

*Г.П. Потєбня  
Г.С. Лисовенко*

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

## БИОТЕРАПИЯ РАКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Резюме.** *Обобщены данные об основных методах биотерапии пациентов со злокачественными опухолями, их преимуществах и перспективах применения.*

**Ключевые слова:** *рак, биотерапия, противоопухолевые вакцины, моноклональные антитела, цитокины, генная терапия.*

В соответствии с современным определением (Rosenberg SA, 1997), биотерапия (Бт) включает в себя лечение пациентов с онкологическими заболеваниями путем активизации защитных систем организма или при помощи введения естественных полимерных молекул. Под определение средств Бт попадает широкий спектр разнообразных факторов, включающих наряду с противоопухолевыми вакцинами (ПВ) продукты современных биотехнологий с использованием моноклональных антител (МкАТ), цитокинов (Цк), клеточных факторов, а также средств, регулирующих активность генома, и другие молекулярные процессы жизнедеятельности клетки. Методы Бт вовлекают в противоопухолевую защиту иммунную систему, а также воздействуют на факторы и механизмы, контролирующие процессы ангиогенеза и апоптоза [1, 2].

Перспективы Бт — это не только создание современных препаратов, число которых и далее будет пополняться, но и формирование целостного взгляда на природу новообразований на основе понимания молекулярно-клеточных механизмов этой патологии на уровне целостного организма и, соответственно, целенаправленное конструирование индивидуализированных методов воздействия на них. Использование методов Бт возвращает нас к системному взгляду на болезнь, который определяет состояние антиканцерогенеза «как систему комплексного воздействия, направленного как на саму опухоль, так и на организм в целом» (Р.Е. Кавецкий). Возвращение к Бт в первую очередь связано с методами иммунотерапии, предоставляющей возможность включения в систему иммунологического распознавания и ответа отдельных соединений с прогнозируемым эффектом. В отличие от химиотерапии, оказывающей прямое цитотоксическое действие на опухолевую клетку, при Бт такое воздействие происходит опосредованно. Возможна биохимиотерапия, когда применение биопрепаратов и цитостатиков способствует достижению синергизма их действия [3, 4]. Современные биотерапевтические подходы к системному и регионарному лечению при онкологических заболеваниях также предполагают реализацию «адресной» доставки лекарств и биологиче-

ских молекул за счет привлечения наноразмерных носителей — полимерных и металлических наночастиц, липосом, микрокапсул, липопротеинов и различных наносборок [5, 6].

**Вакциноterapia.** Вакцины в онкологии — это биологические препараты для активной иммунопрофилактики и иммунотерапии при злокачественных новообразованиях, содержащие опухолевые антигены. На их введение система иммунитета отвечает каскадом реакций, которые в конечном итоге приводят к целенаправленному лизису опухолевых клеток. В настоящее время вакциноterapia (Вт) является признанным методом лечения многих видов злокачественных опухолей. ПВ способны индуцировать иммунный ответ как против первичной опухоли, так и против метастазов [7–9].

**Профилактические ПВ** предназначены для людей, принадлежащих к так называемым группам риска. Их действие направлено на индукцию специфического иммунного ответа, предупреждающего развитие опухолей, индуцированных онкогенными вирусами. К профилактическим можно отнести вакцины против вирусов гепатита В и С (гепатокарцинома) [10, 11] и против вирусов папилломы человека (рак шейки матки) [12, 13].

**Терапевтические ПВ** создаются на основе опухолевых клеток (ОК) или конструируются с использованием идентифицированных опухолеассоциированных антигенов (ОАА). Профилактическое применение вакцин этой группы невозможно из-за многочисленности различных видов опухолей и непредсказуемости их появления, потому такие ПВ используются для лечения больных с уже развившимися злокачественными новообразованиями [7, 9]. ПВ, предназначенные для клинического применения, должны быть безопасными, эффективными против широкого спектра опухолей одного гистологического типа, а также давать воспроизводимые результаты и сохранять стабильность свойств при длительном хранении [8, 14]. Важным фактором, определяющим эффективность ПВ, является размер опухоли, поэтому Вт целесообразно проводить для профилактики рецидивов и метастазов после максимального уменьшения опухолевой массы (хирургического ле-

чения) [7, 9]. Основную стратегию конструирования ПВ можно рассматривать как выявление мишеней иммунного ответа (ОАА), создание иммуногенных форм и условий для распознавания таких антигенов, а также индукцию пролиферации и повышение активности сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток [10, 14]. Поэтому наиболее ответственным этапом создания ПВ является выбор антигенов, обладающих способностью стимулировать эффективные противоопухолевые иммунные реакции.

