

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ


А. В. Благов 

Центр стратегического планирования Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Рак молочной железы (РМЖ) — онкологическое заболевание с высокой распространенностью и смертностью среди женщин во всем мире. Диагностика РМЖ не столь эффективна для выявления заболевания на ранних стадиях, а терапевтические методы связаны с тяжелыми побочными эффектами. Онколитические вирусы могут стать новым эффективным средством в терапии РМЖ. Их эффективность обусловлена двумя типами воздействия на раковую опухоль: непосредственным уничтожением опухолевых клеток и запуском противоопухолевого иммунного ответа. Повысить эффективность терапии онколитическими вирусами можно путем конструирования генетически-модифицированных вирусов, обладающих лучшей селективностью к опухолевым клеткам молочной железы и (или) способных к большему усилению противоопухолевого иммунного ответа. Представлены дальнейшие направления применения онколитических вирусов в терапии РМЖ, оптимальные пути доставки вирусов в опухоль и эффективность их использования в комбинации с другими терапевтическими средствами (методами), а также перспектива использования онколитических вирусов в качестве противоопухолевых вакцин.

Ключевые слова: онколитические вирусы, рак молочной железы, вирусный вектор, химиотерапия, эстрогеновые рецепторы

Вклад авторов: А. В. Благов — анализ научной литературы по данной теме, написание обзора.

 **Для корреспонденции:** Александр Владимирович Благов
ул. Щукинская, д. 5, к. 6, г. Москва, 123182, Россия; ABlagov@cspfmba.ru

Статья получена: 30.11.2021 **Статья принята к печати:** 13.12.2021 **Опубликована онлайн:** 21.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.044

RECOMBINANT ADENO-ASSOCIATED VIRUSES AS A GENE DELIVERY VEHICLE FOR THE USE IN MOLECULAR MEDICINE


AV Blagov 

Prospects of using oncolytic viruses in breast cancer therapy

Breast cancer (BC) is a cancer with a high prevalence and mortality among women worldwide. With the current diagnostics methods, BC may remain undetected at its early stages, and the therapies developed for the disease are associated with severe side effects. Oncolytic viruses can be the basis of the new, effective BC treatment approaches. The viruses destroy tumor cells directly and launch the antitumor immune response; this dual action supports their efficacy. It is possible to make the oncolytic virus therapy more effective by designing genetically modified viruses that can target BC cells better and/or induce a stronger antitumor immune response. This review outlines the directions of development of oncolytic viruses in BC treatment, covers the optimal ways of delivering viruses to the tumor and the efficacy of their use in combination with other therapeutic agents (methods) and presents the prospects of using oncolytic viruses in antitumor vaccines.

Keywords: oncolytic viruses, breast cancer, viral vector, chemotherapy, estrogen receptors

Author contribution: Blagov AV — analysis of scientific literature, review authoring.

 **Correspondence should be addressed:** Alexander V. Blagov
Shchukinskaya, 5, k. 6, Moscow, 123182, Russia; ABlagov@cspfmba.ru

Received: 30.11.2021 **Accepted:** 13.12.2021 **Published online:** 21.12.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.044

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным типом злокачественных образований у женщин [1]. В России заболеваемость РМЖ за 15 лет выросла в 2 раза, ежегодно регистрируется около 50 тысяч новых пациенток с этим диагнозом [2]. Сложность лечения данного заболевания усугубляется тем, что более чем у 40% женщин его выявляют на поздних стадиях [2]. Нужно также отметить, что РМЖ представляет собой группу разнородных заболеваний, имеющих разные молекулярные механизмы развития и клеточное происхождение, что еще сильнее усложняет его диагностику и терапию [3]. РМЖ отличают высокие показатели летальности: за 2020 г. было зафиксировано 685 тыс. смертельных случаев в мире [4].

К основным методам терапии РМЖ относят хирургию, химиотерапию, лучевую, гормональную и таргетную терапию [5]. Более благоприятными профилями безопасности обладают препараты гормональной и таргетной терапии, однако они тоже имеют побочные эффекты и не могут быть использованы как единственный способ лечения РМЖ. Другие методы лечения оказывают

более серьезное влияние на организм. Например, облучение может повреждать близлежащие к груди лимфатические сосуды, что приводит к лимфедеме [6]. Удаление груди (мастэктомия) может оказать влияние на психическое и эмоциональное развитие пациенток [7]. Наибольшими негативными последствиями обладают химиотерапевтические препараты, которые действуют системно, затрагивая не только раковые клетки, но и быстро делящиеся нормальные клетки организма [8].

