chronic obstructive pulmonary disease in the North Indian population. *Molecular Biology Research Communications*. 2020;9:41-43.

<https://doi.org/10.22099/mbrc.2019.34594.1431>

46. Ponce-Gallegos M. A., Pérez-Rubio G., Ambrocio-Ortiz E., Partida-Zavala N., Hernández-Zenteno R. [et al.]. Genetic

variants in IL17A and serum levels of IL-17A are associated with COPD related to tobacco smoking and biomass burning. *Scientific Reports*. 2020;10:784.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-57606-6>

Сведения об авторах:

Пирожков Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского; тел.: 84996229647; e-mail: arnheim-domain@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>

Перегуд Данил Игоревич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии; тел.: 84992419446; e-mail: peregud_d@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-2733-9640>

Теребилина Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии; тел.: 84992419446; e-mail: n.terebilina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5356-0728>

Литвицкий Петр Францевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского; тел.: 84996229647; e-mail: litvitskiy_p_f@staff.sechenov.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Кабаева Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии; тел.: 9663695732; e-mail: katkab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7941-2010>

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-006.81-085.37

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16027>

ISSN – 2073-8137

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Г. А. Афанасьева¹, А. Ю. Каретникова¹, Е. В. Щетинин²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF MELANOMA IMMUNOTHERAPY WITH DENDRITIC CELLS APPLICATION

Afanaseva G. A.¹, Karetnikova A. Yu.¹, Shchetinin E. V.²

¹ V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

В обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований возможностей иммунотерапии меланомы с использованием дендритных клеток. Эффективная эрадикация опухолевых клеток зависит от сложного взаимодействия между опухолью и различными компонентами иммунной системы. Дендритные клетки (DC) участвуют во всех типах иммунных реакций, в том числе противоопухолевом иммунитете. Интра- и перитуморальная плотность распределения DC в опухолевой ткани и их функциональная активность коррелируют с клинической стадией меланомы и выживаемостью пациентов. Прослежено поступательное изменение подходов с применением DC в качестве эффективного и безопасного метода лечения меланомы.

Ключевые слова: дендритные клетки, иммунотерапия, злокачественные новообразования, меланома

The review summarizes the results of experimental and clinical studies of melanoma immunotherapy possibilities using of dendritic cells. Effective eradication of tumor cells depends on complex interactions between the tumor and various components of the immune system. Dendritic cells (DC) are involved in all types of immune responses, including anti-tumor immunity. Intra- and peritumoral DC distribution density in tumor tissue and their functional activity correlate with the clinical stage of melanoma and patient survival. The progressive development of ideas with the use of DC as an effective and safe method of treating melanoma is traced.

Keywords: dendritic cells, immunotherapy, malignant neoplasms, melanoma

Для цитирования: Афанасьева Г. А., Каретникова А. Ю., Щетинин Е. В. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(1):109-113. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16027>

For citation: Afanaseva G. A., Karetnikova A. Yu., Shchetinin E. V. OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF MELANOMA IMMUNOTHERAPY WITH DENDRITIC CELLS APPLICATION. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):109-113. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16027> (In Russ.)

DC – дендритная клетка
IL – интерлейкин
PD – белок программируемой клеточной смерти
PD-L – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти

TGF – трансформирующий фактор роста
TIL – инфильтрирующие опухоль лимфоциты
TNF – фактор некроза опухоли
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Меланома остается наиболее легко диагностируемой опухолевой патологией. В настоящее время её количество составляет менее 2 % от общего числа опухолевых процессов [1]. Вместе с тем непрогнозируемые случаи рецидивирования и метастазирования, связанные с развитием резистентности к терапии, определяют высокий уровень смертности [1, 2]. Рост заболеваемости меланомой составляет около 5 % в год [1, 3] с прогнозом прироста в течение ближайших 10 лет на 25 % [4].

Новые возможности в диагностике и расшифровке механизмов опухолевой трансформации позволили существенно продвинуться в понимании механизмов резистентности меланомы ко многим видам традиционной химиотерапии и к биологическим препаратам [5, 6]. Определена важная роль нарушений механизмов антибластомной резистентности в патогенезе заболевания. Структурные, функциональные и метаболические особенности опухолевых клеток меланомы обеспечивают их значительную жизнеспособность, метастатическую активность, устойчивость к противоопухолевому лечению, способность подавлять иммунные механизмы защиты организма и экранироваться от них [2, 7].

