

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco569011>

Перспективы применения противоопухолевых вакцин

И.Э. Николаева, А.С. Гольдерова, А.Н. Егоров, Р.А. Готовцев, И.П. Троев, К.С. Таюрская

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В данной статье нами рассмотрены работы, посвящённые одному из перспективных направлений в иммунотерапии онкологических заболеваний — опухолеспецифическим вакцинам на основе иммунокомпетентных клеток. Представлены наиболее перспективные, эффективные и безопасные методы клеточной вакцинации против рака на основе данных клинических испытаний за период 2016–2023 гг., которые упорядочены в статье по происхождению активного компонента на неклоточные (вакцины на основе онколитических вирусов, бактерий, нуклеиновых кислот, пептидов и *in-situ*) и клоточные (дендритные, Т-эффеторные, естественные клетки-киллеры) иммунотерапевтические подходы. Персонализированные неоантигенные противораковые клоточные вакцины на основе дендритных клеток демонстрируют многообещающие противоопухолевые эффекты в клинической практике. Вакцины на основе дендритных клеток обладают рядом преимуществ, например — способностью задействовать как врождённый, так и адаптивный иммунитет, а также вырабатывать долговременную иммунологическую память против рецидива опухоли. Дендритные клетки являются профессиональными и постоянными антигенпрезентирующими клетками, и они более эффективны в активации покоящихся Т-клеток. В обзоре приводятся самые актуальные сведения о противоопухолевых вакцинах, а также разбор видов противораковых вакцин из отечественных и зарубежных источников. Выводом данного краткого обзора является широкое разнообразие видов опухолеспецифических вакцин и их стремительное совершенствование.

Ключевые слова: противораковая вакцина; иммунотерапия; неклоточные вакцины; клоточные вакцины.

Как цитировать:

Николаева И.Э., Гольдерова А.С., Егоров А.Н., Готовцев Р.А., Троев И.П., Таюрская К.С. Перспективы применения противоопухолевых вакцин // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 5. С. 195–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco569011>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco569011>

Perspectives for antitumor vaccines application

Irina E. Nikolaeva, Aitalina S. Golderova, Andrey N. Egorov, Radomir A. Gotovtsev, Ivan P. Troev, Ksenia S. Tayurskaya

North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russian Federation

ABSTRACT

In this article, we reviewed the works devoted to one of the promising areas in the immunotherapy of oncological diseases — tumor-specific vaccines based on immunocompetent cells. The most promising, effective and safe methods of cellular vaccination against cancer are presented based on data from clinical trials for the period 2016–2023, which are sorted in the article by the origin of the active component into non-cellular (vaccines based on oncolytic viruses, bacteria, nucleic acids, peptides and in-situ) and cellular (dendritic, T-effector, natural killer cells) immunotherapeutic approaches. Cancer vaccines based on personalized neo-antigenic dendritic cells have promising anti-tumor effects in clinical practice. Dendritic-based vaccines have a number of advantages, one example being the ability to activate both innate and adaptive immunity, as well as to develop long-term immunological memory against recurrence of tumors. DCs are the most professional and consistent antigens and are more effective in activating resting T cells. The review provides the most up-to-date information on cancer vaccines, as well as an analysis of the types of cancer vaccines, using both local and international sources. The conclusion of this brief review is the wide variety of types of tumor-specific vaccines and their rapid improvement.

Keywords: cancer vaccine; immunotherapy; noncellular vaccines; cellular vaccines.

To cite this article:

Nikolaeva IE, Golderova AS, Egorov AN, Gotovtsev RA, Troev IP, Tayurskaya KS. Perspectives for antitumor vaccines application. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(5):195–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco569011>

Submitted: 04.09.2022

Accepted: 23.10.2022

Published online: 30.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Опухолеспецифические вакцины на основе иммунокомпетентных клеток — одно из перспективных направлений иммунотерапии. Противораковые вакцины на клеточной основе часто готовят из целых клеток или клеточных фрагментов, содержащих почти все опухолевые антигены, что вызывает более широкий антигенный иммунный ответ. Многообещающий противоопухолевый эффект в клинической практике оказывают персонализированные неоантигенные противораковые клеточные вакцины на основе дендритных клеток (ДК) [1]. Вакцины на основе ДК обладают рядом преимуществ, например — способностью задействовать как врождённый, так и адаптивный иммунитет, а также вырабатывать долговременную иммунологическую память против рецидива опухоли. ДК являются антигенпрезентирующими клетками и более эффективны в активации покоящихся Т-клеток [2]. Аутологичные ДК также могут быть снабжены многочисленными типами опухолевых антигенов, включая опухолевую мРНК, неоантиген или синтетические пептиды, полученные из опухолеассоциированных антигенов (ОАА), а также цельные опухолевые лизаты. Основным преимуществом клеточных вакцин является то, что они, как правило, безопасны и хорошо переносятся. В вакцинах против рака в основном используются ОАА и опухолеспецифические антигены для активации иммунной системы пациента. Теоретически, вакцина могла бы спровоцировать как специфический клеточный иммунитет, так и гуморальный иммунный ответ, чтобы предотвратить рост опухоли и в конечном итоге уничтожить опухолевые клетки [3]. Во многих клинических исследованиях аутологичные цельноклеточные вакцины используются в качестве адъювантов [4].

В настоящее время большинство противораковых вакцин всё ещё находятся на стадии доклинических и клинических исследований. Необходимо разработать более специфические антигены и платформы для создания вакцин. Учитывая большое разнообразие методологий и технологий изготовления противоопухолевых вакцин на основе иммунных клеток, весьма актуальным вопросом является определение наиболее перспективных, эффективных и безопасных методов клеточной вакцинации против рака на основе анализа научных статей и данных клинических испытаний за период с 2016 по 2023 год, что и стало задачей настоящего обзора. Для этого упомянутые в научной литературе технологии классифицировали по происхождению активного компонента, условно разделив их на неклеточные и клеточные иммунотерапевтические подходы.

В обзорной статье В.М. Моисеенко [5] используется следующая классификация противоопухолевых вакцин:

- 1) вакцины на основе цельных клеток:
 - а) аутологичные — немодифицированные и модифицированные (трансфекция);
 - б) аллогенные

- 2) вакцины на основе аутологичных белков теплового шока;
- 3) ганглиозидные вакцины;
- 4) пептидные вакцины;
- 5) ДНК-вакцины;
- 6) рекомбинантные вирусные вакцины;
- 7) вакцины на основе ДК.

Последнее из перечисленного, т.е. вакцины на основе ДК, исходя из принципа структурной характеристики, должны были быть отнесены к группе 1а).

В доступной нам литературе отсутствует единая классификации противоопухолевых вакцин, однако большинство зарубежных источников делят вакцины на:

- 1) клеточные вакцины;
- 2) вакцины на основе вирусов;
- 3) пептидные вакцины;
- 4) вакцины на основе нуклеиновых кислот.

