

DOI: 10.56871/RBR.2024.55.41.008

УДК 577.2+578.7+615.28+616-006.6+612.67+57.017.67+612.017.12

РАЦИОНАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ И АНАЛОГОВ РАПАМИЦИНА В ТЕРАПИИ РАКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

© Илья Андреевич Баранов¹, Дмитрий Павлович Гладин², Надежда Сергеевна Козлова¹¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2**Контактная информация:** Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7110> SPIN: 8149-9885**Для цитирования:** Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Рациональное сочетание онколитических вирусов и аналогов рапамицина в терапии рака (литературный обзор) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 65–77. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.55.41.008>

Поступила: 12.01.2024

Одобрена: 09.02.2024

Принята к печати: 04.03.2024

Резюме. Злокачественные новообразования являются в настоящее время одной из главных причин смертности в большинстве стран мира, в связи с чем крайне остро стоит вопрос разработки новых лекарственных средств для лечения рака. Среди возможных перспективных направлений борьбы с ним обращает на себя внимание использование препаратов, содержащих онколитические вирусы, и препаратов на основе рапамицина. Онколитические вирусы, преимущественно поражающие раковые клетки, оказывают прямой цитолитический эффект, разрушая злокачественную опухоль, а также стимулируют противоопухолевый иммунитет организма. Рапамицин представляет собой мощный ингибитор сигнального пути mTOR — mechanistic (ранее mammalian) target of rapamycin. Доказано, что рапамицин и его аналоги могут эффективно применяться для лечения и профилактики рака, а также влиять на процессы старения. В то время как каждая группа препаратов в отдельности имеет определенные недостатки, существует возможность их нивелирования при совместном применении, которое в ряде исследований показало хороший терапевтический результат. Синергидное действие онколитических вирусов и рапамицина связано, прежде всего, со способностью последнего стимулировать репликацию вируса в пораженных им клетках, проявляя в непораженных свой собственный цитостатический эффект. Стимулирование репликации может происходить через активацию Akt или через подавление mTORC1-зависимой продукции интерферона I типа. Также каталитические ингибиторы mTORC1 и mTORC2 усиливают репликацию вируса простого герпеса в раковых клетках по оси eIF4E/4EBP. Механизмы действия онколитических вирусов, рапамицина и их комбинации на злокачественные клетки рассмотрены в данном литературном обзоре.

Ключевые слова: mTOR, рапамицин, рапалоги, онколитические вирусы, канцерогенез, рак, старение, противоопухолевый иммунитет, T-VEC, вирус миксомы

RATIONAL COMBINATION OF ONCOLYTIC VIRUSES AND RAPAMYCIN ANALOGUES IN CANCER THERAPY (LITERATURE REVIEW)

© Ilya A. Baranov¹, Dmitry P. Gladin², Nadezhda S. Kozlova¹¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevskiy ave., 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100**Contact information:** Dmitry P. Gladin — PhD, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7110> SPIN: 8149-9885**For citation:** Baranov IA, Gladin DP, Kozlova NS. Rational combination of oncolytic viruses and rapamycin analogues in cancer therapy (literature review). Russian Biomedical Research. 2024;9(1):65-77. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.55.41.008>

Received: 12.01.2024

Revised: 09.02.2024

Accepted: 04.03.2024

Abstract. Malignant neoplasms are currently one of the main causes of death in most countries of the world, and therefore the issue of developing new drugs for the treatment of cancer is extremely acute. Among the possible promising ways to combat it, the use of drugs containing oncolytic viruses and drugs based on rapamycin attracts attention. Oncolytic viruses (viruses that mainly affect cancer cells) have a direct cytolytic effect, destroying a malignant tumor, and also stimulate the antitumor immunity of the body. Rapamycin is a potent inhibitor of the mTOR-mechanical (formerly mammalian) target of rapamycin signaling pathway. It has been proven that rapamycin and its analogues can be effectively used for the treatment and prevention of cancer, as well as affect the aging process. While each group of drugs individually has certain disadvantages, there is a possibility of leveling them when used together, which in a number of studies has shown a good therapeutic result. The synergistic effect of oncolytic viruses and rapamycin is primarily due to the ability of the latter to stimulate the replication of the virus in the affected cells, showing its own cytostatic effect in the unaffected ones. Replication stimulation can occur through Akt activation or through suppression of mTORC1-dependent interferon type I production. Also, the catalytic inhibitors mTORC1 and mTORC2 enhance the replication of the herpes simplex virus in cancer cells along the eIF4E/4EBP axis. The mechanisms of action of oncolytic viruses, rapamycin and their combinations on malignant cells are considered in this literature review.

Keywords: mTOR, rapamycin, rapalogs, oncolytic viruses, carcinogenesis, cancer, aging, antitumor immunity, T-VEC, myxoma virus

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия научно-технический прогресс, в том числе и в области медицины, шагнул далеко вперед. Это позволило значительно улучшить качество жизни людей в большинстве стран, а также увеличить ее продолжительность. Однако данные достижения оказались диалектически связаны с новыми трудностями. В частности, человечество столкнулось со старением населения, и, соответственно, так называемыми болезнями цивилизации. Самой грозной патологией среди них, несомненно, являются злокачественные новообразования, уступающие по смертности лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. По мнению академика АМН СССР И.В. Давыдовского, «каждый умрет от рака, но не каждый до него доживет», что подразумевает, по сути, неизбежность развития онкологии при значительном увеличении продолжительности жизни при отсутствии других заболеваний. Несомненно, что число онкологических пациентов в ближайшие годы будет неуклонно расти, и, следовательно, поиск новых способов их лечения в настоящее время актуален как никогда.

Хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия хорошо зарекомендовали себя и стали «золотым стандартом» лечения онкологических новообразований. В то же время далеко не всегда даже комбинированная терапия проходит успешно, особенно на поздних стадиях онкологии. Кроме того, для нее существует ряд противопоказаний, часто встречающихся у лиц пожилого возраста, а последствия такого лечения бывают очень тяжелыми и сами могут привести к летальному исходу. К перспективным альтернативным направлениям терапии злокачественных новообразований в настоящее время можно отнести виротерапию с применением онколитических вирусов, а также терапию с использованием рапамицина и

его аналогов. Механизмы действия онколитических вирусов, рапамицина и их комбинации на злокачественные клетки и анализ возможности их применения как отдельно, так и в комбинации проводится в данном литературном обзоре.

РАПАМИЦИН

Рапамицин является продуктом жизнедеятельности бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus*, которые были обнаружены в 1964 году на острове Пасхи (Рапа-Нуи) канадской экспедицией под руководством Сюрена Сегала [1, 37].

Другое распространенное название рапамицина — сиролимус. По своей структуре он является макролипидом, который в настоящее время получают с использованием технологии биосинтеза. В ходе испытаний выяснилось, что рапамицин обладает уникальными иммуносупрессивными, противогрибковыми и противоопухолевыми свойствами, которые быстро нашли широкое применение в клинической практике, однако дальнейшие исследования показали, что причина данных эффектов гораздо фундаментальнее, чем казалось на первый взгляд [1, 37].

mTOR И ЕГО ФУНКЦИИ

В 1994 году был обнаружен белок, являющийся непосредственной мишенью действия рапамицина, — Mechanistic (ранее mammalian) target of rapamycin (сокращенно — mTOR). Белок mTOR представляет собой серин / треониновую протеинкиназу семейства PI3K-киназ, которая образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов: mTORC1 и mTORC2. Эти ферменты фосфорилируют другие белки, формируя тем самым внутриклеточную сигнальную сеть mTOR [1, 34].