Из-за тяжести и распространенности заболевания, а также по причине негативного воздействия на организм существующих методов лечения становится актуальной разработка новых групп лекарственных препаратов для лечения РМЖ. Одной из таких групп могут выступать препараты на основе онколитических вирусов. Как встречающиеся в природе, так и полученные методами генной инженерии, эти вирусы могут специфически поражать клетки опухоли, не нанося вред здоровым клеткам [9]. Рассмотрение онколитических вирусов в качестве терапевтических средств является довольно

новым, но в то же время интенсивно развивающимся направлением исследований. Отмечено увеличение числа разработок в данной области: так, в период с 2015 по 2020 г. число публикаций на PubMed по запросу «oncolytic viruses» выросло с 276 до 457, а по запросу «oncolytic viruses for breast cancer» — с 11 до 28 с динамикой роста в каждом году. В данном обзоре представлен анализ возможностей использования онколитических вирусов в качестве платформы для создания препаратов, направленных на лечение РМЖ. Описаны механизмы действия онколитических вирусов, подходы к увеличению селективности их действия и усилению вызываемых ими противоопухолевых эффектов. Приведены направления развития онколитической терапии.

Подтипы РМЖ и механизмы их патогенеза

РМЖ является группой разнородных заболеваний, как по фенотипическим, так и по генетическим признакам [10]. Заболевание классифицируют по гистологическому происхождению, стадиям развития, патологоанатомическому поражению и типам онкогенных маркеров [10, 11]. На основе экспрессии таких доминирующих онкогенов, как рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR), рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2) и маркер пролиферации ki 67, выделяют четыре молекулярных подтипа РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2 положительный и тройной негативный (табл. 1) [10].

На основе статистики, собранной в разных странах, рассмотрим частоту встречаемости и показатель смертности для каждого подтипа РМЖ. Наиболее распространенным типом РМЖ является люминальный А — частота его встречаемости достигает 50–60%, пациенты с люминальным А подтипом РМЖ имеют наиболее благоприятный исход заболевания с выживаемостью 95–100% за трехлетний период с начала постановки диагноза [12, 13]. Другие подтипы рака распространены более равномерно с частотой встречаемости 10–15% [14]. Наиболее опасным вариантом является тройной негативный РМЖ: средняя выживаемость пациентов составляет 75–80% в течение 3–4-х лет с момента постановки диагноза [13].

Развитие онкологических заболеваний обусловлено нарушениями на эпигенетическом и генетическом уровне механизмов, отвечающих за пролиферацию, апоптоз и миграцию клеток [10]. Выявление сигнальных путей, обуславливающих патогенез конкретных подтипов рака, позволяет выявить новые мишени для таргетной терапии.

Один из основных механизмов развития РМЖ, затрагивающий около 70% случаев данного заболевания, — путь передачи сигналов с участием эстрогеновых рецепторов [15]. Стоит отметить, что существуют два типа эстрогеновых рецепторов: ER α и ER β . Экспрессия ER α часто повышена при РМЖ, а экспрессия ER β , наоборот, понижена [10]. При классическом варианте активации данного пути после связывания ER α с

эстрогеном образовавшийся комплекс димеризуется и взаимодействует с белками-корректорами и специфическими участками ДНК — ERE-элементами. Данные взаимодействия моделируют транскрипцию целого ряда генов, ответственных за регуляцию клеточного цикла, апоптоза, репликацию ДНК, дифференцировку клеток и ангиогенез [15]. Так, дополнительная активация ER-пути стимулирует транскрипцию гена циклина D1, что способствует последующей активации протеинкиназы CDK 4/6 и переходу клетки из G1-фазы в S-фазу [15]. Увеличение экспрессии циклина D1 служит одним из признаков раннего патогенеза РМЖ и некоторых других злокачественных образований [15].

Другим важным механизмом в патогенезе РМЖ является передача сигналов через рецептор HER2, который представляет собой тирозиную протеинкиназу [16]. После связывания HER2 с лигандом и димеризации образовавшегося комплекса происходит фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточного домена фермента, что приводит к активации нескольких сигнальных путей, таких как Ras/MAPK и PI3K/AKT, в результате чего усиливается клеточная пролиферация [10].

Механизм терапии рака с помощью онколитических вирусов

Терапия раковых заболеваний с использованием онколитических вирусов — довольно новое направление. К настоящему моменту на рынок вышел лишь один препарат на основе онколитического вируса — Талимоген лагерпарепвек, который используют для лечения меланомы [17]. В то же время некоторые аналогичные препараты находятся на стадии клинических испытаний и в случае их успешного завершения создадут новую нишу противораковых препаратов. Согласно данным ресурса clinicaltrials.gov [18], на сегодняшний день идут клинические исследования 12 препаратов на основе онколитических вирусов для лечения РМЖ (табл. 2). Тройной негативный РМЖ является приоритетным направлением терапии, что может быть связано с высокой молекулярной гетерогенностью, отсутствием ключевых рецепторов для таргетной терапии и самой высокой смертностью среди других молекулярных подтипов РМЖ. Стоит также отметить, что в большинстве клинических исследований комбинируют онколитические вирусы с другими вариантами противоопухолевой терапии для достижения большей эффективности лечения. Кроме того, для повышения эффективности многие онколитические вирусы подвергают генетической модификации (см. табл. 2), что более подробно будет описано в следующем разделе.

