

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-2-19-30>

Скаффолд как способ доставки вирусных векторов

А.А. Лаевская, В.В. Косенчук, С.И. Якушов, П.С. Тимашев, И.В. Уласов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Илья Валентинович Уласов ulasov_i_v@staff.sechenov.ru

Для экспериментальной терапии опухолей разрабатываются и применяются многочисленные подходы. Среди них особое значение приобрело получение скаффолдов – трехмерных (3D) моделей, которые имитируют структуру тканей человека и животных в физиологическом и патологическом состояниях. Как правило, клетки, используемые для доставки вирусов, подвергаются частичной дифференцировке и преждевременному старению. Учитывая, что для обеспечения эффективного инфицирования различными вирусными векторами необходимо определенное состояние клеток, доставка вируса в клетку-мишень является основной функцией скаффолда. За последние годы разработаны подходы к получению скаффолдов на основе различных материалов, в числе которых матригель, полиалациновая кислота, полилактид-ко-гликолид, винил-стилбены и биоактивные полимеры. В нашем обзоре описаны потенциальные преимущества доставки вирусного вектора в ткани с помощью 3D-скаффолдов в целях получения противовоспалительного и регенеративного эффектов, а также достижения вирус-опосредованной экспрессии биологически активных веществ, препятствующих ангиогенезу и пролиферации малигнизированных клеток или, наоборот, стимулирующих заживление ран. 3D-материалы, такие как гидрогели и скаффолды, являются одними из наиболее перспективных инноваций в области биоматериалов. Вирусные векторы обеспечивают уникальную специфичность и эффективность доставки генов в клетки-мишени. Из всех вирусных агентов векторы на основе аденовирусов человека серотипов 2/5 получили наиболее широкое применение в онколитической виротерапии для доставки терапевтических генов. Однако широкому применению таких векторов в клинической практике препятствует иммуногенность белкового вирусного капсида. Эти ограничения могут быть преодолены посредством использования скаффолдов с вирусными векторами для безопасной и устойчивой доставки целевых генов в потенциальные мишени. Согласно данным литературы, использование скаффолдов значительно снижает иммунный ответ организма на чужеродный агент. Наш обзор будет интересен исследователям, работающим в области производства биоматериалов и заинтересованным в создании скаффолдов, одновременно обеспечивающих эффективную доставку генов в клетки-мишени и обладающих низкой иммуногенностью.

Ключевые слова: вирусный вектор, скаффолд, клетки

Для цитирования: Лаевская А.А., Косенчук В.В., Якушов С.И. и др. Скаффолд как способ доставки вирусных векторов. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(2):19–30. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-19-30.

Viral delivery using scaffolds

Anastasia A. Laevskaya, Valeriy V. Kosenchuk, Semyon I. Yakushov, Pyotr S. Timashev, Ilya V. Ulasov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Ilya Valentinovich Ulasov ulasov_i_v@staff.sechenov.ru

In experimental oncology there are multiple approaches have been developed to target tumor cells. Many of them are based on scaffolds, a 3D models that mimics the structure of tissue in normal and pathophysiological state. It is known that to deliver a viral load to target cells, cells-carriers undergo limited differentiation, and premature aging. Since viral agents require cells to be in specific proliferative state, the delivery of the virus to the target cell is the main goal of the functional framework such as scaffold. Over decade, multiple studies demonstrate the production of scaffolds using matrigel, polyalacenic acid, poly-lactide-co-glycolide, vinyl stilbens, or bioactive polymers. Our review will describe the potential benefits of delivering the viral vector using 3D scaffolds for virus-mediated expression of biologically active substances that prevent angiogenesis, neoplasm proliferation, or, conversely,

stimulate wound healing. 3D materials such as hydrogels and scaffolds are among the key innovations in the field of material chemistry. Moreover, viral vectors provide specific delivery of genes to target cells. However, the immunogenicity of a viral capsid consisting of viral proteins hinders the clinical use of such vectors widely. These limitations can be surmounted by using scaffolds. Therefore, our review might interest researchers working in the fields of chemistry, materials science and natural sciences, as well as in the field of bioengineering and medical technologies.

Key words: scaffold, viral vectors, cells

For citation: Laevskaya A.A., Kosenchuk V.V., Yakushov S.I. et al. Viral delivery using scaffolds. *Rossiyskiy bioterpvticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2021;20 (2):19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-19-30.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, злокачественные новообразования приводят к 9 млн смертей ежегодно и стоят на 2-м месте после сердечно-сосудистых заболеваний среди основных причин смерти [1]. При лечении рака применяют 3 классических метода: хирургическую резекцию, лучевую и лекарственную терапию. Тем не менее ни один из этих методов не является специфичным. Таргетная терапия помогает повысить эффективность лечения онкологических заболеваний, обеспечивая меньшее количество побочных эффектов.

Один из методов противоопухолевой таргетной терапии — онколитическая виротерапия. Она предполагает использование рекомбинантных или неизменных вирусных векторов для заражения и избирательного уничтожения раковых клеток, не затрагивая их окружение. После завершения жизненного цикла вируса в клетке происходит высвобождение вирионов, которое сопровождается лизисом клетки и активацией факторов врожденного и приобретенного иммунитета. Ключевым моментом онколитической виротерапии является доставка вируса непосредственно в опухоль и развитие в клетках цитотоксического и иммуностимулирующего эффектов. Доставка вектора может осуществляться несколькими методами: инъекция только вируса [2, 3], доставка вируса инфицированными стволовыми клетками [4–6] и конструирование скаффолдов. По сравнению с другими методами доставка, основанная на использовании биоматериалов, обеспечивает продолжительную экспрессию трансгенов, увеличенную продолжительность активности вектора, низкую иммуногенность, а также преимущества в преодолении внеклеточных барьеров [7]. В этом обзоре мы сфокусируемся на скаффолдах, выделим их преимущества и недостатки, определим модель идеального скаффолда и приведем примеры уже существующих.

