

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 576.5

doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.347-366

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДЕНДРИТНЫХ ВАКЦИН

И.Ю. Филин, К.В. Китаева, А.А. Ризванов, В.В. Соловьева

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

Аннотация

Иммунотерапевтические методы позволили повысить эффективность стандартной противоопухолевой терапии при лечении онкологических заболеваний. Персонализированные терапевтические вакцины на основе дендритных клеток представляют особый интерес в клинической практике благодаря низкой токсичности и простоте создания. Первый опыт применения персонализированных терапевтических вакцин на основе дендритных клеток в клинической практике не показал ожидаемой эффективности. Однако использование новых подходов для активации и загрузки дендритных клеток опухоль-ассоциированными антигенами, а также использование таких вакцин в качестве адьюванта в комбинации с другими противоопухолевыми терапевтическими методами позволили расширить область применения вакцин на основе дендритных клеток и повысить их эффективность. В настоящем обзоре рассмотрены новые подходы и последние достижения в разработке дендритных вакцин и их эффективность в клинических испытаниях.

Ключевые слова: иммунотерапия, онкологические заболевания, противоопухолевые вакцины, дендритные клетки, дендритные вакцины, антигенпрезентирующие клетки

Введение

Иммунотерапевтические методы открыли новые возможности для лечения онкологических заболеваний. Терапевтические противоопухолевые вакцины, в частности вакцины на основе дендритных клеток (ДК), сыграли значительную роль в развитии данных методов [1]. Механизм действия дендритных вакцин заключается в стимуляции и поддержке иммунного ответа, направленного исключительно на элиминацию опухолевых клеток в организме. Дендритные клетки наряду с макрофагами и В-клетками содержат молекулы главного комплекса гистосовместимости II (англ. major histocompatibility complex, МНС-II) на поверхности своей мембраны, что делает их профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК) [2]. Но только ДК благодаря своей способности мигрировать в лимфатические узлы обладают способностью активировать Т-киллеры – основные клетки противоопухолевого иммунного ответа [3, 4]. Общий подход к созданию дендритных вакцин заключается в выделении ДК или их предшественниц из крови человека, дальнейшем созревании и активации ДК с помощью цитокинового коктейля и аутологичных опухоль-ассоциированных

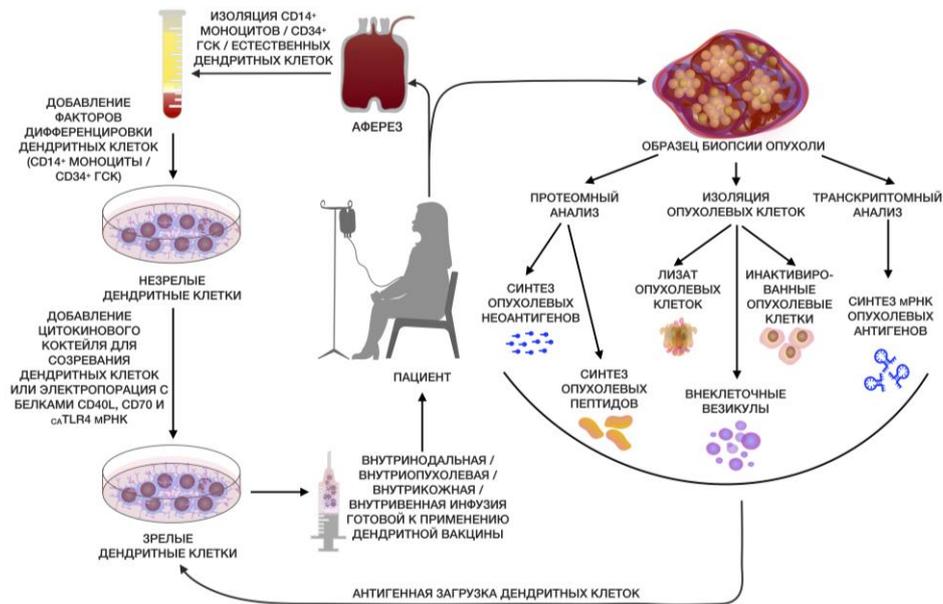


Рис. 1. Основные этапы создания персонализированной противоопухолевой вакцины на основе аутологичных ДК. Показаны различные способы получения ДК из моноцитов $CD14^+$, $CD34^+$ гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и ДК из цельной крови пациента путем афереза, дальнейшего созревания с использованием коктейля цитокинов или электропорации мРНК $CD40L$, $CD70$ и $sTLR4$. Показаны также способы получения различных типов опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА), таких как: искусственные неоантигены/пептиды/мРНК опухолевых антигенов, лизаты/инактивированные опухолевые клетки, а также внеклеточные везикулы для активации ДК и последующего их использования в качестве дендритной вакцины. Адаптирован из [2]

антигенов (ОАА) *ex vivo* с последующим введением аутологичных зрелых активированных ДК обратно в организм (рис. 1). Попадая в лимфатические узлы, ДК осуществляют презентацию антигена для $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток, активируя клеточно-опосредованную и гуморальную адаптивную иммунную систему. Более того, данные вакцины могут действовать как безопасное дополнение к комплексной противоопухолевой терапии, тем самым усиливая терапевтические эффекты химиотерапии [5] или других иммунотерапевтических методов, таких как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (англ. immune checkpoint inhibitors, ICIs) [6]. Механизм действия дендритной вакцины показан на рис. 2.

Sipuleucel-T – первый одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) иммунотерапевтический препарат на основе аутологичных ДК, обработанных рекомбинантной кислой фосфатазой простаты (англ. prostatic acid phosphatase, PAP) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), показал не только отсутствие токсических эффектов, но и положительные перспективы в терапевтических подходах к лечению рака предстательной железы [7]. Sipuleucel-T в настоящее время проходит клинические испытания в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами (NCT01804465, NCT02463799, NCT01881867).

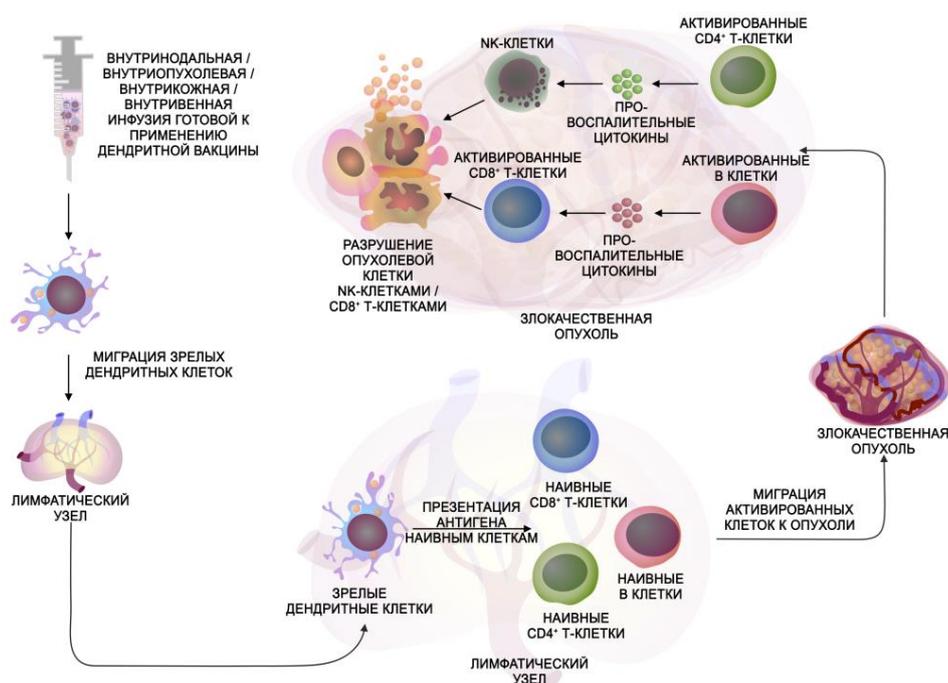


Рис. 2. Механизм действия дендритной вакцины. После введения дендритной вакцины активированные зрелые ДК мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют ОАА наивным CD8⁺ и CD4⁺ Т- и В-клеткам. Активированные CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки и В-клетки мигрируют в прилежащую ткань опухоли, где опухолевые клетки элиминируются активированными цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками и NK-клетками, а CD4⁺ Т-хелперы и В-клетки высвобождают провоспалительные цитокины, которые усиливают цитотоксические эффекты. Адаптирован из [2]

В России разработка иммунотерапевтических препаратов ведется уже более 20 лет. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) первые результаты применения аутологичных дендритных вакцин показали удовлетворительную переносимость и терапевтическую эффективность у пациентов с меланомой кожи [8].

После многочисленных клинических испытаний по всему миру дендритные вакцины показали низкую эффективность при лечении солидных и гематологических опухолей. Однако дендритные вакцины в сочетании с другими видами противоопухолевой терапии могут стать перспективным инструментом для стимуляции направленного противоопухолевого Т-клеточного ответа.

1. Методы получения дендритных клеток

В настоящее время не существует единого оптимального метода получения ДК. В условиях культуры (*ex vivo*) ДК можно получить двумя способами: дифференцировкой ДК из моноцитов периферической крови или из CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Цитокины, такие как GM-CSF и интерлейкин-4 (англ. interleukin-4, IL-4), необходимы для дифференцировки незрелых ДК из моноцитов (моДК), полученных из периферической крови человека. При использовании этого метода процесс получения незрелых моДК занимает 5–7 дней.

