

Лимфатические узлы как точка приложения при использовании дендритноклеточных вакцин: современные стратегии усиления иммунного ответа

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина[✉], Т. И. Моисеенко, Ю. А. Петрова, И. А. Горошинская, Г. В. Жукова, Л. К. Трепитаки, Е. И. Сурикова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор современных подходов к иммунотерапии рака, акцентируя внимание на роли дендритных клеток (ДК), лимфатических узлов (ЛУ) и инновационных методов доставки вакцин. Иммунотерапия с применением вакцин на основе ДК представляет собой перспективное направление, способное стимулировать специфический иммунный ответ против опухолевых клеток и формировать долговременную иммунную память. Дренажные лимфатические узлы (TDLN) играют ключевую роль в активации иммунного ответа, так как именно в них происходит презентация опухолевых антигенов дендритными клетками и активация Т-клеток. При раке, в отличие от вирусных инфекций, активация CD8⁺ Т-клеток происходит в два этапа, и эффективность процесса зависит от сигналов, поступающих из опухолевого микроокружения, что объясняет, почему иммунный ответ на рак часто бывает слабым. В статье также обсуждаются современные стратегии доставки вакцин в лимфатические узлы, включая использование наночастиц, биоортогональных реакций и фототермически индуцированных материалов. Эти подходы позволяют преодолеть «парадокс гранулярности», связанный с необходимостью баланса между размером вакцин для их проникновения в ЛУ и захвата иммунными клетками.

Рассматриваются перспективы адаптивной клеточной терапии с использованием Т-клеток из TDLN, а также роль экзосом и цельноклеточных опухолевых антигенов в создании эффективных вакцин. Комбинированные подходы, такие как сочетание вакцин с ингибиторами контрольных точек (например, анти-PD1), демонстрируют потенциал для усиления противоопухолевого иммунитета.

Дальнейшее развитие иммунотерапии рака требует интеграции новых знаний о биологии дендритных клеток, современных методов клеточной инженерии и нанотехнологий для создания персонализированных и эффективных противоопухолевых вакцин.

Ключевые слова: рак, дендритные клетки, лимфатические узлы, дендритноклеточная вакцина, нановакцины, экзосомы, неоантигены, персонализированная медицина

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Петрова Ю. А., Горошинская И. А., Жукова Г. В., Трепитаки Л. К., Сурикова Е. И. Лимфатические узлы как точка приложения при использовании дендритноклеточных вакцин: современные стратегии усиления иммунного ответа. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(3): 63-76. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-7>, <https://elibrary.ru/oxfxgi>

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

ResearcherID: AAG-8708-2019

Scopus Author ID: 57194276288

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 04.04.2025; одобрена после рецензирования 31.07.2025; принята к публикации 14.08.2025

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Петрова Ю. А., Горошинская И. А., Жукова Г. В., Трепитаки Л. К., Сурикова Е. И., 2025

Lymph nodes as a target for the use of dendritic cell vaccines: modern approaches and prospects

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkin[✉], T. I. Moiseenko, Yu. A. Petrova, I. A. Goroshinskaya, G. V. Zhukova,
L. K. Trepitaki, E. I. Surikova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

This article provides an overview of current approaches to cancer immunotherapy, with an emphasis on the role of dendritic cells (DCs), lymph nodes (LNs), and innovative methods of vaccine delivery. Immunotherapy using DC-based vaccines represents a promising direction, capable of stimulating a specific immune response against tumor cells and forming long-term immune memory. Tumor-draining lymph nodes (TDLNs) play a key role in immune activation, as they are the sites where dendritic cells present tumor antigens and activate T-cells. In cancer, unlike viral infections, CD8+ T-cell activation occurs in two stages, and the effectiveness of this process depends on signals from the tumor microenvironment, which explains why the immune response to cancer is often weak.

The article also discusses modern strategies for delivering vaccines to lymph nodes, including the use of nanoparticles, bioorthogonal reactions, and photothermally induced materials. These approaches help overcome the "granularity paradox", associated with the need to balance vaccine size for LN penetration and uptake by immune cells. The prospects of adoptive cell therapy using T-cells from TDLNs, as well as the role of exosomes and whole-cell tumor antigens in the development of effective vaccines, are also considered. Combination strategies, such as the use of vaccines together with checkpoint inhibitors (e.g., anti-PD1), demonstrate potential for enhancing antitumor immunity.

The further advancement of cancer immunotherapy requires the integration of new knowledge about the biology of dendritic cells, modern methods of cell engineering, and nanotechnology to create personalized and effective antitumor vaccines.

Keywords: cancer, dendritic cells, lymph nodes, dendritic cell vaccine, nano vaccines, exosomes, neoantigens, personalized medicine

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Petrova Yu. A., Goroshinskaya I. A., Zhukova G. V., Trepitaki L. K., Surikova E. I. Lymph nodes as a target for the use of dendritic cell vaccines: modern approaches and prospects. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(3): 63-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-3-7>, <https://elibrary.ru/oxfxgi>

For correspondence: Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989
ResearcherID: AAG-8708-2019
Scopus Author ID: 57194276288

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 04.04.2025; approved after reviewing 31.07.2025; accepted for publication 14.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы иммунотерапия опухолей произвела революцию в традиционной парадигме лечения рака [1]. Интерес к опухолевым вакцинам растет благодаря их способности вызывать специфические иммунные реакции и формировать устойчивую иммунную память [2]. Этот прогресс открыл новые возможности для разработки более эффективных методов борьбы с раком, включая использование дендритных клеток (ДК) в иммунотерапии.

Иммунотерапия с использованием вакцин на основе ДК представляет собой биологически обоснованный подход, использующий потенциал иммунной системы пациента для уничтожения злокачественных клеток. Развитие технологий на основе ДК стало возможным благодаря изучению нарушений их дифференцировки и функций при раке [3]. ДК, играющие ключевую роль в активации Т-клеток, являются основой современных стратегий иммунотерапии, направленных на восполнение функциональной активности истощенных Т-клеток в опухолевом микроокружении [4]. Эти достижения привели к значительному увеличению количества клинических испытаний вакцин на основе ДК за последние три десятилетия. Большинство из них являются аутологичными и получены из моноцитов пациентов, однако в последние годы наблюдается расширение спектра используемых подтипов ДК.

