

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75.

УДК: 616-006.81-08:615.37

Для цитирования: *Боробова Е.А., Жеравин А.А.* Иммуноterapia меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 65–75. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75.

For citation: *Borobova E.A., Zheravin A.A.* Immunotherapy for melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 65–75. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75.

ИММУНОТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

Е.А. Боробова^{1,2}, А.А. Жеравин¹

Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск, Россия¹

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. E-mail: borobova-elena@rambler.ru¹

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», пос. Кольцово, Новосибирская область, Россия²

630559, пос. Кольцово, Новосибирская область²

Аннотация

Меланома – это одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека. Агрессивный характер роста с риском формирования отдаленных метастазов является причиной высокого уровня смертности от меланомы кожи во всем мире. Ограниченные возможности таких методов, как хирургия, химиотерапия и лучевая терапия, делают актуальной разработку более эффективных способов лечения. В настоящее время одним из привлекательных подходов для борьбы с опухолевыми клетками является иммунотерапия. В обзоре проанализированы основные направления иммунотерапии меланомы, в том числе подходы в области создания терапевтических вакцин на основе опухолевых клеток, синтетических пептидов и полиэпитопных иммуногенов.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, антигены, клеточные вакцины, пептидные вакцины, ДНК-вакцины, дендритные клетки.

Меланома относится к группе наиболее агрессивно протекающих злокачественных новообразований и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. За последние 50 лет по всему миру увеличилась частота заболеваемости меланомой кожи (МК). Химиотерапия дакарбазином позволяет добиться объективных ответов в 10 % случаев, но не приводит к увеличению выживаемости больных диссеминированной меланомой [1]. Высокая смертность и низкая эффективность лечения связаны с ранним метастазированием и толерантностью МК к системной терапии [2].

Высокая иммуногенность клеток меланомы, обусловленная экспрессией ряда поверхностных антигенов, в некоторых случаях может приводить к индукции стойкого противоопухолевого иммунного ответа и, как следствие, спонтанной регрессии первичной меланомы. Кроме того, результаты лабораторных исследований показывают обильную лимфоцитарную инфильтрацию (α/β Т-лимфоциты) ткани опухоли, что также свидетельствует об активации Т-клеточного иммунного ответа против клеток меланомы. Показано, что лимфоциты, выделенные из опухолевого очага, обладают способностью лизировать аутологичные опухолевые клетки *ex vivo* [3]. Гораздо чаще меланома способ-

на уходить из-под иммунологического надзора, увеличиваясь в объеме и формируя отдаленные метастазы.

Цитокины

Впервые противоопухолевый потенциал для цитокинов интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон альфа (IFN- α) был показан в 1990 г. В результате II фазы клинических испытаний с использованием IL-2 объективного ответа удалось достичь у 16 % пациентов с метастатической меланомой [4, 5].

В лечении онкологических заболеваний цитокины главным образом используются в адьювантном режиме. В настоящее время Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для терапии некоторых онкологических заболеваний были одобрены цитокины: IFN- α , фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и IL-2. В 1998 г. IL-2 был одобрен для терапии метастатической меланомы. В результате клинических испытаний в группах больных меланомой при введении высоких доз IL-2 объективный клинический ответ наблюдался в 4–6 %. Кроме того, показано увеличение уровня безрецидивной и

общей выживаемости больных, получавших IL-2 в режиме монотерапии. Существенным недостатком, ограничившим широкое использование IL-2, стало развитие серьезных побочных эффектов, влияющих на качество жизни.

IFN- α также показал свою эффективность в клинических испытаниях на пациентах с метастатической меланомой. В результате 14 рандомизированных исследований на более чем 8000 больных меланомой было показано увеличение уровня безрецидивной и общей выживаемости [6]. Ограничения использования IFN- α в режиме монотерапии обусловлены непродолжительностью действия. Степень выраженности побочных эффектов (лихорадка, головная боль, кишечные расстройства) зависит от дозы препарата и наблюдается у 80 % пациентов, психические расстройства в виде депрессий появлялись в 45 % случаев [7]. Высокий риск развития побочных эффектов мешает использовать терапию на основе цитокинов.

Ингибиторы тирозинкиназ

Молекулярно-генетические исследования показали, что разнообразие форм меланомы во многом обусловлено её генетической гетерогенностью [8]. Изучены различные генетические повреждения в клетках опухоли, выявленные в генах белков, играющих ключевую роль в передаче внутриклеточных сигналов. Революционный прорыв в области персонализированной терапии был совершен в XXI веке и связан с открытием точечных мутаций в гене BRAF как причины более 80 % случаев развития меланомы. Ген BRAF кодирует внутриклеточные белки, участвующие в каскаде киназного сигнального пути, что в результате приводит к запуску неконтролируемой пролиферации клеток [1]. Было идентифицировано несколько мутаций, среди которых основная доля приходится на мутацию V600E (75 %) [9]. Для терапии меланомы, обусловленной мутацией V600E, были разработаны низкомолекулярные соединения-ингибиторы, которые способны селективно подавлять активность мутантного гена BRAF. Один из таких ингибиторов – Вемурафениб – уже в первом клиническом исследовании на пациентах с V600E-мутацией показал увеличение частоты объективных ответов (до 80 %) в сравнении со стандартной химиотерапией на основе Дакарбазина [10].

Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, терапия на основе ингибиторов активности гена BRAF не позволяет добиться полной ремиссии первичной меланомы. Более того, у ряда пациентов с меланомой наблюдается прогрессирование опухолевого роста в течение 6–8 мес после проведенной терапии. Возникновение резистентности к проводимой терапии наблюдается в 44 % и может быть связано с отсутствием мутации V600E в гене BRAF части клеток меланомы у одного и того же больного [11].

Моноклональные антитела

Одной из наиболее успешных стратегий иммунотерапии является использование моноклональных антител (МКА). Привлекательность метода заключается в возможности получения специфичных МКА, обладающих высокой степенью активности, а также в простоте стандартизации таких препаратов. Успешное применение МКА стало возможным после замены Fc и Fv фрагментов мышинных антител человеческими с получением химерных и гуманизированных МКА [12–15].

Особое место среди препаратов на основе МКА занимают ингибиторы блокаторов иммунного ответа, создание которых стало настоящим прорывом в иммунотерапии. Ингибиторы блокаторов иммунного ответа селективно связываются с рецепторами PD-1 и CTLA-4 на поверхности иммунокомпетентных клеток. Молекула CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов, регулируя их активность на ранних стадиях иммунного ответа преимущественно в лимфоузлах. В свою очередь, молекула PD-1 (Programmed cell death 1) экспрессируется на поверхности Т-, В-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK) и является негативным регулятором их функциональной активности на поздних стадиях иммунного ответа, главным образом в периферических тканях [16, 17]. Молекулы CTLA-4 и PD-1 негативно регулируют активацию пролиферации, внося определенный вклад в механизм ускользания опухоли из-под иммунологического надзора.

Не так давно для терапии меланомы управлением FDA были одобрены такие препараты МКА, как Ипилимуаб, Пидилизумаб, Пембролизумаб и Ниволумаб, избирательно блокирующие рецепторы CTLA-4 и PD-1 на поверхности лимфоцитов [18, 19]. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что при лечении метастатической меланомы терапия на основе ипилимумаба и ниволумаба превосходит по эффективности стандартную химиотерапию дакарбазином [20]. Помимо лечения меланомы Ниволумаб и Пембролизумаб применяются также в терапии рака легких и молочной железы, что дает основания говорить о наличии общих антигенов на поверхности опухолевых клеток и единых механизмов, вовлеченных в процесс развития опухолей различного генеза.

Подобно терапии на основе цитокинов, использование МКА связано с высоким риском развития побочных эффектов, степень выраженности которых определяется дозой препарата [21]. Наибольшего успеха в лечении метастатической меланомы удалось достичь при использовании комбинированных схем лечения с применением анти-PD-1 МКА и блокаторов мутантного гена BRAF, что, однако, не решает проблемы полного излечения больных. Кроме того, высокая стоимость препаратов этой генерации ограничивает их доступность.