Есть ряд положительных особенностей, свойственных онколитическим вирусам: пониженная резистентность к данным препаратам, высокая избирательная направленность к опухолевым клеткам, относительное отсутствие патогенности, увеличение дозы вируса в опухоли из-за его репликации [19]. В качестве онколитических вирусов

Таблица 1. Классификация типов РМЖ на основе молекулярных онкогенов

Тип	Онкогены
Люминальный А	ER ⁺ , PR ⁺ , HER2 ⁻ , низкий Ki67
Люминальный В	ER ⁺ , PR ⁺ , HER2 ⁺ , высокий Ki67
HER2	ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁺
Тройной негативный	ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁻

Таблица 2. Текущие клинические исследования препаратов на основе онколитических вирусов в терапии РМЖ

Препарат, терапия	Молекулярно-биологический подтип РМЖ	Фаза	Идентификатор в базе ClinicalTrials.gov
Лучевая терапия и аденовирусный вектор, экспрессирующий тимидинкиназу вируса простого герпеса	Тройной негативный	2	NCT03004183
Pelareogep (немодифицированный человеческий реовирус)	Тройной негативный	2	NCT04445844
Talimogene laherparepvec (модифицированный вирус простого герпеса) и паклитаксел (химиотерапия)	Тройной негативный	1, 2	NCT02779855
Talimogene laherparepvec в комбинации с моноклональными антителами	HER2 ⁻ и тройной негативный	1	NCT04185311
Вирус осповакцины и пембролизумаб	Тройной негативный	1, 2	NCT04301011
Pelareogep в комбинации с паклитакселом и авелумабом	Люминальный А	2	NCT04215146
Pelareogep в комбинации с летрозолом, атезолизумабом и трастузумабом	Все типы	1	NCT04102618
HER2-специфичные CAR-T-клетки в комбинации с CAAdVEC (генетически модифицированным аденовирусом, несущим гены иммуномодулирующих белков)	HER2	1	NCT03740256
Модифицированный вирус кори MV-s-NAP, экспрессирующий белок, активирующий нейтрофилы (NAP) <i>Helicobacter Pylori</i> (MV-s-NAP)	Не уточнено	1	NCT04521764
Вирус кори штамма Эдмонстона, генетически модифицированный для экспрессии тиреоидного симпортера йода натрия (NIS) человека	HER2 ⁻ , HER2 ⁺	1	NCT01846091
Вирус осповакцины, кодирующий человеческое CTLA4-специфичное антитело 4-E03 IgG1 в комбинации с пембролизумабом	Тройной негативный	1, 2	NCT04725331
Рекомбинантный вирус простого герпеса в комбинации с пембролизумабом	Тройной негативный	1	NCT04348916

используют вирусы, доказавшие свою эффективность как векторные вакцины и являющиеся удобными моделями для внесения генетических модификаций [20]. К данным вирусам относят двуцепочечные ДНК вирусы (аденовирусы, вирус простого герпеса, вирус осповакцины), двуцепочечные РНК вирусы (реовирусы), одноцепочечные (+)-РНК вирусы (пикорнавирусы), одноцепочечные (-)-РНК вирусы (вирус кори, вирус визиккулярного стоматита, вирус Марара) [20].

Существует два пути воздействия, которые оказывают онколитические вирусы на опухоль: избирательное поражение раковых клеток и развитие противоопухолевого иммунитета [21]. Эффективность терапии при этом зависит от взаимодействия вируса, иммунной системы и опухоли [21]. Важно, чтобы иммунный ответ формировался после проникновения вируса в раковые клетки и его репликации — в этом случае вирус успеет уничтожить зараженную популяцию раковых клеток и вызвать воспаление в опухолевом окружении. Однако если иммунные клетки свяжутся с вирионами до взаимодействия с опухолью, то терапия не будет иметь положительного результата. В качестве защитной системы от преждевременной нейтрализации вируса компонентами иммунной системы могут выступать клеточные носители и пэгелированные наночастицы [22, 23]. Кроме времени активации иммунного ответа на эффективную терапию онколитическими вирусами влияет также тип раковых клеток, их чувствительность к данному вирусу и строение опухоли, включая степень васкуляризации, от которой зависит скорость поступления лейкоцитов, а также наличие резидентных макрофагов и уровень экспрессии опухолевых маркеров [19].