Для составления структуры нашей статьи мы использовали последний вариант классификации, разделяя противоопухолевые вакцины на неклеточные и клеточные.

НЕКЛЕТОЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

Онколитические вирусы

Онколитические вирусы действуют посредством двух основных механизмов: прямого лизиса инфицированных вирусом раковых клеток и высвобождения опухолевых антигенов в результате вирусного взрыва. В этой ситуации онколитические вирусы действуют как противоопухолевые вакцины, поскольку иммуногенность вируса сочетается с опухолевыми антигенами, которые направляют специфичность противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [6].

Онколитические вирусы — это вирусы, встречающиеся естественным образом или полученные в лаборатории путём модификации природных вирусов, способные заражать и лизировать (разрушать) раковые клетки, но не нормальные клетки [7]. В настоящее время в качестве онколитических вирусов применяются (либо проходят клинические испытания):

- онколитические вирусы на основе вируса простого герпеса: T-VEC, HF-10, HSV1716, G207, M032;
- онколитические вирусы на основе аденовирусов: Oncorine или H101, Onyx-015, DNX-2401, ONCOS-102, VCN-01, LOAd-703, ICovir-7 и ICovir-5, CG0070;
- онколитический вирус кори: MV-CEA и MV-NIS;
- другие онколитические вирусы: Pelareorep, вирус болезни Ньюкасла (NDV), парвовирус H-1 (ParvOryx), Cavatak, JX-594 или Pexa-Vac, GL-ONC1, альфа-вирус M1 [8].

Из всех вышеупомянутых онколитических вирусов, только T-VEC (коммерческое название вируса — Imlygic, компания «Amgen», США) был одобрен Администрацией

по делам продовольствия и медикаментов (FDA) США для клинического использования после успешных клинических испытаний фазы I, II и III [8–10]. Это генетически модифицированный вирус для местного лечения неоперабельной метастатической меланомы, рецидивирующей после первоначальной операции. Доклинические испытания на мышах продемонстрировали высокую эффективность T-VEC в комбинации с ипилимумабом со значительным увеличением медианы выживаемости, полной регрессией инъецированных опухолей и 80% регрессией неинъецированных контралатеральных опухолей, по сравнению с любым из препаратов в отдельности [9]. Кроме того, в доклинической фазе была продемонстрирована системная эффективность и долговечность этого вируса: 92% иммунных ответов пациентов при инъекционных и неинъекционных поражениях сохранялись в течение периода от 7 мес до 31 мес [11].

Онколитические вирусы имеют схожие друг с другом проблемы, такие как побочные эффекты (в том числе цитокиновый шторм, аутоиммунные события) и необходимость проведения комбинированной терапии, т.к. одного типа онколитического вируса недостаточно для уничтожения всех раковых клеток из-за их гетерогенности и сложности, а также из-за устойчивости некоторых раковых клеток с нетрансформированными поддерживающими опухоль клетками к определённым онколитическим вирусам [7].

Раковые вакцины на основе бактериальных векторов

Бактерии, подвергнутые аттенуации, способствуют стимуляции иммунитета относительно раковых клеток. Способность бактерий проникать в ткани, а также широкий спектр методов контроля, — ключевые аргументы в пользу использования бактерий [12]. Принцип использования бактерий заключается в изменении их структуры для усиления противоракового эффекта. Кроме того, бактерии дополнительно усиливают иммунный ответ при введении их параллельно с аутологичными противораковыми вакцинами [13].

Основные выведенные бактериальные линии, применяемые для иммуномодуляции, — *Salmonella typhimurium* и *Clostridium novyi*, выбранные по причине анаэробного способа существования [14]. Бактерии вводятся в организм, где активируются и находят благоприятную среду для размножения — раковую опухоль, лишённую капиллярной сети. В процессе жизнедеятельности они расширяют свой ареал обитания, используя для развития ферментированный клеточный субстрат анаэробной среды, что приводит к смерти раковых клеток, лишённых доступа к кислороду.

Изучение влияния аттенуированного штамма *S. typhimurium* на III стадию меланомы привело к определению максимально переносимых концентраций [15]. *S. typhimurium* может быть дополнительно покрыта

полидопамином, который нагревается при лазерном облучении, что позволяет улучшить терапевтический эффект при облучении бактерий, заселяющих раковую опухоль. Однако довольно низкий процент заселения опухолей данной бактерией способствовал приостановке клинических исследований [16].

Споры *C. novyi* вводились в больных раком животных. Они успешно разрослись в области с низкой концентрацией кислорода и разрушили прилегающие раковые клетки (кроме тех, что имели доступ к кислороду организма), что привело к полной ремиссии у 30% больных животных, несмотря на специфику избегания раковых клеток, приграничных к аэробной среде [17].

Широко используемой вакциной на основе штамма ослабленной живой бычьей туберкулёзной палочки (*Mycobacterium bovis*) является Bacillus Calmette-Guerin (BCG). Урологи используют BCG для лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [18, 19]. В начале 2000-х BCG использовался как адъювант противоопухолевых вакцин. Эти вакцины в основном состояли или из ДК, либо из смешанных опухолевых клеток [20, 21]. Например, при лечении рака лёгких определяли эффективность и выживаемость пациентов при лечении комбинированной вакциной Вес2/BCG. Результаты исследования показали, что вакцина не повлияла на исходные состояния пациентов [22].

В исследовании 2021 года была представлена разработка новой платформы для персонализированной вакцины против рака на основе BCG, которая способна улучшить иммунные ответы на опухолевые антигены путём покрытия бактерий модифицированными специфическими для опухоли пептидами. Кроме того, улучшенная иммунотерапия BCG может быть комбинирована с терапией с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек для получения нормального контроля роста опухоли [23]. Рассматривались также и различные виды вмешательств с использованием BCG при таких онкологических заболеваниях, как лейкоз, рак мочевого пузыря, рак лёгких и меланома. Потенциал вакцины на основе BCG возможен только в комбинации с разными антигенами и адъювантами.

Нуклеиновые вакцины

Нуклеиновые вакцины на основе ДНК и мРНК — перспективная разработка биосовместимых наноносителей клеточного типа для инициирования и усиления противоопухолевых реакций. Это осуществляется путём доставки генетической информации, кодирующей опухолевые антигены, с её последующей экспрессией в организме хозяина.

Интерес к разработке ДНК-вакцин был вызван тем, что ДНК обладает лучшей стабильностью и более длительным временем присутствия в организме, чем мРНК. Основой ДНК-вакцин против рака служат бактериальные плазмиды, кодирующие один или несколько онкологических

антигенов для индуцирования активации гуморальных и клеточных иммунных реакций. ДНК-вакцины редко связываются с хромосомами хозяина, при этом они кодируют несколько антигенов, которые обладают большой производительностью. Наблюдается низкая частота инсерционных мутаций, по сравнению с частотой спонтанных мутаций. Антигены, экспрессируемые противораковыми ДНК-вакцинами, имеют ту же видовую модификацию, что и естественные опухолевые антигены.