Адаптивная клеточная иммунотерапия

Существенным препятствием, сдерживающим формирование стойкого иммунного ответа против клеток меланомы, является состояние иммуносупрессии опухолеспецифических клонов эффекторных Т-лимфоцитов в месте опухолевого микроокружения. В некоторой степени это можно преодолеть с помощью использования лимфоцитов, выделенных из опухолевого очага и активированных *in vitro* в среде с содержанием ИЛ-2. Впервые положительный эффект от использования таких опухоль-инфильтрующих лимфоцитов был описан в 1994 г. В результате исследования, проведенного на 86 добровольцах, объективного ответа удалось достичь у 34 % больных меланомой [22, 23]. Введение таких опухолеспецифических лимфоцитов после химиотерапии или радиотерапии приводило к улучшению клинического исхода заболевания [24].

В лаборатории Эшхара (Израиль) разработали метод генетической модификации Т-клеточного рецептора лимфоцитов с использованием лентивирусных или ретровирусных векторов, которые позволяют добиться большей степени направленности и эффективности противоопухолевого иммунного ответа. С помощью такой технологии удается получить Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности химерный Т-клеточный рецептор (CAR/ Chimeric antigen receptor), специфически взаимодействующий с целевым антигеном [25].

Одним из примеров эффективного использования CAR лимфоцитов является терапия таких опухолей, как меланома и в 80 % случаев синовиальная саркома, клетки которых несут на своей поверхности раково-тестикулярный антиген NY-ESO. В результате исследований, проведенных у пациентов с меланомой и синовиальной саркомой, с использованием генетически измененных лимфоцитов был показан высокий уровень противоопухолевого иммунного ответа – у 55 % и 61 % больных соответственно. Серьезные побочные эффекты не наблюдались [26].

В то же время отмечается, что такие генетически измененные лимфоциты могут обладать аутоиммунной реактивностью по отношению к здоровым клеткам организма, содержащим на своей поверхности антигены, схожие с опухолевыми. Таким примером является получение CAR-лимфоцитов, распознающих антигены MART-1 или gp100 на поверхности клеток меланомы. При введении такие антиген-специфические реактивные клоны лимфоцитов обладали цитотоксическим потенциалом не только по отношению к клеткам меланомы, но и к нормальным меланоцитам кожи, глаз и других тканей организма. После проведенного курса терапии на основе CAR лимфоцитов наблюдались побочные эффекты в виде ухудшения зрения и слуха, витилиго, кожных проявлений [27].

Пептидные вакцины (ПВ)

В сравнении с другими вакцинами ПВ обладают рядом преимуществ, к которым относятся низкие экономические затраты, отсутствие специальных требований к условиям хранения, простота контроля качества и эффективности вакцины. Недостатком является тот факт, что такие вакцины в ряде случаев содержат узкий репертуар антигенов, результатом которого может быть недостаточная активация иммунной системы для развития стойкого противоопухолевого ответа. Кроме того, опухоль-ассоциированные антигены представлены и на нормальных клетках организма. Клоны реактивных Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим потенциалом против антигенов собственных органов и тканей, были элиминированы иммунной системой в процессе негативной селекции в тимусе. Большинство пептидных вакцин включают антигены, которые представляются на поверхности антиген-представляющей клетки в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) аллельного варианта HLA-A0201, что может быть обусловлено частотой распространенности HLA-A0201 генотипа в человеческой популяции. Эффективная противоопухолевая вакцина должна включать наиболее иммуногенные эпитопы для активации репертуара функционально активных Т-лимфоцитов [28]. Одним из способов увеличения иммуногенности пептидных вакцин является введение в комплексе с адьювантами, что позволяет увеличить уровень противоопухолевого иммунного ответа [29–31].

Опухолеспецифические антигены клеток меланомы были описаны более двух десятков лет назад [32, 33]. Пептидные вакцины против меланомы чаще всего создаются на основе таких антигенов, как gp100, MAGE, Melan A (MART-1) и NY-ESO. Введение вакцины на основе синтетического пептида gp100 HLA-A2 позитивным больным с меланомой I–III стадии привело к индукции специфического цитотоксического иммунного ответа с образованием пула Т-клеток памяти [34, 35]. Проведены исследования у больных МК ПВ–IV стадии после резекции опухоли, которым вводилась вакцина, включающая 12 пептидов из различных антигенов клеток меланомы. При этом наблюдалось увеличение уровня ИFN-γ продуцирующих клеток в периферической крови и регионарных лимфоузлах [36].

В III фазе клинических испытаний при введении пациентам с метастатической меланомой вакцины gp100 совместно с высокими дозами ИЛ-2 удалось достичь увеличения уровня противоопухолевого иммунного ответа до 16 % против 6 % в группе, получавшей ИЛ-2 в режиме монотерапии. Также наблюдалось увеличение периода безрецидивной выживаемости таких больных – 17,8 мес против 11,1 мес [37]. Более 20 клинических исследований доказали безопасность и хорошую переносимость пептидных вакцин [38].

Ганглиозидные вакцины

Многообещающим подходом для создания терапевтических противоопухолевых вакцин являются ганглиозидные вакцины. Ганглиозиды – это гликофинголипиды, содержащие в своем составе одну или несколько молекул сиаловых кислот, экспрессируемых на поверхности всех клеток позвоночных. Ганглиозиды играют роль в межклеточных контактах, регулируют функцию таких сигнальных молекул, как рецептор эпидермального фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов. Они являются высокогетерогенными структурами, отличающимися, в частности, разнообразностью молекулы сиаловой кислоты, входящей в их состав. На поверхности мембраны опухолевых клеток и клеток эмбриональных тканей находятся в большей степени ганглиозиды, содержащие в составе молекулы N-гликолилнейраминовой кислоты. Такие ганглиозиды раковых клеток играют важную роль в опухолевой прогрессии, что делает их привлекательными в качестве мишени или основы для создания противоопухолевых вакцин.

Иммуногенность гликозидов опухолевых клеток обусловлена их способностью индуцировать образование специфических антител, увеличение уровня которых в сыворотке больного меланомой коррелирует с увеличением общей и безрецидивной выживаемости. Вакцина GM2-KLH/QS-21 на основе ганглиозида GM2 в течение 3 лет проходила клинические испытания в группах больных со II стадией меланомы. Вакцина вводилась после хирургического иссечения опухоли и обладала способностью активировать гуморальный иммунный ответ. Дальнейшие исследования были приостановлены из-за неспособности вакцины улучшить клинический исход заболевания [39, 40]. Более значимого эффекта от использования ганглиозидных вакцин удалось достигнуть, применяя комбинированные схемы терапии. В результате проведенной III фазы клинических испытаний сочетанного использования ганглиозидной вакцины NeuGcGM3/VSSP и препарата Ракотумомаб на основе МКА была показана эффективность и хорошая переносимость выбранной схемы терапии в группах пациентов с метастатической меланомой [41] и немелкоклеточным раком легкого [42].

Клеточные вакцины

Проведенные ранее исследования показали, что вакцины на основе опухолевых клеток могут индуцировать развитие стойкого иммунного ответа. Такие вакцины могут создаваться на основе как целых опухолевых клеток, так и опухолевого лизата. В зависимости от источника опухолевых клеток такие вакцины делятся на аллогенные и аутологичные. Аутологичные вакцины готовятся на основе собственных опухолевых клеток пациента, и в комплексе с адьювантами (IL-2; GM-CSF, БЦЖ) вводятся в организм больного. Такие вакцины были

исследованы в ряде клинических испытаний для различных видов онкологических заболеваний [28]. Аутологичные опухолевые вакцины содержат широкий спектр опухолевых антигенов клеток меланомы с HLA-генотипом самого больного. Аутологичные клеточные вакцины фактически являются персонализированными. Сложности, связанные с отсутствием возможности получения достаточного количества опухолевого материала у некоторых больных, ограничивают применение таких вакцин в широком масштабе. На поздних стадиях заболевания, при наличии отдаленных метастазов, эффективность аутологичных вакцин снижается из-за генетической и фенотипической гетерогенности клеток меланомы первичного очага и метастазов [43].

