

# ТОКСИКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-34-39

## ОПЫТ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНЫ МОБИЛАН (M-VM3)

Н. В. Еремина<sup>1, 2</sup>, В. И. Казей<sup>1</sup>, А. В. Сорокина<sup>2</sup>, С. В. Алексеева<sup>2</sup>,  
Л. П. Коваленко<sup>2</sup>, **Е. П. Немова<sup>2</sup>**, А. К. Жанатаев<sup>2</sup>, А. Д. Дурнев<sup>2</sup>, В. Л. Метт<sup>3</sup>

Мобилан (M-VM3) представляет собой генотерапевтический препарат на основе неспособной к репликации аденовирусной системы доставки вектора, кодирующего белки Toll-подобного рецептора 5 типа и соответствующего лиганда этого рецептора, белка 502s, разрабатывается для иммунотерапии рака предстательной железы. Стандартный набор доклинических исследований безопасности данного препарата включал в себя исследования токсичности при однократном (острая токсичность) и многократном (хроническая токсичность) введении на 2 видах животных, мутагенной активности, иммунотоксичности, аллергенности и репродуктивной токсичности. Проведенные токсикологические исследования не выявили факторов, препятствующих клиническому изучению мобилана, однако при планировании необходимо учитывать его потенциальные риски для пациентов с нарушениями свертываемости крови или страдающих хроническими воспалительными заболеваниями.

**Ключевые слова:** мобилан (M-VM3); иммунотерапия рака; доклинические исследования.

### ВВЕДЕНИЕ

Мобилан (M-VM3) представляет собой инновационный препарат на основе неспособной к репликации аденовирусной системы доставки вектора, кодирующего белки Toll-подобного рецептора 5 типа (TLR5) и соответствующего лиганда этого рецептора, 502s, фармакологически оптимизированного аналога бактериального белка флагеллина. Механизм действия препарата включает в себя трансдукцию опухолевых клеток бицистронным рекомбинантным нереплицирующимся аденовирусом, который управляет экспрессией TLR5 и 502s. Полученная конститутивная аутокринная стимуляция сигнального пути TLR5 приводит к возникновению ответа врожденного иммунитета и последующему развитию адаптивных противоопухолевых иммунных реакций. Данная технология позволяет превратить любой доступный опухолевый узел в вакцину, активирующую врожденный и, в дальнейшем, приобретенный иммунитет, что может быть использовано для лечения различных онкологических новообразований.

Клетки большинства опухолей предстательной железы способны трансдуцироваться генами, содержащимися в препарате с аденовирусной системой дос-

тавки генов. Таким образом, одной из оптимальных областей применения мобилана является иммунотерапия рака предстательной железы [8]. Планируемый путь введения мобилана — однократная билатеральная инъекция в разные доли предстательной железы под контролем УЗИ.

Для подбора начальной дозы препарата при проведении клинических исследований и прогноза возможных нежелательных явлений требовалось провести комплексное доклиническое исследование, которое явилось целью настоящей работы.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Программа токсикологических исследований была составлена в соответствии с рекомендациями действующего Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2]. Краткое описание дизайна исследований представлено в табл. 1.

Стандартный набор исследований безопасности включал в себя исследования токсичности при однократном (острая токсичность) и многократном (хроническая токсичность) введении на 2 рекомендуемых видах животных, мутагенной активности, иммунотоксичности, аллергенности и репродуктивной токсичности. Программа не предусматривала изучение токсикологии препарата на самках, поскольку предполагаемая область применения препарата — лечение рака предстательной железы.

<sup>1</sup> ООО “Панацела Лабс”, Россия, Москва.

<sup>2</sup> ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, Москва.

<sup>3</sup> Кливленд БиоЛабс, Инк., США, Нью-Йорк, Баффало.

Принимая во внимание то, что мобилан представляет собой систему доставки генов и предназначен для внутриопухолевого введения, стандартные способы межвидового пересчета дозы для этого препарата не применимы. В связи с этим было решено, что воздействие при введении в предстательную железу, показанное у мышей в дозе  $10^9$  частиц/животное, можно ожидать у других видов животных при таком же пути введения.

