Королева Г.А., Чумаков К.М., Чумаков П.М. (1970) Изучение биологических и морфологических свойств вирусов ЕСНО-1 и ЕСНО-12. *Энтеровирусные инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР.* Москва. 269–274.
- Vabiker H.M., Riaz I.B., Husnain M., Borad M.J. (2017) Oncolytic virotherapy including RIGVIR and standard therapies in malignant melanoma. *Oncolytic Virother.* **6**, 11–18.
- Newman W., Southam C.M. (1954) Virus treatment in advanced cancer; a pathological study of fifty-seven cases. *Cancer.* **7**, 106–118.
- De Munck J., Binks A., McNeish I.A., Aerts J.L. (2017) Oncolytic virus-induced cell death and immunity: a match made in heaven? *J. Leukoc. Biol.* **102**, 631–643.
- Annels N.E., Mansfield D., Arif M., Ballesteros-Merino C., Simpson G.R., Denyer M., Sandhu S.S., Melcher A.A., Harrington K.J., Davies B., Au G., Grose M., Bagwan I., Fox B., Vile R., Mostafid H., Shafren D., Pandha H.S. (2019) Phase I trial of an ICAM-1-targeted immunotherapeutic-Coxsackievirus A21 (CVA21) as an oncolytic agent against non muscle-invasive bladder cancer. *Clin. Cancer Res.* **25**, 5818–5831.
- Dolgin E. (2015) Oncolytic viruses get a boost with first FDA-approval recommendation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **14**, 369–371.
- Schmidt C. (2011) Amgen spikes interest in live virus vaccines for hard-to-treat cancers. *Nat. Biotechnol.* **29**, 295–296.
- Liang M. (2018) Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China. *Curr. Cancer Drug Targets.* **18**, 171–176.
- Tseng J.C., Granot T., DiGiacomo V., Levin B., Meruelo D. (2010) Enhanced specific delivery and targeting of oncolytic sindbis viral vectors by modulating vascular leakiness in tumor. *Cancer Gene Ther.* **17**, 244–255.
- Matveeva O., Kochneva G., Netesov S., Onikienko S., Chumakov P. (2015) Mechanisms of oncolysis by paramyxovirus Sendai. *Acta Naturae.* **7**, 6–16.
- Maginnis M.S. (2018) Virus-receptor interactions: the key to cellular invasion. *J. Mol. Biol.* **430**, 2590–2611.
- Marsh M., Helenius A. (2006) Virus entry: open sesame. *Cell.* **124**, 729–740.
- Zhao X., Zhang G., Liu S., Chen X., Peng R., Dai L., Qu X., Li S., Song H., Gao Z., Yuan P., Liu Z., Li C., Shang Z., Li Y., Zhang M., Qi J., Wang H., Du N., Wu Y., Bi Y., Gao S., Shi Y., Yan J., Zhang Y., Xie Z., Wei W., Gao G.F. (2019) Human neonatal Fc receptor is the cellular uncoating receptor for enterovirus B. *Cell.* **177**, 1553–1565.e1516.
- Barrass S.V., Butcher S.J. (2020) Advances in high-throughput methods for the identification of virus receptors. *Med. Microbiol. Immunol.* **209**, 309–323.
- Dautzenberg I.J., van den Wollenberg D.J., van den Hengel S.K., Limpens R.W., Barcana M., Koster A.J., Hoeben R.C. (2014) Mammalian orthoreovirus T3D infects U-118 MG cell spheroids independent of junction adhesion molecule-A. *Gene Ther.* **21**, 609–617.
- Lipatova A.V., Le T.H., Sosnovtseva A.O., Babaeva F.E., Kochetkov D.V., Chumakov P.M. (2018) Relationship between cell receptors and tumor cell sensitivity to oncolytic enteroviruses. *Bull. Exp. Biol. Med.* **166**, 58–62.
- Huang Y.Y., Yu Z., Lin S.F., Li S., Fong Y., Wong R.J. (2007) Nectin-1 is a marker of thyroid cancer sensitivity to herpes oncolytic therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 1965–1970.
- Friedman G.K., Langford C.P., Coleman J.M., Casady K.A., Parker J.N., Markert J.M., Yancey Gillespie G. (2009) Engineered herpes simplex viruses efficiently infect and kill CD133⁺ human glioma xenograft cells that express CD111. *J. Neurooncol.* **95**, 199–209.
- Geoffroy K., Bourgeois-Daigneault M.C. (2020) The pros and cons of interferons for oncolytic virotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* **56**, 49–58.
- Katze M.G., He Y., Gale M., Jr. (2002) Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 675–687.
- Wollmann G., Robek M.D., van den Pol A.N. (2007) Variable deficiencies in the interferon response enhance susceptibility to vesicular stomatitis virus onco-

- lytic actions in glioblastoma cells but not in normal human glial cells. *J. Virol.* **81**, 1479–1491.
