

УДК 615.371 : 616-006

А.Ю. Барышников

ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИКА ВАКЦИНОТЕРАПИИ РАКА

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Активная специфическая иммунотерапия раковыми вакцинами представляет собой новый подход к лечению рака. Установлено, что вакциноterapia после хирургического удаления опухоли способствует увеличению продолжительности бессимптомного периода и отдалает сроки возникновения рецидивов заболевания. Кроме того, вакциноterapia приводит к регрессии или стабилизации роста опухолей некоторых видов у больных с клинически определенными метастазами. В обзоре изложены принципы создания противоопухолевых вакцин, роль иммунной системы в элиминации опухолевых клеток, опухолеассоциированные антигены; представлены типы противоопухолевых вакцин, применяемых в клинике.

Ключевые слова: противоопухолевые вакцины, антигены, презентация, дендритные клетки, генотерапия

Несмотря на успехи в хирургическом, химиотерапевтическом или радиологическом лечении злокачественных заболеваний, рак по-прежнему остается фатальной болезнью. На рубеже тысячелетия появились новая надежда и новое направление в лечении опухолей – биотерапия, – подразумевающее лечение опухолей препаратами биологического происхождения. Одним из ведущих направлений в биотерапии является вакциноterapia рака [24]. Мечта иммунологов – стимулировать иммунный ответ против оставшихся после хирургического и химиотерапевтического лечения опухолевых клеток, родившаяся во времена Пауля Эрлиха, – не смогла реализоваться в течение всего XX столетия. Однако бурный прогресс в молекулярной биологии и генетике, происшедший в течение последних 10 лет, дал возможность реализовать эту мечту, и онкоиммунология пережила настоящий ренессанс. Был достигнут прогресс в понимании основных иммунологических феноменов, открывший подходы к механизмам регуляции иммунной системы. Появилась реальная возможность модифицировать опухолеассоциированные антигены и сделать их более иммуногенными, а также модифицировать некоторые компоненты иммунного ответа и сделать его способным продуцировать цитотоксические опухолеспецифические клетки. На экспериментальных моделях, а затем в клинике показали возможность вакцинотерапии опухолей.

Противоопухолевые вакцины предполагается использовать в следующих случаях:

- у здоровых людей с высоким риском развития злокачественных заболеваний (лица с генетическими факторами риска);
- больных, чьи опухоли только частично ответили на общепринятую терапию, и есть шанс, что иммунизация убьет оставшиеся опухолевые клетки;
- больных, чьи опухоли полностью излечены, но есть риск развития метастазов;
- больных, чьи опухоли резистентны к общепринятой терапии [7].

Предполагается, что вакциноterapia будет наиболее успешна у больных с минимальной остаточной болезнью, т. к. трудно допустить, что иммунная система может справиться с большой опухолевой массой.

Презентация антигенов

Многочисленные исследования, как на лабораторных животных, так и у человека показали, что иммунная

система может распознавать, а в некоторых случаях и разрушать опухолевые клетки [17]. Иммунная система подразделяется на два основных типа: опосредованный антителами гуморальный В-клеточный ответ и опосредованный клетками Т-клеточный ответ. В-клеточный и Т-клеточный ответы регулируются клетками-помощниками Th1 и Th2. Если ответ идет по типу Th1, то развивается Т-клеточный иммунный ответ, а если преобладают Th2-хелперы, то развивается гуморальный В-клеточный ответ. Оба ответа стимулируются антигенами. Однако Т-клетки реагируют на фрагменты антигенов, связанных с интегральными мембранными протеинами, являющимися антигенами главного комплекса гистосовместимости (МНС), а В-клетки реагируют на интактные растворимые антигены.

В отторжении чужеродных трансплантатов и опухоли основную роль играет клеточно-опосредованный иммунитет, ведущим компонентом которого являются Т-клетки. Т-лимфоциты могут узнавать опухолевые антигены только вместе с экспрессированными на клеточной поверхности “своими” молекулами главного комплекса гистосовместимости – МНС/HLA [25]. Молекулы МНС подразделяются на два основных класса – I и II. Они являются интегральными мембранными гликопротеинами и экспрессируются на поверхности клеток. Молекулы МНС этих двух классов, нековалентно связанные в комплекс с антигенными пептидами, служат лигандами для Т-клеток разных типов. Т-клетки узнают комплексы “антиген-молекула МНС” через экспрессированные на их поверхности структуры, известные как Т-клеточные рецепторы (TCR). Молекулы класса I выполняют функцию рецепторов для CD8⁺-лимфоцитов, а молекулы класса II – ту же функцию для CD4⁺-лимфоцитов. Функции CD8- и CD4-лимфоцитов частично перекрываются. Клетки CD8⁺ иногда называют цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ), т. к. они могут осуществлять прямой лизис клеток-мишеней, выделяя литические гранулы и цитокины. Цитотоксическую активность в некоторых случаях проявляют и CD4⁺-клетки, но их называют хелперными (клетки-помощники), т. к. они усиливают реакцию антител, активируя В-клетки, способствуют другим Т-клеточным реакциям, а также активируют иные эффекторные клетки [11].

Антиген представляют CD4⁺-лимфоцитам антиген-презентирующие клетки (АПК). К АПК относятся моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, клетки Лангер-

ганса и дендритные клетки. Роль дендритных клеток в индукции противоопухолевого иммунитета выявлена сравнительно недавно [18]. Дендритные клетки являются редкими, происходят из стволовых костно-мозговых предшественников и образуют клеточную сеть, вовлеченную в иммунологический надзор, захват и презентацию антигенов. В присутствии цитокинов они созревают от костно-мозговых предшественников до зрелых дендритных клеток. Дендритные клетки представляют антиген CD4⁺-клеткам в комплексе с антигенами MHC II класса. В процессе индукции Т-клеточного ответа участвуют и другие поверхностные молекулы, такие, как CD40, CD80, CD86, CD28, LFA-1, CD2, CD5 [13].

Т-клетки человека, накапливающиеся в опухолевой массе, в некоторых случаях могут специфически лизировать аутологические опухолевые клетки *in vitro*. Т-клетки способны специфически секретировать интерлейкин-2, интерферон-гамма, фактор, стимулирующий гранулоцитарно-макрофагальные колонии, а также пролиферировать в ответ на стимуляцию аутологичными опухолевыми клетками. Противоопухолевые Т-клетки могут быть выращены в большом количестве *in vitro*, а затем адаптивно перенесены человеку для успешного подавления роста опухоли. С помощью методов молекулярного клонирования были идентифицированы опухолевые антигены, распознаваемые аутологичными Т-клетками человека. В совокупности все эти данные свидетельствуют о возможности развития Т-клеточного иммунного ответа, направленного против аутологичной опухоли.

Специфические опухолевые антигены

В настоящее время идентифицированы различные опухолеассоциированные, опухолеспецифические и опухолереструктурированные антигены и пептиды. Потенциальными мишенями опухолеспецифических Т-клеток могут быть:

1. Чужеродные пептиды (вирусные);
2. Модифицированные аутопептиды:
 - мутированные пептиды (ms, p53),
 - рекомбинантные белки (bcl-abl);
3. Немутированные аутобелки:
 - тканеспецифичные (меланоцит, ткань яичек),
 - онкофетальные белки (альфа-фетопротейн),
 - амплифицированный белок (Her-2/neu).

В ряде недавно проведенных исследований показано, что опухолеспецифические Т-лимфоциты присутствуют у больных с опухолями разных типов, включая меланому, рак яичка и почки, саркому, карциномы головы и шеи, глиобластому и др. [6, 8, 16, 19, 25]. Наиболее хорошо изучены опухолеассоциированные антигены меланомы человека. К ним относятся аутобелки (семейство MAGE), меланоцит- и меланомаспецифические белки (тирозиназа, gp100, MART-1). Аутобелки распознаются в комплексе с антигеном HLA-A1, а меланомаспецифические белки тирозиназа, gp100 и MART – в комплексе с антигеном HLA-A2. Генное семейство MAGE включает 12 генов. Антиген MAGE-1 экспрессирован примерно у 40% больных меланомой. Антиген также представлен у некоторых больных раком молочной железы, легких, гортани и саркомой. Поскольку антиген HLA-A1 экспрессирован у 25% населения европеоидной расы, а MAGE-1 экспрессирован на 40% меланом,

то иммунотерапию антигеном MAGE-1 можно проводить приблизительно у 10% больных меланомой.

Цитотоксические Т-лимфоциты распознают немутированные пептиды тканеспецифического белка тирозины, которая в норме экспрессирована на ранних этапах дифференцировки миелоцита. Недостатком тирозины как мишени противоопухолевой терапии является то, что в процессе дифференцировки меланомных клеток она исчезает и не все опухолевые клетки ее экспрессируют. В первую очередь это касается метастазов меланомы. Цитотоксические Т-лимфоциты равным образом распознают гликопротеид gp100, а также антиген MART-1. Последний антиген представлен на меланомных клетках, нормальных меланоцитах и в сетчатке глаза.

Некоторые опухолеассоциированные антигены выявляются с помощью моноклональных антител. Карциномы экспрессируют антигены TAG-72, HMW, Lex. Опухоли желудочно-кишечного тракта содержат белок 38 кД, gp72, высокомолекулярный гликопротеид, раковоэмбриональный антиген. При раке легких выявлен рецептор фактора роста эпидермиса. В опухолях яичника имеется гликопротеид 38–40 кД и антиген CA125. Маркером рака предстательной железы является простатоспецифический антиген. В меланомных клетках моноклональные антитела определяют gp100, p97, HMW-MMA, ганглиазиды GD2 и GD3. Все вышеперечисленные антигены являются мишенями при вакцинотерапии рака [9].

Принципы создания противоопухолевых вакцин

Эффективные противоопухолевые вакцины, предназначенные для широкого клинического применения, должны отвечать определенным требованиям: быть безопасными, нетоксичными, направленными против широкого спектра опухолей одного и того же гистологического типа; содержать антигены, стимулирующие защитные иммунные противоопухолевые реакции; сохранять свои свойства при воспроизводстве; быть стабильными при хранении, простыми в применении.

Первый и наиболее ответственный этап в создании противоопухолевых вакцин состоит в подборе антигенов, которые будут использоваться при ее конструировании. Эти антигены должны обладать способностью стимулировать сильный иммунный ответ у больного; быть экспрессированы на опухолевых клетках конкретного больного. При этом необходимо учитывать гетерогенность антигенного спектра опухоли.

С учетом того факта, что опухолеассоциированные антигены являются слабыми антигенами, важным аспектом конструкции вакцин является разработка способов повышения активности вакцины. Один из подходов в этом направлении – это использование адъювантов.

Иммунные адъюванты – это вещества, которые усиливают иммунную реакцию на чужеродные антигены или собственные опухолеассоциированные антигены. Классическими считаются адъюванты бактериального происхождения, такие, как бациллы Кальметта–Герена (БЦЖ) и *Carynebacterium parvum*, вещества, выделенные из бактериальной стенки, компоненты скелета клеточной стенки бактерий, мурамил-дипептид, липид А, димеконат тригалазы, эндотоксин или синтетические компоненты. Эти вещества в качестве адъювантов сти-

мулируют активную неспецифическую иммунную реакцию, как гуморальную, так и клеточную. Эти реакции считаются неспецифическими, поскольку они не включают специфическое действие антигена или активацию опухолеспецифических Т-клеток, распознающих опухолеассоциированные или опухолеспецифические антигены. Их эффекты опосредуются вторичными сигналами, источником которых являются цитокины и лимфокины, неспецифически активирующие общую иммунную реакцию организма путем стимуляции макрофагов, естественных киллеров и Т-клеток. К адьювантам относят цитокины и факторы роста, которые обладают иммуномодулирующими свойствами и при введении в больших дозах усиливают противоопухолевые реакции, а также некоторые интерфероны и гемопэтические факторы роста (ГМ-КСФ и Г-КСФ).

Опыт применения адьювантов в онкологии показал, что некоторые адьюванты эффективны при отдельных формах рака, а другие – не обладают терапевтическим действием. Лишь немногие из них действуют как иммуномодуляторы. Это – БЦЖ при раке мочевого пузыря; интерферон-альфа при хроническом миелолейкозе и воллосатоклеточном лейкозе; левамизол в комбинации с 5-фторурацилом при раке толстой и прямой кишки. Большинство адьювантов действуют лишь в комбинации с другими биотерапевтическими препаратами.

Типы противораковых вакцин

Вакциноterapia рака началась с применения цельноклеточной вакцины. В первых исследованиях по активной специфической противоопухолевой терапии, проведенных на экспериментальных животных и на человеке в 70-е годы, в качестве иммуногена использовались исключительно цельные опухолевые клетки. Последние были и остаются “золотым стандартом” при создании вакцин. Аутологичные цельные опухолевые клетки имеют практически все антигены, необходимые для создания вакцины. Однако терапевтический эффект при использовании цельноклеточных вакцин был редким и невоспроизводимым. Добавление микробных адьювантов повышало эффект цельноклеточных вакцин при меланоме до 10–20%. Цельноклеточные вакцины чаще всего применялись при меланоме, немелкоклеточном раке легкого и аденокарциноме толстого кишечника. Меланома является наиболее излюбленной моделью при вакцинотерапии, т. к. хорошо известны случаи спонтанной регрессии первичных и метастатических опухолей; опухолевый материал легко доступен, и отсутствуют альтернативные высокоэффективные способы лечения этого заболевания.

В последние годы интерес к цельноклеточным вакцинам снова возрос, т. к. благодаря методам генной инженерии можно ввести в опухолевую клетку новые гены антигенов или гены цитокинов, повышающие их иммуногенность.

Повысить эффективность противоопухолевых вакцин пытались с помощью вирусов. Вирусы, размножаясь в опухолевых клетках, индуцируют образование новых антигенов на поверхности опухолевых клеток. Идеолог создания таких вакцин проф. Г.Я. Свет-Молдавский назвал этот феномен “искусственной гетерогенизацией опухолевых клеток под влиянием вирусной инфекции”, а В. Stuck и соавт. предложили термин “антигенная конверсия”.

Мышинные опухоли, гетерогенизированные вирусом, не растут у сингенных мышей. Защитный иммунитет против опухоли можно индуцировать у нормальных животных введением вирусного онколизата – продукта вирусного онколизиса, приготовленного из той же самой опухоли. В клинических исследованиях эти противоопухолевые вакцины назывались вирусными онколизатами. Вирусные онколизаты готовились *in vitro* с соблюдением необходимых стандартов, относящихся, в частности, к числу клеток на единицу вируса, стерильности и токсичности препаратов, антигенному составу опухолевых клеток, используемых для приготовления онколизатов.

Вирусы, применяемые для получения вирусных онколизатов, можно разделить на две группы. Первая группа включает вирусы, которые инфицируют и лизируют опухолевые клетки – вирусы гриппа и осповакцины. Вторая – включает вирусы, которые размножаются в опухолевой клетке на клеточной мембране. Ими являются вирус болезни Ньюкаста, РНКовый вирус С типа и вирус везикулярного стоматита. В ранних работах вирусные онколизаты были использованы для терапии меланомы, лейкозов, саркомы, рака молочной железы и гинекологических опухолей. В настоящее время этот вид терапии применяется лишь для больных, имеющих опухоли, традиционно именуемые иммуногенными: меланома, рак толстой кишки и рак яичников.

Большие возможности для получения вирусных онколизатов открывает рекомбинантная биотехнология. С ее помощью можно конструировать рекомбинантную вакцину, содержащую все потенциальные опухолеассоциированные антигены, способные создать эффективный противоопухолевый иммунитет, а также использовать рекомбинантные вирусы, например, рекомбинантный вирус осповакцины, включающий ген интерлейкина-2.

Более привлекательным подходом к конструированию противоопухолевых вакцин является их изготовление из чистых антигенов. В клинических исследованиях изучали вакцины, приготовленные из ганглиозидов, рекомбинантных белков, иммуногенных пептидов, углеводов муцина или антиидиотипических моноклональных антител. Основные преимущества этого подхода в том, что очищенные вакцины легче характеризовать, воспроизводить, контролировать, регистрировать. Недостатком является сложность в подборе пациента для вакцинации.

Одним из наиболее перспективных кандидатов среди чистых антигенов на роль универсальной противоопухолевой вакцины является муциноподобный антиген Muc1. Опухолевая трансформация эпителиальных клеток сопровождается не только усилением гена Muc1, но и нарушением поляризованного распределения его продукта на поверхности клеток. В экстрацеллюлярной части белок Muc1 несет значительное число (60–100) tandemных повторов (TR) из 20 аминокислотных оснований (VNTR-область белка), каждый из которых имеет в норме пять сайтов потенциального O-гликозирования. В опухолевых клетках обнаружено aberrантное гликозилирование Muc1, приводящее к обнажению отдельных эпитопов VNTR-области корового белка, а также выявлены формы белка, лишенные VNTR-области или других фрагментов аминокислотной последовательности.

льности. Эти изменения структуры переводят белок Muc1 в категорию опухолеассоциированных антигенов. Авторам [1] удалось сконструировать ген опухолеассоциированного антигена VNTR (Muc1) человека, слитого со стрептавидином. Была создана экспрессирующая плазмида и получен высокоэффективный штамм-продуцент гибридного белка. Гибридный белок выделен в индивидуальном состоянии, и изучены его иммуногенные свойства, показавшие в экспериментальных моделях пригодность на роль вакцины.

Перспективным является разработка генноинженерных противоопухолевых вакцин. Этот метод еще называют геннотерапией рака. Геннотерапия – это способ лечения, при котором функционирующий ген вводится в соматические клетки больного с целью исправления врожденных генетических нарушений или для придания клеткам новых биологических качеств, которые позволяют добиться благоприятного терапевтического эффекта. Агент, который используется в качестве молекулярного носителя одного гена или комплекса генов и служит для переноса в реципиентные клетки, называется вектором. Вектор может представлять собой просто фрагмент ДНК или РНК, или те же молекулы, включенные в липосомы или вирусный вектор.

Существует множество клинических протоколов по геннотерапии онкологических заболеваний. Их можно разделить на три группы. Первая группа включает трансфекцию генов в иммунокомпетентные клетки, вторая – в стволовые клетки и третья – в опухолевые клетки. Трансфекция генов в лимфоциты осуществляется с целью использования этих клеток в качестве переносчиков генов потенциальных противоопухолевых агентов. Стволовые клетки трансфекцировали геном множественной лекарственной устойчивости (MDR1) с целью сделать их резистентными к высокодозной химиотерапии. Однако выраженного терапевтического эффекта еще не получено.

Более перспективным представляется направление, при котором ген трансфектируется в опухолевые клетки. С этой целью используются гены фактора некроза опухоли, интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерферона-гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), антигенов гистосовместимости. Большинство этих протоколов все еще продолжается. В нашей стране проходит испытание генно-инженерная вакцина на основе гена Tag-7 [2]. Tag-7 – это цитокин, стимулирующий иммунный ответ. Вакцину конструируют следующим образом. У больного меланомой, раком почки или раком яичника берут кусочек опухоли, получают из нее культуру клеток и размножают в течение 1–3 мес. Затем опухолевые клетки трансфекцируют геном Tag-7 с помощью липофекции. Клетки снова инкубируют в течение короткого времени, облучают и замораживают до использования. В клетках контролируют процент трансфекцированных клеток. Эти облученные клетки вводят больному в/к по 10–20 млн клеток на инъекцию. В настоящее время закончена I фаза клинических испытаний аутологичной вакцины.

Исследователи возлагают большие надежды на противоопухолевые вакцины на основе гена ГМ-КСФ. Преинкубация презентующих клеток с ГМ-КСФ повышает экспрессию антигенов HLA II класса и костимулиру-

ющих молекул, этим самым помогая создать напряженный противоопухолевый иммунитет [12]. С помощью вакцин на основе ГМ-КСФ удалось получить полную молекулярную ремиссию при лимфоме человека [5].

Имеются четыре важных параметра, значения которых должны обязательно учитываться при проведении клинических испытаний генно-инженерных вакцин:

1. Число экспрессирующих антиген опухолевых клеток, необходимое для инициации эффективного противоопухолевого ответа;
2. Концентрация экспрессирующегося цитокина, необходимая для индукции эффективного противоопухолевого иммунного ответа;
3. Выбор схемы проведения вакцинации, наиболее эффективной для инициации действенного противоопухолевого иммунного ответа;
4. Меры, предотвращающие возможность размножения вводимых опухолевых клеток и связанного с этим патогенеза.

Наиболее доступный и надежный метод инактивации вакцины – их облучение. Для любого типа клеток можно найти такие границы дозы облучения, которые позволили бы сохранить метаболическую активность клеток в течение нескольких дней, но сделать невозможным их деление. Так, например, облучение клеток, трансфекцированных ГМ-КСФ или Tag-7, не ослабляет их способность индуцировать системную иммунную реакцию.

Очень перспективными являются дендритные вакцины. Дендритные клетки представляют лимфоцитам опухолеассоциированные антигены вместе с антигенами гистосовместимости. Терапия дендритными клетками была оценена при различных опухолях. Первые протоколы по клиническому испытанию дендритных вакцин были выполнены при В-клеточной лимфоме [20], меланоме [21], раке предстательной железы [10], почечно-клеточной карциноме [14], глиоме [15, 22, 23]. В процессе вакцинации у большинства больных вырабатывался антигенспецифический иммунный ответ и у 30% больных наблюдалась регрессия метастазов [21].

Современная технология позволяет получать большое количество функциональных дендритных клеток из костно-мозговых предшественников. Дизайн дендритной вакцины следующий. У больного берут кусочек опухоли, выделяют клетки и готовят из нее лизат для преимирования дендритных клеток. Последние получают из периферической крови из предшественников, культивируя их в течение недели в присутствии интерлейкина-4, ГМ-КСФ и ТНФ-альфа. Затем незрелые и зрелые дендритные клетки инкубируют с опухолевым лизатом в течение суток и вводят больному в/к. В настоящее время такие вакцины испытываются в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, РАМН [4] и в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурге [3].

Заключение. Таким образом, благодаря успехам в биотехнологии и молекулярной биологии появилась возможность конструировать противоопухолевые вакцины, способные индуцировать эффективный иммунный ответ у больного. Можно ожидать, что интенсивный поиск эффективной противоопухолевой вакцины приведет к созданию технологичного препарата, который займет достойное место в онкологической клинике.

TUMOR VACCINATION PRINCIPLES AND PRACTICE

A.Yu. Baryshnikov

The active specific immunotherapy with cancer vaccines is the new approach to anticancer therapy. It has been revealed that the vaccine therapy after tumor surgical removal promotes the asymptomatic period duration and postpones the relapse phase beginning. Moreover vaccine therapy put in regression and growth stabilization of some kind of tumors in patients with clinical determined metastasis. The principles of anticancer vaccine development, the immune system role in cancer cells elimination, tumor associated antigens have been presented in the article. The anticancer vaccines practiced in clinics have been offered.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулько Л.Б., Павлова О.В., Дьяков Н.А. и др. // Биорганхимия. 2000. Т. 26. № 6. С. 423–432.
2. Киселев С.Л., Ларин С.С., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П. // Генетика. 2000. Т. 36. № 11. С. 1431–1435.
3. Моисеенко В.М. // Практич. онкол. 2001. № 4(8). С. 58–64.
4. Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2002. Т. 1. № 3. С. 56–62.
5. Bendandi M., Gocke C.D., Kobrin C.B. et al. // Nature Med. 1999. Vol. 5. № 10. P. 1171–1177.
6. Boon T., Old L. Tumor antigens // Cur. Opin. Immunol. 1997. Vol. 9. P. 681–683.
7. Cellbased vaccines for the stimulation of immunity to metastatic cancer / S. Ostrand-Rosenberg, B.A. Pulasko, V.K. Clements et. al. // Immunol. Reviews. 1999. Vol. 178. P. 101–114.
8. Disis M., Cheever M. Oncogenic proteins as tumor antigens // Cur. Opin. Immunol. 1996. Vol. 9. P. 637–642.
9. Espinosa-Delgado I. // Oncologist. 2002. Vol. 7 (suppl. 3). P. 2–33.
10. Evolution of phase I/II clinical trials in prostate cancer with dendritic cells and PSMA peptides / B.A. Tjou, S.J. Simmons, V.A. Bowes et al. // Prostate. 1998. Vol. 36. P. 39–44.
11. Gold P., Freeman S. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system // J. Exp. Med. 1995. Vol. 122. P. 467.
12. Greenberg P. Adoptive T-cell therapy of tumors: mechanisms operative in the recognition and elimination of tumor cells // Adv. Immunol. 1991. Vol. 49. P. 281–355.
13. Hornell T.M.C., Beresford G.W., Bushey A. et al. // J. Immunol. 2003. Vol. 171. P. 2374–2386.
14. Liu R.J., Lu L.F., Cheng H.T. et al. // Cancer Gene Therapy. 2003. P. 1–13.
15. Neuman J.J. Cjntrolled Release. 2003. Vol. 91. P. 225–231.
16. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids / A. Kugler, G. Stuhler, P. Walder et al. // Nat. Med. 2000. Vol. 6. P. 332–336.
17. Results of a phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells / T. Kiluchi, Y. Akasaki, M. Irie et al. // Cancer Immunol. Immunother. 2001. Vol. 50. P. 337–344.
18. Robbins P., Kawakami Y. Human tumor antigens recognized T cells // Curr. Opin. Immunol. 1996. Vol. 8. P. 628–636.
19. Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology: Ed. V.T. Devita, Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. 5th ed. P. 349–379.
20. Steinman R.M., Pack M., Inaba K. Dendritic cells in the T-cell areas of lymphoid organs // Immunol. Rev. 1997. Vol. 156. P. 25–37.
21. Tindle R. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer // Cur. Opin. Immunol. 1997. Vol. 8. P. 643–650.
22. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells / F.J. Hsu, C. Benike, F. Fagnonin et al. // Nat. Med. 1996. Vol. 2. P. 52–58.
23. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells / F.O. Nestle, S. Aljagic, M. Gilliet et al. // Nat. Med. Vol. 4. P. 328–332.
24. Vaccination of recurrent glioma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits immune responses of a clinical phase I/II trial / R. Yamanaka, T. Abe, N. Tajima et al. // British J. of Cancer. 2003. Vol. 89. P. 1172–1179.
25. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration / J.S. Yu, C.J. Wheeler, P.M. Zeltzer et al. // Cancer Res. 2001. Vol. 61. P. 842–847.
26. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity / G. Dranoff, E. Jaffe, A. Lazenby et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. Vol. 90. P. 3539–3543.
27. Van den Eynde B., van den Bruggen P. T cell-defined tumor antigens // Cur. Opin. Immunol. 1997. Vol. 9. P. 684–691.