Установлено, что mTORC1 играет центральную роль в контроле баланса между анаболизмом и катаболизмом в ответ на условия окружающей среды. Так, он активируется при получении клеткой достаточного количества энергии, аминокислот, кислорода, под действием факторов роста (в том числе стероидных гормонов). Стресс и повреждение ДНК, напротив, подавляют активность mTORC1 [1, 37, 42]. Сам mTORC1, в свою очередь, стимулирует трансляцию мРНК, способствует синтезу липидов и нуклеотидов, сдвигает метаболизм глюкозы от окислительного фосфорилирования к гликолизу, а также подавляет сборку протеосом, биогенез лизосом и аутофагию. Таким образом, mTORC1 регулирует связь между питанием и ростом клетки [1, 37, 42].

mTORC2, в свою очередь, активируется также под действием факторов роста (в том числе инсулина) и стимулирует перестройку цитоскелета, миграцию клеток, ионный транспорт, регулирует метаболизм глюкозы и подавляет апоптоз. Таким образом, он отвечает за выживание клеток и пролиферацию тканей [1, 37, 42].

ГИПЕРАКТИВАЦИЯ ПУТИ mTOR, СТАРЕНИЕ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Итак, очевидно, что mTOR регулирует процессы жизнедеятельности клетки и всего организма на глубочайшем уровне. Примечательно, что данный сигнальный путь свойственен практически всем эукариотам. В ходе экспериментов было установлено, что ингибирование пути mTOR рапамицином приводит к заметному увеличению продолжительности жизни всех модельных организмов и культур человеческих клеток. Аналогичным эффектом обладает также ограничение количества питания без недоедания, что навело исследователей на мысль о взаимосвязи данных явлений [4, 7, 37]. Считается, что в дикой природе, где животные сталкиваются с постоянной необходимостью поиска пищи и периодами голодания, активность mTOR имеет волнообразный характер, в то время как современные люди и лабораторные животные лишены данного стресса, в результате чего в их организмах наблюдается стабильная гиперактивация mTOR [6, 7, 42]. Было показано, например, что кратковременная гиперактивация mTORC1 приводит к гипертрофии мышц за счет роста клеток, однако дальнейшая гиперфункция данного регулятора метаболизма приводит к атрофии мышц и быстрой смерти, предположительно из-за подавления аутофагии и, следовательно, нарушения процессов ремоделирования мышечной ткани. Это является одним из возможных объяснений влияния гиперфункции mTOR на процессы старения организма [7, 42].

Другая теория — «квазипрограммированное старение». Она гласит, что старение есть не отключившаяся вовремя программа роста. Так, mTOR, как было сказано выше, отвечает в том числе за рост клетки, однако, выполнив свою программу, он продолжает свое действие, что приводит к так называемой клеточной гиперфункции. Такая усиленная работа,

как правило, губительна для клетки, а на уровне организма проявляется как старение [1, 11].

Показано, что гиперактивированный mTOR через ряд промежуточных звеньев приводит к таким явлениям, как чрезмерная стимуляция биосинтеза белка в клетке, подавление аутофагии и сборки протеосом, что может приводить к окислительному и протеотоксическому стрессу, и, как следствие, к клеточному старению. Это, в свою очередь, ведет к болезни Альцгеймера, атрофии мышц, язвам и гастриту, анемии, заболеваниям суставов и выпадению волос, старческой гиперпигментации кожи. Велика роль гиперактивации mTOR в патогенезе сахарного диабета 2-го типа, ожирения, атеросклероза и т.д. [1, 3, 7, 38, 42].

Очевидно, что если гиперфункция mTOR приводит к столь большому количеству ассоциированных со старением заболеваний, она ведет и к самому старению организма. Кроме того, установлено, что в организмах пожилых людей активность mTOR действительно выше, чем в организмах молодых, что подтверждает выдвинутое предположение [1, 7].

Помимо прочего, гиперактивация mTOR может стимулировать канцерогенез, на чем необходимо остановиться более подробно.

Установлено, что mTORC1 активирует фермент S6K (рибосомальная протеинкиназа), который в свою очередь фосфорилирует и активирует несколько субстратов, способствующих трансляции мРНК, включая eIF4B (положительный регулятор связывания 5' сар комплекса). Также S6K повышает эффективность трансляции сплайсированных мРНК (EJK) за счет ее взаимодействия со SKAR (компонентом экзон-переходных комплексов) [27]. Кроме того, S6K подавляет действие белка запрограммированной клеточной смерти (PDCD4 — ингибитора eIF4B) [14]. В довершение, сам mTORC1 ингибирует действие комплекса 4EBP (белка, связывающего эукариотический фактор инициации трансляции eIF4E) [19]. Все вышеперечисленное индуцирует синтез белка в клетке. Кроме того, установлено, что помимо повышения общего уровня трансляции, mTORC1 особенно сильно стимулирует трансляцию мРНК, богатых пиримидиновыми азотистыми основаниями, которые кодируют трансляционные и рибосомальные белки, а также гены метаболизма [41].

Избыточное накопление белка в клетке приводит к ухудшению его укладки, а также повышает риск возникновения различных патологических его модификаций (карбонилирование, гликирование и гликоксидация, сшивание белков с жирами, с ДНК и между собой). Все это приводит к так называемому протеотоксическому стрессу и нарушению нормальной работы клетки [1, 7].

Кроме того, усиленная трансляция требует дополнительных затрат энергии. Стремясь восполнить ее недостаток, митохондрии быстро выходят из строя и выделяют в цитоплазму клетки свободные радикалы (активные формы кислорода и азота). Свободные радикалы повышают токсичность ионов железа и меди, возникает окислительный стресс, приводящий к повреждению ДНК, белков и мембран [1, 7].