В настоящее время существует два вида мРНК-вакцин: нереплицирующиеся мРНК и самоамплифицирующиеся РНК (SAM). Структура SAM включает альфа-вирус и две открытые рамки считывания — для кодирования объективного антигена и кодирования компонента репликации вируса. Такое строение позволяет SAM при низких дозах вакцинации продуцировать большое количество антигена в течение определённого периода и вызывать стойкий иммунный ответ. Несмотря на то, что мРНК является идеальной платформой для персонализированного приготовления неоантигенной вакцины, существенными недостатками мРНК-вакцин до сих пор остаются их нестабильность, врождённая иммуногенность и неэффективность доставки *in vivo* [24–25]. В клинических испытаниях мРНК-вакцин упор делается на нереплицирующиеся мРНК [23].

Многочисленные клинические испытания показывают, что терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот более эффективны при совместном применении с агентами, действующими на других уровнях (ингибиторы иммунных контрольных точек, химиотерапевтические средства, лучевая терапия). Кроме того, первые доклинические исследования показали, что различные виды нуклеиновых кислот, действующие на разных уровнях лечения рака, могут быть объединены для получения синергии [24, 25].

Вакцины на основе пептидов

Любой белок (либо пептид), который продуцируется опухолевыми клетками, в свою очередь имеет мутации. Именно они могут выступить в качестве опухолевого антигена. Вакцины на основе пептидов применяют в лечении злокачественных новообразований путём введения в организм пептидов определённых ОАА. В данный момент этот вид лечения проходит клинические испытания.

Предварительные данные клинического тестирования указывают на то, что ответ на терапию наиболее эффективный в том случае, если ОАА презентуются ДК. Эти клетки получают из организма пациента, после чего загружают их необходимыми ОАА, а затем вводят обратно (внутрикожно). Они стимулируют эндогенные Т-клетки и, соответственно, их ответ на ОАА. Имеются убедительные экспериментальные доказательства того, что пептиды, представляемые иммунной системе в течение нескольких дней, высокоиммуногенны. По этой причине проводятся исследования интранодального введения

пептидов, в том числе с ко-стимулирующими факторами, адъювантами [26]. Пептидная вакцина окажется максимально эффективной, если будет способна, избегая иммунотолерантности, индуцировать Т-клеточный (Т-хелперы) и В-клеточный ответ одновременно [27].

Пептиды, которые можно использовать для лечения рака, разделяются на три основные группы:

1. антимикробные (цекропин А и магайнин 2);
2. клеточно-проникающие (TAT);
3. опухоль-таргетные (NGR и RGD).

Клинические испытания I, II и III фазы проводились в начале XXI века и включали:

- иммунодоминантный пептид HER-2/neu (рак лёгких, молочной железы или яичников) [28];
- муцин-1 (MUC1, Stimuvax, рак молочной железы или толстой кишки) [29];
- карциноэмбриональный антиген (колоректальный рак, рак желудка, молочной железы, поджелудочной железы и немелкоклеточный рак лёгкого) [30];
- простатспецифический мембранный антиген (рак предстательной железы) [31].

In-situ вакцины

Вакцина *in situ* (ISV) представляет собой процедуру, которая должна индуцировать иммунную гибель раковых клеток. Из погибших опухолевых клеток высвобождаются антигены, которые в сочетании с иммуностимуляторами превращают каждую погибшую опухолевую клетку в своеобразную вакцину. Самое большое преимущество ISV перед другими вакцинами состоит в том, что они персонализированы, не требуют скрининга пациента на наличие антигена, а также обладают сильной иммунной памятью. Эффективность вакцины зависит от экспрессии иммуногенных антигенов в опухоли во время лечения [32, 33]. Например, ISV с использованием уникального лиганда Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) — K3-SPG — индуцирует длительный системный иммунный ответ и синергирует с системной и местной иммунотерапией [34].

Терапия ингибиторами контрольных точек (CPI) по своей природе имеет ограничения в виде низкой скорости ответа. Именно поэтому главное преимущество использования ISV в комбинации с CPI — увеличение вероятности повышения скорости ответа. С другой стороны, критическим ограничением CPI является проблема серьёзных системных побочных действий.

Многие исследования включали CPI в комбинации с K3-SPG. Монотерапия K3-SPG сама по себе достаточно хорошо индуцирует как системные ответы, так и ответы памяти. Комбинация с анти-CD40 дополнительно усиливает противоопухолевую активность K3-SPG. В частности, противораковые ISV достигли значительного прогресса за счёт использования преимуществ биоматериалов, которые могут комбинировать антигены и адъюванты, устранять проблемы с доставкой антигенов и манипулировать иммунными клетками ISV [35].

Вызывает интерес также ISV, изготовленная из наночастиц [36]. В вакцину добавляют молекулу шаперона PBA-nChap, которая способна эффективно улавливать, защищать и облегчать движение опухолевых клеток.

КЛЕТОЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

Опухолеспецифические клеточные вакцины — это вид вакцин против рака, которые используют клетки иммунной системы для активации противоопухолевого иммунного ответа. Чаще всего используются ДК — антигенпрезентирующие клетки, которые способны захватывать, обрабатывать и представлять антигены на своей поверхности для распознавания и активации Т-лимфоцитов [37]. Опухолеспецифические клеточные вакцины индивидуализированы для каждого пациента и содержат антигены, которые уникальны для его опухоли. Это позволяет избежать толерантности иммунной системы к опухолевым антигенам и повысить специфичность и эффективность иммунотерапии [38]. Опухолевые антигены могут быть представлены в различных формах, таких как опухолеспецифические пептиды, белки, клетки, находящиеся в состоянии апоптоза, нуклеиновые кислоты (ДНК, мРНК) и др. [39]. После того, как ДК загружают опухолевыми антигенами, они вводятся обратно в организм пациента, где стимулируют Т-лимфоциты, которые способны узнавать и уничтожать опухолевые клетки [40].

Опухолеспецифические клеточные вакцины — одно из наиболее перспективных направлений в развитии иммунотерапии рака. Они имеют ряд преимуществ, таких как высокая специфичность, низкая токсичность, длительный иммунный ответ и возможность индуцировать память иммунной системы. Однако при их использовании сталкиваются с рядом проблем, таких как сложность производства, высокая стоимость, неоднородность опухолевых антигенов, иммуносупрессия опухолью и недостаточная миграция ДК в лимфатические узлы.

Моновакцины на основе дендритных клеток

ДК — это один из мощных видов антигенпрезентирующих клеток, которые способны активировать незрелые кластеры дифференцировки CD8 и Т-клетки памяти в дополнение к хелперным Т-клеткам и В-клеткам [41].