33. Jin K.T., Tao X.H., Fan Y.B., Wang S.B. (2021) Crosstalk between oncolytic viruses and autophagy in cancer therapy. *Biomed. Pharmacother.* **134**, 110932.
 34. Choi A.H., O'Leary M.P., Lu J., Kim S.I., Fong Y., Chen N.G. (2018) Endogenous akt activity promotes virus entry and predicts efficacy of novel chimeric orthopoxvirus in triple-negative breast cancer. *Mol. Ther. Oncolytics.* **9**, 22–29.
 35. Chakrabarty R., Tran H., Selvaggi G., Hagerman A., Thompson B., Coffey M. (2015) The oncolytic virus, pelareorep, as a novel anticancer agent: a review. *Invest. New Drugs.* **33**, 761–774.
 36. Lin L., Su Z., Lebedeva I.V., Gupta P., Boukerche H., Rai T., Barber G.N., Dent P., Sarkar D., Fisher P.B. (2006) Activation of Ras/Raf protects cells from melanoma differentiation-associated gene-5-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* **13**, 1982–1993.
 37. Noser J.A., Mael A.A., Sakuma R., Ohmine S., Marcato P., Lee P.W., Ikeda Y. (2007) The RAS/Raf1/MEK/ERK signaling pathway facilitates VSV-mediated oncolysis: implication for the defective interferon response in cancer cells. *Mol. Ther.* **15**, 1531–1536.
 38. Blackham A.U., Northrup S.A., Willingham M., Srintrapun J., Russell G.B., Lyles D.S., Stewart J.H. (2014) Molecular determinants of susceptibility to oncolytic vesicular stomatitis virus in pancreatic adenocarcinoma. *J. Surg. Res.* **187**, 412–426.
 39. Cascallo M., Capella G., Mazo A., Alemany R. (2003) Ras-dependent oncolysis with an adenovirus VAI mutant. *Cancer Res.* **63**, 5544–5550.
 40. Pikor L.A., Bell J.C., Diallo J.-S. (2015) Oncolytic viruses: exploiting cancer's deal with the devil. *Trends Cancer.* **1**, 266–277.
 41. Li Q., Tainsky M.A. (2011) Epigenetic silencing of *IRF7* and/or *IRF5* in lung cancer cells leads to increased sensitivity to oncolytic viruses. *PLoS One.* **6**, e28683.
 42. Levaditi C., Nicolau S. (1922) Sur le culture du virus vaccinal dans les neoplasmes epithelieux. *CR Soc. Biol.* **86**, 928.
 43. Weller T.H., Robbins F.C., Enders J.F. (1949) Cultivation of poliomyelitis virus in cultures of human foreskin and embryonic tissues. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **72**, 153–155.
 44. Grayston J.T., Johnston P.B., Loosli C.G., Smith M.E. (1956) An improved technique for the neutralization test with adenoviruses in HeLa cell cultures. *J. Infect. Dis.* **99**, 188–198.
 45. Moore A.E. (1951) Inhibition of growth of five transplantable mouse tumors by the virus of Russian Far East encephalitis. *Cancer.* **4**, 375–382.
 46. Cassel W.A. (1957) Multiplication of influenza virus in the Ehrlich ascites carcinoma. *Cancer Res.* **17**, 618–622.
 47. Flanagan A.D., Love R., Tesar W. (1955) Propagation of Newcastle disease virus in Ehrlich ascites cells *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **90**, 82–86.
 48. Nemunaitis J. (1999) Oncolytic viruses. *Invest. New Drugs.* **17**, 375–386.
 49. Suskind R.G., Huebner R.J., Rowe W.P., Love R. (1957) Viral agents oncolytic for human tumors in heterologous host; oncolytic effect of Coxsackie B viruses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **94**, 309–318.
 50. Taylor M.W., Cordell B., Souhrada M., Prather S. (1971) Viruses as an aid to cancer therapy: regression of solid and ascites tumors in rodents after treatment with bovine enterovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **68**, 836–840.
 51. Zakay-Roness Z., Bernkopf H. (1964) Effect of active and ultraviolet-irradiated inactive vaccinia virus on the development of Shay leukemia in rats. *Cancer Res.* **24**, 373–378.
 52. Pulvertaft J.V. (1964) Cytology of Burkitt's tumour (African lymphoma). *Lancet.* **1**, 238–240.
 53. Epstein M.A., Barr Y.M. (1965) Characteristics and mode of growth of tissue culture strain (Eb1) of human lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **34**, 231–240.
 54. Minowada J., Onuma T., Moore G.E. (1972) Rosette-forming human lymphoid cell lines. I. Establishment and evidence for origin of thymus-derived lymphocytes. *J. Natl. Cancer Inst.* **49**, 891–895.
 55. Koeffler H.P., Golde D.W. (1978) Acute myelogenous leukemia: a human cell line responsive to colony-stimulating activity. *Science.* **200**, 1153–1154.
