

Н.Н. Храновская¹, Ю.А. Гриневич¹, Г.П. Потебня², Л.И. Воробьева¹, В.С. Свинцицкий¹,
Н.П. Цип¹, О.В. Скачкова¹, В.В. Ситько¹, Г.С. Лисовенко², О.А. Танасиенко², Н.Н. Свергун¹,
В.А. Мельник¹, А.И. Горбач¹, В.В. Никулина¹

ВЛИЯНИЕ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНОЙ АУТОВАКЦИНЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА

¹Национальный институт рака МЗ Украины;

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины,
Киев, Украина

В ходе I/II фазы клинического исследования у больных раком яичника (РЯ) апробированы два вида противоопухолевых аутовакцин на основе дендритных клеток (ДК) и проведен сравнительный анализ эффективности их влияния на результаты основного лечения. Показана более высокая эффективность противоопухолевой вакцины на основе ДК, «нагруженных» лизатом аутологичных опухолевых клеток, полученным путем их обработки цитотоксическими лектинами *B. subtilis*, по сравнению со стандартной ДК-аутовакциной. Наличие антигенспецифического иммунного ответа отмечено после проведения не менее четырех вакцинаций. Полученные результаты открывают перспективы применения данного метода для повышения эффективности базисного лечения у больных РЯ и создают предпосылки для индивидуальной оптимизации режимов проведения ДК-вакцинотерапии.

Ключевые слова: рак яичника, вакцинотерапия, дендритные клетки, цитотоксические лектины *B. subtilis*.

Использование противоопухолевых аутовакцин занимает одно из ведущих мест в структуре иммунотерапевтических методов лечения больных злокачественными новообразованиями. Этот методический подход направлен на активацию специфического противоопухолевого иммунитета с целью профилактики рецидивов и метастазов злокачественного новообразования после основного лечения [1-3, 8, 14, 20].

Применение противоопухолевых вакцин на основе цельных опухолевых клеток или отдельных участков опухолеассоциированных антигенов (ОАА) не всегда сопровождается достаточной эффективностью, поскольку иммунная система опухоленосителя по ряду причин не выполняет свои функции. Это зачастую обусловлено низкой иммуногенностью ОАА, а также потерей или изменением экспрессии антигенов МНС I класса на опухолевых клетках. При создании противоопухолевых вакцин перспективным яв-

ляется объединение антигенного опухолевого материала с факторами, усиливающими специфический иммунный ответ. Включение в состав противоопухолевых вакцин антигенпредставляющих дендритных клеток (ДК), используемых в качестве естественных адъювантов, способствует усилению иммунного ответа на антигены опухоли, опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами [1, 2, 10, 12, 15, 18]. Уникальность функции ДК определяется их способностью к интернализации, процессингу и презентации антигенов наивным Т-лимфоцитам, то есть клеткам, ранее не подвергавшимся взаимодействию с данным антигеном. Другие антигенпредставляющие клетки, или АПК (такие, как макрофаги или В-лимфоциты) этой способностью не обладают.

С целью повышения иммуногенности противоопухолевых вакцинных препаратов в качестве адъювантов также используют лиганды toll-like рецепторов, которые чаще всего представляют собой компоненты бактериальных клеток, так называемые патогенассоциированные микробные структуры (pathogen-associated molecular patterns [17, 19].

Ранее для создания противоопухолевой аутовакцины (ПАВ) на основе аутологичных опухолевых клеток был использован оригинальный подход, основанный на включении в качестве адъюванта экзогенных цитотоксических лектинов (ЦЛ) непатогенных сапрофитных бактерий *Bacillus subtilis* В-7025 [4, 6]. Это обеспечивало значительное повышение иммунобиологической активности вакцины. В ходе настоящего клинического исследования I/II фазы у больных раком яичника (РЯ) апробированы два вида противоопухолевых аутовакцин на основе ДК и проведен сравнительный анализ эффективности их влияния на результаты основного лечения:

1. ДК, «нагруженные» ЛОК, полученным стандартным способом [9];
2. ДК, «нагруженных» вакциной на основе аутологичных опухолевых клеток и ЦЛ бактерий *Bacillus subtilis* В-7025 (ПАВ).