Как правило, опухолевые антигены вводятся в ДК пациентов *ex vivo* перед проведением адъювантной терапии. В связи с развитием персонализированной медицины все чаще используются опухолевые неоантигены, которые позволяют создавать индивидуально адаптированные вакцины. Терапевтические противораковые вакцины на основе клеток используют различные источники антигенов, включая аутологичные опухолевые клетки, полученные от пациента, аллогенные линии раковых клеток и аутологичные антигенпрезентирующие клетки (АПК). Эти вакцины имитируют естественный иммунный процесс, стимулируя адаптивный иммунный ответ против опухолевых антигенов [5]. Однако для успешной активации иммунного ответа важно понимать роль лимфатических узлов (ЛУ) в этом процессе, т.к. это органы иммунной системы, которые стратегически расположены в местах, где антигены оттекают от периферических тканей.

Цель исследования: обобщить современные достижения в области разработки средств иммуно-

терапии рака, уделяя особое внимание роли дендритных клеток и лимфатических узлов в формировании противоопухолевого иммунного ответа.

Роль лимфатических узлов в формировании иммунного ответа

В ЛУ размещаются различные иммунные клетки, включая АПК, В-лимфоциты, Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры. ЛУ являются важнейшими органами для иммунного надзора, регуляции и активации АПК [6]. Особое значение в этом процессе имеют ДК, которые способны к перекрестной презентации антигенов. ЛУ содержат значительную популяцию фагоцитарных ДК, известных своей способностью к перекрестной презентации [7]. Речь идет о представлении экзогенных антигенов CD8+Т-клеткам через главный комплекс гистосовместимости I (MHC I), что приводит к продукции цитотоксических Т-лимфоцитов, которые специфически уничтожают опухолевые клетки [8]. Все больше исследований подтверждают, что опухолевые вакцины, направленные на ЛУ, значительно усиливают иммунный ответ [9–12].

Лимфатические узлы, дренирующие опухоль (TDLN от англ. tumor-draining lymph nodes), являются первыми ЛУ, куда по лимфатическим сосудам попадают опухолевые клетки. Здесь ДК захватывают и представляют опухолевые антигены, активируя Т-клетки в паракортикальной зоне ЛУ. Другими словами, TDLN – это компартменты иммунной системы, где формируются и регулируются противоопухолевые иммунные реакции [13]. Это делает TDLN ключевым элементом в разработке новых стратегий иммунотерапии.

Двухступенчатая модель активации CD8+ Т-клеток при злокачественных заболеваниях

Исследования Prokhnjevska N. и соавт. [14] показали, что CD8+ Т-клетки, которые обычно борются с инфекциями и опухолями, активируются и работают по-разному в случае неоплазии и вирусных инфекций. В ответ на злокачественную опухоль активация CD8+ Т-клеток происходит в два этапа:

Начальный прайминг: в TDLN, CD8+ Т-клетки приобретают «стволовой фенотип». Это означает, что они остаются в незрелом состоянии, сохраняя способность к длительному существованию и размножению. Когда CD8+ Т-клетки встречают опухолевые антигены, они начинают размножаться в TDLN. Однако, в отличие от реакции на вирусы,

они не сразу превращаются в зрелые эффекторные клетки. Вместо этого они сохраняют «стволовой фенотип», в котором они могут долго оставаться незрелыми. В ЛУ человека такие клетки в этом состоянии могут находиться годами.

Ко-стимулирующая фаза: эти незрелые Т-клетки постепенно перемещаются из ЛУ в опухоль. Попадая туда, Т-клетки получают дополнительные сигналы, которые запускают изменения в работе генов (транскрипционные и эпигенетические изменения), что позволяет Т-клеткам стать полноценными «убийцами» опухолевых клеток. Существует целый ряд активирующих ко-стимулирующих рецепторов, экспрессированных на CD8+ Т-клетках, которые играют важную роль в формировании функции Т-клеток, например, CD28, NKG2D, 4-1BB и OX-40. Все эти рецепторы передают сигналы для усиления реакции Т-клеток, в конечном итоге способствуя пролиферации и выживанию Т-клеток, выработке цитокинов, генерации и поддержанию Т-клеток памяти, несмотря на

первоначальную активацию различных сигнальных путей. По-видимому, каждый рецептор индуцирует эти функции в разной степени, а такая дифференциальная передача сигналов изменяет профили экспрессии генов и эффекторные функции Т-клеток, формируя уникальный статус активации [15].

Двухступенчатая модель активации Т-клеток помогает объяснить, почему терапия анти-PD1 (блокада контрольных точек) работает не у всех пациентов. Tcf1+ CD8+ Т-клетки, которые размножаются в ответ на анти-PD1, требуют наличия ко-стимулирующего сигнала CD28 для успешной активации [16–18].

CD8+ Т-клетки играют ключевую роль в адаптивном иммунном ответе на неоплазию. Их количество и активность в опухоли могут служить важным прогностическим фактором: чем больше таких клеток проникает в опухоль, тем выше шансы на выживание пациента и успешный ответ на терапию, например, на ингибиторы контрольных точек [19, 20].

Таблица 1. Классификация современных подходов в иммунотерапии опухолей					
Категория	Подход	Описание	Пример	Преимущества	Ограничения
Модификация антигенов	Химическая конъюгация	Связывание антигенов с липидами/полимерами для улучшения доставки	DSPE-OVA-Gel (L. Zhou и соавт.)	Улучшенное дренирование в ЛУ, точная доставка	Сложность стандартизации
	Нанотехнологические платформы	Использование наночастиц для контролируемой доставки	фазово-переходные вакцины (J. Wang и соавт.), ДНК-наночастицы (Y. Zha и соавт.)	Динамический контроль размера, усиленный иммунный ответ	Потенциальная токсичность, сложность производства
	Альтернативные источники антигенов	Использование цельноклеточных вакцин, экзосом, ИПСК	α-мелиттин-NP (X. Yu и соавт.), Ну-M-Exo (J. Xu и соавт.)	Широкий спектр антигенов, персонализация	Гетерогенность опухолей, ограниченная эффективность
Нагрузка ДК	Ex vivo	Нагрузка ДК антигенами перед реинфузией	DCvax-IT (J. Sprooten и соавт.)	Персонализированный подход, активация Т-клеток	Трудоемкость, высокая стоимость
	In vivo	Таргетинг ДК в организме (гидрогели, биоортгональная химия)	DSPE-OVA-Gel (L. Zhou и соавт.), биоортгональная модификация (H. Qin и соавт.)	Упрощенная доставка, минимизация побочных эффектов	Ограниченная эффективность в некоторых опухолях
Комбинированная терапия	АСТ + вакцины	Использование Т-клеток из TDLN или неоантиген-специфичных Т-клеток	АСТ (K. Okamura и соавт.), OCDC (Q. Li и соавт.)	Усиленный иммунный ответ, преодоление иммуносупрессии	Низкая частота неоантиген-специфичных Т-клеток
	Ингибиторы контрольных точек	Комбинация с PD-L1/PD-1 блокаторами	DCvax-IT + анти-PD-L1 (J. Sprooten и соавт.)	Усиление противоопухолевого ответа, преодоление резистентности	Побочные эффекты, высокая стоимость

Опухолевое микроокружение также играет значимую роль в этом процессе. При отсутствии определенных сигналов Т-клетки не могут стать эффективными, что объясняет, почему иммунный ответ на опухоль часто бывает слабым. Важно отметить, что сигналы, необходимые для превращения Т-клеток в цитотоксические, не возникают на начальном этапе, как это происходит при вирусных инфекциях, а генерируются только после того, как Т-клетки мигрируют в опухоль [14]. Это открытие подчеркивает, что опухолевое микроокружение критически важно для активации Т-клеток и нарушения в нем делают иммунный ответ на опухоль неэффективным.

Таким образом, противоопухолевая иммунная активность в первую очередь индуцируется в TDLN, они играют ключевую роль в формировании эффективных противоопухолевых Т-клеточных ответов [13, 21, 22]. К настоящему времени сформировался целый спектр подходов в иммунотерапии злокачественных опухолей, представленный в таблице 1.

Использование лимфатических узлов в иммунной терапии

В настоящее время развитие иммунотерапии противоопухолевыми вакцинами развивается по двум направлениям – получение популяции цитотоксических Т-лимфоцитов *ex vivo* (адоптивная клеточная терапия) и *in vivo* через естественные иммунологические механизмы, протекающие в лимфоузлах.

Во время хирургического вмешательства вместе с первичной опухолью (опухолями) обычно удаляют TDLN для устранения возможных остаточных опухолевых клеток и исследуют удаленные ЛУ для оценки их метастатического поражения [23]. В настоящее время хорошо известно, что обширная диссекция ЛУ дала незначительную клиническую пользу для долгосрочной выживаемости пациентов с колоректальным раком (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью/дефицитом репарации оснований [24]. Предполагается, что сохранение ЛУ, вероятно, будет полезно для иммунных реакций организма против опухолевых клеток [25]. Интересной оказалась работа Okamura K. и соавт. [26], в которой рассматривалась полезность неметастатических ЛУ в качестве нового терапевтического варианта для пациентов с КРР с неблагоприятным прогнозом. Авторы задались вопросом, не лишает ли организм важного противоопухолевого ресурса

удаление TDLN, и исследовали возможность использования этих ЛУ для улучшения результатов иммунотерапии колоректального рака. Okamura K. и соавт. [26] предлагали использовать ЛУ для адоптивной клеточной терапии – метода, при котором из ЛУ пациента извлекают Т-клетки, размножают *ex vivo* и затем вводят в организм для противоопухолевого воздействия. Результаты, полученные Okamura K. с соавт. [26], показали, что неметастатические ЛУ могут быть применимы в качестве источников клеток для этого метода терапии.

Адоптивная клеточная терапия с использованием неоантиген-специфичных Т-клеток представляет собой перспективный метод иммунотерапии. Однако низкая частота встречаемости этих клеток в естественных условиях в организме пациента делает их выявление и скрининг сложной задачей, что ограничивает широкое применение этой технологии в клинической практике. Чтобы решить эти проблемы, Li Q. с соавт. [27] предложили стратегию подготовки неоантиген-специфичных Т-клеток для адъювантной терапии после иммунизации вакциной на основе ДК, нагруженных лизатом опухоли (OCDC от англ. oxidized tumor cell lysate-loaded dendritic cells). Теоретически использование этой стратегии имеет следующие преимущества и потенциал для клинического применения. Во-первых, превентивное применение вакцины OCDC улучшает состояние пациентов с иммуносупрессией, вызывает неоантиген-специфические иммунные реакции, облегчает метод подготовки неоантиген-реактивных Т-клеток, устраняя необходимость в трудоемком скрининге. Во-вторых, подготовка вакцины OCDC проста и быстра, а предварительная вакцинация OCDC позволяет своевременно начать лечение пациентов, что повышает шансы на успех. Кроме того, комбинация вакцины OCDC с неоантиген-реактивными Т-клетками повышает эффективность лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого, КРР и меланомой, но может быть расширена и на другие иммунные опухоли.

Развитие второго направления создания популяции цитотоксических Т-лимфоцитов (*in vivo*) требует разработки новых стратегий доставки вакцин, направленных на усиление иммунного ответа.

Современные стратегии доставки вакцин

Благодаря своей ключевой роли в противоопухолевом иммунитете ЛУ рассматриваются как основная точка приложения при иммунотерапии рака.

Целенаправленная доставка антигенов и адъювантов в ЛУ позволяет воздействовать на микроокружение в них, усиливая иммунный ответ, и является многообещающим направлением в разработке противораковых вакцин. Многие исследователи полагают, что адресная эффективная доставка опухолевых вакцин в ЛУ, где они должны быть поглощены АПК, является ключевым фактором для достижения эффективной презентации антигена и дальнейшего запуска мощного противоопухолевого эффекта вакцины [6, 10, 28].

В связи с этим на первый план выходит проблема, связанная с дизайном размера частиц вакцин, нацеленных на ЛУ. На сегодняшний день «парадокс гранулярности», касающийся адресной доставки в ЛУ и последующего поглощения АПК, сохраняется в качестве критической проблемы при разработке эффективных противоопухолевых вакцин. С одной стороны, благоприятным для лимфоидного дренирования считается размер 10–100 нм. Более крупные частицы будут задерживаться в интерстициальном матриксе, а более мелкие – проникать в кровообращение. С другой стороны, частицы размером 50–500 нм наиболее эффективно поглощаются ДК, причем более крупный размер стимулирует большую интернализацию и активацию ДК. Таким образом, необходимо найти баланс – создаваемые вакцины должны обладать размерами, обеспечивающими усиленный лимфатический дренаж и одновременно активное поглощение ДК [6, 29].

Для решения вышеобозначенной проблемы Wang J. с соавт. [29] создали фазово-переходную

вакцину с динамической модуляцией размера на основе термочувствительного полимера, связанного с фототермически преобразующей молекулой и с антигеном. Эта вакцина исходно небольшого размера (около 20 нм), дренируя ЛУ, трансформируется в более крупные частицы (около 480 нм) *in situ* под действием внешнего сигнала (облучения лазером), способствуя эффективному эндоцитозу ДК ЛУ и в конечном итоге приводя к быстрому и достаточному противоопухолевому эффекту *in vivo* [29].

Несколько другой вектор представлен в исследовании Zha Y. с соавт. [6], посвященному новой противоопухолевой вакцине на основе наночастиц диоксида марганца (MnO₂), которые могут доставлять антигены в ЛУ. Эти наночастицы имеют оптимальный размер (около 90 нм), что позволяет им легко проникать в ЛУ. Для улучшения захвата иммунными клетками наночастицы покрывали короткими цепочками ДНК, которые увеличивали их размер. Такая стратегия контроля размера опухолевой вакцины и, следовательно, повышения эффективности презентации опухолевых антигенов и эффективности вакцины с помощью принципа спаривания оснований ДНК представляет собой новую концепцию для разработки эффективных противоопухолевых вакцин. Ключевым фактором является способность вакцин не только достигать ЛУ, но и быстро поглощаться АПК. В противном случае вакцины могут проходить через субкапсулярный синус к периферическим областям ЛУ и выходить через эфферентные лимфатические сосуды [30]. Нановакцины, удовлетворяющие критериям как дренирования ЛУ, так и эндоцитоза АПК, обладают многообещающим потенциалом.

Таблица 2. Сравнение стратегий доставки вакцин в лимфатические узлы

Стратегия	Размер частиц	Механизм действия	Эффективность	Клинический потенциал
Фазово-переходные вакцины	20–480 нм	Динамическое изменение размера под внешним воздействием (лазер)	Высокая, усиленный эндоцитоз ДК	Гибкость, контролируемая активация
ДНК-функционализированные наночастицы	~90 нм	Контроль размера через спаривание оснований ДНК	Высокая, оптимальный баланс дренирования и поглощения	Персонализация, низкая токсичность
Гибридные нановезикулы (Nu-M-Exo)	30–150 нм	Комбинация экзосом опухоли и мембран ДК	Очень высокая, активация Т-клеток и подавление Treg	Многофункциональность
Биоортогональная модификация	–	Химическое изменение лимфатических сосудов для улучшенной доставки	Умеренная, зависит от типа опухоли	Широкий спектр применения

Для улучшения лимфоидного дренирования помимо баланса размера частиц вакцины Q1n H. с соавт. [31] предложено прямое воздействие на ЛУ с использованием химической модификации поверхности эндотелиоцитов лимфатической системы (биоортогональная реакция). Результаты показали, что этот подход способствует улучшению доставки инкапсулированного антигена и иммунного адъюванта в ЛУ, вызывая усиленный ответ CD8+ Т-клеток *in vivo*. Это приводит к гораздо большему терапевтическому эффекту – увеличению средней продолжительности жизни мышей с метастатической меланомой [31].

Содержащийся в данном разделе материал в обобщенном виде представлен в таблице 2.

Нановакцины

Несколько недавних исследований показали, что доставка нановакцин в ЛУ активирует гуморальный и клеточный иммунный ответ для борьбы с неоплазией [32]. Соматические мутации создают специфичные неоантигены – уникальные опухолевые антигены, играющие важную роль в противоопухолевом иммунном ответе [33, 34], но количество доступных ассоциированных с опухолью антигенов (АОА), необходимых для создания вакцин, ограничено для большинства видов опухолей [35], а прогнозирование и выявление индивидуальных опухолеассоциированных неоантигенов в настоящее время затруднено в связи со сложностью необходимых для этого технологий [33, 36]. Для решения проблем недостаточности знаний о специфических опухолевых антигенах и обеспечения точности их доставки в ЛУ также используются различные подходы.

Адаптивные иммунные реакции зависят от способности зрелых ДК мигрировать в ЛУ для дальнейшей презентации антигенов. Учитывая это, Zhou L. и соавт. [37] разработали пептид DSPE-овальбумин (DSPE-OVA) с использованием одноэтапного химического сшивания DSPE-PEG и модельного антигенного пептида OVA. Этот пептид накапливается в лимфоидных органах благодаря взаимодействию с эндогенными мигрировавшими ДК. Для повышения эффективности захвата антигенов авторы создали инъекционный гидрогель DSPE-OVA (DSPE-OVA-Gel), который служит локальной средой для транспорта вакцины с помощью ДК. Гидрогель состоит из DSPE-OVA, чувствительного к pH, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF), который при-

влекает и активирует ДК, и пористых микросфер PLGA (полилактид-ко-гликолид), обеспечивающих прикрепление клеток. После привлечения ДК гидрогель DSPE-OVA эффективно встраивается в их мембрану благодаря высокому сродству липофильного хвоста DSPE к клеточной мембране, что повышало эффективность захвата. Этот процесс обеспечивал высокую концентрацию OVA (овальбумина) без повреждения мембраны и нарушения клеточной передачи сигналов ДК. Благодаря естественной способности зрелых ДК мигрировать в ЛУ, клетки, несущие OVA, эффективно достигали своей цели. В кислой среде ЛУ OVA высвобождался с поверхности клеток и передавался местным АПК. Это исследование демонстрирует, что инъекционная комбинированная гидрогелевая вакцина значительно усиливает противоопухолевый иммунитет, обеспечивая точную доставку антигенов в ЛУ и стимулируя мощный адаптивный иммунный ответ.

В попытке преодоления слабой иммунореактивности ЛУ, связанной с неэффективной стимуляцией цитотоксических Т-лимфоцитов, M. Liu и соавт. [38] разработали нановакцину, имитирующую липопротеины высокой плотности, нагруженные химиопрепаратом, в частности доцетакселом. Эта платформа представляет собой систему доставки химиопрепарата в микроокружение опухоли (глиобластомы). Результаты исследования показали, что погибающие опухолевые клетки высвобождают опухолевые антигены, которые *in situ* поглощаются ДК. Далее происходит запуск активации специфических CD8+ Т-клеток, которые напрямую вызывают гибель опухолевых клеток. Авторы изучили влияние наночастиц на эффективность доставки в ЛУ и их поглощение дендритными клетками с помощью флуоресцентной визуализации и проточной цитометрии. Оптимизированная нановакцина способствовала одновременной доставке антигенов и адъювантов в ЛУ и поддерживала презентацию антигенов ДК, что приводило к долгосрочному иммунному ответу в виде увеличения частоты встречаемости цитотоксических лимфоцитов в лимфоидных органах и опухолевой ткани. Иммунизация нановакциной приводила к значительному подавлению образования и роста опухолей и повышала терапевтическую эффективность ингибиторов контрольных точек, особенно в отношении меланомы с высокой степенью злокачественности у мышей.

По сравнению с вакцинами со специфическими опухолевыми антигенами, цельноклеточные опухо-

левые вакцины содержат широкий спектр антигенов, что позволяет избежать дорогостоящего и трудоемкого процесса идентификации АОА (неоантигенов) для конкретного типа опухоли. Важно отметить, что цельноклеточные опухолевые вакцины потенциально могут вызывать более сильный противоопухолевый иммунный ответ, значительно снижая вероятность развития опухоли и рецидива. Основываясь на этом, Yu X. и соавт. [36] предположили, что идеальная нановакцина, нацеленная на ЛУ, должна использовать весь спектр опухолевых антигенов вместо отдельных неоантигенов или модельных антигенов. Это позволит вызвать устойчивый иммунный ответ против множества антигенных эпитопов (небольших участков молекул антигенов) опухоли, активируя как CD4+, так и CD8+ Т-клетки, специфичные к опухоли. Авторы обнаружили, что α -мелиттин-NP – пептидно-фосфолипидный каркас, имитирующий липопротеины высокой плотности (ЛПВП), даже без специфического опухолевого антигена и адьюванта может служить эффективной нановакциной. С одной стороны, α -мелиттин-NP сохранял цитотоксический эффект мелиттина, вызывая высвобождение опухолевых антигенов в месте введения. С другой стороны, α -мелиттин-NP оптимального размера мог эффективно проникать в ЛУ и активировать местные АПК. В экспериментах на модели двусторонней меланомы мышей B16F10 авторы показали, что введение наночастиц α -мелиттин-NP, выступавшего в качестве эффективной цельноклеточной нановакцины, вызывало системный иммунный ответ и приводило к замедлению роста первичной опухоли и даже к полной регрессии отдаленной опухоли [36].

Использование лизатов опухолевых клеток как источника антигенов

В некоторых исследованиях в качестве АОА использовались лизаты опухолевых клеток, содержащие фрагменты опухолевых клеток, высвобождающиеся в процессе химиотерапии и облучения [39, 40]. Однако лизаты опухолевых клеток с низкой иммуногенностью в качестве антигенов могут вызывать иммунную толерантность и снижать эффективность захвата антигенов [41]. Кроме того, типы и количество антигенов, высвобождающихся в результате химиотерапии и облучения, варьируются у разных пациентов, что затрудняет стандартизацию подхода. Таким образом, возникла необходимость в поиске новых стратегий для создания вакцин, которые не зависят от конкретных АОА.

Экзосомы как альтернативный источник антигенов

В последние годы при создании противоопухолевых вакцин возрастает роль экзосом – мембранных пузырьков размером 30–150 нанометров, выделяемых клетками во внешнюю среду и участвующих в межклеточной коммуникации.

Оказалось, что экзосомы, полученные из опухоли, содержат множество АОА и неоантигенов и эффективно доставляют их в ДК, стимулируя специфический противоопухолевый иммунитет [42]. Установлено, что опухолевые экзосомы демонстрируют более высокую противоопухолевую эффективность, превосходя лизат опухоли в качестве источника опухолевого антигена [43]. В этом исследовании было продемонстрировано ингибирование роста гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и более сильный иммунный ответ (больше количество Т-лимфоцитов, увеличение уровня интерферона- γ и снижение уровней интерлейкина-10 и фактора роста опухоли- β в опухолевых участках) у эктопических и ортотопических мышинных моделях рака, получивших ДК, импульсированные экзосомами, происходящими из опухоли (содержащие массив антигенов ГЦК), по сравнению с клеточными лизатами. Более того, было установлено, что использование этих экзосом не только обеспечивало специфический цитолиз ГЦК, но и способствовало перекрестному защитному эффекту против клеток рака поджелудочной железы [43]. То есть такой комбинированный подход – использование комплекса опухолевых антигенов с целенаправленной эффективной доставкой в ЛУ в ту область, где находятся и взаимодействуют АПК (ДК) и эффекторные клетки (Т-лимфоциты) – делает опухолевые экзосомы перспективным инструментом для разработки эффективных противоопухолевых вакцин.

Гибридные нановезикулы (Ну-М-Ехо)

Развивая эту идею, Xu J. и соавт. [44] создали гибридные нановезикулы (Ну-М-Ехо) – результат слияния экзосом, полученных из опухоли и мембранных везикул ДК с добавлением монофосфорилированного А. Полученные Ну-М-Ехо содержали белки, характерные для ДК, такие как CD86 (маркер активации) и CCR7 (рецептор, отвечающий за миграцию в ЛУ) и продемонстрировали значительный эффект при воздействии на паракортикальную область ЛУ, где находятся ДК и Т-клетки. Нановезикулы Ну-М-Ехо вызывали сильную активацию ДК и стимулировали

Т-клеточный иммунный ответ в ЛУ, что приводило к выраженному подавлению роста плоскоклеточного рака головы и шеи у мышей. Кроме того, авторы обнаружили, что Ну-М-Ехo может подавлять иммуносупрессивные регуляторные Т-клетки, усиливая иммунный ответ. Эти результаты подчеркивают потенциал гибридных нановезикул для усиления иммунного ответа и подавления опухолевого роста. Авторы работы также предполагают, что доставка противоопухолевых средств в ЛУ через CCR7-CCL21/19-зависимый путь (механизм, регулирующий миграцию клеток в ЛУ) является многообещающей стратегией [44].

Вакцины на основе дендритных клеток

Параллельно с этим, иммунный контроль слабо иммуногенных опухолей может быть усилен вакцинами на основе ДК, разработанными для стимулирования антигенспецифических иммуногенных ответов, например, с помощью таргетной терапии, направленной на миелоидные клетки. Миелоидные клетки (включая моноциты, макрофаги и ДК) являются основными компонентами опухолевого микроокружения, выполняющими различные функции – от иммуносупрессивных до иммуностимулирующих. Миелоидный клеточный пул очень разнообразен – моноциты, макрофаги, ДК и гранулоциты. Эти клетки обладают высокой пластичностью и могут дифференцироваться в различные фенотипы в зависимости от сигналов опухолевого микроокружения [45]. С. R. Perez, M. De Palma [46], исследуя роль различных подтипов ДК в опухолевом микроокружении, уделили особое внимание обычным ДК 1-го типа. Эти клетки способны мигрировать между лимфоидными и нелимфоидными тканями, регулируя распределение цитокинов и хемокинов, что влияет на воспаление и миграцию лимфоцитов. Считается, что ДК наделены уникальной способностью к перекрестной презентации антигенов, то есть представлению внешних антигенов CD8+ Т-клеткам в лимфатических узлах [47].

Однако, несмотря на иммуногенные свойства, вакцины на основе ДК пока не нашли широкого применения в клинической практике из-за сложностей в стандартизации и ограниченной эффективности у некоторых пациентов. В этом контексте Sprooten J. и соавт. [48] обнаружили, что основным ограничителем эффективности вакцин на основе ДК человека является разнообразие их функциональных состояний, а не процесс их созрева-

вания. Авторы определили наиболее иммуногенное состояние вакцины на основе ДК, которое коррелировало с эффективным антиген-специфическим иммунитетом и благоприятным клиническим ответом у пациентов с различными типами опухолей. Разработанная авторами исследования доклиническая вакцина DCvax-IT, вопреки ожиданиям, действовала неоптимально: она вызывала увеличение числа PD-L1+ лимфоидных ассоциированных макрофагов (LAM) из-за активации пути интерферона I типа и связанных с ним генов, что не способствовало формированию эффекторных Т-клеток. Кроме этого, вакцина DCvax-IT стимулировала уже существующие опухольассоциированные макрофаги (TAM от англ. tumor-associated macrophages) с экспрессией PD-L1, которые подавляли активность Т-клеток, что приводило к формированию иммуносупрессивной среды. Это стало ключевым фактором устойчивости к действию вакцины DCvax-IT. Использование комбинации DCvax-IT и ингибиторов PD-L1 позволило контролировать опухоли у иммунодефицитных мышей – фенотипические аналоги опухолей человека с дефицитом Т-клеток [48]. Результаты этого исследования демонстрируют возможность повышения эффективности иммунологического воздействия на опухоли человека с дефицитом эффекторных клеток.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки

Помимо лизатов опухолевых клеток и опухолевых экзосом, в качестве еще одного перспективного источника опухолевых антигенов рассматриваются также индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК). Этот тип клеток экспрессирует широкий спектр опухолевых антигенов и способен индуцировать иммунный ответ, предотвращающий развитие опухолей различных типов. Однако использование ИПСК связано с рядом ограничений, включая потенциальную онкогенность, трудности доставки в ЛУ и селезенку, а также ограниченную эффективность в подавлении опухолевого роста. Wang R. и соавт. [49] на моделях меланомы у мышей изучали противоопухолевый эффект экзосом, полученных из ИПСК и инкубированных с ДК (DC+EXO). Противоопухолевый иммунный ответ, индуцированный такой вакциной, оценивали *in vitro* и *in vivo* с использованием анализа активации Т-клеток и измерения уровня цитокинов. После вакцинации DC+EXO Т-клетки,

выделенные из селезенки, демонстрировали высокую цитотоксичность *in vitro* в отношении клеточных линий меланомы, рака легких, рака молочной железы и колоректального рака. Кроме того, вакцинация DC+EXO индуцировала долгосрочные ответы Т-клеток и предотвращала повторное развитие меланомы, а также приводила к значительному подавлению роста первичной опухоли меланомы и уменьшению числа метастазов в легкие. Наконец, исследования биосовместимости показали, что вакцина DC+EXO не оказывает значительного токсического воздействия на нормальные клетки и ткани мышей.

Как видно из представленной выше информации, в настоящий момент при разработке противоопухолевых вакцин могут использоваться различные источники опухолевых антигенов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 3).

Платформы для клеточной терапии

Важным перспективным направлением повышения эффективности иммунотерапии опухолевыми вакцинами является использование других механизмов противоопухолевой цитотоксичности, не зависящей от прямого воздействия CD8⁺ Т-клеток. В работе Ghasemi A. и соавт. [50] представлена платформа для клеточной терапии, основанная на предшественниках ДК мыши или человека (DCP), экспрессирующих два иммуностимулирующих цитокина – IL-12 и FLT3L, вызывающих противоопухолевый иммунитет, независимый от прямой цитотоксичности Т-клеток. DCP, генетически модифицированные для экспрессии цитокинов, дифференцировались в обычные ДК I типа (сDC1) и подавляли рост опухолей, в том числе меланомы и спонтанно развивающихся опухолей печени у мы-

шей, без необходимости в проведении нагрузочных тестов с антигенами или в миелоаблативной подготовке реципиента. Реакция опухоли включала синергию между IL-12 и FLT3L и была связана с инфильтрацией и активацией естественных киллеров (NK-клеток) и Т-клеток, поляризацией макрофагов в M1-тип и индукцией ишемического некроза опухоли. Противоопухолевый иммунитет зависел от эндогенного увеличения популяции сDC1 и передачи сигналов интерферона- γ , но не требовал цитотоксичности CD8⁺ Т-клеток. DCP, генетически модифицированные для экспрессии цитокинов, эффективно взаимодействовали с Т-клетками, несущими химерный антигенный рецептор, нацеленный на антиген GD2, что приводило к усилению их пролиферации и цитотоксической активности в отношении внутричерепных глиом у мышей, демонстрируя потенциал в комбинированной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время очевидно, что ЛУ играют не только значимую роль в поддержании иммунного гомеостаза, но и являются ключевым посредником в реализации противоопухолевого эффекта иммунной системой, опосредованного ДК. Взгляд на ЛУ как важную точку приложения при терапевтических воздействиях на онкологических больных позволил современной противоопухолевой иммунотерапии достигнуть значительного прогресса в разработке целого спектра инновационных стратегий создания терапевтических ДКВ. Работа в этих направлениях позволяет повысить точность адресной доставки опухолевых вакцин в ЛУ как за счет различных методов модификации и контроля размера вакцинных частиц, так и модификации лимфатических сосудов. Использование разных

Таблица 3. Альтернативные источники антигенов

Источник	Описание	Преимущества	Недостатки
Лизаты опухолевых клеток	Фрагменты клеток после химиотерапии/облучения	Широкий спектр антигенов	Низкая иммуногенность, вариабельность
Экзосомы	Мембранные пузырьки (30–150 нм) с опухолевыми антигенами	Естественные носители, высокая биосовместимость	Сложность выделения и стандартизации
ИПСК	Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки	Широкий спектр антигенов, потенциал для персонализации	Потенциальная онкогенность, трудности доставки
Гибридные нановезикулы	Комбинация экзосом и мембран ДК (Hy-M-Exo)	Высокая иммуногенность, подавление Treg	Сложность производства

источников специфичных опухолевых антигенов для презентации ДК способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа, минимизации побочных эффектов терапии, повышению ее персонализации. Комбинация различных стратегий воздействия позволяет даже контролировать опухоли с дефицитом эффекторных клеток и преодолевать резистентность опухолей с низкой иммуногенностью. На данном этапе все еще существует множество ограничений и недостатков новой технологии, обусловленных прежде всего плохо

изученной потенциальной токсичностью различных ДКВ, сложностями определения наиболее эффективных опухолевых антигенов, доставки ряда антигенов, стандартизации персонализированных вакцин, производства вакцинных препаратов. Однако диверсификация направлений развития иммунотерапии ДКВ обусловит возможность эффективного противоопухолевого воздействия у любого онкологического пациента в условиях высокой гетерогенности не только злокачественных опухолей, но и клинических ситуаций в целом.

Список источников

1. Yan S, Luo Z, Li Z, Wang Y, Tao J, Gong C, et al. Improving Cancer Immunotherapy Outcomes Using Biomaterials. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2020 Sep 28;59(40):17332–17343. <https://doi.org/10.1002/anie.202002780>
2. Liu J, Liew SS, Wang J, Pu K. Bioinspired and Biomimetic Delivery Platforms for Cancer Vaccines. *Adv Mater*. 2022 Jan;34(1):e2103790. <https://doi.org/10.1002/adma.202103790>
3. Kurilin V, Alshevskaya A, Sennikov S. Development of Cell Technologies Based on Dendritic Cells for Immunotherapy of Oncological Diseases. *Biomedicines*. 2024 Mar 21;12(3):699. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030699>
4. Cabeza-Cabrero M, Cardoso A, Minutti CM, Pereira da Costa M, Reis e Sousa C. Dendritic Cells Revisited. *Annu Rev Immunol*. 2021 Apr 26;39:131–166. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-061020-053707>
5. Tiwari A, Alcover K, Carpenter E, Thomas K, Krum J, Nissen A, et al. Utility of cell-based vaccines as cancer therapy: Systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2323256. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2323256>
6. Zha Y, Fu L, Liu Z, Lin J, Huang L. Construction of lymph nodes-targeting tumor vaccines by using the principle of DNA base complementary pairing to enhance anti-tumor cellular immune response. *J Nanobiotechnology*. 2024 May 8;22(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02498-1>
7. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jan;20(1):7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
8. Jia X, Chen H, Wu M, Wang L, Li T, Ma J, et al. A biodegradable Antigen Nanocapsule promotes Anti-tumor Immunity via the cGAS-STING pathway. *Adv Funct Mater*. 2023 Jan 12;33(10):2212085. <https://doi.org/10.1002/adfm.202212085>
9. Chu Y, Qian L, Ke Y, Feng X, Chen X, Liu F, et al. Lymph node-targeted neoantigen nanovaccines potentiate anti-tumor immune responses of post-surgical melanoma. *J Nanobiotechnology*. 2022 Apr 13;20(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01397-7>
10. Jin L, Yang D, Song Y, Li D, Xu W, Zhu Y, et al. In Situ Programming of Nanovaccines for Lymph Node-Targeted Delivery and Cancer Immunotherapy. *ACS Nano*. 2022 Sep 27;16(9):15226–15236. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c06560>
11. Wang Y, Zhao Q, Zhao B, Zheng Y, Zhuang Q, Liao N, et al. Remodeling Tumor-Associated Neutrophils to Enhance Dendritic Cell-Based HCC Neoantigen Nano-Vaccine Efficiency. *Adv Sci (Weinh)*. 2022 Apr;9(11):e2105631. <https://doi.org/10.1002/advs.202105631>
12. Zhang H, Zhang Y, Hu H, Yang W, Xia X, Lei L, et al. In Situ Tumor Vaccine for Lymph Nodes Delivery and Cancer Therapy Based on Small Size Nanoadjuvant. *Small*. 2023 Aug;19(33):e2301041. <https://doi.org/10.1002/sml.202301041>
13. Du Bois H, Heim TA, Lund AW. Tumor-draining lymph nodes: At the crossroads of metastasis and immunity. *Sci Immunol*. 2021 Sep 10;6(63):eabg3551. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg3551>
14. Prokhnenska N, Cardenas MA, Valanparambil RM, Sobierajska E, Barwick BG, Jansen C, et al. CD8+ T cell activation in cancer comprises an initial activation phase in lymph nodes followed by effector differentiation within the tumor. *Immunity*. 2023 Jan 10;56(1):107–124.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.12.002>
15. Barber A. Costimulation of Effector CD8+ T Cells: Which Receptor is Optimal for Immunotherapy? *MOJ Immunol* 2014;1(2):42–44. <https://doi.org/10.15406/moji.2014.01.00011>

16. Kamphorst AO, Pillai RN, Yang S, Nasti TH, Akondy RS, Wieland A, et al. Proliferation of PD-1+ CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 May 9;114(19):4993–4998. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705327114>
17. Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Ray JP, de Boer CG, Jenkins RW, et al. Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell*. 2018 Nov 1;175(4):998–1013.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.038>
18. Miller BC, Sen DR, Al Abosy R, Bi K, Virkud YV, LaFleur MW, et al. Subsets of exhausted CD8+ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade. *Nat Immunol*. 2019 Mar;20(3):326–336. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0312-6>
19. Jansen CS, Prokhnevskaya N, Master VA, Sanda MG, Carlisle JW, Bilen MA, et al. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells. *Nature*. 2019 Dec;576(7787):465–470. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1836-5>
20. Blessin NC, Spriestersbach P, Li W, Mandelkow T, Dum D, Simon R, et al. Prevalence of CD8+ cytotoxic lymphocytes in human neoplasms. *Cell Oncol (Dordr)*. 2020 Jun;43(3):421–430. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00496-7>
21. Dammeijer F, van Gulijk M, Mulder EE, Lukkes M, Klaase L, van den Bosch T, et al. The PD-1/PD-L1-Checkpoint Restrains T cell Immunity in Tumor-Draining Lymph Nodes. *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):685–700.e688. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.001>
22. Connolly KA, Kuchroo M, Venkat A, Khatun A, Wang J, William I, et al. A reservoir of stem-like CD8+ T cells in the tumor-draining lymph node preserves the ongoing antitumor immune response. *Sci Immunol*. 2021 Oct;6(64):eabg7836. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg7836>
23. Jin M, Frankel WL. Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Apr;27(2):401–412. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.011>
24. Inamori K, Togashi Y, Fukuoka S, Akagi K, Ogasawara K, Irie T, et al. Importance of lymph node immune responses in MSI-H/dMMR colorectal cancer. *JCI Insight*. 2021 May 10;6(9):e137365. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137365>
25. Koukourakis MI, Giatromanolaki A. Tumor draining lymph nodes, immune response, and radiotherapy: Towards a revisal of therapeutic principles. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 May;1877(3):188704. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188704>
26. Okamura K, Nagayama S, Tate T, Chan HT, Kiyotani K, Nakamura Y. Lymphocytes in tumor-draining lymph nodes co-cultured with autologous tumor cells for adoptive cell therapy. *J Transl Med*. 2022 May 23;20(1):241. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03444-1>
27. Li Q, Zeng H, Liu T, Wang P, Zhang R, Zhao B, et al. A dendritic cell vaccine for both vaccination and neoantigen-reactive T cell preparation for cancer immunotherapy in mice. *Nat Commun*. 2024 Nov 29;15(1):10419. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54650-y>
28. Du Y, Song T, Wu J, Gao XD, Ma G, Liu Y, et al. Engineering mannosylated pickering emulsions for the targeted delivery of multicomponent vaccines. *Biomaterials*. 2022 Jan;280:121313. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121313>
29. Wang J, Wang Y, Qiao S, Mamuti M, An H, Wang H. In situ phase transitional polymeric vaccines for improved immunotherapy. *Natl Sci Rev*. 2022 Feb;9(2):nwab159. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwab159>
30. Scheetz L, Park KS, Li Q, Lowenstein PR, Castro MG, Schwendeman A, et al. Engineering patient-specific cancer immunotherapies. *Nat Biomed Eng*. 2019 Oct;3(10):768–782. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0436-x>
31. Qin H, Zhao R, Qin Y, Zhu J, Chen L, Di C, et al. Development of a Cancer Vaccine Using In Vivo Click-Chemistry-Mediated Active Lymph Node Accumulation for Improved Immunotherapy. *Adv Mater*. 2021 May;33(20):e2006007. <https://doi.org/10.1002/adma.202006007>
32. Kuai R, Ochyl LJ, Bahjat KS, Schwendeman A, Moon JJ. Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy. *Nat Mater*. 2017 Apr;16(4):489–496. <https://doi.org/10.1038/nmat4822>
33. Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science*. 2018 Mar 23;359(6382):1355–1360. <https://doi.org/10.1126/science.aar7112>
34. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, Tirosh I, Mathewson ND, Li S, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature*. 2019 Jan;565(7738):234–239. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0792-9>
35. Wang H, Mooney DJ. Biomaterial-assisted targeted modulation of immune cells in cancer treatment. *Nat Mater*. 2018 Sep;17(9):761–772. <https://doi.org/10.1038/s41563-018-0147-9>
36. Yu X, Dai Y, Zhao Y, Qi S, Liu L, Lu L, et al. Melittin-lipid nanoparticles target to lymph nodes and elicit a systemic anti-tumor immune response. *Nat Commun*. 2020 Feb 28;11(1):1110. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14906-9>

37. Zhou L, Zhao L, Wang M, Qi X, Zhang X, Song Q, et al. Dendritic Cell-Hitchhiking In Vivo for Vaccine Delivery to Lymph Nodes. *Adv Sci (Weinh)*. 2024 Sep;11(33):e2402199. <https://doi.org/10.1002/advs.202402199>
38. Liu M, Feng Y, Lu Y, Huang R, Zhang Y, Zhao Y, et al. Lymph-targeted high-density lipoprotein-mimetic nanovaccine for multi-antigenic personalized cancer immunotherapy. *Sci Adv*. 2024 Mar 15;10(11):eadk2444. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adk2444>
39. Dong H, Su H, Chen L, Liu K, Hu HM, Yang W, et al. Immunocompetence and mechanism of the DRibble-DCs vaccine for oral squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2018;10:493–501. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S155914>
40. Zhang M, Hong JA, Kunst TF, Bond CD, Kenney CM, Warga CL, et al. Randomized phase II trial of a first-in-human cancer cell lysate vaccine in patients with thoracic malignancies. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Jul;10(7):3079–3092. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-1>
41. Tanyi JL, Bobisse S, Ophir E, Tuyraerts S, Roberti A, Genolet R, et al. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer. *Sci Transl Med*. 2018 Apr 11;10(436):eaao5931. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao5931>
42. Hosseini R, Sarvnaz H, Arabpour M, Ramshe SM, Asef-Kabiri L, Yousefi H, et al. Cancer exosomes and natural killer cells dysfunction: biological roles, clinical significance and implications for immunotherapy. *Mol Cancer*. 2022 Jan 14;21(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01492-7>
43. Rao Q, Zuo B, Lu Z, Gao X, You A, Wu C, et al. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro. *Hepatology*. 2016 Aug;64(2):456–472. <https://doi.org/10.1002/hep.28549>
44. Xu J, Liu H, Wang T, Wen Z, Chen H, Yang Z, et al. CCR7 Mediated Mimetic Dendritic Cell Vaccine Homing in Lymph Node for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Therapy. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Jun;10(17):e2207017. <https://doi.org/10.1002/advs.202207017>
45. Goswami S, Anandhan S, Raychaudhuri D, Sharma P. Myeloid cell-targeted therapies for solid tumours. *Nat Rev Immunol*. 2023 Feb;23(2):106–120. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00737-w>
46. Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2019 Nov 27;10(1):5408. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13368-y>
47. Kvedaraitė E, Ginhoux F. Human dendritic cells in cancer. *Sci Immunol*. 2022 Apr;7(70):eabm9409. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm9409>
48. Sprooten J, Vanmeerbeek I, Datsi A, Govaerts J, Naulaerts S, Laureano RS, et al. Lymph node and tumor-associated PD-L1+ macrophages antagonize dendritic cell vaccines by suppressing CD8+ T cells. *Cell Rep Med*. 2024 Jan 16;5(1):101377. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101377>
49. Wang R, Zhu T, Hou B, Huang X. An iPSC-derived exosome-pulsed dendritic cell vaccine boosts antitumor immunity in melanoma. *Mol Ther*. 2023 Aug 2;31(8):2376–2390. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.06.005>
50. Ghasemi A, Martinez-Usatorre A, Li L, Hicham M, Guichard A, Marccone R, et al. Cytokine-armed dendritic cell progenitors for antigen-agnostic cancer immunotherapy. *Nat Cancer*. 2024 Feb;5(2):240–261. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00668-y>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, ResearcherID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Трепитакки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, ResearcherID: AAG-9218-2019, Scopus Author ID: 55357624700

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, написание исходного текста;

Бандовкина В. А. – доработка текста, итоговые выводы;

Моисеенко Т. И. – концепция исследования, доработка текста;

Петрова Ю. А. – концепция исследования, доработка текста;

Горошинская И. А. – концепция исследования, доработка текста;

Жукова Г. В. – концепция исследования, доработка текста;

Трепитакки Л. К. – концепция исследования, доработка текста;

Сурикова Е. И. – доработка текста, итоговые выводы.