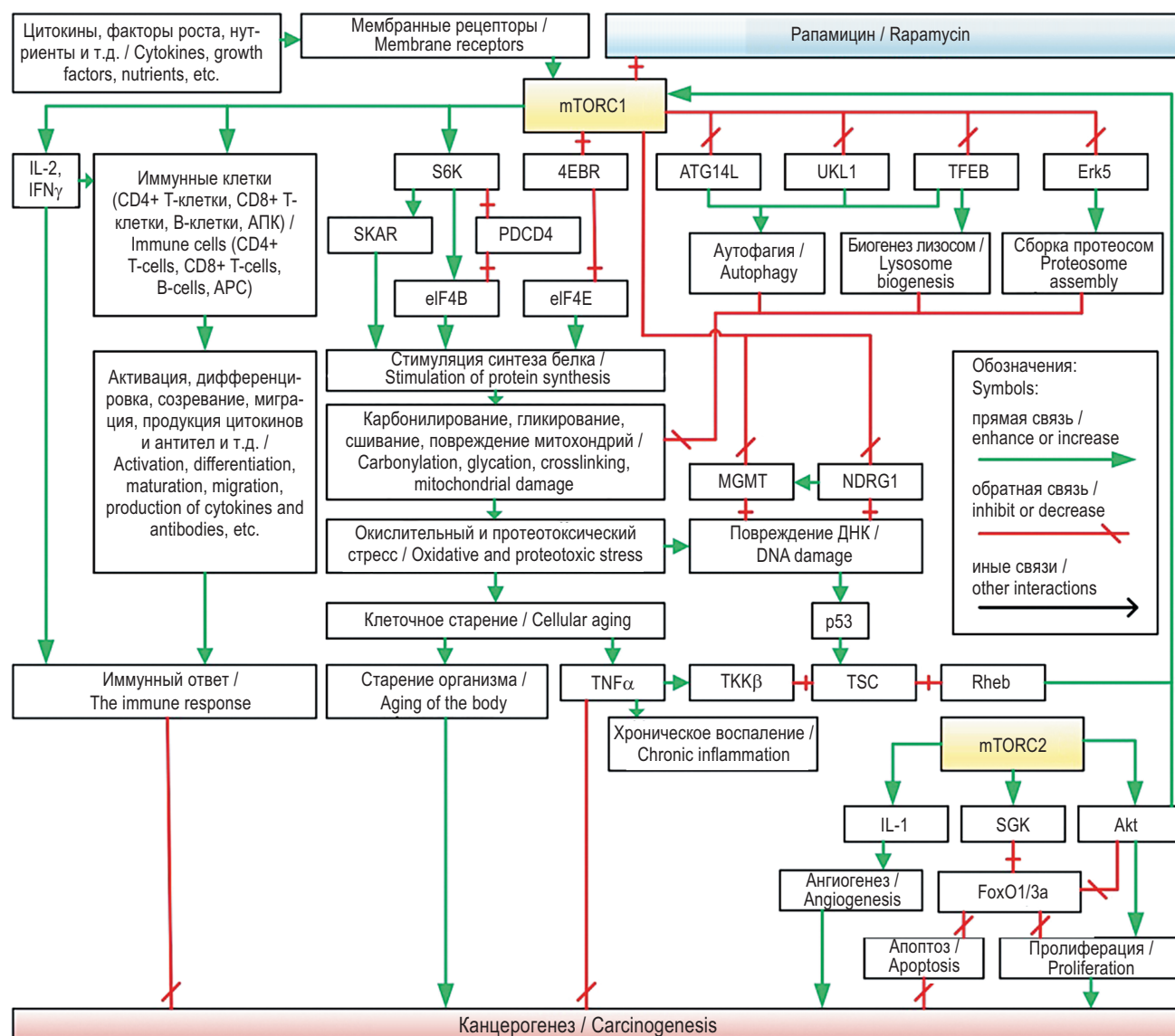


Рис. 1. Связь сигнального пути mTOR с процессом канцерогенеза (составлено Барановым И.А.). IL-2 — интерлейкин-2; IFN γ — интерферон гамма; АПК — антигенпредставляющие клетки; S6K — рибосомальная S6-киназа; 4EBP — белок, связывающий фактор инициации трансляции эукариот 4E; SKAR — компонент экзон-переходных комплексов; PDCD4 — белок программируемой клеточной гибели 4; eIF4B — фактор инициации трансляции эукариот 4B; eIF4E — фактор инициации трансляции эукариот 4E; ATG14L — связанный с аутофагией комплекс 14; ULK1 — unc-51-подобная киназа, активирующая аутофагию 1; TFEB — фактор транскрипции EB; ERK5 — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом 5; MGMT — O6-алкилгуаниновая ДНК-алкилтрансфераза; NDRG1 — N-мус, регулируемый ниже по течению 1; p53 — связанный с трансформацией белок 53; TNF α — фактор некроза опухоли альфа; TSC — комплекс туберозного склероза; Rheb — гомолог Ras, обогащенный в мозге; IL-1 — интерлейкин-1; SGK — киназа, регулируемая сывороткой/глюкокортикоидами; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; FoxO1/3a — раздвоенный блок O1/3a

Fig. 1. The connection of the mTOR signaling pathway with the process of carcinogenesis (compiled by Baranov I.A.). IL-2 — interleukin-2; IFN γ — interferon gamma; APC — antigen-presenting cells; S6K — ribosomal S6 Kinase; 4EBP — eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein; SKAR — a component of exon-junction complexes; PDCD4 — programmed cell death protein 4; eIF4B — eukaryotic translation initiation factor 4B; eIF4E — eukaryotic translation initiation factor 4E; ATG14L — autophagy related 14; ULK1 — unc-51 like autophagy activating kinase 1; TFEB — Transcription factor EB; ERK5 — extracellular signal-regulated kinase 5; MGMT — O6-alkylguanine DNA alkyltransferase; NDRG1 — N-myc downstream regulated 1; p53 — transformation-related protein 53; TNF α — tumor necrosis factor alpha; TSC — tuberous sclerosis complex; Rheb — Ras homolog enriched in brain; IL-1 — interleukin-1; SGK — serum/glucocorticoid regulated kinase; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; FoxO1/3a — forkhead box protein O1/3a

В норме поврежденные молекулы и органоиды должны уничтожаться при помощи протеосом и аутофагии. Однако mTORC1 блокирует эти процессы. Он подавляет действие таких важных активаторов аутофагии, как ULK1 (киназа) и комплекс ATG14L [24], подавляет действие фактора транскрипции лизосомальных гидролаз и мембранных белков (TFEB) [29], а также снижает активность комплекса Erk5, что приводит к уменьшению количества белков-шаперонов, обеспечивающих фолдинг белка, и нарушает сборку протеосом [35]. Это только усугубляет протеотоксический и окислительный стрессы, которые, в свою очередь, приводят к повреждению молекул ДНК и, следовательно, к злокачественному перерождению клеток. Подавление метилтрансферазы MGMT и регуляторного белка NDRG1 также способствует накоплению ошибок в геноме [13].

Кроме того, канцерогенезу способствует гиперактивированный комплекс mTORC2. Он активирует SGK (киназу) — ингибитор субстрата FoxO1/3a, что предотвращает апоптоз клетки [16]. Вместе с этим mTORC2 активирует Akt (ключевой эффектор сигнализации инсулина), который дополнительно подавляет субстрат FoxO1/3a, а также стимулирует пролиферацию [36]. Кроме того, mTORC2 способствует секреции интерлейкина-1 (IL-1), который активирует ангиогенез в растущей опухоли [25].

TNF α (фактор некроза опухоли α) способен вызывать быстрый геморрагический некроз ряда опухолей. Однако он же может в большом количестве выделяться стареющими клетками и активировать mTORC1 через ингибирование TSC (комплекс туберозного склероза — главный ингибитор mTORC1), образуя порочный круг. Это приводит к хрониче-

скому воспалению в организме пожилых людей, что само по себе может вызывать некоторые заболевания [1, 5, 37].

Интересно, что мутации, связанные с недостатком TSC, приводят к развитию полисистемного опухолевого заболевания — туберозного склероза [2]. Необходимо также упомянуть о роли широко известного теперь белка p53, который активирует TSC и тем самым подавляет опухолевый рост [21].

Кроме того, в настоящее время считается, что mTOR является центральным регулятором иммунных реакций. В частности, mTOR, по-видимому, функционирует как центральный узел в сигнальном каскаде, который направляет интеграцию различных факторов внешней среды в иммунную микросреду [33, 37].

Так, распознавание антигенов Т-клеточным рецептором, цитокины, факторы роста, нутриенты и коstimуляция приводят к активации mTOR в CD4⁺ Т-клетках через мембранные рецепторы, что, в свою очередь, ведет к их активации, дифференцировке, пролиферации, а также к приобретению периферической толерантности. Аналогичные процессы в CD8⁺ Т-клетках ведут также к их активации, дифференцировке, миграции и формированию памяти [33, 37].

Некоторые другие факторы внеклеточной сигнализации также при посредничестве mTOR вызывают активацию, созревание, распространение антигенпрезентирующих клеток, продукцию ими цитокинов и молекул коstimуляции [33, 37].

В В-лимфоцитах это приводит к их активации, созреванию, дифференцировке, продукции ими антител и выживанию [33, 37].

Кроме того, mTORC1 стимулирует синтез Т-клетками интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли- γ (TNF γ), также играющих важную роль в регуляции иммунного ответа [28].

Таблица 1

Ингибиторы mTOR, одобренные Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) для лечения рака человека (США) [32]

Table 1

mTOR inhibitors approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of human cancer (USA) [32]

Препарат (торговое название) / Drug (trade name)	Показания / Indications	Дата утверждения / Approval date
Сиролимус (Папамун) / Sirolimus (Rapamune)	Лимфангиолейомиоматоз / Lymphangiomyomatosis	Август 2000 г. / August 2000
Темсиролиму (Торизел) / Temsirolimus (Torisel)	Почечно-клеточный рак / Renal cell carcinoma	Май 2007 г. / May 2007
Эверолимус (Афинитор) / Everolimus (Afinitor)	- Почечно-клеточный рак / Renal cell carcinoma. - Прогрессирующий рак молочной железы HR+ / Advanced HR+ breast cancer. - Прогрессирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта или легких / Progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin, of gastrointestinal or lung origin. - Ангиомиолипома почки / Angiomyolipoma of the kidney. - Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы, ассоциированная с комплексом туберозного склероза (TSC) / Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC)	Март 2009 г., август 2012 г., февраль 2016 г. / March 2009 August 2012, February 2016

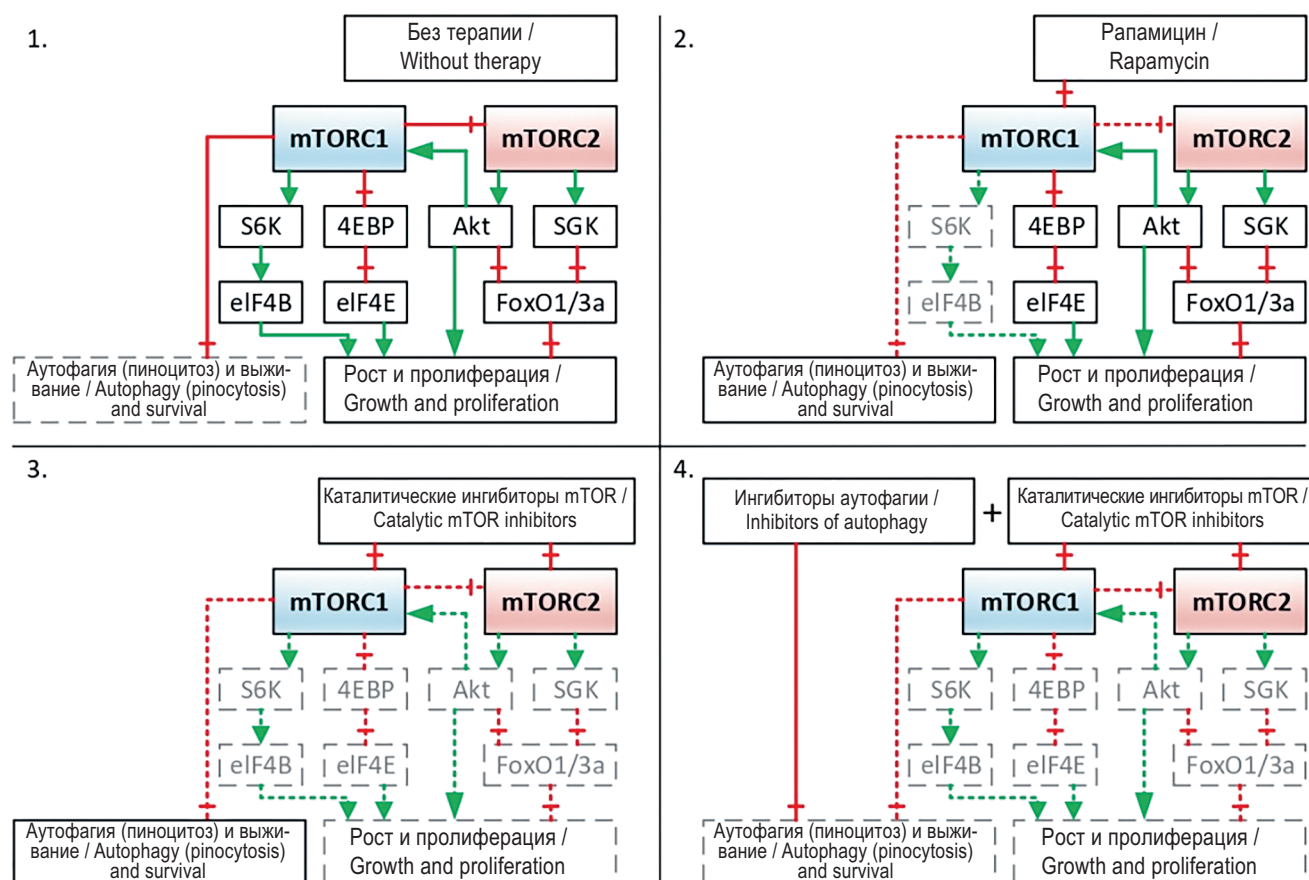


Рис. 2. Различное влияние на раковые клетки рапамицина, каталитических ингибиторов mTOR и их сочетания с ингибиторами аутофагии. S6K — рибосомальная S6-киназа; 4EBP — белок, связывающий фактор инициации трансляции эукариот 4E; eIF4B — фактор инициации трансляции эукариот 4B; eIF4E — фактор инициации трансляции эукариот 4E; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; SGK — киназа, регулируемая сывороткой/глюкокортикоидами; FoxO1/3a — раздвоенный блок O1/3a

Fig. 2. Different effects of rapamycin, mTOR catalytic inhibitors and their combination with autophagy inhibitors on cancer cells. S6K — Ribosomal S6 Kinase; 4EBP — Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein; eIF4B — eukaryotic translation initiation factor 4B; eIF4E — eukaryotic translation initiation factor 4E; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; SGK — serum/glucocorticoid regulated kinase; FoxO1/3a — forkhead box O1/3a

Именно это позволило использовать рапамицин в качестве иммуносупрессора. Все вышеперечисленные взаимосвязи наглядно представлены в виде обобщающей схемы (рис. 1).

ИНГИБИТОРЫ mTOR В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Таким образом, очевидно, что mTOR оказывает двойное действие на процесс канцерогенеза, с одной стороны активируя, а с другой — подавляя его. Именно это вызвало трудности при разработке противоопухолевой терапии на основе рапамицина. В первую очередь, это касается подбора адекватных доз препарата. Как было сказано выше, mTOR является одним из важнейших регуляторов иммунного ответа. Рапамицин, используемый как иммуносупрессант при трансплантации органов, подавляет также и противоопухолевый иммунитет и может стимулировать канцерогенез [31, 33]. Ин-

тересно, что подавлять противоопухолевый иммунитет может также дисбаланс собственной микробиоты человека [8].

Однако это не мешает применять рапамицин и его аналоги в терапии злокачественных новообразований за счет тщательного подбора эффективных доз, исходя из соотношения вреда и пользы для пациента в каждом конкретном случае, что, в свою очередь, становится возможным благодаря дозозависимому эффекту рапамицина. Во-первых, разные дозы рапамицина необходимы для подавления mTOR в разных клеточных линиях; во-вторых, разные дозы рапамицина подавляют фосфорилирование разных субстратов mTOR; и в-третьих, существует разная чувствительность двух комплексов (mTORC1 и mTORC2) к рапамицину [31]. Интересно, что загадочные свойства дозировки рапамицина могут быть объяснены в значительной степени конкуренцией между рапамицином и фосфатидной кислотой за mTOR. Рапамицин и фосфатидная кислота оказывают противоположное действие на

mTOR, в результате чего рапамицин дестабилизирует, а фосфатидная кислота стабилизирует оба комплекса mTOR [31].

В ходе разработки противоопухолевой терапии препараты на основе рапамицина претерпели значительную эволюцию [32]. Рапамицин и его аналоги (рапалоги) являются ингибиторами mTOR первого поколения, которые избирательно подавляют активность mTORC1 путем связывания с FKBP-12 и образования тройного комплекса с mTOR. Рапамицин является аллостерическим ингибитором mTOR, он подавляет некоторые функции mTORC1, такие как фосфорилирование протеинкиназы S6K1. Клиническое применение рапамицина ограничено из-за его плохой растворимости в воде и недостаточной стабильности, для преодоления этого недостатка фармацевтическими компаниями были разработаны аналоги рапамицина с улучшенными фармакокинетическими свойствами [32, 37].

Рапалоги отличаются по своим химическим свойствам с точки зрения растворимости и метаболизма. Например, темсиrolimus, пролекарство рапамицина, и ридафолоримус растворимы в воде и могут вводиться внутривенно, тогда как рапамицин и эверолимус обладают низкой растворимостью, и поэтому пригодны только для перорального приема. Рапалоги проходили клинические испытания при различных злокачественных новообразованиях и уже были одобрены FDA для лечения определенных типов рака [32, 37].

Однако в ряде случаев ингибиторы mTOR первого поколения показали недостаточную эффективность и проявили более цитостатическое, нежели цитотоксическое действие [32, 37]. Этому нашелся ряд объяснений. Во-первых, рапалоги блокируют в большей степени mTORC1 и практически не бло-

кируют mTORC2. Во-вторых, хотя рапамицин ингибирует S6K, он не полностью ингибирует фосфорилирование 4EBP, что делает его неэффективным в блокировании кэп-зависимой трансляции в большинстве типов клеток. Кроме того, подавление mTORC1 активирует аутофагию, но также активирует и биогенез лизосом и микропиноцитоз, что может способствовать выживанию раковых клеток в плохо васкуляризованной, бедной питательными веществами опухолевой ткани (например, при опухоли поджелудочной железы), что представлено на рисунке 2 (2) [32, 37].

Вторым поколением ингибиторов mTOR является ряд АТФ-конкурентных ингибиторов (TORKIs), представляющих собой низкомолекулярные аналоги АТФ, которые конкурируют с АТФ за занятие активного сайта киназы mTOR и блокируют как mTORC1, так и mTORC2. Их также называют каталитическими ингибиторами. Крупномасштабные их испытания еще не проведены, и для лечения рака они не одобрены. Кроме того, остается проблема избыточной активации аутофагии и пиноцитоза (3). Перспективным в этом свете видится комбинированное применение каталитических ингибиторов mTOR и ингибиторов аутофагии (4) (рис. 2) [32, 37]. Кроме того, разработаны ингибиторы mTOR третьего поколения, которые представляют собой конъюгированные рапамицин и каталитические ингибиторы mTOR. Новые соединения называются Rapalink. Они проявляют большую эффективность и стабильность за счет двух точек приложения, также находятся на стадии испытаний [32].

Кроме того, необходимо отметить, что ингибиторы mTOR особенно эффективны в опухолях, характеризующихся мутациями в гене *mTOR* (OMIM 601231), сопровождающимися повышенной его экспрессией. Выявление данных мутаций требует генетического исследования [17].

Еще одним перспективным направлением является профилактика рака при помощи рапалогов. Как уже было сказано выше, рак — это возрастное заболевание, и, образно говоря, замедляя старение, рапамицин может отсрочить и развитие рака. Таким образом, смерть может наступить и от иных причин, например от сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 3). Отмечается, что рапамицин в данном случае более эффективен на ранних стадиях развития заболевания (на этапе предрака) [10]. Предложено профилактическое лечение рапамицином для бывших курильщиков [18]. Многие пациенты по всему миру уже принимают рапалоги off-label, однако рапамицин все же, судя по всему, никогда не станет «таблеткой от старости», ведь невозможно предугадать все побочные эффекты от выключения столь важного звена регуляции метаболизма, как mTOR [1, 10, 11].

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ

Другим, не менее перспективным направлением в борьбе с раком, являются онколитические вирусы, которые преимущественно поражают клетки злокачественной опухоли, но относительно пренебрегают нормальными клетками [23].

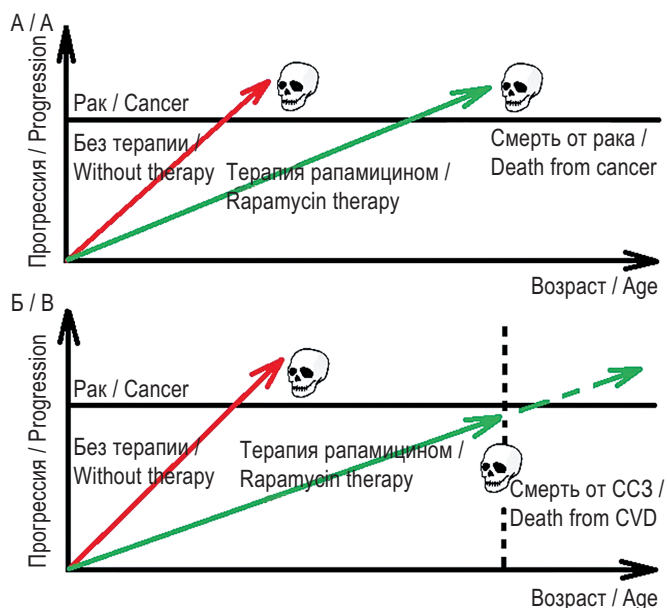


Рис. 3. Гипотетическая схема профилактической терапии рапамицином. CC3 — сердечно-сосудистые заболевания)

Fig. 3. Hypothetical scheme of preventive therapy with rapamycin. CVD — cardiovascular diseases

Впервые идея использовать вирусы для борьбы с раком родилась в начале прошлого века, однако активные исследования начались лишь в 1960-х годах и продолжают по сей день [23].

Считается, что противоопухолевый эффект вирусов реализуется через два основных механизма [30]:

- 1) прямое цитотоксическое действие вируса;
- 2) стимуляция противоопухолевого иммунитета организма.

В настоящее время в качестве онколитических предлагаются и применяются большое количество различных вирусов [23], в том числе:

- ДНК-вирусы: аденовирус, вирус коровьей оспы, вирус герпеса, парвовирус H1;
- РНК-вирусы: реовирус, вирус Коксаки, сенекавирус (вирус долины Сенека), полиовирус, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла, вирус везикулярного стоматита и т.д.

Отдельные из них являются более или менее перспективными для клинического применения. В целом можно выдвинуть ряд требований к онколитическим вирусам [22, 30]:

- 1) выраженный онкотропизм вирусов;
- 2) широкий спектр клеток-мишеней;
- 3) быстрое распространение вируса в опухоли;
- 4) эффективное достижение вирусом метастатических очагов;
- 5) стабильность генома;
- 6) достаточный объем генома для встраивания транс-генов;

7) высокая иммуногенность;

8) доступность противовирусных препаратов на случай неблагоприятного течения и т.д.

За счет чего проявляется повышенная тропность ряда вирусов к опухолевым клеткам? Этому также есть ряд объяснений.

1) В опухолевых клетках может быть нарушена система противовирусной защиты. Например, протеинкиназа R (PKR) является критическим фактором, который помогает в устранении внутриклеточных вирусных инфекций. PKR может отсутствовать в некоторых раковых клетках, что способствует повышенной репликации в них вируса [40].

2) Вирусы могут использовать способность раковых клеток к иммунному уклонению. Так, в раковых клетках могут быть подавлены ключевые сигнальные пути, что нарушает распознавание вирусных частиц toll-подобными рецепторами (TLR). Также в опухолевых клетках подавлены проапоптотические механизмы [23].

3) Кроме того, опухолевые клетки могут экспрессировать на своей поверхности избыточное количество рецепторов, через которые вирусы могут проникать в нее. Например, вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1) использует медиатор проникновения вируса герпеса (HVEM) и некоторые нектины для проникновения в клетки. Эти поверхностные рецепторы сверхэкспрессируются на некоторых раковых клетках, включая клетки меланомы [44].