 56. Lozzio B.B., Lozzio C.B. (1979) Properties and usefulness of the original K-562 human myelogenous leukemia cell line. *Leuk. Res.* **3**, 363–370.
 57. Sundstrom C., Nilsson K. (1976) Establishment and characterization of a human histiocytic lymphoma cell line (U-937). *Int. J. Cancer.* **17**, 565–577.
 58. Schneider U., Schwenk H.U., Bornkamm G. (1977) Characterization of EBV-genome negative "null" and "T" cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma. *Int. J. Cancer.* **19**, 621–626.
 59. Hurwitz R., Hozier J., LeBien T., Minowada J., Gajl-Peczalska K., Kubonishi I., Kersey J. (1979) Characterization of a leukemic cell line of the pre-B phenotype. *Int. J. Cancer.* **23**, 174–180.
 60. Drexler H.G., Minowada J. (1998) History and classification of human leukemia-lymphoma cell lines. *Leuk. Lymphoma.* **31**, 305–316.
 61. Drexler H.G., MacLeod R.A. (2003) Leukemia-lymphoma cell lines as model systems for hematopoietic research. *Ann. Med.* **35**, 404–412.
 62. Maurer S., Salih H.R., Smirnow I., Lauer U.M., Berchtold S. (2019) Suicide gene-armed measles vaccine virus for the treatment of AML. *Int. J. Oncol.* **55**, 347–358.
 63. Hall K., Scott K.J., Rose A., Desborough M., Harrington K., Pandha H., Parrish C., Vile R., Coffey M., Bowen D. (2012) Reovirus-mediated cytotoxicity and enhancement of innate immune responses against acute myeloid leukemia. *BioRes. Open Access.* **1**(1), 3–15.
 64. Madlambayan G.J., Bartee E., Kim M., Rahman M.M., Meacham A., Scott E.W., McFadden G., Cogle C.R. (2012) Acute myeloid leukemia targeting by myxoma virus *in vivo* depends on cell binding but not permissiveness to infection *in vitro*. *Leuk. Res.* **36**, 619–624.
 65. Koldehoff M., Lindemann M., Opalka B., Bauer S., Ross R.S., Elmaagacli A.H. (2015) Cytomegalovirus induces apoptosis in acute leukemia cells as a virus-versus-leukemia function. *Leuk. Lymphoma.* **56**, 3189–3197.
 66. Drexler H.G., Pommerenke C., Eberth S., Nagel S. (2018) Hodgkin lymphoma cell lines: to separate the wheat from the chaff. *Biol. Chem.* **399**, 511–523.

67. Younes A., Drach J., Katz R., Jendiroba D., Sabourian M.H., Sarris A.H., Swan F., Jr., Hill D., Cabanillas F., Ford R., Andreeff M. (1994) Growth inhibition of follicular small-cleaved-cell lymphoma cells in short-term culture by interleukin-3. *Ann. Oncol.* **5**, 265–268.
68. Бабаева Ф., Липатова А., Кочетков Д., Чумаков П., Кравченко С. (2019) Исследование репродукции онколитических вирусов в органных культурах лимфоидных опухолей человека. *Онкогематология*. **14**, 84–90.
69. Foxall R., Narang P., Glaysher B., Hub E., Teal E., Coles M.C., Ashton-Key M., Beers S.A., Cragg M.S. (2020) Developing a 3D B cell lymphoma culture system to model antibody therapy. *Front. Immunol.* **11**, 605231.
70. Lamaison C., Latour S., Helaine N., Le Morvan V., Saint-Vanne J., Mahouche I., Monvoisin C., Dussert C., Andrique L., Deleurme L., Dessauge E., Pangault C., Baulande S., Legoix P., Seffals M., Broca-Brisson L., Alessandri K., Carlotti M., Soubeyran P., Merlio J.P., Mourcin F., Nasso P., Recher G., Tarte K., Bresson-Bepoldin L. (2021) A novel 3D culture model recapitulates primary FL B-cell features and promotes their survival. *Blood Adv.* **5**, 5372–5386.
71. Bluming A.Z., Ziegler J.L. (1971) Regression of Burkitt's lymphoma in association with measles infection. *Lancet.* **2**, 105–106.
72. Webb H.E., Wetherley-Mein G., Smith C.E., McMahon D. (1966) Leukaemia and neoplastic processes treated with Langat and Kyasanur forest disease viruses: a clinical and laboratory study of 28 patients. *Br. Med. J.* **1**, 258–266.
73. Pasquinucci G. (1971) Possible effect of measles on leukaemia. *Lancet.* **1**, 136.
74. Zygiert Z. (1971) Hodgkin's disease: remissions after measles. *Lancet.* **1**, 593.
75. Mota H.C. (1973) Infantile hodgkin's disease: remission after measles. *Br. Med. J.* **2**, 421.
76. Taqi A.M., Abdurrahman M.B., Yakubu A.M., Fleming A.F. (1981) Regression of Hodgkin's disease after measles. *Lancet.* **1**, 1112.
