

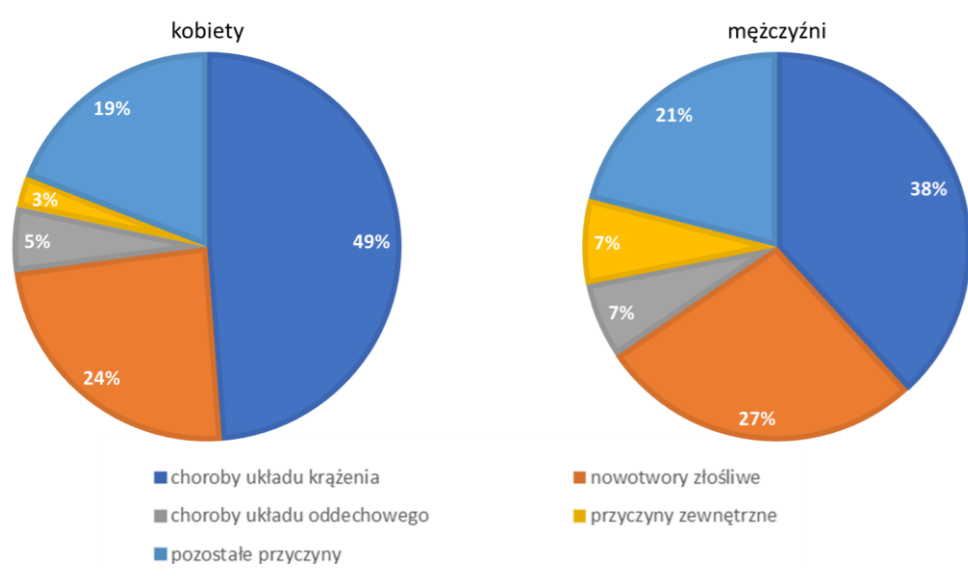
Wirusy onkolityczne – terapia przyszłości?



Katarzyna Sitarz, Sława Szostek

Zakład Wirusologii, Katedra Mikrobiologii, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Wstęp



Ryc. 1 Przyczyny śmierci ludzi w Polsce w 2018 r. (wg.: Krajowy Rejestr Nowotworów)

W Polsce, drugą przyczynę śmierci, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, stanowią nowotwory złośliwe (Ryc. 1). Statystyki prowadzone przez Krajowy Rejestr Nowotworów pokazują, że liczba nowych zachorowań na nie co roku wzrasta, natomiast umieralność na początku XXI w. zaczęła spadać. Tradycyjne chemo- i radioterapia nowotworów cechują się: niską skutecznością oraz niską selektywnością. Znacznie lepsze efekty leczenia obserwuje się przy zastosowaniu terapii celowanych, takich jak przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej, czy immunoterapia. Jednak w niektórych przypadkach, mutacje genetyczne w nowotworach lub zwyczajna zmienność osobnicza powodują oporność nowotworu na terapię celowaną.

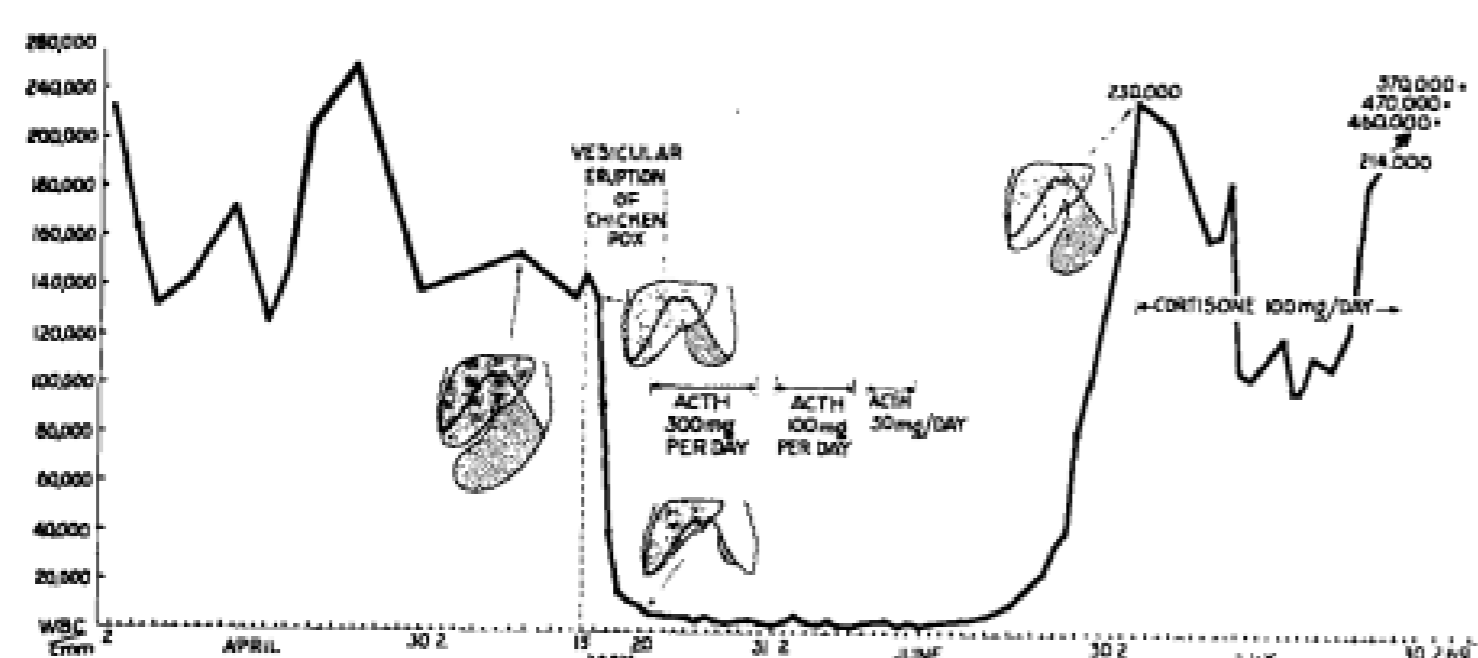
Nową, skuteczną metodą leczenia, mogą okazać się wirusy onkolityczne (z greki: *onkos* – gruda, masa; *lysis* – rozpuszczenie), które definiowane są, jako wirusy zdolne do selektywnej replikacji i zabijania komórek nowotworowych. Do zalet wirusów onkolitycznych zaliczamy: **naturalny tropizm, lizę komórek na skutek infekcji, selektywność oraz możliwość modyfikacji ich genomu.**