Непременным условием доклинического исследования безопасности генотерапевтических препаратов

является обоснование релевантности использованных тест-систем. Основным документом, в соответствии с которым была составлена программа и дизайны (выбор вида животных, продолжительность и частота введения, выбор доз) токсикологических исследований мобилана, являлось Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2]. Также учитывались современные требования к изучению генотерапевтических лекарственных средств [4], опыт ведущих научно-исследовательских институтов в доклинической оценке безопасности генотерапевти-

Таблица 1. Дизайн и основные результаты токсикологических исследований Мобилана (M-VM3)

Вид животных*	Доза, частиц/животное	Путь введения	Режим введения	Результат/Комментарии
<b>Острая токсичность</b>				
Беспородные белые мыши-самцы	До $5 \cdot 10^{11}$	Внутривенно	Однократно	$LD_{50} = 0,285 \cdot 10^{12}$ частиц/животное
	До $5 \cdot 10^{11}$	Внутримышечно		$LD_{50} > 5 \cdot 10^{11}$ частиц/животное
Беспородные белые крысы-самцы	До $2 \cdot 10^{12}$	Внутривенно		$LD_{50} = 0,567 \cdot 10^{12}$ частиц/животное
	До $2 \cdot 10^{12}$	Внутривенно		$LD_{50} > 5 \cdot 10^{12}$ частиц/животное
<b>Хроническая токсичность</b>				
Беспородные белые крысы-самцы	$10^9$	Внутримышечно	Ежедневно в течение 5 дней	ДБНОЭ
	$10^{10}$			ДБНОЭ
	$10^{11}$			Обнаружена токсичность
	$10^{11}$			Группа постнаблюдения
Кролики-самцы породы шиншилла	$10^9$		Ежедневно в течение 5 дней	ДБНОЭ
	$10^{11}$			
<b>Аллергизирующие свойства</b>				
Морские свинки-самцы, альбиносы, беспородные	$10^9, 10^{10}$	Первая — подкожно, две последующие — внутримышечно через день, на 16 день — разрешающая внутрисердечно		Реакция общей системной анафилаксии
		Однократно, через 21 день — разрешающая доза		Реакция активной кожной анафилаксии
Мыши самцы СВА	$10^9, 10^{10}$	Внутримышечно, однократно		Реакция гиперчувствительности замедленного типа
<b>Иммунотоксические свойства</b>				
Мыши гибриды F1 (CBAxС57BL/6)	$10^9, 10^{10}$	Внутримышечно	В течение 14 дней	Определение массы и клеточности органов иммунной системы
				Оценка фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов мышей
				Оценка активности нейтрофилов в тесте хемилюминесценции
				Оценка влияния исследуемого препарата на гуморальный иммунитет
<b>Мутагенность</b>				
Мыши гибриды F1 (CBAxС57BL/6)	$10^9, 10^{10}$	Внутримышечно	Однократно	Тест по учету хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей**
			5-кратно ежедневно	
			Однократно	Оценка ДНК-повреждающей активности методом ДНК-комет в органах и тканях мышей <i>in vivo</i> ***
<b>Репродуктивная токсичность</b>				
Беспородные белые крысы, самцы и самки	$10^9, 10^{10}$	Внутримышечно	Самцам в течение 48 дней (период сперматогенеза)	Изучение возможного повреждающего действия на генеративную функцию самцов крыс

\* Не указаны контрольные группы животных, которым вводили носитель, раствор 5 % декстрозы;

\*\* животным группы положительного контроля вводили циклофосфамид в/б в дозе 20 мг/кг;

\*\*\* животным группы положительного контроля вводили метилметансульфонат в/б в дозе 40 мг/кг.

ДБНОЭ — доза без наблюдаемого отрицательного эффекта.

ческих препаратов, а также степень консервативности аминокислотной последовательности Коксаки-аденовирусного рецептора (CAR), уровень экспрессии которого на поверхности клеток коррелирует с эффективностью их аденовирусного трансдуцирования, у различных видов лабораторных животных и человека.

