

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-62

**ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ОНКОЛИТИЧЕСКОГО ВИРУСА VV-GMCSF-LACT
И ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ АКТ ПЕРИФОЗИНА
НА КЛЕТКИ ГЛИОМЫ И МИКРОГЛИИ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* ***

**EVALUATION OF THE COMBINED EFFECT OF THE ONCOLYTIC VIRUS VV-GMCSF-LACT
AND THE AKT KINASE INHIBITOR PERIFOSINE
ON HUMAN GLIOMA AND MICROGLIAL CELLS *IN VITRO***

А. А. Бывакина^{1,2}, Н. С. Васильева¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

²Новосибирский государственный университет

A.A. Byvakina^{1,2}, N. S. Vasileva¹

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

²Novosibirsk State University

✉ mytriliangalaxy@gmail.com

Аннотация

VV-GMCSF-Lact обладает высокой цитотоксической активностью и противоопухолевой эффективностью в отношении клеток immortalized линий и персонализированных культур глиом человека на различных *in vitro* и *in vivo* моделях. Использование онколитических вирусов в комбинации с другими противоопухолевыми агентами является перспективным терапевтическим подходом, поскольку позволяет преодолеть устойчивость опухолевых клеток к лечению.

Abstract

VV-GMCSF-Lact has high cytotoxic activity and antitumor efficacy against immortalized and personalized human glioma cell cultures in various *in vitro* and *in vivo* models. The use of oncolytic viruses in combination with other antitumor agents is a promising therapeutic approach, as it allows overcoming the resistance of tumor cells to treatment.

Виротерапия — одно из наиболее активно развивающихся направлений в лечении глиом, однако существуют механизмы, способные обеспечивать устойчивость опухолевых клеток к действию онколитических вирусов. Мы показали, что чувствительность клеток глиом человека к действию онколитического вируса VV-GMCSF-Lact обратно зависит от уровня активированной киназы Akt, которая участвует в процессах ингибирования апоптоза и, соответственно, может являться мишенью при таргетной терапии глиальных опухолей. Поскольку онкотоксический белок лактаптин, продуцируемый VV-GMCSF-Lact, индуцирует апоптотическую гибель опухолевых клеток по митохондриальному пути, использование ингибитора киназы Akt перифозина в комбинации с VV-GMCF-Lact может быть весьма перспективным для лечения глиом.

Таким образом, цель данной работы — исследование совместного действия VV-GMCSF-Lact и перифозина в отношении клеток immortalized линий (U87 MG, U343 MG) глиом и клеток HMC3 микроглии человека.

Согласно полученным ранее данным, клетки U87 MG (CD50 = 0,1 БОЕ/клетку) более устойчивы к действию VV-GMCSF-Lact по сравнению с клетками U343 MG (CD50 = 0,06 БОЕ/клетку). При этом мы показали, что клетки HMC3 микроглии человека также чувствительны к действию вируса VV-GMCSF-Lact (CD50 = 0,41 БОЕ/клетку), но демонстрируют большую устойчивость к онколитическому вирусу, чем клетки глиом.

При оценке жизнеспособности клеток глиом человека под действием VV-GMCF-Lact и перифозина показано, что ингибитор киназы Akt усиливает цитотоксический эффект онколитического вируса вне зависимости от чувствительности клеток исследуемых культур к действию препаратов. При этом совместное действие VV-GMCSF-Lact и малых концентраций перифозина в отношении клеток U343 MG, напротив, характеризуется антагонистическим эффектом, что, вероятно, связано с особенностями клеточной линии. Усиление цитотоксической активности VV-GMCSF-Lact в отношении клеток HMC3 микроглии человека при добавлении перифозина было показано лишь при низкой концентрации вируса.

Для исследования апоптотических процессов в клетках глиом человека под действием перифозина и VV-GMCSF-Lact использовали метод проточной цитометрии при окрашивании Аннексином V и йодидом про-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-14-00390).

© А. А. Бывакина, Н. С. Васильева, 2025

пидия. Согласно данным цитометрического анализа использование комбинации препаратов в отношении клеток U343 MG приводит к увеличению количества клеток глиомы, находящихся на ранних стадиях апоптоза. При применении комбинации перифозина и VV-GMCSF-Lact на клетках U87 MG число мертвых клеток увеличивается по сравнению с обработкой клеток только перифозином или только вирусом.

Таким образом, использование ингибитора киназы Akt в комбинации с VV-GMCF-Lact является перспективным терапевтическим подходом в отношении глиом человека, поскольку комбинация препаратов усиливает апоптотическую гибель опухолевых клеток под действием вируса, что позволяет уменьшить дозу VV-GMCSF-Lact и, как следствие, минимизировать возможные токсические эффекты виротерапии, что важно при лечении внутричерепных опухолей.