Избирательное поражение опухолевых клеток зависит от нескольких факторов. Первым и наиболее важным является повышенный тропизм конкретного вируса к конкретному типу опухолевой клетки, который обусловлен сродством клеточного рецептора и поверхностного антигена вируса [21]. В результате рецептор-

опосредованного взаимодействия вирус проникает в клетку. Для повышения селективности к опухолевым клеткам создают псевдотипированные вирусы, несущие поверхностные антигены другого вируса либо невирусные лиганды, обладающие повышенным сродством к опухолеспецифичным рецепторам [24]. Кроме того, быстрое деление и ускоренный метаболизм опухолевых клеток позволяет вирусу усилению реплицироваться [21]. Дополнительным фактором является нарушение процесса передачи сигналов интерферона I типа, который обладает противовирусным действием, что защищает вирус от преждевременного клиренса иммунными клетками [9]. Повысить эффективность может также введение большой концентрации онколитических вирусов путем прямой внутриопухолевой инъекции [21].

Как было обозначено выше, второй путь воздействия препаратов на основе онколитических вирусов состоит в активации противоопухолевого ответа. При попадании в кровотока вирусные частицы могут быть захвачены антителами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) до момента проникновения в опухолевые клетки, что будет способствовать развитию противовирусного иммунитета, но тормозить проявление противоопухолевого иммунного ответа [25]. После проникновения онколитического вируса в опухолевую клетку, происходит запуск вирусного цикла. Цикл заканчивается образованием множества копий вирионов, которые путем лизиса выходят из клетки, таким образом разрушая ее, и инфицируют близлежащие клетки. Поврежденные клетки выделяют в межклеточную среду большое количество молекул DAMP (damage-associated molecular pattern) — молекул, инициирующих неинфекционное воспаление, что вызывает воспалительную реакцию, приводящую к притоку NK-клеток и макрофагов в опухолевое окружение. Захват связанного с опухолью антигена (ТАА) и его презентация лимфоцитам через АПК ведут к запуску адаптивного иммунитета преимущественно по пути цитотоксического иммунного ответа. Дополнительно

развитие противоопухолевого ответа стимулирует секреция вирусных белков, выделяемых в очаг воспаления [19].

Подходы к терапии РМЖ с использованием онколитических вирусов

Увеличение селективности онколитических вирусов к раковым клеткам молочной железы

Для улучшения безопасности и эффективности онколитической терапии важным шагом является повышение селективности вирусного вектора к раковым клеткам, в рассматриваемом варианте — к опухолевым клеткам молочной железы. При этом селективности онколитических вирусов можно достичь двумя путями: специфическим связыванием поверхностного антигена вируса с рецептором опухолевой клетки и избирательной репликацией вируса только в опухолевых клетках из-за введения в геном вектора промотора, активирующегося при связывании со специфическими опухолевыми маркерами [26]. При использовании обоих подходов аденовирусный вектор Ad5 имел химерный поверхностный белок волокна, полученный из серотипов Ad5 и Ad3, что улучшало его тропизм, и тканеспецифичные промоторы, регулирующие экспрессию ответственного за репликацию вируса белка E1A, благодаря чему вирус нацеленно реплицировался в CD44⁺ CD24⁻/low-популяции клеток — стволовых клеток РМЖ [27].

В качестве модификации вирусного антигена можно применять не только вставку антигена другого вируса, обладающего большей тропностью к опухолевым клеткам, но и введение других лигандов к рецепторам опухолевых клеток. Например, белок волокна аденовируса был модифицирован вставкой пептида Lyr-1, рецептор которого — белок p32 гиперэкспрессирован в клетках РМЖ [28]. В результате введения данного онколитического вируса иммунокомпетентным мышам происходило подавление роста опухоли и замедление метастазирования. Примечательно, что тропизм вируса простого герпеса был генетически изменен с перенацеливанием на HER2⁺ клетки путем вставки синтетического одноцепочечного антитела к HER2 (которое выполняло функцию лиганда) в домен gD гликопротеина вируса простого герпеса [29].

Перспективным представляется модификация онколитических вирусов с введением последовательностей опухолевых супрессоров или их сайтов связывания в геном вирусного вектора, что может способствовать не только улучшению селективности, но и большей эффективности противоопухолевого эффекта. Так, Ad5 был генетически модифицирован с целью избирательной репликации в опухолевых клетках молочной железы: модификация представляла собой введение сайтов связывания miR-145 — опухолевого супрессора, чья концентрация снижена в опухолевых клетках, в геном аденовирусного вектора [30]. В результате высокие титры вируса наблюдали в линиях опухолевых клеток молочной железы: MDA-MB-453, BT-20 и MCF-7, а в нормальных эпителиальных клетках молочной железы уровень линий HMEpC оказался пониженным. В другом исследовании в геном аденовирусного вектора была вставлена последовательность опухолевого супрессора гена KISS1 [31]. Экспрессия KISS1 обеспечивала больший цитотоксический эффект при воздействии вируса на опухолевые клетки молочной железы в совокупности с литическим действием аденовирусного вектора.

