

Ф.А. Фадеев¹, А.В. Замятин², Д.В. Седнева-Луговец¹,
И.А. Микеров², О.В. Губаева¹

ПОЛУЧЕНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,

г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ГАУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер,

г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Дендритные клетки (ДК) являются основной популяцией антигенпрезентирующих клеток. Использование полученных *ex vivo* ДК для стимуляции иммунного ответа является перспективным направлением противораковой терапии. **Целью данной работы** являлось исследование клинической эффективности применения аутогенных дендритных клеток, полученных из моноцитов периферической крови (мДК), для лечения пациентов со ЗН после исчерпания возможностей стандартной терапии. **Материалы и методы.** Моноциты выделяли из периферической крови пациента. Дифференцировка моноцитов в мДК осуществлялась путем цитокиновой стимуляции с последующей активацией их созревания. Иммунофенотип мДК определяли с помощью проточной цитометрии. **Результаты и обсуждение.** Полученные мДК имели характерную для данного типа клеток морфологию и иммунофенотип. Клинический эффект терапии мДК был выявлен у трети пациентов. Частичная регрессия заболевания наблюдалась у 13% пациентов, стабилизация опухолевого процесса продолжительностью более 3 месяцев — у 20% пациентов. Таким образом, применение препарата на основе аутогенных мДК для лечения больных со ЗН с исчерпанными возможностями стандартной терапии давало у части пациентов положительный, хотя и ограниченный по времени, клинический эффект.

Ключевые слова: дендритноклеточная вакцина, онкологические заболевания, клиническая эффективность

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Фадеев Федор Алексеевич

fdf79@mail.ru

Дата поступления 26.11.2020 г.

Образец цитирования:

Фадеев Ф.А., Замятин А.В., Седнева-Луговец Д.В., Микеров И.А., Губаева О.В. Получение дендритных клеток для терапии онкологических заболеваний. <http://vestnikural.ru/article/1157> [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2020, Том 17, №4, с. 347–353, DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-347-353

Введение

Дендритные клетки (ДК) являются наиболее значимой популяцией антигенпрезентирующих клеток. Основной функцией этих клеток является презентация антигенов наивным Т-лимфоцитам, что делает ДК ключевым звеном в активации адаптивного иммунного ответа. ДК во многом определяют характер и направленность иммунного ответа, они обнаруживаются во многих органах и тканях. Важной особенностью определенных субпопуляций ДК является способность к перекрестной презентации антигенов. Вышедшие из костного мозга ДК являются незрелыми, их созревание может быть инициировано связыванием патоген-распознающих рецепторов клетки (PRR) с PAMPs (молекулярные фрагменты, ассоциированные с патогенами), DAMPs (молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями/опасностью) [1]. Также созревание ДК может произойти при развитии воспалительной реакции в результате воздействия провоспалительных цитокинов [2].

Созревание ДК *in vivo* сопровождается повышением уровня экспрессии антигенпрезентирующих (МНС I, МНС II) и костимулирующих рецепторов (CD86, CD80), участвующих во взаимодействии с CD4+ и CD8+ Т-клетками. Помимо этого, на зрелых дендритных клетках увеличивается количество рецепторов, связанных с миграцией в лимфоузлы, в частности, хемокинового рецептора CCR7. При созревании повышается миграцион-

ная активность ДК, зрелые клетки также приобретают способность к активации Т-клеточного звена иммунной системы.

Инициация противоопухолевого иммунного ответа обеспечивается, в основном, конвенциональными ДК 1 типа (сDC1). По крайней мере, одним из факторов, обеспечивающих способность сDC1 к презентации опухолеассоциированных антигенов Т-клеткам, является высокий уровень экспрессии рецепторов, участвующих в распознавании апоптотических клеток (CLEC 9a, CD36) [3].

В то же время, опухолевая ткань способна ингибировать созревание и дифференцировку дендритных клеток. Иммуносупрессивный эффект связан как непосредственно с характеристиками микросреды, формируемой опухолевой тканью (гипоксия, высокая концентрация молочной кислоты), так и с секретируемыми опухолевыми клетками цитокинами/ростовыми факторами (IL-10, VEGF, TGF β и т.д.) [4].

