

## Онкологія

УДК 616-08-039.73

**РОЛЬ ІМУНОГЕННОЇ КЛІТИННОЇ СМЕРТІ У ВІРОТЕРАПІЇ  
ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ****Гаврилов А.Ю., Сенніков І.А., Котенко А.Е., Коваль М.Ю., Шарун С.Н.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

В роботі розглянуто основні напрямки, результати експериментальних і клінічних досліджень ролі імуногенної клітинної смерті у віротерапії злоякісних новоутворень. Оцінена клітинну смерть під впливом онколітичних вірусів, яка відбувалася за сценарієм імуногенної клітинної смерті з виділенням небезпечно-асоційованих молекулярних патернів. Клінічні випадки були розділені залежно від способу активації ЕР стрес-агента, на дві типи. На наш погляд істотною позитивною відмінністю онколітичних вірусів від інших індукторів імуногенної клітинної смерті є те, що заражена онколітичними вірусами клітина виділяє патоген-асоційовані молекулярні патерни, які являють собою структурні молекули та продукти життєдіяльності. Таке додаткове стимулювання може посилювати активність імуніцитів й підвищувати ефективність антиген-презентації. Ми спостерігали, що клітини з низькоафінним Т-клітинним рецептором можуть вислизати від негативної селекції, проте їх активності зазвичай недостатньо для запуску повноцінної імунної відповіді через імуносупресивне мікрооточення в пухлині. Імуногенна клітинна смерть може пригнічувати цю імуносупресію й збільшувати активність низькоафінного клону Т-лімфоцитів на певний час, але після згасання імуногенної клітинної смерті цей пул досить швидко придушується механізмами периферичної толерогенності й імунологічна пам'ять майже не розвивається. На наш погляд це особливо актуально для хіміотерапевтичних режимів лікування, адже вони мають обмежену тривалість через розвиток побічних ефектів. Детальний аналіз результатів власних досліджень і літературних даних дав можливість стверджувати, що онколітичні віруси здаються ефективним рішенням як індуктор імуногенної клітинної смерті - вони розмножуються в пухлині та викликають імуногенну клітинну смерть тривалий час, поки здатні заражати інші пухлинні клітини, що в свою чергу дозволяє рекомендувати їх як етап комбінованого лікування пацієнтів з онкопатологією.

**Ключові слова:** онкологія, клітинна смерть, імуногенний апоптоз, онколітичні віруси.

---

Відповідальний автор: Гаврилов А.Ю.,  
Україна, 61002, м. Харків, пр. Науки, 4,  
ХНМУ, каф. онкології;  
e-mail: [happylung@ukr.net](mailto:happylung@ukr.net)

---

Corresponding author: Gavrilov A.Y.,  
Ukraine, 61002, Kharkiv, 4 Nauki Ave.,  
KhNMU, caf. oncology;  
e-mail: [happylung@ukr.net](mailto:happylung@ukr.net)



**Цитуйте українською:** Гаврилов АЮ, Сенніков ІА, Котенко АЕ, Коваль МЮ, Шарун СН. Роль імуногенної клітинної смерті у віротерапії злоякісних новоутворень. Експериментальна і клінічна медицина. 2021;90(1):55-63.

<https://doi.org/10.35339/ekm.2021.90.1.gsk>

**Cite in English:** Gavrilov AY, Sennikov IA, Kotenko AE, Koval MY, Sharun SN. The role of immunogenic clinical death in the virotherapy of malignant neoplasms. Experimental and Clinical Medicine. 2021;90(1):55-63. <https://doi.org/10.35339/ekm.2021.90.1.gsk> [in Ukrainian].