ДК можно получить из нескольких клеток-предшественников, таких как непролиферативные моноциты CD14⁺ из периферической крови и пролиферативные клетки-предшественники CD34⁺ из костного мозга и пуповинной крови [42]. Широко изучены и применяются ДК, выделенные из моноцитов [43]. В оригинальной статье бразильских исследователей проводили сравнительный анализ выхода ДК, полученных из моноцитов автоматическим и ручным методом с использованием насаивания на градиенте плотности [44].

Распространённым методом также является получение аллогенных ДК из костного мозга. В основном дифференцировка клеток костного мозга в ДК происходит путём культивирования их с GM-CSF — важным цитокином

для развития ДК *in vitro*. [45] Очень подробное описание протокола по выделению ДК из костного мозга приводится в исследованиях V. Pham и соавт. [46].

Альтернативный источник получения ДК — пуповинная кровь, но количество получаемого материала ограничено [47–49]. Именно поэтому при выделении моноцитов используют CD34⁺, который позволяет значительно увеличить количество миелоидных предшественников.

Одним из успешных проектов по внедрению персонализированной иммунотерапии является компания «Dendreon» (Dendreon Corporation, США). В 2010 году их методику лечения официально одобрили в FDA. Сама методика состоит в получении аутологичной вакцины на основе ДК, которые созревают *in vitro* в присутствии кислой фосфатазы простаты (PAP) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Суть данного метода состоит в использовании лишь одного распространённого антигена. По данным на начало 2023 года, с 2010 года лечение прошли более 40 тысяч пациентов. Одним из интересных преимуществ лечения является отсутствие перекрёстного взаимодействия с прочими медицинскими препаратами и короткий курс лечения.

Моновакцины на основе эффекторных Т-клеток

В вакцинологии рака Т-клетки применяются реже, чем ДК, но в последнее время новые открытия в области молекулярной и клеточной биологии демонстрируют перспективы использования Т-клеток против рака. Технология Т-клеточных вакцин предусматривает активацию Т-клеток с помощью цитокинов, таких как интерлейкин-2 (IL-2) или интерлейкин-15 (IL-15), или с помощью антиген-представляющих клеток. По данным сайта ClinicalTrials.gov, сейчас находятся на стадии клинических исследований 12 противоопухолевых моновакцин на основе эффекторных Т-клеток. Вакцины направлены против различных типов рака, таких как меланома, рак лёгкого, рак головы и шеи, рак простаты и другие. Кроме того, в разработке моновакцин используют разные виды Т-клеток, такие как цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), тучные клетки (MC), регуляторные Т-клетки (Treg) и другие. Они индуцируют сильный и длительный иммунный ответ на опухоль, который может преодолевать иммуносупрессию и толерантность к опухолевым антигенам.

Например, в исследовании Национального института рака (США) участвовали 45 пациентов с рабдомиосаркомой и саркомой Юинга в возрасте от 5 до 35 лет. Комбинированное вмешательство включало:

- 3 инъекции аутологичных ДК, обработанных пептидами, полученными из опухолеассоциированных транскрипционных мутаций, а также HLA-A2-связывающим пептидом E7;
- химиотерапию индинавиром;
- трансплантацию аутологичных Т-клеток.

Результаты демонстрируют минимальную токсичность, 5-летняя общая выживаемость пациентов, начавших

иммунотерапию, — 43%. У 39% реципиентов были зафиксированы иммунные ответы на пептиды транслокационной мутации, у 25% — на пептид E7. Исследование завершено по окончании II фазы [50].

Наиболее обнадеживающим результатом является то, что некоторые из этих вакцин показали хорошую безопасность и эффективность в фазах I и II клинических испытаний. Например, вакцина из цитотоксических Т-лимфоцитов, специфических для антигена NY-ESO-1, продемонстрировала частичную или полную регрессию опухоли у 61% пациентов с метастатической меланомой [51]. Вакцина из тучных клеток, специфических для антигена Mage-A3, продемонстрировала стабилизацию заболевания у 50% пациентов с метастатическим раком головы и шеи. Вакцина из регуляторных Т-клеток, специфических для антигена PSA, продемонстрировала снижение уровня PSA у 50% пациентов с раком простаты. Цитотоксические Т-лимфоциты в сочетании с химиотерапией оцениваются в качестве терапии первой линии у пациентов с Эпштейн–Барр-положительной карциномой носоглотки [52].

Клиническое испытание метода терапии Т-клетками с химиотерапией гемцитабином и карбоплатином успешно прошло II фазу и находится на III фазе исследований. Т-клетки отбирали преимущественно по CD8-позитивным меткам и специфичности к иммунодоминантным антигенам EBV (BZLF1, BRLF1, BRMF1 или EBNA3A, 3B, 3C), LMP2, LMP1, EBNA1. В другом исследовании 88% пациентов с острым лимфобластным лейкозом, ассоциированным с синдромом Дауна, достигли полной ремиссии в результате лечения трансдуцированными Т-клетками — CTL019 [53]. Примечательно, что сочетанная терапия индуцирует популяцию Т-клеток с активным хемокиновым сигналингом, низким уровнем ко-ингибирующих рецепторов и высокой цитотоксичностью.

Моновакцины на основе естественных клеток-киллеров

Естественные клетки-киллеры (NK-клетки) представляют собой врождённые лимфоциты, которые обеспечивают эффективный и быстрый ответ на чужеродные патогены и опухоли [54]. Они могут быть получены из аллогенных клеток, которые не вызывают реакции «трансплантат против хозяина» и не секретируют основные цитокины, которые запускают цитокиновый шторм [55]. Именно поэтому NK-клетки являются идеальными «воинами» для иммунотерапии рака. Однако существует ограничение в клинической практике — сложность получения большого количества функциональных NK-клеток.

Для получения большого количества NK-клеток японские исследователи N. Sakamoto и соавт. [56] добавляли ретронектин-индуцированные Т-клетки (RN-T) в культуральной среде GT-T510. Культивировали в специальные мешки для выращивания клеток Cultilife (Takara Bio, Япония). В результате общая популяция клеток увеличилась, и сильно экспрессировали функциональные маркеры CD56.

Большинство иммунных клеток с трудом проникают в солидную опухоль, что приводит к неудовлетворительному терапевтическому эффекту. В рамках исследования путей решения этой проблемы были изучены наноразмерные внеклеточные везикулы, которые участвуют в противоопухолевой активности NK-клеток. Внеклеточные везикулы, полученные из NK-клеток, проникают через любые физиологические барьеры, а также обладают способностью убивать опухолевые клетки и возобновлять иммунные клетки даже в условиях иммуносупрессии, что помогает преодолеть иммунную толерантность в опухолях [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее очевидным выводом данного краткого обзора является широкое разнообразие видов опухолеспецифических вакцин и их стремительное совершенствование. При этом следует понимать, что монотерапия противораковыми вакцинами даёт лишь скромные клинические преимущества. Клиническая польза от них ограничена, и, несмотря на успешные индукции, иммунные реакции со временем ослабевают. Соответственно, в группе вакцинированных повышается рецидивность.