При этом учитывали, что такие вакцины могут иметь ряд преимуществ: идентичность по гаплотипу МНС реципиента, возможность обеспечения вакцинации с помощью уникального набора ОАА, возможность преодоления проблем, связанных с низкой иммуногенностью ОАА и их доставкой во вторичные лимфоидные органы к иммунокомпетентным клеткам, формирующим специфический иммунный ответ.

Материал и методика

В исследование включена 81 пациентка с гистологически верифицированным диагнозом рак яичника (РЯ). Основная и контрольная группы больных были близки по возрасту, гистологической структуре опухоли, стадии заболевания (III–IV), типу оперативных вмешательств. Возраст больных основной группы составил в среднем $52,8 \pm 1,8$ года, контрольной — $53,3 \pm 1,9$ года. Распределение больных в зависимости от гистологической структуры опухолей показало, что во всех группах преобладали серозные карциномы: в основной группе — 78 %, в контрольной — 67,6%.

Лечение больных основной и контрольной групп предусматривало проведение циторедуктивной операции и 6 курсов адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу СР (цисплатин 100 мг/м^2 , циклофосфан 800 мг/м^2 внутривенно). Лишь у 24,4% больных основной и 20,0 % контрольной групп были проведены неоптимальные оперативные вмешательства.

Больным основной группы (41 человек) через 4 нед. после окончания основного лечения была проведена ДК-аутовакциноterapia. Курс вакциноtherapy составлял 4 инъекции с интервалом 21–30 суток. Больные получили 1–6 курсов вакциноtherapy, от 4 до 15 внутривенных инъекций аутовакцины. Интервалы между курсами составляли от 3 до 6 мес. В среднем, за одну инъекцию вводили $(4,62 \pm 0,48) \times 10^6$ ДК. Больные основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от применяемой конструкции ДК-аутовакцины. Больным 1-й подгруппы, которую составили 27 человек, были введены ДК, «нагруженные» стандартным фракционированным ЛОК, полученным согласно описанному ранее методу [9, 17]; 14 больным 2-й подгруппы — ДК, «нагруженные» ПАВ. Для получения ПАВ опухолевые клетки инкубировали при температуре 37°C с ЦЛ в концентрации $0,06\text{--}0,5 \text{ мг/мл}$ на $(0,9\text{--}1,1) \times 10^7$ опухолевых клеток в течение 1–2 час. [4, 6].

ДК генерировали из моноцитов периферической крови больных путем их инкубации в среде RPMI 1640 в течение 8 сут. в присутствии ГМ-КСФ (или Г-КСФ), ИЛ-4, ИФН- α и ЛПС при температуре 37°C в атмосфере 5 % CO_2 . На 6-е сут. инкубации к незрелым ДК добавляли ЛОК либо ПАВ. До «нагрузки» ДК лизат проверяли на стерильность и отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток.

Контроль качества ДК включал оценку их фенотипических характеристик. Уровень одновременной экспрессии CD86 и HLA-DR-антигенов на ДК составлял не менее 65%, CD83 — не менее 50%. Количество жизнеспособных клеток составляло не менее 95%, примесь лимфоцитов — не более 20%.

В процессе иммуноtherapy через 1 мес. после каждого введения вакцины осуществляли мониторинг состояния клеточного иммунитета. Для оценки развития антигенспецифического клеточного иммунного ответа изучали способность Т-лимфоцитов периферической крови больных секретировать ИЛ-2, ИЛ-4 или ИФН- γ в присутствии ЛОК либо ПАВ.

Для определения секреторной активности Т-лимфоцитов использовали метод двухпараметровой проточной цитометрии, с помощью которого одновременно определяли цитокиновый профиль и субпопуляционный состав лимфоцитов. После 7 сут. инкубации лимфоцитов в присутствии 5 мкл лизата добавляли форболмиристатацетат (ФМА) в концентрации 20 мкг/мл и 3 мкг/мл иономицина, инкубировали еще в течение 5 час. при 37°C и 5% CO_2 , фиксировали 4% параформальдегидом и пермеабелизировали мембрану с помощью 0,1 % раствора сапонина. Далее клетки метили с помощью моноклональных антител к поверхностному антигену CD3 и внутриклеточным ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФН- γ . Результаты выражали в виде разницы количества CD3⁺-лимфоцитов, секретирующих ИЛ-2, ИЛ-4 или ИФН- γ , инкубированных в присутствии лизата (опыт), и количества цитокин-секретирующих CD3⁺-лимфоцитов, инкубированных только в присутствии питательной среды (контроль, фоновая секреция). Результат выражали в процентах. Данный подход позволяет исключить неспецифическую фоновую активацию лимфоцитов, не связанную со стимуляцией клеток лизатом. Все проточнocyтoметрические исследования выполнены на приборе FACSCalibur ("Becton Dickinson", США) с использованием программы CellQuest-PRO для компьютеров Макинтош.

Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием программ Excel и STATISTICA 6.0. Выживаемость больных анализировали по методу Kaplan-Meier, достоверность отличий определяли по F-критерию Кокса. Статистически достоверной считали разницу между показателями при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинические испытания противоопухолевых вакцин проводятся преимущественно с включением больных с IV стадией заболевания и зачастую при отсутствии успеха от стандартной therapy. Между тем, использование специфической иммуноtherapy у больных с распространенным процессом представляется оптимальным лишь после уменьшения опухолевой массы хирургическим путем либо с помощью лучевой или химиотерапии, а также при сохранении достаточной иммунокомпетентности организма — опухоленосителя [1, 3]. Согласно разработанной нами схеме, иммуноtherapy ДК-аутовакциной больным РЯ проводили в адьювантном режиме для лечения резидуальной болезни и предупреждения развития рецидивов и метастазов после окончания основного лечения. Схема применения ДК-аутовакцины представлена на рис. 1.

Как показали результаты наблюдения, введение аутовакцины, как правило, не сопровождалось развитием каких-либо существенных побочных или токсических реакций. Не отмечено существенного ухудшения самочувствия больных и развития побочных явлений в виде аллергических или аутоиммунных расстройств и регионарной лимфаденопатии. Из нежелательных эффектов имело место лишь развитие гипертермической реакции с ознобом через 1–6 час. после инъекции у 10 % больных, что устраняли с помощью жаропонижающих средств.