### Вступ

Попри більш ніж столітню історію вивчення різних патогенних агентів в якості терапії злоякісних новоутворень, тільки з розвитком генної інженерії та розумінням імунологічних процесів, які лежать в основі віротерапії, стало можливим їх глибоке вивчення та практичне застосування. Найчастіше загибель пухлинних клітин внаслідок впливу будь-яких агентів, в тому числі терапевтичних, при віротерапії, розглядається в контексті неімунної клітинної смерті або арешті клітинного циклу. Імуногенна клітинна смерть (ІКС) пухлинної клітини (ПК), або імуногенний апоптоз, є відповіддю ПК на вражаючий вплив, в результаті якого відбувається як апоптозоподібна її загибель, так і активація специфічної імунної відповіді на антигени пухлини. ІКС була доведена для Anthracyclines, Oxaliplatin, Vortezomib, радіотерапії, фотодинамічної терапії, і ряду вірусних агентів [1-15]. Запуск ІКС відбувається при впливі агента на певні структури клітинного матриксу і вимагає участі активних форм кисню (АФК, Reactive oxygen species, ROS). АФК запускають стрес ендоплазматичного ретикулума (ЕР), але досить хоча б просто наявності ЕР стресу й АФК всередині клітини одночасно.

**Мета статті** – оцінити роль імуногенної клітинної смерті у віротерапії злоякісних новоутворень.

### Матеріали та методи

У роботі наведені результати аналізу публікацій в пошукових системах PubMed, Hinari, власні клінічні спостереження і дослідження. Проаналізовано 130 клінічних випадків за період з 2015 по 2020 роки, оцінена клітинна смерть (КС) під впливом онколітичних вірусів (ОВ), яка відбувалася за сценарієм ІКС з виділенням небезпечно-асоційованих молекулярних патернів (DAMPs). Клінічні випадки були розділені залежно від способу активації ЕР стрес-агента, на два типи. Тип 1 діє на структури всередині клітини крім ЕР, запускаючи його стрес не прямо, а опосередковано через такі мішені, як білки цитоплазми, мембранні білки і канали, білки системи реплікації ДНК. До цього типу ми віднесли хіміотерапевтичні агенти та УВ-випромінювання. Тип 2 запускає ЕР стрес, діючи безпосередньо на ЕР і порушуючи його роботу. Цей тип в основному характерний для онколітичних вірусів.

### Результати та їх обговорення

Ми, так само як і ряд авторів дійшли висновку, що ЕР стрес являє собою стан ЕР, при якому він або піддається надлишковому синтетичному навантаженню, у зв'язку з чим не може впоратися з потребами по фолдінгу білків (фолдінг – скручування в третинну структуру) (фізіологічний стрес), або синтезує патологічні білки, які не може правильно, або взагалі скрутити в

третинну структуру (fold) (патологічний стрес) [2; 16-18]. До ER стресу призводять порушення глікозилювання білка, скручування в розчинну форму, надлишок синтезованих білків або мутації в них, деякі вірусні інфекції. У клітинах еукаріотів присутній захисний механізм проти ER стресу – відповідь на нескручені білки (unfolded protein response, UPR). UPR складається з трансмембранних білків на ER, домени яких виступають як в просвіті ER, так і в цитоплазмі клітини: inositol-requiring protein 1 (IRE1), PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), and activating transcription factor (ATF)-6. Ці білки в просвіті ER пов'язані з chaperone glucose-regulated protein 78 (GRP78), який реєструє не фолдінгові (неправильно фолдінгові) білки в ER і звільняє IRE1, PERK, ATF-6, які піддаються активації шляхом гомодімерізації та аутофосфорилуванням (ATF-6 мігрує в апарат Гольджі, де активується протеазою) [1; 7; 19]. Активоване PERK інгібує синтез білків шляхом фосфорилування eIF-2 $\alpha$  (т.зв. protein shut-off response); eIF-2 $\alpha$  запускає експресію ATF4, той в свою чергу – GADD34, який і здійснює аттенуацію (зниження) синтезу білка при ER стресі. Активоване IRE1 запускає експресію ферментів деградації білків. ATF-6 запускає експресію генів шаперонів, які рефолдять (refold) нескручені білки. У разі, якщо роботи комплексу UPR недостатньо для усунення стресу ER, описана вище фаза адаптації змінюється фазою тривоги (alarm), і далі, через запуск сигнальних каскадів, таких як Fas-associated death domain protein (FADD) / caspase-8-dependent cell death, призводить до клітинної загибелі [3; 20; 21].