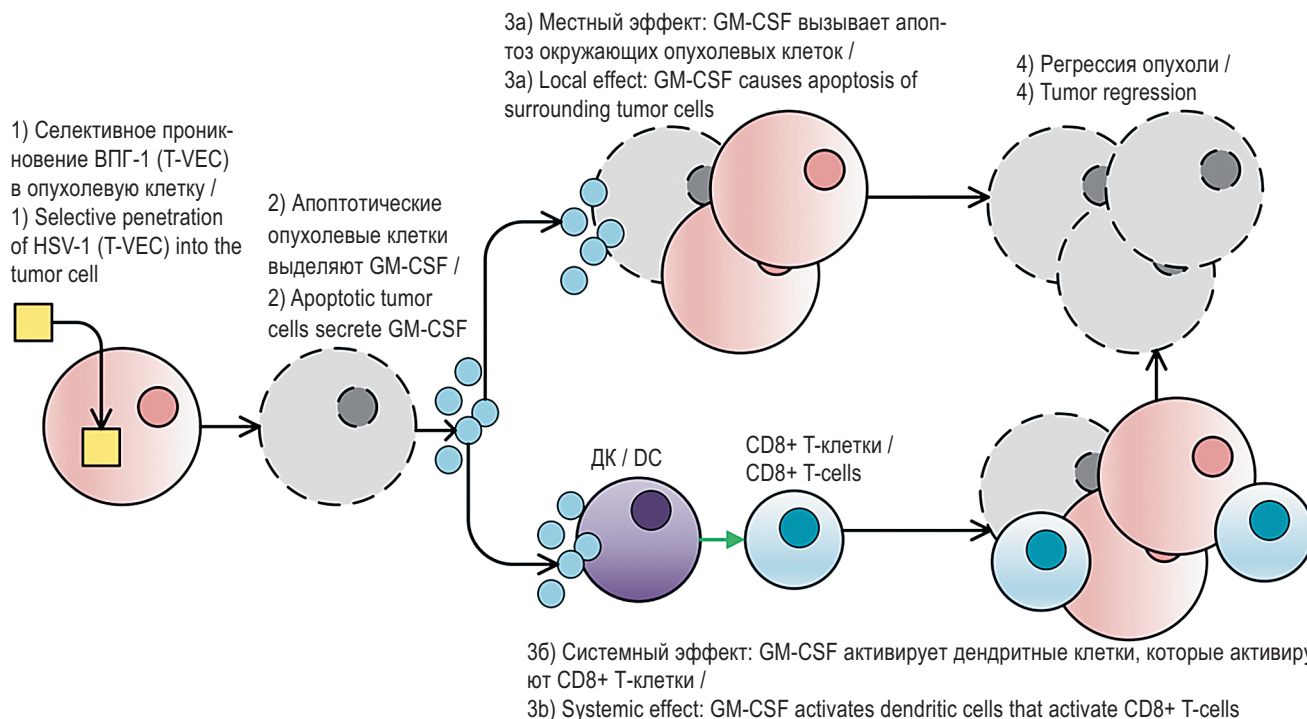


Рис. 4. Механизм действия препарата T-VEC. ВПГ-1 — вирус простого герпеса 1; T-VEC — талимоген лахерпарепвек; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ДК — дендритные клетки

Fig. 4. Mechanism of action of T-VEC. HSV-1 — herpes simplex virus 1; T-VEC — talimogene laherparepvec; GM-CSF — granulocyte-macrophage colony stimulating factor; DC — dendritic cells

Исследование показало, что дикий штамм вируса миксомы несет ген *M-T5*, кодирующий одноименный белок, который активирует Akt (киназу), что в свою очередь подавляет апоптоз и стимулирует пролиферацию клетки, способствуя репликации вируса. В организме человека был найден близкий аналог *M-T5* — белок PIKE-A, также активирующий Akt [26, 39, 42]. Известно, что в ряде злокачественных опухолей PIKE-A, и, следовательно, Akt, имеют повышенную активность. Искусственно были получены штаммы вируса миксомы, лишенные гена *M-T5*. Такие штаммы имеют повышенный онкотропизм и практически не поражают здоровые клетки. В то же время существуют опухоли с низкой активностью Akt, в отношении которых данные штаммы являются малоэффективными [29, 39, 43].

Выяснилось, что mTORC1 и Akt находятся в сложных антагонистических взаимоотношениях, опосредованных через ряд промежуточных звеньев. Таким образом, рапамицин, подавляя mTORC1, по принципу отрицательной обратной связи стимулирует активность Akt [12]. Это объясняет факт повышения эффективности терапии вирусом миксомы в сочетании с рапамицином и также согласуется с тем упомянутым выше фактом, что монотерапия рапамицином оказывает цитостатический эффект на опухоли. Так, рапамицин и вирус миксомы являются весьма перспективным синергидным сочетанием. Рапамицин стимулирует репликацию вируса в пораженных им клетках, а в непораженных проявляет свой обычный эффект, тормозя клеточный рост [26, 39]. Данная взаимосвязь наглядно представлена в виде схемы (рис. 5).

Позже эта комбинация была также применена к вирусу осповакцины, ВПГ, вирусу герпетического стоматита и аденовирусу [46].

Кроме того, рапамицин может стимулировать репликацию онколитических вирусов, нарушая mTORC1-зависимую продукцию интерферона (ИФН) I типа, обладающего противовирусными свойствами [9]. В то же время не следует забывать, что ИФН I типа имеет и противоопухолевый эффект, что делает крайне важным подбор рациональных дозировок препаратов. Показано также, что каталитические ингибиторы mTORC1 и mTORC2 (но не рапамицин) усиливают репликацию ВПГ в раковых клетках по оси eIF4E/4EBP [45].

Необходимо отметить, что комбинации онколитических вирусов с рапамицином уже были опробованы и хорошо зарекомендовали себя в ряде исследований как *in vitro* (на культурах опухолевых клеток человека) [26, 28], так и *in vivo* (на лабораторных мышах) [26].

Однако необходимо помнить об иммуносупрессивной функции рапамицина. Неадекватные его дозы могут не только нивелировать противоопухолевый иммунитет, усиленный онколитическими вирусами, но и сделать макроорганизм уязвимым для самих вирусов [1]. Кроме того, показан ряд путей, через которые может быть реализовано противовирусное действие рапамицина. Среди них активация натуральных киллеров, стимуляция выработки интерферона-α и т.д. [34]. Это необходимо учитывать при комбинировании рапамицина с онколитическими вирусами и не допускать вступления их в антагонистические отношения друг с другом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как онколитические вирусы, так и рапамицин были открыты более полувека назад, однако клиническое их применение на данный момент является ограниченным. Это связано с рядом их побочных эффектов, трудностью дозирования препаратов, потребностью в особых дизайнах клинических исследований и т.д. В то же время возможность преодоления недостатков и повышения эффективности лечения может заключаться в сочетанном применении препаратов этих двух групп. Такие комбинированные схемы уже были опробованы и хорошо зарекомендовали себя в ряде исследований. Механизм синергидного эффекта комбинированной терапии связан, прежде всего, со способностью рапамицина повышать тропизм ряда онколитических вирусов к опухолевым клеткам и стимулировать их репликацию, нарушая mTORC1-зависимую продукцию ИФН I типа. Кроме этого, каталитические ингибиторы mTORC1 и mTORC2 усиливают репликацию вируса простого герпеса в раковых клетках по оси eIF4E/4EBP. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подбор конкретных сочетаний и эффективных дозировок препаратов на основе рапамицина или других ингибиторов mTOR и онколитических вирусов, что, возможно, поможет человечеству сделать еще один шаг в направлении окончательной победы над раком.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mTOR, процессов старения и пато-