Несмотря на существенный прогресс в области идентификации ОАА, их использование для конструирования ПВ сопряжено с некоторыми трудностями, главной из которых является то, что значительная часть ОАА выявляется на определенных стадиях дифференцировки нормальных клеток в антенатальном и постнатальном периодах, поэтому к большинству этих антигенов организм толерантен [8, 9]. Трудности также вызывают способы индукции специфической реакции иммунной системы на ОК, особенно с учетом вариабельности биологических свойств опухоли (наличие клонов с различным потенциалом роста и степенью дифференцировки), что часто сопровождается изменением экспрессии ОАА на каждом этапе развития опухолевого процесса [14, 15].

Достижения молекулярной биологии делают процесс создания ПВ комплексным и разнообразным, однако не существует универсальной технологии, которая давала бы возможность получать наиболее эффективные ПВ. Вместе с тем выработаны категории параметров, по которым каждая вакцина может быть достаточно точно охарактеризована и воспроизведена.

Первая категория характеризует используемый биоматериал как источник ОАА. Определяющими параметрами являются антигенная основа вакцины (цельные ОК, вирусный онколизат, нативные или рекомбинантные пептиды, ганглиозиды и так далее), валентность по антигенам (моновалентная/поливалентная) и антигенная гистосовместимость (аутологичная/аллогенная/ксеногенная) [7, 9, 14]. Вторая категория характеризует использование методов и технологий для усиления иммуногенности выбранного антигена. Она включает применение адъювантов, вирусных векторов, дендритных клеток (ДК), генных технологий [1, 14].

В настоящее время разработано огромное количество разнообразных ПВ, которые можно разделить на две основные группы [8, 14, 17]. Первую группу составляют вакцины из целых или лизированных аутологичных (клетки от больного, для которого готовится вакцина) или аллогенных (от разных пациентов или из нескольких клеточных линий) ОК: модифицированных физическими факторами (облучение, замораживание — оттаивание и др.) [17, 18]; модифицированных с помощью адъювантов различной природы — химических (денитрофенил, формалин) [19, 20], бактериальных (БЦЖ, продукты синтеза *Bacillus subtilis*) [1, 20, 21], вирус-

ных (вирусы коровьей оспы, болезни Ньюкасла) [22]; модифицированных генами (ИЛ-2, ФНО, интерферонов, ГМ-КСФ, костимулирующих молекул, TAG7) [23–26].

Присутствующий широкий спектр ОАА определяет возможность использования таких ПВ при соотвествующей опухоли без оценки экспрессии отдельных антигенных детерминант. Вакцины этой группы поливалентны и изначально более иммуногенны, о чем свидетельствуют случаи утраты активности вакцин по мере их очистки [7]. В последние годы интерес к «цельноклеточным» вакцинам снова возрос, так как благодаря методам генной инженерии в ОК можно ввести новые гены антигенов или гены Цк, повышающие их иммуногенность [17, 24].

Вторая группа ПВ базируется на генетически идентифицированных ОАА и включает: очищенные естественные или рекомбинантные ОАА [14, 27]; синтетические пептиды [28, 29]; ДНК [7, 23, 30]; рекомбинантные вирусы (аденовирусы, вирус оспы (*vaccinia*, *avirox*)) [30, 31] и бактерии (*BCG* и *Lysteria*) [9, 32]; белки теплового шока [33]; антиидиотипические вакцины (на основе идиотипических детерминант иммуноглобулинов) [34] и т.п. Каждый вариант вышеперечисленных ПВ может использоваться для смешивания, трансфекции или трансдукции антиген-презентирующих клеток или же применяться с разнообразными адъювантами или Цк [7, 9, 13].

Некоторые группы исследователей в качестве альтернативы цельноклеточным и моновалентным антигенным вакцинам применяют клеточные экстракты или получищенные протеины [29, 35]. Например, при меланоме используются секретированные белки или фрагменты клеточной мембраны (большие поливалентные иммуногены) [9, 17]. В качестве альтернативной вакцины также широко применяются шапероны, несущие наборы пептидов, включая опухоль-специфические белки, выделенные из аутологичных опухолей [7, 14, 33].

Особенно перспективными кандидатами для вакцинотерапии пациентов с распространенными формами злокачественных опухолей, в том числе и резистентными к стандартному лечению, являются активированные ДК, которые представляют лимфоцитам пептидные фрагменты ОАА в ассоциации с молекулами комплекса гистосовместимости (НЛА) [9, 36]. Преимуществом таких вакцин является возможность индукции ответа против всех антигенов, имеющихся в опухоли, без необходимости их идентификации. Для нагрузки ДК ОАА разработаны различные методы, включая нагрузку синтетическими пептидами, опухолевыми лизатами, опухолевой РНК [17, 36]. Эффективность дендритно-клеточных ПВ широко продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях [7, 9, 37, 38].