Таким чином, ми дійшли до думки, що імуногенність клітинної загибелі визначається виділенням нею сигналів, які свідчать про нефізіологічність апоптозу тобто небезпечно-асо-

ційовані молекулярних патерни (DAMP) (аларміни). DAMP є внутрішньоклітинними молекулами, які в нормі не виділяються з неї, але при стресі, травмі, або клітинній смерті, ми спостерігали їх виведення в навколишні тканини для зв'язку з рецепторами імунних клітин. Також виявили, що не всі DAMP є прозапальними, деякі слугують імуносупресорами для придушення аутоімунних реакцій у відповідь на клітинну загибель, забезпечуючи тим самим механізми толерогенної КС. Серед таких DAMP: phosphatidylserine (PS), annexin A1 (ANXA1), death domain 1 $\alpha$  (DD1 $\alpha$ ), B-cell CLL / lymphoma 2 (BCL2) та ін. Імуногенними DAMP є adenosine triphosphate (ATP), high-mobility group box 1 (HMGB1), heat shock proteins (HSP70, HSP90) і кальретікулін (3,50-7,22).

Ми, так само як і ряд авторів [18-22], дійшли висновку, що ER стрес, який передуює ІКС, супроводжується появою на поверхні клітинної мембрани білків, що слугують імуногенним сигналом «з'їж мене» для антиген-презентуючих клітин, в першу чергу, дендритних клітин (ДК). Будь-яка ІКС, незалежно від причини виникнення індуцера, супроводжується появою на мембрані кальретікуліна (calreticulin) та виділенням в позаклітинний простір імуномодуючих молекул adenosine triphosphate (ATP) і high-mobility group box 1 (HMGB1). Кальретікулін є білком шаперон ER. Отже, ми вважаємо, що його міграція з ER на поверхню клітинної мембрани є ознакою початку апоптозу ще до появи його морфологічних ознак. Транслокація кальретікуліну на поверхню мембрани клітини ініціюється активацією caspase-8. Остання призводить до активації ВАХ/ВАК та cleavage і їх субстрату Вар31. На наш погляд, це необхідно для початку переміщення кальретікуліну. Транслокація кальретікуліну відбувається внаслідок його зв'язування з білком ERp57, і

комплекс кальретікулін/ERp57 мігрує на поверхню. На мембрані кальретікулін сідає на LRP1, low-density lipoprotein receptor-related protein 1.

Інший білок ІКС-HSP90, також мігрує на поверхню мембрани і зв'язується з LRP1. Ці комплекси зв'язуються зі специфічним рецептором на мембрані імунної клітини (наприклад, LRP1), що і стає для неї імуногенним сигналом «з'їж мене». Частина кальретікуліну виділяється також і в позаклітинний простір, діючи як прозапальний агент і модулятор ДК: після впливу кальретікуліну останні виділяють ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-альфа, а також змінюється механізм антиген-презентації, пригнічується МНС II-шлях і активується МНС I і, відповідно, крос-презентація з активацією CD8-T-лімфоцитів [4; 7; 9-11].

Загальновідомо, що АТФ будучи сигналом «знайди мене», зв'язується з P2Y2 рецепторами дендритних клітин, викликаючи їх міграцію в зону апоптозу. Крім того, АТФ зв'язується з P2X7 рецепторами дендритних клітин, активує комплекс NALP3-inflammasome, який є активатором каспаз-1 в моноцитах. Каспаза-1 слугує протеазою білка-попередника ІЛ-1 $\beta$ . Таким чином, її активація підвищує секрецію ІЛ-1 $\beta$  дендритних клітин. ІЛ-1 $\beta$  виступає в ролі прозапального агента, він, разом з презентацією антигенів пухлини, активує CD-8 T-клітини і запускає адаптивну протипухлинну імунну відповідь. HMGB1 є ядерним білком клітини і пасивно виділяється як при некрозі, так і в пізню фазу апоптозу та є агоністом Toll-like receptor (TLR)-4 дендритних клітин. Його взаємодія з рецептором призводить до дозрівання ДК і виділення прозапальних цитокінів. Крім того, HMGB1 стимулює розмноження клону IFN-producing Th1 cells. Активність HMGB1 залежить від його окислювально-відновного стану (redox state). Відновлений HMGB1 поводить