Модель идеального скаффолда

Идеальный скаффолд должен отвечать таким требованиям онколитической виротерапии, как эффективная доставка вектора в клетки-мишени и низкая

иммуногенность в процессе доставки. Для того чтобы сбалансировать все основные характеристики скаффолда, необходимо определить биоматериал, вектор и способ заселения скаффолда вирусом: прямое прикреплeние вируса непосредственно к биоматериалу или заселение скаффолда инфицированными клетками. Существует 2 основных типа скаффолдов — из синтетических и из природных (органических) полимеров. Природные полимеры более физиологичны для организма человека, благодаря чему вызывают меньший воспалительный ответ [8], однако было показано, что некоторые из них инкапсулируются в соединительной ткани реципиента [9]. Кроме того, органические полимеры не образуют токсических соединений в процессе распада, поэтому более безопасны для болюсного введения [8, 10]. Но по сравнению с синтетическими полимерами органические более подвержены биodeградации в связи с возможностью ферментативного расщепления коллагеназами и гиалуронидазами хозяина. Поскольку для обеспечения эффективного онколизиса необходима долговременная доставка вируса в раковые клетки, скаффолды из органических полимеров не совсем подходят для этих целей. Тем не менее для снижения скорости биodeградации скаффолда применяется химическая модификация органических полимеров, что приводит к выраженной воспалительной реакции со стороны хозяина [11]. В свою очередь, синтетические полимеры обладают большим трансдукционным потенциалом, чем органические полимеры [12–15], особенно в присутствии коллагена и фибронектина, способных усиливать поверхностную иммобилизацию вируса на синтетических полимерах [16]. Следовательно, оба типа полимеров имеют определенные преимущества и недостатки, однако для доставки онколитических вирусов больше подходят синтетические скаффолды благодаря своим механическим свойствам и способности поддерживать высокий уровень трансдукции клеток.

Выбор метода прикрепления вируса к скаффолду также играет немаловажную роль для обеспечения эффективного заражения. Различают прямое прикрепление вируса к биоматериалу скаффолда и заселение

скаффолда заранее инфицированными клетками. Следует сразу отметить, что прикрепление вирусных частиц непосредственно к скаффолду обеспечивает более эффективную трансдукцию клеток, что связано с ограниченным жизненным циклом предварительно трансдуцированных клеток и цитотоксическим воздействием вируса. Таким образом, скаффолд с адгезированными на нем вирионами — наиболее оптимальный выбор для достижения целей онколитической терапии. Такой метод прикрепления имеет свои особенности. Существует 2 типа высвобождения частиц: непосредственно из структуры полимеров или на основе субстрат-опосредованного высвобождения. Первый подразумевает высвобождение вирионов при деградации полимерных структур. Для внедрения вируса в структуру полимеров наиболее подходящим является электроспиннинг [17]. Однако, поскольку для целей онколитической виротерапии больше подходят скаффолды с продолжительной биodeградацией, то предпочтительнее использовать субстрат-опосредованное высвобождение, при котором вектор доставляется на поверхности специфически обработанного скаффолда к клеткам [7].

Метод доставки всей конструкции в организм не менее важен. Применение перорально или в форме инъекции, в том числе в магистральные кровеносные сосуды, может приводить к системному воспалительному ответу. Что касается онколитической виротерапии, наиболее предпочтительный способ доставки скаффолда — имплантация в опухоль или около места локализации опухоли, что к тому же предотвращает диффузию вектора в нетаргетные ткани.

Исходя из всего вышесказанного, идеальная модель скаффолда теоретически должна представлять собой долгоживущую и высокоемкостительную конструкцию, состоящую из малоиммуногенных синтетических полимеров с иммобилизованным на поверхности вирусом, причем имплантировать эту конструкцию следует в место локализации опухоли. Такая модель могла бы обеспечить эффективную и стабильную трансдукцию раковых клеток с минимальной диффузией в здоровые ткани.

Методы культивирования вирусов на скаффолдах

Перед посевом клеток на скаффолд следует, во-первых, выбрать соответствующий материал скаффолда и, во-вторых, соответствующие клетки, в зависимости от терапевтической мишени. Стволовые клетки стали стандартом в тканевой инженерии и регенеративной медицине из-за простоты их культивирования, потенциала к дифференцировке, гибкой и активной миграции в месте внедрения [18, 19]. Наиболее простой метод прикрепления — это посев клеток на скаффолд определенной формы как на обычный суб-

страт. Причем нанесение гликопротеинов, например фибронектина, позволяет повысить адгезивность клеток к субстрату [20, 21].

Клеточная доставка вируса имеет определенные преимущества: вирусная нагрузка в месте доставки оказывается больше, чем при неклеточной доставке, в связи с пролонгированной репродукцией вирионов в ранее трансдуцированных клетках; также при данном типе доставки требуется примерно на 2 порядка меньше вирусных частиц [22, 23]. У такого типа доставки вируса на скаффолде в клетки есть и свои недостатки. Не аутологичные клетки могут вдобавок к внедрению скаффолда усилить воспалительный ответ в тканях реципиента, в основном за счет макрофагов и выделяемых ими провоспалительных цитокинов, в то время как использование аутологичных клеток является дорогостоящей процедурой [22, 24]. Значительный минус клеточной доставки вируса — отсутствие соответствующего данной клетке микроокружения, в результате чего их экспрессия может отличаться от ожидаемой [25]. Например, в исследовании S. Richardson и соавт. в трансдуцированных клетках, прикрепленных к скаффолду из поли-L-молочной кислоты, из 3 трансгенов экспрессия возросла только для коллагена II типа, при этом экспрессия коллагена I типа и агреккана практически не изменилась [26]. Стоит отметить, что трансдукция клеток до прикрепления к скаффолду — не единственный вариант. Также возможно изначально прикрепить вирус к скаффолду и впоследствии посеять на него интактные клетки. Таким образом, 2-й вариант предполагает сначала неклеточную доставку вируса.

Прикрепить вирионы к скаффолду можно различными способами. И оболочечные, и безоболочечные вирусы могут быть напрямую прикреплены к скаффолду. Самый простой путь — это заморозка с лиофилизацией вируса на поверхности скаффолда (определенной формы — диска, микросферы и т.д.). Уровень трансдукции клеток *in vitro* при таком методе достигал 80 %, а экспрессия трансгенов *in vivo* наблюдалась в месте внедрения конструкции у мышей в течение 28 дней, причем максимум экспрессии достигался на 7-й день. Тем не менее при таком подходе вирионы находятся только на поверхности скаффолда, поэтому диффузия их в окружающую среду является неизбежным побочным эффектом при длительном хранении [16, 27].