Изучение механизмов противоопухолевой активности позволило заложить фундаментальную основу для целенаправленных методов иммунотерапии [6, 8]. Более 20 лет назад для лечения меланомы были предложены препараты интерферона-альфа, интерферона-бета, интерлейкина-2 (IL-2) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также таргетные иммунные препараты – моноклональные антитела [8, 9] и вакциноterapia с использованием DC [10–12], обеспечивающие активацию иммунных механизмов.

Патогенетическую основу терапии составили сведения об энергетике иммунной защиты, связанной с экспрессией опухолевыми клетками биологических факторов, преобразующих функцию антигенпрезентирующих дендритных клеток в индукцию толерантности к опухолевой ткани, что в итоге ведет к превращению DC в «глушители» противоопухолевых иммунных реакций [13, 14].

Клетки меланомы показали способность подавлять экспрессию HLA классов I и II на лимфоцитах, утрачивать ассоциированные с меланомой антигены и таким образом избегать опухолеспецифического Т-клеточного ответа [2, 7, 15]. Экспрессия опухолевыми клетками молекул, программируемых лигандов смерти (PD-L) B7-H1 и трансмембранного белка типа II, принадлежащего к семейству факторов некроза опухолей, обеспечивает индукцию апоптоза Т-лимфоцитов [16]. Важно, что, за исключением клеток макрофагальной линии, нормальные ткани человека не экспрессируют B7-H1, но экспрессируют клетки карциномы легких, яичников и толстой

кишки, а также меланомы. Как оказалось, провоспалительный цитокин интерферон-гамма повышает уровень B7-H1 на поверхности опухолевых клеточных линий, что увеличивает апоптоз активированных опухоль-реактивных Т-клеток, способствует росту высокоиммуногенных опухолей B7-1(+) *in vivo*, а значит, снижает эффективность иммунотерапии рака на основе Т-клеток [17, 18]. В итоге были предложены анти-PD-1/PD-L1-агенты в качестве новых противоопухолевых терапевтических средств, которые показали индукцию длительной регрессии опухоли при многочисленных злокачественных новообразованиях, включая меланому [19, 20].

Стратегия, нацеленная на иммунные контрольные точки, оказалась полезной и на других направлениях изучения процессов опухолевой трансформации. Установлено, что цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) регулирует пролиферацию Т-клеток на ранних стадиях иммунного ответа, главным образом в лимфатических узлах, тогда как PD-1 подавляет Т-клетки в иммунном ответе позже, главным образом в периферических тканях [20]. При меланоме оказался высок уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), усиливающего пролиферацию эндотелиальных клеток за счет активации антиапоптотических генов bcl-2 и матричной металлопротеиназы-3. Эти особенности опосредуют активацию неоангиогенеза в опухолевой ткани, улучшение ее васкуляризации и повышение риска развития метастазирования опухоли, а делеция гена VEGF уменьшает пролиферацию, миграцию и инвазию клеток меланомы, включая метастазы в лимфоузлах [19, 21].

Экспериментальные исследования при прогрессировании меланомы привлекли внимание в качестве возможной терапевтической мишени к трансформирующему фактору роста-β – многофункциональному цитокину, участвующему в регуляции многих клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку и выживание. Меланома с прогрессированием заболевания продуцирует все большее количество TGF-β, подавляя иммунные реакции и обеспечивая оптимальное микроокружение для роста опухоли [22, 23]. Кроме того, TGF-β оказывает стимулирующее действие на опухоль посредством регуляции подвижности и инвазивности опухолевых клеток, модулирует строму опухоли и внеклеточный матрикс, поддерживает ангиогенез и ингибирует иммунный надзор [24, 25].

Клетки метастатической меланомы являются источником большого количества цитокинов, включая IL-10, который подавляет экспрессию молекул CD1a на DC, препятствуя способности DC к презентации антигена [7, 26], однако роль этого цитокина в развитии опухолевой трансформации ставится под сомнение [27].