як хемоаттрактанти для лейкоцитів, для disulphide-bond possessing HMGB1 – як індуктор виділення прозапальних цитокінів, а окислений, який може знаходитись у позаклітинному просторі в нормі – неактивний. Більш того, ми вважаємо, що HMGB1 пригнічує імуносупресивні клітини мікрооточення пухлини Treg cells.

Поряд із виділенням імуногенних DAMP під час ІКС клітина втрачає толерогенні сигнали (сигнали «не їж мене»). Серед таких сигналів CD47. Більш того, зниження рівня CD47 вважається необхідним для того, щоб кальретікулін проявив себе як імуногенний «з'їж мене» сигнал.

Для ряду ОВ описана картина ІКС, типова для ІКС внаслідок інших причин: CD40-ligand expressing adenovirus, measles virus, coxsackievirus B3 призводять до загибелі клітини, яка супроводжується виділенням основних описаних DAMP – кальретікуліна, АТФ, HMGB1. Однак на ультраструктурному рівні ОВ, опосередкована ІКС, не є ідентичною тій, що обумовлена іншими агентами. ОВ бере під контроль механізми синтезу білка і механізми клітинної смерті, тому її сюжет може відходити від описаного [2-4; 7; 22]. Перешкодою для ефективної імунної відповіді на ІКС пухлинних клітин є той факт, що tumor-associated antigens (TAA) солідних пухлин часто є по суті self or close-to-self antigens. Т-лімфоцити, що несуть високоафінні Т-клітинні рецептори (TCR) до цих антигенів, піддаються негативній селекції в тимусі і лімфатичних вузлах, щоб запобігти аутоімунності. Ми спостерігали, що клітини з низько-афінним TCR можуть вислизати від негативної селекції, проте їх активності зазвичай недостатньо для запуску повноцінної імунної відповіді через імуносупресивне мікрооточення в пухлині. ІКС може пригнічувати цю імуносупресію і збільшувати активність

низькоафінного клону Т-лімфоцитів на певний час, але після згасання ІКС цей пул досить швидко придушується механізмами периферичної толерогенності й імунологічна пам'ять майже не розвивається. На наш погляд це особливо актуально для хіміотерапевтичних режимів лікування, адже вони мають обмежену тривалість через розвиток побічних ефектів (наприклад, лімфо- і лейкопенії, що нівелює протипухлинний імунітет). З цієї точки зору онколітичні віруси здаються ефективним рішенням як індуктор ІКС, вони розмножуються в пухлині і викликають ІКС тривалий час, поки здатні заражати інші пухлинні клітини. Постійно протікаюча ІКС стимулює активність низькоафінних Т-клітин протягом тривалого часу. Разом з тим, якщо на пухлині присутні мутантні антигени, Т-лімфоцити з TCR до них не піддаються центральному (негативній селекції) і периферичному толерогенезу, а тому будуть більш активні в імунній відповіді і формуванні пам'яті [11; 13; 18; 22].

Таким чином, істотною позитивною відмінністю ОБ вірусів від інших індукторів ІКС є те, що заражена ОБ клітина крім DAMP виділяє PAMPs – патоген-асоційовані молекулярні патерни, які представляють собою структурні молекули і продукти життєдіяльності вірусу (як при інфікуванні нормальних непухлинних тканин). Таке додаткове стимулювання може посилювати активність імуніцитів і підвищувати ефективність антиген-презентації. Крім ІКС, ОБ запускає в пухлинній тканині type I IFN response. Ефект досягається як прямим впливом IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  на пухлинну клітину і активацією антипроліферативного ефекту by