Принимая во внимание сложность инициации противоопухолевого иммунного ответа, вполне очевидным вариантом решения проблемы может являться искусственная иммунизация зрелыми дендритными клетками, сенсibilизированными опухолеассоциированными антигенами. Дендритноклеточные вакцины (ДКВ) применяются для терапии меланомы, глиомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, колоректального рака и т.д. [5]. Как правило, их медицинское применение носит характер клинических испытаний. В настоящее время FDA одобрен один препарат на основе дендритных клеток, "Sipuleucel-T", который предназначен для лечения метастатического рака предстательной железы и представляет собой аутогенные дендритные клетки, сенсibilизированные кислой фосфатазой предстательной железы (PAP). При его получении фракцию мононуклеарных клеток периферической крови пациента подвергают воздействию рекомбинантного белка, включающего в себя PAP и GM-CSF [6].

Известны различные способы получения ДК для противоопухолевой терапии [7]:

1) Использование ДК, выделенных из периферической крови. Данное направление в настоящее время рассматривается как достаточно перспективное в связи с усовершенствованием технологий клеточной сепарации. Содержание ДК в крови — около 1-2% от фракции мононуклеаров периферической крови. Наиболее логичным решением выглядит использование сDC1 как наиболее ориентированных на противоопухолевый ответ, но способ не нашел пока клинического применения из-за сложности выделения этих клеток, а также из-за их относительной немногочисленности: они составляют лишь несколько процентов ДК периферической крови [8].

2) Цитокиновая стимуляция гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга и их дифференцировка в ДК.

3) Цитокиновая стимуляция моноцитов периферической крови и их дифференцировка в «моноцитарные» ДК (мДК).

Полученные *ex vivo* дендритные клетки применяются для лечения онкологических заболеваний в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). В октябре 2018 г. этот метод иммунотерапии был внедрен в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Препарат на основе дендритных клеток производится в лаборатории клеточных культур ГАУЗ СО «ИМКТ» на основе методики, разработанной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [9].

Цель работы: получение аутогенных мДК из моноцитов периферической крови и оценка эффективности их применения для терапии онкологических заболеваний у пациентов с исчерпанными возможностями стандартного лечения.

Материалы и методы

Для получения ДК используются моноциты периферической крови пациента. Дифференцировка моноцитов в мДК осуществляется под воздействием GM-CSF и IL-4. Данная смесь цитокинов является наиболее часто используемой для этих целей. GM-CSF индуцирует дифференцировку моноцитов в мДК [10], IL-4 подавляет возможную дифференцировку моноцитов в макрофаги и, вероятно, также направляет процесс дифференцировки в сторону мДК [11]. Стимуляция созревания полученных незрелых мДК осуществляется с помощью TNF α . В качестве источника опухолеассоциированных антигенов используются лизированные опухолевые клеточные линии, экспрессирующие ряд раково-тестикулярных антигенов.

Приготовление препарата на основе аутогенных мДК осуществлялось согласно протоколу, разработанному в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [9], с использованием периферической крови пациента в объеме около 100 мл. Из периферической крови выделялись мононуклеары (МНК) путем центрифугирования в градиенте плотности. Из МНК выделялась фракция моноцитов. Для этого МНК переносились в культуральный флакон и инкубировались 2 часа. За время инкубации моноциты адгезировались на пластике. Далее не связавшиеся с пластиком лимфоциты удалялись. В культуральный флакон с оставшимися клетками вносилась питательная среда с добавлением GM-CSF и IL-4. Дифференцировка моноцитов в мДК происходила в течение 7 суток. За время дифференцировки в питательную среду вносили свежие порции тех же цитокинов.