Безоболочечные вирусы обычно имеют отрицательный заряд, вследствие чего они могут быть нековалентно связаны с положительно заряженным скаффолдом, для этого эффективно используют покрытие поли-L-лизинном (PLL). Без PLL только 1 % клеток, посеянных на скаффолд, трансдуцируются оставшимися вирионами. На PLL-покрытом скаффолде (в исследованиях — на поликапролактоне (PCL)) уровень трансдукции достигал 81 % [12, 28, 29].

Большинство методов прикрепления к скаффолду требуют определенных условий: высокая температура, дегидратация, электрическое воздействие и др. Такие условия могут негативно влиять на вектор, поэтому следует быть осторожными в выборе нужного метода связывания вируса.

Еще один важный вопрос — как доставить скаффолд на место повреждения ткани. Ранее наиболее приемлемым вариантом считалась имплантация через хирургический доступ, однако были открыты материалы (термопластический уретан (PPF), сополимеры молочной и гликолевой кислот (PLGA), хитозан и др.), которые в определенной форме (наиболее оптимальная — микросферы) могут быть введены в виде инъекции [36, 37]. Локальное введение таких материалов безопаснее и эффективнее, поскольку посредством системного введения через внутривенную инъекцию лишь 10 % от первоначальной дозы достигает органа-мишени [38, 39]. Однако эти данные на сегодняшний момент подтверждены лишь для повреждений тканей сердечно-сосудистой системы, костей, хрящей и кожи, в то время как доставка скаффолдов в другие ткани и органы все еще требует изучения. Например, было показано, что нейральные стволовые клетки, интактные или с модифицированным геномом, тропны к повреждениям тканей и опухолям головного мозга [40, 41].

Таким образом, выбор метода доставки вируса на скаффолде зависит от типа мишени и имеющихся ресурсов. Наиболее оптимальна не клеточная доставка, так как трансдуцированные после внедрения скаффолда клетки более стабильны, чем предварительно трансдуцированные, и экспрессия их генов способна меняться в соответствующем микроокружении. Техника прикрепления вируса к скаффолду определяется целью лечения, особенностями биотехнологического производства, стоимостью конечного продукта и предположительными эффектами на пациента, в том числе побочными.

Виды скаффолдов, подходящих для доставки вирусов

Вирусная доставка посредством скаффолда используется для самых разных целей. Однако существуют критерии, определяющие свойства и структуру скаффолда: скорость разложения материала и способность поддерживать необходимый уровень экспрессии трансгена во времени.

Выбор материала в основном зависит от патологических процессов, происходящих в месте имплантации. В некоторых случаях продукты разложения могут влиять на формирование новой ткани, окружающей скаффолд [12]. При воспалительных процессах наилучшим выбором являются органические материалы, так как их ремоделирование под действи-

ем среды протекает без развития реакции на инородное тело. Однако скорость разложения таких материалов крайне высока, в то время как стойкие к разложению синтетические полимеры, деградация которых чаще опосредована гидролизом [15, 42, 43], могут вызывать отторжение и фиброз [13–15, 42, 44, 45]. В частных случаях материалы полностью определяют уровень иммобилизации вируса в скаффолде [16, 44].

Наноструктура органических материалов (например, коллагена) имеет вид, приближенный к физиологическому, что дает возможность клеткам, культивируемым на поверхности скаффолда, пролиферировать и накапливать тканеспецифичный матрикс внутри. Экспрессия вирусных векторов, иммобилизованных в такие скаффолды, наблюдается только в границах самого скаффолда [12, 29]. Напротив, использование синтетических материалов позволяет получать организованные компактные структуры, способствующие высвобождению и распространению вируса вокруг скаффолда. Такие структуры обычно имеют вид нитей или пористого вещества [16, 28, 44]. 3D-структура скаффолда также способна определять его свойства. Например, создание плоских скаффолдов позволяет с легкостью оценивать уровень иммобилизации и выживаемости вирусных векторов внутри [16, 22]. Чаще всего используются сферические неполные системы, однако такое решение накладывает ограничение на создание гетерогенных интерфейсов. Поэтому сферические скаффолды обычно представляют собой гомогенные системы из определенного материала [29], иногда также дополненные протекторами вирусов (например, сахарозой) для улучшения иммобилизации вирусных частиц [16]. Другие материалы (шелк, гидрогель, желатин) [46–49] и формы (цилиндрическая) [22] используются реже (рис. 2). Чтобы получить гетерогенный интерфейс, создают многокомпонентные скаффолды. Для каждой части отдельно проводят процедуры иммобилизации и культивирования клеток, после чего все компоненты соединяют. Их формы определяются нативными границами гетерогенных систем [12, 50].

Поскольку создание гетерогенных структур подразумевает дальнейшую их замену на нативные ткани посредством ремоделирования [12, 29], использование органических материалов обязательно; следовательно, важным отличием является способ сшивания компонентов. Прежде всего данная процедура необходима для создания целостной структуры с физиологическими гетерогенными переходами. Еще одна функция нанесения швов — продление срока разложения. Один из способов — химическое сшивание, которое придает устойчивость к ферментативному разложению [51, 52]. Однако такой способ может вызвать фиброзную инкапсуляцию, что особенно

3D-модель / 3D model	Форма / Form	Материал / Material	Наноструктура / Nanostructure
	Диск / Disc	Поликапролактон / Polycaprolactone	
	Полусфера / Hemisphere	Матрица из обработанного хряща / Matrix of treated cartilage	
	Цилиндрический скаффолд / Cylindric scaffold	Волокна поликапролактона / Polycaprolactone fibers	
	Пористая сфера / Sphere with pores	Полилактид-ко-гликолид / Polylactide-co-glycolide	

Рис. 2. Примеры существующих скаффолдов, используемых для доставки вирусов, с изображением примерной 3D-модели и наноструктуры, с указанием формы и используемого биоматериала. Представленные скаффолды не использовались в контексте онколитической виротерапии

Fig. 2. Examples of existed scaffolds used for virus delivery, based on 3D model, nanostructures depend on shape and source of biomaterial. The presented scaffolds have not been used for oncolytic virotherapy

недопустимо в условиях воспаления *in vivo*. Аналогичный метод, физическое сшивание посредством дегидрометрической обработки, сохраняет возможность ферментативного ремоделирования и не вызывает реакцию в ответ на инородное тело [12].