Тем не менее, разработка противораковых клеточных вакцин — перспективное направление в иммунотерапии. Всё больше персонализированных и комбинированных вакцин с каждым годом проходят клинические испытания. Можно сделать вывод, что преимуществом обладают вакцины в комбинации с другими иммуномодулирующими агентами.

По данным ресурса ClinicalTrials.gov, в мире (по состоянию на июнь 2023 года) зарегистрировано 1099 исследований, связанных с испытаниями противораковых вакцин, из которых статус «Завершено» имеют 550 исследований. Среди завершённых, однако, лишь 158 исследований представили результаты [57].

Интересными для анализа являются исследования, завершившие II фазу клинических исследований и находящиеся на III фазе — иными словами, доказавшие безопасность на здоровых добровольцах, и эффективность — на пациентах. Таких насчитывается 25 исследований, из них 22 завершили II фазу, а 3 — приступили к III фазе. Это свидетельствует о большой активности исследований в данной области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Публикация выполнена в рамках федерального проекта «Развитие человеческого капитала в интересах регионов, отраслей и сектора исследований и разработок» национального проекта «Наука и университеты», шифр тематики FSRG-2022-0009.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.Э. Николаева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.С. Гольдерова — редактирование и научное руководство; А.Н. Егоров — обзор литературы, написание текста; Р.А. Готовцев — обзор литературы, написание текста; И.П. Троев — редактирование, обзор литературы, написание текста; К.С. Таюрская — обзор литературы, написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The publication was issued within the framework of the federal project «Development of human capital in the interests of regions, industries and the research

and development sector» of the national project «Science and universities», code FSRG-2022-0009.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Nikolaeva IE — reviewed the literature, collected and analyzed literature, wrote the text, and edited the article; Golderova AS — editing and scientific guidance; Egorov AN — reviewed the literature, wrote the text; Gotovsev RA — reviewed the literature, wrote the text; Troev IP — edited the article, reviewed the literature, wrote the text; Tayurskaya KS — reviewed the literature, wrote the text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liu J., Fu M., Wang M., et al. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress // *Journal of Hematology & Oncology*. 2022. Vol. 15. P. 28. doi: 10.1186/s13045-022-01247-x
- Goyvaerts C., Breckpot K. Pros and Cons of Antigen-Presenting Cell Targeted Tumor Vaccines // *J Immunol Res*. 2015. Vol. 2015. doi: 10.1155/2015/785634
- Fritah H., Rovelli R., Chiang C.L., Kandalafi L.E. The current clinical landscape of personalized cancer vaccines // *Cancer Treatment Reviews*. 2022. Vol. 106. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102383
- Bastin D.J., Montroy J., Kennedy M.A., et al. Safety and efficacy of autologous cell vaccines in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // *Scientific reports*. 2023. Vol. 13. P. 1–13. doi: 10.1038/s41598-023-29630-9
- Моисеенко В.М. Возможности вакцинотерапии меланомы кожи // *Практическая онкология*. 2001. Т. 4, № 8. С. 58–64.
- Feola S., Russo S., Martins B., et al. Peptides-Coated Oncolytic Vaccines for Cancer Personalized // *Medicine. Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.826164
- Hemminki O., Dos Santos J.M., Hemminki A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy // *Journal of Hematology & Oncology*. 2020. Vol. 13. doi: 10.1186/s13045-020-00922-1
- Mondal M., Guo J., He P., et al. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020. Vol. 16, N 10. P. 1–14. doi: 10.1080/21645515.2020.1723363
- Omid H., Rubina I., Puzanov I. Intratumoral Immunotherapy-Update 2019 // *The Oncologist*. 2020. Vol. 25, N 3. P. 423–438. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0438
- Ferrucci P.F., Pala L., Conforti F., et al. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma // *Cancers*. 2021. Vol. 13, N 6. doi: 10.3390/cancers13061383
- Robinson C., Xu M.M., Nair S.K., et al. Oncolytic viruses in melanoma // *Front Biosci*. 2022. Vol. 27, N 2. P. 63. doi: 10.31083/j.fbl2702063
- Forbes N. Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy // *Nat Rev Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 785–794. doi: 10.1038/nrc2934
- Chen L., Qin H., Zhao R., et al. Bacterial cytoplasmic membranes synergistically enhance the antitumor activity of autologous cancer vaccines // *Sci Transl Med*. 2021. Vol. 13, N 601. doi: 10.1126/scitranslmed.abc2816
- Yu X., Lin C., Yu J., et al. Bioengineered Escherichia coli Nissle 1917 for tumour-targeting therapy // *Microbial Biotechnology*. 2019. Vol. 13, N 3. P. 629–636. doi: 10.1111/1751-7915.13523
- Toso J.F., Gill V.J., Hwu P., et al. Phase I Study of the Intravenous Administration of Attenuated Salmonella typhimurium to Patients with Metastatic Melanoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2002. Vol. 20, N 1. P. 142–152. doi: 10.1200/JCO.20.1.142
- Chen W., Wang Y., Qin M., et al. Bacteria-Driven Hypoxia Targeting for Combined Biotherapy and Photothermal Therapy // *ACS Nano*. 2018. Vol. 12, N 6. P. 5995–6005. doi: 10.1021/acsnano.8b02235
- Agrawal N., Bettgowda C., Cheong I., et al. Bacteriolytic therapy can generate a potent immune response against experimental tumors // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101, N 42. P. 15172–15177. doi: 10.1073/pnas.0406242101
- Lobo N., Brooks N.A., Zlotia A.R., et al. 100 years of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: from cattle to COVID-19 // *Nat Rev Urol*. 2021. Vol. 18. P. 611–622. doi: 10.1038/s41585-021-00481-1
- Larsen E.S., Joensen U.N., Poulsen A.M., et al. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections // *APMIS*. 2020. Vol. 128, N 2. P. 92–103. doi: 10.1111/apm.13011
- Cardillo F., Bonfim M., da Silva Vasconcelos Sousa P., et al. Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy for Cancer // *Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9, N 5. P. 1–15. doi: 10.3390/vaccines9050439
- Vandeborne L., Pantziarka P., Nuffel V., et al. Repurposing Infectious Diseases Vaccines Against Cancer // *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. P. 120. doi: 10.3389/fonc.2021.688755
- Giaccone G., Debruyne C., Felip E., et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guérin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23, N 28. P. 6854–6864. doi: 10.1200/JCO.2005.17.18
- Ylösmäki E., Fuscillo M., Martins B., et al. Novel personalized cancer vaccine platform based on Bacillus Calmette-Guérin // *The Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2021. Vol. 9, N 7. P. 1–13. doi: 10.1136/jitc-2021-002707
- Hager S., Fittler F.J., Wagner E., Bros M. Nucleic Acid-Based Approaches for Tumor Therapy // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 9. P. 1–53. doi: 10.3390/cells9092061.

28. Jahanafrooz Z., Baradaran B., Mosafer J., et al. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer // *Drug Discov Today*. 2020. Vol. 25, N 3. P. 552–560. doi: 10.1016/j.drudis.2019.12.003
29. Балдуева И.А. Противоопухолевые вакцины // *Практическая онкология*. 2003. Т.4. С. 157–166.
30. Дюкалова М.Б. Разработка пептидных вакцин для активной иммунотерапии рака молочной железы, ассоциированного с гиперпродукцией онкобелка HER-2 // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2012. Т. 23, № 1. С. 19–26.
31. Hueman M.T., Dehqanzada Z.A., Novak T.E., et al. Phase I clinical trial of a HER-2/neu peptide (E75) vaccine for the prevention of prostate-specific antigen recurrence in high-risk prostate cancer patients // *Clinical Cancer Research*. 2005. Vol. 11. P. 7470–7479. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0235
32. Ramanathan R.K., Lee K.M., McKolanis J., et al. Phase I study of a MUC1 vaccine composed of different doses of MUC1 peptide with SB-AS2 adjuvant in resected and locally advanced pancreatic cancer // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2005. Vol. 54. P. 254–264. doi: 10.1007/s00262-004-0581-1
33. Grunnet M., Sorensen J.B. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer // *Lung Cancer*. 2012. Vol. 76. P. 138–143. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.012
34. Akhtar N.H., Pail O., Saran A., Tyrell L., Tagawa S.T. Prostate-specific membrane antigen-based therapeutics // *Advances in Urology*. 2012. Vol. 2012. P. 9. doi: 10.1155/2012/973820
35. Hammerich L., Binder A., Brody J.D. In situ vaccination: Cancer immunotherapy both personalized and off-the-shelf // *Molecular Oncology*. 2015. Vol. 9, N 10. P. 1966–1981. doi: 10.1016/j.molonc.2015.10.016
36. Зинченко А.И., Щеколова А.С., Биричевская Л.Л. Противоопухолевая вакцинация in situ. В: *Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты: Сборник научных трудов. Том 10 / под ред. Э.И. Коломиец, А.Г. Лобанок. Минск : Белорусская наука, 2018.*
37. Okada H., Takahashi K., Yaku H., et al. In situ vaccination using unique TLR9 ligand K3-SPG induces long-lasting systemic immune response and synergizes with systemic and local immunotherapy // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. P. 2132. doi: 10.1038/s41598-022-05702-0
38. Bouzid R., Peppelenbosch M., Buschow S. Opportunities for Conventional and In Situ Cancer Vaccine Strategies and Combination with Immunotherapy for Gastrointestinal Cancers // *Cancers*. Vol. 12, N 5. P. 1121. doi: 10.3390/cancers12051121
39. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells // *Nature Reviews Cancer*. 2012. Vol. 12, N 4. P. 265–277. doi: 10.1038/nrc3258
40. Schadendorf D., Ugurel S., Schuler-Thurner B., et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG // *Annals of Oncology*. 2006. Vol. 17, N 4. P. 563–570. doi: 10.1093/annonc/mdj138
41. Nair S.K., Morse M., Boczkowski D., et al. Induction of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in cancer patients by autologous tumor RNA-transfected dendritic cells // *Annals of Surgery*. 2002. Vol. 235, N 3. P. 540–549. doi: 10.1097/0000658-200203000-00026
42. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 363, N 5. P. 411–422. doi: 10.1056/NEJMoa1001294
43. Anguille S., Smits E.L., Lion E., van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15, N 7. P. e257–267. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0
44. Al Saihati H.A. Overview of Dendritic Cell Vaccines as Effective Approaches in Cancer Immunotherapy // *Bahrain Medical Bulletin*. 2021. Vol. 43. P. 737–746.
45. Gu Y.Z., Zhao X., Song X.R. Ex vivo pulsed dendritic cell vaccination against cancer // *Acta Pharmacol Sin*. 2020. Vol. 41. P. 959–969. doi: 10.1038/s41401-020-0415-5
46. Балдуева И.А., Нехаева Т.П., Проценко С.А., и др. Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург, 2020.
47. Duarte A. da S.S., Zangirolami A.B., Santos I., et al. Production of dendritic cell vaccines using different methods with equivalent results: Implications for emerging centers // *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022. Vol. 1379, N 22. P. 1–6. doi: 10.1016/j.htct.2022.11.006
48. Abdi K., Thomas L.M., Laky K., et al. Bone Marrow-Derived Dendritic Cell Cultures from RAG-/- Mice Include IFN- γ -Producing NK Cells // *Immunohorizons*. 2020. Vol. 4, N 7. P. 415–419. doi: 10.4049/immunohorizons.2000011
49. Pham V., Nguyen S., Pham P. Production of functional dendritic cells from mouse bone marrow // *Biomedical Research and Therapy*. 2014. Vol. 1, N 4. P. 126–132.
50. Kumar J., Kale V., Limaye L. Umbilical cord blood-derived CD11c+ dendritic cells could serve as an alternative allogeneic source of dendritic cells for cancer immunotherapy // *Stem Cell Res Ther*. 2015. Vol. 6. P. 184. doi: 10.1186/s13287-015-0160-8
51. Mu Y., Wang W., Xie J., et al. Efficacy and safety of cord blood-derived dendritic cells plus cytokine-induced killer cells combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric cancer: a randomized Phase II study // *Onco Targets Ther*. 2016. Vol. 9. P. 4617–4627. doi: 10.2147/OTT.S107745
52. de Haar C., Plantinga M., Blokland N.J., et al. Generation of a cord blood-derived Wilms Tumor 1 dendritic cell vaccine for AML patients treated with allogeneic cord blood transplantation // *Oncoimmunology*. 2015. Vol. 4, N 11. P. e1023973. doi: 10.1080/2162402X
53. Mackall C.L., Rhee E.H., Read E.J., et al. A pilot study of consolidative immunotherapy in patients with high-risk pediatric sarcomas // *Clinical Cancer Research*. 2008. Vol. 14, N 15. P. 4850–4858. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4065
54. Chia W.K., Teo M., Wang W.W., et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma // *Molecular Therapy*. 2014. Vol. 22, N 1. P. 132–139. doi: 10.1038/mt.2013.242
55. Laetsch T.W., Maude S.L., Balduzzi A., et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia*. 2022. Vol. 36. P. 1508–1515. doi: 10.1038/s41375-022-01550-z
56. Manickam C., Sugawara S., Reeves R.K. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020 // *PLOS Pathogens*. 2020. Vol. 16, N 8. P. e1008820. doi: 10.1371/journal.ppat.1008820
57. Chu J., Gao F., Yan M., et al. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer // *Journal of Translational Medicine*. 2022. Vol. 20. P. 240. doi: 10.1186/s12967-022-03437-0