После этого незрелые моДК стимулируют коктейлем цитокинов (IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли- α (англ. tumor necrosis factor- α , TNF- α) или CD40L и простагландином E2 (англ. prostaglandin E2, PGE2) или агонистами толл-подобных рецепторов (англ. toll-like receptor, TLR) в течение 48 ч для получения зрелых моДК [9].

Кроме того, для стимуляции созревания ДК можно использовать метод электропорации мРНК, например кодирующие белки CD40L, CD70 и конститутивно активный TLR4 (caTLR4) (TriMix-ДК). TriMix-ДК, которые вводили пациентам, характеризовались незрелым фенотипом и секрецией IL-12p70 [10]. Существует также метод культивирования поляризованных ДК α -типа 1 (α ДК1), которые способны секретировать высокие уровни IL-12 и индуцировать Т-клеточный ответ 1 типа против ОАА более эффективно, чем стандартные зрелые ДК. Для созревания ДК использовали следующий цитокиновый коктейль: IL-1 β , TNF- α , интерферон- α (англ. interferon IFN- α), IFN- γ и полиинозиновая : полицитидиловая кислота (англ. polyinosinic:polycytidylic acid, poly-I:C) [11].

ДК можно также получить из CD34⁺ ГСК костного мозга. Метод включает культивирование собранных клеток в течение 1 недели в присутствии GM-CSF, TNF- α и рекомбинантного FMS-подобного лиганда тирозинкиназы 3 (англ. recombinant FMS-like tyrosine kinase 3 ligand, Flt3L). В результате получают ДК, фенотипически сходные с клетками Лангерганса и миелоидными клетками на разных стадиях дифференцировки. Такие ДК, происходящие из CD34⁺ ГСК, могут модулировать Т-клеточный ответ, поскольку индуцируют клеточный или гуморальный иммунный ответ в зависимости от их дифференцировки либо в клетки Лангерганса, либо в дермальные CD14⁺ ДК [12, 13].

Существует также метод получения циркулирующих ДК *in vivo* путем введения факторов роста гемопоэтических клеток, таких как Flt3L, или гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) [14]. Кроме того, для создания дендритной вакцины используют естественные миелоидные ДК. Основным преимуществом использования данных клеток вместо моДК является то, что для активации и загрузки их ОАА необходимо кратковременное воздействие *ex vivo*, обычно менее 24 ч. Это может лучше сохранить их функциональность и предотвратить потерю клеток. Однако их количество может быть значительно ниже, чем у моДК или ДК, происходящих из CD34⁺ ГСК [15].

2. Методы активации дендритных клеток

В настоящее время используются различные методы активации ДК *in vivo*. TLR являются основным классом клеточных рецепторов, отвечающих за распознавание чужеродных микроорганизмов или вирусов. Синтетические агонисты рецепторов TLR могут влиять на эффективность противоопухолевого Т-клеточного ответа. Например, агонисты TLR7, такие как имиквимод, вызывают иммуноопосредованное отторжение первичных злокачественных новообразований кожи при местном применении у пациентов с раком молочной железы [16]. Poly-I:C представляет собой еще одно интересное противоопухолевое средство, поскольку это иммуностимулирующий агент, который взаимодействует с TLR3 и тем самым индуцирует созревание ДК, а также секрецию IL-12, IFN I типа

и хемокинов. Менее токсичный вариант, poly-ICLC, представляет собой poly-I:C, смешанную со стабилизаторами карбоксиметилцеллюлозой и полилизинном. Он используется либо отдельно, либо в качестве дополнения к основной противоопухолевой терапии [17].

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы пациенты были разделены на две группы и вакцинированы CDX-1401 (моноклональные антитела (mAb) человека против DEC-205) + poly-ICLC с предварительной обработкой CDX-301 (Flt3L) или без нее (NCT02129075). У пациентов в группе, получавшей Flt3L, было повышено количество активированных ДК, НК- и Т-клеток, но также наблюдалось увеличение Т-клеточного ответа, что повышало эффективность вакцины. Кроме того, poly-ICLC усиливала антигенпрезентирующую активность [18].

Были также попытки усилить противоопухолевый эффект путем комбинирования дендритных вакцин с лентивирусным вектором (англ. lentivirus, LV), кодирующим короткую шпилечную РНК против трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (англ. transforming growth factor beta, TGF- $\beta 1$) (shTGF- $\beta 1$) [19]. LV-shTGF- $\beta 1$ вводили в опухоли мышей за день до введения дендритной вакцины. Однако комбинация LV-shTGF- $\beta 1$ с дендритной вакциной было недостаточно для долговременного подавления TGF- $\beta 1$ в опухоли [20].

При создании дендритных вакцин аутологичные зрелые ДК, полученные из мононуклеарных клеток или CD34⁺ ГСК, активируют *ex vivo*. Процесс антигенной нагрузки ДК *ex vivo* осуществляется различными путями, в частности применением инактивированных опухолевых клеток [21], лизата опухоли [22], опухолевых везикул [23, 24], синтезированных опухолевых пептидов [15] или синтезированных мРНК ОАА [10].

3. Клинические испытания

3.1. Карцинома. Поиск подходов к разработке и тестированию вакцин на основе ДК продолжается, несмотря на трудности, связанные с низкой эффективностью. Было показано, что вакцина, состоящая из аутологичных моДК, нагруженных эпитопами рецептора фолиевой кислоты α (англ. folate receptor α , FR α), которые индуцируют Th17-клетки, обладает высокой иммуногенностью и способствует удлинению периода ремиссии у пациентов с раком яичников. В то же время побочных эффектов (ПЭ) 3-й степени и выше выявлено не было [25].

В исследовании К. Нагаи с соавторами адгезивную популяцию мононуклеарных клеток периферической крови использовали для создания вакцины на основе ДК. Эти клетки стимулировали рядом факторов для образования зрелых ДК, а затем обрабатывали пептидом гена 1 опухоли Вильмса (англ. Wilms tumor gene 1, WT1) и муцином 1 (англ. mucin 1, MUC1). Эффективность этой вакцины была показана в клинических испытаниях I/IIa фазы у пациентов с аденокарциномой без ПЭ 2-й степени или выше [26]. Безопасность вакцин на основе ДК была показана у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой с использованием ДК, трансфицированных мРНК белка теплового шока (англ. 70 kilodalton heat shock proteins, HSP70). У 75% пациентов наблюдались ПЭ 1-й или 2-й степени, однако частота всех ПЭ между контрольной и экспериментальной группами была сопоставима, поскольку большинство ПЭ были связаны с поражением печени.

В экспериментальной группе у 10% пациентов наблюдались ПЭ 3-й степени, которые включали анемию и тромбоцитопению [27].

В исследовании НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводили оценку возможности лечения пациентов с колоректальным раком при помощи дендритных вакцин. У всех пациентов ПЭ не превышал 1-й степени, сопровождаясь гриппоподобным синдромом: лихорадка, недомогание, усталость, локальные реакции в месте введения. Было также отмечено увеличение количества CD8⁺- и CD16⁺-клеток [28].

На основе методики получения дендритной вакцины, разработанной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, было проведено проспективное клиническое исследование для лечения пациентов, имеющих злокачественные новообразования различной локализации с исчерпанными возможностями стандартной терапии. Регрессия заболевания наблюдалась у 13% пациентов, а стабилизация опухолевого процесса продолжительностью более 3 месяцев наблюдалась у 20% пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о положительном, хоть и ограниченном по времени клиническом эффекте у части пациентов [29].

3.2. Меланома. Показано, что вакцина на основе мДК, загруженных лизатом опухоли, воздействует на микроокружение опухоли (МО) и способствует активации CD8⁺ Т-лимфоцитов и инфильтрации опухоли, но не влияет на активацию экспрессии рецептора лиганда 1 программируемой клеточной гибели (англ. programmed death ligand 1, PD-L1) у пациентов с метастатической меланомой [30]. Всего в исследовании участвовал 21 пациент, а медиана общей выживаемости (мОВ) составила 22 месяца. У 1 пациента был достигнут полный ответ (ПО), у двух – частичный ответ (ЧО), а у 9 пациентов заболевание не прогрессировало (ЗНП) [31]. На 51 пациенте с меланомой была показана эффективность комбинации дендритной вакцины с ICIs. Частота общего ответа при монотерапии пембролизумабом или ниволумабом составила 52%, а 35% пациентов ответили на монотерапию ипилимумабом. Эффективность ипилимумаба в комбинации с ниволумабом составила 75% [6].

Вакцина TriMix-ДК также была применена у пациентов с меланомой. Эффективная антигенная нагрузка была достигнута путем коэлектрпорации TriMix-ДК с полноразмерной мРНК, кодирующей гены главного комплекса гистосовместимости II класса (англ. human leukocyte antigen II, HLA-II) и гены, ассоциированные с меланомой (англ. melanoma-associated genes, MAA): MAGE-A3, MAGE-C2, тирозиназа или gp100 (TriMix-ДК-MEL), что позволяет представить полный спектр антигенных пептидов и приводит к более широкому МAA-специфичному Т-клеточному ответу. ПО наблюдался у 2 из 15 пациентов, ЧО наблюдался у 2 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) и мОВ составила 5 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) от 0 до 10) и 14 месяцев (95% ДИ от 5 до 23), соответственно. Серьезной токсичности 3-й или 4-й степени не наблюдалось, однако у всех пациентов отмечались местные кожные реакции 2-й степени (раздражение, эритема и отек) в местах инъекций. Кроме того, озноб 2-й степени после инфузии наблюдался у 3 из 15 пациентов [10].