Культивируемые на поверхности скаффолда клетки, влияние которых на эффективность доставки опосредовано использованием определенных вирусных трансгенов, можно рассматривать в качестве модификации всей системы скаффолда. Мезенхимальные стволовые клетки человека используют для поддержания высоких концентраций определенных факторов роста или сигнальных молекул, контролирующих дифференцировку клеток [12, 22, 28, 44, 53]. Индукция дифференцировки клеток в присутствии иммобилизованных вирусных векторов на скаффолде позволила получить остеондральную структуру и использовать ее *in vivo* [12].

Как и в случае выбора материала, решение о выборе определенных вирусов принимается в соответствии с поставленной задачей, но можно охарактеризовать вирусы, используемые в сочетании с различными материалами и методами иммобилизации. Характеристики, которым должны соответствовать вирусы, — это способность поддерживать

определенный уровень экспрессии трансгена и специфичность трансдукции.

Чаще всего используемые вирусы — лентивирус и аденовирус — отвечают требованиям благодаря своим свойствам, позволяющим продуцировать генный материал внутри как делящихся, так и не делящихся клеток, и относительно невысокому уровню иммуногенности [12, 16, 28, 29, 44]. Эффективность трансдукции при иммобилизации вирусов в скаффолд невысока (от 20 до 85 %) [12, 16, 28, 29, 44], тем не менее использование лентивируса с синтетическими скаффолдами из PCL повышает эффективность в сравнении с использованием его с органическими материалами [22, 28, 44], тогда как аденовирус стабильно имеет высокую эффективность трансдукции и с органическими, и с синтетическими материалами [27]. Добавление покрытий из экстраклеточного матрикса (ECM), содержащих белки (коллаген, фибронектин), предназначенные для ассоциирования вирусных частиц, дает эффект только для аденовируса [16]. Даже с учетом этих данных в сравнении с болюсной инъекцией или доставкой голых плазмид [54] доставка вируса посредством скаффолд-систем показывает наилучшие результаты [55]. Также она позволяет использовать значительно более низкие концентрации

Биоматериалы и вирусные векторы для доставки транскгена в клетки-мишени
Biomaterials and viral vectors for transgene delivery into target cells

Материалы Materials	Вектор Vector	Биоматериал Biomaterial	Техника иммобилизации и способ доставки Immobilization technique and delivery mechanism	Результат Outcome	Источник литературы Reference
Синтетические Synthetic	Лентивирус Lentivirus	Волокна PLL-PCL (PCL-скаффолды, покрытые PLL) PCL yarns, covered with PLL (PCL woven scaffolds)	Нековалентное связывание вирусных частиц через взаимодействие между положительно заряженным PLL и отрицательно заряженным лентивирусом. МСК были посеяны на скаффолд Non-covalent association of viral particles through charge interaction between the positively charged PLL and negatively charged lentivirus. MSC were seeded on the scaffold	<i>In vitro</i> : 84,5 % МСК экспрессировали транскген в течение 36 дней <i>In vitro</i> : 84,5 % of MSC were expressing transgene. Transgene expression lasted for 36 days	[22]
	Лентивирус и аденовирус Lentivirus and adenovirus	3D-микропористый PLG-скаффолд или пористый межклеточный матриксом PLG-скаффолд. Сахароза в качестве криопротектора поддерживала активность вектора. Фибронектин увеличил трансдукцию аденовируса 3D microporous PLG scaffold or extracellular matrix-coated PLG scaffold. Sucrose as the cryoprotectant maintained the vector's activity. Fibronectin increased transduction of adenovirus	Поверхностная доставка. Вирус был нековалентно иммобилизован замораживанием и последующей лиофилизацией Surface delivery. The virus was non-covalently immobilized by freezing and subsequent lyophilization	<i>In vitro</i> : лиофилизированный на поверхности скаффолда вирус обеспечил эффективную и локализованную экспрессию транскгена. В течение 24 ч 80 % вируса было высвобождено. Эффективность трансдукции лентивируса была в 5 раз ниже трансдукции с аденовирусом. <i>In vivo</i> : скаффолды с иммобилизованным лентивирусом были имплантированы мышам подкожно. Транскген экспрессировался только в области имплантации. Экспрессия транскгена длилась 4 нед <i>In vitro</i> : surface-lyophilized lentivirus provided effective and localized transgene expression. Within 24 h 80 % of virus was released. The transduction efficiency achieved with lentivirus was approximately fivefold less than that obtained with adenovirus. <i>In vivo</i> : scaffolds with immobilized lentivirus were implanted into mice subcutaneously. Transgene expression was localized to the implantation site. Transgene expression persisted for 4 weeks	[16]
		PLLA PLLA	Трансдукция в клетки перед прикреплением на скаффолд Transduction in cells before attachment to the scaffold	Продукция коллагена II типа возросла, зафиксировано небольшое изменение экспрессии коллагена I типа и агрегана Production of type II collagen was increased, but there was a little change of the expression type I collagen and aggrecan	[26]
	Аденовирус Adenovirus	Gelfoam (желатиновая губка) Gelfoam (gelatin sponge)	Поверхностная доставка. Вирус был нековалентно иммобилизован лиофилизацией Surface delivery. The virus was non-covalently immobilized by lyophilization	Ткань кости, в которую был доставлен транскген с помощью скаффолда, регенерировала и покрыла на 80 % больше дефектов по сравнению с доставкой без использования скаффолда The regenerated bone covered greater than 80 % of defects in by lyophilized adenovirus vector in compare delivery without scaffold	[27]

Продолжение таблицы
Continuation of table

Материалы Materials	Вектор Vector	Биоматериал Biomaterial	Техника иммобилизации и способ доставки Immobilization technique and delivery mechanism	Результат Outcome	Источник литературы Reference
Синтетические Synthetic	Аденоассоциированные вирусы Adeno-associated viruses	ELP и PCL ELP and PCL	Электроспиннинг: раствор одного или нескольких полимеров помещается в электрическое поле с заданной температурой, вирусные частицы помещаются в раствор перед электроспиннингом Electrospinning: solution of one or more polymers is exposed to a strong electric field at a defined temperature, virions are included in the solution of polymers before electrospinning	Доля клеток, экспрессирующих трансен, равна 80 % The rate of transduced cells at these scaffolds is about 80 %	[17]
	Ретровирус Retrovirus	Коллагеновые скаффолды с PLL-покрытием. Фибробласты были посеяны на скаффолд Collagen scaffolds with PLL cover. Fibroblast were seeded on the scaffold	Нековалентная иммобилизация вируса через ионные взаимодействия зарядов между PLL и отрицательно заряженным ретровирусом Non-covalent virus immobilization through charge interaction between the positively charged PLL and negatively charged retrovirus	<i>In vitro</i> : 20 % фибробластов экспрессировали трансен после отделения от скаффолда спустя 14 дней. Высокие уровни экспрессии трансгена положительно коррелировали с высокой плотностью PLL-покрытия на скаффолде <i>In vitro</i> : transgene expression was detected in 20 % of fibroblasts recovered from collagen scaffolds after 14 days culture in media, demonstrating sustained and integrated transgene expression from the retroviral vector. High levels of transgene expression correlated with high PLL densities on the scaffold	[29]
Натуральные Natural	Лентивирус Lentivirus	Скаффолд из хрящевого матрикса (с покрытием коллагена) с PLL-покрытием PLL coat cartilage-derived matrix scaffold (collagen-rich)	Поверхностная доставка. Вирус был нековалентно иммобилизован замораживанием и последующей лиофилизацией Surface delivery. The virus was non-covalently immobilized by freezing and subsequent lyophilization	Экспрессия трансгена длилась 56 дней. Скаффолд-опосредованная лентивирусная доставка обеспечила высокоэффективную сайт-специфичную транскрипцию. Эффективность транскрипции составила 57 ± 5 % в МСК (ниже, чем эффективность лентивирусной транскрипции на синтетических PCL-скаффолдах (75–85 %)) Transgene expression was observed until day 56. Scaffold-mediated lentiviral gene delivery provided highly efficient, site-specific transduction. Transduction efficiency was 57 ± 5 % in MSC (lower than 75–85 % transduction efficiencies observed with scaffold-mediated lentiviral gene delivery on synthetic PCL scaffolds)	[12]
	Аденовирус Adenovirus	Пористый хитозан/коллагеновый скаффолд Porous chitosan/collagen scaffold	Вирус нековалентно иммобилизован заморозкой и последующей лиофилизацией The virus was non-covalently immobilized by freezing and subsequent lyophilization	<i>In vitro</i> : максимально высокая экспрессия трансгена была зафиксирована на 3–6-й день инкубации и впоследствии постепенно снижалась. Экспрессия трансгена длилась 3 нед. <i>In vivo</i> : скаффолды имплантированы мышам без тимуса подожно. Не зафиксировано воспалительных реакций. Трансплантаты находились в организме 2 нед. Спустя 2 нед форма скаффолдов и экспрессия трансгена были сохранены. Скаффолд был покрыт соединительнотканной капсулой	[9]

Окончание таблицы
End of table

Материалы Materials	Вектор Vector	Биоматериал Biomaterial	Техника иммобилизации и способ доставки Immobilization technique and delivery mechanism	Результат Outcome	Источник литературы Reference
Натуральные Natural	Аденовирус Adenovirus	Стирольный гель на основе желатина с иммобилизованным вирусом Styrenated gelatin-based adenovirus-immobilized gel	Фотосшиваемый желатиновый гель. Высвобождение вируса было инициировано фотоотверждением A photo-cross-linkable gelatin gel. The virus release was induced by photocuring	<i>In vitro</i> : the maximum transgene activity was detected after 3–6 th days incubation and then followed by the moderate decline. <i>In vivo</i> : scaffolds were implanted into athymic mice subcutaneously. No inflammatory reactions were detected. The transplantants were excised at 2 weeks post-transplantation. After 2 weeks transplantation scaffolds kept their initial shape. The transgene expression was still up-regulated. The scaffold was encapsulated by host connective tissue	[9]
				Количество высвобожденного вируса было наибольшим в 1-й день инкубации и в последующем резко снижалось The amount of released adenovirus was the largest on day 1 of incubation and sharply decreased with incubation time	[49]
		Скаффолды из шелкового фиброина Silk fibroin scaffolds	Поверхностная доставка. 3D-скаффолды из фиброина были помещены в раствор с аденовирусами и заморожены Surface delivery. 3D-silk fibroin scaffolds were mixed with adenovirus solution and were placed in freezer	<i>In vitro</i> : высвобождение вируса длилось 21 день. Эффективность инфицирования составила 100 % в 1-й день и постепенно снижалась до 75 % на 7-й день. На 14-й и 20-й дни эксперимента эффективность составила 20 и 5 % соответственно. <i>In vivo</i> эксперименты показали, что скаффолды из фиброина способны доставлять аденовирус <i>In vitro</i> studies demonstrated that the viruscarrying silk fibroin scaffold released virus particles for 21 days. Infection efficiency reached 100 % on day 1 and gradually declined till 75 % on day 7. On the 14 th and 21 st days of the experiment was 20 and 5 % respectively. <i>In vivo</i> experiments revealed that silk scaffolds were capable of delivering adenovirus	[46]
		Хитозан с покрытием авидином Avidin-coated chitosan	Нековалентная конъюгация вирусных частиц и скаффолда, опосредованная прочной связью авидин-биотин Non-covalent conjugation of viruses to scaffold is achieved by strong avidin-biotin interaction	95–100 % прикрепление вирусных частиц по сравнению с 40–60 % на других скаффолдах 95–100 % biotinylated viruses particles are attached to this chitosan against 40–60 % on other scaffolds	[33]

Примечание. PLL – поликапролактон; PLL – поли-L-лизин; PLG – полилактид-ко-гликолид; PLLA – поли-L-молочная кислота; ELP – эластин-подобные полипептиды; MSC – мезенхимальные стволовые клетки.