Одним из многообещающих направлений представляется разработка ПВ на основе дендритом, которые получают с помощью гибридной технологии при слиянии ОК и незрелых ДК. Они сохраня-

ют мощный антиген-презентирующий аппарат ДК и способны стимулировать цитотоксические лимфоциты с развитием полноценного противоопухолевого ответа [39]. Важно, что презентация антигена Т-лимфоцитам происходит в сочетании со всем широким спектром костимулирующих молекул, секретируемых ДК. Такая стратегия позволяет создавать ПВ на основе аутологических ДК и аллогенных ОК, охарактеризованных по антигенному составу, поэтому нет необходимости типировать больных и ОК по HLA. Результаты экспериментальных исследований позволили перейти к клиническому испытанию дендритных вакцин, получены результаты I–II фазы исследований [40, 41].

Завершая обзор различных стратегий конструирования ПВ, следует отметить возросший интерес к созданию ксеногенных вакцин, которые содержат антигены организмов другого вида и поэтому в большей степени позволяют преодолевать иммунологическую толерантность к ОАА [42, 43]. Большинство ОАА или белков-участников канцерогенеза (факторы роста, ангиогенеза) представлено эволюционно консервативными молекулами, следствием чего является высокая степень гомологии между этими белками у человека и животных, однако именно эти незначительные межвидовые различия можно успешно использовать при конструировании ПВ. Продемонстрирована высокая эффективность применения у больных меланомой и колоректальным раком ПВ, приготовленной на основе разрушенных клеток модельных опухолей мыши (меланомы B-16 и карциномы легкого Льюис) [44, 45].

На сегодняшний день наиболее изученными остаются аутологичные поликлональные ПВ, модифицированные с помощью различных методов и способов [7, 9, 17]. Число клинических испытаний различных ПВ за последние годы существенно увеличилось, однако оптимизм иммунологов и предварительные экспериментальные данные не всегда подтверждаются реальными клиническими результатами и не оправдывают затраченных усилий [1, 8, 9]. Следует отметить, что применение Вt требует индивидуального подхода к схеме комплексной терапии каждого больного, ее эффективность существенно зависит не только от распространенности опухолевого процесса, но и от интенсивности и вида предшествовавшего или сопутствующего лекарственного лечения [46, 47]. Важным представляется необходимость совершенствования систем доставки лекарственных форм ПВ, обеспечивающих формирование максимального уровня иммунного ответа.

В Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины проведены масштабные исследования по конструированию и изучению эффективности ПВ, приготовленных из аутологичных ОК с помощью продуктов синтеза *B. subtilis B-7025* [21, 48]. Проведены доклинические и три фазы клинических исследований ПВ — доказана эффективность примене-

ния ПВ в комплексной терапии больных колоректальным раком [48], раком легкого [21], желудка [48, 49], молочной железы [50], яичника, злокачественными опухолями головного мозга [51]. В экспериментальных и клинических исследованиях изучено влияние ПВ на характеристики специфического и неспецифического звеньев иммунной системы. Совокупность полученных результатов обосновывает применение разработанной ПВ в комплексной терапии больных онкологического профиля.

**Моноклональные антитела.** МкАТ — это белки (иммуноглобулины), вырабатываемые В-лимфоцитами в ответ на чужеродные вещества, селективно направленные против того или иного антигена, что является их существенным преимуществом по сравнению с классическими цитостатиками. За последние десятилетия созданы и изучены в предклинических исследованиях сотни МкАТ к различным антигенам, десятки из них дошли до стадии клинических испытаний, отдельные МкАТ получили разрешение на применение в качестве лекарственных средств. Максимальный успех препаратов МкАТ, направленных либо против антигенов В-лимфоцитов (лечение пациентов с гемобластомами), либо против рецептора эпидермального фактора роста EGFR (лечение пациентов с солидными опухолями) [52, 54].

*Ритуксимаб* был первым противоопухолевым МкАТ, выпущенным швейцарской фирмой «Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд» еще в 1997 г. Это химерные антитела против CD20, который экспрессируется более чем на 95% клеток В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ); эффективен в комбинированном лечении при НХЛ высокой и низкой степени злокачественности, есть данные о способности МкАТ повышать чувствительность клеток лимфомы к действию химиопрепаратов [53, 54]. *Офатумумаб* — человеческие рекомбинантные МкАТ против CD20 («Glaxo SmithKline», Великобритания), проходит III фазу клинических испытаний для лечения хронического резистентного В-клеточного лимфоцитарного лейкоза [55]. *Алемтузумаб* («Schering AG», Германия) — гуманизированные МкАТ против CD52, который экспрессируется на нормальных и малигнизированных Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, тимоцитах и макрофагах. Связывание МкАТ с CD52 приводит к лизису клеток вследствие активации комплемента, развития антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, а также индукции апоптоза. Препарат выпущен на рынок в 2001 г. и применяется для лечения при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) [53, 58].