Во II фазе клинических исследований, в отличие от предыдущего исследования, помимо TriMix-ДК-MEL применялась терапия ICIs, в частности ипили-

мумабом. Среди 39 пациентов, получивших лечение, у 20% был зарегистрирован ПО и у 18% – ЧО. мВБП составила 27 недель (95% ДИ, от 9–44), а мОВ составила 59 недель (95% ДИ, 40–79). 64% пациентов умерли в результате прогрессирующего заболевания. У всех пациентов отмечались кожные реакции в месте инъекции TriMix-ДК-MEL 2-й степени, а у некоторых пациентов – озноб (1–2-й степени) и гриппоподобные симптомы. У 36% пациентов развились ПЭ 3-й или 4-й степени, связанные с лечением. У 64% пациентов регистрировался дерматит 1–2-й степени. Все ПЭ, связанные с лечением, были обратимы, за исключением гипопитуитаризма [32].

TriMix-ДК-MEL также использовалась в качестве адъюванта в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях II фазы у пациентов с меланомой III/IV стадии, у которых не было заболевания после удаления метастазов. Было показано, что вакцина хорошо переносится пациентами и улучшает выживаемость пациентов в течение года. Однако, несмотря на многообещающие результаты, у пациентов в группе TriMix-ДК-MEL частота раннего локально-регионарного рецидива была выше по сравнению с контрольной группой. ПЭ 3-й степени и выше выявлено не было, но 80% пациентов сообщили о припухлости и эритеме в месте внутрикожной инъекции ДК [33]. В недавнем проспективном рандомизированном клиническом исследовании II фазы была показана безопасность дендритной вакцины в сочетании с цисплатином у пациентов с меланомой III и IV стадии, но эта комбинация не улучшила клинические результаты по сравнению с использованием дендритной вакцины в качестве монотерапии [34].

Аутологичные естественные миелоидные ДК использовались для лечения пациентов с меланомой. Исследование включало 15 пациентов с метастатической меланомой IV стадии или неоперабельной меланомой IIIc стадии. ДК загружали непосредственно HLA-A*0201-рестриктированными пептидами, ассоциированными с меланомой (gp100 и тирозиназа). Средняя мВБП составила 17.6 месяцев у пациентов с функциональными Т-клетками в крови и кожно-инфильтрирующими Т-лимфоцитами, продуцирующими IFN- γ . Средняя мОВ больных с функциональными Т-лимфоцитами составила 29 месяцев. Побочных эффектов, связанных с вакциной, не было, за исключением одного пациента с болью 1-й степени в месте инъекции и 4 пациентов с утомляемостью 1-й степени [15].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 28 пациентов с меланомой кожи III–IV стадии получили лечение при помощи аутологичной дендритной вакцины и иммунологического адъюванта циклофосфида. При лечении пациентов дендритной вакциной не наблюдалось ПЭ выше 1-й степени. Введение циклофосфида за три дня до вакцинотерапии увеличивало эффективность дендритной вакцины. Клинический эффект был достигнут у 42% пациентов [8].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина также использовались аутологичные дендритные вакцины в профилактическом лечении меланомы кожи III–IV стадии после радикального хирургического лечения. Была отмечена хорошая переносимость терапии, у всех пациентов ПЭ не выше 1-й степени. Более того, в группе пациентов, получавших профилактическое лечение, было отмечено статистически достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости, а также отмечена тенденция к увеличению общей продолжительности жизни по сравнению с группой наблюдения [35].

3.3. Глиома. Мультиформная глиобластома является одной из наиболее частых первичных злокачественных опухолей головного мозга и характеризуется низкой продолжительностью жизни пациентов, «недоступностью» для активированных Т-клеток и высокой генетической изменчивостью [36]. В I/II фазе клинических исследований показано, что после применения вакцины DCVax[®]-L (ДК, загруженные лизатом аутологичной опухоли) медиана продолжительности жизни (мПЖ) достигла или превысила 48 месяцев у 33% пациентов, а мПЖ – 72 месяца у 17% пациентов. ПЭ 3-й степени и выше выявлено не было. ПЭ 1-й и 2-й степени включали головную боль, тошноту, потерю аппетита, диарею, утомляемость и субфебрилитет [37]. В настоящее время DCVax[®]-L проходит клинические испытания III фазы у пациентов после резекции глиобластомы в сочетании с лучевой и химиотерапией. мОВ составила 23.1 месяца после операции, а ПЭ 3-й или 4-й степени, связанные с вакцинацией, наблюдались только у 2.1% пациентов [38].

Исследование, проведенное на пациентах с глиомой высокой степени злокачественности, показало обнадеживающие результаты II фазы клинических испытаний с использованием αДК1, загруженных коктейлем из пяти синтетических пептидов и полученных из обогащенных моноцитов, в присутствии коктейля из цитокинов [39].

В исследовании Ц.-Д. Ван с соавторами ДК, загруженные ОАА и/или мРНК неоантигенов, применялись на небольшой группе пациентов с глиомой в сочетании с *poly I:C*, имиквимодом, а также с циклофосфамидом в низких дозах для регуляции истощения Т-клеток. Было показано, что загрузка ДК ОАА и мРНК неоантигенов увеличивала продолжительность жизни пациентов. мОВ составила 19 месяцев и не наблюдалось ПЭ 3-й степени или выше [40].

В РНХИ им. А.Л. Поленова (г. Санкт-Петербург) помимо традиционных методов лечения (хирургия, химио- и лучевая терапия) применяли фотодинамическую и/или иммунотерапию на основе аутологичных ДК. Наилучшие результаты были получены в группе пациентов, получивших помимо традиционной терапии также и иммунотерапию. В этой группе мОВ после повторной операции составила 20.2 месяца, что более чем в 2 раза выше показателей в группе пациентов только с традиционной терапией, что указывает на перспективность дальнейшей разработки и применения дендритных вакцин для лечения глиомы [41].

3.4. Саркома. Терапевтическая вакцина на основе моДК, загруженных антигенами из опухоли пациента, показала свою безопасность в клинических испытаниях I/II фазы у детей с метастатическими опухолями высокого риска, в основном саркомами и нейробластомами. Было также показано, что определенные комбинации противоопухолевых препаратов (темозолomid + иринотекан), а также комбинация (пазопаниб + топотекан + циклофосфамид) перед выделением клеток у больных отрицательно влияли на созревание ДК и снижали их иммуностимулирующие свойства [42].

Комбинации ДК, загруженных лизатом опухоли, с имиквимодом (Aldara[®]) и гемцитабином (Gemzar[®]) у пациентов с саркомой сейчас находятся в активной фазе (NCT01803152). Положительные результаты исследования ДК получены у пациентов молодого возраста и детей с саркомой мягких тканей. Внутриопухолевое введение ДК в сочетании с дозами облучения и последующим удалением

опухоли привело к отсутствию системных рецидивов у 11 из 18 пациентов в течение 2–8 лет. Не было отмечено токсичности 4 или 5 степени и не наблюдалось летальных исходов, связанных с лечением. мОВ составила 57 месяцев [43]. Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной саркомой Юинга, получавшие внутрикожное введение вакцины на основе моДК, загруженных лизатом опухоли, не имели выраженного клинического ответа, однако у части из них наблюдалась активация Т-клеточного иммунного ответа. Вероятно, неутешительные данные по клиническому ответу на введение дендритной вакцины у пациентов связаны с предшествующим лечением, оказавшим серьезное иммуносупрессивное влияние, а также с поздними стадиями заболевания и обширными очагами поражения [44].

3.5. Лимфома. Гематологические злокачественные новообразования представляют особый интерес для терапии на основе ДК, так как они характеризуются бесконтрольным ростом аномальных иммунных клеток крови человека, что приводит к инфильтрации органов человека и повышению восприимчивости к инфекциям. В исследовании М.К. Кокс с соавторами моДК, полученные в присутствии IFN- α и GM-CSF (IFN-ДК), в сочетании с низкими дозами ритуксимаба, вводили интранодально в клиническом исследовании I фазы у пациентов с фолликулярной лимфомой. Интересно, что даже при отсутствии «загрузки» этих клеток ОАА у части пациентов регистрировались впечатляющие иммунологические ответы и регресс некоторых участков, не подвергавшихся терапии. ПЭ 3-й степени и выше не наблюдалось [45]. В другом исследовании оценивали иммунологические ответы на мАТ против PD-1 (пембролизумаб) в сочетании с интранодальным введением вакцины Lumvac-1 у пациентов с фолликулярной лимфомой (NCT02677155). В активной фазе находится клиническое испытание с участием пациентов с неходжкинской лимфомой. В исследовании применяли ДК, в комбинации с пембролизумабом и криохирургией (NCT03035331). Более раннее аналогичное клиническое испытание, но с применением только внутриопухолевого введения ДК и криоабляцией, уже показало свою безопасность для пациентов (NCT01239875) [46]. В табл. 1 указаны более подробные результаты клинических исследований эффективности дендритных вакцин в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии.