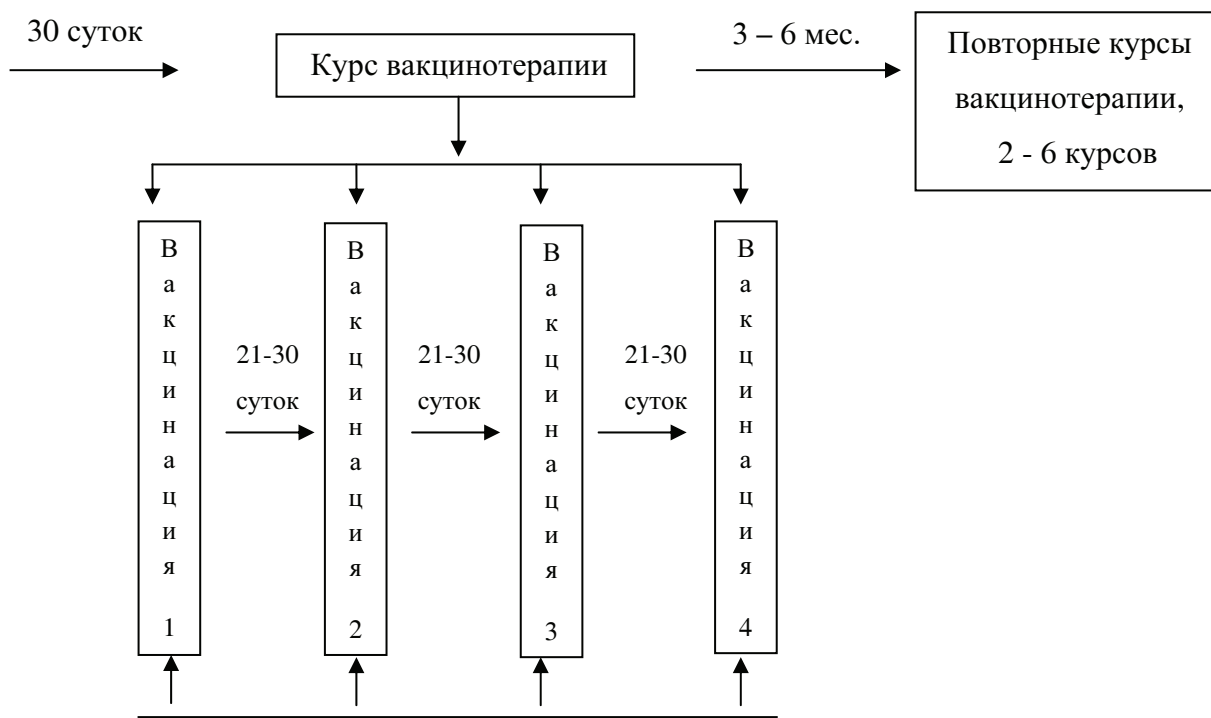


Рис. 1 Схема I/II фазы клинического исследования эффективности ДК-вакцинотерапии у больных РЯ III-IV ст.

Ниже представлены сведения о клинической результативности ДК-иммунотерапии на основе анализа выживаемости больных РЯ в течение 4-летнего периода после окончания лечения. На рис. 2 приведена кумулятивная опухолеспецифическая выживаемость больных. В течение 1 года были живы 91 % больных в 1-й вакцинированной подгруппе и 93% во 2-й подгруппе по сравнению с 78 % в группе контроля ($p=0,04$; $p=0,06$ для 1 и 2 подгрупп соответственно). Двухлетняя выживаемость составила 69 и 77 % в вакцинированных подгруппах 1 и 2 соответственно против 55 % в контроле ($p=0,11$; $p=0,01$). При наблюдении в течение трех лет выживаемость больных составила 51 % и 67 % в вакцинированных подгруппах против 44 % в контроле ($p=0,27$; $p=0,01$), 4-летняя — 47 % и 50 % против 39 % в контроле ($p=0,27$; $p=0,03$).

Анализ выживаемости больных с использованием метода Kaplan-Meier и F-критерия Кокса позволяет утверждать, что существенный клинический эффект достигается в результате применения лишь ДК, «нагруженных» ПАВ. При применении ДК, «нагруженных» стандартным ЛОК, в комплексном лечении больных РЯ показатели выживаемости больных улучшаются в меньшей степени. Более высокая терапевтическая эффективность ДК-аутовакцины, содержащей ЦЛ *B. subtilis* В-7025, может быть обусловлена несколькими факторами: повышением под их влиянием

иммуногенности опухолеассоциированных антигенов (ОАА) или усилением функциональной активности ДК [4, 6, 7].

Для повышения иммуногенности ОАА в вакцинных препаратах, наряду с трансфекцией опухолевых клеток генами, кодирующими продукцию иммуностимулирующих цитокинов, используется химическая модификация и модификация непатогенными вирусами и бактериями или микробными продуктами [1, 25, 26]. Клиническая онкология уже имеет достаточный опыт использования микробных факторов для стимуляции противоопухолевой резистентности организма больных. В терапии злокачественных новообразований микроорганизмы и продукты их синтеза применяются как самостоятельно, так и вместе с опухолевыми клетками. Наиболее широкое применение нашли препараты, выделенные из ростовой среды пиогенного стрептококка группы А (ОК-432), БЦЖ, коринебактерий, протидиозан, пирогенал и др. Также весьма перспективной для конструирования противоопухолевых вакцинных препаратов оказалась биохимически высокоактивная группа сапрофитных споровых бактерий [6, 7, 8]. Вещества, секретируемые этой группой бактерий, обладают противоопухолевой активностью, и в то же время являются малотоксичными, что особенно важно для терапии.