На 7-е сутки полученные незрелые мДК снимали с помощью TrypLE (Gibco, Великобритания). Клетки ресуспендировали в свежей питательной среде и повторно переносили в культуральный флакон. Для сенсibilизации мДК добавляли лизат опухолевых клеток, содержащих опухолеассоциированные антигены. Для стимуляции созревания мДК в питательную среду добавляли цитокиновый коктейль, содержащий TNF α . Созревание мДК происходило в течение 3 суток. По истечении времени не открепившиеся клетки снимались с пластика с помощью TrypLE. Образцы питательной среды, оставшейся после выращивания клеток, сохраняли для контроля их микробной контаминации. Клетки подвергали замораживанию в среде для криоконсервации. Замороженные мДК хранили в жидком азоте до момента использования.

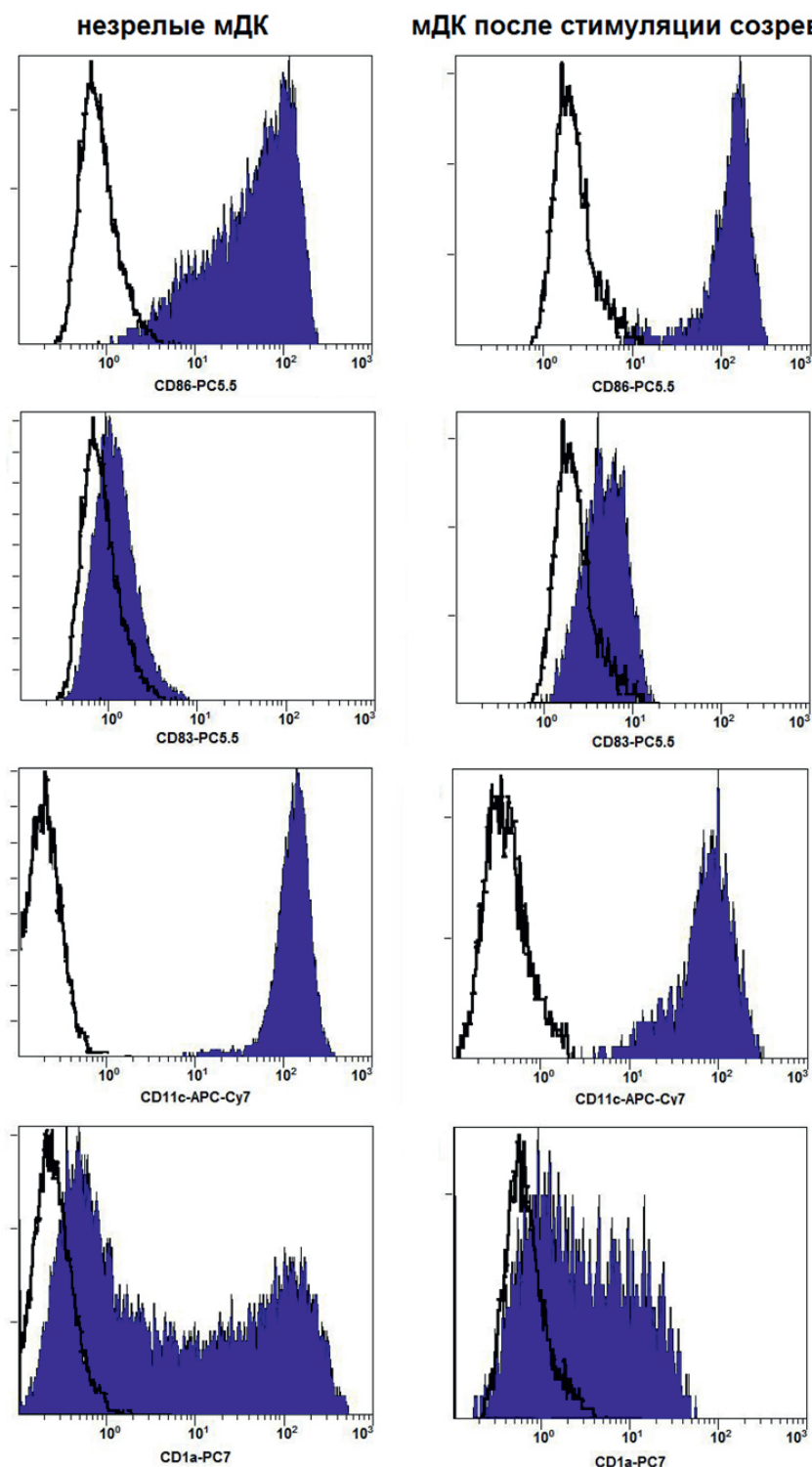


Рис. Динамика изменения иммунофенотипа мДК при созревании. Представлены данные по рецепторам CD86, CD83, CD11c, CD1a. Слева — незрелые мДК, справа — мДК на 3-й день после внесения цитокинового коктейля для стимуляции созревания. Пики синего цвета — окрашивание соответствующими мечеными антителами, неокрашенные пики — изотипический контроль.

При необходимости флаконы с мДК извлекали из азота и размораживали. Клетки двукратно отмывали от среды для криоконсервации, ресуспендировали в физиологическом растворе с добавлением человеческого донорского альбумина и передавали для применения.

Иммунофенотипирование мДК осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре Navios 10 (Beckman Coulter, США) с использованием антител к CD11c, HLA-DR, CD86, CD1a, CD83, CD14.

Результаты и обсуждение

При получении мДК согласно протоколу из 100 мл крови обычно удавалось получить 15-30 млн. клеток. Клетки имели характерную для мДК отростчатую форму. Анализ полученных клеток методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных меченных антител подтвердил иммунофенотип, характерный для мДК: CD11c+ CD86+ HLA-DR+ CD40+ CD14–.