Rys historyczny

Wyróżniamy 3 generacje wirusów onkolitycznych:

1. Atenuowane wirusy niepoddane modyfikacjom genetycznym.
2. Wirusy z wprowadzonym transgenem.
3. Wirusy z wprowadzonym transgenem i zmodyfikowanym kapsydem.

Pierwsze doniesienie na temat wirusów onkolitycznych pochodzi z **1896r.** Przypadek dotyczył remisji białaczki szpikowej u 42-letniej kobiety, na skutek przebycia grypy. W trakcie remisji poziom leukocytów w jej krwi zmalał 70-krotnie. Kolejne doniesienia dotyczą roku **1912**, kiedy to zastosowanie atenuowanej szczepionki przeciwko wściekliźnie spowodowało remisję raka szyjki macicy oraz roku **1922**, w którym opisano, że wirusy ospy i krowianki powodują spowolnienie rozwoju raków skóry i mięsaków u myszy i szczurów. W **1953r.** opisano przypadek 4-letniego chłopca, u którego doszło do remisji białaczki po przebyciu ospy wietrznej. Poziom leukocytów w jego krwi obniżył się z ok. 290 tys. do wartości normalnej dla danego wieku (Ryc. 2). Niestety, po miesiącu remisji doszło do nawrotu choroby, wskutek którego chłopiec zmarł.



Ryc. 2 Poziom leukocytów we krwi chłopca, którego przypadek został opisany w 1953r. (wg. Bierman et al.)

Na podstawie opisywanych doniesień, podjęto próbę sformułowania pierwszych wniosków na temat związku infekcji wirusowych z remisją chorób nowotworowych. Po pierwsze, w odpowiednich okolicznościach niektóre wirusy mogą niszczyć guzy bez powodowania dodatkowej szkody dla pacjenta. Po drugie, najczęściej obserwuje się remisję nowotworu, gdy pacjent jest młody i ma upośledzony układ odpornościowy, tj. cierpi na białaczkę lub chłoniaka. Po trzecie, remisje są na ogół krótkotrwałe i niekompletne.

W **1949r.** podjęto pierwszą próbę wirusoterapii nowotworu. Podano surowicę osób zakażonych wirusem WZW typu B 22 osobom chorym na chłoniaka Hodgkina. 7 chorych zaobserwowano krótkotrwałą, około 1-miesięczną poprawę stanu zdrowia, 14 osób rozwinęło żółtaczkę typu B, jedna osoba zmarła wskutek niej. W latach **1952-1974** opisywano kolejne próby leczenia różnych nowotworów za pomocą wirusów.