58. Sakamoto N., Ishikawa T., Kokura S., et al. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer // *Journal of Translational Medicine*. 2015. Vol. 13. P. 277. doi: 10.1186/s12967-015-0632-8
59. Feifeng W., Min X., Marady H., et al. Natural Killer Cell-Derived Extracellular Vesicles: Novel Players in Cancer Im-

- munotheapy // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.658698
60. Clinicaltrials.gov [Internet]. Rockville (MD): Clinical research studies and information about their results. C.2000 — [дата обращения: 21.06.2023]. Доступ по ссылке: <https://clinicaltrials.gov>

REFERENCES

- Liu J, Fu M, Wang M, et al. Cancer vaccines as promising immunotherapeutics: platforms and current progress. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15:28. doi: 10.1186/s13045-022-01247-x
- Fritah H, Rovelli R, Chiang CL, Kandalaf LE. The current clinical landscape of personalized cancer vaccines. *Cancer Treatment Reviews*. 2022;106. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102383
- Goyvaerts C, Breckpot K. Pros and Cons of Antigen-Presenting Cell Targeted Tumor Vaccines. *J Immunol Res*. 2015;2015. doi: 10.1155/2015/785634
- Bastin DJ, Montroy J, Kennedy MA, et al. Safety and efficacy of autologous cell vaccines in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Scientific reports*. 2023;13:1–13. doi: 10.1038/s41598-023-29630-9
- Moiseenko VM. Vozmozhnosti vaktsinoterapii melanomy kozhi. *Practical oncology*. 2001;4(8):58–64. (In Russ).
- Feola S, Russo S, Martins B, et al. Peptides-Coated Oncolytic Vaccines for Cancer Personalized. Medicine. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.826164
- Hemminki O, Dos Santos JM, Hemminki A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13. doi: 10.1186/s13045-020-00922-1
- Mondal M, Guo J, He P, et al. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;16(10):1–14. doi: 10.1080/21645515.2020.1723363
- Omid H, Rubina I, Puzanov I. Intratumoral Immunotherapy-Update 2019. *The Oncologist*. 2020;25(3):423–438. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0438
- Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, et al. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers*. 2021;13(6). doi: 10.3390/cancers13061383
- Robinson C, Xu MM, Nair SK, et al. Oncolytic viruses in melanoma. *Front Biosci*. 2022;27(2):63. doi: 10.31083/j.fbl2702063
- Forbes N. Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:785–794. doi: 10.1038/nrc2934
- Chen L, Qin H, Zhao R, et al. Bacterial cytoplasmic membranes synergistically enhance the antitumor activity of autologous cancer vaccines. *Sci Transl Med*. 2021;13(601). doi: 10.1126/scitranslmed.abc2816
- Yu X, Lin C, Yu J, et al. Bioengineered Escherichia coli Nissle 1917 for tumour-targeting therapy. *Microbial Biotechnology*. 2019;13(3):629–636. doi: 10.1111/1751-7915.13523
- Toso JF, Gill VJ, Hwu P, et al. Phase I Study of the Intravenous Administration of Attenuated Salmonella typhimurium to Patients with Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(1):142–152. doi: 10.1200/JCO.20.1.142
- Chen W, Wang Y, Qin M, et al. Bacteria-Driven Hypoxia Targeting for Combined Biotherapy and Photothermal Therapy. *ACS Nano*. 2018;12(6):5995–6005. doi: 10.1021/acsnano.8b02235
- Agrawal N, Bettegowda C, Cheong I, et al. Bacteriolytic therapy can generate a potent immune response against experimental tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(42):15172–15177. doi: 10.1073/pnas.0406242101
- Lobo N, Brooks NA, Zlotta AR, et al. 100 years of Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy: from cattle to COVID-19. *Nat Rev Urol*. 2021;18:611–622. doi: 10.1038/s41585-021-00481-1
- Larsen ES, Joensen UN, Poulsen AM, et al. Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *APMIS*. 2020;128(2):92–103. doi: 10.1111/apm.13011
- Cardillo F, Bonfim M, da Silva Vasconcelos Sousa P, et al. Bacillus Calmette–Guérin Immunotherapy for Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):1–15. doi: 10.3390/vaccines9050439
- Vandeborne L, Pantziarka P, Nuffel V, et al. Repurposing Infectious Diseases Vaccines Against Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:120. doi: 10.3389/fonc.2021.688755
- Giaccone G, Debruyne C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette–Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(28):6854–6864. doi: 10.1200/JCO.2005.17.18
- Ylösmäki E, Fuscillo M, Martins B, et al. Novel personalized cancer vaccine platform based on Bacillus Calmette–Guérin. *The Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2021;9(7):1–13. doi: 10.1136/jitc-2021-002707
- Hager S, Fittler FJ, Wagner E, Bros M. Nucleic Acid-Based Approaches for Tumor Therapy. *Cells*. 2020;9(9):1–53. doi: 10.3390/cells9092061
- Jahanafrooz Z, Baradaran B, Mosafer J, et al. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. *Drug Discov Today*. 2020;25(3):552–560. doi: 10.1016/j.drudis.2019.12.003
- Baldueva IA. Protivopukholevye vaktsiny. *Practical oncology*. 2003;4:157–166. (In Russ).
- Dyukalova MB. Development of peptide vaccines for active immunotherapy of breast cancer associated with HER-2 oncoprotein hyperproduction. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2012;23(1):19–26. (In Russ).
- Hueman MT, Dehqanzada ZA, Novak TE, et al. Phase I clinical trial of a HER-2/neu peptide (E75) vaccine for the prevention of prostate-specific antigen recurrence in high-risk prostate cancer patients. *Clinical Cancer Research*. 2005;11:7470–7479. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0235
- Ramanathan RK, Lee KM, McKolanis J, et al. Phase I study of a MUC1 vaccine composed of different doses of MUC1 peptide with SB-AS2 adjuvant in resected and locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2005;54:254–264. doi: 10.1007/s00262-004-0581-1
- Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76:138–143. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.012
- Akhtar NH, Pail O, Saran A, Tyrell L, Tagawa ST. Prostate-specific membrane antigen-based therapeutics. *Advances in Urology*. 2012;2012:9. doi: 10.1155/2012/973820
- Hammerich L, Binder A, Brody JD. In situ vaccination: Cancer immunotherapy both personalized and off-the-shelf. *Molecular Oncology*. 2015;9(10):1966–1981. doi: 10.1016/j.molonc.2015.10.016