Созревание мДК в течение 3 суток сопровождалось повышением уровня экспрессии рецепторов CD86, HLA-DR, CD83, что является типичным маркером их созревания [12, 13], и одновременно с этим некоторым снижением уровня экспрессии CD1a. Экспрессия CD11c практически не изменялась (рис.).

В настоящее время клиническое исследование безопасности и эффективности препарата на основе мДК — аутологичной дендритно-клеточной вакцины (ДКВ), — проводится в ГАУЗ СО «СООД» в рамках отдельного протокола и только у больных с исчерпанными возможностями стандартной терапии. Введение ДКВ осуществляется внутривенно: первые 2 введения — с интервалом в 2 недели, далее — 1 раз в 3-4 недели и до прогрессирования заболевания.

За период с октября 2018 года по октябрь 2020 года в проспективное клиническое исследование включен 31 пациент с метастатическими формами злокачественных новообразований (ЗН) и исчерпанными возможностями стандартной терапии. Лечение проводилось у 24 пациентов, у 7 больных препарат не вводился (смерть от раннего прогрессирования заболевания). За вышеуказанный период проведено 64 введения ДКВ: пациентам с ЗН прямой кишки — 4, ЗН ободочной кишки — 4, ЗН шейки матки — 2, ЗН молочной железы — 3, ЗН желудка — 2, ЗН почки — 1, ЗН желчных протоков — 1, саркомой мягких тканей — 1, ЗН яичка — 1, ЗН околоушной слюнной железы — 1, ЗН яичников — 1, ЗН поджелудочной железы — 3.

Побочные эффекты лечения включали гриппоподобный синдром и реакцию гиперчувствительности замедленного типа в месте введения ДКВ, во всех случаях они не превышали I-II степени токсичности, более серьезных побочных эффектов в ходе лечения не зарегистрировано.