*Трастузумаб* («Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд», Швейцария) — гуманизированные МкАТ против антигена Her2/neu — члена семейства рецепторов (рецепторов тирозинкиназ) EGFR. Антиген гиперэкспрессирован на эпителиальных ОК протоков молочной и поджелудочной железы, яичников и пр. Гиперэкспрессия Her2/neu у 25–30% больных раком молочной железы коррелирует с плохим прогнозом течения

заболевания и резистентностью опухоли к химиотерапии [56]. Применение трастузумаба повышает частоту и длительность терапевтического эффекта [57]. *Цетуксимаб* («Boehringer Ingelheim Pharma», Германия) — химерные МкАТ против EGFR, экспрессия которых усилена, как отмечено выше, в клетках опухолей эпителиального происхождения (рак легкого, молочной железы, толстого кишечника) и сопровождается плохим прогнозом. Цетуксимаб ингибирует функции EGFR, сенсibiliзирует цитотоксические эффекторные клетки в отношении экспрессирующих EGFR ОК, а также усиливает процессы апоптоза и способствует преодолению резистентности к лучевой и химиотерапии [64, 65]. *Панитумумаб* («Amgen», Швейцария) — рекомбинантные человеческие МкАТ против EGFR, разрешен для лечения колоректального рака [65, 66]. Синтезированы также препараты, блокирующие пролиферативный сигнал тирозинкиназы EGFR, — Эрлотиниб и Гефитиниб, которые проходят клинические испытания при немелкоклеточном раке легкого, раке молочной и поджелудочной железы [67].

В тех случаях, когда связывание МкАТ с соответствующим антигеном не приводит к гибели клеток, они могут использоваться как средства направленной доставки токсических агентов в опухоль. К таким препаратам относится иммунотоксин *Гемтузумаб озогамидин* («Wyeth», США) — конъюгированные с токсином озогамидином МкАТ к антигену миелоидных клеток CD33, который экспрессирован на бластных клетках миелоидного ряда в 80% случаев острого миелоидного лейкоза. После связывания МкАТ с антигеном комплекс попадает в клетку, где токсин освобождается и расщепляет ДНК. При злокачественных лимфомах применяется также *дени-лейкиндифитокс* — мышинные МкАТ (анти-CD25)+ дифтерийный токсин [1].

Существенный клинический эффект у больных НХЛ получен при применении радиоиммунконъюгатов: <sup>90</sup>Y-*ибритумомаб туксетан* («Cell Therapeutics», США) и <sup>131</sup>I-*тозитумомаб* («Cогina», Швейцария), — которые представляют собой мышинные МкАТ против CD20 В-лимфоцитов человека, конъюгированные с бета-излучателями <sup>90</sup>Y и <sup>131</sup>I [59, 60].

Важнейшим направлением целенаправленной (таргетной) противоопухолевой терапии является создание препаратов, блокирующих опухолевый ангиогенез путем воздействия через фактор роста эндотелия сосудов VEGF [60, 61]. К ним относятся гуманизированные МкАТ против VEGF — *бевацизумаб* («Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд», Швейцария). Предотвращение взаимодействия VEGF с его рецепторами препятствует ангиогенезу, может разрушить уже сформировавшиеся сосуды и приводит к угнетению роста опухоли. Препарат эффективен у больных с опухолями почки и толстой кишки [62, 63, 64].

В России разрабатывается препарат на основе МкАТ IСО-25 к муциноподобному антигену мем-

бран жировых глобул женского молока [68]; предклинические исследования показали возможность использования этих МкАТ для торможения роста опухолей эпителиального генеза, однако препарат обладает алергизирующими свойствами. Разработана (НПЦ «Медбиоспектр», Россия) лекарственная форма нативных МкАТ против CD3-антигена Т-лимфоцитов человека, который экспрессируется на поверхности зрелых Т-лимфоцитов и тимоцитов, поэтому может быть использован для селективного подавления клеточного иммунитета [69].

В настоящее время проводятся исследования других возможных мишеней для воздействия с помощью МкАТ. К таким антигенам относятся фибронектин, ЕрСАМ, интегрин, CD30, CD89, опухолеспецифичный антиген клеток рака почки, простат-специфичный мембранный антиген, раково-эмбриональный антиген и другие [53, 70]. МкАТ против этих антигенов показали многообещающие предклинические результаты. Перспективным представляется и разрабатываемое комбинированное применение МкАТ и фотодинамической терапии [71].