Наиболее широко в этом аспекте изучена культура *B. mesentericus* АБ-56, относящаяся

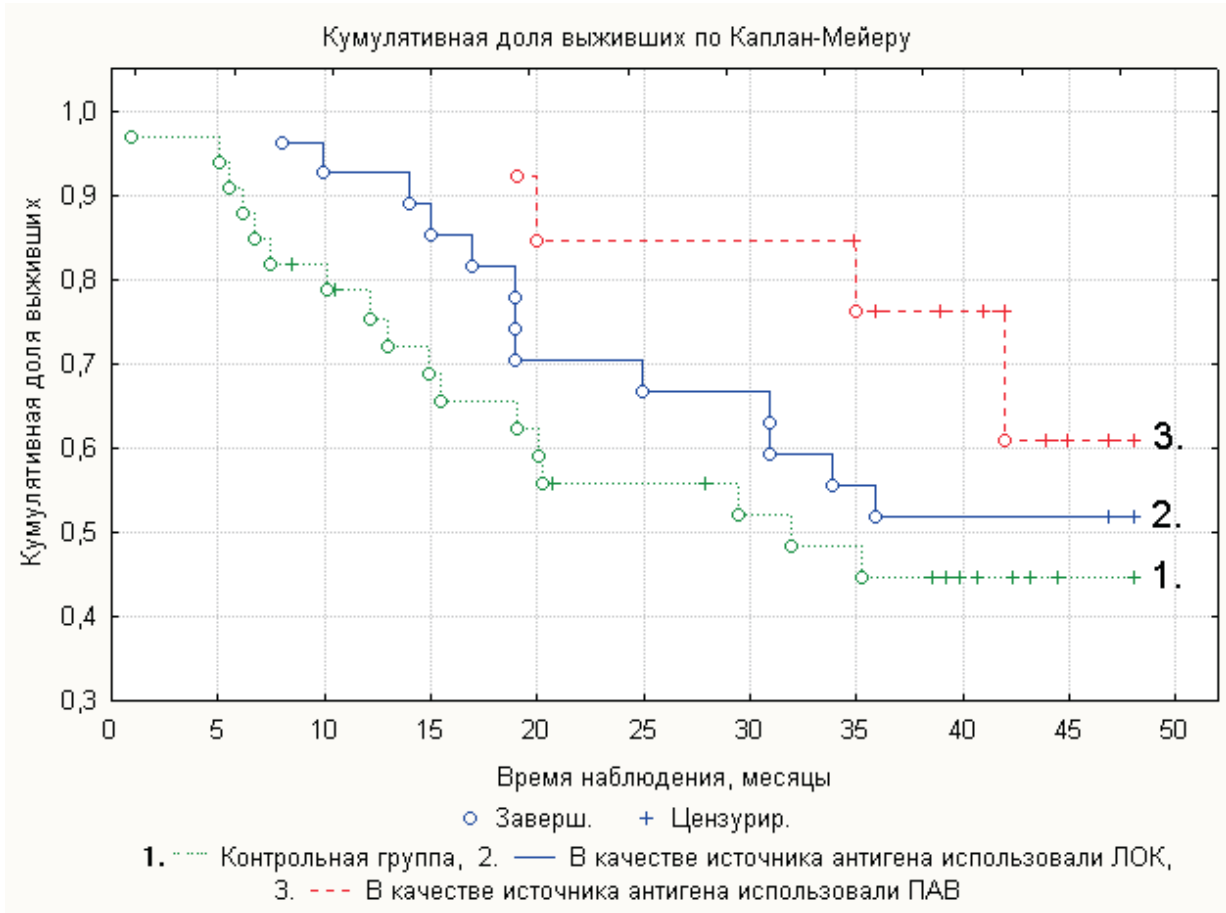


Рис. 2. Выживаемость больных РЯ, получавших вакцинотерапию на основе ДК

к группе *subtilis-mesentericus*, а также биохимически более активный штамм *B.subtilis* В-7025. *B.subtilis* секретируют лектины с цитостатической/цитолитической и иммуногенной активностью, которые способны вызывать агглютинацию и гибель опухолевых клеток.

Использование таких ЦЛ в технологии получения ПАВ приводит к модификации ассоциированных с опухолью антигенов, вследствие чего повышается их иммуногенность. Многочисленные исследования противоопухолевого действия ПАВ на основе ЦЛ при назначении в адьювантном режиме для профилактики развития рецидивов и метастазов, проведенные ранее, показали ее эффективность на различных моделях опухолевого роста, а также в клинических исследованиях у больных колоректальным раком, раком легкого, желудка, молочной железы, яичника [5, 8]. В качестве экспериментального обоснования настоящего клинического исследования были проведены исследования с использованием модели метастатической опухоли, в результате которых было показано, что «нагрузка» ДК ПАВ приводит к более выраженному противоопухо-

левому эффекту ДК-вакцины, чем «нагрузка» стандартным ЛОК.