На момент проведения анализа эффективности персонализированной иммунотерапии клинический ответ (частичная регрессия или стабилизация заболевания) на терапию ДКВ выявлен у 8 (33%) из 24 пациентов. Частичная регрессия заболевания наблюдалась у 3 (13%) пациентов: у одной пациентки (рак молочной железы) через 5 месяцев терапии установлена прогрессия заболевания, у второй (рак прямой кишки) — частичный регресс заболевания установлен через 3 мес. после начала терапии с тенденцией к стабилизации процесса, у третьей пациентки (рак билиарных протоков) на фоне частичной регрессии заболевания проведена попытка хирургического лечения с последующим летальным исходом. Стабилизация опухолевого процесса продолжительностью более 3 месяцев наблюдалась у 5 (20%) пациентов, из них у двоих (8%) срок стабилизации заболевания составил более 6 месяцев. В ходе наблюдения прогрессирование заболевания установлено у 21 (87%) из 24 больных. В настоящее время под наблюдением остается 3 пациента: двое — получают симптоматическую терапию, у одной пациентки планируется продолжить введение ДКВ.

К факторам, ограничивающим эффективность клинического применения мДК, можно отнести снижение уровня экспрессии опухолеассоциированных антигенов, а также рецепторов МНС опухолевыми клетками, толерогенный эффект опухоли, а также относительно невысокую эффективность миграции в лимфоузлы введенных мДК. Эффективность терапии с использованием мДК может быть повышена изменением схемы введения мДК, сочетанием мДК с химиопрепаратами, снижающими толерогенный эффект опухоли, а также использованием альтернативных источников антигенов для сенсibilизации мДК [14]. Еще одним перспективным вариантом повышения эффективности мДК является модификация способов получения мДК, направленная на повышение уровня экспрессии рецепторов, ассоциированных с акцепцией апоптотических клеток, с миграцией мДК в лимфоузлы и с перекрестной презентацией антигенов Т-лимфоцитам.

Выводы

1) Полученные в ходе дифференцировки из моноцитов периферической крови мДК имели иммунофенотип, присущий данному типу клеток. Стимуляция созревания мДК также сопровождалась характерными изменениями уровней экспрессии рецепторов, связанных с презентацией антигенов Т-лимфоцитам и их костимуляцией.

2) Применение препарата на основе аутогенных мДК для лечения больных со ЗН с исчерпанными возможно-

стями стандартной терапии давало у части пациентов положительный, хотя и ограниченный по времени клинический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gallo PM., Gallucci S. The dendritic cell response to classic, emerging, and homeostatic danger signals. Implications for autoimmunity // *Front Immunol.* 2013. V.4. 138. DOI:10.3389/fimmu.2013.00138
2. Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008. V.19(1). P.41-52. DOI:10.1016/j.cytogfr.2007.10.004
3. Gardner A., Ruffell B. Dendritic Cells and Cancer Immunity // *Trends Immunol.* 2016. V.37(12). P.855-865. DOI:10.1016/j.it.2016.09.006
4. Markov OV, Mironova NL, Vlasov VV, Zenkova MA. Molecular and Cellular Mechanisms of Antitumor Immune Response Activation by Dendritic Cells // *Acta Naturae.* 2016. V.8(3). P.17-30.
5. Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity.* 2013. V.39(1). P.38-48. DOI:10.1016/j.immuni.2013.07.004.
6. Hammerstrom A., Cauley D., Atkinson B., Sharma P. et al. Cancer immunotherapy: sipuleucel-T and beyond // *Pharmacotherapy.* 2011. V. 31(8). P.813-28. DOI: 10.1592/phco.31.8.813
7. Strioga MM, Felzmann T, Powell DJ Jr, Ostapenko V, et al. Therapeutic dendritic cell-based cancer vaccines: the state of the art // *Crit Rev Immunol.* 2013. V.33(6). P.489-547. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013008033.
8. Calmeiro J, Carrascal MA, Tavares AR, et al. Dendritic Cell Vaccines for Cancer Immunotherapy: The Role of Human Conventional Type 1 Dendritic Cells // *Pharmaceutics.* 2020. V.12(2):158. DOI:10.3390/pharmaceutics12020158.
9. Нехаева, Т.Л. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Т.Л. Нехаева.– СПб., 2014.– 174 с.
10. Qu C, Brinck-Jensen NS, Zang M, Chen K. Monocyte-derived dendritic cells: targets as potent antigen-presenting cells for the design of vaccines against infectious diseases // *Int J Infect Dis.* 2014. V.19. P.1-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.09.023.
11. Roy K, Bandyopadhyay G, Rakshit S, Ray M, et al. IL-4 alone without the involvement of GM-CSF transforms human peripheral blood monocytes to a CD1a(dim), CD83(+) myeloid dendritic cell subset // *Journal of cell science.* 2004. V.117. P. 3435-45. DOI:10.1242/jcs.01162.
12. Klein E, Koch S, Borm B, Neumann J, et al. CD83 localization in a recycling compartment of immature human monocyte-derived dendritic cells // *International Immunology.* 2005. V.17 (4). P. 477–487. DOI:10.1093/intimm/dxh228.
13. Mancino A, Schioppa T, Larghi P, Pasqualini F, et al. Divergent effects of hypoxia on dendritic cell functions // *Blood.* 2008. V.112 (9). P. 3723–3734. DOI: 10.1182/blood-2008-02-142091.
14. van Gulijk M, Dammeijer F, Aerts JGJV, Vroman H. Combination Strategies to Optimize Efficacy of Dendritic Cell-Based Immunotherapy // *Front Immunol.* 2018 V.9. 2759. DOI:10.3389/fimmu.2018.02759.