p53 induction, так і опосередковано через стимуляцію CD8 + Т-лімфоцитів і макрофагів та секрецію прозапальних цитокінів. Рання фаза type I IFN response полягає в реєстрації PAMPs моноцитами і ДК через Pattern recognition receptors (PRRs). Цей сигнал призводить до ініціації експресії IFN- $\beta$  і потім IFN- $\alpha$  цими клітинами. Пізня фаза – це взаємодія виділених IFN- $\alpha$  і IFN- $\beta$  з поверхневою  $\alpha$ -chain of the type I IFN receptor (IFNRA) і запуск синтетичного етапу IFN response (сигнальний шлях), що в підсумку приводить до активації експресії великої різноманітності interferon-stimulated genes (ISGs), які впливають на життєвий цикл вірусу на різних його етапах [6; 8; 11].

Отже, ще не до кінця зрозуміло, які саме ланки IFN response реалізуються найбільш ефективно і мають основне значення при інфікуванні пухлинної тканини враховуючи імуносупресивне мікрооточення і порушені апоптичні й запальні сигнальні шляхи неопластичних клітин, що і вимагає подальшого вивчення.

### Висновки

Детальний аналіз результатів власних досліджень і літературних даних дає можливість стверджувати, що онколітичні віруси здаються ефективним рішенням як індуктор імуногенної клітинної смерті. Шляхом розмноження в пухлині вони викликають імуногенну клітинну смерть тривалий час, поки здатні заражати інші пухлинні клітини, що в свою чергу дозволяє рекомендувати їх як етап комбінованого лікування пацієнтів з онкопатологією.

### Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

### Література

1. Schirmmacher V. Signaling through RIG-I and type I interferon receptor: Immune activation by Newcastle disease virus in man versus immune evasion by Ebola virus (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;36(1):3-10. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2213. PMID: 25998621.
2. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy*. 2015;7(6):611-9. DOI: 10.2217/imt.15.35. PMID: 26098919. PMCID: PMC4519012.
3. Lundstrom K. Latest trends in cancer therapy applying viral vectors. *Future Virol*. 2017;12(11): 667-84. DOI:10.2217/fvl-2017-0070.
4. Lin Y, Zhang H, Liang J, Li K, Zhu W, Fu L, et al. Identification and characterization of alphavirus M1 as a selective oncolytic virus targeting ZAP-defective human cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(42):E4504-12. DOI: 10.1073/pnas.1408759111. PMID: 25288727. PMCID: PMC4210284.
5. Tazawa H, Kuroda S, Hasei J, Kagawa S, Fujiwara T. Impact of autophagy in oncolytic adenoviral therapy for cancer. *Int. J. of Mol. Sci*. 2017;18(7):1479. DOI: 10.3390/ijms18071479. PMID: 28698504. PMCID: PMC5535969.
6. Lin E, Nemunaitis J. Oncolytic viral therapies. *Cancer Gene. Ther*. 2004;11(10):643-64. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700733. PMID: 15286681.
7. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2015;14(9):642-62. DOI: 10.1038/nrd4663. PMID: 26323545. PMCID: PMC7097180.
8. Verheije MH, Rottier PJ. Retargeting of viruses to generate oncolytic agents. *Adv. Virol*. 2012;2012:798526. DOI: 10.1155/2012/798526. PMID: 22312365. PMCID: PMC3265223.
9. Marelli G., Sica A, Vannucci L, Allavena P. Inflammation as target in cancer therapy. *Current Opinion in Pharmacology*, 2017;35:57-65. DOI: 10.1016/j.coph.2017.05.007. PMID: 28618326.
10. Iankov ID, Blechacz B, Liu C, Schmeckpeper JD, Tarara JE, Federspiel MJ, et al. Infected cell carriers: a new strategy for systemic delivery of oncolytic measles viruses in cancer virotherapy. *Molecular Therapy*. 2007;15(1):114-22. DOI: 10.1038/sj.mt.6300020. PMID: 17164782.
11. Ilett EJ, Barcena M., Errington-Mais F., Griffin S., Harrington KJ, Pandha HS, et al. Internalization of oncolytic reovirus by human dendritic cell carriers protects the virus from neutralization. *Clin. Cancer Res*. 2011;17(9):2767-76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3266. PMID: 21389099. PMCID: PMC3087679.
12. Suzuki S, Ishida T, Yoshikawa K, Ueda R. Current status of immunotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016;46(3):191-203. DOI: 10.1093/jjco/hyv201. PMID: 26819277.
13. Harrington KJ, Michielin O, Malvey J, Grüter IP, Grove L, Frauchiger AL, et al. A practical guide to the handling and administration of talimogene laherparepvec in Europe. *Oncotargets Therapy*. 2017;10:3867-80. DOI: 10.2147/OTT.S133699. PMID: 28814886. PMCID: PMC5546812.
14. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(5):1137-46. DOI: 10.1172/JCI31405
15. Jing H, Lee S. NF- $\kappa$ B in cellular senescence and cancer treatment. *Molecules and Cells*. 2014;37(3):189-95. DOI: 10.14348/molcells.2014.2353.
16. Schirmmacher V. Immunobiology of Newcastle disease virus and its use for prophylactic vaccination in poultry and as adjuvant for therapeutic vaccination in cancer patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5):1103. DOI: 10.3390/ijms18051103. PMID: 28531117. PMCID: PMC5455011.