**Цитокины.** Цк — биологически активные вещества пептидной природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Они вырабатываются преимущественно клетками иммунной системы, являясь одновременно и ее регуляторами; продуцентами Цк могут быть и эпителиоциты, а также эндотелиальные клетки. Цк участвуют в регуляции процессов эмбриогенеза, гемопоэза, иммунного ответа, мукозального гомеостаза, ангиогенеза, апоптоза, хемотаксиса [72]. Поскольку продукция Цк определяет развитие ряда заболеваний, ведется поиск возможностей их применения (или применения их антагонистов) в терапевтических целях.

Использование Цк с целью модуляции иммунного ответа является методом лечения при многих опухолях. За последние десятилетия накоплен огромный экспериментальный и клинический материал применения отдельных Цк в терапии злокачественных новообразований как важного дополняющего звена комплексного воздействия. Перспективным представляется сочетание Цк с другими средствами Бт (ПВ, МкАТ), химиопрепаратами [72–74]. Цк применяются в комплексных схемах, включающих адоптивную клеточную терапию или Вт [1, 14, 75], используются для конструирования генномодифицированных [23–25] и ДК ПВ [7, 9, 38]. Для противоопухолевой терапии наибольший интерес представляют интерлейкины (ИЛ) -1α, -2, -4, -12 [72, 74, 76]; интерфероны — (ИФ-α, ИФ-γ и их индукторы) [77, 78]; фактор некроза опухоли (ФНО-α) [79]; ГМ-КСФ [25, 80]. Показания к применению цитокинотерапии при различных формах новообразований существенно отличаются.

**Генотерапия.** Современные подходы к генной терапии при опухолях основаны, во-первых, на нормализации работы мутировавшего гена (онкогена или гена-супрессора) и, во-вторых, на обучении им-

мунной системы организма распознавать ОАА и активировать противоопухолевый иммунный ответ. Прогресс в генной биотехнологии позволил конструировать генные ПВ и другие биологически активные вещества [68, 81].

Вводя рекомбинантный ген или вирусный вектор в делящиеся клетки, можно восстановить утраченный генетический материал, исправить дефектные гены или усилить активность нужного гена [82]. Так, современные методы биотехнологии позволяют активировать гены-супрессоры злокачественного роста клеток, ускорить их апоптоз, повысить иммуногенность ОАА, увеличить способность эффекторных клеток распознавать ОК, изменять их обменные процессы [82, 83]. В целях снижения риска побочных эффектов, для внутриклеточной доставки генетического материала взамен вирусных векторов предлагаются наночастицы, например гидроксипапатита, хорошо адсорбирующие биомолекулы. Они могут применяться для увеличения специфичности терапии суицидными генами [84].

Таким образом, можно отметить, что Бт как направление клинической онкологии длительное время оставалась на уровне научных разработок, но за последние десятилетия смогла преодолеть порог, разделяющий экспериментальные исследования и клиническую практику. Вместе с тем ее развитие затрагивает и другое бурно развивающееся направление — молекулярную биологию и внедрение в онкологию средств, созданных с помощью методологии этой науки. Наряду с адаптивной клеточной терапией и Вт, активно разрабатываемыми в последние десятилетия, в настоящее время внимание исследователей все больше привлекает применение МкАТ, генотерапии, вирусных векторов. Обобщая доступные в настоящее время данные можно с уверенностью сказать, что комплексное использование современных методов Бт открывает принципиально новые возможности в онкологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ялкуп СИ, Потенба ГП. Биотерапия опухолей. Киев: Книга-Плюс, 2010. 472 с.
2. Барышников АЮ. Биотерапия опухолей: неудачи и перспективы. Маммология 2007; 1: 13–6.
3. Gonzalez AB, Jimenez RB, Delgado PJR, et al. Biochemotherapy in the treatment of metastatic melanoma in selected patients. Clin Transl Oncol 2009; 11 (6): 382–6.
4. Cohen DJ, Hochster HS. Rationale for combining biotherapy in the treatment of advanced colon cancer. Gastrointest Cancer Res 2008; 2 (3): 145–51.
5. Torchilin VP. Targeted pharmaceutical nanocarriers for cancer therapy and imaging. AAPS J 2007; 9 (2): 15.
6. Саквина ОИ, Барышников АЮ. Липосомы в направленной доставке противоопухолевых препаратов. Рос биотер журн 2008; 7 (4): 80–5.
7. Kochenderfer JN, Gress RE. A comparison and critical analysis of preclinical anticancer vaccination strategies. Exp Biol Med 2007; 232: 1130–41.
8. Schlom J, Gulley JL, Arlen PM. Paradigm shifts in cancer vaccine therapy. Exp Biol Med 2008; 233: 522–34.