Авторы

Фадеев Федор Алексеевич

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией

Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а

fdf79@mail.ru.

Замятин Александр Викторович

ГАУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением персонализированной терапии

Российская Федерация, 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

zamyatin.av@gmail.com.

Седнева-Луговец Даяна Владимировна

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Младший научный сотрудник

Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а

dyana.lougovets@mail.ru.

Микеров Илья Александрович.

ГАУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер

Врач-онколог

Российская Федерация, 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29
mikerovia@mail.ru

Губаева Оксана Владимировна
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
Лаборант-исследователь
Российская Федерация, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а
gubaeva_oksana@mail.ru.

*F.A. Fadeyev¹, A.V. Zamyatin², D.V. Sedneva-Lugovets¹,
I.A. Mikerov², O.V. Gubaeva¹*

GENERATION OF DENDRITIC CELLS FOR CANCER THERAPY

¹Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;

²Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Dendritic cells (DC) are the main population of antigen-presenting cells. The use of ex vivo generated DC for induction of immune response is a promising method of anticancer therapy. **The purpose** of this study was to assess the efficacy of clinical application of autogenic monocyte-derived dendritic cells for the treatment of patients with cancer after failures of standard therapy. **Materials and methods.** Monocytes were isolated from patient's blood. MoDC were differentiated from monocytes in the presence of cytokines. After that their maturation was triggered. Receptors expressed by MoDC were identified by flow cytometry. **Results and discussion.** MoDC were differentiated from monocytes in the presence of GM-CSF. The generated MoDC had the typical morphology and immunophenotype. The clinical response to MoDC therapy was observed in a third of patients. The temporary partial tumor regression was observed in 13% of patients. The stabilization of patient's condition for more than 3 months was detected in 20% of cases. Thus, the application of autogenic MoDC for treatment of patients with cancer after failures of standard therapy gave the positive, though limited in time, clinical effect in some cases.

Keywords: dendritic cell vaccine, tumor diseases, clinical efficacy

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Fedor A. Fadeyev

fdf79@mail.ru

Received 26.11.2020

For citation:

Fadeyev F.A., Zamyatin A.V., Sedneva-Lugovets D.V., Mikerov I.A., Gubaeva O.V. Generation of dendritic cells for cancer therapy. <http://vestnikural.ru/article/1157> [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2020, Vol. 17, no. 4, pp. 347–353. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-347-353 (In Russ)