Развитие меланомы сопровождается активацией процессов гликолиза, окислительного фосфо-

рирования и липидного обмена, повышением образования молочной кислоты в опухолевой ткани и поступлением ее в системный кровоток. Липидный метаболизм и метаболический ацидоз повышают иммуногенность меланомы, способствуют модуляции фенотипа DC и их пролиферации, подавлению цитотоксической активности Т-лимфоцитов, изменению цитокинового статуса [26, 28].

Эффективная иммунная эрадикация опухолевых клеток зависит от сложного взаимодействия между клетками меланомы и различными представителями иммунной системы. От внимания не ушли иммунокомпетентные клетки, инфильтрирующие опухоль (TIL), состоящие в основном из эффекторных Т-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK), DC и макрофагов [29]. Распределение, плотность и состояние активации клеток, которые составляют TIL, оказались переменными и определяли темпы развития заболевания, метастазирование и клинический исход. Попытки характеризовать фенотип и функции TIL при меланоме лежали в основе персонализации иммунотерапии опухолей и дальнейшего изучения взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы [8]. Однако ограничением для клеточной терапии с использованием аутологичных опухолеинфильтрирующих лимфоцитов стала токсичность из-за потребности в постинфузионном использовании IL-2 [30].

Концепция терапии опухолей новыми иммуномодулирующими средствами, нацеленными на иммунные контрольные точки, за 7 лет превратила меланому на поздней стадии в излечимое более чем у 50 % пациентов заболевание, а разработка комбинации ингибиторов BRAF/MEK в лечении BRAF-мутантных меланом обеспечила новую платформу для дальнейшего поиска эффективных и безопасных методов лечения меланом [31, 32]. Важным компонентом нового подхода к иммунотерапии рака и меланомы стало комбинирование различных видов терапии [33, 34]. Методы, не включающие в себя использование дендритных клеток, активированных по контрольным точкам, показали существенный прирост общей выживаемости пациентов с меланомой, но с ухудшением качества жизни из-за неблагоприятных последствий терапии [34, 35]. Последнее обстоятельство привлекло внимание к более безопасному использованию в клинике дендритных клеток [20, 36], в том числе для изготовления аутологичных дендритно-клеточных вакцин, применяемых в лечении метастатической меланомы для активизации иммунного ответа, степень которой достоверно коррелирует с лучшим прогнозом выживаемости пациентов [37, 38].

Иммуногистологическое исследование поражения кожи при меланоме показало, что незрелые DC, распределенные в скоплениях клеток меланомы, а также в окружающей строме [39], характеризуются низкой поверхностной экспрессией молекул CD80/CD86 и MHC класса II, отсутствием продукции цитокинов, неспособностью активировать Т-клетки даже после захвата антигена [40, 41]. Интрамуральная и перитуморальная плотность распределения таких DC в ткани и их функциональная активность коррелируют с клинической стадией меланомы и выживаемостью пациентов [11, 42].

Процесс созревания DC инициируется антигенными стимулами, основными из которых являются IL-4, TNF- α , а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [40, 43]. Полузрелые

DC обладают способностью интенсивно продуцировать IL-10 [44]. При попадании в межклеточную среду активаторов DC последние подвергаются процессу созревания и выполняют антигенпрезентирующую функцию, модулируя активность компонентов врожденного и адаптивного иммунитета [43].

DC эффективно захватывают и перерабатывают антигены, детерминантные группировки которых после комплексования с белками главного комплекса гистосовместимости I и II классов могут распознаваться Т-клеточными рецепторами CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитов. Зрелые DC отличаются от двух предыдущих подтипов повышенной экспрессией молекул CD40, CD80, CD86 и MHC класса II, интенсивным образованием IL-12 и TNF- α и прекращением выработки IL-10 [15, 26, 43].

Поскольку DC как мощные антиген-презентирующие клетки играют ключевую роль в формировании специфического Т-клеточного иммунного ответа, их модификация по контрольным точкам до сих пор не исчерпала клинического потенциала [33, 36, 41].

Дендритные клетки могут регулировать Т-клеточный ответ посредством продукции цитокинов IL-12 для Th1, IL-4 для Th2 или IL-17 для индукции ответа Th17 [26, 42, 43]. Показан высокий противоопухолевый эффект интратуморального введения дендритных клеток, сверхэкспрессирующих интерлейкин-12 [45] либо активированных актинами [46]. DC, активированные лизатом опухолевых клеток, подвергшихся иммуногенной гибели при ультрафиолетовом облучении, усиливали инфильтрацию опухоли CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетками и останавливали прогрессирование привитых моделей рака, меланомы, рефрактерных к лечению анти PD-1 [47].

Схожее увеличение полифункциональных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, способных продуцировать два или более цитокинов одновременно, а также признаки пролиферации NK Т-клеток и/или секреции цитокинов, ассоциированных с NK Т-клетками, но уже в клинической практике, выявлено при внутривенном введении пациентам с меланомой аутологичных моноцитарных DC, нагруженных агонистом NK Т-клеток α -GalCer и пептидами, полученными из антигена рака яичек NY-ESO-1 [48], или антигеном ABCB5 – подсемейством АТФ-связывающих транспортеров, интегральных мембранных белков [49].

Немаловажно, что активированные DC мигрируют из мест начальной локализации в регионарные лимфатические узлы и селезенку, что обеспечивает их противорецидивное действие [15, 50, 51].

Активно обсуждается иммунологическая наноплатформа, использующая наночастицы золота, серебра и нанокompозиты для введения опухолевых антигенов в дендритные клетки и получения тем самым индивидуальных вакцин [52, 53]. Экспериментальные исследования продемонстрировали эффективное ингибирование или даже эрадикацию первичной опухоли, метастазирование, а также рецидив опухоли со значительным улучшением общей выживаемости мышей предложенной платформой [54, 55].

Надежда и главная задача на будущее – понимание иммунобиологии опухолей с первичной или приобретенной резистентностью к Анти-PD-1 или Анти-PD-1/анти-CTLA-4, ингибиторам BRAF/MEK и разработка эффективных методов иммунотерапии, адаптированных к отдельным подгруппам пациентов, не достигающих долгосрочного клинического эффекта [56]. Дополнительные цели включают оптимальную интеграцию иммунной с неиммунной терапией, разработку и валидизацию прогностических биомарке-

ров в условиях метастазирования, улучшение прогностических биомаркеров для адъювантной установки, понимание механизмов и снижение токсичности, а также оптимизацию продолжительности терапии. Как показывают первые наблюдения, итогом такой тактики могут стать методы, включающие в себя использование дендритных клеток, активированных по контрольным точкам, в том числе благодаря использованию секвенирования опухолевых клеток [57, 58], что обеспечит повышение эффективности при уменьшении числа нежелательных явлений терапии, а также возможность персонализации лечения пациента [59–61].