Note. PCL – polycaprolactone; PLL – poly-L-lysine; PLG – polylactide-co-glycolide; PLLA – poly-L-lactic acid; ELP – elastin-like polypeptides; MSC – mesenchymal stem cells.

иммобилизируемого вирусного вектора, сохраняя при этом локализованный характер трансдукции с достаточным уровнем экспрессии во времени [22, 28, 44]. Однако тот факт, что лентивирусы способны реплицироваться в неделящихся клетках, остается нерешенной проблемой виротерапии, применяемой в лечении опухолей [56].

Заключение

В результате обзора научной литературы мы пришли к выводу, что на данный момент не было зафиксировано ни одного исследования скаффолд-опосредованной доставки вирусного вектора в контексте онколитической виротерапии. В большинстве исследований биоматериалы и векторы применяются для регенеративных целей, однако опыт исследований, безусловно, может быть применен для терапии онкологических заболеваний [57–60]. Наиболее значимые для данного обзора исследования суммированы в таблице. Помимо явных преимуществ в виде сниженной иммуногенности, таргетированной локализации и длительного поддержания высоких концентраций вирусного вектора, скаффолд-опосредованная доставка позволит комплексно видоизменять матрикс

опухолевой ткани, таким образом терапевтически воздействуя на строму [61–63].

Возможность широкой настройки свойств скаффолда посредством выбора материалов и культивирования клеток на его поверхности может стать серьезным подспорьем в лечении опухолей различных органов и тканей. Методы иммобилизации позволяют нековалентно связывать вирусные частицы с поверхностью скаффолда, сохраняя на протяжении длительного времени эффективный уровень трансдукции вируса *in vivo*, в сравнении с доставкой невирусных векторов либо с болюсной доставкой.

Имплантация скаффолд-систем в место локализации опухоли позволит обеспечить длительную трансдукцию раковых клеток, исключая или минимизируя диффузию в здоровые ткани, а возможность влиять на состав внеклеточного матрикса (в теории) позволяет ожидать терапевтического эффекта [64–66] и предотвращения образования метастазов [64, 67, 68]. Таким образом, мы бы хотели привлечь внимание ученых к исследованию вирусной скаффолд-опосредованной доставки в рамках терапии рака, так как полагаем, что данная технология позволит улучшить эффективность как виротерапии, так и онкотерапии в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vardell E. Global Health Observatory Data Repository. Med Ref Serv 2020;39(1):67–74. DOI: 10.1080/02763869.2019.1693231.
- Lang F.F., Conrad C., Gomez-Manzano C. et al. Phase I study of DNX-2401 (delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma. J Clin Oncol 2018;36(14):1419–27. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.8219.
- Streby K.A., Geller J.I., Currier M.A. et al. Intratumoral injection of HSV1716, an oncolytic herpes virus, is safe and shows evidence of immune response and viral replication in young cancer patients. Clin Cancer Res 2017;23(14):3566–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2900.
- Draganov D.D., Santidrian A.F., Minev I. et al. Delivery of oncolytic vaccinia virus by matched allogeneic stem cells overcomes critical innate and adaptive immune barriers. J Transl Med 2019;17(1):100. DOI: 10.1186/s12967-019-1829-z.
- Kazimirsky G., Jiang W., Slavin S. et al. Mesenchymal stem cells enhance the oncolytic effect of Newcastle disease virus in glioma cells and glioma stem cells via the secretion of TRAIL. Stem Cell Res Ther 2016;7(1): 149. DOI: 10.1186/s13287-016-0414-0.
- Mooney R., Majid A.A., Batalla-Covello J. et al. Enhanced Delivery of Oncolytic Adenovirus by Neural Stem Cells for Treatment of Metastatic Ovarian Cancer. Mol Ther Oncolytics 2020;17:508. DOI: 10.1016/j.omto.2020.05.005.
- Pannier A.K., Shea L.D. Controlled release systems for DNA delivery. Mol Ther 2004;10(1):19–26. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.03.020.
- Dang J.M., Leong K.W. Natural polymers for gene delivery and tissue engineering. Adv Drug Deliv Rev 2006;58(4):487–99. DOI: 10.1016/j.addr.2006.03.001.
- Zhang Y., Cheng X., Wang J. et al. Novel chitosan/collagen scaffold containing transforming growth factor- β 1 DNA for periodontal tissue engineering. Biochem Biophys Res Commun 2006;344(1):362–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.03.106.
- Perea-Gil I., Prat-Vidal C., Bayes-Genis A. *In vivo* experience with natural scaffolds for myocardial infarction: the times they are a-changin'. Stem Cell Res Ther 2015;6:248. DOI: 10.1186/s13287-015-0237-4.
- Brown B.N., Londono R., Tottet S. et al. Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following the implantation of biologically derived surgical mesh materials. Acta Biomater 2012;8(3):978–87. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.11.031.
- Rowland C.R., Glass K.A., Etyreddy A.R. et al. Regulation of decellularized tissue remodeling via scaffold-mediated lentiviral delivery in anatomically-shaped osteochondral constructs. Biomaterials 2018;177:161–75. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.049.
- Reyes R., Delgado A., Solis R. et al. Cartilage repair by local delivery of transforming growth factor- β 1 or bone morphogenetic protein-2 from a novel, segmented polyurethane/poly(lactic-co-glycolic) bilayered scaffold. J Biomed Mater Res A 2014;102(4):1110–20. DOI: 10.1002/jbma.34769.
- Shao X., Goh J.C.H., Hutmacher D.W. et al. Repair of large articular osteochondral defects using hybrid scaffolds and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model. Tissue Eng 2006;12(6):1539–51. DOI: 10.1089/ten.2006.12.1539.
- Asawa Y., Sakamoto T., Komura M. et al. Early stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous

- transplantation of tissue-engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant* 2012;21(7):1431–42. DOI: 10.3727/096368912X640574.
16. Shin S., Salvay D.M., Shea L.D. Lentivirus delivery by adsorption to tissue engineering scaffolds. *J Biomed Mater Res A* 2010;93(4):1252–9. DOI: 10.1002/jbm.a.32619.
 17. Lee S., Kim J.S., Chu H.S. et al. Electrospun nanofibrous scaffolds for controlled release of adeno-associated viral vectors. *Acta Biomater* 2011;7(11):3868–76. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.06.035.
 18. Howard D., Buttery L.D., Shakesheff K.M., Roberts S.J. Tissue engineering: Strategies, stem cells and scaffolds. *J Anat* 2008;213(1):66–72. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00878.x.
 19. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. Combining Stem Cells and Biomaterial Scaffolds for Constructing Tissues and cell delivery. In: *StemBook*. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute. 2008. DOI: 10.3824/stembook.1.1.1.
 20. Bhati R.S., Mukherjee D.P., McCarthy K.J. et al. The growth of chondrocytes into a fibronectin-coated biodegradable scaffold. *J Biomed Mater Res* 2001;56(1):74–82. DOI: 10.1002/1097-4636(200107)56:1<74::aid-jbm1070>3.0.co;2-m.
 21. Mohamadyar-Toupkanlou F., Vasheghani-Farahani E., Hanaee-Ahvaz H. et al. Osteogenic Differentiation of MSCs on Fibronectin-Coated and nHA-Modified Scaffolds. *ASAIO J* 2017;63(5):684–91. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000551.
 22. Glass K.A., Link J.M., Brunger J.M. et al. Tissue-engineered cartilage with inducible and tunable immunomodulatory properties. *Biomaterials* 2014;35(22):5921–31. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.073.
 23. Cam C., Segura T. Matrix-based gene delivery for tissue repair. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24(5):855–63. DOI: 10.1016/j.copbio.2013.04.007.
 24. Qi K., Li N., Zhang Z., Melino G. Tissue regeneration: The crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response. *Cell Immunol* 2018;326:86–93. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.11.010.
 25. Guo X., Zheng Q., Kulbatski I. et al. Bone Regeneration With Active Angiogenesis by Basic Fibroblast Growth Factor Gene Transfected Mesenchymal Stem Cells Seeded on Porous beta-TCP Ceramic Scaffolds. *Biomed Mater* 2006;1(3):93–9. DOI: 10.1088/1748-6041/1/3/001.
 26. Richardson S.M., Curran J.M., Chen R. et al. The differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into chondrocyte-like cells on poly-L-lactic acid (PLLA) scaffolds. *Biomaterials* 2006;27(22):4069–78. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.03.017.
 27. Hu W.W., Wang Z., Hollister S.J., Krebsbach P.H. Localized viral vector delivery to enhance *in situ* regenerative gene therapy. *Gene Ther* 2007;14(11):891–901. DOI: 10.1038/sj.gt.3302940.
 28. Brunger J.M., Huynh N.P., Guenther C.M. et al. Scaffold-mediated lentiviral transduction for functional tissue engineering of cartilage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(9):E798–806. DOI: 10.1073/pnas.1321744111.
 29. Phillips J.E., Burns K.L., Le Doux J.M. et al. Engineering graded tissue interfaces. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(34):12170–5. DOI: 10.1073/pnas.0801988105.
 30. Stojanov S., Berlec A. Electrospun Nanofibers as Carriers of Microorganisms, Stem Cells, Proteins, and Nucleic Acids in Therapeutic and Other Applications. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:130. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00130.
 31. Maurmann N., Sperling L.E., Pranke P. Electrospun and Electrospayed Scaffolds for Tissue Engineering. *Adv Exp Med Biol* 2018;1078:79–100. DOI: 10.1007/978-981-13-0950-2_5.
 32. Zdechlik A.C., He Y., Aird E.J. et al. Programmable Assembly of Adeno-Associated Virus-Antibody Composites for Receptor-Mediated Gene Delivery. *Bioconjug Chem* 2020;31(4):1093–106. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00790.
 33. Hu W.W., Lang M.W., Krebsbach P.H. Development of adenovirus immobilization strategies for *in situ* gene therapy. *J Gene Med* 2008;10(10):1102–12. DOI: 10.1002/jgm.1233.
 34. Hu W.W., Wang Z., Krebsbach P.H. Virus immobilization on biomaterial scaffolds through biotin-avidin interaction for improving bone regeneration. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(2):E63–72. DOI: 10.1002/term.1774.
 35. Huynh N.P.T., Brunger J.M., Gloss C.C. et al. Genetic Engineering of Mesenchymal Stem Cells for Differential Matrix Deposition on 3D Woven Scaffolds. *Tissue Eng Part A* 2018;24(19–20):1531–44. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0510.
 36. Dreifke M.B., Ebraheim N.A., Jayasuriya A.C. Investigation of potential injectable polymeric biomaterials for bone regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2013;101(8):2436–47. DOI: 10.1002/jbm.a.34521.
 37. Chang B., Ahuja N., Ma C., Liu X. Injectable scaffolds: Preparation and application in dental and craniofacial regeneration. *Mater Sci Eng R Rep* 2017;111:1–26. DOI: 10.1016/j.mser.2016.11.001.
 38. Ueda N., Atsuta I., Ayukawa Y. et al. Novel application method for mesenchymal stem cell therapy utilizing its attractant-responsive accumulation property. *Appl Sci* 2019;9(22):4908. DOI: 10.3390/app9224908.
 39. Ercan H., Durkut S., Koc-Demir A. et al. Clinical Applications of Injectable Biomaterials. *Adv Exp Med Biol* 2018;1077:163–82. DOI: 10.1007/978-981-13-0947-2_10.
 40. Ehteshami M., Yuan X., Kabos P. et al. Glioma tropic neural stem cells consist of astrocytic precursors and their migratory capacity is mediated by CXCR4. *Neoplasia* 2004;6(3):287–93. DOI: 10.1593/neo.3427.
 41. Kim S.U. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders. *Neuropathology* 2004;24(3):159–71. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2004.00552.x.
 42. Kim K., Lam J., Lu S. et al. Osteochondral tissue regeneration using a bilayered composite hydrogel with modulating dual growth factor release kinetics in a rabbit model. *J Control Release* 2013;168(2):166–78. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.03.013.
 43. Sun H., Mei L., Song C. et al. The *in vivo* degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials* 2006;27(9):1735–40. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.09.019.
 44. Moutos F.T., Glass K.A., Compton S.A. et al. Anatomically shaped tissue-engineered cartilage with tunable and inducible anticytokine delivery for biological joint resurfacing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(31):E4513–22. DOI: 10.1073/pnas.1601639113.
 45. Lu S., Lam J., Trachtenberg J.E. et al. Dual growth factor delivery from bilayered, biodegradable hydrogel composites for spatially-guided osteochondral tissue repair. *Biomaterials* 2014;35(31):8829–39. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.006.
 46. Zhang Y., Fan W., Nothdurft L. et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of adenovirus combined silk fibroin scaffolds for bone morphogenetic protein-7 gene delivery. *Tissue Eng Part C Methods* 2011;17(8):789–97. DOI: 10.1089/ten.tec.2010.0453.
 47. Yang C., Blum N.T., Lin J. et al. Biomaterial scaffold-based local drug delivery systems for cancer immunotherapy. *Science Bul* 2020;65(17):1489–504. DOI: 10.1016/j.scib.2020.04.012.
 48. Khorshidi S., Karhaneh R. A review on gradient hydrogel/fiber scaffolds for osteochondral regeneration. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(4):e1974–e1990. DOI: 10.1002/term.2628.
 49. Okino H., Manabe T., Tanaka M., Matsuda T. Novel therapeutic strategy for prevention of malignant tumor recurrence after surgery: Local delivery and prolonged release of adenovirus immobilized in photocured, tissue-