17. He CB, Lao XM, Lin XJ. Transarterial chemoembolization combined with recombinant human adenovirus type 5 H101 prolongs overall survival of patients with intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a prognostic nomogram study. *Chinese Journal of Cancer*. 2017;36(1):59. DOI: 10.1186/s40880-017-0227-2. PMID: 28728568. PMCID: PMC5518415.

18. Park MH, Hong JT. Roles of NF- $\kappa$ B in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches. *Cells*. 2016;5(2):15. DOI: 10.3390/cells5020015. PMID: 27043634. PMCID: PMC4931664.

19. Martin NT, Bell JC. Oncolytic virus combination therapy: Killing one bird with two stones. *Molecular Therapy*. 2018;26(6):1414-22. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.04.001.

20. Schirmacher V. Fifty years of clinical application of Newcastle disease virus: time to celebrate! *Biomedicines*. 2016;4(3):16. DOI: 10.3390/biomedicines4030016. PMID: 28536382. PMCID: PMC5344264.

21. Yamamoto Y, Nagasato M, Yoshida T, Aoki K. Recent advances in genetic modification of adenovirus vectors for cancer treatment. *Cancer Sci*. 2017;108(5):831-7. DOI: 10.1111/cas.13228. PMID: 28266780. PMCID: PMC5448613.

22. Trehub Y, Havrilov. A. Oncolytic Viruses as Immunotherapeutic Agents. *Cancer Immunology. Bench to Bedside Immunotherapy of Cancers*. Rezaei N, editors. Second Edition. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 2020. Chapter 27, p. 509-41. DOI:10.1007/978-3-030-50287-4.

*Gavrilov A.Y., Sennikov I.A., Kotenko A.E., Koval M.Y., Sharun S.N.*

#### **THE ROLE OF IMMUNOGENIC CLINICAL DEATH IN THE VIROTHERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS**

The work considers the main directions, results of experimental and clinical researches of a role of immunogenic cell death in virotherapy of malignant neoplasms. Cell death under the influence of oncolytic viruses, which occurred in the scenario of immunogenic cell death with the release of dangerously associated molecular patterns, was estimated. Clinical cases were divided by us into 2 types according to the method of activating the stress agent of the endoplasmic reticulum. Precisely those that influenced directly on structures inside the cell besides the endoplasmic reticulum, launching its stress indirectly through targets such as cytoplasmic proteins, membrane proteins and channels, proteins of the DNA replication system, and those that launched endoplasmic reticulum stress acting directly on the endoplasmic reticulum and breaking its work. The influence of oncolytic viruses on cells of malignant neoplasms is estimated. In our opinion, a significant positive difference between oncolytic viruses and other inducers of immunogenic cell death is that the infected cell with oncolytic viruses secretes pathogen-associated molecular patterns, which are structural molecules and waste products. Such additional stimulation may enhance the activity of immunocytes and increase the efficiency of antigen presentation. We have observed that cells with low-affinity T-cell receptors can escape negative selection, but their activity is usually insufficient to launch a full immune response due to the immunosuppressive microenvironment in the tumor. Immunogenic cell death may oppress this immunosuppression and increase the activity of the low-affinity clone of T lymphocytes for some time, but after the attenuation of immunogenic cell death, this pool is rapidly suppressed by the peripheral tolerogenic mechanisms and immunological memory hardly develops. In our opinion, this is especially actual for chemotherapeutic treatment regimens, because they have a limited duration due to the development of side effects. A detailed analysis of our own research and literature data allow to mention that oncolytic viruses seem to be an effective solution as an inducer of immunogenic cell death - they multiply in the tumor and cause