Strategie

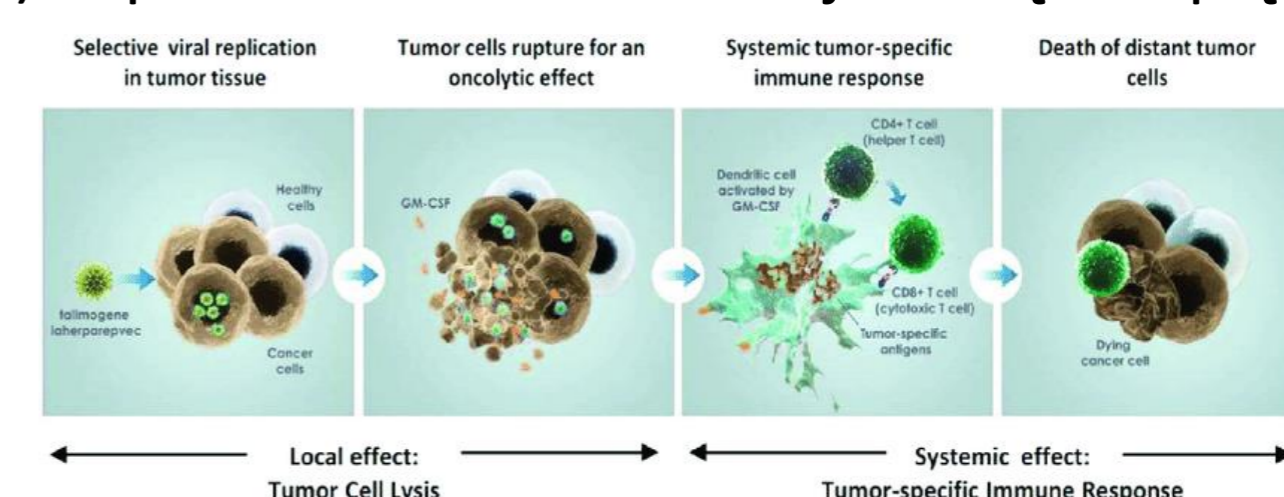
Działanie wirusów onkolitycznych można podzielić na pięć strategii:

1. Pierwotna selektywność wobec guza – wirus jest zdolny do replikacji tylko w komórkach nowotworowych
2. Ukierunkowana delecja genów wirusowych – delecja genów, która osłabia patogenność wirusa wobec zdrowych komórek
3. Ukierunkowanie transkrypcyjne – strategia wykorzystywana w przypadku adenowirusów, których cykl życiowy jest zależny od ekspresji wczesnego białka E1A – w przypadku braku ekspresji cykl życiowy nie zachodzi. Ukierunkowanie transkrypcyjne polega na zastąpieniu promotora E1A promotorem białka podlegającego wysokiej ekspresji w nowotworach i zerowej ekspresji w komórkach zdrowych.
4. Celowanie komórkowe – modyfikacja genów kodujących białka powierzchniowe wirusa, aby rozpoznawał on jedynie receptory występujące na komórkach nowotworowych
5. Inicjowanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej – komórki nowotworowe są mało immunogenne, dlatego układ odpornościowy ich nie niszczy. Zarówno działanie białek wirusowych, jak i uwolnienie dużej ilości białek podczas lizy chorej komórki pobudza układ immunologiczny.

Wirusy dopuszczone do leczenia

Obecnie dopuszczone do stosowania jako leki są dwa onkolityczne wirusy, a wiele jest w fazie badań klinicznych.

1. **Oncorine** – pierwszy na świecie oficjalnie zatwierdzony wirus onkolityczny (2005 rok, **tylko w Chinach!**), stosowany w terapii raka nosogardzieli w połączeniu z chemioterapią. Zastosowanie onkolitycznego adenowirusa znacząco poprawia skuteczność chemioterapii (75,6% vs. 57,1%). Działanie wirusa jest oparte na delecji genu E1b55.
2. **T-VEC (Imlygic)** – pierwszy i jedyny onkolityczny wirus dopuszczony (2015) do terapii przeciwnowotworowej przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Jest to zmodyfikowany wirus Herpes simplex 1, stosowany w leczeniu czerniaka skóry dzięki delecji fragmentu ICP34.5 usunięto powinowactwo wirusa do komórek nerwowych, oprócz tego wirus produkuje czynnik GM-CSF – stymulacja układu immunologicznego (Ryc. 3). T-VEC jest lekiem dostępnym także w Polsce, jednak nierefundowanym. Badania kliniczne preparatu T-VEC wykazały znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (26,4% vs. 5,7%), trwałej odpowiedzi na leczenie (16,3% vs. 2,1%) i czas przeżycia całkowitego (23,3 mies. vs. 18,9 mies.) w porównaniu z konwencjonalną terapią.



Ryc. 3 Działanie T-VEC (wg. Lima et al.)

Wirusy w trakcie badań klinicznych

| Rodzaj | Cel | Faza |
|-----------------|---------------------------|------|
| Parvoviridae | Glejak wielopostaciowy | I/II |
| Poxviridae | Rak wątrobowokomórkowy | III |
| Paramyxoviridae | Różne nowotwory | I/II |
| Rhabdoviridae | Rak drobnokomórkowy płuca | I/II |
| Reoviridae | Nowotwory głowy i szyi | III |

Literatura:

Dock G., AJMS, 1904
Bierman HR. et al., Cancer, 1953
Hoser HA. et al., Cancer Res., 1949
Liang M. Curr. Cancer Drug Targets, 2018
Essand M., Neuroendocrinology, 2013

Lima BS. Mol Ther Methods Clin Dev, 2018
Rutkowski P. et al. Nowotwory Journal of Oncology, 2015