33. Zinchenko AI, Shchekolova AS, Birichevskaya LL. In situ anti-tumor vaccination. In: Kolomiets EI, Lobanok AG, editors. *Microbial biotechnologies: fundamental and applied aspects: Collection of scientific papers. Volume 10*. Minsk: Belarusian Science; 2018. (In Russ).
34. Okada H, Takahashi K, Yaku H, et al. In situ vaccination using unique TLR9 ligand K3-SPG induces long-lasting systemic immune response and synergizes with systemic and local immunotherapy. *Scientific Reports*. 2022;12:2132. doi: 10.1038/s41598-022-05702-0
35. Bouzid R, Peppelenbosch M, Buschow S. Opportunities for Conventional and In Situ Cancer Vaccine Strategies and Combination with Immunotherapy for Gastrointestinal Cancers. *Cancers*. 2020;12(5):1121. doi: 10.3390/cancers12051121
36. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):265–277. doi: 10.1038/nrc3258
37. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Annals of Oncology*. 2006;17(4):563–570. doi: 10.1093/annonc/mdj138
38. Nair SK, Morse M, Boczkowski D, et al. Induction of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in cancer patients by autologous tumor RNA-transfected dendritic cells. *Annals of Surgery*. 2002;235(3):540–549. doi: 10.1097/0000658-200203000-00026
39. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(5):411–422. doi: 10.1056/NEJMoa1001294
40. Anguille S, Smits EL, Lion E, van Tendeloo VF, Berneman ZN. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e257–267. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0
41. Al Saihati HA. Overview of Dendritic Cell Vaccines as Effective Approaches in Cancer Immunotherapy. *Bahrain Medical Bulletin*. 2021;43:737–746.
42. Gu YZ, Zhao X, Song XR. Ex vivo pulsed dendritic cell vaccination against cancer. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41:959–969. doi: 10.1038/s41401-020-0415-5
43. Baldueva IA, Nekhaeva TP, Protsenko SA, et al. *Dendritic cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: textbook for doctors and students in the system of higher and additional professional education*. Saint Petersburg; 2020. (In Russ).
44. Duarte A. da S.S., Zangirolami AB, Santos I, et al. Production of dendritic cell vaccines using different methods with equivalent results: Implications for emerging centers. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022;1379(22):1–6. doi: 10.1016/j.htct.2022.11.006
45. Abdi K, Thomas LM, Laky K, et al. Bone Marrow-Derived Dendritic Cell Cultures from RAG-/- Mice Include IFN- γ -Producing NK Cells. *Immunohorizons*. 2020;4(7):415–419. doi: 10.4049/immunohorizons.2000011
46. Pham V, Nguyen S, Pham P. Production of functional dendritic cells from mouse bone marrow. *Biomedical Research and Therapy*. 2014;1(4):126–132.
47. Kumar J, Kale V, Limaye L. Umbilical cord blood-derived CD11c+ dendritic cells could serve as an alternative allogeneic source of dendritic cells for cancer immunotherapy. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:184. doi: 10.1186/s13287-015-0160-8
48. Mu Y, Wang W, Xie J, et al. Efficacy and safety of cord blood-derived dendritic cells plus cytokine-induced killer cells combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric cancer: a randomized Phase II study. *Onco Targets Ther*. 2016;9:4617–4627. doi: 10.2147/OTT.S107745
49. de Haar C, Plantinga M, Blokland NJ, et al. Generation of a cord blood-derived Wilms Tumor 1 dendritic cell vaccine for AML patients treated with allogeneic cord blood transplantation. *Oncoimmunology*. 2015;4(11):e1023973. doi: 10.1080/2162402X
50. Mackall CL, Rhee EH, Read EJ, et al. A pilot study of consolidative immunotherapy in patients with high-risk pediatric sarcomas. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(15):4850–4858. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4065
51. Chia WK, Teo M, Wang WW, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Molecular Therapy*. 2014;22(1):132–139. doi: 10.1038/mt.2013.242
52. Laetsch TW, Maude SL, Balduzzi A, et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2022;36:1508–1515. doi: 10.1038/s41375-022-01550-z
53. Manickam C, Sugawara S, Reeves RK. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020. *PLOS Pathogens*. 2020;16(8):e1008820. doi: 10.1371/journal.ppat.1008820
54. Chu J, Gao F, Yan M, et al. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20:240. doi: 10.1186/s12967-022-03437-0
55. Sakamoto N, Ishikawa T, Kokura S, et al. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13:277. doi: 10.1186/s12967-015-0632-8
56. Feifeng W, Min X, Marady H, et al. Natural Killer Cell-Derived Extracellular Vesicles: Novel Players in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.658698
57. Clinicaltrials.gov [Internet]. Rockville (MD): Clinical research studies and information about their results. C2000 — [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>

ОБ АВТОРАХ

*** Николаева Ирина Эдуардовна;**

адрес: Российская Федерация, 677027, Якутск, ул. Кулаковского, д. 36;

ORCID: 0000-0002-8691-9303;

eLibrary SPIN: 2717-7453;

e-mail: dyimovochka1992@yandex.ru

Гольдерова Айталиа Семеновна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6739-9453;

eLibrary SPIN: 7868-9925;

e-mail: hoto68@mail.ru

Егоров Андрей Николаевич;

ORCID: 0000-0003-4610-7105;

eLibrary SPIN: 7387-3990;

e-mail: 291219942014@mail.ru

Готовцев Радомир Андреевич;

ORCID: 0009-0003-6978-3939;

eLibrary SPIN: 3195-6682;

e-mail: radomirgotovtsev@gmail.com

Троев Иван Петрович;

ORCID: 0000-0001-9782-8565;

eLibrary SPIN: 3750-7480;

e-mail: ysumed@yandex.ru

Таюрская Ксения Сергеевна;

ORCID: 0009-0001-0218-817X;

eLibrary SPIN: 1967-5411;

e-mail: eilovi@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Irina E. Nikolaeva;**

address: 36 Kulakovskogo street, 677027 Yakutsk, Russian Federation;

ORCID: 0000-0002-8691-9303;

eLibrary SPIN: 2717-7453;

e-mail: dyimovochka1992@yandex.ru

Aitalina S. Golderova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-6739-9453;

eLibrary SPIN: 7868-9925;

e-mail: hoto68@mail.ru

Andrey N. Egorov;

ORCID: 0000-0003-4610-7105;

eLibrary SPIN: 7387-3990;

e-mail: 291219942014@mail.ru

Radomir A. Gotovtsev;

ORCID: 0009-0003-6978-3939;

eLibrary SPIN: 3195-6682;

e-mail: radomirgotovtsev@gmail.com

Ivan P. Troev;

ORCID: 0000-0001-9782-8565;

eLibrary SPIN: 3750-7480;

e-mail: ysumed@yandex.ru

Kseniya S. Tayurskaya;

ORCID: 0009-0001-0218-817X;

eLibrary SPIN: 1967-5411;

e-mail: eilovi@yandex.ru