Усиление противоопухолевого ответа при модификации онколитических вирусов

Помимо непосредственного разрушения раковых клеток эффекторное действие онколитических вирусов основано на развитии противоопухолевого иммунного ответа. Путем введения в геном онколитических вирусов последовательностей генов иммуномодулирующих белков можно добиться еще большего усиления иммунного ответа в опухолевом окружении. В этом случае сам вирус выступает в роли своеобразного «лейкоцита». Существует несколько работ, доказывающих эффективность данной методики. Так, в исследованиях на мышиных моделях было показано, что введение модифицированных вирусов простого герпеса и вируса болезни Ньюкасла с трансгеном IL12 — провоспалительного цитокина, играющего важную роль в инициации противоопухолевого ответа, приводит к ингибированию роста опухоли [32]. Ингибирующее действие на клетки РМЖ было показано при использовании рекомбинантного аденовируса, несущего ген IL15, который кодирует цитокин, активирующий пролиферацию натуральных киллеров и CD8⁺-Т-лимфоцитов [33]. Противоопухолевая эффективность была также выявлена у онколитического вируса осповакцины, который получили внесением гена цитокина GM-CSF в геном вируса. Анализ иммунного профиля на мышиной модели показал повышенную инфильтрацию CD8⁺-Т-лимфоцитов в опухолевое окружение, что доказывает иммуномодулирующее действие данного онколитического вируса [34].

Воздействие онколитических вирусов на противоопухолевый иммунный ответ можно направить не только на общее повышение воспаления через синтез цитокинов, но и на целевые мишени, связанные с развитием опухоли, через производство антител. Так, был сконструирован аденовирусный вектор, содержащий последовательность полноразмерного антитела к HER2 [35]. Вирус показал высокую противоопухолевую эффективность против HER2-позитивного РМЖ на клеточной и мышиной модели. Производство аденовирусом антител к опухолевому маркеру HER2 способствовало усилению антителозависимой клеточной цитотоксичности, что приводило к более эффективному разрушению раковых клеток. В другой работе вирус осповакцины был модифицирован путем вставки гена, кодирующего антитело против фактора роста эндотелия сосудов VEGF (регулятора ангиогенеза, способствующего росту опухоли) [36]. Сконструированный вирус показал онколитическую и антиангиогенную активность в ксенотрансплантатах тройного негативного РМЖ, вживленных мышам.

Дальнейшие направления развития онколитической терапии против РМЖ

Доставка вирусных векторов

Для предотвращения нейтрализации антителами, накопления в других органах и преждевременного выведения вирусных частиц важно найти оптимальный способ доставки онколитических вирусов в опухоль. Наиболее простым методом является прямая внутриопухолевая инъекция вирусных векторов, что позволяет свести к минимуму вышеперечисленные проблемы [37]. Для локализованных и местно-распространенных форм РМЖ такой способ доставки выглядит предпочтительным ввиду доступности

- genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
4. Всемирная организация здравоохранения. Рак (дата обращения 15.06.2021). Доступно по ссылке: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
 5. Treating Breast Cancer. (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html.
 6. Radiation for Breast Cancer (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html.
 7. Collins KK, Liu Y, Schootman M, et al. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126 (1): 167–76. DOI: 10.1007/s10549-010-1077-7.
 8. Chemotherapy Side Effects (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html.
 9. Evgin L, Vile RG. Parking CAR T Cells in Tumours: Oncolytic Viruses as Valets or Vandals? *Cancers (Basel).* 2021; 13 (5): 1106. DOI: 10.3390/cancers13051106.
 10. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
 11. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. П.1.5. 2021. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
 12. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open.* 2017; 5 (3): E734–E739. DOI: 10.9778/cmajo.20170030.
 13. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27 (6): 619–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
 14. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2019; 49: 44–48. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.11.021.
 15. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist.* 2018; 23 (5): 528–39. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
 16. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers.* 2017; 9 (5): 52. DOI: 10.3390/cancers9050052.
 17. Corrigan PA, Beaulieu C, Patel RB, Lowe DK. Talimogene Laherparepvec: An Oncolytic Virus Therapy for Melanoma. *Ann Pharmacother.* 2017; 51 (8): 675–81. DOI: 10.1177/1060028017702654.
 18. 12 Studies found for: oncolytic viruses. *Breast Cancer.* Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Breast+Cancer&term=oncolytic+viruses&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения: 10.09.2021).
 19. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy [published correction appears in *Cancer Immunol Res.* 2014; 2 (7): 699] *Cancer Immunol Res.* 2014; 2 (4): 295–300. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0015.
 20. O Bryan SM, Mathis JM. Oncolytic Virotherapy for Breast Cancer Treatment. *Curr Gene Ther.* 2018; 18 (4): 192–205. DOI: 10.2174/1566523218666180910163805.
 21. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (6): 841–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064.
 22. Nakashima H, Kaur B, Chiocca EA. Directing systemic oncolytic viral delivery to tumors via carrier cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21 (2–3): 119–26. DOI: 10.1016/j.cytogr.2010.02.004.
 23. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol.* 2012; 30 (7): 658–70. DOI: 10.1038/nbt.2287.
 24. Kretschmer M, Kadlubowska P, Hoffmann D, Schwalbe B, Auerswald H, Schreiber M. Zikavirus prME Envelope Pseudotyped Human Immunodeficiency Virus Type-1 as a Novel Tool for Glioblastoma-Directed Virotherapy. *Cancers.* 2020; 12 (4): 1000. DOI: 10.3390/cancers12041000.
 25. Melcher A, Parato K, Rooney CM, Bell JC. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. *Mol Ther.* 2011; 19 (6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65.
 26. Chaurasiya S, Fong Y. Viroimmunotherapy for breast cancer: promises, problems and future directions [published online ahead of print, 2020 Dec 2]. *Cancer Gene Ther.* 2020; DOI: 10.1038/s41417-020-00265-6.
 27. Bauerschmitz GJ, Ranki T, Kangasniemi L, Ribacka C, Eriksson M, Porten M, et al. Tissue-specific promoters active in CD44+CD24–/low breast cancer cells. *Cancer Res.* 2008; 68: 5533–9.
 28. Xu W, Yang Y, Hu Z, Head M, Mangold KA, Sullivan M, et al. LyP-1-modified oncolytic adenoviruses targeting transforming growth factor beta inhibit tumor growth and metastases and augment immune checkpoint inhibitor therapy in breast cancer mouse models. *Hum Gene Ther.* 2020; 31: 15–6.
 29. Menotti L, Cerretani A, Hengel H, Campadelli-Fiume G. Construction of a fully retargeted herpes simplex virus 1 recombinant capable of entering cells solely via human epidermal growth factor receptor 2. *J Virol.* 2008; 82: 10153–61.
 30. Shayestehpour M, Moghim S, Salimi V, et al. Targeting human breast cancer cells by an oncolytic adenovirus using microRNA-targeting strategy. *Virus Res.* 2017; 240: 207–14. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.08.016.
 31. Platonov ME, Borovjagin AV, Kaverina N, et al. KISS1 tumor suppressor restricts angiogenesis of breast cancer brain metastases and sensitizes them to oncolytic virotherapy in vitro. *Cancer Lett.* 2018; 417: 75–88. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.024.
 32. Mohamed Amin Z, Ani MAC, Tan SW, et al. Evaluation of a recombinant newcastle disease virus expressing human IL12 against human breast cancer. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50222-z>.
 33. Yan Y, Xu H, Wang J, et al. Inhibition of breast cancer cells by targeting E2F-1 gene and expressing IL15 oncolytic adenovirus Biosci Res. 2019; 39 (7). Available from: <https://doi.org/10.1042/BSR20190384>.
 34. Chon HJ, Lee WS, Yang H, Kong SJ, Lee NK, Moon ES, et al. Tumor microenvironment remodeling by intratumoral oncolytic vaccinia virus enhances the efficacy of immune-checkpoint blockade. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 1612–23.
 35. Liikanen I, Tähtinen S, Guse K, et al. Oncolytic Adenovirus Expressing Monoclonal Antibody Trastuzumab for Treatment of HER2-Positive Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15 (9): 2259–69. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0819.
 36. Gholami S, Marano A, Chen NG, Aguilar RJ, Frentzen A, Chen CH, et al. A novel vaccinia virus with dual oncolytic and anti-angiogenic therapeutic effects against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148: 489–99.
 37. Martini V, D'Avanzo F, Maggiora PM, Varughese FM, Sica A, Gennari A. Oncolytic virotherapy: new weapon for breast cancer treatment. *E Cancer Medicals Science.* 2020; 14: 1149. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1149.
 38. Iankov ID, Msaouel P, Allen C, et al. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (3): 745–54. DOI: 10.1007/s10549-009-0602-z.
 39. McGray AJR, Huang RY, Battaglia S, Eppolito C, Miliotto A, Stephenson KB, et al. Oncolytic Maraba virus armed with tumor antigen boosts vaccine priming and reveals diverse therapeutic response patterns when combined with checkpoint blockade in ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2019; 7: 189.
 40. Kwan A, Winder N, Muthana M. Oncolytic Virotherapy Treatment of Breast Cancer: Barriers and Recent Advances. *Viruses.* 2021; 13 (6): 1128. DOI: 10.3390/v13061128.
 41. Bourgeois-Daigneault MC, St-Germain LE, Roy DG, et al. Combination of Paclitaxel and MG1 oncolytic virus as a successful strategy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 83. DOI: 10.1186/s13058-016-0744-y.
 42. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167 (2): 485–93. DOI: 10.1007/s10549-017-4538-4.
 43. Wang S, Jhavar S, Bommareddy P, Thandoni A, Aspromonte S, Pepe R, et al. Combined radiation and oncolytic viral therapy