Вакцина FANG, состоящая из аутологичных опухолевых клеток меланомы, трансфицированной плазмидой, кодирующей ген GM-CSF, показала способность индуцировать противоопухолевый иммунный ответ, который коррелировал с увеличением продолжительности жизни больных меланомой [44]. Аутологичная вакцина M-VAX на основе аутологичных модифицированных клеток меланомы с использованием гаптенов показала эффективность в исследованиях при введении больным с метастатической меланомой в сочетании с адьювантом (бациллой Калметта – Герена) [45].

Аллогенные вакцины чаще состоят из клеток нескольких меланомных линий (поливалентные) и отличаются менее трудоемкой технологией производства в отличие от аутологичных опухолевых вакцин [46]. Вакцина GVAX, состоящая из летально облученных аллогенных клеток меланомы, секретирующих GM-CSF, исследовалась в I фазе клинических испытаний. Полученные результаты показали безопасность применения такой вакцины. Введение вакцины способствовало увеличению уровня сывороточного GM-CSF. Также наблюдалось увеличение уровня циркулирующих моноцитов в крови больных с одновременным снижением среди них доли супрессорных миелоидных клеток [47]. Другая аллогенная клеточная вакцина Canvaxin, состоящая из 3 облученных клеточных линий меланомы, показала свою эффективность во II фазе клинических исследований. При этом в III фазе она не показала видимого клинического эффекта. Введение вакцины совместно с адьювантом позволяет увеличить её иммуногенный потенциал. Существенное влияние на уровень индуцируемого вакциной иммунного ответа также оказывают доза, частота и способ введения препарата [28].

ДНК-вакцины

Среди современных направлений создания терапевтических вакцин против меланомы привлекательным является подход на основе полиэпитопных иммуногенов. Иммунотерапия на основе ДНК-вакцин, кодирующих множественные эпито-

пы из различных опухолевых антигенов, является простым, безопасным и эффективным методом индукции высокого уровня Т-клеточного иммунного ответа против клеток опухоли. ДНК-вакцины, кодирующие гены цитокинов или опухолевых антигенов, способны усиливать или индуцировать *de novo* развитие Т-клеточного иммунного ответа против основных опухолевых антигенов, играющих ключевую роль в возникновении, прогрессии и метастазировании опухоли [48–50]. Преимуществом ДНК-вакцин, кодирующих Т- и В-клеточные эпитопы опухолевых антигенов, является способность активировать эффекторное звено как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Кроме того, производство ДНК-вакцин против инфекционных (СПИД, гепатит В, герпес, малярия, Эбола, грипп) и онкологических заболеваний (лимфома, меланома, саркома, рак молочной железы, рак шейки матки, рак простаты, рак яичников) была исследована на разных этапах клинических испытаний [51, 52].

В ветеринарии получили лицензию 3 вакцины, одна из которых предназначена для терапии меланомы у собак. Вакцина представлена молекулой ДНК, кодирующей человеческий ген тирозиназы, показавшая безопасность и эффективность при лечении оральной меланомы у собак [53].

В результате I фазы рандомизированных клинических испытаний ДНК-вакцина против меланомы, кодирующая полноразмерный белок gp100, продемонстрировала свою безопасность и способность индукции эффекторных Т-лимфоцитов после введения больным меланомой. Наблюдались локальные реакции в месте введения вакцины в отсутствие серьезных побочных эффектов [54]. Другим примером ДНК-вакцины против меланомы является вакцина на основе молекулы ДНК, кодирующей ген тирозиназы. Вакцина вводилась добровольцам с меланомой III–IV стадии. Специфический Т-клеточный ответ развивался у 7 из 18 больных [55].

Для эффективной активации эффекторных Т-лимфоцитов, как ключевого звена противоопухолевого иммунного ответа, ДНК-вакцина должна содержать широкий набор антигенных детерминант из различных опухолевых белков. Такая вакцина способна индуцировать стойкий иммунный ответ на различные опухолевые антигены. Использование ДНК-вакцины, содержащей наиболее иммуногенные эпитопы из 5 меланомных антигенов, приводило к индукции специфического Т-клеточного иммунного ответа [56].

Вакцина Talimogene Laherparepvec (T-VEC) на основе генетически модифицированного вируса простого герпеса (HSV-1) успешно прошла III фазу рандомизированных исследований и в 2015 г. была одобрена FDA для лечения метастатической меланомы. Такой вирус инфицирует как здоровые,

так и опухолевые клетки, но реплицируется только в клетках опухоли, индуцируя системный противоопухолевый иммунный ответ. Очевидно, что основой при создании ДНК-вакцин является выбор наиболее иммуногенных эпитопов, а также поиск эффективных способов доставки вакцины. Такой подход позволяет повысить противоопухолевый потенциал ДНК-вакцин за счет преодоления иммунологической толерантности, активируя специфический Т-клеточный иммунный ответ [57].

Вакцины на основе дендритных клеток

Уникальные свойства дендритных клеток (ДК) побудили ученых всего мира к созданию вакцин на их основе. Конечной целью такого подхода является индукция опухолеспецифического Т-клеточного иммунного ответа с использованием дендритных клеток, нагруженных опухолевыми антигенами. Дендритные вакцины являются высокоиммуногенными и безопасными [58]. Зрелые дендритные клетки получают несколькими способами: из моноцитов периферической крови, CD34⁺ предшественников, а также выделением ДК непосредственно из периферической крови с использованием магнитной сепарации [59, 60]. Во многих лабораториях используют миелоидные ДК, полученные из моноцитов [61–64].

На сегодняшний день Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA, USFDA) подтвердило эффективность и безопасность использования вакцины Sipuleucel-T (Kantoff, 2010 #128 Provenge®) для терапии рака простаты. Вакцина Sipuleucel-T в III фазе клинических испытаний показала высокую эффективность и увеличение выживаемости против контрольной группы пациентов [65].

Побочные эффекты от использования дендритных вакцин ограничиваются главным образом гриппоподобными симптомами и локальными реакциями в месте введения вакцины [66]. В результате I фазы клинических испытаний вакцина DC/Apo-Nec, состоящая из аутологичных дендритных клеток, нагруженных аллогенными опухолевыми клетками в состоянии некроза/апоптоза, показала безопасность и хорошую переносимость у всех добровольцев (NCT00515983). Кроме того, вакцина DC/Apo-Nec обладала противоопухолевым потенциалом [67]. Другим примером является вакцина на основе аутологичных ДК, нагруженных белком gp100 и тирозиназой. Вакцина вводилась 14 больным с метастатической увеальной меланомой (NCT00243529). У 29 % больных, получавших вакцину, был индуцирован специфический иммунный ответ в отсутствие выраженной токсичности [68].

Впервые противоопухолевый потенциал был исследован у вакцины на основе плазматоидных ДК, полученных из CD34⁺ предшественников и нагруженных опухолеассоциированными пептидами *ex vivo*. Проведена I фаза клинических

исследований на 15 больных метастатической меланомой, которым дендритная вакцина вводилась в лимфоузлы. Результаты исследования показали увеличение уровня сывороточного IFN- γ после введения вакцины (NCT01690377) [69].

Эффективность терапии на основе ДК обусловлена их способностью активировать не только цитотоксические Т-лимфоциты, но и НК-клетки для борьбы с опухолью. Увеличение активности НК-клеток наблюдалось в 50 % случаев после вакцинации с использованием зрелых ДК. НК-клетки могут бороться с опухолью как прямым воздействием на раковые клетки, так и опосредованно, поддерживая активность цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов [70]. Существующий скептицизм в среде ученых в отношении использования ДК в режиме монотерапии обусловлен низкой частотой клинически значимых эффектов, полученных при исследовании ряда вакцин. Тем не менее с каждым годом идея использования ДК в терапии онкологических заболеваний становится более реальной. Изменяя условия созревания и активации ДК, подбирая оптимальный набор опухолевых антигенов для их активации, удается получать ДК с более высоким противоопухолевым потенциалом. Использование дендритных вакцин в качестве адъювантов позволяет существенно увеличить уровень иммунного ответа, приводя к увеличению продолжительности жизни и улучшению её качества у онкологических больных [71, 72].