Заключение

Первые попытки создания вакцин на основе ДК были предприняты более 20 лет назад, однако исследователи столкнулись с трудностями при их разработке. В качестве антигена-мишени использовали антигены дифференцировки или ОАА. Однако негативная селекция в тимусе ограничивает образование цитотоксических Т-лимфоцитов с высокой авидностью, направленных против данных антигенов. Чтобы избежать этой проблемы, ученые идентифицировали неоантигены, распознаваемые опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, а применение адъювантов усиливало иммуностимулирующий эффект и активацию ДК. Тем не менее толерогенность и дисфункция ДК в МО стали основными проблемами дендритных вакцин. Важно улучшить наши знания о регулировании этих процессов.

Табл. 1

Эффективность дендритных вакцин в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии

Комбинационная терапия	Тип рака	Эффективность, %	Ссылки
мАТ против PD-1 после терапии ДК	Метастатическая меланома	ПО = 24, ЧО = 28, > ЗНП = 21, прогрессирование заболевания (ПЗ) = 28, мВБП = 13.1 мес., мОВ = 32.5 мес.	[6]
Ипилимумаб после терапии ДК		ПО = 20, ЧО = 15, ЗНП = 15, ПЗ = 50, мВБП = 3.9 мес., мОВ = 30 мес.	
Ипилимумаб + ниволумаб после терапии ДК		ПО = 25, ЧО = 50, ПЗ = 25, мВБП = 5.6 мес.	
ТгiMix-ДК-МЕЛ + ипилимумаб	Меланома	ПО = 20, ЧО = 18, мВБП = 27 нед., мОВ = 59 нед.	[32]
ДК + цисплатин	Меланома IV стадии	мВБП = 4.7 мес., мОВ = 12.2 мес.	[34]
DCVax [®] -L + лучевая терапия + темозоломид	Глиобластома	мОВ = 23.1 мес.	[38]
ДК + циклофосфамид в низких дозах, poly-I:C, имиквимод и мАТ против PD-1	Мультиформная глиобластома	мОВ = 19 мес.	[40]
	Немелкоклеточный рак легкого	мОВ = 17 мес.	
IFN-ДК + ритуксимаб	Рецидивирующая рефрактерная фолликулярная лимфома	ПО = 37, ЧО = 12.5, мВБП = 13.5 мес.	[45]

Накопление знаний о биологии ДК, а также разработка новых подходов к лечению онкологических заболеваний позволили усовершенствовать существующие технологии и повысить эффективность дендритных вакцин.

Несмотря на ограниченную эффективность, технология дендритных вакцин является перспективной в аспекте персонализированной медицины, клинической безопасности и наиболее высокую эффективность демонстрирует в комбинации с другими терапевтическими подходами. Кроме того, следует учитывать, что у большинства пациентов, получавших экспериментальные препараты на основе ДК, были терминальные стадии развития заболевания.

Таким образом, дендритные вакцины в сочетании с другими иммунотерапевтическими или традиционными методами терапии вселяют надежду на лечение пациентов на более ранних стадиях развития заболевания или на отсрочку или предотвращение рецидива и метастазирования, поскольку применение дендритных вакцин увеличивало выживаемость пациентов, ответивших на лечение

с запущенными стадиями онкологических заболеваний, а также оказало существенное влияние на уничтожение отдаленных метастатических очагов.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета, а также при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 22-24-20018.

Литература

1. *Filin I.Y., Solovyeva V.V., Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A.* Current trends in cancer immunotherapy // *Biomedicines*. – 2020. – V. 8, No 12. – Art. 621, P. 1–36. – doi: 10.3390/biomedicines8120621.
2. *Filin I.Y., Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V.* Recent advances in experimental dendritic cell vaccines for cancer // *Front. Oncol.* – 2021. – V. 11. – Art. 730824, P. 1–7. – doi: 10.3389/fonc.2021.730824.
3. *Allan R.S., Waithman J., Bedoui S., Jones C.M., Villadangos J.A., Zhan Y., Lew A.M., Shortman K., Heath W.R., Carbone F.R.* Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming // *Immunity*. – 2006. – V. 25, No. 1. – P. 153–162. – doi: 10.1016/j.immuni.2006.04.017.
4. *Sánchez-Sánchez N., Riol-Blanco L., Rodríguez-Fernández J.L.* The multiple personalities of the chemokine receptor CCR7 in dendritic cells // *J. Immunol.* – 2006. – V. 176, No 9. – P. 5153–5159. – doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5153.
5. *Ogasawara M., Miyashita M., Yamagishi Y., Ota S.* Dendritic cell vaccination combined with a conventional chemotherapy for patients with relapsed or advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A single-center phase I/II trial // *Ther. Apheresis Dial.* – 2021. – V. 25, No 4. – P. 415–424. – doi: 10.1111/1744-9987.13659.
6. *van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., de Groot J.W.B., Koornstra R.H.T., van der Veldt A.A.M., Haanen J.B.A.G., Boudewijns S., Schreibeit G., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Bol K.F.* Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination // *Oncoimmunology* – 2020. – V. 9, No 1. – Art. 1738814, P. 1–8. – doi: 10.1080/2162402X.2020.1738814.
7. *Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010 – V. 363, No 5. – P. 411–422. – doi: 10.1056/Nejmoa1001294.
8. *Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.А., Петрова Т.Ю., Улейская Г.И., Щёкина Л.А.* Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адьювантом у больных с меланомой кожи // *Вопр. онкологии*. – 2012. – Т. 58, № 2. – P. 212–221.
9. *Sabado R.L., Bhardwaj N.* Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment // *Immunotherapy*. – 2010. – V. 2, No 1. – P. 37–56. – doi: 10.2217/imt.09.43.
10. *Wilgenhof S., Van Nuffel A.M.T., Benteyn D., Corthals J., Aerts C., Heirman C., Van Riet I., Bonehill A., Thielemans K., Neyns B.* A phase IB study on intravenous synthetic mRNA electroporated dendritic cell immunotherapy in pretreated advanced melanoma patients // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24, No 10 – P. 2686–2693. – doi: 10.1093/annonc/mdt245.

11. Okada H., Kalinski P., Ueda R., Hoji A., Kohanbash G., Donegan T.E., Mintz A.H., Engh J.A., Bartlett D.L., Brown C.K., Zeh H., Holtzman M.P., Reinhart T.A., Whiteside T.L., Butterfield L.H., Hamilton R.L., Potter D.M., Pollack I.F., Salazar A.M., Lieberman F.S. Induction of CD8⁺ T-cell responses against novel glioma-associated antigen peptides and clinical activity by vaccinations with α -type 1 polarized dendritic cells and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – V. 29, No 3. – P. 330–336. – doi: 10.1200/JCO.2010.30.7744.
12. Banchereau J., Palucka A.K., Dhodapkar M., Burkeholder S., Taquet N., Rolland A., Taquet S., Coquery S., Wittkowski K.M., Bhardwaj N., Pineiro L., Steinman R., Fay J. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34⁺ progenitor-derived dendritic cell vaccine // *Cancer Res.* – 2001. – V. 61, No 17. – P. 6451–6458.
13. Klechevsky E., Liu M., Morita R., Banchereau R., Thompson-Snipes L., Palucka A.K., Ueno H., Banchereau J. Understanding human myeloid dendritic cell subsets for the rational design of novel vaccines // *Hum. Immunol.* – 2009. – V. 70, No 5. – P. 281–288. – doi: 10.1016/j.humimm.2009.02.004.
14. Pulendran B., Banchereau J., Burkeholder S., Kraus E., Guinet E., Chalouni C., Caron D., Maliszewski C., Davoust J., Fay J., Palucka K. Flt3-ligand and granulocyte colony-stimulating factor mobilize distinct human dendritic cell subsets in vivo // *J. Immunol.* – 2000. – V. 165, No 1. – P. 566–572. – doi: 10.4049/jimmunol.165.1.566.
15. Schreiber G., Bol K.F., Westdorp H., Wimmers F., Aarntzen E.H., Duiveman-de Boer T., van de Rakt M.W.M.M., Scharenborg N.M., de Boer A.J., Pots J.M., Olde Nordkamp M.A.M., van Oorschot T.G.M., Tel J., Winkels G., Petry K., Blokk W.A.M., van Rossum M.M., Welzen M.E.B., Mus R.D.M., Croockewit S.A.J., Koornstra R.H.T., Jacobs J.F.M., Kelderman S., Blank C.U., Gerritsen W.R., Punt C.J.A., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Effective clinical responses in metastatic melanoma patients after vaccination with primary myeloid dendritic cells // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – V. 22, No 9. – P. 2155–2166. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2205.
16. Adams S., Kozhaya L., Martiniuk F., Meng T.-C., Chiriboga L., Liebes L., Hochman T., Shuman N., Axelrod D., Speyer J., Novik Y., Tiersten A., Goldberg J.D., Formenti S.C., Bhardwaj N., Unutmaz D., Demaria S. Topical TLR7 agonist imiquimod can induce immune-mediated rejection of skin metastases in patients with breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – V. 18, No 24. – P. 6748–6757. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1149.
17. Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B. Dendritic cells and their role in immunotherapy // *Front. Immunol.* – 2020. – V. 11. – Art. 924, P. 1–14. – doi: 10.3389/fimmu.2020.00924.
18. Diener K.R., Moldenhauer L.M., Lyons A.B., Brown M.P., Hayball J.D. Human Flt-3-ligand-mobilized dendritic cells require additional activation to drive effective immune responses // *Exp. Hematol.* – 2008. – V. 36, No 1. – P. 51–60. – doi: 10.1016/j.exphem.2007.08.024.
19. Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., Kitaeva K.V., Dunham S.P., Khaiboullina S.F., Rizvanov A.A. Recombinant viruses for cancer therapy // *Biomedicines.* – 2018. – V. 6, No 4. – Art. 94, P. 1–14. – doi: 10.3390/biomedicines6040094.
20. Rossowska J., Anger N., Szczygiel A., Mierzejewska J., Pajtasz-Piasecka E. Intratumoral lentivector-mediated TGF- β 1 gene downregulation as a potent strategy for enhancing the antitumor effect of therapy composed of cyclophosphamide and dendritic cells // *Front. Immunol.* – 2017. – V. 8. – Art. 713, P. 1–15. – doi: 10.3389/fimmu.2017.00713.
21. Palucka A.K., Ueno H., Connolly J., Kerneis-Norvell F., Blanck J.-P., Johnston D.A., Fay J., Banchereau J. Dendritic cells loaded with killed allogeneic melanoma cells can induce objective clinical responses and MART-1 specific CD8⁺ T-cell immunity // *J. Immunother.* – 2006. – V. 29, No 5. – P. 545–557. – doi: 10.1097/01.cji.0000211309.90621.8b.