- генеза COVID-19 (обзор литературы). Российские биомедицинские исследования. 2023; 8(2): 64–77.
2. Баранов И.А., Мелиева З.Ю., Мелиева Ф.Ю. Патологическая анатомия туберозного склероза. Интернаука. 2022; 38-1(261): 15–20.
 3. Бородин А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А., Никольский Н.Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? Acta Naturae (русскоязычная версия). 2018; 1(36).
 4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
 5. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108.
 6. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2007.
 7. Москалев А.А. 120 лет жизни — только начало. Как победить старение? 2-е издание. М.: Эксмо; 2018.
 8. Селезнева А.А., Козлова Н.С. Микробиота и рак: союзники или враги? Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2022; 17(2): 774–81.
 9. Alain T., Lun X., Martineau Y. et al. Vesicular stomatitis virus oncolysis is potentiated by impairing mTORC1-dependent type I IFN production. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(4): 1576–81. DOI: 10.1073/pnas.0912344107. Epub 2010 Jan 4.
 10. Blagosklonny M.V. Cancer prevention with rapamycin. Oncotarget. 2023; 14: 342–50. DOI: 10.18632/oncotarget.28410.
 11. Blagosklonny M.V. From causes of aging to death from COVID-19. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10004–21. DOI: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12.
 12. Chen X.G., Liu F., Song X.F. et al. Rapamycin regulates Akt and ERK phosphorylation through mTORC1 and mTORC2 signaling pathways. Mol Carcinog. 2010; 49(6): 603–10. DOI: 10.1002/mc.20628.
 13. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPPa-KO mice. Aging Cell. 2017; 16(1): 52–60. DOI: 10.1111/ace.12525. Epub 2016 Sep 13.
 14. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. Science. 2006; 314(5798): 467–71. DOI: 10.1126/science.1130276.
 15. Fukuhara H., Ino Y., Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. Cancer Sci. 2016; 107(10): 1373–9. DOI: 10.1111/cas.13027. Epub 2016 Sep 9.
 16. García-Martínez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). Biochem J. 2008; 416(3): 375–85. DOI: 10.1042/BJ20081668.
 17. Grabiner B.C., Nardi V., Birsoy K. et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. Cancer Discov. 2014; 4(5): 554–63. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0929. Epub 2014 Mar 14.
 18. Granville C.A., Warfel N., Tsurutani J. et al. Identification of a highly effective rapamycin schedule that markedly reduces the size, multiplicity, and phenotypic progression of tobacco carcinogen-induced murine lung tumors. Clin Cancer Res. 2007; 13(7): 2281–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2570.
 19. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. Cell. 2005; 123(4): 569–80. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.024.
 20. Homicsko K., Lukashev A., Iggo R.D. RAD001 (everolimus) improves the efficacy of replicating adenoviruses that target colon cancer. Cancer Res. 2005; 65(15): 6882–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0309.
 21. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. Cells. 2020; 9(10): 2278. DOI: 10.3390/cells9102278.
 22. Javanbakht M., Tahmasebzadeh S., Cegolon L. et al. Oncolytic viruses: A novel treatment strategy for breast cancer. Genes Dis. 2021; 10(2): 430–46. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.11.011.
 23. Kaufman H.L., Kohlhapp F.J., Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. Nat Rev Drug Discov. 2015; 14(9): 642–62. DOI: 10.1038/nrd4663. Erratum in: Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(9): 660.
 24. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nat Cell Biol. 2011; 13(2): 132–41. DOI: 10.1038/ncb2152. Epub 2011 Jan 23.
 25. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. mTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. Nat Cell Biol. 2015; 17(8): 1049–61. DOI: 10.1038/ncb3195. Epub 2015 Jul 6. Erratum in: Nat Cell Biol. 2021; 23(5): 564–5.
 26. Lun X.Q., Zhou H., Alain T. et al. Targeting human medulloblastoma: oncolytic virotherapy with myxoma virus is enhanced by rapamycin. Cancer Res. 2007; 67(18): 8818–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1214.
 27. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. Cell. 2008; 133(2): 303–13. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.031.
 28. Mafi S., Mansoori B., Taeb S. et al. mTOR-Mediated Regulation of Immune Responses in Cancer and Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2022; 12: 774103. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774103.
 29. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. mTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. Autophagy. 2012; 8(6): 903–14. DOI: 10.4161/auto.19653. Epub 2012 May 11.
 30. Melcher A., Parato K., Rooney C.M., Bell J.C. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. Mol Ther. 2011; 19(6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65. Epub 2011 Apr 19.
 31. Mukhopadhyay S., Frias M.A., Chatterjee A. et al. The Enigma of Rapamycin Dosage. Mol Cancer Ther. 2016; 15(3): 347–53. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0720. Epub 2016 Feb 25.
 32. Popova N.V., Jücker M. The Role of mTOR Signaling as a Therapeutic Target in Cancer. Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1743. DOI: 10.3390/ijms22041743.
 33. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2012; 30:

- 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
34. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
 35. Rousseau A., Bertolotti A. An evolutionarily conserved pathway controls proteasome homeostasis. *Nature.* 2016; 536(7615): 184–9. DOI: 10.1038/nature18943. Epub 2016 Jul 27.
 36. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science.* 2005; 307(5712): 1098–101. DOI: 10.1126/science.1106148.
 37. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 2017; 168(6): 960–76. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004. Erratum in: *Cell.* 2017; 169(2): 361–71.
 38. Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Frontiers in Molecular Biosciences.* 2018; 5(AUG.): 76. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076.
 39. Stanford M.M., Barrett J.W., Nazarian S.H. et al. Oncolytic virotherapy synergism with signaling inhibitors: Rapamycin increases myxoma virus tropism for human tumor cells. *J Virol.* 2007; 81(3): 1251–60. DOI: 10.1128/JVI.01408-06. Epub 2006 Nov 15.
 40. Strong J.E., Coffey M.C., Tang D. et al. The molecular basis of viral oncolysis: usurpation of the Ras signaling pathway by reovirus. *EMBO J.* 1998; 17(12): 3351–62. DOI: 10.1093/emboj/17.12.3351.
 41. Thoreen C.C., Chantranupong L., Keys H.R. et al. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature.* 2012; 485(7396): 109–13. DOI: 10.1038/nature11083.
 42. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018; 64(2): 127–34. DOI: 10.1159/000484629. Epub 2017 Dec 1.
 43. Werden S.J., Barrett J.W., Wang G. et al. M-T5, the ankyrin repeat, host range protein of myxoma virus, activates Akt and can be functionally replaced by cellular PIKE-A. *J Virol.* 2007; 81(5): 2340–8. DOI: 10.1128/JVI.01310-06. Epub 2006 Dec 6.
 44. Yu Z., Chan M.K., O-charoenrat P. et al. Enhanced nectin-1 expression and herpes oncolytic sensitivity in highly migratory and invasive carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(13): 4889–97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0309.
 45. Zakaria C., Sean P., Hoang H.D. et al. Active-site mTOR inhibitors augment HSV1-dICP0 infection in cancer cells via dysregulated eIF4E/4E-BP axis. *PLoS Pathog.* 2018; 14(8): e1007264. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007264.
 46. Zhu Z., McGray A.J.R., Jiang W. et al. Improving cancer immunotherapy by rationally combining oncolytic virus with modulators targeting key signaling pathways. *Mol Cancer.* 2022; 21(1): 196. DOI: 10.1186/s12943-022-01664-z.
 - genesis (literature review)]. *Rossiiskie biomedicinskie issledovaniya.* 2023; 8(2): 64–77. (in Russian).
 2. Baranov I.A., Melieva Z.Yu., Melieva F.Yu. Patologicheskaya anatomiya tuberoznogo skleroza. [Pathological anatomy of tuberous sclerosis]. *Internauka.* 2022; 38-1(261): 15–20. (in Russian).
 3. Borodkina A.V., Deryabin P.I., Gryukova A.A., Nikol'skij N.N. «Social'naya zhizn'» stareyushhix kletok: chto takoe SASP i zachem ego izuchat'? [«Social life» of senescent cells: what is SASP and why study it?] *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya).* 2018; 1(36). (in Russian).
 4. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. *Onkologiya.* [Oncology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2010. (in Russian).
 5. Dement'eva E.A., Gurina O.P. Immunologicheskie izmeneniya, soprovozhdayushchie razvitiye eksperimental'nogo neoplasticheskogo processa. [Immunological changes accompanying the development of the experimental neoplastic process]. *Pediatr.* 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108. (in Russian).
 6. Imyaninov E.N., Hanson K.P. *Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty.* [Molecular oncology: clinical aspects]. Sankt-Peterburg: Izdatel'skij dom SPbMAPO; 2007. (in Russian).
 7. Moskaev A.A. 120 let zhizni — tol'ko nachalo. Kak pobedit' starenie? [120 years of life is just the beginning. How to beat aging? 2nd edition]. 2-e izdanie. Moskva: E'ksmo Publ.; 2018. (in Russian).
 8. Selezneva A.A., Kozlova N.S. Mikrobiota i rak: soyuzniki ili vragi? [Microbiota and cancer: allies or enemies?]. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih resheniya.* 2022; 17(2): 774–81. (in Russian).
 9. Alain T., Lun X., Martineau Y. et al. Vesicular stomatitis virus oncolysis is potentiated by impairing mTORC1-dependent type I IFN production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(4): 1576–81. DOI: 10.1073/pnas.0912344107. Epub 2010 Jan 4.
 10. Blagosklonny M.V. Cancer prevention with rapamycin. *Oncotarget.* 2023; 14: 342–50. DOI: 10.18632/oncotarget.28410.
 11. Blagosklonny M.V. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(11): 10004–21. DOI: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12.
 12. Chen X.G., Liu F., Song X.F. et al. Rapamycin regulates Akt and ERK phosphorylation through mTORC1 and mTORC2 signaling pathways. *Mol Carcinog.* 2010; 49(6): 603–10. DOI: 10.1002/mc.20628.
 13. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPP4-KO mice. *Aging Cell.* 2017; 16(1): 52–60. DOI: 10.1111/ace.12525. Epub 2016 Sep 13.
 14. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science.* 2006; 314(5798): 467–71. DOI: 10.1126/science.1130276.
 15. Fukuhara H., Ino Y., Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* 2016; 107(10): 1373–9. DOI: 10.1111/cas.13027. Epub 2016 Sep 9.
 16. García-Martínez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum-

REFERENCES

1. Baranov I.A., Gladin D.P., Kozlova N.S. Vzaimosvyaz' giperaktivatsii signal'nogo puti mTOR, processov stareniya i patogeneza COVID-19 (obzor literatury). [Relationship of hyperactivation of the mTOR signaling pathway, aging processes and COVID-19 patho-

- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J.* 2008; 416(3): 375–85. DOI: 10.1042/BJ20081668.
17. Grabiner B.C., Nardi V., Birsoy K. et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. *Cancer Discov.* 2014; 4(5): 554–63. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0929. Epub 2014 Mar 14.
 18. Granville C.A., Warfel N., Tsurutani J. et al. Identification of a highly effective rapamycin schedule that markedly reduces the size, multiplicity, and phenotypic progression of tobacco carcinogen-induced murine lung tumors. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(7): 2281–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2570.
 19. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell.* 2005; 123(4): 569–80. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.024.
 20. Homicsko K., Lukashev A., Iggo R.D. RAD001 (everolimus) improves the efficacy of replicating adenoviruses that target colon cancer. *Cancer Res.* 2005; 65(15): 6882–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0309.
 21. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. *Cells.* 2020; 9(10): 2278. DOI: 10.3390/cells9102278.
 22. Javanbakht M., Tahmasebzadeh S., Cegolon L. et al. Oncolytic viruses: A novel treatment strategy for breast cancer. *Genes Dis.* 2021; 10(2): 430–46. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.11.011.
 23. Kaufman H.L., Kohlhaup F.J., Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14(9): 642–62. DOI: 10.1038/nrd4663. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(9): 660.
 24. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011; 13(2): 132–41. DOI: 10.1038/ncb2152. Epub 2011 Jan 23.
 25. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol.* 2015; 17(8): 1049–61. DOI: 10.1038/ncb3195. Epub 2015 Jul 6. Erratum in: *Nat Cell Biol.* 2021; 23(5): 564–5.
 26. Lun X.Q., Zhou H., Alain T. et al. Targeting human medulloblastoma: oncolytic virotherapy with myxoma virus is enhanced by rapamycin. *Cancer Res.* 2007; 67(18): 8818–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1214.
 27. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. *Cell.* 2008; 133(2): 303–13. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.031.
 28. Mafi S., Mansoori B., Taeb S. et al. mTOR-Mediated Regulation of Immune Responses in Cancer and Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2022; 12: 774103. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774103.
 29. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. *Autophagy.* 2012; 8(6): 903–14. DOI: 10.4161/auto.19653. Epub 2012 May 11.
 30. Melcher A., Parato K., Rooney C.M., Bell J.C. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. *Mol Ther.* 2011; 19(6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65. Epub 2011 Apr 19.
 31. Mukhopadhyay S., Frias M.A., Chatterjee A. et al. The Enigma of Rapamycin Dosage. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15(3): 347–53. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0720. Epub 2016 Feb 25.
 32. Popova N.V., Jücker M. The Role of mTOR Signaling as a Therapeutic Target in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1743. DOI: 10.3390/ijms22041743.
 33. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
 34. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
 35. Rousseau A., Bertolotti A. An evolutionarily conserved pathway controls proteasome homeostasis. *Nature.* 2016; 536(7615): 184–9. DOI: 10.1038/nature18943. Epub 2016 Jul 27.
 36. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science.* 2005; 307(5712): 1098–101. DOI: 10.1126/science.1106148.
 37. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 2017; 168(6): 960–76. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004. Erratum in: *Cell.* 2017; 169(2): 361–71.
 38. Sokolenko A.P., Imyaninov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Frontiers in Molecular Biosciences.* 2018; 5(AUG.): 76. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076.
 39. Stanford M.M., Barrett J.W., Nazarian S.H. et al. Oncolytic virotherapy synergism with signaling inhibitors: Rapamycin increases myxoma virus tropism for human tumor cells. *J Virol.* 2007; 81(3): 1251–60. DOI: 10.1128/JVI.01408-06. Epub 2006 Nov 15.
 40. Strong J.E., Coffey M.C., Tang D. et al. The molecular basis of viral oncolysis: usurpation of the Ras signaling pathway by reovirus. *EMBO J.* 1998; 17(12): 3351–62. DOI: 10.1093/emboj/17.12.3351.
 41. Thoreen C.C., Chantranupong L., Keys H.R. et al. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature.* 2012; 485(7396): 109–13. DOI: 10.1038/nature11083.
 42. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018; 64(2): 127–34. DOI: 10.1159/000484629. Epub 2017 Dec 1.
 43. Werden S.J., Barrett J.W., Wang G. et al. M-T5, the ankyrin repeat, host range protein of myxoma virus, activates Akt and can be functionally replaced by cellular PIKE-A. *J Virol.* 2007; 81(5): 2340–8. DOI: 10.1128/JVI.01310-06. Epub 2006 Dec 6.
 44. Yu Z., Chan M.K., O-charoenrat P. et al. Enhanced nectin-1 expression and herpes oncolytic sensitivity in highly migratory and invasive carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(13): 4889–97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0309.
 45. Zakaria C., Sean P., Hoang H.D. et al. Active-site mTOR inhibitors augment HSV1-dICP0 infection in cancer cells via dysregulated eIF4E/4E-BP axis. *PLoS Pathog.* 2018; 14(8): e1007264. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007264.
 46. Zhu Z., McGray A.J.R., Jiang W. et al. Improving cancer immunotherapy by rationally combining oncolytic virus with modulators targeting key signaling pathways. *Mol Cancer.* 2022; 21(1): 196. DOI: 10.1186/s12943-022-01664-z.