- agents cytotoxic and immunogenic antitumor effects against melanoma. *Int J Radiat Oncol.* 2018; 102: S153–S154. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.371.
44. O’Cathail SM, Pokrovska TD, Maughan TS, Fisher KD, Seymour LW, Hawkins MA. Combining Oncolytic Adenovirus with Radiation-A Paradigm for the Future of Radiosensitization. *Front Oncol.* 2017; 7: 153. DOI: 10.3389/fonc.2017.00153.
45. Chung V, Kos FJ, Hardwick N, et al. Evaluation of safety and efficacy of p53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21 (3): 363–72. DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2.
46. Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with talimogene laherparepvec in combination with pembrolizumab: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (3): 402–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6152.

References

- Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014; 5 (3): 283–98. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.283.
- Gosudarstvennoe kazennoe uchrezhdenie zdravooohraneniya Permskogo kraja «Permskij kraevoj centr po profilaktike i bor’be so SPID i infekcionnymi zabojevanijami». Vsemirnyj Den’ bor’by s RMZh (data obrashhenija 14.06.2021). Dostupno po slylke: aids-centr.perm.ru/Novosti-центра/Всемирный-День-борьбы-с-раком-молочной-железы234234234234234234234234. Russian.
- Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
- Vsemirnaja organizacija zdravooohraneniya. Rak (data obrashhenija 15.06.2021). Dostupno po slylke: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Russian.
- Treating Breast Cancer (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html.
- Radiation for Breast Cancer (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html.
- Collins KK, Liu Y, Schootman M, et al. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126 (1): 167–76. DOI: 10.1007/s10549-010-1077-7.
- Chemotherapy Side Effects (date views 15.06.2021). Available from: www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html.
- Evgin L, Vile RG. Parking CAR T Cells in Tumours: Oncolytic Viruses as Valets or Vandals? *Cancers (Basel).* 2021; 13 (5): 1106. DOI: 10.3390/cancers13051106.
- Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018; 5 (2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
- Klinicheskie rekomendacii. Rak molochnoj zhelezy. P.1.5. 2021. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Russian.
- Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open.* 2017; 5 (3): E734–E739. DOI: 10.9778/cmajo.20170030.
- Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27 (6): 619–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
- Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2019; 49: 44–48. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.11.021.
- Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist.* 2018; 23 (5): 528–39. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
- Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers.* 2017; 9 (5): 52. DOI: 10.3390/cancers9050052.
- Corrigan PA, Beaulieu C, Patel RB, Lowe DK. Talimogene Laherparepvec: An Oncolytic Virus Therapy for Melanoma. *Ann Pharmacother.* 2017; 51 (8): 675–81. DOI: 10.1177/1060028017702654.
- 12 Studies found for: oncolytic viruses. Breast Cancer. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Breast+Cancer&term=oncolytic+viruses&cntry=&state=&city=&dist= (data obrashhenija: 10.09.2021).
- Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy [published correction appears in *Cancer Immunol Res.* 2014; 2 (7): 699] *Cancer Immunol Res.* 2014; 2 (4): 295–300. DOI: 10.1158/2326-6066.CCR-14-0015.
- O Bryan SM, Mathis JM. Oncolytic Virotherapy for Breast Cancer Treatment. *Curr Gene Ther.* 2018; 18 (4): 192–205. DOI: 10.2174/1566523218666180910163805.
- Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (6): 841–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064.
- Nakashima H, Kaur B, Chiocca EA. Directing systemic oncolytic viral delivery to tumors via carrier cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21 (2–3): 119–26. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.02.004.
- Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol.* 2012; 30 (7): 658–70. DOI: 10.1038/nbt.2287.
- Kretschmer M, Kadlubowska P, Hoffmann D, Schwalbe B, Auerswald H, Schreiber M. Zikavirus prME Envelope Pseudotyped Human Immunodeficiency Virus Type-1 as a Novel Tool for Glioblastoma-Directed Virotherapy. *Cancers.* 2020; 12 (4): 1000. DOI: 10.3390/cancers12041000.
- Melcher A, Parato K, Rooney CM, Bell JC. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. *Mol Ther.* 2011; 19 (6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65.
- Chaurasiya S, Fong Y. Viroimmunotherapy for breast cancer: promises, problems and future directions [published online ahead of print, 2020 Dec 2] *Cancer Gene Ther.* 2020; DOI: 10.1038/s41417-020-00265-6.
- Bauerschmitz GJ, Ranki T, Kangasniemi L, Ribacka C, Eriksson M, Porten M, et al. Tissue-specific promoters active in CD44+CD24-/low breast cancer cells. *Cancer Res.* 2008; 68: 5533–9.
- Xu W, Yang Y, Hu Z, Head M, Mangold KA, Sullivan M, et al. LyP-1-modified oncolytic adenoviruses targeting transforming growth factor beta inhibit tumor growth and metastases and augment immune checkpoint inhibitor therapy in breast cancer mouse models. *Hum Gene Ther.* 2020; 31: 15–6.
- Menotti L, Cerretani A, Hengel H, Campadelli-Fiume G. Construction of a fully retargeted herpes simplex virus 1 recombinant capable of entering cells solely via human epidermal growth factor receptor 2. *J Virol.* 2008; 82: 10153–61.
- Shayestehpour M, Moghim S, Salimi V, et al. Targeting human breast cancer cells by an oncolytic adenovirus using microRNA-targeting strategy. *Virus Res.* 2017; 240: 207–14. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.08.016.
- Platonov ME, Borovjagin AV, Kaverina N, et al. KISS1 tumor suppressor restricts angiogenesis of breast cancer brain metastases and sensitizes them to oncolytic virotherapy in vitro. *Cancer Lett.* 2018; 417: 75–88. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.024.
- Mohamed Amin Z, Ani MAC, Tan SW, et al. Evaluation of a recombinant newcastle disease virus expressing human IL12 against human breast cancer. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 1–10. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-019-50222-z.
- Yan Y, Xu H, Wang J, et al. Inhibition of breast cancer cells by targeting E2F-1 gene and expressing IL15 oncolytic adenovirus Biosci Rep. 2019; 39 (7). Available from: https://doi.org/10.1042/BSR20190384.
- Chon HJ, Lee WS, Yang H, Kong SJ, Lee NK, Moon ES, et al. Tumor microenvironment remodeling by intratumoral oncolytic vaccinia virus enhances the efficacy of immune-checkpoint