Заключение

По мере роста знаний о молекулярных основах взаимодействия опухоли и иммунной системы человека увеличивается интерес к иммунотерапии,

как одному из направлений для лечения не только инфекционных, но и онкологических заболеваний. Иммунотерапия меланомы (МКА и ингибиторы BRAF-киназы) в последние десятилетия достигла определенных успехов в улучшении контроля над прогрессированием опухоли. Ряд терапевтических вакцин находится на различных стадиях клинических исследований, разрабатываются подходы усиления иммуногенности таких вакцин. Это достигается поиском оптимального набора опухолевых антигенов, повышением эффективности доставки, а также дополнительным введением адъювантов и иммунорегуляторных молекул [73]. Сочетание различных терапевтических стратегий позволяет усилить эффект терапии. Использование ингибиторов блокаторов иммунного ответа в комплексе с основным режимом или после хирургического удаления опухоли может приводить к улучшению клинического исхода заболевания. Некоторые терапевтические вакцины уже успели показать свою безопасность и высокую иммуногенность на больных с метастатической меланомой. Так, исследования в области разработки ДНК-вакцин стали результатом создания вакцины Talimogene Laherparepvec, впервые одобренной FDA для терапии метастатической меланомы. Стратегия использования ДК для производства вакцин совсем недавно стала активно изучаться и внедряться в практику. Однако уже сегодня существуют данные, подтверждающие положительный эффект использования такого подхода в лечении онкологических заболеваний. Огромное количество работ русских и зарубежных ученых доказывает безопасность и эффективность использования ДК в качестве терапевтических вакцин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Современный взгляд на лекарственное лечение диссеминированной меланомы кожи. *Практическая онкология*. 2012; 13 (2): 143–149.
2. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggertmont A.M., Flaherty K.T., Gimmity P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C.Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sober A.J., Sondak V.K. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (36): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799
3. Mackensen A., Carcelain G., Viel S., Raynal M.C., Michalaki H., Triebel F., Bosq J., Hercend T. Direct evidence to support the immunosurveillance concept in a human regressive melanoma. *J Clin Invest*. 1994 Apr; 93 (4): 1397–402.
4. Kirkwood J.M., Ernstoff M. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol*. 1984; 2 (4): 336–52.
5. Dutcher J.P., Creekmore S., Weiss G.R., Margolin K., Markowitz A.B., Roper M., Parkinson D., Ciobanu N., Fisher R., Boldt D.H. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 1989; 7 (4): 477–85.
6. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7; 102 (7): 493–501. doi: 10.1093/jnci/djq009.
7. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2011 Oct 13; 3 (4): 3856–93. doi: 10.3390/cancers3043856.
8. Romano E., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchock J.D., Carvajal R.D. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (9): 913–22. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70274-6.
9. Maldonado J.L., Fridlyand J., Patel H., Jain A.N., Busam K., Kageshita T., Ono T., Albertson D.G., Pinkel D., Bastian B.C. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (24): 1878–90.
10. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., O'Dwyer P.J., Lee R.J., Grippo J.F., Nolop K., Chapman P.B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363 (9): 809–19. doi: 10.1056/NEJMoa1002011.
11. Menzies A.M., Lum T., Wilmott J.S., Hyman J., Kefferd R.F., Thompson J.F., O'Toole S., Long G.V., Scolyer R.A. Intrapatient homogeneity of BRAFV600E expression in melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38 (3): 377–82. doi: 10.1097/PAS.0000000000000136.
12. Simpson A., Caballero O. Monoclonal antibodies for the therapy of cancer. *BMC Proc*. 2014; 8 (Suppl 4): O6. doi: 10.1186/1753-6561-8-S4-O6.
13. Wold E.D., Smider V.V., Felding B.H. Antibody therapeutics in oncology. *Immunotherapy*. Los Angel. 2016; 2 (1).
14. Ben-Kasus T., Schechter B., Lavi S., Yarden Y., Sela M. Persistent elimination of ErbB-2/HER2-overexpressing tumors using combinations of monoclonal antibodies: relevance of receptor endocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3; 106 (9): 3294–9. doi: 10.1073/pnas.0812059106.
15. Scott A.M., Allison J.P., Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun Arch*. 2012; 12 (1): 14.
16. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000; 192 (7): 1027–34.
17. Buchbinder E., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39 (1): 98. doi: 10.1097/JCO.0000000000000239.

18. *Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H., Stankevich E., Pons A., Salay T.M., McMiller T.L., Gorman M.M., Wang C., Selby M., Taube J.M., Anders R., Chen L., Korman A.J., Pardoll D.M., Lowy I., Topalian S.L.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1; 28 (19): 3167–75. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
19. *Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warchoła E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22; 372 (4): 320–30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
20. *Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C., Lebbe C., Baurain J.F., Testori A., Grob J.J., Davidson N., Richards J., Maio M., Hauschild A., Miller W.H.Jr., Gascon P., Lotem M., Harmankaya K., Ibrahim R., Francis S., Chen T.T., Humphrey R., Hoos A., Wolchok J.D.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (26): 2517–26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
21. *Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013; 368 (26): 2455–66. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
22. *Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 1988; 319 (25): 1676–80.
23. *Rosenberg S.A., Yannelli J.R., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E.* Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86 (15): 1159–66. doi: 10.1093/jnci/86.15.1159.
24. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (13): 4550–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
25. *Eshhar Z., Waks T., Gross G.* The emergence of T-bodies/CAR T cells. *Cancer J.* 2014; 20 (2): 123–6. doi: 10.1097/PPO.000000000000027.
26. *Robbins P.F., Kassim S.H., Tran T.L., Crystal J.S., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Li Y.F., El-Gamil M., Rosenberg S.A.* A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (5): 1019–27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.
27. *Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood.* 2009; 114 (3): 535–46. doi: 10.1182/blood-2009-03-211714.
28. *Ozao-Choy J., Lee D.J., Faries M.B.* Melanoma vaccines: mixed past, promising future. *Surg Clin North Am.* 2014; 94 (5): 1017–30. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.005.
29. *Hodge J.W., Chakraborty M., Kudo-Saito C., Garnett C.T., Schlom J.* Multiple costimulatory modalities enhance CTL avidity. *J Immunol.* 2005; 174 (10): 5994–6004.
30. *Dzutsev A.H., Belyakov I.M., Isakov D.V., Margulies D.H., Berzofsky J.A.* Avidity of CD8 T cells sharpens immunodominance. *International immunology.* 2007; 19 (4): 497–507. doi: 10.1093/intimm/dxm016.
31. *Hou Y., Kavanagh B., Fong L.* Distinct CD8+ T cell repertoires primed with agonist and native peptides derived from a tumor-associated antigen. *J Immunol.* 2008; 180 (3): 1526–34.
32. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991; 254 (5038): 1643.
33. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Schwartzentruber D.J., Hwu P., Marincola F.M., Topalian S.L., Restifo N.P., Dudley M.E., Schwarz S.L., Spiess P.J., Wunderlich J.R., Parkhurst M.R., Kawakami Y., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E.* Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med.* 1998; 4 (3): 321. doi: 10.1038/nm0398-321.
34. *Smith J.W., Walker E.B., Fox B.A., Haley D., Wisner K.P., Doran T., Fisher B., Justice L., Wood W., Vetto J., Maecker H., Dols A., Meijer S., Hu H.M., Romero P., Alvord W.G., Urba W.J.* Adjuvant immunization of HLA-A2–positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (8): 1562–73. doi: 10.1200/JCO.2003.09.020.
35. *Walker E.B., Haley D., Miller W., Floyd K., Wisner K.P., Sanjuan N., Maecker H., Romero P., Hu H.M., Alvord W.G., Smith J.W., Fox B.A., Urba W.J.* gp100209–2M Peptide Immunization of Human Lymphocyte Antigen-A2+ Stage I-III Melanoma Patients Induces Significant Increase in Antigen-Specific Effector and Long-Term Memory CD8+ T Cells. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (2): 668–80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-0095-03.
36. *Chianese-Bullock K.A., Pressley J., Garbee C., Hibbitts S., Murphy C., Yamshchikov G., Petroni G.R., Bissonette E.A., Neese P.Y., Grosh W.W., Merrill P., Fink R., Woodson E.M., Wiernasz C.J., Patterson J.W., Slingluff C.L.Jr.* MAGE-A1-, MAGE-A10-, and gp100-derived peptides are immunogenic when combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and montanide ISA-51 adjuvant and administered as part of a multi-peptide vaccine for melanoma. *J Immunol.* 2005; 174 (5): 3080–6.
37. *Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.M., Treisman J., Gailani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., White R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P.* gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (22): 2119–27. doi: 10.1056/NEJMoa1012863.
38. *Chi M., Dudek A.Z.* Vaccine therapy for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Melanoma Res.* 2011; 21 (3): 165–74. doi: 10.1097/CMR.0b013e328346554d.
39. *Учайкин В.Ф., Шамиева О.В.* Руководство по клинической вакцинологии. М.: 2006. 592.
40. *Eggermont A.M., Suci U., Rutkowski P., Marsden J., Santinami M., Corrie P., Aamdal S., Ascierto P.A., Patel P.M., Kruijff W.H., Bastholt L., Borgognoni L., Bernengo M.G., Davidson N., Polders L., Praet M., Spatz A.* Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation after resection of primary tumor > 1.5 mm in patients with stage II melanoma: results of the EORTC 18961 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 20; 31 (30): 3831–7. doi: 10.1200/JCO.2012.47.9303.
41. *Osorio M., Gracia E., Reigosa E., Hernandez J., de la Torre A., Saurez G., Perez K., Viada C., Cepeda M., Carr A., Avila Y., Rodriguez M., Fernandez L.E.* Effect of vaccination with N-glycolyl GM3/VSSP vaccine by subcutaneous injection in patients with advanced cutaneous melanoma. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 341–5. doi: 10.2147/CMAR.S22617.
42. *Alfonso S., Valdés-Zayas A., Santiesteban E.R., Flores Y.I., Areces F., Hernández M., Viada C.E., Mendoza I.C., Guerra P.P., Garcia E., Ortiz R.A., de la Torre A.V., Cepeda M., Pérez K., Chong E., Hernández A.M., Toledo D., González Z., Mazorra Z., Crombet T., Pérez R., Vázquez A.M., Macías A.E.* A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racotumomab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (14): 3660–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674.
43. *Harbst K., Lauss M., Cirenajwis H., Winter C., Howlin J., Törngren T., Kvist A., Nodin B., Olsson E., Häkkinen J., Jirstrom K., Staaf J., Lundgren L., Olsson H., Ingvar C., Grunberger-Saal S.K., Saal L.H., Jönsson G.* Molecular and genetic diversity in the metastatic process of melanoma. *J Pathol.* 2014; 233 (1): 39–50. doi: 10.1002/path.4318.
44. *Senzer N., Barve M., Kuhn J., Melnyk A., Beitsch P., Lazar M., Lifshitz S., Magee M., Oh J., Mill S.W., Bedell C., Higgs C., Kumar P., Yu Y., Norvell F., Phalon C., Taquet N., Rao D.D., Wang Z., Jay C.M., Pappen B.O., Wallraven G., Brunicardi F.C., Shanahan D.M., Maples P.B., Nemunaitis J.* Phase I trial of “bi-shRNAi furin/GMCSF DNA/autologous tumor cell” vaccine (FANG) in advanced cancer. *Mol Ther.* 2012; 20 (3): 679–86. doi: 10.1038/mt.2011.269.
45. *Berd D.* M-Vax: an autologous, hapten-modified vaccine for human cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2004; 3 (5): 521–7. doi: 10.1586/14760584.3.5.521.
46. *Guo C., Manjili M.H., Subjeck J.R., Sarkar D., Fisher P.B., Wang X-Y.* Therapeutic cancer vaccines: past, present and future. *Adv Cancer Res.* 2013; 119: 421–75. doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
47. *Lipson E.J., Sharfman W.H., Chen S., McMiller T.L., Pritchard T.S., Salas J.T., Sartorius-Mergenthaler S., Freed I., Ravi S., Wang H., Lubber B., Sproul J.D., Taube J.M., Pardoll D.M., Topalian S.L.* Safety and immunologic correlates of Melanoma GVAX, a GM-CSF secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. *J Transl Med.* 2015 Jul 5; 13: 214. doi: 10.1186/s12967-015-0572-3.
48. *Chlichlia K., Schirrmacher V., Sandaltzopoulos R.* Cancer immunotherapy: Battling tumors with gene vaccines. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents.* 2005; 4 (4): 353–65. doi: 10.2174/1568014054546290.

49. Herrada A.A., Rojas-Colonelli N., González-Figueroa P., Roco J., Oyarce C., Ligtenberg M.A., Lladser A. Harnessing DNA-induced immune responses for improving cancer vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8 (11): 1682–93. doi: 10.4161/hv.22345.
50. Coulie P.G., Van den Eynde B.J., Van Der Bruggen P., Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14 (2): 135–46. doi: 10.1038/nrc3670.
51. Bloy N., Buqué A., Aranda F., Castoldi F., Eggermont A., Cremer I., Sautes-Fridman C., Fucikova J., Galon J., Spisek R. Trial watch: Naked and vectored DNA-based anticancer vaccines. *Oncoimmunology*. 2015; 4 (5): e1026531. doi: 10.1080/2162402X.2015.1026531.
52. Liu B.-B., Wang W.-H. Survivin and pancreatic cancer. *World J Clin Oncol*. 2011 Mar 10; 2 (3): 164–8. doi: 10.5306/wjco.v2.i3.164.
53. Grosenbaugh D.A., Leard A.T., Bergman P.J., Klein M.K., Meleo K., Susaneck S., Hess P.R., Jankowski M.K., Jones P.D., Leibman N.F., Johnson M.H., Kurzman I.D., Wolchok J.D. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *Am J Vet Res*. 2011 Dec; 72 (12): 1631–8. doi: 10.2460/ajvr.72.12.1631.
54. Yuan J., Ku G.Y., Gallardo H.F., Orlandi F., Manukian G., Rasalan T.S., Xu Y., Li H., Vyas S., Mu Z. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. *Cancer Immun Arch*. 2009; 9 (1): 5.
55. Wolchok J.D., Yuan J., Houghton A.N., Gallardo H.F., Rasalan T.S., Wang J., Zhang Y., Ranganathan R., Chapman P.B., Krown S.E., Livingston P.O., Heywood M., Riviere I., Panageas K.S., Terzulli S.L., Perales M.A. Safety and immunogenicity of tyrosinase DNA vaccines in patients with melanoma. *Mol Ther*. 2007; 15 (11): 2044–50. doi: 10.1038/sj.mt.6300290.
56. Dangoor A., Lorigan P., Keilholz U., Schadendorf D., Harris A., Ottensmeier C., Smyth J., Hoffmann K., Anderson R., Cripps M., Schneider J., Hawkins R. Clinical and immunological responses in metastatic melanoma patients vaccinated with a high-dose poly-epitope vaccine. *Cancer Immunol Immunother*. 2010; 59 (6): 863–73. doi: 10.1007/s00262-009-0811-7.
57. Tiptiri-Kourpeti A., Spyridopoulou K., Pappa A., Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. *Pharmacol Ther*. 2016; 165: 32–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.05.004.
58. Draube A., Klein-González N., Matheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., von Bergwelt-Baildon M. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2011; 6 (4): e18801. doi: 10.1371/journal.pone.0018801.
59. Strobl H., Bello-Fernandez C., Riedl E., Pickl W.F., Majdic O., Lyman S.D., Knapp W. Flt3 ligand in cooperation with transforming growth factor- β 1 potentiates in vitro development of Langerhans-type dendritic cells and allows single-cell dendritic cell cluster formation under serum-free conditions. *Blood*. 1997; 90 (4): 1425–34.
60. Banchereau J., Palucka A.K., Dhodapkar M., Burkeholder S., Taquet N., Rolland A., Taquet S., Coquery S., Wittkowski K.M., Bhardwaj N. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res*. 2001; 61 (17): 6451–8.
61. Batich K.A., Swartz A.M., Sampson J.H. Preconditioning Vaccine Sites for mRNA-Transfected Dendritic Cell Therapy and Antitumor Efficacy. *Methods Mol Biol*. 2016; 1403: 819–38. doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7_47.
62. 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; 15 (7): e257–e67. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0.
63. Anguille S., Smits E.L., Bryant C., Van Acker H.H., Goossens H., Lion E., Fromm P.D., Hart D.N., Van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Dendritic cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. *Pharmacol Rev*. 2015; 67 (4): 731–53. doi: 10.1124/pr.114.009456.
64. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Пузачев С.В., Каменева Е.А., Корнелюк Р.А. Миелоидные супрессорные клетки в патогенезе критических состояний. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016; 20 (3): 20–25. doi:10.21688-1681-3472-2016-3-20-25.
65. Cheever M.A., Higano C.S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (11): 3520–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126.
66. Bol K.F., Aarntzen E.H., Hout F.E., Schreiber G., Creemers J.H., Lesterhuis W.J., Gerritsen W.R., Grunhagen D.J., Verhoef C., Punt C.J., Bonenkamp J.J., de Wilt J.H., Figdor C.G., de Vries I.J. Favorable overall survival in stage III melanoma patients after adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (1): e1057673. doi: 10.1080/2162402X.2015.1057673.
67. von Eeuw E.M., Barrio M.M., Furman D., Levy E.M., Bianchini M., Peguillet I., Lantz O., Vellice A., Kohan A., Chacón M. A phase I clinical study of vaccination of melanoma patients with dendritic cells loaded with allogeneic apoptotic/necrotic melanoma cells. Analysis of toxicity and immune response to the vaccine and of IL-10-1082 promoter genotype as predictor of disease progression. *J Transl Med*. 2008; 6 (1): 6. doi: 10.1186/1479-5876-6-6.
68. Bol K.F., Mensink H.W., Aarntzen E.H., Schreiber G., Keunen J.E., Coulie P.G., De Klein A., Punt C.J., Paridaens D., Figdor C.G. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (5): 939–47. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.014.
69. Tel J., Aarntzen E.H., Baba T., Schreiber G., Schulte B.M., Benitez-Ribas D., Boerman O.C., Croockewit S., Oyen W.J., van Rossum M. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. *Cancer Res*. 2013; 73 (3): 1063–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2583.
70. Lion E., Smits E.L., Berneman Z.N., Van Tendeloo V.F. NK cells: key to success of DC-based cancer vaccines? *Oncologist*. 2012; 17 (10): 1256–70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0122.
71. Boudewijns S., Bol K.F., Schreiber G., Westdorp H., Textor J.C., van Rossum M.M., Scharenborg N.M., de Boer A.J., van de Rakt M.W., Pots J.M. Adjuvant dendritic cell vaccination induces tumor-specific immune responses in the majority of stage III melanoma patients. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (7): e1191732. doi: 10.1080/2162402X.2016.1191732.
72. Boudewijns S., Bloemendal M., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Schreiber G. Dendritic cell vaccination in melanoma patients: From promising results to future perspectives. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12 (10): 2523–8. doi: 10.1080/21645515.2016.1197453.
73. Coban C., Kobiyama K., Aoshi T., Takeshita F., Horii T., Akira S., J. Ishii K. Novel strategies to improve DNA vaccine immunogenicity. *Curr Gene Ther*. 2011; 11 (6): 479–84. doi: 10.2174/156652311798192815.

Поступила 2.05.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боробова Елена Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина; младший научный сотрудник, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: borobova-elena@rambler.ru. SPIN-код: 8705-3124.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель центра онкологии и радиотерапии, Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-код: 2858-7175.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

IMMUNOTHERAPY FOR MELANOMA

E.A. Borobova^{1,2}, A.A. Zheravin¹E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center, Novosibirsk, Russia¹
15, Rechkunovskaya str., 630055-Novosibirsk, Russia.E-mail: borobova-elena@rambler.ru¹State Research Center of Virology and Biotechnology «VECTOR», Novosibirsk, Russia²
630559-Koltsovo, Novosibirsk region, Russia²

Abstract

Melanoma is one of the most dangerous forms of skin cancer. Aggressive growth with a high risk of distant metastasis is the cause of the high death rate from skin melanoma worldwide. Melanoma that has metastasized beyond the lymph nodes requires more aggressive treatment. The standard treatment modalities including surgery, radiation therapy and chemotherapy are not very effective for most patients. The aggressive nature of this disease sustains an urgent need for more effective treatment methods. Immunotherapy is currently one of the most promising approaches for fighting cancer cells. The review analyses the main immunotherapeutic approaches to melanoma treatment, including therapeutic vaccines based on tumor cells, synthetic peptides and polyepitopic immunogens. Many of these vaccines are currently being studied in various clinical trials.

Key words: melanoma, immunotherapy, antigens, cell vaccines, peptide vaccines, DNA-vaccines, dendritic cells.

REFERENCES

1. Harkevich G.Yu., Demidov L.V. Modern view for medical treatment of disseminated melanoma. (Pract. recommendation of oncology-chemotherapists for diagnostics, treatment and monitoring of melanoma patients). Practical oncology. 2012; 13 (2): 143–149. [in Russian]
2. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggermont A.M., Flaherty K.T., Gimotty P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C.Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sober A.J., Sondak V.K. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27 (36): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799
3. Mackensen A., Carcelain G., Viel S., Raynal M.C., Michalaki H., Triebel F., Bosq J., Herced T. Direct evidence to support the immunosurveillance concept in a human regressive melanoma. J Clin Invest. 1994 Apr; 93 (4): 1397–402.
4. Kirkwood J.M., Ernst M. Interferons in the treatment of human cancer. J Clin Oncol. 1984; 2 (4): 336–52.
5. Dutcher J.P., Creekmore S., Weiss G.R., Margolin K., Markowitz A.B., Roper M., Parkinson D., Ciobanu N., Fisher R., Boldt D.H. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 1989; 7 (4): 477–85.
6. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7; 102 (7): 493–501. doi: 10.1093/jnci/djq009.
7. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. Cancers (Basel). 2011 Oct 13; 3 (4): 3856–93. doi: 10.3390/cancers3043856.
8. Romano E., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchock J.D., Carvajal R.D. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. Lancet Oncol. 2011; 12 (9): 913–22. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70274-6.
9. Maldonado J.L., Fridlyand J., Patel H., Jain A.N., Busam K., Kageshita T., Ono T., Albertson D.G., Pinkel D., Bastian B.C. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. J Natl Cancer Inst. 2003; 95 (24): 1878–90.
10. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., O'Dwyer P.J., Lee R.J., Grippo J.F., Nolop K., Chapman P.B. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010; 363 (9): 809–19. doi: 10.1056/NEJMoa1002011.
11. Menzies A.M., Lum T., Wilmott J.S., Hyman J., Kefford R.F., Thompson J.F., O'Toole S., Long G.V., Scolyer R.A. Intrapatient homogeneity of BRAFV600E expression in melanoma. Am J Surg Pathol. 2014; 38 (3): 377–82. doi: 10.1097/PAS.0000000000000136.
12. Simpson A., Caballero O. Monoclonal antibodies for the therapy of cancer. BMC Proc. 2014; 8 (Suppl 4): O6. doi: 10.1186/1753-6561-8-S4-O6.
13. Wold E.D., Smider V.V., Felding B.H. Antibody therapeutics in oncology. Immunotherapy. Los Angel. 2016; 2 (1).
14. Ben-Kasus T., Schechter B., Lavi S., Yarden Y., Sela M. Persistent elimination of ErbB-2/HER2-overexpressing tumors using combinations of monoclonal antibodies: relevance of receptor endocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 3; 106 (9): 3294–9. doi: 10.1073/pnas.0812059106.
15. Scott A.M., Allison J.P., Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. Cancer Immun Arch. 2012; 12 (1): 14.
16. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000; 192 (7): 1027–34.
17. Buchbinder E., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. Am J Clin Oncol. 2016; 39 (1): 98. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
18. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H., Stankevich E., Pons A., Salay T.M., McMiller T.L., Gilson M.M., Wang C., Selby M., Taube J.M., Anders R., Chen L., Korman A.J., Pardoll D.M., Lowy I., Topalian S.L. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010 Jul 1; 28 (19): 3167–75. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
19. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warchoła E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalciou C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22; 372 (4): 320–30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
20. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C., Lebbe C., Baurain J.F., Testori A., Grob J.J., Davidson N., Richards J., Maio M., Hauschild A., Miller W.H.Jr., Gascon P., Lotem M., Harmankaya K., Ibrahim R., Francis S., Chen T.T., Humphrey R., Hoos A., Wolchok J.D. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011; 364 (26): 2517–26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
21. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Wang L., Kirkesseli S., Rocklin R., Bock B., Hamilton J., Ming J.E., Radin A., Stahl N., Yancopoulos G.D., Graham N., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013; 368 (26): 2455–66. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
22. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 1988; 319 (25): 1676–80.
23. Rosenberg S.A., Yannelli J.R., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. J Natl Cancer Inst. 1994; 86 (15): 1159–66. doi: 10.1093/jnci/86.15.1159.

24. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (13): 4550–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
25. Eshhar Z., Waks T., Gross G. The emergence of T-bodies/CAR T cells. *Cancer J.* 2014; 20 (2): 123–6. doi: 10.1097/PPO.000000000000027.
26. Robbins P.F., Kassim S.H., Tran T.L., Crystal J.S., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Li Y.F., El-Gamil M., Rosenberg S.A. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (5): 1019–27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.
27. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood.* 2009; 114 (3): 535–46. doi: 10.1182/blood-2009-03-211714.
28. Ozaio-Choy J., Lee D.J., Faries M.B. Melanoma vaccines: mixed past, promising future. *Surg Clin North Am.* 2014; 94 (5): 1017–30. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.005.
29. Hodge J.W., Chakraborty M., Kudo-Saito C., Garnett C.T., Schlom J. Multiple costimulatory modalities enhance CTL avidity. *J Immunol.* 2005; 174 (10): 5994–6004.
30. Dzutsev A.H., Belyakov I.M., Isakov D.V., Margulies D.H., Berzofsky J.A. Avidity of CD8 T cells sharpens immunodominance. *International immunology.* 2007; 19 (4): 497–507. doi: 10.1093/intimm/dxm016.
31. Hou Y., Kavanagh B., Fong L. Distinct CD8+ T cell repertoires primed with agonist and native peptides derived from a tumor-associated antigen. *J Immunol.* 2008; 180 (3): 1526–34.
32. van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991; 254 (5038): 1643.
33. Rosenberg S.A., Yang J.C., Schwartzentruber D.J., Hwu P., Marincola F.M., Topalian S.L., Restifo N.P., Dudley M.E., Schwarz S.L., Spiess P.J., Wunderlich J.R., Parkhurst M.R., Kawakami Y., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med.* 1998; 4 (3): 321. doi: 10.1038/nm0398-321.
34. Smith J.W., Walker E.B., Fox B.A., Haley D., Wisner K.P., Doran T., Fisher B., Justice L., Wood W., Vetto J., Maecker H., Dols A., Meijer S., Hu H.M., Romero P., Alvord W.G., Urba W.J. Adjuvant immunization of HLA-A2-positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (8): 1562–73. doi: 10.1200/JCO.2003.09.020.
35. Walker E.B., Haley D., Miller W., Floyd K., Wisner K.P., Sanjuan N., Maecker H., Romero P., Hu H.M., Alvord W.G., Smith J.W., Fox B.A., Urba W.J. gp100209–2M Peptide Immunization of Human Lymphocyte Antigen-A2+ Stage I-III Melanoma Patients Induces Significant Increase in Antigen-Specific Effector and Long-Term Memory CD8+ T Cells. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (2): 668–80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-0095-03.
36. Chianese-Bullock K.A., Pressley J., Garbee C., Hibbitts S., Murphy C., Yamshchikov G., Petroni G.R., Bissonette E.A., Neese P.Y., Grosh W.W., Merrill P., Fink R., Woodson E.M., Wiernasz C.J., Patterson J.W., Slingluff C.L.Jr. MAGE-A1-, MAGE-A10-, and gp100-derived peptides are immunogenic when combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and montanide ISA-51 adjuvant and administered as part of a multi-peptide vaccine for melanoma. *J Immunol.* 2005; 174 (5): 3080–6.
37. Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.M., Treisman J., Gailani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., White R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (22): 2119–27. doi: 10.1056/NEJMoa1012863.
38. Chi M., Dudek A.Z. Vaccine therapy for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Melanoma Res.* 2011; 21 (3): 165–74. doi: 10.1097/CMR.0b013e328346554d.
39. Uchajkin V.F., Shamsheva O.V. Clinical Vaccinology. Guidelines. Moscow, 2006; 592. [in Russian]
40. Eggermont A.M., Suciú S., Rutkowski P., Marsden J., Santinami M., Corrie P., Aamdal S., Ascierto P.A., Patel P.M., Kruit W.H., Bastholt L., Borgognoni L., Bernengo M.G., Davidson N., Polders L., Praet M., Spatz A. Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation after resection of primary tumor > 1.5 mm in patients with stage II melanoma: results of the EORTC 18961 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 20; 31 (30): 3831–7. doi: 10.1200/JCO.2012.47.9303.
41. Osorio M., Gracia E., Reigosa E., Hernandez J., de la Torre A., Saurez G., Perez K., Viada C., Cepeda M., Carr A., Avila Y., Rodriguez M., Fernandez L.E. Effect of vaccination with N-glycolyl GM3/VSSP vaccine by subcutaneous injection in patients with advanced cutaneous melanoma. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 341–5. doi: 10.2147/CMAR.S22617.
42. Alfonso S., Valdés-Zayas A., Santiesteban E.R., Flores Y.I., Areces F., Hernández M., Viada C.E., Mendoza I.C., Guerra P.P., García E., Ortiz R.A., de la Torre A.V., Cepeda M., Pérez K., Chong E., Hernández A.M., Toledo D., González Z., Mazon Z., Crombet T., Pérez R., Vázquez A.M., Macías A.E. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racomumab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (14): 3660–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674.
43. Harbst K., Lauss M., Cirenajwis H., Winter C., Howlin J., Törnigren T., Kvist A., Nodin B., Olsson E., Häkkinen J., Jirström K., Staaf J., Lundgren L., Olsson H., Ingvar C., Gruvberger-Saal S.K., Saal L.H., Jönsson G. Molecular and genetic diversity in the metastatic process of melanoma. *J Pathol.* 2014; 233 (1): 39–50. doi: 10.1002/path.4318.
44. Senzer N., Barve M., Kuhn J., Melnyk A., Beitsch P., Lazar M., Lifshitz S., Magee M., Oh J., Mill S.W., Bedell C., Higgs C., Kumar P., Yu Y., Norvell F., Phalon C., Taquet N., Rao D.D., Wang Z., Jay C.M., Pappan B.O., Wallraven G., Brunicaudi F.C., Shanahan D.M., Maples P.B., Nemunaitis J. Phase I trial of “bi-shRNAi furin/GMCSF DNA/autologous tumor cell” vaccine (FANG) in advanced cancer. *Mol Ther.* 2012; 20 (3): 679–86. doi: 10.1038/mt.2011.269.
45. Berd D. M-Vax: an autologous, hapten-modified vaccine for human cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2004; 3 (5): 521–7. doi: 10.1586/14760584.3.5.521.
46. Guo C., Manjili M.H., Subjeck J.R., Sarkar D., Fisher P.B., Wang X-Y. Therapeutic cancer vaccines: past, present and future. *Adv Cancer Res.* 2013; 119: 421–75. doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
47. Lipson E.J., Sharfman W.H., Chen S., McMiller T.L., Pritchard T.S., Salas J.T., Sartorius-Mergenthaler S., Freed I., Ravi S., Wang H., Lubner B., Sproul J.D., Taube J.M., Pardoll D.M., Topalian S.L. Safety and immunologic correlates of Melanoma GVAX, a GM-CSF secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. *J Transl Med.* 2015 Jul 5; 13: 214. doi: 10.1186/s12967-015-0572-3.
48. Chlichlia K., Schirrmacher V., Sandaltzopoulos R. Cancer immunotherapy: Battling tumors with gene vaccines. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents.* 2005; 4 (4): 353–65. doi: 10.2174/1568014054546290.
49. Herrada A.A., Rojas-Colonelli N., González-Figueroa P., Roco J., Oyarce C., Lichtenberg M.A., Lladser A. Harnessing DNA-induced immune responses for improving cancer vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8 (11): 1682–93. doi: 10.4161/hv.22345.
50. Coulie P.G., Van den Eynde B.J., Van Der Bruggen P., Boon T. Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14 (2): 135–46. doi: 10.1038/nrc3670.
51. Bloy N., Buqué A., Aranda F., Castoldi F., Eggermont A., Cremer I., Sautes-Fridman C., Fucikova J., Galon J., Spisek R. Trial watch: Naked and vectored DNA-based anticancer vaccines. *Oncimmunology.* 2015; 4 (5): e1026531. doi: 10.1080/2162402X.2015.1026531.
52. Liu B.-B., Wang W.-H. Survivin and pancreatic cancer. *World J Clin Oncol.* 2011 Mar 10; 2 (3): 164–8. doi: 10.5306/wjco.v2.i3.164.
53. Grosenbaugh D.A., Leard A.T., Bergman P.J., Klein M.K., Meleo K., Susaneck S., Hess P.R., Jankowski M.K., Jones P.D., Leibman N.F., Johnson M.H., Kurzman I.D., Wolchok J.D. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *Am J Vet Res.* 2011 Dec; 72 (12): 1631–8. doi: 10.2460/ajvr.72.12.1631.
54. Yuan J., Ku G.Y., Gallardo H.F., Orlandi F., Manukian G., Rasalan T.S., Xu Y., Li H., Vyas S., Mu Z. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. *Cancer Immun Arch.* 2009; 9 (1): 5.
55. Wolchok J.D., Yuan J., Houghton A.N., Gallardo H.F., Rasalan T.S., Wang J., Zhang Y., Ranganathan R., Chapman P.B., Crown S.E., Livingston P.O., Heywood M., Riviere I., Panageas K.S., Terzulli S.L., Perales M.A. Safety and immunogenicity of tyrosinase DNA vaccines in patients with melanoma. *Mol Ther.* 2007; 15 (11): 2044–50. doi: 10.1038/sj.mt.6300290.
56. Dangoor A., Lorigan P., Keilholz U., Schadendorf D., Harris A., Ottensmeier C., Smyth J., Hoffmann K., Anderson R., Cripps M., Schneider J., Hawkins R. Clinical and immunological responses in metastatic melanoma patients vaccinated with a high-dose poly-epitope vaccine.