REFERENCES

1. Gallo PM., Gallucci S. The dendritic cell response to classic, emerging, and homeostatic danger signals. Implications for autoimmunity // Front Immunol. 2013. V.4. 138. DOI:10.3389/fimmu.2013.00138
2. Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases // Cytokine Growth Factor Rev. 2008. V.19(1). P.41-52. DOI:10.1016/j.cytogfr.2007.10.004
3. Gardner A, Ruffell B. Dendritic Cells and Cancer Immunity // Trends Immunol. 2016. V.37(12). P.855-865. DOI:10.1016/j.it.2016.09.006
4. Markov OV, Mironova NL, Vlasov VV, Zenkova MA. Molecular and Cellular Mechanisms of Antitumor Immune Response Activation by Dendritic Cells // Acta Naturae. 2016. V.8(3). P.17-30.
5. Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. Immunity. 2013. V.39(1). P.38-48. DOI:10.1016/j.immuni.2013.07.004.
6. Hammerstrom A., Cauley D., Atkinson B., Sharma P. et al. Cancer immunotherapy: sipuleucel-T and beyond // Pharmacotherapy. 2011. V. 31(8). P.813-28. DOI: 10.1592/phco.31.8.813
7. Strioga MM, Felzmann T, Powell DJ Jr, Ostapenko V, et al. Therapeutic dendritic cell-based cancer vaccines: the

state of the art // Crit Rev Immunol. 2013. V.33(6). P.489-547. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013008033.

8. Calmeiro J, Carrascal MA, Tavares AR, et al. Dendritic Cell Vaccines for Cancer Immunotherapy: The Role of Human Conventional Type 1 Dendritic Cells // Pharmaceutics. 2020. V.12(2):158. DOI:10.3390/pharmaceutics12020158.

9. Nehaeva, T.L. Optimization of technology and standardization of production of antitumor vaccines based on autologous dendritic cells [Text]: dissertation. ... candidate of medical sciences: 14.01.12 / T.L. Nehaeva.– SPb., 2014.– 174 p. (In Russ.)

10. Qu C, Brinck-Jensen NS, Zang M, Chen K. Monocyte-derived dendritic cells: targets as potent antigen-presenting cells for the design of vaccines against infectious diseases // Int J Infect Dis. 2014. V.19. P.1-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.09.023.

11. Roy K, Bandyopadhyay G, Rakshit S, Ray M, et al. IL-4 alone without the involvement of GM-CSF transforms human peripheral blood monocytes to a CD1a(dim), CD83(+) myeloid dendritic cell subset // Journal of cell science. 2004. V.117. P. 3435-45. DOI:10.1242/jcs.01162.

12. Klein E, Koch S, Borm B, Neumann J, et al. CD83 localization in a recycling compartment of immature human monocyte-derived dendritic cells // International Immunology. 2005. V.17 (4). P. 477–487. DOI:10.1093/intimm/dxh228.

13. Mancino A, Schioppa T, Larghi P, Pasqualini F, et al. Divergent effects of hypoxia on dendritic cell functions // Blood. 2008. V.112 (9). P. 3723–3734. DOI: 10.1182/blood-2008-02-142091.

14. van Gulijk M, Dammeijer F, Aerts JGJV, Vroman H. Combination Strategies to Optimize Efficacy of Dendritic Cell-Based Immunotherapy // Front Immunol. 2018 V.9. 2759. DOI:10.3389/fimmu.2018.02759.

Authors

Fedor A. Fadeyev

Institute of Medical Cell Technologies

Candidate of biological sciences, docent, Chief of laboratory

22a Karl Marks str. Yekaterinburg, Russian Federation, 620026

fdf79@mail.ru

Aleksandr V. Zamyatin

Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

Candidate of medical sciences, Oncologist, Chief of the personalized therapy department

29 Sobolev str., Yekaterinburg, Russian Federation, 620036

zamyatin.av@gmail.com

Dayana V. Sedneva-Lugovets

Institute of Medical Cell Technologies

Junior researcher

22a Karl Marks str. Yekaterinburg, Russian Federation, 620026

dyana.lugovets@mail.ru

Ilya A. Mikerov

Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

Oncologist

29 Sobolev str., Yekaterinburg, Russian Federation, 620036

mikerovia@mail.ru

Oksana V. Gubaeva

Institute of Medical Cell Technologies

Technician

22a Karl Marks str. Yekaterinburg, Russian Federation, 620026

gubaeva_oksana@mail.ru