По результатам анализа гомологичности аминокислотной последовательности с использованием инструмента Align базы данных Uniprot удалось установить, что последовательности CAR-рецептора у человека и крысы идентичны на 91 % [7]. Предположительно, мобилан будет связываться с рецепторами CAR и у крысы, и у человека аналогичным образом, что даёт основание считать крыс, выбранных в качестве основного вида для исследования токсичности мобилана, релевантной моделью [10, 11]. Примечательно, что, поскольку механизм действия препарата реализуется через экспрессию генов ДНК-вектора мобилана, клетки любого происхождения, экспрессирующие функциональные белки TLR5 и 502s под его влиянием, будут являться релевантной моделью.

Кроме того, мировой опыт доклинического изучения безопасности генотерапевтических препаратов на основе модифицированных аденовирусных частиц также сужает выбор тест-систем для исследований острой и хронической токсичности до стандартных видов лабораторных животных — мышей и крыс, при изучения аллергенности — морских свинок [3, 6, 11, 12].

В современных лабораторных условиях крайне сложно провести аналог трансректальной внутрипростатической инъекции под контролем УЗИ (планируемый путь введения мобилана в клинику) лабораторным животным, во-первых, в силу различного анатомического строения предстательной железы (ПЖ) человека и животных (например, у мышей ПЖ

представлена несколькими долями), во-вторых, невозможностью проведения щадящего неоперабельного введения препарата животным. У животных дикого типа, традиционно используемых в исследованиях безопасности, не развивается рак предстательной железы (РПЖ); использование трансгенных линий животных также не в полной мере отражает процессы, протекающие у человека, страдающего РПЖ. Внутрипростатическое введение лекарственного препарата лабораторным животным представляет собой сложную хирургическую процедуру, проводимую в асептических условиях, включающую проведение общей анестезии, вскрытие брюшной стенки, введение препарата в вентральную долю ПЖ, закрытие несколькими швами кожных покровов, последующую поддерживающую терапию [5, 8].

Проведение данной процедуры в рамках токсикологических исследований, предполагающих многократные ежедневные введения, не представляется возможным в силу тяжести восстановления состояния животных после операции. Кроме того, данное введение не имитирует трансректальное внутрипростатическое введение человеку, которое приводит к возникновению гораздо меньшего количества осложнений [9]. Помимо этого, достижение токсических доз предполагалось маловероятным вследствие невозможности введения небольших объемов жидкости в ПЖ, что сделало бы недостижимым выполнение основной задачи хронического токсикологического эксперимента — выявлению токсического действия препарата. Вследствие вышеперечисленных причин использование предполагаемого “клинического” пути введения в данных экспериментах было невозможно.

Поскольку планируемый путь введения препарата оказался невозможен в хроническом эксперименте,

Таблица 2. Возможные нежелательные явления, связанные с применением препарата Мобилан (М-VM3)

Нежелательное явление	Предпосылка	Подход к минимизации риска
Нарушение системы свертывания крови	Увеличение количества тромбоцитов в крови (обратимо), укорочение АЧТВ и ТВ, снижение концентрации фибриногена	Мониторинг соответствующих показателей
Повреждение клеток печени	Повышенная активность аспартат- и аланин-аминотрансфераз	
Повреждение системы почечной фильтрации	Снижение концентрации креатинина в моче (обратимо)	
Воспалительная реакция, вероятно, связана с механизмом действия	Двукратное увеличение содержания сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови (обратимо)	Применение барьерной контрацепции участниками исследования
	Появление гиперсегментированных нейтрофильных гранулоцитов и нейтрофилов с токсигенной зернистостью в периферической крови	
Влияние на сперматогенез	Начальные признаки незавершенного сперматогенеза крыс при патоморфологических исследованиях (тропность препарата к семенникам) у крыс, атрофические изменения семенников и придатков семенников (гонадотропное действие препарата) у кроликов	В клиническом центре в реанимационный набор будут входить противовоспалительные средства
Местнораздражающее действие	Дозозависимое местнораздражающее действие (повышение температуры, отек и кровоизлияния в месте введения препарата, инфильтрация межмышечного пространства макрофагами, лимфоцитами и единичными полиморфноядерными лейкоцитами) при многократном внутримышечном введении	

выбор был сделан из рекомендованных для фармакологических веществ, предназначенных для парентерального введения — внутривенного, внутривентриального, подкожного и внутримышечного путей.

Внутривенный путь введения, который использовали в исследовании острой токсичности препарата как наиболее токсичный (наиболее часто встречающийся в литературе гепатотоксические эффекты наступали после внутривенного введения препарата), предполагает 100 % биодоступность препарата, поскольку препарат попадает в неизменном виде в кровоток. Биодоступность препарата после внутривентриального введения очевидно ниже 100 %. Пятикратное ежедневное внутривентриальное введение представлялось достаточно травмирующим и было отклонено вследствие опасений развития перитонита. Кроме того, данный путь слабо соответствует локальному, после внутривентриального введения препарат будет трансдуцироваться сразу в несколько органов и тканей. Подкожное введение сильно ограничивает попадание препарата в системный кровоток, что ограничит оценку системных токсических эффектов препарата. При этом внутримышечный путь введения представлялся нетравмирующим, позволяющим в полной мере оценить действие препарата на здоровые ткани.

На основании вышеперечисленных факторов именно внутримышечный путь был выбран как наиболее адекватно моделирующий “клинический путь” введения, при этом 5-дневное ежедневное введение в хроническом эксперименте при однократном планировании для клинического исследования позволит наиболее адекватно оценить возможное местнораздражающее действие препарата.

Статистическую обработку проводили с помощью методов, рекомендованных для каждого вида исследований [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Токсичность при однократном введении.** При изучении острой токсичности мобилана на самцах беспородных белых мышей и крыс при внутримышечном введении при максимально допустимых (0,5 и 5 мл, соответственно) объемах введения [1] определение средней смертельной дозы не представилось возможным из-за отсутствия гибели животных. При внутривенном введении мышам  $LD_{50}$  составила  $0,285 \cdot 10^{12}$  частиц/животное, крысам —  $0,567 \cdot 10^{12}$  частиц/животное.

В ходе патоморфологического исследования печени животных, получавших мобилан внутривенно в дозах  $1,01 \cdot 10^{12}$  и  $0,81 \cdot 10^{12}$  частиц/животное, были обнаружены множественные мелкие инкапсулированные абсцессы. Их возникновение объясняется тем, что при внутривенном введении препарат попадает в печень, в которой, по-видимому, запускает каскад событий, включающий в себя трансдукцию генов TLR5 и лиган-

да этого рецептора в гепатоциты, экспрессию гепатоцитами соответствующих белковых продуктов (цитокинов и хемокинов), которые активируют аутокринную стимуляцию, приводящую к миграции иммунных клеток в печень и запуску воспалительных процессов (мелкие инкапсулированные абсцессы).

**Токсичность при многократном введении.** В результате проведенных исследований установлено, что ежедневное внутримышечное введение мобилана в течение 5 дней в исследованных дозах ( $10^9$ ,  $10^{10}$  и  $10^{11}$  частиц/животное) не вызывает макро- и микроскопических изменений строения большинства внутренних органов у крыс и кроликов. Препарат обладает дозозависимым местнораздражающим действием, отмечено наличие признаков воспаления тканей разной степени выраженности в местах введения.

Обнаруженные у некоторых крыс и кроликов, которым мобилан вводили в дозе  $10^{11}$  частиц/животное, начальные признаки незавершенного сперматогенеза в семенниках, а также атрофические изменения семенников и придатков семенников свидетельствуют о гонадотропном действии препарата.

У крыс и кроликов групп, которым вводили мобилан в дозах  $10^{10}$  и  $10^{11}$  частиц/животное, наблюдали повышение коагуляционной активности крови, что сопровождалась дозозависимым повышением концентрации фибриногена, укорочением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ). Кроме того, было показано, что введение препарата в высшей дозе вызывает увеличение количества тромбоцитов и сегментоядерных нейтрофилов, однако изменение данных показателей носило обратимый характер и не наблюдалось у животных “оставленных групп”. Также следует отметить, что, несмотря на статистическую разницу в биохимических и гематологических показателях между контрольными группами животных и группами, получавшими мобилан, эти показатели оставались в пределах референтных значений, и, следовательно, могут не рассматриваться как обусловленные токсическим действием мобилана.

**Мутагенность и потенциальная канцерогенность.** В ходе исследований было показано, что мобилан не проявляет мутагенной активности на штаммах *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 и TA1537 и комбинации штаммов *E.coli* pKM101 и uvrA в вариантах с метаболической активацией S9 и без таковой. Далее методами учета хромосомных аберраций и ДНК-комет установлено, что мобилан не индуцирует хромосомные аберрации в клетках костного мозга самцов и самок мышей и ДНК-повреждения в клетках костного мозга, печени, почек и селезенки мышей.

Согласно общепринятой практике и действующим рекомендациям [2], полученные данные свидетельствуют об отсутствии у мобилана мутагенной и потенциальной канцерогенной активности.

**Аллергизирующие свойства.** Иммунизация мобиланом в дозах  $10^9$  и  $10^{10}$  частиц/животное не вызывала у морских свинок-альбиносов симптомов системной реакции анафилаксии и реакции активной кожной анафилаксии. Также после иммунизации в смеси с полным адьювантом Фрейнда не выявлены аллергические реакции замедленного типа. Однократное введение препарата в этих дозах мышам СВА не сопровождалось значимым изменением реакции воспаления на конканавалин А. Таким образом, в диапазоне изученных доз мобилан не вызывает аллергических реакций немедленного и замедленного типа или псевдоаллергических реакций.

**Иммунотоксическое действие.** Результаты проведенного комплексного исследования позволяют заключить, что мобилан в диапазоне изученных доз ( $10^9$  и  $10^{10}$  частиц/животное) не оказывает выраженного иммунотоксического действия, стимулирует фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов, гуморальный и клеточный иммунный ответ.

В частности, 14-дневное введение препарата способствовало значимому увеличению массы селезенки, а также снижению массы вилочковой железы и подколленных лимфатических узлов у животных, по сравнению с контролем. Кроме того, наблюдали увеличение антителообразования по сравнению с контролем, увеличение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов в 1,5 раза и достоверное усиление реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на 28,6 %. В то же время препарат не вызывал изменений показателей хемилюминесцентного ответа нейтрофилов на опсонизированный зимозан.

**Репродуктивная токсичность.** Введение мобилана самцам крыс в дозах  $10^9$  и  $10^{10}$  частиц/животное на протяжении периода сперматогенеза не оказывало влияния на способность животных к спариванию и оплодотворению, генеративную функцию. О состоянии репродуктивной функции самцов судили по результатам исследования репродуктивных органов самок, спаренных с самцами, получавшими препарат. В изученных дозах мобилан не оказывал влияния ни на прирост массы тела самцов крыс как на отдельных этапах наблюдения, так и на протяжении всего периода введения, ни на пред- и постимплантационную гибель у самок, спаренных с ними. У потомства крыс обоего пола от самок, получавших препарат в обеих дозах, не выявлено существенных различий в общем виде, физическом развитии и поведении, показателях гибели контрольных и подопытных крысят.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования острой токсичности были определены показатели  $LD_{50}$  для внутривенного введения препарата у обоих видов животных. Определение средней смертельной дозы при внутримышечном введении препарата оказалось невозможным из-за отсут-

ствия гибели животных даже при введении препарата в максимальной практически достижимой дозе.

Исследование хронической токсичности мобилана на крысах и кроликах позволило выявить его максимальную дозу ( $10^{10}$  частиц/животное) без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ). Все выявленные отрицательные явления во всех исследуемых дозах оказались обратимыми в течение периода наблюдения. Как было указано выше, стандартные подходы к межвидовому пересчету дозы неприменимы к подобным препаратам. Препарат будет вводиться непосредственно в опухоль предстательной железы и зона его распространения в организме, скорее всего, будет ограничена тканями опухоли, непосредственно прилегающими к месту введения. Поэтому нормирование дозы на массу или площадь поверхности тела (количество частиц на кг или на  $m^2$  поверхности тела) также неприемлемо для мобилана. Следовательно, максимальная ДБНОЭ, определенная для животных, с коэффициентом безопасности не менее 10 ( $10^9$  частиц/введение) может использоваться в клиническом испытании в качестве стартовой.

Доклинические данные, обнаруженные в ходе исследования токсичности при 5-дневном введении указывают на потенциальную возможность возникновения ряда нежелательных явлений, связанных с его применением. Как следует из табл. 2, при проведении клинических исследований препарата необходимо учитывать его потенциальные риски для пациентов с нарушениями свертываемости крови или страдающих хроническими воспалительными заболеваниями.

Исследование мутагенной и потенциальной канцерогенной активности продемонстрировало генотоксическую безопасность мобилана. Также в диапазоне изученных доз препарат не вызывал аллергических реакций немедленного и замедленного типа или псевдоаллергических реакций. Результаты проведенного комплексного иммунотоксикологического исследования позволяют заключить, что мобилан в диапазоне изученных доз не оказывает выраженного иммунотоксического действия, способствует фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, а также стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Таким образом, в результате проведенного комплекса токсикологических исследований мобилана не выявлены эффекты, препятствующие его клиническому изучению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Гуськова, *Токсикология лекарственных средств*, "Русский врач", Москва (2003).
2. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012).
3. Changqing Su, Hui Cao, Shuping Tan, et al., *Toxicol. Sci.*, **106**(1), 242 – 250 (2008).

4. FDA Guidance for Industry, Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (2013), <http://www.fda.gov/media/87564/download>
5. S. O. Freytag, Y. Zhang, F. Siddiqui, *Mol. Ther. Oncolytics*, **2**, pii: 15006 (2015).
6. D. I. Gabrilovich, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **6**(8), 823 – 832 (2006).
7. <http://www.uniprot.org/uniprot/?query=Coxsackievirus>
8. V. Mett, E. A. Komarova, K. Greene K., et al., *Oncogene*, **37**(4), 439 – 449 (2018); doi: 10.1038/onc.2017.346.
9. T. Namekawa, S. Fukasawa, A. Komaru, et al., *Int. J. Clin. Oncol., Dec.*, **20**(6), 1185 – 1191 (2015); doi: 10.1007/s10147-015-0831-6.
10. Preclinical Development Handbook, *Toxicology*, Wiley, Hoboken, New Jersey (2008), pp. 699 – 701.
11. E. Schenk, M. Essand, R. Kraaij, et al., *Hum. Gene Ther. Clin. Dev., Mar.*, **25**(1), 7 – 15 (2014).
12. G. Sebastiani, G. Leveque, L. Larivière, et al., *Genomics*, **64**(3), 230 – 240 (2000).
13. Y. Zhang, J. M. Bergelson, *J. Virol.*, **79**(19), 12125 – 12131 (2005).

Поступила 04.02.19

## PRECLINICAL TOXICOLOGICAL INVESTIGATION OF DRUGS BASED ON ADENOVIRUS PARTICLES: ANTITUMOR VACCINE MOBILAN (M-VM3)

N. V. Eremina<sup>1,2</sup>, V. I. Kazei<sup>1</sup>, A. V. Sorokina<sup>2</sup>, S. V. Alekseeva<sup>2</sup>, L. P. Kovalenko<sup>2</sup>, E. P. Nemova<sup>2</sup>, A. K. Zhanataev<sup>2</sup>, A. D. Durnev<sup>2</sup>, and V. L. Mett<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Panacela Labs LLC, Moscow, 101000 Russia

<sup>2</sup> V. V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

<sup>3</sup> Cleveland Biolabs Inc., Buffalo, NY, United States

Mobilan (M-VM3) is an innovative gene therapy agent based on the non-replicating adenovirus system to deliver the vector coding for TL-receptor proteins and the corresponding protein 502s ligand of this receptor, which has been designed for the immunotherapy of prostate cancer. A standard set of preclinical safety studies for this drug included toxicity studies with a single (acute toxicity) and multiple (chronic toxicity) administration in two species of animals, mutagenic activity, immunotoxicity, allergenicity, and reproductive toxicity. The results of toxicological studies did not reveal factors hindering the clinical trials of Mobilan (M-VM3), however, when planning this stage, it is necessary to consider its potential risks for patients with bleeding disorders or suffering from chronic inflammatory diseases.

**Keywords:** mobilan; M-VM3; cancer immunotherapy; preclinical studies.