77. Gross S. (1971) Measles and leukaemia. *Lancet.* **1**, 397–398.
78. Romanets-Korbut O., Kovalevska L.M., Seya T., Sidorenko S.P., Horvat B. (2016) Measles virus hemagglutinin triggers intracellular signaling in CD150-expressing dendritic cells and inhibits immune response. *Cell Mol. Immunol.* **13**, 828–838.
79. Naniche D., Varior-Krishnan G., Cervoni F., Wild T., Rossi B., Rabourdin-Combe C., Gerlier D. (1993) Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J. Virol.* **67**, 6025–6032.
80. Anderson B.D., Nakamura T., Russell S.J., Peng K.W. (2004) High CD46 receptor density determines preferential killing of tumor cells by oncolytic measles virus. *Cancer Res.* **64**, 4919–4926.
81. Dorig R., Marcil A., Chopra A. (1993) The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain) cell. *Cell.* **75**, 295–305.
82. Mateo M., Navaratnarajah C.K., Syed S., Cattaneo R. (2013) The measles virus hemagglutinin β -propeller head β 4- β 5 hydrophobic groove governs functional interactions with nectin-4 and CD46 but not those with the signaling lymphocytic activation molecule. *J. Virol.* **87**, 9208–9216.
83. Jurianz K., Ziegler S., Garcia-Schüler H., Kraus S., Bohana-Kashtan O., Fishelson Z., Kirschfink M. (1999) Complement resistance of tumor cells: basal and induced mechanisms. *Mol. Immunol.* **36**, 929–939.
84. Surowiak P., Materna V., Maciejczyk A., Kaplenko I., Spaczynski M., Dietel M., Lage H., Zabel M. (2006) CD46 expression is indicative of shorter relapse-free survival for ovarian cancer patients. *Anticancer Res.* **26(6C)**, 4943–4948.
85. Allen C., Vongpunawad S., Nakamura T., James C.D., Schroeder M., Cattaneo R., Giannini C., Krempski J., Peng K.-W., Goble J.M. (2006) Retargeted oncolytic measles strains entering via the EGFRvIII receptor maintain significant antitumor activity against gliomas with increased tumor specificity. *Cancer Res.* **66**, 11840–11850.
86. Munoz-Alia M.A., Nace R.A., Tischer A., Zhang L., Bah E.S., Auton M., Russell S.J. (2021) MeV-stealth: a CD46-specific oncolytic measles virus resistant to neutralization by measles-immune human serum. *PLoS Pathog.* **17**, e1009283.
87. Msaouel P., Iankov I.D., Allen C., Russell S.J., Galanis E. (2012) Oncolytic measles virus retargeting by ligand display. *Methods Mol. Biol.* **797**, 141–162.
88. Gambichler T., Boms S., Hessem S., Tischoff I., Tannapfel A., Luttringhaus T., Beckman J., Stranzenbach R. (2021) Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma with marked spontaneous regression of organ manifestation after SARS-CoV-2 vaccination. *Br. J. Dermatol.* **185**, 1259–1262.
89. Cutts F.T., Markowitz L.E. (1994) Successes and failures in measles control. *J. Infect. Dis.* **170**, S32–S41.
90. Heinzerling L., Kunzi V., Oberholzer P.A., Kundig T., Naim H., Dummer R. (2005) Oncolytic measles virus in cutaneous T-cell lymphomas mounts antitumor immune responses *in vivo* and targets interferon-resistant tumor cells. *Blood.* **106**, 2287–2294.
91. Allen C., Paraskevovou G., Liu C., Iankov I.D., Msaouel P., Zollman P., Myers R., Peng K.W., Russell S.J., Galanis E. (2008) Oncolytic measles virus strains in the treatment of gliomas. *Expert Opin. Biol. Ther.* **8(2)**, 213–220.
92. Galanis E., Hartmann L.C., Cliby W.A., Long H.J., Peethambaram P.P., Barrette B.A., Kaur J.S., Haluska P.J., Aderca I., Zollman P.J. (2010) Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer. *Cancer Res.* **70**, 875–882.
93. Iankov I.D., Msaouel P., Allen C., Federspiel M.J., Bulur P.A., Dietz A.B., Gastineau D., Ikeda Y., Ingle J.N., Russell S.J. (2010) Demonstration of antitumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res. Treat.* **122**, 745–754.
94. Liu C., Sarkaria J.N., Petell C.A., Paraskevovou G., Zollman P.J., Schroeder M., Carlson B., Decker P.A., Wu W., James C.D. (2007) Combination of measles virus virotherapy and radiation therapy has synergistic activity in the treatment of glioblastoma multiforme. *Clin. Cancer Res.* **13**, 7155–7165.
95. Msaouel P., Iankov I.D., Allen C., Morris J.C., Von Messling V., Cattaneo R., Koutsilieris M., Russell S.J.,

- Galanis E. (2009) Engineered measles virus as a novel oncolytic therapy against prostate cancer. *Prostate*. **69**, 82–91.