immunogenic cell death for a long time while they are able to infect other tumor cells, which consequently allow recommending them as a stage of combined treatment of patients with oncopathology.

**Keywords:** *oncology, cell death, immunogenic apoptosis, oncolytic viruses.*

*Гаврилов А.Ю., Сенников И.А., Котенко А.Е., Коваль М.Ю., Шарун С.Н.*

### **РОЛЬ ИММУНОГЕННОЙ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ В ВИРОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

В работе рассмотрены основные направления, результаты экспериментальных и клинических исследований роли иммуногенной клеточной смерти в виротерапии злокачественных новообразований. Оценена клеточная смерть под влиянием онколитических вирусов, происходившая по сценарию иммуногенной клеточной смерти с выделением опасно ассоциированных молекулярных паттернов. Клинические случаи были разделены в зависимости от способа активации ЕР стресс-агента, на два типа. На наш взгляд, существенным положительным отличием онколитических вирусов от других индукторов иммуногенной клеточной смерти является то, что зараженная онколитическими вирусами клетка выделяет патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, которые представляют собой структурные молекулы и продукты жизнедеятельности. Такое дополнительное стимулирование может усиливать активность иммунцитов и повышать эффективность антиген-презентации. Мы наблюдали, что клетки с низкоафинным Т-клеточным рецептором могут ускользать от отрицательной селекции, однако их активности обычно недостаточно для запуска полноценного иммунного ответа из-за иммуносупрессивного микроокружения в опухоли. Иммуногенная клеточная смерть может подавлять эту иммуносупрессию и увеличивать активность низкоафинного клона Т-лимфоцитов на время, но после угасания иммуногенной клеточной смерти этот пул довольно быстро подавляется механизмами периферической толерогенности и иммунологическая память почти не развивается. На наш взгляд, это особенно актуально для химиотерапевтических режимов лечения, ведь они имеют ограниченную продолжительность из-за развития побочных эффектов. Подробный анализ результатов собственных исследований и литературных данных дал возможность утверждать, что онколитические вирусы кажутся эффективным решением как индуктор иммуногенной клеточной смерти – они размножаются в опухоли и вызывают иммуногенную клеточную смерть длительное время, пока способны заражать другие опухолевые клетки, что в свою очередь позволяет рекомендовать их как этап комбинированного лечения пациентов с онкопатологией.

**Ключевые слова:** *онкология, клеточная смерть, иммуногенный апоптоз, онколитические вирусы.*

#### **Відомості про авторів**

*Гаврилов Андрій Юрійович* – асистент кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

E-mail: [happylung@ukr.net](mailto:happylung@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8644-6887.

*Сенніков Ігор Анатолійович* – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

E-mail: [happylung@ukr.net](mailto:happylung@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5690-2703.



*Котенко Олександр Евстафійович* – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

E-mail: [kotenko16051955@gmail.com](mailto:kotenko16051955@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8497-4811.

*Коваль Марина Юріївна* – студентка 5 курсу 1 медичного факультету Харківського національного медичного університету.

E-mail: [kotenko16051955@gmail.com](mailto:kotenko16051955@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1686-5802.

*Шарун Сабіна Нурадівна* – студентка 5 курсу 1 медичного факультету Харківського національного медичного університету.

E-mail: [sadina29.80@gmail.com](mailto:sadina29.80@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7814-9003.