Литература/References

- World Health Organization. Skin cancers. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2019, March. <http://globocan.iarc.fr/>
- Rastrelli M., Tropea S., Rossi C. R., Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005-1011.
- Whiteman D. C., Green A. C., Olsen C. M. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(6):1161-1171. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.035>
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Winder M., Virós A. Mechanisms of Drug Resistance in Melanoma. *Hand. Exper. Pharmacol.* 2018;249:91-108. https://doi.org/10.1007/164_2017_17
- Kozar I., Margue C., Rothengatter S., Haan C., Kreis S. Many ways to resistance: How melanoma cells evade targeted therapies. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2019;1871(2):313-322. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.02.002>
- Lugovic-Mihic L., Cestic D., Vukovic P., Novak Bilić G., Šitum M., Špoljar S. Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis. *Acta Dermatovenol. Croatica*. 2019;27(3):163-168.
- Shah D. J., Dronca R. S. Latest Advances in Chemotherapeutic, Targeted, and Immune Approaches in the Treatment of Metastatic Melanoma. *Mayo Clinic Proc.* 2014;89(4):504-519. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.02.002>
- Bhandaru M., Rotte A. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Melanoma: Present and Future Strategies. *Methods Molec. Biol.* 2019;1904:83-108. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8958-4_4
- Gross S., Erdmann M., Haendle I., Voland S., Berger T. [et al.]. Twelve-year survival and immune correlates in dendritic cell-vaccinated melanoma patients. *JCI Insight*. 2017;2(8):e91438. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.91438>
- Yi H. D., Appel S. Current status and future perspectives of dendritic cell-based cancer immunotherapy. *Scand. J. Immun.* 2013;78:167-171. <https://doi.org/10.1111/sji.12060>
- Sabado R. L., Balan S., Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res.* 2017;27:74-95. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.157>
- Enk A. H., Jonuleit H., Saloga J., Knop J. Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int. J. Cancer*. 1997;73(3):309-316. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19971104\)73:3<309::aid-ijc1>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19971104)73:3<309::aid-ijc1>3.0.co;2-3)
- Love-Schimenti C. D., Kripke M. L. Inhibitory effect of a dendritic epidermal T cell line on K1735 melanoma cells in vivo and in vitro. *J. Leuk. Biol.* 1994;55(3):379-384. <https://doi.org/10.1002/jlb.55.3.379>
- Mellman I. Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immun. Res.* 2013;1(3):145-149. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0102>
- Dong H., Strome S. E., Salomao D. R., Tamura H., Hirano F. [et al.]. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature Med.* 2002;8(8):793-800. <https://doi.org/10.1038/nm730>
- Patel S. P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molec. Cancer Ther.* 2015;14(4):847-856. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0983>
- Kythreotou A., Siddique A., Mauri F. A., Bower M., Pinauto D. J. PD-L1. *J. Clin. Path.* 2018;71(3):189-194. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204853>
- Alessi C., Scapulatempo Neto C., Viana C. R., Vazquez V. L. PD-1/PD-L1 and VEGF-A/VEGF-C expression in lymph node microenvironment and association with melanoma metastasis and survival. *Melanoma Res.* 2017;27(6):565-572. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000396>
- Buchbinder E. I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American J. Clin. Oncol.* 2016;39(1):98-106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
- Xu X., Zong Y., Gao Y., Sun X., Zhao H. [et al.]. VEGF Induce Vasculogenic Mimicry of Choroidal Melanoma through the PI3k Signal Pathway. *BioMed Res. Int.* 2019;2019:3909102. <https://doi.org/10.1155/2019/3909102>
- Prud'homme G. J. Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab. Invest.* 2007;87(11):1077-1091. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700669>
- Busse A., Keilholz U. Role of TGF- β in melanoma. *Curr. Pharmac. Biotech.* 2011;12(12):2165-2175. <https://doi.org/10.2174/138920111798808437>
- Golan T., Parikh R., Jacob E., Vaknine H., Zemser-Werner V. [et al.]. Adipocytes sensitize melanoma cells to environmental TGF- β cues by repressing the expression of miR-211. *Sci. Sign.* 2019;12(591):eaav6847. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav6847>
- Feng H., Jia X. M., Gao N. N., Tang H., Huang W., Ning N. Overexpressed VEPH1 inhibits epithelial-mesenchymal transition, invasion, and migration of human cutaneous melanoma cells through inactivating the TGF- β signaling pathway. *Cell Cycle*. 2019;18(21):2860-2875. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1638191>
- Gardner A., Ruffell B. Dendritic Cells and Cancer Immunity. *Trends Immunol.* 2016;37(12):855-865. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.09.006>
- Wiguna A. P., Walden P. Role of IL-10 and TGF- β in melanoma. *Exp. Dermatol.* 2015;24(3):209-214. <https://doi.org/10.1111/exd.12629>
- Harel M., Ortenberg R., Varanasi S. K., Mangalhar K. C., Mardamshina M. [et al.]. Proteomics of Melanoma Response to Immunotherapy Reveals Mitochondrial Dependence. *Cell*. 2019;179(1):236-250.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.012>
- Lee N., Zakka L. R., Mihm M. C. Jr., Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. 2016;48(2):177-187. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2015.12.006>
- Nguyen L. T., Saibil S. D., Sotov V., Le M. X., Khoja L. [et al.]. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol. Immunother.* 2019;68(5):773-785. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02307-x>
- Li S., Song Y., Quach C., Guo H., Jang G. B. [et al.]. Transcriptional regulation of autophagy-lysosomal function in BRAF-driven melanoma progression and chemoresistance. *Nat. Com.* 2019;10(1):1693. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09634-8>
- Geskin L. J., Damiano J. J., Patrone C. C., Butterfield L. H., Kirkwood J. M., Falo L. D. Three antigen-loading methods

- in dendritic cell vaccines for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2018;28(3):211-221. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000441>
33. Dillman R. O., Selvan S. R., Schiltz P. M. Patient-specific dendritic-cell vaccines for metastatic melanoma. *New Eng. J. Med.* 2006;355(11):1179-1181. <https://doi.org/10.1056/NEJMc061667>
 34. Eggermont A. M. M., Crittenden M., Wargo J. Combination Immunotherapy Development in Melanoma. *American Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2018;38:197-207. https://doi.org/10.1200/EDBK_201131
 35. Livingstone A., Agarwal A., Stockler M. R., Menzies A. M., Howard K., Morton R. L. Preferences for Immunotherapy in Melanoma: A Syst. Rev. *Ann. Surg. Oncol.* 2020;27(2):571-584. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07963-y>
 36. Rodríguez-Cerdeira C., Carnero Gregorio M., López-Barcenas A., Sánchez-Blanco E., Sánchez-Blanco B. [et al.]. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. *Med. Inflamm.* 2017;2017:3264217. <https://doi.org/10.1155/2017/3264217>
 37. de Rosa F., Ridolfi L., Fiammenghi L., Petrini M., Grana-to A. M. [et al.]. Dendritic cell vaccination for metastatic melanoma: a 14-year monoinstitutional experience. *Melanoma Res.* 2017;27(4):351-357. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000356>
 38. Dillman R. O., Cornforth A. N., Nistor G. I., McClay E. F., Amatruda T. T., Depriest C. Randomized phase II trial of autologous dendritic cell vaccines versus autologous tumor cell vaccines in metastatic melanoma: 5-year follow up and additional analyses. *J. Immunother. Cancer.* 2018;6(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0330-1>
 39. Nedelcu R. I., Ion D. A., Holeab C. A., Cioplea M. D., Brînzea A., Zurac S. A. Dendritic cells in melanoma – immunohistochemical study and research trends. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2015;56(3):997-1002.
 40. El Marsafy S., Bagot M., Bensussan A., Mauviel A. Dendritic cells in the skin – potential use for melanoma treatment. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22(1):30-41. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2008.00532.x>
 41. Santos P. M., Butterfield L. H. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines. *J. Immun.* 2018;200(2):443-449. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701024>
 42. Tucci M., Stucci L. S., Mannavola F., Passarelli A., D'Oronzo S. [et al.]. Defective levels of both circulating dendritic cells and T-regulatory cells correlate with risk of recurrence in cutaneous melanoma. *Clin. Translat. Oncol.* 2019;21(7):845-854. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1993-2>
 43. Mellman I. Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immun. Res.* 2013;1(3):145-149. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0102>
 44. Llopiz D., Ruiz M., Infante S., Villanueva L., Silva L. [et al.]. IL-10 expression defines an immunosuppressive dendritic cell population induced by antitumor therapeutic vaccination. *Oncotarget.* 2017;8:2659-2671. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13736>
 45. Yao W., Li Y., Zeng L., Zhang X., Zhou Z. [et al.]. Intratumoral injection of dendritic cells overexpressing interleukin-12 inhibits melanoma growth. *Oncol. Rep.* 2019;42(1):370-376. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7165>
 46. Cauwels A., Van Lint S., Paul F., Garcin G., De Koker S. [et al.]. Delivering Type I Interferon to Dendritic Cells Empowers Tumor Eradication and Immune Combination Treatments. *Cancer Res.* 2018;78(2):463-474. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1980>
 47. Wculek S. K., Amores-Iniesta J., Conde-Garrosa R., Khouili S. C., Melero I., Sancho D. Effective cancer immunotherapy by natural mouse conventional type-1 dendritic cells bearing dead tumor antigen. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7(1):100. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0565-5>
 48. Gasser O., Sharples K. J., Barrow C., Williams G. M., Bauer E. [et al.]. A phase I vaccination study with dendritic cells loaded with NY-ESO-1 and α -galactosylceramide: induction of polyfunctional T cells in high-risk melanoma patients. *Cancer Immun. Immunother.* 2018;67(2):285-298. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-2085-9>
 49. Borchers S., Maßlo C., Müller C. A., Tahedi A., Volkind J. [et al.]. Detection of ABCB5 tumour antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma patients and implications for immunotherapy. *Clin. Exp. Immun.* 2018;191(1):74-83. <https://doi.org/10.1111/cei.13053>
 50. Seyfzadeh N., Mithuswamy R., Mitchell D. A., Nierkens S., Seyfzadeh N. Migration of dendritic cells to the lymph nodes and its enhancement to drive anti-tumor responses. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016;107:100-110. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.09.002>
 51. Santana-Magal N., Farhat-Younis L., Gutwillig A., Gleiberman A., Rasoulouniriana D. [et al.]. Melanoma-Secreted Lysosomes Trigger Monocyte-Derived Dendritic Cell Apoptosis and Limit Cancer Immunotherapy. *Cancer Res.* 2020;80(10):1942-1956. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2944>
 52. Zhang Y., Guo C., Liu L., Xu J., Jiang H. [et al.]. ZnO-based multifunctional nanocomposites to inhibit progression and metastasis of melanoma by eliciting antitumor immunity via immunogenic cell death. *Theranostics.* 2020;10(24):11197-11214. <https://doi.org/10.7150/tno.44920>
 53. Meka R. R., Mukherjee S., Patra C. R., Chaudhuri A. Shikimoyl-ligand decorated gold nanoparticles for use in ex vivo engineered dendritic cell based DNA vaccination. *Nanoscale.* 2019;11(16):7931-7943. <https://doi.org/10.1039/c8nr10293g>
 54. Zhang D., Wu T., Qin X., Qiao Q., Shang L. [et al.]. Intracellularly Generated Immunological Gold Nanoparticles for Combinatorial Photothermal Therapy and Immunotherapy against Tumor. *Nano Lett.* 2019;19(9):6635-6646. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b02903>
 55. Gulla S. K., Rao B. R., Moku G., Jinka S., Nimmu N. V. [et al.]. In vivo targeting of DNA vaccines to dendritic cells using functionalized gold nanoparticles. *Biomater. Sci.* 2019;7(3):773-788. <https://doi.org/10.1039/c8bm01272e>
 56. Weiss S. A., Wolchok J. D., Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clin. Cancer Res.* 2019;25(17):5191-5201. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1550>
 57. Jones B. Sequencing for tailored melanoma immunotherapy. *Nature Rev. Genet.* 2015;16(5):259. <https://doi.org/10.1038/nrg3945>
 58. Carreno B. M., Magrini V., Becker-Hapak M., Kaabinejadian S., Hundal J. [et al.]. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science.* 2015;348(6236):803-808. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3828>
 59. Karbach J., Gnjatich S., Biskamp M., Atmaca A., Weidmann E. [et al.]. Long-term complete remission following radiosurgery and immunotherapy in a melanoma patient with brain metastasis: immunologic correlates. *Cancer Immun. Res.* 2014;2(5):404-409. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0200>
 60. Vreeland T. J., Clifton G. T., Herbert G. S., Hale D. F., Jackson D. O. [et al.]. Gaining ground on a cure through synergy: combining checkpoint inhibitors with cancer vaccines. *Exp. Rev. Clin. Immun.* 2016;12(12):1347-1357. <https://doi.org/10.1080/17446666.2016.1202114>
 61. da Silveira Nogueira Lima J. P., Georgieva M., Haaland B., de Lima Lopes G. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med.* 2017;6(6):1143-1153. <https://doi.org/10.1002/cam4.1001>

Сведения об авторах:

Афанасьева Галина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии; тел.: 88452669768; e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Каретникова Алёна Юрьевна, студентка; тел.: 88452669768; e-mail: alyona.karetnikova@mail.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии; тел.: 88652352524; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>