- adhesive gelatinous matrix. *J Biomed Mater Res A* 2003;66(3):643–51. DOI: 10.1002/jbm.a.10016.
50. Rowland C.R., Colucci L.A., Guilak F. Fabrication of anatomically-shaped cartilage constructs using decellularized cartilage-derived matrix scaffolds. *Biomaterials* 2016;91:57–72. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.012.
 51. Pinheiro A., Cooley A., Liao J. et al. Comparison of natural crosslinking agents for the stabilization of xenogenic articular cartilage. *J Orthop Res* 2016;34(6):1037–46. DOI: 10.1002/jor.23121.
 52. Elder S., Pinheiro A., Young C. et al. Evaluation of genipin for stabilization of decellularized porcine cartilage. *J Orthop Res* 2017;35(9):1949–57. DOI: 10.1002/jor.23483.
 53. Burnsed O.A., Schwartz Z., Marchand K.O. et al. Hydrogels derived from cartilage matrices promote induction of human mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation. *Acta Biomater* 2016;43:139–49. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.07.034.
 54. Raisin S., Belamie E., Morille M. Non-viral gene activated matrices for mesenchymal stem cells based tissue engineering of bone and cartilage. *Biomaterials* 2016;104:223–37. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.07.017.
 55. Madrigal J.L., Stilhano R., Silva E.A. Biomaterial-guided gene delivery for musculoskeletal tissue repair. *Tissue Eng Part B Rev* 2017;23(4):347–61. DOI: 10.1089/ten.TEB.2016.0462.
 56. Carter B., Burstein H., Peluso R. Adeno-associated Virus and AAV Vectors for Gene Delivery. In: *Gene and Cell Therapy*. CRC Press, 2003. P. 71–101. DOI: 10.1201/9780824758608.ch5.
 57. Li L., Liu S., Han D. et al. Delivery and Biosafety of Oncolytic Virotherapy. *Front Oncol* 2020;10:475. DOI: 10.3389/fonc.2020.00475.
 58. Marchini A., Scott E.M., Rommelaere J. Overcoming barriers in oncolytic virotherapy with HDAC inhibitors and immune checkpoint blockade. *Viruses* 2016;8(1):9. DOI: 10.3390/v8010009.
 59. Merchan J., Toro Bejarano M. Targeting tumor vasculature through oncolytic virotherapy: recent advances. *Oncolytic Virother* 2015;4:169–81. DOI: 10.2147/OV.S66045.
 60. Kaufman H.L., Kohlhaas F.J., Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(9):660. DOI: 10.1038/nrd.2016.178.
 61. Valkenburg K.C., De Groot A.E., Pienta K.J. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(6):366–81. DOI: 10.1038/s41571-018-0007-1.
 62. Khan Z., Marshall J.F. The role of integrins in TGF β activation in the tumour stroma. *Cell Tissue Res* 2016;365(3):657–73. DOI: 10.1007/s00441-016-2474-y.
 63. Bougnaud S., Golebiewska A., Oudin A. et al. Molecular crosstalk between tumour and brain parenchyma instructs histopathological features in glioblastoma. *Oncotarget* 2016;7:31955–71. DOI: 10.18632/oncotarget.7454.
 64. Kolb A.D., Bussard K.M. The bone extracellular matrix as an ideal milieu for cancer cell metastases. *Cancers* 2019;11(7):1020. DOI: 10.3390/cancers11071020.
 65. Filipe E.C., Chitty J.L., Cox T.R. Charting the unexplored extracellular matrix in cancer. *Int J Exp Pathol* 2018;99:58–76. DOI: 10.1111/iep.12269.
 66. Juurikka K., Butler G.S., Salo T. et al. The role of MMP8 in cancer: A systematic review. *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4506. DOI: 10.3390/ijms20184506.
 67. Gao Y., Bado I., Wang H. et al. Metastasis Organotropism: Redefining the Congenial Soil. *Developmental Cell* 2019;49:375–91. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.012.
 68. Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncog* 2013;18:43–73. DOI: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40.

Вклад авторов

А.А. Лаевская, В.В. Косенчук, С.И. Якушов: анализ литературы, разработка идеи и структуры статьи, написание текста; И.В. Уласов, П.С. Тимашев: разработка структуры статьи, концепции статьи и редактирование текста.

Authors contributions

A.A. Laevskaya, V.V. Kosenchuk, S.I. Yakushov: literature search, design and set up structure of manuscript; I.V. Ulasov, P.S. Timashev: design structure of review and text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.С. Тимашев / P.S. Timashev: <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>

И.В. Уласов / I.V. Ulasov: <https://orcid.org/0000-0002-0818-0363>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-02-00712).

Financing. Financial support was available by Russian Foundation for Basic Research (project No 20-02-00712).

Статья поступила: 29.11.2020. Принята к публикации: 16.04.2021.

Article submitted: 29.11.2020. Accepted for publication: 16.04.2021.