- blockade. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 1612–23.
35. Liikanen I, Tähtinen S, Guse K, et al. Oncolytic Adenovirus Expressing Monoclonal Antibody Trastuzumab for Treatment of HER2-Positive Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15 (9): 2259–69. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0819.
 36. Gholami S, Marano A, Chen NG, Aguilar RJ, Frentzen A, Chen CH, et al. A novel vaccinia virus with dual oncolytic and anti-angiogenic therapeutic effects against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148: 489–99.
 37. Martini V, D'Avanzo F, Maggiora PM, Varughese FM, Sica A, Gennari A. Oncolytic virotherapy: new weapon for breast cancer treatment. *E Cancer Medicals Science.* 2020; 14: 1149. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1149.
 38. Iankov ID, Msaouel P, Allen C, et al. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (3): 745–54. DOI: 10.1007/s10549-009-0602-z.
 39. McGray AJR, Huang RY, Battaglia S, Eppolito C, Miliotto A, Stephenson KB, et al. Oncolytic Maraba virus armed with tumor antigen boosts vaccine priming and reveals diverse therapeutic response patterns when combined with checkpoint blockade in ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2019; 7: 189.
 40. Kwan A, Winder N, Muthana M. Oncolytic Virotherapy Treatment of Breast Cancer: Barriers and Recent Advances. *Viruses.* 2021; 13 (6): 1128. DOI: 10.3390/v13061128.
 41. Bourgeois-Daigneault MC, St-Germain LE, Roy DG, et al. Combination of Paclitaxel and MG1 oncolytic virus as a successful strategy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 83. DOI: 10.1186/s13058-016-0744-y.
 42. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF, et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167 (2): 485–93. DOI: 10.1007/s10549-017-4538-4.
 43. Wang S, Jhavar S, Bommareddy P, Thandoni A, Aspromonte S, Pepe R, et al. Combined radiation and oncolytic viral therapy augments cytotoxic and immunogenic antitumor effects against melanoma. *Int J Radiat Oncol.* 2018; 102: S153–S154. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.371.
 44. O'Cathail SM, Pokrovska TD, Maughan TS, Fisher KD, Seymour LW, Hawkins MA. Combining Oncolytic Adenovirus with Radiation-A Paradigm for the Future of Radiosensitization. *Front Oncol.* 2017; 7: 153. DOI: 10.3389/fonc.2017.00153.
 45. Chung V, Kos FJ, Hardwick N, et al. Evaluation of safety and efficacy of p53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21 (3): 363–72. DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2.
 46. Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with talimogene laherparepvec in combination with pembrolizumab: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (3): 402–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6152.