96. Dingli D., Peng K.W., Harvey M.E., Greipp P.R., O'Connor M.K., Cattaneo R., Morris J.C., Russell S.J. (2004) Image-guided radiovirotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter. *Blood*. **103**, 1641–1646.
 97. Ong H.T., Timm M.M., Greipp P.R., Witzig T.E., Dispenzieri A., Russell S.J., Peng K.W. (2006) Oncolytic measles virus targets high CD46 expression on multiple myeloma cells. *Exp. Hematol.* **34**, 713–720.
 98. Muller L., Berkeley R., Barr T., Ilett E., Errington-Mais F. (2020) Past, present and future of oncolytic reovirus. *Cancers* (Basel). **12**, 3219.
 99. Carew J.S., Espitia C.M., Zhao W., Kelly K.R., Coffey M., Freeman J.W., Nawrocki S.T. (2013) Reolysin is a novel reovirus-based agent that induces endoplasmic reticular stress-mediated apoptosis in pancreatic cancer. *Cell Death Dis.* **4**, e728.
 100. Berkeley R.A., Steele L.P., Mulder A.A., van den Wolleberg D.J.M., Kottke T.J., Thompson J., Coffey M., Hoeben R.C., Vile R.G., Melcher A., Ilett E.J. (2018) Antibody-neutralized reovirus is effective in oncolytic virotherapy. *Cancer Immunol. Res.* **6**, 1161–1173.
 101. Kelly K.R., Espitia C.M., Zhao W., Wendlandt E., Tricot G., Zhan F., Carew J.S., Nawrocki S.T. (2015) Junctional adhesion molecule-A is overexpressed in advanced multiple myeloma and determines response to oncolytic reovirus. *Oncotarget*. **6**, 41275–41289.
 102. Strong J.E., Coffey M.C., Tang D., Sabinin P., Lee P.W. (1998) The molecular basis of viral oncolysis: usurpation of the Ras signaling pathway by reovirus. *EMBO J.* **17**, 3351–3362.
 103. Phillips M.B., Stuart J.D., Rodriguez Stewart R.M., Berry J.T., Mainou B.A., Boehme K.W. (2018) Current understanding of reovirus oncolysis mechanisms. *Oncolytic. Virother.* **7**, 53–63.
 104. Nikolic J., Belot L., Raux H., Legrand P., Gaudin Y., Albertini A.A. (2018) Structural basis for the recognition of LDL-receptor family members by VSV glycoprotein. *Nat. Commun.* **9**, 1029.
 105. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. (2002) Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* **3**, 991–998.
 106. Finkelshtein D., Werman A., Novick D., Barak S., Rubinstein M. (2013) LDL receptor and its family members serve as the cellular receptors for vesicular stomatitis virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **110**, 7306–7311.
 107. Qiao J., Kottke T., Willmon C., Galivo F., Wongthida P., Diaz R.M., Thompson J., Ryno P., Barber G.N., Chester J., Selby P., Harrington K., Melcher A., Vile R.G. (2008) Purging metastases in lymphoid organs using a combination of antigen-nonspecific adoptive T cell therapy, oncolytic virotherapy and immunotherapy. *Nat. Med.* **14**, 37–44.
 108. Lichty B.D., Power A.T., Stojdl D.F., Bell J.C. (2004) Vesicular stomatitis virus: re-inventing the bullet. *Trends Mol. Med.* **10**, 210–216.
 109. Shen W., Patnaik M.M., Ruiz A., Russell S.J., Peng K.W. (2016) Immunovirotherapy with vesicular stomatitis virus and PD-L1 blockade enhances therapeutic outcome in murine acute myeloid leukemia. *Blood*. **127**, 1449–1458.
 110. Hastie E., Cataldi M., Marriott I., Grdzlishvili V.Z. (2013) Understanding and altering cell tropism of vesicular stomatitis virus. *Virus Res.* **176**(1–2), 16–32.
 111. Jenner E. (1800) Dr. Jenner on the vaccine inoculation. *Med. Phys. J.* **3**(16), 502–503.
 112. Hansen R.M., Libnoch J.A. (1978) Remission of chronic lymphocytic leukemia after smallpox vaccination. *Arch. Intern. Med.* **138**, 1137–1138.
 113. Lei W., Wang S., Xu N., Chen Y., Wu G., Zhang A., Chen X., Tong Y., Qian W. (2020) Enhancing therapeutic efficacy of oncolytic vaccinia virus armed with Beclin-1, an autophagic gene in leukemia and myeloma. *Biomed. Pharmacother.* **125**, 110030.
 114. Futami M., Sato K., Miyazaki K., Suzuki K., Nakamura T., Tojo A. (2017) Efficacy and safety of doubly-regulated vaccinia virus in a mouse xenograft model of multiple myeloma. *Mol. Ther. Oncolytics.* **6**, 57–68.
 115. Deng H., Tang N., Stief A.E., Mehta N., Baig E., Head R., Sleep G., Yang X.Z., McKerlie C., Trudel S., Stewart A.K., McCart J.A. (2008) Oncolytic virotherapy for multiple myeloma using a tumour-specific double-deleted vaccinia virus. *Leukemia*. **22**, 2261–2264.
 116. Guo Z.S., Lu B., Guo Z., Giehl E., Feist M., Dai E., Liu W., Storkus W.J., He Y., Liu Z., Bartlett D.L. (2019) Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics. *J. Immunother. Cancer.* **7**, 6.
 117. Thorne S.H., Hwang T.H., O'Gorman W.E., Bartlett D.L., Sei S., Kanji F., Brown C., Werier J., Cho J.H., Lee D.E., Wang Y., Bell J., Kirn D.H. (2007) Rational strain selection and engineering creates a broad-spectrum, systemically effective oncolytic poxvirus, JX-963. *J. Clin. Invest.* **117**, 3350–3358.
 118. Zhou S., Zhang M., Zhang J., Shen H., Tangsakara E., Wang J. (2012) Mechanisms of apoptin-induced cell death. *Med. Oncol.* **29**, 2985–2991.
 119. Kowalsky S.J., Liu Z., Feist M., Berkey S.E., Ma C., Ravindranathan R., Dai E., Roy E.J., Guo Z.S., Bartlett D.L. (2018) Superagonist IL-15-armed oncolytic virus elicits potent antitumor immunity and therapy that are enhanced with PD-1 blockade. *Mol. Ther.* **26**, 2476–2486.
 120. Lei W., Wang S., Yang C., Huang X., Chen Z., He W., Shen J., Liu X., Qian W. (2016) Combined expression of miR-34a and Smac mediated by oncolytic vaccinia virus synergistically promote anti-tumor effects in multiple myeloma. *Sci. Rep.* **6**, 32174.
 121. Topp M.S., Gokbuget N., Zugmaier G., Klappers P., Stelljes M., Neumann S., Viardot A., Marks R., Die-drich H., Faul C., Reichle A., Horst H.A., Bruggermann M., Wessiepe D., Holland C., Alekar S., Mergem N., Einsele H., Hoelzer D., Bargou R.C. (2014) Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **32**, 4134–4140.
 122. Lei W., Ye Q., Hao Y., Chen J., Huang Y., Yang L., Wang S., Qian W. (2022) CD19-targeted bite expression by an oncolytic vaccinia virus significantly aug-

- ments therapeutic efficacy against B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* **12**, 35.
123. Yurchenko K.S., Zhou P., Kovner A.V., Zavjalov E.L., Shestopalova L.V., Shestopalov A.M. (2018) Oncolytic effect of wild-type Newcastle disease virus isolates in cancer cell lines *in vitro* and *in vivo* on xenograft model. *PLoS One.* **13**, e0195425.
 124. Zhang S., Sun Y., Chen H., Dai Y., Zhan Y., Yu S., Qiu X., Tan L., Song C., Ding C. (2014) Activation of the PKR/eIF2 α signaling cascade inhibits replication of Newcastle disease virus. *Virology.* **11**, 62. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-62>
 125. Матвеева О.В., Кочнева Г.В., Зайнутдинов С.С., Ильинская Г.В., Чумаков П.М. (2018) Онколитические парамиксовирусы: механизм действия, доклинические и клинические исследования. *Молекуляр. биология.* **52**(3), 360–379.
 126. Cassel W.A., Garrett R.E. (1965) Newcastle disease virus as an antineoplastic agent. *Cancer.* **18**, 863–868.
 127. Bar-Eli N., Giloh H., Schlesinger M., Zakay-Rones Z. (1996) Preferential cytotoxic effect of Newcastle disease virus on lymphoma cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **122**, 409–415.
 128. Eaton M.D., Almquist S.J. (1975) Antibody response of syngeneic mice to membrane antigens from NDV-infected lymphoma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **148**, 1090–1094.
 129. Eaton M.D., Levinthal J.D., Scala A.R. (1967) Contribution of antiviral immunity to oncolysis by Newcastle disease virus in a murine lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **39**, 1089–1097.
 130. Al-Shammari A.M., Rameez H., Al-Tae M.F. (2016) Newcastle disease virus, rituximab, and doxorubicin combination as anti-hematological malignancy therapy. *Oncolytic Virother.* **5**, 27–34.
 131. Klafuric E. (2022) Combining Newcastle disease virus and decitabine enhances leukemia cell death in models of murine acute T-cell lymphocytic and acute myeloid leukemias. *Thesis of Master of Science in Pathobiology, University of Guelph.* <https://atrium.lib.uoguelph.ca/xmlui/handle/10214/26655>
 132. Wheelock E.F., Dingle J.H. (1964) Observations on the repeated administration of viruses to a patient with acute leukemia. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.* **271**, 645–651.
 133. Lorence R.M., Scot Roberts M., O'Neil J.D., Groene W.S., Miller J.A., Mueller S.N., Bamat M.K. (2007) Phase 1 clinical experience using intravenous administration of PV701, an oncolytic Newcastle disease virus. *Curr. Cancer Drug Targets.* **7**, 157–167.
 134. Csatory L., Eckhardt S., Bukosza I., Czeglédi F., Fenyvesi C., Gergely P., Bodey B., Csatory C. (1993) Attenuated veterinary virus vaccine for the treatment of cancer. *Cancer Detect. Prev.* **17**, 619–627.
 135. Liang W., Wang H., Sun T.-M., Yao W.-Q., Chen L.-L., Jin Y., Li C.-L., Meng F.-J. (2003) Application of autologous tumor cell vaccine and NDV vaccine in treatment of tumors of digestive tract. *World J. Gastroenterol.* **9**, 495–498.
 136. Au G.G., Beagley L.G., Haley E.S., Barry R.D., Shafren D.R. (2011) Oncolysis of malignant human melanoma tumors by Coxsackieviruses A13, A15 and A18. *Virology.* **8**, 22.
 137. Berry L.J., Au G.G., Barry R.D., Shafren D.R. (2008) Potent oncolytic activity of human enteroviruses against human prostate cancer. *Prostate.* **68**, 577–587.
 138. Haley E.S., Au G.G., Carlton B.R., Barry R.D., Shafren D.R. (2009) Regional administration of oncolytic Echovirus 1 as a novel therapy for the peritoneal dissemination of gastric cancer. *J. Mol. Med.* **87**, 385–399.
 139. Муцениеце А.Я. (1978) Изучение чувствительности меланом человека к энтеровирусам, адаптированным к этим опухолям. В кн.: *Вирусы в терапии опухолей.* Рига: Зинатне, 175–189.
 140. Dobrikova E.Y., Broad T., Poiley-Nelson J., Yang X., Soman G., Giardina S., Harris R., Gromeier M. (2008) Recombinant oncolytic poliovirus eliminates glioma *in vivo* without genetic adaptation to a pathogenic phenotype. *Mol. Ther.* **16**, 1865–1872.
 141. Gromeier M., Lachmann S., Rosenfeld M.R., Guttin P.H., Wimmer E. (2000) Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**, 6803–6808.
 142. Toyoda H., Ido M., Hayashi T., Gabazza E.C., Suzuki K., Kisenge R.R., Kang J., Hori H., Komada Y. (2004) Experimental treatment of human neuroblastoma using live-attenuated poliovirus. *Int. J. Oncol.* **24**, 49–58.
 143. Toyoda H., Wimmer E., Cello J. (2011) Oncolytic poliovirus therapy and immunization with poliovirus-infected cell lysate induces potent antitumor immunity against neuroblastoma *in vivo*. *Int. J. Oncol.* **38**, 81–87.
 144. Au G.G., Lincz L.F., Enno A., Shafren D.R. (2007) Oncolytic Coxsackievirus A21 as a novel therapy for multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **137**, 133–141.
 145. Au G.G., Lindberg A.M., Barry R.D., Shafren D.R. (2005) Oncolysis of vascular malignant human melanoma tumors by Coxsackievirus A21. *Int. J. Oncol.* **26**, 1471–1476.
 146. Skelding K.A., Barry R.D., Shafren D.R. (2009) Systemic targeting of metastatic human breast tumor xenografts by Coxsackievirus A21. *Breast Cancer Res. Treat.* **113**, 21–30.
 147. Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Анцупова А.С., Бойко В.М., Блинова М.И., Приймаги Л.С., Родин В.И., Сейбиль В.Б., Синяк К.М., Смородинцев А.А., Степанчук В.А., Терехов С.Н., Трофимова Л.И., Чумаков П.М. (1992) Живые энтеровирусные вакцины для экстренной неспецифической профилактики массовых респираторных заболеваний во время осенне-зимних эпидемий гриппа и острых респираторных заболеваний. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* **11–12**, 37–40.
 148. Ворошилова М.К. (1970) Живые энтеровирусные вакцины. *Материалы 13 Всесоюзного съезда эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов.* Тбилиси, 355.
 149. Voroshilova M.K. (1989) Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. *Prog. Med. Virol.* **36**, 191–202.
 150. Ворошилова М.К., Горюнова А.Г., Горбачкова Е.А., Чумаков П.М., Оганян Г.Р., Кодкинд Г.Х. (1977) Изучение клеточного иммунитета у онкологических больных в процессе бессимптомной энтеровирусной инфекции. В кн.: *Виротерапия и искусственная гетерогенизация опухолей.* Рига: Зинатне, 17–19.

151. Hu J.C., Coffin R.S., Davis C.J., Graham N.J., Groves N., Guest P.J., Harrington K.J., James N.D., Love C.A., McNeish I., Medley L.C., Michael A., Nutting C.M., Pandha H.S., Shorrock C.A., Simpson J., Steiner J., Steven N.M., Wright D., Coombes R.C. (2006) A phase I study of OncovexGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin. Cancer Res.* **12**, 6737–6747.
152. Shimizu Y., Hasumi K., Okudaira Y., Yamanishi K., Takahashi M. (1988) Immunotherapy of advanced gynecologic cancer patients utilizing mumps virus. *Cancer Detect. Prev.* **12**, 487–495.
153. Stepanenko A.A., Chekhonin V.P. (2018) A compendium of adenovirus genetic modifications for enhanced replication, oncolysis, and tumor immunosurveillance in cancer therapy. *Gene.* **679**, 11–18.
154. Kim D., Hermiston T., McCormick F. (1998) ONYX-015: clinical data are encouraging. *Nat. Med.* **4**, 1341–1342.
155. Pasin F., Mascalchi Calveri M., Calabrese A., Pizzarelli G., Bongiovanni I., Andreoli M., Cattaneo C., Rignanese G. (2020) Oncolytic effect of SARV-CoV2 in a patient with NK lymphoma. *Acta Biomed.* **91**(3), e2020047.
156. Paz A., Condori X., Hofmann A., Soares T., Predebon V., Siqueira V., Dortzbacher F., Calvache E., Gomes C., Portich J. (2021) SARS-CoV-2 induced remission of diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *Hematol. Transfusion Cell Therapy.* **43**(S1), s103. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.175>
157. Kandeel E.Z., Refaat L., Abdel-Fatah R., Samra M., Bayoumi A., Abdellateif M.S., Abdel-Hady H., Ali M., Khafagy M. (2021) Could COVID-19 induce remission of acute leukemia? *Hematology.* **26**, 870–873.
158. Ohadi L., Hosseinzadeh F., Dadkhahfar S., Nasiri S. (2022) Oncolytic effect of SARS-CoV-2 in a patient with mycosis fungoides (MF): a case report. *Clin. Case Rep.* **10**(4), e05682.
159. Nechipurenko Y.D., Anashkina A.A., Matveeva O.V. (2020) Change of antigenic determinants of SARS-CoV-2 virus S-protein as a possible cause of antibody-dependent enhancement of virus infection and cytokine storm. *Biophysics (Oxford).* **65**, 703–709.
160. Markert J.M., Liechty P.G., Wang W., Gaston S., Braz E., Karrasch M., Nabors L.B., Markiewicz M., Lakeman A.D., Palmer C.A., Parker J.N., Whitley R.J., Gillespie G.Y. (2009) Phase Ib trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre- and post-tumor resection for recurrent GBM. *Mol. Ther.* **17**, 199–207.
161. Sun L., Funchain P., Song J.M., Rayman P., Tannenbaum C., Ko J., McNamara M., Marcela Diaz-Montero C., Gastman B. (2018) Talimogene laherparepvec combined with anti-PD-1 based immunotherapy for unresectable stage III–IV melanoma: a case series. *J. Immunother. Cancer.* **6**, 36.
162. Mell L.K., Brumund K.T., Daniels G.A., Advani S.J., Zakeri K., Wright M.E., Onyema S.J., Weisman R.A., Sanghvi P.R., Martin P.J., Szalay A.A. (2017) Phase I trial of intravenous oncolytic vaccinia virus (GL-ONC1) with cisplatin and radiotherapy in patients with locoregionally advanced head and neck carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **23**, 5696–5702.
163. Beasley G.M., Nair S.K., Farrow N.E., Landa K., Selim M.A., Wiggs C.A., Jung S.H., Bigner D.D., True Kelly A., Gromeier M., Salama A.K. (2021) Phase I trial of intratumoral PVSRIPO in patients with unresectable, treatment-refractory melanoma. *J. Immunother. Cancer.* **9**, e002203

ONCOLYTIC VIRUSES IN THE THERAPY OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

**P. O. Vorobyov¹, F. E. Babaeva², A. V. Panova³, J. Shakiba⁴, S. K. Kravchenko²,
A. V. Soboleva¹, and A. V. Lipatova¹ ***

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

² National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health the Russian Federation, Moscow, 125167 Russia

³ Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117971 Russia

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701 Russia

*e-mail: lipatovaanv@gmail.com

Cancer is currently one of the leading causes of death. Despite the achievement of significant success in the treatment of lymphatic system tumors, the problems of relapse, drug resistance and effectiveness of therapy remain relevant. Oncolytic viruses are able to replicate in tumor cells and destroy them without affecting normal, healthy tissues. By activating antitumor immunity, viruses are effective against malignant neoplasms of various nature. In lymphoproliferative diseases with drug-resistant phenotype, many cases of remissions have been described after viral therapy. The current level of understanding of viral biology and discovery of host cell interaction mechanisms made it possible to create unique strains with high oncoste selectivity for widely used in clinical practice in recent years.

Keywords: lymphoproliferative diseases, spontaneous remission, oncolytic viruses, clinical trials, virotherapy