22. *Salcedo M., Bercovici N., Taylor R., Vereecken P., Massicard S., Duriau D., Vernel-Pauillac F., Boyer A., Baron-Bodo V., Mallard E., Bartholeyns J., Goxe B., Latour N., Leroy S., Prigent D., Martiat P., Sales F., Laporte M., Bruyns C., Romet-Lemonne J.-L., Abastado J.-P., Lehmann F., Velu T.* Vaccination of melanoma patients using dendritic cells loaded with an allogeneic tumor cell lysate // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2006. – V. 55, No 7. – P. 819–829. – doi: 10.1007/s00262-005-0078-6.
23. *Squadrito M.L., Cianciaruso C., Hansen S.K., De Palma M.* EVIR: Chimeric receptors that enhance dendritic cell cross-dressing with tumor antigens // *Nat. Methods.* – 2018. – V. 15, No 3. – P. 183–186. – doi: 10.1038/nmeth.4579.
24. *Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V.* Therapeutic prospects of extracellular vesicles in cancer treatment // *Front. Immunol.* – 2018. – V. 9. – Art. 1534, P. 1–10. – doi: 10.3389/fimmu.2018.01534.
25. *Block M.S., Dietz A.B., Gustafson M.P., Kalli K.R., Erskine C.L., Youssef B., Vijay G.V., Allred J.B., Pavelko K.D., Strausbauch M.A., Lin Y., Grudem M.E., Jatoi A., Klampe C.M., Wahner-Hendrickson A.E., Weroha S.J., Glaser G.E., Kumar A., Langstraat C.L., Solseth M.L., Deeds M.C., Knutson K.L., Cannon M.J.* Th17-inducing autologous dendritic cell vaccination promotes antigen-specific cellular and humoral immunity in ovarian cancer patients // *Nat. Commun.* – 2020. – V. 11, No 1. – Art. 5173, P. 1–12. – doi: 10.1038/s41467-020-18962-z.
26. *Nagai K., Adachi T., Harada H., Eguchi S., Sugiyama H., Miyazaki Y.* Dendritic cell-based immunotherapy pulsed with Wilms tumor 1 peptide and mucin 1 as an adjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma after curative resection: A phase I/IIa clinical trial // *Anticancer. Res.* – 2020. – V. 40, No 10. – P. 5765–5776. – doi: 10.21873/anticancer.14593.
27. *Matsui H.M., Hazama S., Nakajima M., Xu M., Matsukuma S., Tokumitsu Y., Shindo Y., Tomochika S., Yoshida S., Iida M., Suzuki N., Takeda S., Yoshino S., Ueno T., Oka M., Nagano H.* Novel adjuvant dendritic cell therapy with transfection of heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with hepatocellular carcinoma: A phase I/II prospective randomized controlled clinical trial // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2021. – V. 70, No 4. – P. 945–957. – doi: 10.1007/s00262-020-02737-y.
28. *Лукашина М.И., Смирнова А., Алиев В.А., Самойленко И.В., Семенов Н.Н., Вейко В.П., Михайлова И.Н., Барсуков Ю.А., Барышников А.Ю.* Дендритные вакцины в терапии колоректального рака // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* – 2008. – Т. 19, № 3. – С. 35–42.
29. *Фадеев Ф.А., Замятин А.В., Седнева-Луговец Д.В., Микеров И.А., Губаева О.В.* Получение дендритных клеток для терапии онкологических заболеваний // *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 347–353. – doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-347-353.
30. *Bulgarelli J., Tazzari M., Granato A.M., Ridolfi L., Maiocchi S., de Rosa F., Petrini M., Pancisi E., Gentili G., Vergani B., Piccinini F., Carbonaro A., Leone B.E., Foschi G., Ancarani V., Framarini M., Guidoboni M.* Dendritic cell vaccination in metastatic melanoma turns “non-T cell inflamed” into “T-cell inflamed” tumors // *Front. Immunol.* – 2019. – V. 10. – Art. 2353, P. 1–13. – doi: 10.3389/fimmu.2019.02353.
31. *Taube J.M., Anders R.A., Young G.D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L., Chen S., Klein A.P., Pardoll D.M., Topalian S.L., Chen L.* Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – V. 4, No 127. – Art. 127ra37, P. 1–22. – doi: 10.1126/scitranslmed.3003689.

32. *Wilgenhof S., Corthals J., Heirman C., van Baren N., Lucas S., Kvistborg P., Thielemans K., Neyns B.* Phase II study of autologous monocyte-derived mRNA electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – V. 34, No 12. – P. 1330–1338. – doi: 10.1200/JCO.2015.63.4121.
33. *Jansen Y., Kruse V., Corthals J., Schats K., van Dam P.-J., Seremet T., Heirman C., Brochez L., Kockx M., Thielemans K., Neyns B.* A randomized controlled phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous monocyte-derived dendritic cells (TriMixDC-MEL) as adjuvant treatment for stage III/IV melanoma patients who are disease-free following the resection of macrometastases // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2020. – V. 69, No 12. – P. 2589–2598. – doi: 10.1007/s00262-020-02618-4.
34. *Boudewijns S., Bloemendal M., de Haas N., Westdorp H., Bol K.F., Schreibelt G., Aarntzen E.H.J.G., Lesterhuis W.J., Gorris M.A.J., Croockewit A., van der Woude L.L., van Rossum M.M., Welzen M., de Goede A., Hato S.V., van der Graaf W.T.A., Punt C.J.A., Koornstra R.H.T., Gerritsen W.R., Figdor C.G., de Vries I.J.M.* Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: A prospective, randomized phase 2 trial // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2020. – V. 69, No 3 – P. 477–488. – doi: 10.1007/s00262-019-02466-x.
35. *Петенко Н.Н., Михайлова И.Н., Чакада Г.З., Демидов Л.В., Барышников А.Ю.* Вакциноterapia меланомы кожи дендритными клетками после хирургического лечения // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* – 2015. – № 1. – С. 43–49.
36. *Sturm D., Bender S., Jones D.T., Lichter P., Grill J., Becher O., Hawkins C., Majewski J., Jones C., Costello J.F., Iavarone A., Aldape K., Brennan C.W., Jbabadi N., Pfister S.M.* Paediatric and adult glioblastoma: Multifactorial (epi)genomic culprits emerge // *Nat. Rev. Cancer.* – 2014. – V. 14, No 2. – P. 92–107. – doi: 10.1038/nrc3655.
37. *Polyzoidis S., Ashkan K.* DCVax[®]-L-developed by Northwest Biotherapeutics // *Hum. Vaccines Immunother.* – 2014. – V. 10, No 11. – P. 3139–3145. – doi: 10.4161/hv.29276.
38. *Liau L.M., Ashkan K., Tran D.D., Campian J.L., Trusheim J.E., Cobbs C.S., Heth J.A., Salacz M., Taylor S., D'Andre S.D., Iwamoto F.M., Dropcho E.J., Moshel Y.A., Walter K.A., Pillainayagam C.P., Aiken R., Chaudhary R., Goldlust S.A., Bota D.A., Duic P., Grewal J., Elinzano H., Toms S.A., Lillehei K.O., Mikkelsen T., Walbert T., Abram S.R., Brenner A.J., Brem S., Ewend M.G., Khagi S., Portnow J., Kim L.J., Loudon W.G., Thompson R.C., Avigan D.E., Fink K.L., Geoffroy F.J., Lindhorst S., Lutzky J., Sloan A.E., Schackert G., Krex D., Meisel H.-J., Wu J., Davis R.P., Duma C., Etame A.B., Mathieu D., Kesari S., Piccioni D., Westphal M., Baskin D.S., New P.Z., Lacroix M., May S.-A., Pluard T.J., Tse V., Green R.M., Villano J.L., Pearlman M., Petrecca K., Schulder M., Taylor L.P., Maida A.E., Prins R.M., Cloughesy T.F., Mulholland P., Bosch M.L.* First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma // *J. Transl. Med.* – 2018. – V. 16, No 1. – Art. 142, P. 1–9. – doi: 10.1186/s12967-018-1507-6.
39. *Mitsuya K., Akiyama Y., Iizuka A., Miyata H., Deguchi S., Hayashi N., Maeda C., Kondou R., Kanematsu A., Watanabe K., Ashizawa T., Abe Y., Ito I., Oishi T., Sugino T., Nakasu Y., Yamaguchi K.* Alpha-type-1 polarized dendritic cell-based vaccination in newly diagnosed high-grade glioma: A phase ii clinical trial // *Anticancer Res.* – 2020. – V. 40, No 11. – P. 6473–6484. – doi: 10.21873/anticancer.14669.
40. *Wang Q.-T., Nie Y., Sun S.-N., Lin T., Han R.-J., Jiang J., Li Z., Li J.-Q., Xiao Y.-P., Fan Y.-Y., Yuan X.-H., Zhang H., Zhao B.-B., Zeng M., Li S.-Y., Liao H.-X., Zhang J., He Y.-W.* Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2020. – V. 69, No 7. – P. 1375–1387. – doi: 10.1007/s00262-020-02496-w.
41. *Луцук Р.А., Олюшин В.Е., Тастанбеков М.М., Ростовцев Д.М., Папаян Г.В., Филатов М.В., Себелев К.И., Забродская Ю.М., Маслова Л.Н.* Фотодинамическая терапия

- и специфическая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом // Рос. нейрохирург. журн. им. профессора А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 71–78.
42. *Hlavackova E., Pilatova K., Cerna D., Selingerova I., Mudry P., Mazanek P., Fedorova L., Merhautova J., Jureckova L., Semerad L., Pacasova R., Flajsarova L., Souckova L., Demlova R., Sterba J., Valik D., Zdrzilova-Dubska L.* Dendritic cell-based immunotherapy in advanced sarcoma and neuroblastoma pediatric patients: Anti-cancer treatment preceding monocyte harvest impairs the immunostimulatory and antigen-presenting behavior of DCs and manufacturing process outcome // *Front. Oncol.* – 2019. – V. 9. – Art. 1034, P. 1–15. – doi: 10.3389/fonc.2019.01034.
43. *Raj S., Bui M.M., Springett G., Conley A., Lavilla-Alonso S., Zhao X., Chen D., Haysek R., Gonzalez R., Letson G.D., Finkelstein S.E., Chiappori A.A., Gabrilovitch D.I., Antonia S.J.* Long-term clinical responses of neoadjuvant dendritic cell infusions and radiation in soft tissue sarcoma // *Sarcoma.* – 2015. – V. 2015. – Art. 614736, P. 1–8. – doi: 10.1155/2015/614736.
44. *Fedorova L., Mudry P., Pilatova K., Selingerova I., Merhautova J., Rehak Z., Valik D., Hlavackova E., Cerna D., Faberova L., Mazanek P., Pavelka Z., Demlova R., Sterba J., Zdrzilova-Dubska L.* Assessment of immune response following dendritic cell-based immunotherapy in pediatric patients with relapsing sarcoma // *Front. Oncol.* – 2019. – V. 9. – Art. 1169, P. 1–12. – doi: 10.3389/fonc.2019.01169.
45. *Cox M.C., Castiello L., Mattei M., Santodonato L., D'Agostino G., Muraro E., Martorelli D., Lapenta C., Di Napoli A., Di Landro F., Cangemi M., Pavan A., Castaldo P., Hohaus S., Donati S., Montefiore E., Berdini C., Carlei D., Monque D.M., Ruco L., Prosperi D., Tafuri A., Spadaro F., Sestili P., Spada M., Dolcetti R., Santini S.M., Rozera C., Aricò E., Capone I., Belardelli F.* Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN α -dendritic cells and rituximab: A phase I clinical trial // *Clin. Cancer Res.* – 2019. – V. 25, No 17. – P. 5231–5241. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0709.
46. *Lin Y., Atwell T., Weisbrod A., Maas M., Armstrong A., Deeds M., Bulur P., Gustafson M., Zhang Z., Cordes S., Porrata L., Markovic S., Johnston P., Micallef I., Inwards D., Colgan J., Ansell S., Gastineau D., Dietz A., Witzig T.* Dendritic cell vaccine treatment for indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Clinical trial in progress // *Cytotherapy.* – 2015. – V. 17, No 6, Suppl. – P. S17. – doi: 10.1016/j.jcyt.2015.03.358.

Поступила в редакцию
12.05.2022

Филин Иван Юрьевич, аспирант кафедры генетики, младший научный сотрудник НИЛ OpenLab «Генные и клеточные технологии»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: filin.ivy@gmail.com

Китаева Кристина Викторовна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИЛ OpenLab «Генные и клеточные технологии»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: olleth@mail.ru

Ризванов Альберт Анатольевич, доктор биологических наук, профессор кафедры генетики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: Albert.Rizvanov@kpfu.ru

Соловьева Валерия Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ «Омиксные технологии»

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: *solovyovavv@gmail.com*

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI

(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2022, vol. 164, no. 3, pp. 347–366

REVIEW ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.347-366

Current State and Prospects of Using Dendritic Cell Vaccination for Cancer Immunotherapy

I.Yu. Filin^{}, K.V. Kitaeva^{**}, A.A. Rizvanov^{***}, V.V. Solovyeva^{****}*

Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

E-mail: ^{}filin.ivy@gmail.com, ^{**}olleth@mail.ru,*

*^{***}Albert.Rizvanov@kpfu.ru, ^{****}solovyovavv@gmail.com*

Received March 28, 2022

Abstract

Recent advances in cancer immunotherapy have steadily increased the effectiveness of standard antitumor therapy methods. Due to their low toxicity and simple production process, personalized therapeutic vaccines based on dendritic cells are of particular clinical interest. A striking fact is that the first attempts to use such vaccines in clinical practice were discouraging. However, their scope and effectiveness were subsequently greatly enhanced by the development of new approaches to activating and loading dendritic cells with tumor-associated antigens, as well as by their use as an adjuvant in combination with other therapeutic methods for cancer treatment. This review considers new techniques and the latest achievements in the development of dendritic vaccines that ensure their clinical success.

Keywords: immunotherapy, cancer, antitumor vaccines, dendritic cells, dendritic vaccines, antigen-presenting cells

Acknowledgments. This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program and funded by the Russian Science Foundation (project no. 22-24-20018).

Figure Captions

Fig. 1. The main stages of creating a personalized antitumor vaccine based on autologous dendritic cells (DCs). Various methods for obtaining DCs from CD14⁺ monocytes, CD34⁺ hematopoietic stem cells (HSCs), and natural DCs from the patient's whole blood by apheresis are shown, as well as further maturation using a cocktail of cytokines or electroporation of mRNA of CD40L, CD70, and caTLR4. Methods for obtaining various types of tumor antigens are also summarized, such as: artificial neoantigens/peptides/mRNA of tumor antigens, lysate/inactivated tumor cells, and extracellular vesicles for activating DCs and their subsequent use as a DC vaccine. Revised from [2].

Fig. 2. The effect of dendritic vaccination. After the administration of dendritic vaccines, activated mature DCs migrate to the lymph nodes where they present tumor antigens to naïve CD8⁺ and CD4⁺ T-cells and B cells. Activated CD8⁺ and CD4⁺ T-cells and B cells migrate to the adjacent tumor tissue where the tumor cells are eliminated by activated cytotoxic CD8⁺ T-cells and NK cells, while CD4⁺ T-helpers and B cells release pro-inflammatory cytokines that enhance cytotoxic effects. Revised from [2].

References

1. Filin I.Y., Solovyeva V.V., Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A. Current trends in cancer immunotherapy. *Biomedicines*, 2020, vol. 8, no. 12, art. 621, pp. 1–36. doi: 10.3390/biomedicines8120621.
2. Filin I.Y., Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Recent advances in experimental dendritic cell vaccines for cancer. *Front. Oncol.*, 2021, vol. 11, art. 730824, pp. 1–7. doi: 10.3389/fonc.2021.730824.
3. Allan R.S., Waithman J., Bedoui S., Jones C.M., Villadangos J.A., Zhan Y., Lew A.M., Shortman K., Heath W.R., Carbone F.R. Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming. *Immunity*, 2006, vol. 25, no. 1, pp. 153–162. doi: 10.1016/j.immuni.2006.04.017.
4. Sánchez-Sánchez N., Riol-Blanco L., Rodríguez-Fernández J.L. The multiple personalities of the chemokine receptor CCR7 in dendritic cells. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 9, pp. 5153–5159. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5153.
5. Ogasawara M., Miyashita M., Yamagishi Y., Ota S. Dendritic cell vaccination combined with a conventional chemotherapy for patients with relapsed or advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A single-center phase I/II trial. *Ther. Apheresis Dial.*, 2021, vol. 25, no. 4, pp. 415–424. doi: 10.1111/1744-9987.13659.
6. van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., de Groot J.W.B., Koornstra R.H.T., van der Veldt A.A.M., Haanen J.B.A.G., Boudewijns S., Schreibelt G., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Bol K.F. Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology*, 2020, vol. 9, no. 1, art. 1738814, pp. 1–8. doi: 10.1080/2162402X.2020.1738814.
7. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 363, no. 5, pp. 411–422. doi: 10.1056/Nejmoa1001294.
8. Baldueva I.A., Novik A.V., Moiseenko V.M., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Danilov A.O., Protsenko S.A., Petrova T.Yu., Uleiskaya G.I., Shchekina L.A. Phase 2 clinical trial of the autologous dendritic cell vaccine with an immunologic adjuvant in patients with cutaneous melanoma. *Vopr. Onkol.*, 2012, vol. 58, no. 2, pp. 212–221. (In Russian)
9. Sabado R.L., Bhardwaj N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment. *Immunotherapy*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 37–56. doi: 10.2217/imt.09.43.
10. Wilgenhof S., Van Nuffel A.M.T., Benteyn D., Corthals J., Aerts C., Heirman C., Van Riet I., Bonehill A., Thielemans K., Neyns B. A phase IB study on intravenous synthetic mRNA electroporated dendritic cell immunotherapy in pretreated advanced melanoma patients. *Ann. Oncol.*, 2013, vol. 24, no. 10, pp. 2686–2693. doi: 10.1093/annonc/mdt245.
11. Okada H., Kalinski P., Ueda R., Hoji A., Kohanbash G., Donegan T.E., Mintz A.H., Engh J.A., Bartlett D.L., Brown C.K., Zeh H., Holtzman M.P., Reinhart T.A., Whiteside T.L., Butterfield L.H., Hamilton R.L., Potter D.M., Pollack I.F., Salazar A.M., Lieberman F.S. Induction of CD8⁺ T-cell responses against novel glioma-associated antigen peptides and clinical activity by vaccinations with α -type 1 polarized dendritic cells and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma. *J. Clin. Oncol.*, 2011, vol. 29, no. 3, pp. 330–336. doi: 10.1200/JCO.2010.30.7744.
12. Banchereau J., Palucka A.K., Dhodapkar M., Burkeholder S., Taquet N., Rolland A., Taquet S., Coquery S., Wittkowski K.M., Bhardwaj N., Pineiro L., Steinman R., Fay J. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34⁺ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.*, 2001, vol. 61, no. 17, pp. 6451–6458.
13. Klechevsky E., Liu M., Morita R., Banchereau R., Thompson-Snipes L., Palucka A.K., Ueno H., Banchereau J. Understanding human myeloid dendritic cell subsets for the rational design of novel vaccines. *Hum. Immunol.*, 2009, vol. 70, no. 5, pp. 281–288. doi: 10.1016/j.humimm.2009.02.004.
14. Pulendran B., Banchereau J., Burkeholder S., Kraus E., Guinet E., Chalouni C., Caron D., Maliszewski C., Davoust J., Fay J., Palucka K. Flt3-ligand and granulocyte colony-stimulating factor mobilize distinct human dendritic cell subsets in vivo. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, no. 1, pp. 566–572. doi: 10.4049/jimmunol.165.1.566.

15. Schreibelt G., Bol K.F., Westdorp H., Wimmers F., Aarntzen E.H., Duiveman-de Boer T., van de Rakt M.W.M.M., Scharenborg N.M., de Boer A.J., Pots J.M., Olde Nordkamp M.A.M., van Oorschot T.G.M., Tel J., Winkels G., Petry K., Blokx W.A.M., van Rossum M.M., Welzen M.E.B., Mus R.D.M., Croockewit S.A.J., Koornstra R.H.T., Jacobs J.F.M., Kelderman S., Blank C.U., Gerritsen W.R., Punt C.J.A., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Effective clinical responses in metastatic melanoma patients after vaccination with primary myeloid dendritic cells. *Clin. Cancer Res.*, 2016, vol. 22, no. 9, pp. 2155–2166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2205.
16. Adams S., Kozhaya L., Martiniuk F., Meng T.-C., Chiriboga L., Liebes L., Hochman T., Shuman N., Axelrod D., Speyer J., Novik Y., Tiersten A., Goldberg J.D., Formenti S.C., Bhardwaj N., Unutmaz D., Demaria S. Topical TLR7 agonist imiquimod can induce immune-mediated rejection of skin metastases in patients with breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2012, vol. 18, no. 24, pp. 6748–6757. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1149.
17. Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B. Dendritic cells and their role in immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, art. 924, pp. 1–14. doi: 10.3389/fimmu.2020.00924.
18. Diener K.R., Moldenhauer L.M., Lyons A.B., Brown M.P., Hayball J.D. Human Flt-3-ligand-mobilized dendritic cells require additional activation to drive effective immune responses. *Exp. Hematol.*, 2008, vol. 36, no. 1, pp. 51–60. doi: 10.1016/j.exphem.2007.08.024.
19. Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., Kitaeva K.V., Dunham S.P., Khaiboullina S.F., Rizvanov A.A. Recombinant viruses for cancer therapy. *Biomedicines*, 2018, vol. 6, no. 4, art. 94, pp. 1–14. doi: 10.3390/biomedicines6040094.
20. Rossowska J., Anger N., Szczygiel A., Mierzejewska J., Pajtasz-Piasecka E. Intratumoral lentivector-mediated TGF- β 1 gene downregulation as a potent strategy for enhancing the antitumor effect of therapy composed of cyclophosphamide and dendritic cells. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8, art. 713, pp. 1–15. doi: 10.3389/fimmu.2017.00713.
21. Palucka A.K., Ueno H., Connolly J., Kerneis-Norvell F., Blanck J.-P., Johnston D.A., Fay J., Banchereau J. Dendritic cells loaded with killed allogeneic melanoma cells can induce objective clinical responses and MART-1 specific CD8⁺ T-cell immunity. *J. Immunother.*, 2006, vol. 29, no. 5, pp. 545–557. doi: 10.1097/01.cji.0000211309.90621.8b.
22. Salcedo M., Bercovici N., Taylor R., Vereecken P., Massicard S., Duriau D., Vernel-Pauillac F., Boyer A., Baron-Bodo V., Mallard E., Bartholeyns J., Goxe B., Latour N., Leroy S., Prigent D., Martiat P., Sales F., Laporte M., Bruyns C., Romet-Lemonne J.-L., Abastado J.-P., Lehmann F., Velu T. Vaccination of melanoma patients using dendritic cells loaded with an allogeneic tumor cell lysate. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006, vol. 55, no. 7, pp. 819–829. doi: 10.1007/s00262-005-0078-6.
23. Squadrito M.L., Cianciaruso C., Hansen S.K., De Palma M. EVIR: Chimeric receptors that enhance dendritic cell cross-dressing with tumor antigens. *Nat. Methods*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 183–186. doi: 10.1038/nmeth.4579.
24. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Therapeutic prospects of extracellular vesicles in cancer treatment. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, art. 1534, pp. 1–10. doi: 10.3389/fimmu.2018.01534.
25. Block M.S., Dietz A.B., Gustafson M.P., Kalli K.R., Erskine C.L., Youssef B., Vijay G.V., Allred J.B., Pavelko K.D., Strausbauch M.A., Lin Y., Grudem M.E., Jatoi A., Klampe C.M., Wahner-Hendrickson A.E., Weroha S.J., Glaser G.E., Kumar A., Langstraat C.L., Solseth M.L., Deeds M.C., Knutson K.L., Cannon M.J. Th17-inducing autologous dendritic cell vaccination promotes antigen-specific cellular and humoral immunity in ovarian cancer patients. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, art. 5173, pp. 1–12. doi: 10.1038/s41467-020-18962-z.
26. Nagai K., Adachi T., Harada H., Eguchi S., Sugiyama H., Miyazaki Y. Dendritic cell-based immunotherapy pulsed with Wilms tumor 1 peptide and mucin 1 as an adjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma after curative resection: A phase I/IIa clinical trial. *Anticancer Res.*, 2020, vol. 40, no. 10, pp. 5765–5776. doi: 10.21873/anticancer.14593.
27. Matsui H.M., Hazama S., Nakajima M., Xu M., Matsukuma S., Tokumitsu Y., Shindo Y., Tomochika S., Yoshida S., Iida M., Suzuki N., Takeda S., Yoshino S., Ueno T., Oka M., Nagano H. Novel adjuvant dendritic cell therapy with transfection of heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with hepatocellular carcinoma: A phase I/II prospective randomized controlled clinical trial. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2021, vol. 70, no. 4, pp. 945–957. doi: 10.1007/s00262-020-02737-y.

28. Lukashina M.I., Smirnova A., Aliev V.A., Samoilenko I.V., Semenov N.N., Veiko V.P., Mikhailova I.N., Barsukov Yu.A., Baryshnikov A.Yu. Dendritic cell vaccines in colorectal cancer therapy. *Vestn. RONTs im. N.N. Blokhina Ross. Akad. Med. Nauk*, 2008, vol. 19, no. 3, pp. 35–42. (In Russian)
29. Fadeev F.A., Zamyatin A.V., Sedneva-Lugovets D.V., Mikerov I.A., Gubaeva O.V. Generation of dendritic cells for cancer therapy. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 347–353. doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-347-353.
30. Bulgarelli J., Tazzari M., Granato A.M., Ridolfi L., Maiocchi S., de Rosa F., Petrini M., Pancisi E., Gentili G., Vergani B., Piccinini F., Carbonaro A., Leone B.E., Foschi G., Ancarani V., Framarini M., Guidoboni M. Dendritic cell vaccination in metastatic melanoma turns “non-T cell inflamed” into “T-cell inflamed” tumors. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, art. 2353, pp. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2019.02353.
31. Taube J.M., Anders R.A., Young G.D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L., Chen S., Klein A.P., Pardoll D.M., Topalian S.L., Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci. Transl. Med.*, 2012, vol. 4, no. 127, art. 127ra37, pp. 1–22. doi: 10.1126/scitranslmed.3003689.
32. Wilgenhof S., Corthals J., Heirman C., van Baren N., Lucas S., Kvistborg P., Thielemans K., Neyns B. Phase II study of autologous monocyte-derived mRNA electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2016, vol. 34, no. 12, pp. 1330–1338. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4121.
33. Jansen Y., Kruse V., Corthals J., Schats K., van Dam P.-J., Seremet T., Heirman C., Brochez L., Kockx M., Thielemans K., Neyns B. A randomized controlled phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous monocyte-derived dendritic cells (TriMixDC-MEL) as adjuvant treatment for stage III/IV melanoma patients who are disease-free following the resection of macrometastases. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2020, vol. 69, no. 12, pp. 2589–2598. doi: 10.1007/s00262-020-02618-4.
34. Boudewijns S., Bloemendal M., de Haas N., Westdorp H., Bol K.F., Schreibeit G., Aarntzen E.H.J.G., Lesterhuis W.J., Gorris M.A.J., Croockewit A., van der Woude L.L., van Rossum M.M., Welzen M., de Goede A., Hato S.V., van der Graaf W.T.A., Punt C.J.A., Koornstra R.H.T., Gerritsen W.R., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: A prospective, randomized phase 2 trial. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2020, vol. 69, no. 3, pp. 477–488. doi: 10.1007/s00262-019-02466-x.
35. Petenko N.N., Mikhailova I.N., Chkadua G.Z., Demidov L.V., Baryshnikov A.Yu. Dendritic cell vaccine therapy after radical surgery for cutaneous melanoma. *Sarkomy Kosteï, Myagkikh Tkanei Opukholi Kozhi*, 2022, no. 1, pp. 43–49. (In Russian)
36. Sturm D., Bender S., Jones D.T., Lichter P., Grill J., Becher O., Hawkins C., Majewski J., Jones C., Costello J.F., Iavarone A., Aldape K., Brennan C.W., Jabado N., Pfister S.M. Paediatric and adult glioblastoma: Multifocal (epi)genomic culprits emerge. *Nat. Rev. Cancer*, 2014, vol. 14, no. 2, pp. 92–107. doi: 10.1038/nrc3655.
37. Polyzoidis S., Ashkan K. DCVax[®]-L-developed by Northwest Biotherapeutics. *Hum. Vaccines Immunother.*, 2014, vol. 10, no. 11, pp. 3139–3145. doi: 10.4161/hv.29276.
38. Liau L.M., Ashkan K., Tran D.D., Campian J.L., Trusheim J.E., Cobbs C.S., Heth J.A., Salacz M., Taylor S., D’Andre S.D., Iwamoto F.M., Dropcho E.J., Moshel Y.A., Walter K.A., Pillainayagam C.P., Aiken R., Chaudhary R., Goldlust S.A., Bota D.A., Duic P., Grewal J., Elinzano H., Toms S.A., Lillehei K.O., Mikkelsen T., Walbert T., Abram S.R., Brenner A.J., Brem S., Ewend M.G., Khagi S., Portnow J., Kim L.J., Loudon W.G., Thompson R.C., Avigan D.E., Fink K.L., Geoffroy F.J., Lindhorst S., Lutzky J., Sloan A.E., Schackert G., Krex D., Meisel H.-J., Wu J., Davis R.P., Duma C., Etame A.B., Mathieu D., Kesari S., Piccioni D., Westphal M., Baskin D.S., New P.Z., Lacroix M., May S.-A., Pluard T.J., Tse V., Green R.M., Villano J.L., Pearlman M., Petrecca K., Schulder M., Taylor L.P., Maida A.E., Prins R.M., Cloughesy T.F., Mulholland P., Bosch M.L. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J. Transl. Med.*, 2018, vol. 16, no. 1, art. 142, pp. 1–9. doi: 10.1186/s12967-018-1507-6.
39. Mitsuya K., Akiyama Y., Iizuka A., Miyata H., Deguchi S., Hayashi N., Maeda C., Kondou R., Kanematsu A., Watanabe K., Ashizawa T., Abe Y., Ito I., Oishi T., Sugino T., Nakasu Y., Yamaguchi K. Alpha-type-1 polarized dendritic cell-based vaccination in newly diagnosed high-grade glioma: A phase II clinical trial. *Anticancer Res.*, 2020, vol. 40, no. 11, pp. 6473–6484. doi: 10.21873/anticancer.14669.

40. Wang Q.-T., Nie Y., Sun S.-N., Lin T., Han R.-J., Jiang J., Li Z., Li J.-Q., Xiao Y.-P., Fan Y.-Y., Yuan X.-H., Zhang H., Zhao B.-B., Zeng M., Li S.-Y., Liao H.-X., Zhang J., He Y.-W. Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2020, vol. 69, no. 7, pp. 1375–1387. doi: 10.1007/s00262-020-02496-w.
41. Lutsuk R.A., Olyushin V.E., Tastanbekov M.M., Rostovtsev D.M., Papayan G.V., Filatov M.V., Sebelev K.I., Zbrodskaya Yu.M., Maslova L.N. Photodynamic therapy and specific immunotherapy based on autologous dendritic cells in treating patients with recurrent malignant gliomas. *Ross. Neurokhir. Zh. im. Professora A.L. Polenova*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 71–78. (In Russian)
42. Hlavackova E., Pilatova K., Cerna D., Selingerova I., Mudry P., Mazanek P., Fedorova L., Merhautova J., Jureckova L., Semerad L., Pacasova R., Flajsarova L., Souckova L., Demlova R., Sterba J., Valik D., Zdrzilova-Dubska L. Dendritic cell-based immunotherapy in advanced sarcoma and neuroblastoma pediatric patients: Anti-cancer treatment preceding monocyte harvest impairs the immunostimulatory and antigen-presenting behavior of DCs and manufacturing process outcome. *Front. Oncol.*, 2019, vol. 9, art. 1034, pp. 1–15. doi: 10.3389/fonc.2019.01034.
43. Raj S., Bui M.M., Springett G., Conley A., Lavilla-Alonso S., Zhao X., Chen D., Haysek R., Gonzalez R., Letson G.D., Finkelstein S.E., Chiappori A.A., Gabrilovitch D.I., Antonia S.J. Long-term clinical responses of neoadjuvant dendritic cell infusions and radiation in soft tissue sarcoma. *Sarcoma*, 2015, vol. 2015, art. 614736, pp. 1–8. doi: 10.1155/2015/614736.
44. Fedorova L., Mudry P., Pilatova K., Selingerova I., Merhautova J., Rehak Z., Valik D., Hlavackova E., Cerna D., Faberova L., Mazanek P., Pavelka Z., Demlova R., Sterba J., Zdrzilova-Dubska L. Assessment of immune response following dendritic cell-based immunotherapy in pediatric patients with relapsing sarcoma. *Front. Oncol.*, 2019, vol. 9, art. 1169, pp. 1–12. doi: 10.3389/fonc.2019.01169.
45. Cox M.C., Castiello L., Mattei M., Santodonato L., D'Agostino G., Muraro E., Martorelli D., Lapenta C., Di Napoli A., Di Landro F., Cangemi M., Pavan A., Castaldo P., Hohaus S., Donati S., Montefiore E., Berdini C., Carlei D., Monque D.M., Ruco L., Prosperi D., Tafuri A., Spadaro F., Sestili P., Spada M., Dolcetti R., Santini S.M., Rozera C., Aricò E., Capone I., Belardelli F. Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN α -dendritic cells and rituximab: A phase I clinical trial. *Clin. Cancer Res.*, 2019, vol. 25, no. 17, pp. 5231–5241. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0709.
46. Lin Y., Atwell T., Weisbrod A., Maas M., Armstrong A., Deeds M., Bulur P., Gustafson M., Zhang Z., Cordes S., Porrata L., Markovic S., Johnston P., Micallef I., Inwards D., Colgan J., Ansell S., Gastineau D., Dietz A., Witzig T. Dendritic cell vaccine treatment for indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Clinical trial in progress. *Cytotherapy*, 2015, vol. 17, no. 6, suppl., p. S17. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.03.358.

Для цитирования: Филин И.Ю., Китаева К.В., Ризванов А.А., Соловьева В.В. Современное состояние и перспективы развития иммунотерапии онкологических заболеваний с применением дендритных вакцин // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2022. – Т. 164, кн. 3. – С. 347–366. – doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.347-366.

For citation: Filin I.Yu., Kitaeva K.V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Current state and prospects of using dendritic cell vaccination for cancer immunotherapy. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2022, vol. 164, no. 3, pp. 347–366. doi: 10.26907/2542-064X.2022.3.347-366. (In Russian)