Cancer Immunol Immunother. 2010; 59 (6): 863–73. doi: 10.1007/s00262-009-0811-7.

57. Tiptiri-Kourpeti A., Spyridopoulou K., Pappa A., Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. *Pharmacol Ther.* 2016; 165: 32–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.05.004.

58. Draube A., Klein-González N., Matheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., von Bergwelt-Baildon M. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2011; 6 (4): e18801. doi: 10.1371/journal.pone.0018801.

59. Strobl H., Bello-Fernandez C., Riedl E., Pickl W.F., Majdic O., Lyman S.D., Knapp W. flt3 ligand in cooperation with transforming growth factor-β1 potentiates in vitro development of Langerhans-type dendritic cells and allows single-cell dendritic cell cluster formation under serum-free conditions. *Blood.* 1997; 90 (4): 1425–34.

60. Banchereau J., Palucka A.K., Dhodapkar M., Burkeholder S., Taquet N., Rolland A., Taquet S., Coquery S., Witkowski K.M., Bhardwaj N. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.* 2001; 61 (17): 6451–8.

61. Batich K.A., Swartz A.M., Sampson J.H. Preconditioning Vaccine Sites for mRNA-Transfected Dendritic Cell Therapy and Antitumor Efficacy. *Methods Mol Biol.* 2016; 1403: 819–38. doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7_47.

62. 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; 15 (7): e257–e67. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0.

63. Anguille S., Smits E.L., Bryant C., Van Acker H.H., Goossens H., Lion E., Fromm P.D., Hart D.N., Van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Dendritic cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. *Pharmacol Rev.* 2015; 67 (4): 731–53. doi: 10.1124/pr.114.009456.

64. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Pugachev S.V., Kameneva E.A., Kornelyuk R.A. Myeloid suppressor cells in the pathogenesis of critical states. *Pathology of blood circulation and cardiosurgery.* 2016; 20 (3): 20–25. doi:10.21688-1681-3472-2016-3-20-25. [in Russian]

65. Cheever M.A., Higano C.S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (11): 3520–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126.

66. Bol K.F., Aarntzen E.H., Hout F.E., Schreiber G., Creemers J.H., Lesterhuis W.J., Gerritsen W.R., Grunhagen D.J., Verhoef C., Punt C.J., Bonenkamp J.J., de Wilt J.H., Figdor C.G., de Vries I.J. Favorable overall survival in stage III melanoma patients after adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2016; 5 (1): e1057673. doi: 10.1080/2162402X.2015.1057673.

67. von Eeuw E.M., Barrio M.M., Furman D., Levy E.M., Bianchini M., Peguillet I., Lantz O., Vellice A., Kohan A., Chacón M. A phase I clinical study of vaccination of melanoma patients with dendritic cells loaded with allogeneic apoptotic/necrotic melanoma cells. Analysis of toxicity and immune response to the vaccine and of IL-10-1082 promoter genotype as predictor of disease progression. *J Transl Med.* 2008; 6 (1): 6. doi: 10.1186/1479-5876-6-6.

68. Bol K.F., Mensink H.W., Aarntzen E.H., Schreiber G., Keunen J.E., Coulie P.G., De Klein A., Punt C.J., Paridaens D., Figdor C.G. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158 (5): 939–47. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.014.

69. Tel J., Aarntzen E.H., Baba T., Schreiber G., Schulte B.M., Benitez-Ribas D., Boerman O.C., Croockewit S., Oyen W.J., van Rossum M. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. *Cancer res.* 2013; 73 (3): 1063–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2583.

70. Lion E., Smits E.L., Berneman Z.N., Van Tendeloo V.F. NK cells: key to success of DC-based cancer vaccines? *Oncologist.* 2012; 17 (10): 1256–70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0122.

71. Boudewijns S., Bol K.F., Schreiber G., Westdorp H., Textor J.C., van Rossum M.M., Scharenborg N.M., de Boer A.J., van de Rakt M.W., Potts J.M. Adjuvant dendritic cell vaccination induces tumor-specific immune responses in the majority of stage III melanoma patients. *Oncoimmunology.* 2016; 5 (7): e1191732. doi: 10.1080/2162402X.2016.1191732.

72. Boudewijns S., Bloemendal M., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Schreiber G. Dendritic cell vaccination in melanoma patients: From promising results to future perspectives. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (10): 2523–8. doi: 10.1080/21645515.2016.1197453.

73. Coban C., Kobiyama K., Aoshi T., Takeshita F., Horii T., Akira S., Ishii K. Novel strategies to improve DNA vaccine immunogenicity. *Curr Gene Ther.* 2011; 11 (6): 479–84. doi: 10.2174/156652311798192815.

Received 2.05.17

Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Borobova Elena A., MD, Junior Research Fellow, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center; State Research Center of Virology and Biotechnology «VECTOR» (Novosibirsk, Russia). E-mail: borobova_ea@vector.nsc.ru. SPIN-code: 8705-3124.

Zheravin Alexander A., MD, PhD, Head of Oncology and Radiotherapy Department, E.N. Meshalkin Siberian Biomedical Research Center (Novosibirsk, Russia). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-code: 2858-7175.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests