

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.375

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-60-85

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, А.П. Меньшенина,
Е.И. Сурикова, Т.И. Моисеенко

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

Применение иммунотерапевтических вакцин представляет собой перспективное направление в онкологии. В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолевыми клетками и разработке стратегий преодоления опухолевой иммуносупрессии.

Цель обзора – систематизировать современные данные о подходах к разработке противоопухолевых вакцин, проанализировать механизмы их действия, преимущества и ограничения.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar и eLibrary.ru.

Результаты. Рассматриваются различные платформы для создания противоопухолевых вакцин: дендритные и опухолевые клетки, нуклеиновые кислоты, онколитические вирусы и пептиды. Нуклеиновые вакцины (ДНК/мРНК) позволяют кодировать множественные эпитопы, включая неоантигены, и легко адаптируются для персонализированной терапии. Вирусные и клеточные платформы сочетают прямой лизис опухоли с иммуностимуляцией. Описаны современные методы модификации опухолевых клеток для повышения их иммуногенности, такие как использование адъювантов, генная инженерия, а также платформы доставки антигенов. Освещены перспективы использования экзосом и митохондрий в качестве носителей для доставки терапевтических молекул, а также комбинированные подходы, включающие применение вакцин в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунитета, цитокиноиндуцированными клетками-киллерами и лучевой терапией, что позволяет преодолеть резистентность опухолей к иммунотерапии и усилить противоопухолевый иммунитет. Обсуждаются проблемы, связанные с применением противоопухолевых вакцин у пожилых пациентов.

Выводы. Современные противоопухолевые вакцины демонстрируют значительный терапевтический потенциал, особенно в комбинации с другими методами лечения. Успешная интеграция вакцин в комплексную терапию рака требует междисциплинарного сотрудничества и продолжения фундаментальных и клинических исследований. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию комбинированных схем терапии, разработку биомаркеров ответа и адаптацию вакцин для пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: противоопухолевые вакцины, дендритные клетки, неоантигены, онколитические вирусы, экзосомы, комбинированная терапия.

Введение. Иммунная система и раковые клетки тесно взаимодействуют в процессе роста опухолей, и баланс между активацией иммунного ответа и его подавлением, вызванным опухолью, играет ключевую роль в исходе лечения. Естественные киллерные клетки (НК), цитоток-

сические Т-лимфоциты (CTL) и дендритные клетки (ДК) используют различные механизмы для борьбы с опухолевыми клетками [1]. Иммунотерапевтические методы коренным образом изменили подходы к лечению рака за последнее десятилетие, став надежным способом восста-

новления функциональности истощенных Т-клеток, нацеленных на неопитопы – новые антигены, возникающие в результате мутаций в раковых клетках. Концепция противоопухолевых вакцин направлена на активацию адаптивного иммунного ответа, что позволяет иммунной системе эффективно обнаруживать и уничтожать опухоли. В обзоре В.К. Боженко с соавт. [2] представлены сведения об истории создания противораковых вакцин, механизмах их действия и возможных нежелательных явлениях, возникающих на фоне их применения, однако, как отмечают авторы, иммунная система человека все еще остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Систематизировать информацию о современных достижениях и перспективах развития терапевтических противоопухолевых вакцин, механизмах их действия, ключевых платформах, а также стратегиях преодоления иммуносупрессивного микроокружения опухоли.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar и eLibrary.ru.

Результаты и обсуждение

Общие сведения о терапевтических противоопухолевых вакцинах

В последнее десятилетие возродился интерес к терапевтическим вакцинам против рака. Это произошло благодаря более глубокому пониманию природы опухолевых антигенов, развитию представлений о естественном иммунном ответе и разработке новых технологий доставки антигенов.

Целью применения терапевтических вакцин против рака является вызов регрессии опухоли, устранение минимальных остаточных проявлений заболевания, формирование устойчивой противоопухолевой иммунологической памяти и защита от неспецифических или побочных реакций. Однако иммуносупрессия, вызванная опухолью, и развитие резистентности злокачественных клеток к иммунному ответу создают значительные препятствия для решения поставленных задач [3]. Неэффективность Т-клеток, их неспособность инфильтрировать опухолевую ткань и функциональное истощение, вызванное иммуносупрессивным микроокружением опухоли

(ТМЕ), ограничивают противоопухолевый иммунный ответ. Новые стратегии, такие как использование ингибиторов контрольных точек иммунитета или генетическая модификация Т-клеток, направленные на увеличение количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ТIL) и усиление их активности в ТМЕ, могут привести к улучшению результатов лечения [4].

Чувствительность к терапии анти-PD-1/PD-L1 наблюдается в 20–30 % случаев и характеризуется наличием противоопухолевых Т-клеток и воспалительного инфильтрата в микроокружении опухоли. Однако в 70 % случаев ТМЕ подавляет противоопухолевый иммунный ответ, что значительно снижает эффективность иммунотерапии. В результате лишь 10–30 % пациентов (в зависимости от типа рака) демонстрируют положительный ответ на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [5].

Недавние исследования выявили потенциал неопитопов – опухоеспецифических антигенов, которые слабо распознаются иммунной системой. Первые клинические успехи вакцин, нацеленных на эти антигены, вызвали новый интерес к данному подходу. Противораковые вакцины способны индуцировать образование резидентных Т-клеток памяти, которые играют ключевую роль в долгосрочном иммунном надзоре и предотвращении рецидивов. Это делает их важным компонентом при разработке новых терапевтических стратегий [6].

Современные достижения в иммунотерапии дендритноклеточными вакцинами включают использование неоантигенов для активации ДК, что способствует формированию устойчивых и специфических иммунных реакций. Кроме того, разработка стандартизированных и автоматизированных методов производства дендритноклеточных вакцин значительно улучшила их качество и воспроизводимость. Эти инновации открывают возможности для проведения масштабных многоцентровых клинических испытаний, что приближает ученых к созданию эффективных персонализированных методов лечения рака.

Типы противоопухолевых вакцин

На сегодняшний день существует множество подходов к разработке терапевтических противоопухолевых вакцин. Платформы для

них делятся на четыре категории: клетки, вирусы, пептиды и нуклеиновые кислоты [7, 8].

Основные типы вакцин, обсуждающихся в настоящем обзоре, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Основные типы терапевтических противоопухолевых вакцин
Main types of therapeutic antitumor vaccines

Тип вакцины Vaccine type	Пример Examples	Механизм действия Mechanism of action	Эффективность Effectiveness
Дендритноклеточные Dendritic cell vaccine	Sipuleucel-T (Provenge), CreaVax	Активация ДК <i>ex vivo</i> , презентация опухолевых антигенов Т-клеткам DC activation <i>ex vivo</i> , presentation of tumor antigens by T cells	Увеличение выживаемости на 4,1 мес. (mCRPC) Increased survival by 4.1 months (mCRPC)
На основе опухолевых клеток Tumor cell-based vaccine	GVAX	Модификация опухолевых клеток для усиления иммуногенности Modification of tumor cells for improving immunogenicity	Индукция антигенспецифического Т-клеточного ответа Induction of antigen-specific T-cell response
На основе опухолевых лизатов Tumor lysate-based vaccine	MesoPher	Использование аллогенных лизатов для загрузки ДК Use of allogeneic lysates for DC loading	Стандартизация лечения, снижение риска ускользания опухоли Standardization of treatment, reduction of risk of tumor escape
Экзосомальные Exosome-Based Vaccine	HELA-Exos	Доставка опухолевых антигенов и иммуностимуляторов через экзосомы Delivery of tumor antigens and immunostimulants via exosomes	Активация ДК <i>in situ</i> , усиление CD8+ Т-клеточного ответа DC activation <i>in situ</i> , enhancement of CD8+ T cell response
Нуклеиновые Nucleic acid vaccine	мРНК-4157/V940	Экспрессия опухолевых антигенов в клетках пациента Expression of tumor antigens in patient cells	Персонализация, быстрый синтез (20 % ответа в комбинации с анти-PD-1) Personalization, rapid synthesis (20 % response in combination with anti-PD-1)
Вирусные Viral vaccine	T-VEC, VG161	Онколитический эффект + экспрессия иммуностимулирующих цитокинов Oncolytic effect + expression of immunostimulating cytokines	45,9 % полного регресса (TNBC), статус орфанного препарата (VG161) 45.9 % of complete regression (TNBC), orphan drug status (VG161)
Митохондриальные Mitochondria vaccine	OVA-МИТО, TRP2-МИТО	Доставка митохондриальных DAMP и антигенов для активации врожденного иммунитета Delivery of mitochondrial DAMPs and antigens for innate immunity activation	Индукция Th1-ответа в доклинических моделях Induction of Th1 response in preclinical models

Противораковые вакцины с самого начала вызывали большие надежды, однако их клинический успех остается ограниченным. Несколько клинических исследований продемонстрировали эффективность таких вакцин в случаях с низкой опухолевой нагрузкой или предраковыми поражениями.

Однако новые концепции, такие как использование неоантигенов и комбинированной терапии, а также последние клинические результаты меняют представление о терапевтическом потенциале противоопухолевых вакцин [5, 9].

Дендритноклеточные вакцины

В отчете Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price & Clinical Trials Outlook 2024 указывается, что в настоящее время в онкологических центрах мира создано более 60 дендритноклеточных вакцин против рака, большинство из которых проходит доклинические или клинические испытания.

На сегодняшний день первой и единственной одобренной FDA является терапевтическая вакцина Sipuleucel-T (коммерческое название Provenge), предназначенная для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) и созданная на основе собственных антигенпрезентирующих клеток (APC) пациента. Механизм ее действия заключается в том, что APC активируются *ex vivo* рекомбинантным белком PA2024 (слияние простатической кислой фосфатазы (PAP) с GM-CSF) и при введении стимулируют специфический иммунный ответ против опухолевых клеток, экспрессирующих PAP. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы IMPACT (512 пациентов) установлено, что трехкратное введение вакцины с 2-недельным интервалом приводит к снижению риска смерти на 22 %, увеличению медианы выживаемости на 4,1 мес. и росту 3-летней выживаемости на 38 % [10].

После успеха Provenge в регионах мира были разработаны другие подобные препараты: CreaVax в Южной Корее (для рака простаты и почки), Arceden в Индии (для различных солидных опухолей). Кроме того, в насто-

ящее время на разных фазах клинических испытаний находятся и другие многочисленные разработки, включая Vaccell (Япония), TAP Cells (Чили), MelCancerVac (Северная Америка) и Rocapuldencel-T (США), что способствует росту глобального рынка дендритноклеточных вакцин. Применяются все перечисленные вакцины на поздних стадиях заболевания.

Был проведен комплексный анализ клинической эффективности японской противораковой вакцины Vaccell, разработанной на основе ДК и предназначенной для лечения неоперабельного рака поджелудочной железы. Для создания Vaccell использовали уникальный метод активации ДК с помощью стрептококкового адьюванта ОК-432. В результате обработанные ДК демонстрировали повышенную продукцию IL-12 и индукцию Th1-опосредованного иммунного ответа. Ретроспективный анализ данных 255 пациентов показал увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) до 16,5 мес. от постановки диагноза [11].

Совместное применение дендритноклеточных вакцин и таргетной терапии изучалось как потенциальный метод усиления противоопухолевого эффекта. Однако результаты не всегда однозначны. Так, в исследовании 3-й фазы ADAPT, в котором оценивалось применение комбинации Rocapuldencel-T и сунитиниба в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой, Rocapuldencel-T не оказал более значимого влияния на общую выживаемость по сравнению со стандартной схемой, несмотря на индукцию иммунного ответа и отсутствие серьезных побочных нежелательных явлений, связанных с вакциной, что свидетельствует о сложности прогнозирования эффективности ДК-вакцин [12].

Необходимо отметить новый метод лечения пациентов с прогрессирующей гастроинтестинальной стромальной опухолью (GIST). Оказалось, что у большинства больных развивается резистентность к иматинибу, что делает дальнейшую терапию малоэффективной. В качестве альтернативы был предложен иликсаденцел – препарат на основе аллоген-

ных воспалительных ДК, которые вводятся непосредственно в опухоль. Ранее этот метод показал себя безопасным при лечении других видов рака, таких как метастатическая почечно-клеточная карцинома [13] и гепатоцеллюлярная карцинома [14].

R. Fröbom et al. [15] провели исследование I фазы, в котором участвовали пациенты с желудочно-кишечной стромальной опухолью GIST, прогрессирующей несмотря на терапию ингибиторами тирозинкиназы второй или третьей линии (например, сунитинибом или регорафенибом). Результаты показали, что при применении иликсаденцела серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было. У 33 % пациентов наблюдалась стабилизация заболевания: у одного пациента (на третьей линии регорафениба) опухоль не прогрессировала в течение 9 мес., а у другого (на второй линии сунитиниба) – в течение 12 мес. (по критериям RECIST 1.1). Несмотря на малую выборку полученные данные свидетельствуют о необходимости перехода к более масштабным испытаниям.

Большая часть изысканий, касающихся эффективности дендритно-клеточных вакцин, выполнена на меланоме и раке почки как иммуногенных опухолях. Еще в 2012 г. И.А. Балдуева и соавт. проводили клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адьювантом (циклофосфамидом), в котором приняли участие пациенты с меланомой кожи III–IV стадии. Циклофосфамид хотя и является химиопрепаратом, в данном случае рассматривался авторами как иммуноадьювант в связи с возможностью индукции опухолевых неоантигенов. Вакцина хорошо переносилась, легкие побочные реакции (лихорадка, гриппоподобные симптомы, слабость) были выявлены у 22 % пациентов. У 36,6 % пациентов вакцина показала клиническую эффективность в виде частичного регресса (у 5 % больных) или стабилизации процесса (у 31,6 % больных). Применение циклофосфамида перед вакцинацией повышало эффективность лечения [16].

Отсутствие положительного противоопухолевого эффекта испытанных вакцин, наряду

с другими факторами, может быть связано с развитием гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Т.Л. Нехаева и соавт. проводили оценку прогностической значимости ГЗТ как маркера эффективности дендритно-клеточной вакцинотерапии (ДКВ) у пациентов с меланомой и саркомами мягких тканей. Были обследованы 277 пациентов, получавших аутологичную ДКВ в адьювантном или самостоятельном (при неоперабельных опухолях) режимах. ГЗТ оценивали через 24 ч по размеру папулы и гиперемии. Конверсия ГЗТ определялась как увеличение реакции более чем на 10 мм и была ассоциирована со снижением риска смерти на 46 % ($p=0,02$) и риска прогрессирования заболевания на 39 % ($p=0,001$). Наибольшая корреляция была отмечена при самостоятельной вакцинотерапии ($p=0,016$). Авторы показали, что реакция ГЗТ может служить прогностическим инструментом при персонализированной иммунотерапии рака, однако ее интерпретация требует учета клинических особенностей [17].

Также отметим, что дендритноклеточные вакцины имеют ряд ограничений, включая трудности с целенаправленной доставкой опухолевых антигенов в ДК, а также проблемы, связанные с длительным хранением клеточных препаратов. Большинство вакцин против меланомы тестировалось на пациентах с поздними стадиями заболевания и большой опухолевой нагрузкой, что могло ограничивать их эффективность. Однако вакцины могут быть более действенными в адьювантной терапии – у пациентов без клинических признаков заболевания после удаления опухоли.

Одной из таких вакцин является TLPLDC, разработанная исследовательской группой T.J. Vreeland et al. [18]. Ее уникальность заключается в использовании частиц дрожжевых клеток (YCWV), которые доставляют полный набор опухолевых антигенов (включая уникальные неоантигены) к ДК пациента. Эти частицы не только обеспечивают доставку антигенов, но и стимулируют созревание ДК, что усиливает иммунный ответ. Для упрощения производства TLPLDC ученые предложили использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), который

увеличивает количество лейкоцитов в крови, что позволяет брать меньше крови у пациента. Однако ретроспективный анализ показал, что такой подход не всегда обеспечивает полное созревание ДК, что снижает эффективность вакцины до уровня плацебо. Для решения этой проблемы была разработана новая версия вакцины – TLPO. Она также использует дрожжевые частицы, загруженные опухолевыми антигенами, но покрыта силикатом, что позволяет привлекать моноциты и активировать ДК прямо в организме пациента, минуя сложные этапы лабораторного производства. Предварительные результаты фазы I/II исследования показали, что TLPO демонстрирует эквивалентную TLPLDC эффективность по показателям безрецидивной и общей выживаемости. Такой подход может значительно сократить затраты и время на производство вакцин [19].

Вакцины на основе опухолевых клеток

Живые опухолевые клетки обладают низкой иммуногенностью из-за таких механизмов уклонения от иммунного ответа, как подавление молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) и секреция иммуносупрессивных факторов. Это делает необходимой их инактивацию для использования в производстве вакцин. В целях повышения иммуногенности вакцин на основе цельных опухолевых клеток применяются различные подходы, включая генные модификации, добавление адъювантов и использование инновационных платформ доставки. В качестве адъювантов используются, например, вакцина БЦЖ и иммуностимулирующие молекулы, такие как интерферон (IFN), интерлейкины (IL) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Одним из классических примеров модификации опухолевых клеток для усиления иммунного ответа является платформа GVAX.

Платформа GVAX – это один из известных и проверенных методов, который используется для усиления иммунного ответа против рака. Суть этого подхода заключается в том, что опухолевые клетки модифицируют в лаборатории, чтобы они стали более «заметными» для иммунной системы.

Так, в исследовании K.S. Chen et al. ученые с помощью технологии CRISPR-Cas9 перепрограммировали опухолевые клетки, сделав их устойчивыми к IFN- β [20]. Эти модифицированные терапевтические опухолевые клетки успешно вызывали регрессию глиобластомы у иммунокомпетентных и гуманизированных мышей. Механизм действия включал индукцию апоптоза раковых клеток через каспазозависимый путь, подавление рецептора тромбоцитарного фактора роста, экспрессируемого фибробластами, ассоциированными с опухолью, и активацию антигенспецифических Т-клеточных ответов.

Параллельно J. Meng et al. разработали платформу для создания вакцин на основе цельных опухолевых клеток (TCV), использующую фототермические наночастицы, нагруженные опухолевыми клетками [21]. В процессе производства мягкий фототермический нагрев с помощью лазерного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR) стимулировал опухолевые клетки к экспрессии белков теплового шока, которые действовали как эндогенные адъюванты. После однократной вакцинации неинвазивное лазерное облучение в ближнем инфракрасном диапазоне вызывает слабую гипертермию в месте введения, что способствует привлечению ДК, их активации и презентации ими антигенов. Авторы использовали показатель, названный «флуктуацией скорости роста опухоли», для определения оптимальных режимов облучения, включая интервалы и продолжительность. Платформа TCV позволяет гибко управлять иммунными реакциями с помощью NIR и демонстрирует высокую терапевтическую эффективность на шести мышинных моделях, включая модели, имитирующие клинические ситуации, такие как гуманизированные мыши и ксенотрансплантаты опухолей, полученных от пациентов.

Вакцины против рака на основе опухолевых лизатов

Традиционным источником антигенов для ДКВ являются опухолевые лизаты, однако до настоящего времени идут исследования, касающиеся повышения их иммуногенности.

J.G.J.V. Aerts et al. продемонстрировали целесообразность, безопасность и клиническую эффективность терапии ДК, нагруженными аллогенным опухолевым лизатом (MesoPher), у пациентов со злокачественной мезотелиомой [22]. Аллогенный лизат опухоли обладает рядом преимуществ, поскольку представляет собой готовый источник различных опухолеассоциированных антигенов, которые могут быть общими для разных типов образований. Использование аллогенного опухолевого лизата решает ключевые проблемы иммунотерапии: устраняет сложности, связанные с получением аутологичного материала, обеспечивает стандартизацию лечения и повышает его эффективность за счет широкого спектра антигенов, что снижает риск иммунного ускользания опухоли, которое наблюдается при использовании стратегий, основанных на одном или нескольких конкретных антигенах (например, в случае пептидных вакцин).

Платформа MesoPher включает аутологичные ДК, нагруженные лизатом аллогенных опухолевых клеток, полученных из клеточных линий злокачественной мезотелиомы. Было показано, что аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC) и злокачественная мезотелиома имеют общие опухолевые антигены, такие как мезотелин, WT1 и сурвивин [23–25]. Недавние исследования продемонстрировали, что ДК, нагруженные лизатом мезотелиомы, благодаря наличию общих опухолевых антигенов индуцируют клинически значимые опухольспецифические Т-клеточные реакции в мышинной модели PDAC [26]. В последующем исследовании авторы изучили возможность применения и оценили иммуногенность платформы MesoPher у больных раком поджелудочной железы [27]. Это было первое клиническое исследование, основанное на доклинических данных, в котором пациенты с раком поджелудочной железы после хирургической резекции получали лечение с помощью аллогенной вакцинации лизатом опухоли, нагруженным на ДК. Терапия была признана целесообразной и безопасной, что согласуется с ранее опубликованными данными о безопасности MesoPher у пациентов с мезотелиомой [22]. Первичная конечная точка исследования

(способность всех пациентов получить три запланированные вакцинации без серьезных осложнений или прерывания лечения) была достигнута. Это позволило сформировать расширенную когорту пациентов, которая в настоящее время проходит регистрацию для официальной оценки клинической эффективности.

В исследовании L. Chen et al. клетки линии A549 культивировались в условиях сферообразования в присутствии B27, EGF и bFGF [28]. Авторы выделили моноклеарные клетки периферической крови и индуцировали их дифференцировку в ДК, которые затем были охарактеризованы. Также были выделены и размножены Т-лимфоциты. Вакцины на основе ДК готовили с использованием лизата стволовых клеток A549 или лизата обычных клеток A549 для сенсibilизации, после чего их сравнивали с несенсibilизированными вакцинами. Уровень IFN- γ в супернатанте культур, содержащих вакцины и Т-клетки, измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Цитотоксическое действие вакцин на клетки A549 и стволовые клетки оценивали с помощью анализа Cytotox96, а влияние вакцин на миграцию и апоптоз клеток A549 изучали с использованием анализа Transwell и проточной цитометрии. Результаты показали, что вакцины, сенсibilизированные лизатами стволовых клеток рака легких, оказывали значительное цитотоксическое воздействие *in vitro* на клетки A549 и стволовые клетки, опосредованное Т-лимфоцитами, не имея при этом токсического влияния на эпителиальные клетки дыхательных путей человека. Более того, иммунный цитотоксический эффект, вызванный вакцинами, сенсibilизированными лизатами стволовых клеток, превосходил эффект вакцин, сенсibilизированных лизатом обычных клеток рака легких.

Экзосомальные вакцины против рака

В последние годы экзосомы активно исследуются в качестве «природных наночастиц» для доставки лекарственных средств в связи с их низкой цитотоксичностью, способностью повышать биодоступность препаратов и исключительной специфичности к целевым

клеткам [29, 30]. Экзосомы представляют собой перспективные естественные векторы для транспорта РНК и других терапевтических молекул к Т-лимфоцитам, дендритным и опухолевым клеткам. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как биосовместимость, стабильность и способность преодолевать биологические барьеры, экзосомы рассматриваются как многообещающий инструмент для разработки новых бесклеточных противоопухолевых вакцин, которые могут стать эффективной альтернативой вакцинам на основе ДК.

Терапевтический потенциал экзосом подтверждается их активным использованием в растущем числе клинических исследований (зарегистрированных на платформе ClinicalTrials.gov), касающихся лечения широкого спектра заболеваний, включая хронические заболевания почек [31], немелкоклеточный рак легкого [32], рак толстой кишки, сахарный диабет 1-го типа и тяжелые формы COVID-19 [33, 34]. Важно отметить, что химиотерапевтический препарат доксорубин (Dox) демонстрировал повышенную стабильность и эффективность при загрузке в экзосомы, полученные из клеток рака молочной железы. В исследованиях на мышинных моделях такие экзосомы обеспечивали более эффективное накопление препарата в опухолях по сравнению со свободным Dox [35]. Таким образом, экзосомы опухолевого происхождения могут служить бесклеточными терапевтическими носителями для доставки препаратов в ТМЕ.

L. Huang et al. разработали и оптимизировали состав целевых экзосом, загруженных хилтонолом (агонистом TLR3) и индуктором иммуногенной клеточной смерти – нейтрофильной эластазой человека (ELANE) [37], в целях создания вакцины *in situ* на основе ДК для лечения рака молочной железы [36]. Вакцина (HELA-Exos) продемонстрировала мощную противоопухолевую активность как на мышинной модели, так и в человеческих органоидах рака молочной железы. Она способствовала активации ДК *in situ*, что привело к усилению ответа опухольспецифических CD8⁺ Т-клеток.

Несмотря на значительный потенциал экзосом в лечении широкого спектра заболеваний человека их применение для доставки лекарственных средств ограничено из-за технических сложностей, связанных с производством для использования *in vivo* [34]. В настоящее время наиболее распространенным методом загрузки экзосом экзогенными веществами является электропорация [38]. Однако этот подход имеет такое существенное ограничение, как низкая эффективность загрузки высокомолекулярных белков и крупных нуклеиновых кислот. Для решения данной проблемы необходимо внедрение новых технологий: загрузки белка в экзосомы через оптически обратимые белок-белковые взаимодействия (EXPLORs) [39] и клеточной нанопорации [34].

В обзоре O. Markov et al. [40] подробно рассмотрен противоопухолевый потенциал экзосом, полученных из различных источников, включая ДК, опухолевые и другие типы клеток. Экзосомы, выделенные из ДК, несут на своей поверхности функционально активные молекулы, такие как комплексы МНС класса I и II с опухолевыми антигенами, а также костимулирующие и адгезионные молекулы (например, CD80, CD86 и CD40). Эти молекулы критически важны для формирования иммунологических синапсов и индукции противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа. Экзосомы, полученные из опухолевых клеток, способны стимулировать противоопухолевые ДК, способствуя активации иммунного ответа [41]. Авторы отмечают, что экзосомы представляют собой перспективное направление в иммунотерапии рака благодаря их способности доставлять терапевтические молекулы и модулировать иммунный ответ.

Одной из ключевых проблем, связанных с изучением биологических свойств экзосом и их применением в клинических исследованиях, является отсутствие современных методов, позволяющих выделить чистые фракции без примесей других субпопуляций везикул или невезикулярных частиц [42]. Это ограничение затрудняет создание препаратов, соот-

ветствующих стандартам надлежащей производственной практики, что является критически важным для их клинического применения.

Нуклеиновые вакцины

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) представляют собой мощную платформу для разработки противораковых вакцин благодаря их способности одновременно охватывать несколько эпитопов, что способствует формированию широкого цитотоксического Т-клеточного ответа. Кроме того, последовательности ДНК и РНК можно гибко модифицировать, что позволяет создавать вакцины, экспрессирующие цитокины и хемокины.

Используя способность эритроцитов захватывать и представлять патогены антиген-презентирующим клеткам в селезенке, M. Wu et al. [43] разработали стратегию таргетной доставки в указанный орган ДНК-вакцины, управляемой эритроцитами. Вакцина кодирует неоантиген гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Авторы создали полимерно-липидные наночастицы (NP), в которые инкапсулировали плазмидную ДНК (pDNA), содержащую каскету экспрессии трансгена неоантигена. Наночастицы были получены методом самосборки с использованием тетрадеканового привитого полиэтиленimina (PEI 25000-C 14) и PLGA. Затем эти предварительно сформированные pDNA-NP (называемые нановакцинами) были прикреплены к поверхности предварительно изолированных эритроцитов для доставки ДНК-вакцины. Эритроциты выступают в качестве основного средства доставки, обеспечивая избирательное накопление нановакцин в селезенке благодаря ее функции фильтра крови. Полимерно-липидные наночастицы в свою очередь выполняют роль вторичного средства доставки, защищая pDNA от быстрой деградаци и облегчая ее проникновение через мембрану антигенпрезентирующих клеток для последующей экспрессии неоантигена. Применяя эту каскадную стратегию для доставки неоантигена, полученного из мышинной клеточной линии ГЦК (Нера 1-6), авторы успешно разработали и оптимизировали перспективную ДНК-вакцину, которая подавляет рост опухоли, рецидивирование и метастазирование. Особенно

эффективной эта стратегия оказалась в сочетании с антителом анти-PD-1, которое способствовало ремоделированию иммунной «холодной» микросреды в мышинной модели ГЦК. Такой подход предлагает персонализированную, эффективную и трансляционную парадигму иммунизации для будущего лечения ГЦК.

Препараты для РНК-терапии обладают рядом преимуществ, включая возможность химического синтеза, что отличает их от биологических продуктов, создание которых требует сложных установок и биореакторов, и позволяет быстро производить и тестировать перспективные образцы. Основными типами РНК, находящимися в стадии разработки, являются малые интерферирующие РНК (small interfering RNA – siRNA), антисмысловые олигонуклеотиды (antisense oligonucleotides – ASO) и матричная РНК (мРНК), которые составляют 80 % всего ассортимента РНК-терапевтических препаратов [44].

Онкология занимает второе место по объему исследований в области РНК-терапии. Доминирующей является мРНК-технология, составляющая 32 % всех разработок, за ней следует технология на основе ASO – 29 %.

Одними из наиболее перспективных разработок в онкологии являются терапевтические мРНК-вакцины [45]. Эти вакцины предполагают идентификацию опухольспецифических антигенов (общих или индивидуальных для пациента), за которой следуют последовательные технологические этапы создания и применения мРНК-вакцин. Многие из таких продуктов, например мРНК-4157/V940 (Moderna), проходят клинические испытания в комбинации с ингибиторами контрольных точек [46]. Данные свидетельствуют, что мРНК-вакцины демонстрируют обнадеживающие результаты благодаря своим преимуществам, таким как возможность быстрого, недорогого и масштабируемого производства *in vitro* [47]. Это делает их перспективным инструментом в борьбе с раком, привлекающим все большее внимание исследователей и клиницистов.

Вакцины против рака на основе вирусов

Онколитические вирусы (ОВ) представляют собой инновационные и перспективные

терапевтические средства для лечения больных раком при устойчивости заболевания к традиционным методам. Природные или генетически модифицированные ОВ обладают многогранным противоопухолевым действием. Они избирательно лизируют опухолевые клетки, не затрагивая здоровые, а также опосредованно усиливают противоопухолевый иммунитет за счет высвобождения опухолевых антигенов и активации воспалительных реакций в микроокружении опухоли. Однако существуют определенные ограничения, такие как трудности с доставкой ОВ в опухоль и противовирусный иммунный ответ организма, которые препятствуют широкому внедрению онколитической виротерапии в клиническую практику. Решение эти проблемы можно с помощью комбинированных методов лечения, заключающихся в сочетании ОВ с блокаторами иммунных контрольных точек, Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) или естественными киллерными клетками (NK) [48].

ОВ, включая онколитические аденовирусы (AdV), индуцируют эффективный Т-клеточный иммунитет и способствуют инфильтрации опухоли иммунными клетками. В связи с этим использование модифицированных ОВ, экспрессирующих хемокин CXCL10, представляет собой перспективную стратегию для преодоления резистентности к терапии анти-PD1. S. Li et al. разработали новый рекомбинантный онколитический аденовирус, кодирующий мышинный CXCL10, – Adv-CXCL10 [49]. Авторы продемонстрировали, что внутритуморальная инъекция Adv-CXCL10 обеспечивает устойчивую экспрессию функционального хемокина CXCL10 в ТМЕ, что способствует привлечению CXCR3⁺ Т-клеток и последующему уничтожению ими опухолевых клеток. Рекомбинантный аденовирус обладает значительным потенциалом для активации ТМЕ и усиления противоопухолевой эффективности антител к PD-1.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) – это онколитический вирус, который, как предполагается, усиливает реакцию тройного негативного рака молочной железы (TNBC) на

неoadьювантную химиотерапию (NAC). В настоящее время проводится вторая фаза клинических испытаний T-VEC в сочетании с NAC (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02779855). В исследовании участвовали пациенты со 2-й и 3-й стадиями TNBC, которые получали пять внутриопухолевых инъекций T-VEC в сочетании с паклитаксолом, затем следовали терапия доксорубицином и циклофосфамидом и хирургическое вмешательство. Основной конечной точкой исследования была оценка индекса остаточного опухолевого поражения (RCB). Вторичные конечные точки включали частоту RCB0-1, частоту рецидивов, токсичность и анализ связи между активацией иммунной системы и эффективностью лечения. В исследовании приняли участие 37 пациентов. Наиболее распространенными побочными эффектами T-VEC были лихорадка, озноб, головная боль, усталость и боль в месте инъекции. Побочные эффекты NAC соответствовали ожидаемым, однако зафиксировано четыре случая тромбозов. Первичная конечная точка была достигнута: предполагаемая частота RCB0 составила 45,9 %, а описательная частота RCB0-1 – 65 %. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 89 %, причем у пациентов с RCB0-1 рецидивы не наблюдались. Иммунная активация во время лечения коррелировала с положительным ответом на терапию, т.е. RCB0/RCB0-1 (полный или почти полный регресс опухоли) достигался у тех пациенток, у которых сильнее проявлялась активация иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация T-VEC с NAC может повысить частоту достижения RCB0-1 у пациентов с TNBC. Эти результаты подтверждают целесообразность дальнейшего изучения T-VEC в сочетании с NAC для лечения TNBC [50].

Затем M. Toulmonde с соавт. провели клиническое исследование II фазы METROMAJX, в котором изучалась комбинация JX-594 – онколитического вируса коровьей оспы, разработанного для избирательной репликации в опухолевых клетках, с метрономным введением циклофосфида и ингибитора PD-L1 авелу-

маба у пациентов с прогрессирующими «холодными» саркомами мягких тканей, характеризующимися отсутствием третичных лимфоидных структур [51]. Исследование было организовано по двухэтапной схеме Саймона. JX-594 вводили интратуморально в дозе 1×10^9 каждые 2 нед., всего 4 инъекции. Циклофосфамид применяли перорально в дозе 50 мг два раза в день по схеме «неделя через неделю», а авелумаб – внутривенно в дозе 10 мг/кг дважды в неделю. Основной конечной точкой исследования была частота отсутствия прогрессирования заболевания в течение 6 мес. Из 14 оцениваемых пациентов только у 1 (7,1 %) отмечен данный результат. Таким образом, исследование не достигло запланированного критерия эффективности для перехода на II этап по дизайну Саймона. Однако его несомненная важность заключается в том, что благодаря воздействию METROMAJX опухолевое микроокружение стало более «горячим», хотя и недостаточно для выраженного клинического эффекта.

D.V. Chouljenko et al. сообщили о разработке нового рекомбинантного онколитического вируса простого герпеса 1-го типа (VG161), способного к репликации [52]. Этот вирус содержит гены, кодирующие интерлейкины IL-12 и IL-15, а также альфа-субъединицу рецептора IL-15, и включает пептидный слитый белок, который нарушает взаимодействие PD-1/PD-L1. VG161 демонстрирует высокую эффективность репликации и выраженную цитотоксичность в отношении широкого спектра линий опухолевых клеток. Кодированные цитокины и блокирующий PD-L1 пептид синергетически активируют функцию иммунных клеток, что способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа.

Исследования *in vivo* на сингенных моделях опухолей CT26 и A20 показали, что VG161 превосходит по эффективности базовый вирус, не экспрессирующий экзогенные гены. Интратуморальная инъекция VG161 индуцирует абскопальные реакции в неинъектированных отдаленных опухолях и обеспечивает устойчивость к повторному заражению опухолевыми клетками. Мощный противо-

опухолевый эффект VG161 связан с инфильтрацией опухоли T- и NK-клетками, экспрессией генов, ассоциированных с Th1-ответом, в месте инъекции, а также увеличением количества опухоеспецифических T-клеток в селезенке. VG161 также продемонстрировал отличный профиль безопасности в исследованиях острой и повторной токсичности на стандартной доклинической модели приматов (*Macaca fascicularis*). Вирус способен вызывать интенсивный онколизис и стимулировать мощный противоопухолевый иммунный ответ без значительных побочных эффектов. В 2023 г. VG161 получил статус орфанного препарата от FDA. После успешного завершения клинического исследования фазы I у пациентов с запущенным первичным раком печени, рефрактерным к стандартной терапии, в настоящее время проводятся несколько клинических исследований фазы II [53].

Вирусные векторные вакцины, такие как PROSTVAC и PANVAC, в качестве монотерапии не демонстрировали достаточной эффективности в клинических испытаниях, что привело к их тестированию в комбинации с ингибиторами контрольных точек [54]. На основании этого клинического опыта можно сделать вывод, что эффективная доставка антигенов к профессиональным антигенпрезентирующим клеткам и использование оптимальных адъювантов являются ключевыми факторами для преодоления иммунносупрессивного микроокружения опухоли и индукции адаптивного иммунитета. Спустя несколько десятилетий исследований терапевтические противораковые вакцины демонстрируют признаки эффективности, особенно у пациентов с резистентностью к стандартным методам иммунотерапии. Однако их потенциал еще не полностью реализован, и они продолжают развиваться как важный инструмент в онкологии [55].

Митохондриальные вакцины против рака

Исторически сложилось мнение о том, что апоптотическая гибель клеток не вызывает иммунного ответа, однако сегодня известно, что апоптотические клетки выделяют молекулы, известные как молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

(DAMP), которые обладают потенциальными противоопухолевыми свойствами, стимулируя иммунный ответ. Митохондрии, имеющие прокариотические характеристики и содержащие различные молекулярные паттерны, в частности DAMP, легко поглощаются фагоцитами и одновременно активируют врожденный иммунитет. В последние годы значительно возрос интерес к роли митохондрий в инициации врожденного иммунного ответа в контексте инфекций, гибели клеток и различных патологий, включая рак. Однако многие вопросы, например механизмы высвобождения митохондриальной ДНК (мтДНК), остаются не до конца изученными. Установлено, что белки Bcl-2-associated X protein и Bcl-2 homologous antagonist/killer формируют поры во внешней мембране митохондрий, через которые внутренняя мембрана выпячивается, что приводит к высвобождению мтДНК. Однако механизмы, регулирующие проницаемость внутренней мембраны, до сих пор полностью не раскрыты [56].

J. Luo et al. была разработана платформа для инженерии митохондрий с целью обогащения их антигенами и дальнейшего использования в качестве противораковой вакцины. В качестве модельных антигенов были выбраны овалбумин (OVA) и белок 2, родственник тирозиназе (TRP2) [57]. Эти антигены были соединены с сигнальными пептидами, направляющими их в митохондрии, с использованием лентивирусной системы для создания гибридных белков. Модифицированные митохондрии, содержащие OVA или TRP2 (OVA-МИТО и TRP2-МИТО), были выделены и оценены как потенциальные противораковые вакцины. Эксперименты показали, что сконструированные митохондриальные вакцины демонстрируют противоопухолевую эффективность как в профилактических, так и в терапевтических моделях опухолей у мышей. OVA-МИТО и TRP2-МИТО активно привлекали и активировали ДК, что приводило к развитию специфического клеточного иммунитета против опухоли. Активация ДК с помощью митохондриальной вакцины критически зависела от пути TLR2 и его липидного агони-

ста – кардиолипина, выделяемого из митохондриальной мембраны. Результаты исследования показали, что модифицированные митохондрии представляют собой эффективные носители для доставки иммуностимуляторов и антигенов, способные избирательно воздействовать на локальные ДК и индуцировать сильный адаптивный иммунный ответ. Данное исследование предоставило универсальную платформу для разработки вакцин на основе модифицированных митохондрий, содержащих изменяемые антигены, что открывает новые перспективы для лечения рака и других заболеваний.

Комбинирование противораковых вакцин с другими методами лечения

Комбинирование дендритноклеточных вакцин с моноклональными антителами, ингибиторами контрольных точек иммунитета, цитокининдуцированными клетками-киллерами, химиопрепаратами, лучевой терапией или наночастицами демонстрирует потенциал для усиления противоопухолевого иммунитета. Однако для определения оптимальных режимов комбинированной терапии необходимы дальнейшие исследования, в т.ч. изучение синергетических эффектов и способов минимизации побочных реакций [58].

Современные клинические исследования

В настоящее время по всему миру проводится множество клинических исследований, изучающих терапевтический потенциал комбинированных стратегий лечения, а также разных вариантов монотерапии.

Так, в исследовании III фазы NCT04855275 изучается эффективность применения аутологичной вакцины на основе ДК в комбинации с блокатором PD-L1 у пациентов с прогрессирующей меланомой. Работа ведется в нескольких центрах в США и Европе. В другом исследовании было показано, что сочетание ДК-вакцин с ингибиторами иммунных контрольных точек у больных с меланомой эффективно и приводит к ответу в 52 % случаев [59]. Однако использование у больных с меланомой III и IV стадий ДК-вакцины в комбинации с цисплатином не улучшало клинические результаты по сравнению с монотерапией вакцинами [60].

Эффективность аутологичной ДК-вакцины в сочетании с циклофосфамидом в лечении пациентов с прогрессирующими солидными опухолями с высоким уровнем мутаций в опухолевых клетках изучалась в рамках клинического исследования I фазы NCT03671720 [61].

Параллельно в различных центрах в США и Канаде в исследовании II фазы NCT03918174 оценивается воздействие комбинации вакцины на основе ДК с ниволумабом на пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого.

Еще в одном исследовании II фазы NCT04940393, проводящемся в нескольких центрах в США и Австралии, изучается эффективность сочетания ДК-вакцины с пембролизумабом в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Кроме того, в США ведется исследование I/II фазы NCT04656486, в котором используются вакцины на основе дендритных клеток, нагруженных антигенами рака поджелудочной железы. А в исследовании I/IIa фазы NCT03541087 изучается эффективность вакцинации дендритными клетками пациентов с прогрессирующим раком поджелудочной железы [1].

M.S. Ahluwalia et al. провели открытое многоцентровое исследование фазы IIa, в котором оценивали безопасность, иммунологические эффекты и выживаемость пациентов с глиобластомой при применении противоопухолевой вакцины SurVaxM в комбинации с темозоломидом после хирургического вмешательства и химиолучевой терапии (NCT02455557) [62]. Результаты показали, что SurVaxM хорошо переносится, не имеет серьезных побочных эффектов. У 95,2 % пациентов не выявлено прогрессирования через 6 мес. после лечения.

В клиническом исследовании I фазы с участием пациентов с фолликулярной лимфомой показано усиление действия ритуксимаба в сочетании с интранодальным введением ДК-вакцин: общая частота ответа составила 50 %, частота полного ответа без ПЭТ-сканирования – 37 %, нежелательные явления 3-й и более степени или выше не наблюдались [63].

Сочетание ДК-вакцин с иммунотерапией, лучевой или криохирургией при лечении пациентов с лимфомой по состоянию на конец ноября 2021 г. изучалось в 4 клинических испытаниях [61].

В исследовании H.M. Maeng et al. представлены результаты первой фазы клинического испытания применения нацеленной на HER2 вакцины на основе ДК у больных метастатическим раком или раком мочевого пузыря с высоким риском рецидива [64]. Вакцины были приготовлены из аутологичных моноцитов, которые трансдуцировали аденовирусным вектором, экспрессирующим внеклеточный и трансмембранный домены HER2 (AdHER2). Препарат продемонстрировал иммуногенность и предварительную клиническую эффективность у пациентов с HER2-положительным раком, а также отличный профиль безопасности. В ходе исследования авторы предположили необходимость дальнейшего применения вакцины в составе комбинированной с ингибиторами контрольных точек и другими иммуномодуляторами терапии в неоадьювантных или адьювантных режимах для опухолей, экспрессирующих HER2.

Возрастные изменения дендритных клеток

Нулевая гипотеза, предполагающая, что старение и рак совпадают во времени исключительно из-за их зависимости от временного фактора, может быть опровергнута идеей о наличии общих механизмов, известных как «признаки старения». Действительно, некоторые из этих признаков способствуют канцерогенезу и прогрессированию опухолей, тогда как другие молекулярные и клеточные характеристики старения могут снижать вероятность развития агрессивных форм рака. Это, возможно, объясняет снижение частоты онкологических заболеваний у людей в очень преклонном возрасте (старше 90 лет). Очевидно, что старение и рак связаны общими первопричинами, включая эндогенные факторы, образ жизни и сложные двусторонние взаимодействия, которые делают старение не только фактором риска развития рака, но и важным параметром, который необходимо учитывать при принятии терапевтических решений [65].

Хорошо известно, что старение значительно снижает способность иммунной системы генерировать устойчивые эффекторские реакции на широкий спектр антигенов. Одним из ключевых факторов этого снижения является нарушение функциональности ДК, которые играют критическую роль в инициации адаптивных иммунных ответов. Экспрессия комплексов МНС-пептидов на поверхности ДК является важнейшим этапом для праймирования Т-клеток, однако влияние старения на процессы поглощения, обработки и презентации антигенов ДК изучено недостаточно [66]. В результате вакцины демонстрируют меньшую иммуногенность у пожилых людей по сравнению с более молодыми.

Кроме того, взаимодействие между PD1 (экспрессируемым на Т-клетках) и его лигандом PDL1 (экспрессируемым на ДК и других антигенпрезентирующих клетках) приводит к ингибированию пролиферации и активации Т-клеток. Хотя влияние старения на экспрессию PDL1 на ДК остается не до конца изученным, есть основания полагать, что ингибирующие взаимодействия между ДК и Т-клетками, опосредованные путем PD1/PDL1, усиливаются у пожилых людей. Эти изменения в ингибирующих контрольных точках могут быть одним из механизмов, снижающих способность ДК активировать Т-клетки у пожилых людей [67]. Тем не менее влияние комбинации старения и рака на ингибирующие

молекулы и пути ДК и Т-клеток остается малоизученным.

Традиционные вакцины часто оказываются недостаточно эффективными у пожилых людей из-за возрастной дисфункции ДК. Для решения этой проблемы необходимы новые подходы, способные стимулировать стареющую иммунную систему, омолаживать ДК и активировать Т-клеточные реакции, обеспечивая при этом устойчивый иммунный ответ. В исследовании Y. Cao et al. [68] была разработана вакцина на основе ДК, которая доставляет в ДК катионный белок, соединенный с пептидами сеноантигена Gpnmb (Gpnmb-КП). Вакцина Gpnmb-CP-DC эффективно презентировала антигены и активировала CD8+ Т-клетки, что приводило к усилению цитотоксичности и формированию иммунной памяти у старых мышей. Использование ДК, обработанных пептидами антигенов, сохраняет их антигенпрезентирующую функцию и эффективно активирует антигенспецифические Т-клеточные реакции. Этот подход может стать платформой для разработки целенаправленных противоопухолевых вакцин, адаптированных для пожилых людей.

Перспективные направления исследований

В табл. 2 приведены ограничения используемых вакцин, а также возможные способы решения проблем.

Таблица 2
Table 2

Ограничения вакцин и способы решения проблем

Limitations of vaccines and ways to solve problems

Ограничение Limitation	Решение Solution
Низкая иммуногенность опухолевых клеток Low immunogenicity of tumor cells	Генная модификация (CRISPR-Cas9), адьюванты (GM-CSF) Gene modification (CRISPR-Cas9), adjuvants (GM-CSF)
Возрастная дисфункция ДК DC age-related dysfunction	Омоложение ДК пептидами сеноантигенов (Gpnmb-CP-DC) DC rejuvenation with senoantigen peptides (Gpnmb-CP-DC)
Гетерогенность опухолей Tumor heterogeneity	Персонализация на основе неоэпитопов Personalization based on neo-epitopes
Проблемы доставки Delivery issues	Экзосомы, наночастицы, вирусные векторы Exosomes, nanoparticles, viral vectors
Гиперчувствительность замедленного типа Delayed hypersensitivity	Мониторинг реакции ГЗТ как маркера эффективности Monitoring HRT response as an effectiveness marker

Вместе с тем даже малая часть научных данных, приведенных в обзоре, свидетельствует о неиссякаемом интересе, который онкологи всего мира проявляют к созданию про-

тивоопухолевых вакцин с использованием различных платформ. В табл. 3 показаны перспективные направления исследования противораковых вакцин.

Таблица 3
Table 3

Перспективные направления исследований
Promising research areas

Направление Strategy	Пример Example	Статус Status
Персонализированные неоантигенные вакцины Personalized neoantigen vaccines	мРНК-4157/V940 + пембролизумаб мРНК-4157/V940 + pembrolizumab	Фаза II (NCT03897881) Phase 2 (NCT03897881)
Митохондриальные вакцины Mitochondria vaccines	TRP2-МИТО для меланомы TRP2-MITO for melanoma	Доклинические исследования Preclinical studies
Экзосомы с ELANE и хилтонолом Exosomes with ELANE and Hiltonol	HELA-Exos для рака молочной железы HELA-Exos for Breast Cancer	Фаза I/II Phase 1/2
Универсальные аллогенные платформы Universal allogeneic platforms	MesoPher для мезотелиомы и PDAC MesoPher for mesothelioma and PDAC	Фаза II Phase 2

Заключение. Таким образом, современные противораковые вакцины, несмотря на ряд существующих ограничений, в частности гетерогенность опухолей и возрастные изменения иммунной системы, представляют собой динамично развивающееся направление в онкологии, обладающее потенциалом для коренного изменения подходов к лечению злокачественных новообразований. Персонализированные подходы, основанные на неоантигенах, и стандартизация производства кле-

точных продуктов открывают новые перспективы для широкого внедрения этих методов в клиническую практику. Успешная интеграция вакцин в комплексную терапию рака требует междисциплинарного сотрудничества и продолжения фундаментальных и клинических исследований. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию комбинированных схем терапии, разработку биомаркеров ответа и адаптацию вакцин для пациентов пожилого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Научное руководство, написание исходного текста: Франциянц Е.М.

Редактирование текста, литературный поиск: Бандовкина В.А.

Анализ и интерпретация данных: Нескубина И.В.

Концепция исследования, доработка текста: Меньшенина А.П.

Концепция исследования, доработка текста: Сурикова Е.И.

Концепция исследования, доработка текста: Моисеенко Т.И.

Литература

1. Dhas N., Kudarha R., Kulkarni S., Soman S., Navti P.D., Kulkarni J., Roy A.A., Colaco V., Raychaudhuri R., Gupta A., Pardeshi C., Bari D., Tiwari R., Patel J., Moorkoth S., Mutalik S. Nanoengineered platform for microenvironment-activated immunotherapy in cancer treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (10): 349. DOI: 10.31083/j.fbl2910349.

2. Боженко В.К., Ранджит Р., Ригер А.Н., Запиров Г.М., Кунда М.А., Пархоменко Р.А., Подольская М.В., Кудинова Е.А., Каприн А.Д. Противоопухолевые вакцины. Литературный обзор. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2022; 22 (4): 99–126.
3. Saxena M., van der Burg S.H., Melief C.J.M., Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21 (6): 360–378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.
4. Yin W.M., Li Y.W., Gu Y.Q., Luo M. Nanoengineered targeting strategy for cancer immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41 (7): 902–910. DOI: 10.1038/s41401-020-0417-3.
5. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017; 168 (4): 707–723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
6. Tran T., Blanc C., Granier C., Saldmann A., Tanchot C., Tartour E. Therapeutic cancer vaccine: building the future from lessons of the past. *Semin Immunopathol*. 2019; 41 (1): 69–85. DOI: 10.1007/s00281-018-0691-z.
7. Liu J., Fu M., Wang M., Wan D., Wei Y., Wei X. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *J Hematol Oncol*. 2022; 15 (1): 28. DOI: 10.1186/s13045-022-01247-x.
8. Zhou Y., Wei Y., Tian X., Wei X. Cancer vaccines: current status and future directions. *J. Hematol. Oncol*. 2025; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/s13045-025-01670-w.
9. Poudel K., Vithiananthan T., Kim J.O., Tsao H. Recent progress in cancer vaccines and nanovaccines. *Biomaterials*. 2025; 314: 122856. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122856.
10. Devaraja K., Singh M., Sharan K., Aggarwal S. Coley's Toxin to First Approved Therapeutic Vaccine-A Brief Historical Account in the Progression of Immunobiology-Based Cancer Treatment. *Biomedicines*. 2024; 12 (12): 2746. DOI: 10.3390/biomedicines12122746.
11. Okamoto M., Kobayashi M., Yonemitsu Y., Koido S., Homma S. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7 (1): 133–138. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.133.
12. Figlin R.A., Tannir N.M., Uzzo R.G., Tykodi S.S., Chen D.Y.T., Master V., Kapoor A., Vaena D., Lowrance W., Bratslavsky G., DeBenedette M., Gamble A., Plachco A., Norris M.S., Horvatinovich J., Tcherepanova I.Y., Nicolette C.A., Wood C.G. ADAPT study group. Results of the ADAPT Phase 3 Study of Rocapuldencel-T in Combination with Sunitinib as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (10): 2327–2336. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2427.
13. Laurell A., Lönnemark M., Brekkan E., Magnusson A., Tolf A., Wallgren A.C., Andersson B., Adamson L., Kiessling R., Karlsson-Parra A. Intratumorally injected pro-inflammatory allogeneic dendritic cells as immune enhancers: a first-in-human study in unfavourable risk patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Immunother Cancer*. 2017; 5: 52. DOI: 10.1186/s40425-017-0255-0.
14. Rizell M., Sternby Eilard M., Andersson M., Andersson B., Karlsson-Parra A., Suenart P. Phase 1 Trial With the Cell-Based Immune Primer Ilixadencel, Alone, and Combined With Sorafenib, in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2019; 9: 19. DOI: 10.3389/fonc.2019.00019.
15. Fröbom R., Berglund E., Berglund D., Nilsson I.L., Ahlén J., von Sivers K., Linder-Stragliotto C., Suenart P., Karlsson-Parra A., Bränström R. Phase I trial evaluating safety and efficacy of intratumorally administered inflammatory allogeneic dendritic cells (ilixadencel) in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; 69 (11): 2393–2401. DOI: 10.1007/s00262-020-02625-5.
16. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.А., Петрова Т.Ю., Улейская Г.И., Шекина Л.А., Семенова А.И., Михайличенко Т.Д., Телемаева Г.М., Жабина А.С., Волков Н.В., Комаров Ю.И. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адьювантом у больных с меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (2): 212–221.
17. Нехаева, Т. Л., Савченко, П. А., Новик, А. В., Ефремова, Н. А., Балдуева, И. А. Оценка прогностического значения реакции ГЗТ при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей. *Вопросы онкологии*. 2025; 70 (6): 1077–1085. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085.
18. Vreeland T.J., Clifton G.T., Hale D.F., Chick R.C., Hickerson A.T., Cindass J.L., Adams A.M., Bohan P.M.K., Andtbacka R.H.I., Berger A.C., Jakub J.W., Sussman J.J., Terando A.M., Wagner T., Peoples G.E., Faries M.B. A Phase IIb Randomized Controlled Trial of the TLPLDC Vaccine as Adjuvant Therapy After Surgical Resection of Stage III/IV Melanoma: A Primary Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (11): 6126–6137. DOI: 10.1245/s10434-021-09709-1.

19. Carpenter E.L., Van Decar S., Adams A.M., O'Shea A.E., McCarthy P., Chick R.C., Clifton G.T., Vreeland T., Valdera F.A., Tiwari A., Hale D., Kemp Bohan P., Hickerson A., Smolinsky T., Thomas K., Cindass J., Hyngstrom J., Berger A.C., Jakub J., Sussman J.J., Shaheen M.F., Yu X., Wagner T.E., Faries M., Peoples G.E. Prospective, randomized, double-blind phase 2B trial of the TLPO and TLPLDC vaccines to prevent recurrence of resected stage III/IV melanoma: a prespecified 36-month analysis. *J Immunother Cancer*. 2023; 11 (8): e006665. DOI: 10.1136/jitc-2023-006665.
20. Chen K.S., Reinshagen C., Van Schaik T.A., Rossignoli F., Borges P., Mendonca N.C., Abdi R., Simon B., Reardon D.A., Wakimoto H., Shah K. Bifunctional cancer cell-based vaccine concomitantly drives direct tumor killing and antitumor immunity. *Sci Transl Med*. 2023; 15 (677): eabo4778. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo4778.
21. Meng J., Lv Y., Bao W., Meng Z., Wang S., Wu Y., Li S., Jiao Z., Tian Z., Ma G., Wei W. Generation of whole tumor cell vaccine for on-demand manipulation of immune responses against cancer under near-infrared laser irradiation. *Nat. Commun*. 2023; 14 (1): 4505. DOI: 10.1038/s41467-023-40207-y.
22. Aerts J.G.J.V., de Goeje P.L., Cornelissen R., Kaijen-Lambers M.E.H., Bezemer K., van der Leest C.H., Mahaweni N.M., Kunert A., Eskens F.A.L.M., Waasdorp C., Braakman E., van der Holt B., Vulto A.G., Hendriks R.W., Hegmans J.P.J.J., Hoogsteden H.C. Autologous Dendritic Cells Pulsed with Allogeneic Tumor Cell Lysate in Mesothelioma: From Mouse to Human. *Clin Cancer Res*. 2018; 24 (4): 766–776. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2522.
23. Garg H., Suri P., Gupta J.C., Talwar G.P., Dubey S. Survivin: a unique target for tumor therapy. *Cancer Cell Int*. 2016; 16: 49. DOI: 10.1186/s12935-016-0326-1.
24. Hassan R., Thomas A., Alewine C., Le D.T., Jaffee E.M., Pastan I. Mesothelin Immunotherapy for Cancer: Ready for Prime Time? *J. Clin. Oncol*. 2016; 34 (34): 4171–4179. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3672.
25. Naito K., Kamigaki T., Matsuda E., Ibe H., Okada S., Oguma E., Kinoshita Y., Takimoto R., Makita K. Immunohistochemical analysis of WT1 antigen expression in various solid tumor cells. *Anticancer Res*. 2016; 36 (7): 3715–3724.
26. Lau S.P., van Montfoort N., Kinderman P., Lukkes M., Klaase L., van Nimwegen M., van Gulijk M., Dumas J., Mustafa D.A.M., Lievense S.L.A., Groeneveldt C., Stadhouders R., Li Y., Stubbs A., Marijt K.A., Vroman H., van der Burg S.H., Aerts J., van Hall T., Dammeijer F., van Eijck C.H.J. Dendritic cell vaccination and CD40-agonist combination therapy licenses T cell-dependent antitumor immunity in a pancreatic carcinoma murine model. *J. Immunother Cancer*. 2020; 8 (2): e000772. DOI: 10.1136/jitc-2020-000772.
27. Lau S.P., Klaase L., Vink M., Dumas J., Bezemer K., van Krimpen A., van der Breggen R., Wismans L.V., Doukas M., de Koning W., Stubbs A.P., Mustafa D.A.M., Vroman H., Stadhouders R., Nunes J.B., Stingl C., de Miranda N.F.C.C., Luijder T.M., van der Burg S.H., Aerts J.G., van Eijck C.H.J. Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: A phase I study. *Eur. J. Cancer*. 2022; 169: 20–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.015.
28. Chen L., Rao W., Chen Y., Xie J. In vitro induction of anti-lung cancer immune response by the A549 lung cancer stem cell lysate-sensitized dendritic cell vaccine. *Oncol Lett*. 2024; 28 (5): 550. DOI: 10.3892/ol.2024.14683.
29. Mathieu M., Martin-Jaular L., Lavieu G., Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat. Cell. Biol*. 2019; 21: 9–17. DOI: 10.1038/s41556-018-0250-9.
30. Choi J.S., Cho W.L., Choi Y.J., Kim J.D., Park H.A., Kim S.Y., Park J.H., Jo D.G., Cho Y.W. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles*. 2019; 8 (1): 1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
31. Nassar W., El-Ansary M., Sabry D., Mostafa M.A., Fayad T., Kotb E., Temraz M., Saad A.N., Essa W., Adel H. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomaterials research*. 2016; 20: 21. DOI: 10.1186/s40824-016-0068-0.
32. Besse B., Charrier M., Lapierre V., Dansin E., Lantz O., Planchard D., Le Chevalier T., Livartoski A., Barlesi F., Laplanche A., Ploix S., Vimond N., Peguillet I., Théry C., Lacroix L., Zoernig I., Dhodapkar K., Dhodapkar M., Viaud S., Soria J.C., Reiners K.S., Pogge von Strandmann E., Vély F., Rusakiewicz S.,

- Eggermont A., Pitt J.M., Zitvogel L., Chaput N.* Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1071008. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1071008.
33. *Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N.* Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem cells and development*. 2020; 29: 747–754. DOI: 10.1089/scd.2020.0080.
34. *Yang Z., Shi J., Xie J., Wang Y., Sun J., Liu T., Zhao Y., Zhao X., Wang X., Ma Y., Malkoc V., Chiang C., Deng W., Chen Y., Fu Y., Kwak K.J., Fan Y., Kang C., Yin C., Rhee J., Bertani P., Otero J., Lu W., Yun K., Lee A.S., Jiang W., Teng L., Kim B.Y.S., Lee L.J.* Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. *Nature biomedical engineering*. 2020; 4: 69–83. DOI: 10.1038/s41551-019-0485-1.
35. *Hadla M., Palazzolo S., Corona G., Caligiuri I., Canzonieri V., Toffoli G., Rizzolio F.* Exosomes increase the therapeutic index of doxorubicin in breast and ovarian cancer mouse models. *Nanomedicine (Lond)*. 2016; 11: 2431–2441. DOI: 10.2217/nmm-2016-0154.
36. *Huang L., Rong Y., Tang X., Yi K., Qi P., Hou J., Liu W., He Y., Gao X., Yuan C., Wang F.* Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer. *Mol. Cancer*. 2022; 21 (1): 45. DOI: 10.1186/s12943-022-01515-x.
37. *Cui C., Chakraborty K., Tang X.A., Zhou G., Schoenfelt K.Q., Becker K.M., Hoffman A., Chang Y.F., Blank A., Reardon C.A., Kenny H.A., Vaisar T., Lengyel E., Greene G., Becker L.* Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis. *Cell*. 2021; 184: 3163–3177.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
38. *Familtseva A., Jeremic N., Tyagi S.C.* Exosomes: cell-created drug delivery systems. *Mol. Cell Biochem*. 2019; 459: 1–6. DOI: 10.1007/s11010-019-03545-4.
39. *Yim N., Ryu S.W., Choi K., Lee K.R., Lee S., Choi H., Kim J., Shaker M.R., Sun W., Park J.H., Kim D., Heo W.D., Choi C.* Exosome engineering for efficient intracellular delivery of soluble proteins using optically reversible protein-protein interaction module. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12277. DOI: 10.1038/ncomms12277.
40. *Markov O., Oshchepkova A., Mironova N.* Immunotherapy Based on Dendritic Cell-Targeted/-Derived Extracellular Vesicles-A Novel Strategy for Enhancement of the Anti-tumor Immune Response. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fphar.2019.01152.
41. *Liu H., Chen L., Peng Y., Yu S., Liu J., Wu L., Zhang L., Wu Q., Chang X., Yu X., Liu T.* Dendritic cells loaded with tumor derived exosomes for cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2018; 9: 2887–2894. DOI: 10.18632/oncotarget.20812.
42. *Chulpanova D. S., Kitaeva K.V., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V.* Therapeutic prospects of extracellular vesicles in cancer treatment. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1534. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01534.
43. *Wu M., Luo Z., Cai Z., Mao Q., Li Z., Li H., Zhang C., Zhang Y., Zhong A., Wu L., Liu X.* Spleen-targeted neoantigen DNA vaccine for personalized immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *EMBO Mol. Med*. 2023; 15 (10): e16836. DOI: 10.15252/emmm.202216836.
44. *Goleij P., Babamohamadi M., Rezaei A., Sanae P.M., Tabari M.A.K., Sadreddini S., Arefnezhad R., Motedayyen H.* Types of RNA therapeutics. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2024; 203: 41–63. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2023.12.022.
45. *Zhu Y., Zhu L., Wang S., Jin H.* RNA-based therapeutics: review and prospects. *Cell Death Dis*. 2022; 13 (7): 644. DOI: 10.1038/s41419-022-05075-2.
46. *Chandra S., Wilson J.C., Good D., Wei M.Q.* mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Oncol Res*. 2024; 32 (10): 1543–1564. DOI: 10.32604/or.2024.043987.
47. *Gu Y., Duan J., Yang N., Yang Y., Zhao X.* mRNA vaccines in the prevention and treatment of diseases. *MedComm*. 2022; 3 (3): e167. DOI: 10.1002/mco2.167.
48. *Ma R., Li Z., Chiocca E.A., Caligiuri M.A., Yu J.* The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends Cancer*. 2023; 9 (2): 122–139. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.10.003.
49. *Li S., Lu M., Yuan M., Ye J., Zhang W., Xu L., Wu X., Hui B., Yang Y., Wei B., Guo C., Wei M., Dong J., Wu X., Gu Y.* CXCL10-reinforced oncolytic adenovirus promotes tumor-infiltrating T cell chemotaxis to enhance anti-PD-1 therapy. *Oncoimmunology*. 2022; 11 (1): 2118210. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2118210.

50. Soliman H., Hogue D., Han H., Mooney B., Costa R., Lee M.C., Niell B., Williams A., Chau A., Falcon S., Soyano A., Armaghani A., Khakpour N., Weinfurtner R.J., Hoover S., Kiluk J., Laronga C., Rosa M., Khong H., Czerniecki B. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29 (2): 450–457. DOI: 10.1038/s41591-023-02210-0.
51. Toulmonde M., Guegan J.P., Spalato-Ceruso M., Peyraud F., Kind M., Vanhersecke L., Le Loarer F., Perret R., Cantarel C., Bellera C., Bessede A., Italiano A. Reshaping the tumor microenvironment of cold soft-tissue sarcomas with oncolytic viral therapy: a phase 2 trial of intratumoral JX-594 combined with avelumab and low-dose cyclophosphamide. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 38. DOI: 10.1186/s12943-024-01946-8.
52. Chouljenko D.V., Ding J., Lee I.F., Murad Y.M., Bu X., Liu G., Delwar Z., Sun Y., Yu S., Samudio I., Zhao R., Jia W.W. Induction of Durable Antitumor Response by a Novel Oncolytic Herpesvirus Expressing Multiple Immunomodulatory Transgenes. *Biomedicines.* 2020; 8 (11): 484. DOI: 10.3390/biomedicines8110484.
53. Shen Y., Shi G., Liang X., Jin X., Wang Y., Wei G., Chen Y., Huang X., Lu J., Xia H., Xiao M., Rahimian S., Zhao R., Li Y., Lin D., Fang T., Chen W., Ma T., Bai X., Liang T. 694 An open-label, dose-escalation phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic profile, and preliminary efficacy of VG161 in patients with advanced primary liver cancer. *J Immuno Ther Cancer.* 2022; 10 (Suppl. 2): A725–A725. DOI: 10.1136/jitc-2022-SITC2022.0694.
54. Galli J.L., Borre M., Vogelsang N.J., Ng S., Agarwal N., Parker C.C., Pook D.W., Rathenborg P., Flaig T.W., Carles J., Saad F., Shore N.D., Chen L., Heery C.R., Gerritsen W.R., Priou F., Langkilde N.C., Novikov A., Kantoff P.W. Phase III study of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (13): 1051–1061. DOI: 10.1200/JCO.18.02031.
55. Lin M.J., Svensson-Arvelund J., Lubitz G.S., Marabelle A., Melero I., Brown B.D., Brody J.D. Cancer vaccines: the next frontier of immunotherapy. *Nat Cancer.* 2022; 3: 911–926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
56. McArthur K., Whitehead L.W., Heddleston J.M., Li L., Padman B.S., Oorschot V., Geoghegan N.D., Chappaz S., Davidson S., San Chin H., Lane R.M., Dramicanin M., Saunders T.L., Sugiana C., Lessene R., Osellame L.D., Chew T.L., Dewson G., Lazarou M., Ramm G., Lessene G., Ryan M.T., Rogers K.L., van Delft M.F., Kile B.T. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis. *Science.* 2018; 359 (6378): eaao6047. DOI: 10.1126/science.aao6047.
57. Luo J., Mo F., Zhang Z., Hong W., Lan T., Cheng Y., Fang C., Bi Z., Qin F., Yang J., Zhang Z., Li X., Que H., Wang J., Chen S., Wu Y., Yang L., Li J., Wang W., Chen C., Wei X. Engineered mitochondria exert potent antitumor immunity as a cancer vaccine platform. *Cell Mol. Immunol.* 2024; 21 (11): 1251–1265. DOI: 10.1038/s41423-024-01203-4.
58. Bol K.F., Schreiber G., Gerritsen W.R., de Vries I.M.J., Figdor C.G. Dendritic cell-based immunotherapy: current status and future prospects. *Cancer Clinical Trials: the official journal of the American Association for Cancer Research.* 2016; 22: 1897–1906.
59. van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., de Groot J.W.B., Koornstra R.H.T., van der Veldt A.A.M., Haanen J.B.A.G., Boudewijns S., Schreiber G., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Bol K.F. Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2020; 9 (1): 1738814. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1738814.
60. Boudewijns S., Bloemendal M., de Haas N., Westdorp H., Bol K.F., Schreiber G., Aarntzen E.H.J.G., Lesterhuis W.J., Gorris M.A.J., Croockewit A., van der Woude L.L., van Rossum M.M., Welzen M., de Goede A., Hato S.V., van der Graaf W.T.A., Punt C.J.A., Koornstra R.H.T., Gerritsen W.R., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: a prospective, randomized phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2020; 69 (3): 477–488. DOI: 10.1007/s00262-019-02466-x.
61. Yu J., Sun H., Cao W., Song Y., Jiang Z. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Exp. Hematol. Oncol.* 2022; 11: 3. DOI: 10.1186/s40164-022-00257-2.
62. Ahluwalia M.S., Reardon D.A., Abad A.P., Curry W.T., Wong E.T., Figel S.A., Mechtler L.L., Peereboom D.M., Hutson A.D., Withers H.G., Liu S., Belal A.N., Qiu J., Mogensen K.M., Dharma S.S.,

- Dhawan A., Birkemeier M.T., Casucci D.M., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A.* Phase IIa Study of SurvaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (7): 1453–1465. DOI: 10.1200/JCO.22.00996.
63. *Cox M.C., Castiello L., Mattei M., Santodonato L., D'Agostino G., Muraro E., Martorelli D., Lapenta C., Di Napoli A., Di Landro F., Cangemi M., Pavan A., Castaldo P., Hohaus S., Donati S., Montefiore E., Berdini C., Carlei D., Monque D.M., Ruco L., Prospero D., Tafuri A., Spadaro F., Sestili P., Spada M., Dolcetti R., Santini S.M., Rozera C., Aricò E., Capone I., Belardelli F.* Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN α -dendritic cells and rituximab: a phase I clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2019; 25 (17): 5231–5241. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0709.
64. *Maeng H.M., Moore B.N., Bagheri H., Steinberg S.M., Inglefield J., Dunham K., Wei W.Z., Morris J.C., Terabe M., England L.C., Roberson B., Rosing D., Sachdev V., Pack S.D., Miettinen M.M., Barr F.G., Weiner L.M., Panch S., Stroncek D.F., Wood L.V., Berzofsky J.A.* Phase I clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine against HER2 demonstrates safety and preliminary clinical efficacy. *Frontiers in Oncology.* 2021; 11: 789078. DOI: 10.3389/fonc.2021.789078.
65. *Montégut L., López-Otín C., Kroemer G.* Aging and cancer. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 106. DOI: 10.1186/s12943-024-02020-z.
66. *Chougnat C.A., Thacker R.I., Shehata H.M., Hennies C.M., Lehn M.A., Lages C.S., Janssen E.M.* Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. *J. Immunol.* 2015; 195 (6): 2624–2632. DOI: 10.4049/jimmunol.1501006.
67. *Gardner J.K., Mamotte C.D.S., Jackaman C., Nelson D.J.* Modulation of dendritic cell and T cell cross-talk during aging: The potential role of checkpoint inhibitory molecules. *Ageing Res Rev.* 2017; 38: 40–51. DOI: 10.1016/j.arr.2017.07.002.
68. *Cao Y., Du X., Yu J., Wang Y., Jin X., Gu B., Yin Q.* Seno-antigen-pulsed dendritic cell vaccine induce anti-aging immunity to improve adipose tissue senescence and metabolic abnormalities. *Biomed Pharmacother.* 2024; 179: 117433. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117433.

Поступила в редакцию 16.04.2025; принята 30.05.2025.

Авторский коллектив

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Нескубина Ирина Валерьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Меньшенина Анна Петровна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>.

Сурикова Екатерина Игоревна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Моисеенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>.

Образец цитирования

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Меньшенина А.П., Сурикова Е.И., Моисеенко Т.И. Современные концепции конструирования противоопухолевых вакцин. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 3: 60–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-60-85.

MODERN CONCEPTS FOR ANTITUMOR VACCINE DESIGN

**E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Neskubina, A.P. Men'shenina,
E.I. Surikova, T.I. Moiseenko**

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Immunotherapeutic vaccines represent a promising strategy in oncology. Recently, significant progress has been made in understanding the mechanisms of interaction between the immune system and tumor cells and in developing strategies to overcome tumor immunosuppression.

The aim of the review is to systematize modern data on approaches to the development of antitumor vaccines, analyze their mode of action, advantages and limitations.

Materials and methods. The PubMed, Google Scholar and eLibrary.ru were used for literature review.

Results. The review considers various platforms for creating antitumor vaccines: dendritic and tumor cells, nucleic acids, oncolytic viruses and peptides. Nucleic acid vaccines (DNA/mRNA) can encode multiple epitopes, including neoantigens, and are easily adapted for personalized therapy. Viral and cellular platforms combine direct tumor lysis with immunostimulation. Research papers present modern methods on modifying tumor cells to enhance their immunogenicity, such as adjuvant therapy, genetic engineering, and antigen delivery platforms. The review highlights the prospects for using exosomes and mitochondria as carriers for delivering therapeutic molecules, as well as combined approaches that include the use of vaccines in combination with immune checkpoint inhibitors, cytokine-induced killer cells and radiation therapy, which helps to overcome tumor resistance to immunotherapy and enhance antitumor immunity. The problems associated with antitumor vaccines in elderly patients are discussed.

Conclusion. Modern antitumor vaccines show significant therapeutic potential, particularly in combination with other treatment modalities. Successful integration of vaccines into complex cancer therapy requires interdisciplinary collaboration and continued basic and clinical research. Further research should be aimed at optimizing combination therapy regimens, developing response biomarkers, and adapting vaccines for elderly patients.

Key words: antitumor vaccines, dendritic cells, neoantigens, oncolytic viruses, exosomes, combination therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Academic advising, text draft: Frantsiyants E.M.

Text editing, literature search: Bandovkina V.A.

Data analysis and interpretation: Neskubina I.V.

Research concept, text revision: Men'shenina A.P., Surikova E.I., Moiseenko T.I.

References

1. Dhas N., Kudarha R., Kulkarni S., Soman S., Navti P.D., Kulkarni J., Roy A.A., Colaco V., Raychaudhuri R., Gupta A., Pardeshi C., Bari D., Tiwari R., Patel J., Moorkoth S., Mutalik S. Nanoengineered platform for microenvironment-activated immunotherapy in cancer treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (10): 349. DOI: 10.31083/j.fbl2910349.

2. Bozhenko V.K., Randzhit R., Riger A.N., Zapiro G.M., Kunda M.A., Parkhomenko R.A., Podol'skaya M.V., Kudinova E.A., Kaprin A.D. Protivoopukholevye vaksiny [Antitumor vaccines. Literature review]. Literaturnyi obzor. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2022; 22 (4): 99–126 (in Russian).
3. Saxena M., van der Burg S.H., Melief C.J.M., Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21 (6): 360–378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.
4. Yin W.M., Li Y.W., Gu Y.Q., Luo M. Nanoengineered targeting strategy for cancer immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41 (7): 902–910. DOI: 10.1038/s41401-020-0417-3.
5. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017; 168 (4): 707–723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
6. Tran T., Blanc C., Granier C., Saldmann A., Tanchot C., Tartour E. Therapeutic cancer vaccine: building the future from lessons of the past. *Semin Immunopathol*. 2019; 41 (1): 69–85. DOI: 10.1007/s00281-018-0691-z.
7. Liu J., Fu M., Wang M., Wan D., Wei Y., Wei X. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *J Hematol Oncol*. 2022; 15 (1): 28. DOI: 10.1186/s13045-022-01247-x.
8. Zhou Y., Wei Y., Tian X., Wei X. Cancer vaccines: current status and future directions. *J Hematol Oncol*. 2025; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/s13045-025-01670-w.
9. Poudel K., Vithiananthan T., Kim J.O., Tsao H. Recent progress in cancer vaccines and nanovaccines. *Biomaterials*. 2025; 314: 122856. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122856.
10. Devaraja K., Singh M., Sharan K., Aggarwal S. Coley's Toxin to First Approved Therapeutic Vaccine-A Brief Historical Account in the Progression of Immunobiology-Based Cancer Treatment. *Biomedicines*. 2024; 12 (12): 2746. DOI: 10.3390/biomedicines12122746.
11. Okamoto M., Kobayashi M., Yonemitsu Y., Koido S., Homma S. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7 (1): 133–138. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.133.
12. Figlin R.A., Tannir N.M., Uzzo R.G., Tykodi S.S., Chen D.Y.T., Master V., Kapoor A., Vaena D., Lowrance W., Bratslavsky G., DeBenedette M., Gamble A., Plachco A., Norris M.S., Horvatinovich J., Tcherepanova I.Y., Nicolette C.A., Wood C.G. ADAPT study group. Results of the ADAPT Phase 3 Study of Rocabudencel-T in Combination with Sunitinib as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (10): 2327–2336. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2427.
13. Laurell A., Lönnemark M., Brekkan E., Magnusson A., Tolf A., Wallgren A.C., Andersson B., Adamson L., Kiessling R., Karlsson-Parra A. Intratumorally injected pro-inflammatory allogeneic dendritic cells as immune enhancers: a first-in-human study in unfavourable risk patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2017; 5: 52. DOI: 10.1186/s40425-017-0255-0.
14. Rizell M., Sternby Eilard M., Andersson M., Andersson B., Karlsson-Parra A., Suenart P. Phase I Trial With the Cell-Based Immune Primer Ilixadencel, Alone, and Combined With Sorafenib, in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2019; 9: 19. DOI: 10.3389/fonc.2019.00019.
15. Fröbom R., Berglund E., Berglund D., Nilsson I.L., Åhlén J., von Sivers K., Linder-Stragliotto C., Suenart P., Karlsson-Parra A., Bränström R.. Phase I trial evaluating safety and efficacy of intratumorally administered inflammatory allogeneic dendritic cells (ilixadencel) in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; 69 (11): 2393–2401. DOI: 10.1007/s00262-020-02625-5.
16. Baldueva I.A., Novik A.V., Moiseenko V.M., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Danilov A.O., Protsenko S.A., Petrova T.Yu., Uleiskaya G.I., Shekina L.A., Semenova A.I., Mikhailichenko T.D., Teletaeva G.M., Zhabina A.S., Volkov N.V., Komarov Yu.I. Klinicheskoe issledovanie (II faza) vaksiny na osnove autologichnykh dendritnykh kletok s immunologicheskim ad'yuvantom u bol'nykh s melanomoi kozhi [Clinical trial (phase 2) of a vaccine based on autologous dendritic cells with an immunological adjuvant in patients with skin melanoma]. *Voprosy onkologii*. 2012; 58 (2): 212–221 (in Russian).
17. Nekhaeva, T. L., Savchenko, P. A., Novik, A. V., Efremova, N. A., Baldueva, I. A. Otsenka prognosticheskogo znacheniya reaktsii GZT pri primenenii autologichnoi dendritno-kletochnoi vaksiny u bol'nykh melanomoi i sarkomami myagkikh tkanei [Assessment of prognostic value of delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction in the application of autologous dendritic cell vaccine in patients with melanoma and soft tissue sarcomas]. *Voprosy onkologii*. 2025; 70 (6): 1077–1085. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085 (in Russian).

18. Vreeland T.J., Clifton G.T., Hale D.F., Chick R.C., Hickerson A.T., Cindass J.L., Adams A.M., Bohan P.M.K., Andtbacka R.H.I., Berger A.C., Jakub J.W., Sussman J.J., Terando A.M., Wagner T., Peoples G.E., Faries M.B. A Phase IIb Randomized Controlled Trial of the TLPLDC Vaccine as Adjuvant Therapy After Surgical Resection of Stage III/IV Melanoma: A Primary Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28 (11): 6126–6137. DOI: 10.1245/s10434-021-09709-1.
19. Carpenter E.L., Van Decar S., Adams A.M., O'Shea A.E., McCarthy P., Chick R.C., Clifton G.T., Vreeland T., Valdera F.A., Tiwari A., Hale D., Kemp Bohan P., Hickerson A., Smolinsky T., Thomas K., Cindass J., Hyngstrom J., Berger A.C., Jakub J., Sussman J.J., Shaheen M.F., Yu X., Wagner T.E., Faries M., Peoples G.E. Prospective, randomized, double-blind phase 2B trial of the TLPO and TLPLDC vaccines to prevent recurrence of resected stage III/IV melanoma: a prespecified 36-month analysis. *J Immunother Cancer.* 2023; 11 (8): e006665. DOI: 10.1136/jitc-2023-006665.
20. Chen K.S., Reinshagen C., Van Schaik T.A., Rossignoli F., Borges P., Mendonca N.C., Abdi R., Simon B., Reardon D.A., Wakimoto H., Shah K. Bifunctional cancer cell-based vaccine concomitantly drives direct tumor killing and antitumor immunity. *Sci Transl Med.* 2023; 15 (677): eabo4778. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo4778.
21. Meng J., Lv Y., Bao W., Meng Z., Wang S., Wu Y., Li S., Jiao Z., Tian Z., Ma G., Wei W. Generation of whole tumor cell vaccine for on-demand manipulation of immune responses against cancer under near-infrared laser irradiation. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 4505. DOI: 10.1038/s41467-023-40207-y.
22. Aerts J.G.J.V., de Goeje P.L., Cornelissen R., Kaijen-Lambers M.E.H., Bezemer K., van der Leest C.H., Mahaweni N.M., Kunert A., Eskens F.A.L.M., Waasdorp C., Braakman E., van der Holt B., Vulto A.G., Hendriks R.W., Hegmans J.P.J.J., Hoogsteden H.C. Autologous Dendritic Cells Pulsed with Allogeneic Tumor Cell Lysate in Mesothelioma: From Mouse to Human. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (4): 766–776. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2522.
23. Garg H., Suri P., Gupta J.C., Talwar G.P., Dubey S. Survivin: a unique target for tumor therapy. *Cancer Cell Int.* 2016; 16: 49. DOI: 10.1186/s12935-016-0326-1.
24. Hassan R., Thomas A., Alewine C., Le D.T., Jaffee E.M., Pastan I. Mesothelin Immunotherapy for Cancer: Ready for Prime Time? *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (34): 4171–4179. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3672.
25. Naito K., Kamigaki T., Matsuda E., Ibe H., Okada S., Oguma E., Kinoshita Y., Takimoto R., Makita K. Immunohistochemical analysis of WT1 antigen expression in various solid tumor cells. *Anticancer Res.* 2016; 36 (7): 3715–3724.
26. Lau S.P., van Montfoort N., Kinderman P., Lukkes M., Klaase L., van Nimwegen M., van Gulijk M., Dumas J., Mustafa D.A.M., Lievense S.L.A., Groeneveldt C., Stadhouders R., Li Y., Stubbs A., Marijt K.A., Vroman H., van der Burg S.H., Aerts J., van Hall T., Dammeijer F., van Eijck C.H.J. Dendritic cell vaccination and CD40-agonist combination therapy licenses T cell-dependent antitumor immunity in a pancreatic carcinoma murine model. *J. Immunother Cancer.* 2020; 8 (2): e000772. DOI: 10.1136/jitc-2020-000772.
27. Lau S.P., Klaase L., Vink M., Dumas J., Bezemer K., van Krimpen A., van der Breggen R., Wismans L.V., Doukas M., de Koning W., Stubbs A.P., Mustafa D.A.M., Vroman H., Stadhouders R., Nunes J.B., Stingl C., de Miranda N.F.C.C., Luider T.M., van der Burg S.H., Aerts J.G., van Eijck C.H.J. Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: A phase I study. *Eur. J. Cancer.* 2022; 169: 20–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.015.
28. Chen L., Rao W., Chen Y., Xie J. In vitro induction of anti-lung cancer immune response by the A549 lung cancer stem cell lysate-sensitized dendritic cell vaccine. *Oncol Lett.* 2024; 28 (5): 550. DOI: 10.3892/ol.2024.14683.
29. Mathieu M., Martin-Jaular L., Lavieau G., Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat. Cell. Biol.* 2019; 21: 9–17. DOI: 10.1038/s41556-018-0250-9.
30. Choi J.S., Cho W.L., Choi Y.J., Kim J.D., Park H.A., Kim S.Y., Park J.H., Jo D.G., Cho Y.W. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles.* 2019; 8 (1): 1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
31. Nassar W., El-Ansary M., Sabry D., Mostafa M.A., Fayad T., Kotb E., Temraz M., Saad A.N., Essa W., Adel H. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomaterials research.* 2016; 20: 21. DOI: 10.1186/s40824-016-0068-0.
32. Besse B., Charrier M., Lapierre V., Dansin E., Lantz O., Planchard D., Le Chevalier T., Livartoski A., Barlesi F., Laplanche A., Ploix S., Vimond N., Peguillet I., Théry C., Lacroix L., Zoernig I., Dhodap-

- kar K., Dhodapkar M., Viaud S., Soria J.C., Reiners K.S., Pogge von Strandmann E., Vély F., Rusakiewicz S., Eggermont A., Pitt J.M., Zitvogel L., Chaput N. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1071008. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1071008.
33. Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem cells and development*. 2020; 29: 747–754. DOI: 10.1089/scd.2020.0080.
34. Yang Z., Shi J., Xie J., Wang Y., Sun J., Liu T., Zhao Y., Zhao X., Wang X., Ma Y., Malkoc V., Chiang C., Deng W., Chen Y., Fu Y., Kwak K.J., Fan Y., Kang C., Yin C., Rhee J., Bertani P., Otero J., Lu W., Yun K., Lee A.S., Jiang W., Teng L., Kim B.Y.S., Lee L.J. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. *Nature biomedical engineering*. 2020; 4: 69–83. DOI: 10.1038/s41551-019-0485-1.
35. Hadla M., Palazzolo S., Corona G., Caligiuri I., Canzonieri V., Toffoli G., Rizzolio F. Exosomes increase the therapeutic index of doxorubicin in breast and ovarian cancer mouse models. *Nanomedicine (Lond)*. 2016; 11: 2431–2441. DOI: 10.2217/nmm-2016-0154.
36. Huang L., Rong Y., Tang X., Yi K., Qi P., Hou J., Liu W., He Y., Gao X., Yuan C., Wang F. Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer. *Mol. Cancer*. 2022; 21 (1): 45. DOI: 10.1186/s12943-022-01515-x.
37. Cui C., Chakraborty K., Tang X.A., Zhou G., Schoenfelt K.Q., Becker K.M., Hoffman A., Chang Y.F., Blank A., Reardon C.A., Kenny H.A., Vaisar T., Lengyel E., Greene G., Becker L. Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis. *Cell*. 2021; 184: 3163–3177.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
38. Familtseva A., Jeremic N., Tyagi S.C. Exosomes: cell-created drug delivery systems. *Mol. Cell Biochem*. 2019; 459: 1–6. DOI: 10.1007/s11010-019-03545-4.
39. Yim N., Ryu S.W., Choi K., Lee K.R., Lee S., Choi H., Kim J., Shaker M.R., Sun W., Park J.H., Kim D., Heo W.D., Choi C. Exosome engineering for efficient intracellular delivery of soluble proteins using optically reversible protein-protein interaction module. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12277. DOI: 10.1038/ncomms12277.
40. Markov O., Oshchepkova A., Mironova N. Immunotherapy Based on Dendritic Cell-Targeted/-Derived Extracellular Vesicles-A Novel Strategy for Enhancement of the Anti-tumor Immune Response. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fphar.2019.01152.
41. Liu H., Chen L., Peng Y., Yu S., Liu J., Wu L., Zhang L., Wu Q., Chang X., Yu X., Liu T. Dendritic cells loaded with tumor derived exosomes for cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2018; 9: 2887–2894. DOI: 10.18632/oncotarget.20812.
42. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Therapeutic prospects of extracellular vesicles in cancer treatment. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1534. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01534.
43. Wu M., Luo Z., Cai Z., Mao Q., Li Z., Li H., Zhang C., Zhang Y., Zhong A., Wu L., Liu X. Spleen-targeted neoantigen DNA vaccine for personalized immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *EMBO Mol. Med*. 2023; 15 (10): e16836. DOI: 10.15252/emmm.202216836.
44. Goleij P., Babamohamadi M., Rezaei A., Sanae P.M., Tabari M.A.K., Sadreddini S., Arefnezhad R., Motedayyen H. Types of RNA therapeutics. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2024; 203: 41–63. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2023.12.022.
45. Zhu Y., Zhu L., Wang S., Jin H. RNA-based therapeutics: review and prospects. *Cell Death Dis*. 2022; 13 (7): 644. DOI: 10.1038/s41419-022-05075-2.
46. Chandra S., Wilson J.C., Good D., Wei M.Q. mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Oncol Res*. 2024; 32 (10): 1543–1564. DOI: 10.32604/or.2024.043987.
47. Gu Y., Duan J., Yang N., Yang Y., Zhao X. mRNA vaccines in the prevention and treatment of diseases. *MedComm*. 2022; 3 (3): e167. DOI: 10.1002/mco2.167.
48. Ma R., Li Z., Chiocca E.A., Caligiuri M.A., Yu J. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends Cancer*. 2023; 9 (2): 122–139. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.10.003.
49. Li S., Lu M., Yuan M., Ye J., Zhang W., Xu L., Wu X., Hui B., Yang Y., Wei B., Guo C., Wei M., Dong J., Wu X., Gu Y. CXCL10-reinforced oncolytic adenovirus promotes tumor-infiltrating T cell chemotaxis to enhance anti-PD-1 therapy. *Oncoimmunology*. 2022; 11 (1): 2118210. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2118210.
50. Soliman H., Hogue D., Han H., Mooney B., Costa R., Lee M.C., Niell B., Williams A., Chau A., Falcon S., Soyano A., Armaghani A., Khakpour N., Weinfurtner R.J., Hoover S., Kiluk J., Laronga C., Rosa M.,

- Khong H., Czerniecki B.. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29 (2): 450–457. DOI: 10.1038/s41591-023-02210-0.
51. Toulmonde M., Guegan J.P., Spalato-Ceruso M., Peyraud F., Kind M., Vanherseecke L., Le Loarer F., Perret R., Cantarel C., Bellera C., Bessede A., Italiano A. Reshaping the tumor microenvironment of cold soft-tissue sarcomas with oncolytic viral therapy: a phase 2 trial of intratumoral JX-594 combined with avelumab and low-dose cyclophosphamide. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 38. DOI: 10.1186/s12943-024-01946-8.
52. Chouljenko D.V., Ding J., Lee I.F., Murad Y.M., Bu X., Liu G., Delwar Z., Sun Y., Yu S., Samudio I., Zhao R., Jia W.W. Induction of Durable Antitumor Response by a Novel Oncolytic Herpesvirus Expressing Multiple Immunomodulatory Transgenes. *Biomedicines.* 2020; 8 (11): 484. DOI: 10.3390/biomedicines8110484.
53. Shen Y., Shi G., Liang X., Jin X., Wang Y., Wei G., Chen Y., Huang X., Lu J., Xia H., Xiao M., Rahimian S., Zhao R., Li Y., Lin D., Fang T., Chen W., Ma T., Bai X., Liang T. 694 An open-label, dose-escalation phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic profile, and preliminary efficacy of VG161 in patients with advanced primary liver cancer. *J Immuno Ther Cancer.* 2022; 10 (Suppl. 2): A725–A725. DOI: 10.1136/jitc-2022-SITC2022.0694.
54. Galli J.L., Borre M., Vogelsang N.J., Ng S., Agarwal N., Parker C.C., Pook D.W., Rathenborg P., Flaig T.W., Carles J., Saad F., Shore N.D., Chen L., Heery C.R., Gerritsen W.R., Priou F., Langkilde N.C., Novikov A., Kantoff P.W. Phase III study of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (13): 1051–1061. DOI: 10.1200/JCO.18.02031.
55. Lin M.J., Svensson-Arvelund J., Lubitz G.S., Marabelle A., Melero I., Brown B.D., Brody J.D. Cancer vaccines: the next frontier of immunotherapy. *Nat Cancer.* 2022; 3: 911–926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
56. McArthur K., Whitehead L.W., Heddleston J.M., Li L., Padman B.S., Oorschot V., Geoghegan N.D., Chappaz S., Davidson S., San Chin H., Lane R.M., Dramicanin M., Saunders T.L., Sugiana C., Lessene R., Osellame L.D., Chew T.L., Dewson G., Lazarou M., Ramm G., Lessene G., Ryan M.T., Rogers K.L., van Delft M.F., Kile B.T. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis. *Science.* 2018; 359 (6378): eaao6047. DOI: 10.1126/science.aao6047.
57. Luo J., Mo F., Zhang Z., Hong W., Lan T., Cheng Y., Fang C., Bi Z., Qin F., Yang J., Zhang Z., Li X., Que H., Wang J., Chen S., Wu Y., Yang L., Li J., Wang W., Chen C., Wei X. Engineered mitochondria exert potent antitumor immunity as a cancer vaccine platform. *Cell Mol. Immunol.* 2024; 21 (11): 1251–1265. DOI: 10.1038/s41423-024-01203-4.
58. Bol K.F., Schreibelt G., Gerritsen W.R., de Vries I.M.J., Figdor C.G. Dendritic cell-based immunotherapy: current status and future prospects. *Cancer Clinical Trials: the official journal of the American Association for Cancer Research.* 2016; 22: 1897–1906.
59. van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., de Groot J.W.B., Koornstra R.H.T., van der Veldt A.A.M., Haanen J.B.A.G., Boudewijns S., Schreibelt G., Gerritsen W.R., de Vries I.J.M., Bol K.F. Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2020; 9 (1): 1738814. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1738814.
60. Boudewijns S., Bloemendal M., de Haas N., Westdorp H., Bol K.F., Schreibelt G., Aarntzen E.H.J.G., Lesterhuis W.J., Gorris M.A.J., Croockewit A., van der Woude L.L., van Rossum M.M., Welzen M., de Goede A., Hato S.V., van der Graaf W.T.A., Punt C.J.A., Koornstra R.H.T., Gerritsen W.R., Figdor C.G., de Vries I.J.M. Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: a prospective, randomized phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2020; 69 (3): 477–488. DOI: 10.1007/s00262-019-02466-x.
61. Yu J., Sun H., Cao W., Song Y., Jiang Z. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Exp. Hematol. Oncol.* 2022; 11: 3. DOI: 10.1186/s40164-022-00257-2.
62. Ahluwalia M.S., Reardon D.A., Abad A.P., Curry W.T., Wong E.T., Figel S.A., Mechtler L.L., Peereboom D.M., Hutson A.D., Withers H.G., Liu S., Belal A.N., Qiu J., Mogensen K.M., Dharma S.S., Dhawan A., Birkemeier M.T., Casucci D.M., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A. Phase IIa Study of SurvaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (7): 1453–1465. DOI: 10.1200/JCO.22.00996.
63. Cox M.C., Castiello L., Mattei M., Santodonato L., D’Agostino G., Muraro E., Martorelli D., Lapenta C., Di Napoli A., Di Landro F., Cangemi M., Pavan A., Castaldo P., Hohaus S., Donati S., Montefiore E., Berdini C., Carlei D., Monque D.M., Ruco L., Prosperi D., Tafuri A., Spadaro F., Sestili P., Spada M., Dolcetti R., San-

- tini S.M., Rozera C., Aricò E., Capone I., Belardelli F. Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN α -dendritic cells and rituximab: a phase I clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2019; 25 (17): 5231–5241. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0709.
64. Maeng H.M., Moore B.N., Bagheri H., Steinberg S.M., Inglefield J., Dunham K., Wei W.Z., Morris J.C., Terabe M., England L.C., Roberson B., Rosing D., Sachdev V., Pack S.D., Miettinen M.M., Barr F.G., Weiner L.M., Panch S., Stroncek D.F., Wood L.V., Berzofsky J.A. Phase I clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine against HER2 demonstrates safety and preliminary clinical efficacy. *Frontiers in Oncology.* 2021; 11: 789078. DOI: 10.3389/fonc.2021.789078.
65. Montégut L., López-Otín C., Kroemer G. Aging and cancer. *Mol. Cancer.* 2024; 23 (1): 106. DOI: 10.1186/s12943-024-02020-z.
66. Choungnet C.A., Thacker R.I., Shehata H.M., Hennies C.M., Lehn M.A., Lages C.S., Janssen E.M. Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. *J. Immunol.* 2015; 195 (6): 2624–2632. DOI: 10.4049/jimmunol.1501006.
67. Gardner J.K., Mamotte C.D.S., Jackaman C., Nelson D.J. Modulation of dendritic cell and T cell cross-talk during aging: The potential role of checkpoint inhibitory molecules. *Ageing Res Rev.* 2017; 38: 40–51. DOI: 10.1016/j.arr.2017.07.002.
68. Cao Y., Du X., Yu J., Wang Y., Jin X., Gu B., Yin Q. Seno-antigen-pulsed dendritic cell vaccine induce anti-aging immunity to improve adipose tissue senescence and metabolic abnormalities. *Biomed Pharmacother.* 2024; 179: 117433. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117433.

Received April 16, 2025; accepted May 30, 2025.

Information about the authors

Frantsiyants Elena Mikhailovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344037; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Neskubina Irina Valer'evna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344037; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Men'shenina Anna Petrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>.

Surikova Ekaterina Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 63, 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344037; e-mail: sun-sur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Moiseenko Tat'yana Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>.

For citation

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Men'shenina A.P., Surikova E.I., Moiseenko T.I. Sovremennye kontseptsii konstruirovaniya protivopukholevykh vakszin [Modern concepts for antitumor vaccine design]. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 3: 60–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-60-85 (in Russian).