9. Itoh K, Yamada A, Mine T, Noguchi M. Recent advances in cancer vaccines: an overview. Jpn J Clin Oncol 2009; 39 (2): 73–80.
10. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. Clin Cancer Res 2005; 11: 7953–7.
11. Klade CS, Wedemeyer H, Berg T, et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. Gastroenterol 2008; 134: 1385–95.
12. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. Lancet 2007; 369: 2135–7.
13. Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. Cancer 2010; 116 (11): 2531–42.
14. Rosenberg S. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. Nature 2001; 411 (6835): 380–4.
15. Mosca PJ, Hobeika AC, Clay TM, et al. Direct detection of cellular immune responses to cancer vaccines. Surgery 2001; 129 (3): 248–54.
16. Palena C, Schlom J. Vaccines against human carcinomas: strategies to improve antitumor immune responses. J Biomed Biotechnol 2010; 2010: 3806–97.
17. de Grujil TD, van den Eertwegh AGM, Pinedo HM, et al. Whole-cell cancer vaccination: from autologous to allogeneic tumor- and dendritic cell-based vaccines. Cancer Immunol Immunother 2008; 57: 1569–77.
18. Reppmann R, Goldschmidt AJ, Richter A. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma patients with an autologous tumor cell lysate vaccine: a 5-year follow-up analysis. Anticancer Res 2003; 23 (2A): 969–74.
19. Berd D, Sato T, Maguire HC Jr, et al. Immunopharmacologic analysis of an autologous, hapten-modified human melanoma vaccine. J Clin Oncol 2004; 22 (3): 403–15.
20. Kuang M, Peng BG, Lu MD, et al. Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10 (5): 1574–9.
21. Потенба ГП, Лисовенко ГС, Чехун ВФ. Использование в клинической онкологии противоопухолевых вакцин на основе опухолевых клеток или их лизатов. Пробл клин мед 2006; 3 (7): 32–45.
22. Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, et al. Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20 (20): 4181–90.
23. Liu M, Acres B, Balloul J-M, et al. Gene-based vaccines and immunotherapeutics. PNAS USA 2004; 101 (Suppl 2): 14567–71.
24. Моисеенко ВМ, Данилов АО, Балдуева ИА и др. I–II фаза клинической оценки эффективности генотерапии на основе аутологических опухолевых клеток, модифицированных геном TAG7 у больных с диссеминированными солидными опухолями. Вопр онкол 2004; 50 (3): 293–303.
25. Luiten RM, Kueter EW, Mooi W, et al. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients. J Clin Oncol 2005; 23 (35): 8978–91.
26. Maio M, Fonsatti E, Lamaj E, et al. Vaccination of stage IV patients with allogeneic IL-4- or IL-2-gene-transduced melanoma cells generates functional antibodies against vaccinating and autologous melanoma cells. Cancer Immunol Immunother 2002; 51 (1): 9–14.
27. Chen YT. Cancer vaccine: identification of human tumor antigens by SEREX. Cancer J 2000; 6 (Suppl 3): 208–17.
28. Apostolopoulos V. Peptide-based vaccines for cancer: are we choosing the right peptides? Expert Rev Vaccines 2009; 8 (3): 259–60.
29. Perez SA, von Hofe E, Kallinteris NL, et al. A new era in anticancer peptide vaccines. Cancer 2010; 116 (9): 2071–80.
30. Anderson RJ, Schneider J. Plasmid DNA and viral vector-based vaccines for the treatment of cancer. Vaccine 2007; 25 (Suppl 2): B24–34.