Еще одним фактором, за счет которого может проявляться более высокая эффективность ДК, «нагруженных» ПАВ, можно рассматривать активирующее влияние ЦЛ на функциональное состояние ДК. Известно, что PAMP, к которым относятся ЛПС, липотейхоевые кислоты, белки, CpG-последовательности ДНК микроорганизмов и др., распознаются специальными рецепторами (pathogen recognition receptors - PRR), включая семейство сигнальных рецепторов (Toll-like receptors - TLR), широко представленных на АПК, в частности, на ДК. PAMP являются стимуляторами врожденного иммунитета и природными адьювантами при формировании адаптивного иммунитета. Исходя из этого, PAMP рассматриваются как потенциально целесообразные компоненты противоопухолевых вакцин на основе ДК [22, 23, 26].

В доклинических исследованиях с использованием ДК практически здоровых людей нами было показано, что экзогенные ЦЛ *B.subtilis* В-7025 способствуют усилению уровня экспрессии мРНК ИЛ-12 в ДК. ИЛ-12 является основ-

ным цитокином, детерминирующим развитие иммунного ответа по Th1 пути, а также повышает уровень экспрессии молекул CD86, HLA-DR, CD83, ассоциированных с созреванием ДК. Использование ЦЛ *B.subtilis* В-7025 в качестве дополнительного стимула созревания и активации ДК позволило нам получить ДК достаточной степени зрелости, пригодные для иммунотерапии больных РЯ. Такой подход представляется исключительно важным, поскольку эффективность иммунотерапии ДК зависит от фенотипических и функциональных свойств ДК и от свойств ОАА, выбранных для их «нагрузки» [16, 21].

Безусловно, оценка клинического эффекта противоопухолевой вакциноотерапии должна включать и результаты лабораторных исследований уровня специфического противоопухолевого иммунного ответа, который является базовым показателем ее эффективности [11, 13, 24]. В клинике применяются различные методы иммуномониторинга при использовании противоопухолевых вакцин, а поиск наиболее значимых продолжается [24]. Ряд методов основан на определении способности Т-лимфоцитов секретировать цитокины. Инкубация полученных от больного лимфоидных клеток с используемым для вакцинации опухолевым антигеном приводит к усилению секреции цитокинов только сенсибилизированными клетками. Этот метод позволяет оценить формирование специфичности иммунного ответа на проведенную иммунотерапию и установить его тип.

На этапах вакциноотерапии нами оценивалось число Т-лимфоцитов, активирующихся в ответ на стимуляцию ЛОК и ПАВ и секретирующих ряд цитокинов: ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-4. В качестве критерия иммунного ответа на вакциноотерапию использовали степень увеличения количества Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН- γ в ответ на стимуляцию ОАА хотя бы в одной из точек в процессе проведения иммунотерапии.

Характерно, что до начала вакциноотерапии Т-лимфоциты больных РЯ в ответ на стимуляцию ОАА в большинстве случаев отвечают повышением уровня секреции ИЛ-4, что свидетельствует о преимущественном развитии иммунного ответа по Th-2 типу. В результате терапии ДК-аутовакциной происходит активация ИФН- γ -продуцирующей функции Т-лимфоцитов больных, что зарегистрировано лишь после 4-го ее введения. Увеличение количества Т-лимфоцитов, секретирующих ИФН- γ после 1-го курса вакциноотерапии (четыре введения ДК-аутовакцины), имело место у 60 % больных. Одновременно, в эти же сроки наблюдается уменьшение секреции ИЛ-4, что свидетельствует о переключении иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 тип и мо-

жет расцениваться как показатель активации антигенспецифического клеточного иммунного ответа у больных как основы противоопухолевого иммунитета. Вместе с тем, усиления ИЛ-2 продуцирующей активности Т-лимфоцитов на этапах проведения вакциноотерапии не было зарегистрировано ни в одной точке. Следует отметить, что у 16 % больных формирование антигенспецифического иммунного ответа имело место позже—по завершении 2-3-го курсов вакциноотерапии, то есть после 8-12 введений ДК-аутовакцины.

В целом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что формирование устойчивого противоопухолевого иммунного ответа на ОАА требует нескольких месяцев, в силу чего клинический эффект от ДК-вакциноотерапии является отсроченным. Изменения же иммунологических параметров, сопряженных с иммунными реакциями, позволяют в целом верифицировать усиление антигенспецифического иммунного ответа на ДК-вакцинацию у больных распространенным РЯ.

Выводы

ДК-аутовакциноотерапия сопровождается определенным иммунологическим и клиническим эффектом у больных РЯ III-IV стадий, что открывает перспективы применения данного метода для повышения эффективности основного лечения у этой категории больных.

Включение ПАВ и ЦЛ *B. subtilis* В-7025 в технологию изготовления вакцины на основе ДК способствует усилению ее противоопухолевых свойств и повышению клинической эффективности.

Увеличение вклада ИФН- γ в ответ Т-лимфоцитов на стимуляцию ОАА *in vitro* может верифицировать эффект от проведенной иммунотерапии ДК-аутовакциной у отдельных больных РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю. Принципы и практика вакциноотерапии рака //Бюлл. СО РАМН.—2004.—Т.112, № 2. С. 59—63.
2. Гриневич Ю.А., Храновская Н.Н. Вакцины на основе антигенпрезентирующих дендритных клеток в иммунотерапии больных со злокачественными опухолями //Онкология.—2007.—Т. 9, № 4.—С.365—370.
3. Гриневич Ю.А. Современные подходы к иммунотерапии в онкологии. Гриневич Ю.Я. (ред.). Специфічна імунотерапія в онкології—К.: Здоров'я, 2008.- С. 13—20.
4. Патент на корисну модель № 57869 Україна. Спосіб одержання протипухлинної аутовакцини / Потебня Г. П., Лісовенко Г. С., Черемшенко Н. Л., Танасиенко О. А., Чехун В. Ф. № 2001064158; заявл. 15.06.2001; опубл. 16.07.2003.—Бюл. № 7.

5. Патент на корисну модель № 22840 Україна. Спосіб комплексного лікування хворих на рак яєчника /Потебня Г.П., Свінцицький В.С., Воробйова Л.І., Храновська Н.М. №200613847; заявл. 26.12.2006; опубл. 25.04.2007. — Бюл. № 5.
6. Потебня Г.П. Розробка та підвищення ефективності протипухлинних аутовакцин, виготовлених на основі продуктів синтезу *B.subtilis*: Дис... д-ра мед. наук. — Киев, 2003.
7. Потебня Г.П., Танасієнко О.А., Лісовенко Г.С., Савцова З.Д. Використання цитотоксичних лектинів бактеріального походження в імунотерапії експериментальних пухлин. Позур В.К. (ред.). Структура і біологічна активність бактеріальних біополімерів. — К.: Видавничо—поліграфічний центр «Київський університет», 2003. — С. 235-304.
8. Потебня Г.П., Лісовенко Г.С., Чехун В.Ф. Шляхи до впровадження протипухлинних вакцин серії ІЕПОР в клінічну практику онкологічних закладів України // Наука та інновації. — 2009. — Т 5, № 1. — С. 62-79.
9. Храновська Н.М., Гріневич Ю.Я. Метод одержання аутологічної протипухлинної вакцини на основі дендритних клітин. Методичні рекомендації. — К., 2006. — 8 с.
10. Храновская Н.Н., Гриневиц Ю.А. Антигенпредставляющие дендритные клетки миелоидного происхождения: фенотип, функции, противоопухолевая активность, использование в специфической иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями. Гриневиц Ю.Я. (ред.). Специфічна імунотерапія в онкології — К.: Здоров'я, 2008. — С.81-144
11. Copier J., Dalgleisha A.G., Brittenb C.M. et. al. Improving the efficacy of cancer immunotherapy //Europ. J. of Cancer. — 2009. — Vol.45. P. 1424 -1431.
12. Dendritic cells in cancer eds. M.R. Shurin and R.D. Salter— Springer.- 2009.- 396 p.
13. Hoos A., Eggermont A. M. M., Janetzki S. et. al. Improved Endpoints for Cancer Immunotherapy Trials // J Natl Cancer Inst. — 2010. — Vol. 102. — P. 1388-1397.
14. Itoh K., Yamada A., Mine T., Noguchi M. Recent advances in cancer vaccines: an overview // Jpn J Clin Oncol.- 2009. — Vol. 39, N2. — P. 73-80.
15. Lesterhuis W. J., de Vries I. J. M, Adema G. J., Punt C. J. A. Dendritic cell-based vaccines in cancer immunotherapy: an update on clinical and immunological results //Annals Oncol. — 2004. —Vol.15, Suppl. 4. — P. iv145-iv151.
16. Matera L. The choice of the antigen in the dendritic cell-based vaccine therapy for prostate cancer //Cancer Treatment Rev. — 2010. — Vol. 36, Issue 2. — P. 131 — 141.
17. O'Neill D. W., Adams S., Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer //Blood. — 2004. — Vol. 104, N. 8 — P.2235-2246.
18. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells //Nat. Rev. Cancer 2012.- Vol.12, N. 4. — P.265 — 267.
19. Raich-Regue D., Naranjo-Gomez M., Grau-Lopez L. et. al. Differential effects of monophosphoryl lipid A and cytokine cocktail as maturation stimuli of immunogenic and tolerogenic dendritic cells for immunotherapy. — Vaccine. — 2012. — Vol. 30. — P.378-387.
20. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // Nat. Med.. — 2004.- Vol.10, N 9. — P.909 — 915.
21. SkalovaK., Mollova K., Michalek J. et. al. Human myeloid dendritic cells for cancer therapy: Does maturation matter? // Vaccine. — 2010. — Vol. 28, Issue 32. — P. 5153 — 5160.
22. Skivka L.M., Shvets Yu.V., Khranovska N.M. et. al. Synergistic effect of microbe-associated molecules on human monocyte-derived dendritic cell maturation in vitro //Biopolymers and Cell. — 2012. — Vol.28, N 1. — P.50-55.
23. Tuyaerts S., Aerts J. L., Corthals J. et. al. Current approaches in dendritic cell generation and future implications for cancer immunotherapy //Cancer Immunol Immunother. — 2007. — Vol. 56. — P. 1513-1537.
24. Tuyaerts S. Dendritic cell therapy for oncology roundtable conference //J. Immune Based Therapies and Vaccines. — 2011. — Vol. 9. — P. 1.
25. vanVliet S.J., Garcia-Vallejo J.J., Kooyk Y. Dendritic cells and C-type lectin receptors: coupling innate to adaptive immune responses //Immunol. Cell Biol. — 2008. — Vol.86. — P.580-587.
26. Vergati M., Intrivici C., Huen N.-Y., Schlom J., Tsang K. Y. Strategies for Cancer Vaccine Development //J. Biomed. Biotechnol. — 2010. — Vol. 2010. — P. 1 — 13.

*N.N. Khranovskaya, Yu.A. Grinevich, G.P. Potebnya
L.I. Vorobiova, V.S. Svintsitskiy, N.P. Tsip,
O.V. Skachkova, V.V. Sitko, G.V. Lisovenko,
O.A. Tanasienko, N.N. Svergun, V.A. Melnik,
A.I. Gorbach, V.V. Nikulina*

**THE INFLUENCE OF DENDRITIC CELL
AUTOVACCINE ON THE BASIC TREATMENT
EFFECTIVENESS IN OVARIAN CANCER
PATIENTS**

National Cancer Institute of the MPH of Ukraine, Kiev, Ukraine;

R. E. Kavetsky Institute of experimental pathology, oncology and radiobiology of the NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine.

During I / II phase clinical trial in ovarian cancer (OC) patients two types of autologous anticancer vaccines based on dendritic cells have been tested, and a comparative analysis of their effectiveness have been performed. It was shown that the anticancer vaccines based on DC, "loaded" with autologous tumor cell lysate obtained by treatment of tumor cells by cytotoxic lectins *B. subtilis* had higher efficiency, compared with the standard DC—autovaccine. The presence of antigen-specific immune response observed after at least four vaccinations. Obtained results open the prospects to improve the basic treatment of OC patients by this method. The results of immunological examinations create preconditions for individual optimization of the DC-vaccine therapy.