31. **Harrop R, John J, Carroll MW.** Recombinant viral vectors: cancer vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; **58** (8): 931–47.
32. **Punj V, Saint-Dic D, Dagfal S, et al.** Microbial-based therapy of cancer: a new twist to age old practice. *Cancer Biol Ther* 2004; **3** (8): 708–14.
33. **Murshid A, Gong J, Calderwood SK.** Head-shock proteins in cancer vaccines: agents of antigen cross-presentation. *Expert Rev Vaccines* 2008; **7** (7): 1019–30.
34. **de Cerio AL, Zabalegui N, Rodriguez-Calvillo M, et al.** Anti-idiotypic antibodies in cancer treatment. *Oncogene* 2007; **26** (25): 3594–602.
35. **Мосиенко ВС, Шляховенко ВА, Яниш ЮВ и др.** Влияние гликопептидной противоопухолевой вакцины на рост экспериментальных моделей метастазирующих опухолей карциномы легкого Льюис и меланомы В-16. *Рос биотер журн* 2009; **8** (3): 15–9.
36. **Aarntzen EH, Figdor CG, Adema GJ, et al.** Dendritic cell vaccination and immune monitoring. *Cancer Immunol Immunother* 2008; **57**: 1559–68.
37. **Храновська НМ.** Стратегія створення та результати терапевтичного застосування протипухлинних аутовакцин нового покоління на основі дендритних клітин. *Онкол* 2010; **12** (1): 134–9.
38. **Yamanaka R.** Dendritic-cell- and peptide-based vaccination strategies for glioma. *Neurosurg Rev* 2009; **32** (3): 265–73.
39. **Никитин КД, Рубцова МА, Утяшев ИА и др.** Противоопухолевые вакцины на основе дендритом. *Рос онк журн* 2010; **2**: 48–53.
40. **Koido S, Hara E, Homma S, et al.** Cancer vaccine by fusions of dendritic and cancer cells. *Clin Dev Immunol* 2009; 2009: 657369. ???
41. **Avigan DE, Vasir B, George DJ, et al.** Phase I/II study of vaccination with electrofused allogeneic dendritic cells/autologous tumor-derived cells in patients with stage IV renal cell carcinoma. *J Immunother* 2007; **30** (7): 749–61.
42. **Potebnya GP, Symchych TV, Lisovenko GS.** Xenogenic cancer vaccines. *Exp oncol* 2010; **32** (2): 61–5.
43. **Srinivasan R, Wolchok JD.** Tumor antigens for cancer immunotherapy: therapeutic potential of xenogeneic DNA vaccines. *J Transl Med* 2004; **2** (1): 12.
44. **Селедцов ВИ, Фельде МА, Самарин ДМ и др.** Иммунологические и клинические аспекты применения ксеновакцинотерапии в лечении меланомы. *Рос онкол журн* 2006; **4**: 23–8.
45. **Seledtsov VI, Niza NA, Felde MA, et al.** Xenovaccinotherapy for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2007; **61** (2–3): 125–30.
46. **Andersen MH, Sorensen RB, Schrama D, et al.** Cancer treatment: the combination of vaccination with other therapies. *Cancer Immunol Immunother* 2008; **57**: 1735–43.
47. **Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M.** Combinatorial treatments including vaccines, chemotherapy and monoclonal antibodies for cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2009; **58** (3): 317–24.
48. **Потебня ГП, Лісовенко ГС, Чехун ВФ.** Впровадження протипухлинних вакцин серії ІЕПОР в клінічну практику онкологічних закладів України. *Наука та інновації* 2009; **5** (1): 62–79.
49. **Потебня ГП, Кірсенко ОВ, Лісовенко ГС та ін.** Ефективність протипухлинних аутовакцин у хворих на рак шлунка. *Онкологія* 2004; **6** (2): 120–3.
50. **Потебня ГП, Скляр СЮ, Бендлог ГД та ін.** Влияние аутовакцины на показатели иммунной системы и гормональный гомеостаз при комплексном лечении больных раком молочной железы. *Онкология* 2004; **6** (3): 175–9.
51. **Бомбін АВ, Караман ОМ, Потебня ГП.** Ефективність протипухлинної аутовакцини і її вплив на імунологічні показники при комплексному лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами головного мозку. *Онкологія* 2008; **10** (3): 362–9.
52. **Барышников АЮ, Иванов ПК, Чмутин ЕФ.** Создание противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител: предпосылки и достижения. *Вестник РАМН* 2004; **12**: 10–6.
53. **Чмутин ЕФ, Иванов ПК, Гриневиц АС.** Разработка терапевтических моноклональных антител для онкологии: достижения и перспективы. *Рос биотер журн* 2009; **8** (3): 27–36.
54. **Davis T, Grillo-Lopez J, White C, et al.** Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3135–43.
55. **Nyberg KA.** Next generation monoclonal antibodies. *Oncol Business Rev* 2007; nov: 36–43.
56. **Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi CN.** Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007; **608**: 1–22.
57. **Normanno N, Morabito A, De Luca A, et al.** Target-based therapies in breast cancer: current status and future perspectives. *Endocr Relat Cancer* 2009; **16** (3): 675–702.
58. **Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al.** Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; **100**: 768–73.
59. **Witzig T, Gordon L, Cabanillas F, et al.** Randomised control trial of Yttrium 90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2453–63.
60. **Hou J, Tian L, Wei Y.** Cancer immunotherapy of targeting angiogenesis. *Cell Mol Immunol* 2004; **1** (3): 161–6.
61. **Hsu JY, Wakelee HA.** Monoclonal antibodies targeting vascular endothelial growth factor: current status and future challenges in cancer therapy. *Bio Drugs* 2009; **23** (5): 289–304.
62. **Shih T, Lindley C.** Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006; **28** (11): 1779–802.
63. **Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, et al.** Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **3**: CD005392.
64. **Martinelli E, De Palma R, Orditura M, et al.** Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy. *Clin Exp Immunol* 2009; **158** (1): 1–9.
65. **Wainberg ZA, Hecht JR.** Panitumumab in colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; **7** (7): 967–73.
66. **Jean GW, Shah SR.** Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 2008; **28** (6): 742–54.
67. **Моисеенко ВМ, Проценко СА, Семенов ИИ и др.** Эффективность gefитиниба (Ирессы) в первой линии терапии неоперабельных больных аденокарциномой легкого, содержащей мутации в гене EGFR: исследования II фазы. *Вопр онкол* 2010; **56** (1): 20–3.
68. **Якубовская РИ.** Современные подходы к биотерапии рака. *Рос биотер журн* 2002; **3** (1): 5–14.
69. **Иванов ПК, Гриневиц АС, Молодык АА и др.** Новые разработки лаборатории медицинской биотехнологии НИИ ЭДиТООНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. *Рос биотер журн* 2006; **5** (3): 26–34.
70. **Nanus DM, Milowsky VI, Kostakoglu L, et al.** Clinical use of monoclonal antibody HuJ591 therapy: target-ing prostate specific membrane antigen. *J Urol* 2003; **170**: 84–9.
71. **Bhuvanewari R, Gan YY, Soo KC, Olivo M.** Targeting EGFR with photodynamic therapy in combination with Erbitux enhances in vivo bladder tumor response. *Mol Cancer* 2009; **8**: 94.
72. **Бережная НМ, Чехун ВФ.** Иммунология злокачественного роста. К.: Наук думка, 2005. 791 с.
73. **O'Day SJ, Atkins MB, Boasberg PD, et al.** Phase II multicenter trial of maintenance biotherapy after induction concurrent biochemotherapy for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2009; **27** (36): 6207–12.

74. **Khawli LA, Hu P, Epstein AL.** Cytokine, chemokine, and co-stimulatory fusion proteins for the immunotherapy of solid tumors. *Handb Exp Pharmacol* 2008; **181**: 291–328.

75. **Демидов ЛВ, Михайлова ИН, Синельников ИЕ и др.** Проблемы клинического применения ИЛ-2/ЛАК терапии. *Рос биотер журн* 2005; **4** (4): 29–37.

76. **Porta C.** Maintenance biotherapy with interleukin-2 and interferon for metastatic renal cell cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; **6** (1): 141–52.

77. **Платинский ЛВ, Брюзгин ВВ, Подистов ЮИ и др.** Возможности иммунотерапии в онкологической практике. *Рос биотер журн* 2008; **7** (4): 86–94.

78. **Воронцова АЛ, Кудрявец ЮЙ, Жильчук ВС та ін.** Інтерферон альфа-2b рекомбінантний у комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози. Метод рекомендації. Київ, 2006. 15 с.

79. **Пустошилова НМ, Путинцева НИ, Романов ВП и др.** Фактор некроза опухолей и его рецепторы: современное состояние исследований и клиническое применение. *Успехи соврем биол* 2004; **124** (2): 169–84.

80. **Половинкина ВС, Косоруков ВС.** Рекомбинантный чГМ-КСФ в онкологии. *Рос биотер журн* 2009; **8** (1): 29–39.

81. **Киселев СЛ.** Современная генная терапия: что это такое и каковы ее перспективы? *Практ онкол* 2003; **4** (3): 167.

82. **Дейчман АМ, Зиновьев СВ, Барышников АЮ.** Экспрессия генов и малые РНК в онкологии. *Рос биотер журн* 2009; **8** (3): 107–18.

83. **Хлусова МЮ, Антипов СА, Хлусов ИА и др.** Новые методы биотерапии рака пищеварительного тракта. Патологические и клинические аспекты. *Сибир мед журн* 2009; **6**: 31–6.

84. **Liu T, Zhang G, Chen YH, et al.** Tissue specific expression of suicide genes delivered by nanoparticles inhibits gastric carcinoma growth. *Cancer Biol Ther* 2006; **5** (12): 1683–90.

## BIO THERAPY OF CANCER: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

*G.P. Potebnya, G.S. Lisovenko*

**Summary.** *In this report modern data of principal methods of malignant tumors biotherapy, theirs advantages and perspectives are summarized.*

**Key Words:** cancer, biotherapy, cancer vaccine, monoclonal antibodies, cytokines, gene therapy.

### Адрес для переписки:

Потебня Г.П.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины