

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 615.371+616-006+577.113.3
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-3-374-381>

Поступила в редакцию 29.01.2018
Received 29.01.2018

А. И. Зинченко, А. С. Щеколова, Л. Л. Биричевская

Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**К ВОПРОСУ О СОЗДАНИИ УНИВЕРСАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ПРОТИВОРАКОВОЙ ВАКЦИНЫ**

Аннотация. В этом сообщении теоретически обосновывается метод лечения опухолей путем активации *in situ* дендритных клеток с помощью внутриопухолевой инъекции двух молекулярных «сигналов опасности» бактериального происхождения – плазмидной ДНК, содержащей неметилированные CpG-динуклеотиды, и циклического дигуанозинмонофосфата (цикло-диГМФ). Приведенные в литературе сведения дают основания предположить, что эта процедура способна высвободить из погибающих раковых клеток большое число опухоль-ассоциированных мутантных белков, рекрутировать в ложе опухоли эффекторные иммунциты, активировать дендритные клетки и в результате – индуцировать мощный системный антираковый Т-клеточный иммунный ответ, способный ликвидировать как первичные солидные опухоли, так и возможные метастазы.

Ключевые слова: иммунотерапия рака, терапевтическая вакцина, циклический дигуанозинмонофосфат, плазмидная ДНК, неметилированные CpG-динуклеотиды, дендритные клетки

Для цитирования: Зинченко, А. И. К вопросу о создании универсальной иммунотерапевтической противораковой вакцины // А. И. Зинченко, А. С. Щеколова, Л. Л. Биричевская // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 374–381. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-3-374-381>

A. I. Zinchenko, A. S. Shchokolova, L. L. Birichevskaya

Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**ON THE PROBLEM OF DEVELOPMENT OF THE UNIVERSAL
IMMUNOTHERAPEUTIC ANTICANCER VACCINE**

Abstract. The authors of this paper theoretically substantiated the cancer treatment method, using *in situ* activation of dendritic cells with intratumoral injection of two molecular “danger signals” of bacterial origin – plasmid DNA containing unmethylated CpG-dinucleotides and cyclic diguanosine monophosphate (cyclo-diGMP). Based on literature data it might be presumed that this procedure is capable to release from the dying cancer cells a large number of tumor-associated mutant proteins, to recruit effector immune cells into the tumor bed, to activate dendritic cells and as a result to induce a potent anti-cancer T-cellular immune response leading to elimination of both primary solid tumors and possible metastases.

Keywords: cancer immunotherapy, therapeutic vaccine, cyclic diguanosine monophosphate, plasmid DNA, unmethylated CpG-dinucleotides, dendritic cells

For citation: Zinchenko A. I., Shchokolova A. S., Birichevskaya L. L. On the problem of development of the universal immunotherapeutic anticancer vaccine. *Vesti Natsyyanal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 374–381 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-3-374-381>

«Что было, то и будет;
и что делалось, то и будет делаться,
и нет ничего нового под солнцем» (Еккл. 1:9)

Согласно статистике, каждый второй человек в течение жизни сталкивается с тем или иным онкологическим заболеванием [1]. Специалисты утверждают, что этому способствуют старение населения и ухудшение экологической обстановки.

По свидетельству патологоанатомов, у большинства людей старше 40 лет, умерших от других (кроме рака) заболеваний, при вскрытии обнаруживаются многочисленные «молчащие» опухоли на различных стадиях своего развития [2]. Отсюда следует, что каждый человек, даже считающий себя здоровым, рано или поздно (если, конечно, не уйдет из жизни по какой-либо иной причине) вынужден будет встретиться с онкологом, поскольку, к сожалению, медицина пока бессильна перед большинством онкологических заболеваний, особенно на поздних стадиях их развития.

В настоящее время для лечения рака применяются, главным образом, хирургия, лучевая терапия и химиотерапия – раздельно или в комбинациях. Радиационное воздействие и хирургическое вмешательство не могут излечивать метастазы, которые возникают иногда уже на ранних стадиях заболевания и считаются главными виновниками гибели пациентов [3]. Немногие осознают, что хирургическое удаление опухоли или процедура биопсии иногда стимулируют метастазирование [4].

К химиопрепаратам быстро вырабатывается резистентность [5]. Кроме того, большинство из них воздействуют не только на больные клетки, но и на здоровые. В результате пациенты, принимающие такие препараты, страдают от разнообразных побочных эффектов, зачастую непереносимых.

К недостаткам стандартной химио- и радиотерапии следует отнести также то, что они не затрагивают практически бессмертные раковые стволовые клетки [6]. Наконец, существует проблема развития новой злокачественной опухоли или лейкоза (спустя 5–10 лет) после проведения лучевой и химиотерапии первичной опухоли [7].

Все приведенные выше обстоятельства ставят под сомнение принципиальную возможность победить рак, используя конвенциональные терапевтические приемы [8].

Нам представляется, что победить рак можно, если призвать на помощь защитные силы собственного организма, как советовал более двух тысяч лет назад греческий врач Гиппократ, который утверждал, что «человек носит врача в себе, надо только уметь помочь ему в его работе». В пользу такого предположения говорят многочисленные факты из истории борьбы человека с раком.

1. Известно, что ежедневно в организме человека возникает угроза развития 5–7 видов опухолевых заболеваний [9], однако иммунная система какое-то время защищает людей от появления рака.

2. При искусственном подавлении иммунитета (при трансплантации органов, например) частота возникновения онкологических заболеваний заметно повышается [10].

3. Иммунные Т-клетки, часто накапливающиеся в опухолевой массе, не реагируют на раковые клетки, однако вне опухоли (*in vitro*) они могут специфически лизировать такие клетки [11]. Эти факты указывают на то, что опухоли устанавливают неподходящую окружающую среду для антиопухолевых иммунных клеток, которые могут быть активными эффекторными клетками в других условиях [12].

4. Известны хотя и немногочисленные, но, тем не менее, бесспорные случаи самоизлечения от рака [13], т. е. случаи ремиссии злокачественного новообразования при отсутствии медицинского лечения или после проведения лечения, которое считается неадекватным. Первый такой случай зафиксирован документально еще в XIII в. со Святым Перегрином (Peregrine Laziosi, 1265–1345), который считается покровителем онкологических больных [14]. Характерно, что все сообщения о спонтанной регрессии опухолей указывали на то, что этот феномен всегда наблюдался одновременно с каким-либо острым инфекционным заболеванием – дифтерией, гонореей, гепатитом, малярией, туберкулезом и др. [15]. Давно замечено, что рак никогда не встречается у пациентов, страдающих сифилисом или лепрой. Считается, что иммунная система таких больных особым образом активирована и не допускает образования и развития никаких видов рака.

5. Уже много лет вакцина БЦЖ (аттенуированная бактерия *Mycobacterium bovis*) используется в качестве иммунотерапевтического средства для лечения поверхностного рака мочевого пузыря [16], а финскими учеными установлено, что обычная вакцинация БЦЖ против туберкулеза приводит к снижению риску заболеть всеми видами лейкемии в последующий 30-летний период [17].

6. В начале XX в. американский врач Вильям Коули, вводя онкологическим больным смесь убитых бактерий *Serratia marcescens* и *Streptococcus pyogenes*, добивался такого высокого показателя пожизненного излечения от неоперабельных (!) сарком и лимфом, который не превзойден до сих пор [18]. Несмотря на сопротивление официальной медицины, препарат Коули (Coley's Toxin) до середины прошлого века успешно использовался некоторыми врачами-энтузиастами, но, к сожалению, после появления лучевой, а затем химиотерапии от препарата Коули отказались, так как ученым на тот момент не удавалось объяснить механизм его действия.

В настоящее время благодаря развитию онкоиммунологии [19] стало понятно, что препарат Coley's Toxin не содержал цитотоксинов, а превращал опухоль в своеобразную вакцину (а именно в «вакцину *in situ*», если использовать современную иммунологическую терминологию). Несколько упрощенно механизм действия этой вакцины можно представить в виде цепи физиолого-биохимических событий, которые иллюстрирует рис. 1.

Событие 1. Вводимые Вильямом Коули в опухоль убитые бактерии вызывали неинфекционное воспаление, сопровождавшееся лихорадкой и подъемом температуры тела, что приводило к гипертермической гибели некоторой части опухолевых клеток.

Событие 2. При разрушении раковых клеток из них высвобождались опухоль-ассоциированные антигены, а также тысячи мутантных белков-антигенов (нео-антигенов), которые образуются в процессе развития опухолевого процесса [20].

Событие 3. Весь спектр опухолевых антигенов поглощался дендритными клетками, которые необходимы для запуска эффективного адаптивного иммунного ответа [21]. Функция дендритных клеток заключается в обработке информации о раковых белках-антигенах и презентации, т. е. в передаче информации о том, как распознать раковую опухоль (своеобразные биологические «отпечатки пальцев») наивным Т-клеткам.

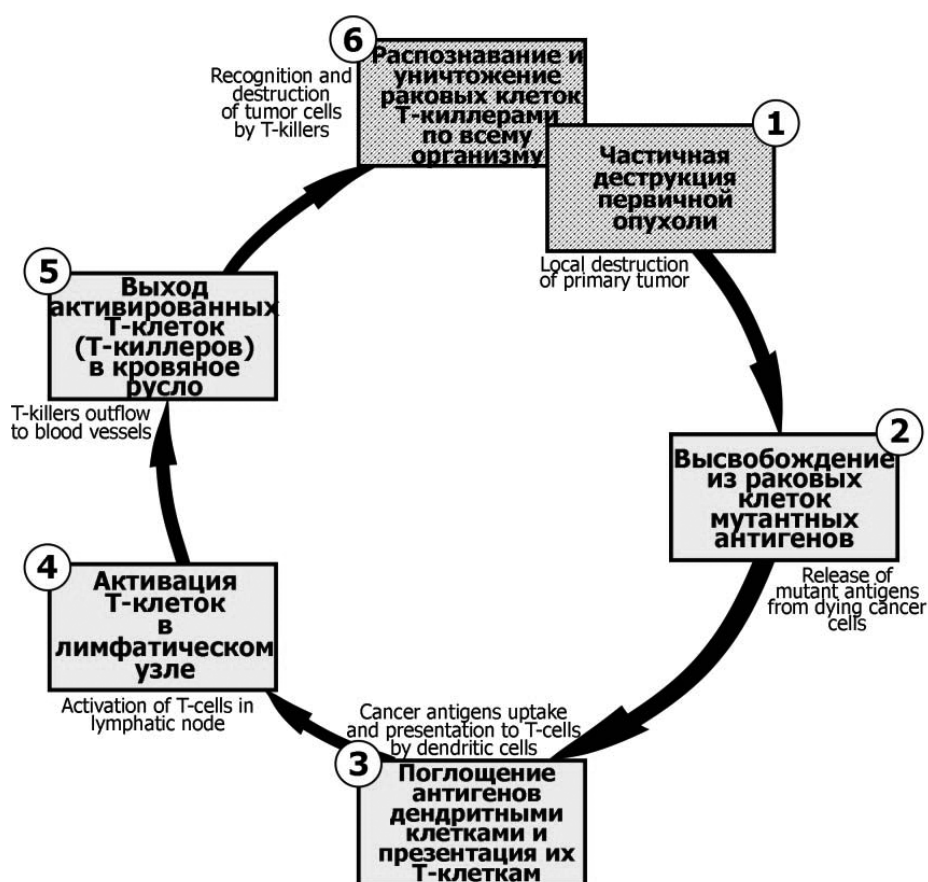


Рис. 1. Механизм действия антираковой «вакцины *in situ*»

Fig. 1. Mechanism of action of anti-cancer "vaccine *in situ*"

Событие 4. Т-клетки мигрировали в региональный лимфатический узел, где активировались и превращались в цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), которые, как известно, играют ключевую роль в борьбе организма с внутриклеточными инфекциями и раком.

Событие 5. Активированные ЦТЛ (иногда эти клетки обозначают как «Т-киллеры») выходили из лимфатического узла в кровяное русло и разносились кровью по всему организму.

Событие 6. Наконец, ЦТЛ распознавали и уничтожали раковые клетки как в составе первичной опухоли, так и формирующие метастазы.

Спустя 100 лет после пионерских исследований В. Коули, уже на новом этапе развития медицинской науки и практики, ученые наиболее развитых стран возвращаются к идее Гиппократата активировать защитные силы собственного организма человека с целью исцеления его от имеющихся опухолей. Речь идет о создании и использовании индивидуализированных противораковых терапевтических вакцин.

Самыми эффективными из таких вакцин в настоящее время являются CAR-T-вакцины [22], представляющие собой Т-клетки с *химерными антигенными рецепторами*. Получение такой вакцины предусматривает выделение из опухоли пациента Т-клеток, генетическую модификацию их с помощью техники рекомбинантной ДНК, размножение *in vitro* и инъекцию этих генно-модифицированных Т-клеток обратно пациенту.

Более простым решением, на наш взгляд, может явиться вакцинация *in situ* [23], когда в качестве вакцины используется сама опухоль.

Для этого мы предлагаем кардинально усовершенствовать вакцину Коули, заменив препарат из двух убитых бактерий на разрабатываемый нами препарат «Караул», в состав которого входят:

- 1) бактериальная плаزمида, содержащая неметилованные CpG-динуклеотиды;
- 2) бактериальный циклический дигуанозинмонофосфат (цикло-диГМФ) (рис. 2).

Эти природные молекулы-алармины (от англ. *alarm* – опасность, тревога) встречаются только в составе бактерий и выполняют роль молекулярных «сигналов опасности» в случае попадания в организм человека и животных патогенных вирусов и бактерий.

Есть все основания полагать, что вещества-алармины в составе вакцины «Караул», взаимодействуя, соответственно, с рецепторами TLR9 [24, 25] и STING [26–29], будут имитировать вторжение в опухоль пациента бактериальных патогенов и мобилизовать ресурсы врожденного и адаптивного иммунитета на уничтожение такой якобы «инфицированной» опухоли [30–33].

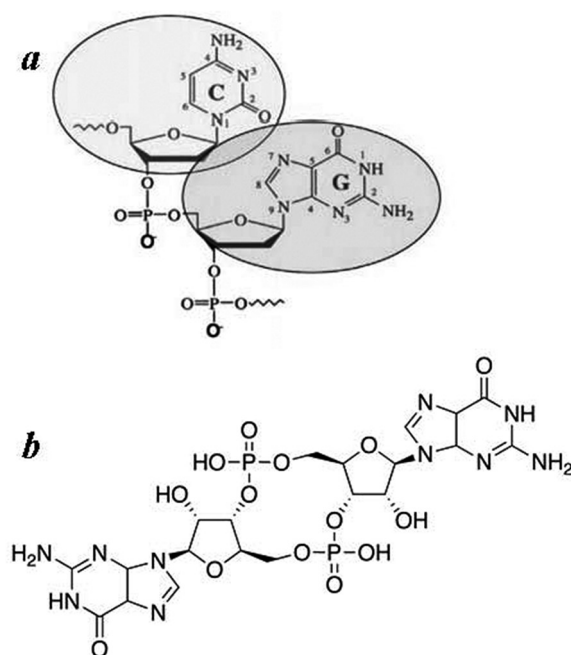


Рис. 2. Структурные формулы CpG-динуклеотида (а) и цикло-диГМФ (b)
 Fig. 2. Structural formulas of CpG-dinucleotide (a) and cyclo-diGMP (b)

Таким образом, вместо трудно стандартизируемого лизата двух патогенных бактерий в опухоль будут вводиться высокоочищенные вещества: плазмидная ДНК, изолированная из специально сконструированного нами непатогенного штамма кишечной палочки [34], и природный циклический динуклеотид, синтезируемый с помощью фермента, выделяемого из созданного нами рекомбинантного штамма-производителя [35].

Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что преимущества вакцины «Караул» перед противоопухолевыми вакцинами-аналогами [36] будут заключаться в следующем:

- 1) универсальность (отпадает необходимость определять опухоль-специфические антигены для каждого пациента);
- 2) быстрое действие (антиопухолевые ответы врожденного иммунитета запускаются спустя минуты после введения препарата в организм);
- 3) персонализация (адаптивный иммунитет будет формироваться автоматически против каждой конкретной вакцинированной опухоли);
- 4) безопасность (препарат состоит из соединений, не содержащих каких-либо неестественных модификаций, обуславливающих побочные эффекты);
- 5) простота изготовления вакцины позволит снизить стоимость лечения и сделать его доступным.

Заключение. Проведение в последние годы полногеномных секвенсов опухолевых клеток [37] показало, что опухоль каждого пациента уникальна по антигенному составу и поэтому для ее лечения требуется индивидуальное лекарство или индивидуальная вакцина. По нашему мнению, вводимые непосредственно в опухоль два мощных адъюванта и высвобождающиеся из погибающих под действием вакцины «Караул» раковых клеток тысячи мутантных белков-антигенов будут активировать дендритные клетки, рекрутировать в ложе опухоли эффекторные иммунные клетки и превратят опухоль в индивидуализированную вакцину не только в отношении конкретного пациента, но даже в отношении конкретной опухоли! Образующиеся при этом антиопухолевые Т-лейкоциты-киллеры должны обеспечить ликвидацию во всем организме пациента как солидных опухолей (даже на 3-й и 4-й стадиях развития), так и метастазов.

Список использованных источников

1. Akhmetzhanov, A. R. Dynamics of preventive vs post-diagnostic cancer control using low-impact measures / A. R. Akhmetzhanov, M. E. Hochberg // *eLife*. – 2015. – Vol. 4. – Art. e06266. <https://doi.org/10.7554/eLife.06266>
2. Welch, H. G. Overdiagnosis in cancer / H. G. Welch, W. C. Black // *J. of the Nat. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102, N 9. – P. 605–613. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>
3. Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future / E. J. van Limbergen [et al.] // *Brit. J. of Radiology*. – 2017. – Vol. 90, N 1076. – Art. 20170157. <https://doi.org/10.1259/bjr>
4. Core needle biopsy of breast cancer tumors increases distant metastases in a mouse model / E. G. Mathenge [et al.] // *Neoplasia*. – 2014. – Vol. 16, N 11. – P. 950–960. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.09.004>
5. Therapy's shadow: a short history of the study of resistance to cancer chemotherapy / P. Keating [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – Art. 58. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00058>
6. Cancer stem cell plasticity drives therapeutic resistance / M. R. Doherty [et al.] // *Cancers*. – 2016. – Vol. 8. – Art. 8. <https://doi.org/10.3390/cancers8010008>
7. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007 / D. Bartkowiak [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2012. – Vol. 105, N 1. – P. 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.09.013>
8. Sverdlov, E. D. Multidimensional complexity of cancer. Simple solutions are needed / E. D. Sverdlov // *Biochemistry*. – 2016. – Vol. 81, N 7. – P. 731–738. <https://doi.org/10.1134/S0006297916070099>
9. Folkman, J. Cancer without disease / J. Folkman, R. Kalluri // *Nature*. – 2004. – Vol. 427, N 6977. – P. 787. <https://doi.org/10.1038/427787a>
10. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada / S. A. Acuna [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2016. – Vol. 2, N 4. – P. 463–469. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5137>
11. Itoh, K. Interleukin 2 activation of cytotoxic T-lymphocytes infiltrating into human metastatic melanomas / K. Itoh, A. B. Tilden, C. M. Balch // *Cancer Res.* – 1986. – Vol. 46, N 6. – P. 3011–3017.
12. Ohta, A. A metabolic immune checkpoint: adenosine in tumor microenvironment / A. Ohta // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – Art. 109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00109>
13. Kumar, T. Spontaneous regression of thoracic malignancies / T. Kumar, N. Patel, A. Talwar // *Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 104, N 10. – P. 1543–1550. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.026>

14. Jackson, R. Saint Peregrine, O. S. M. – the patron saint of cancer patients / R. Jackson // *Canad. Med. Assoc. J.* – 1974. – Vol. 111, N 8. – P. 824–827.
15. Kienle, G. S. Fever in cancer treatment: Coley's therapy and epidemiologic observations / G. S. Kienle // *Global Advances in Health and Medicine.* – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 92–100. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2012.1.1.016>
16. Krone, B. The biography of the immune system and the control of cancer: from St Peregrine to contemporary vaccination strategies / B. Krone, K. F. Kolmel, J. M. Grange // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14, N 1. – Art. 595. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-595>
17. Haro, A. S. The effect of BCG-vaccination and tuberculosis on the risk of leukaemia / A. S. Haro // *Developments in Biological Standardization.* – 1986. – Vol. 58, pt. A. – P. 433–439.
18. Tsung, K. Lessons from Coley's toxin / K. Tsung, J. A. Norton // *Surgical Oncology.* – 2006. – Vol. 15, N 1. – P. 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2006.05.002>
19. Garg, A. D. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses / A. D. Garg, P. Agostinis // *Immunological Rev.* – 2017. – Vol. 280, N 1. – P. 126–148. <https://doi.org/10.1111/imr.12574>
20. Trial watch: immunogenic cell death induction by anticancer chemotherapeutics / A. Garg [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2017. – Vol. 6, N 12. – Art. e1386829. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1386829>
21. Exploiting the immunogenic potential of cancer cells for improved dendritic cell vaccines / L. Vandenberk [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2016. – Vol. 6. – Art. 663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00663>
22. Posey, A. D. Cancer killers / A. D. Posey, C. H. June, B. L. Levine // *Scientific Amer.* – 2017. – Vol. 316, N 3. – P. 38–43. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0317-38>
23. Hammerich, L. *In situ* vaccination: cancer immunotherapy both personalized and off-the-shelf / L. Hammerich, A. Binder, J. D. Brody // *Molecular Oncology.* – 2015. – Vol. 9, N 10. – P. 1966–1981. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.10.016>
24. Targeting malignant B cells as antigen-presenting cells: TLR-9 agonist induces systemic regression of lymphoma / N. Klein-González [et al.] // *Expert Rev. Vaccines.* – 2011. – Vol. 10, N 3. – P. 295–298. <https://doi.org/10.1586/erv.11.6>
25. Therapeutic injection of a C-type CpG ODN induced an antitumor immune response in C57/BL6 mice of orthotopically transplanted hepatocellular carcinoma / H. Jia [et al.] // *Oncology Res.* – 2016. – Vol. 23, N 6. – P. 321–326. <https://doi.org/10.3727/096504016X14570992647041>
26. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP / D. L. Burdette [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 478, N 7370. – P. 515–518. <https://doi.org/10.1038/nature10429>
27. STING ligand c-di-GMP improves cancer vaccination against metastatic breast cancer / D. Chandra [et al.] // *Cancer Immunology Res.* – 2014. – Vol. 2, N 9. – P. 901–910. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0123>
28. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity / L. Corrales [et al.] // *Cell Reports.* – 2015. – Vol. 11, N 7. – P. 1018–1030. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.031>
29. Rivera Vargas, T. Rationale for stimulator of interferon genes-targeted cancer immunotherapy / T. Rivera Vargas, I. Benoit-Lizon, L. Apetoh // *European J. of Cancer.* – 2017. – Vol. 75. – P. 86–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.028>
30. Carpentier, A. F. CpG-oligonucleotides for cancer immunotherapy: review of the literature and potential applications in malignant glioma / A. F. Carpentier, G. Auf, J. Y. Delattre // *Frontiers in Bioscience.* – 2003. – Vol. 8, N 5. – P. 115–127. <https://doi.org/10.2741/934>
31. *In situ* vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study / J. D. Brody [et al.] // *J. of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol. 28, N 28. – P. 4324–4332. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.9793>
32. Simultaneous delivery of doxorubicin and immunostimulatory CpG motif to tumors using a plasmid DNA/doxorubicin complex in mice / Y. Mizuno [et al.] // *J. of Controlled Release.* – 2010. – Vol. 141, N 2. – P. 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.09.014>
33. Promising targets for cancer immunotherapy: TLRs, RLRs, and STING-mediated innate immune pathways / K. Li [et al.] // *Intern. J. of Molecular Sciences.* – 2017. – Vol. 18, N 2. – Art. 404. <https://doi.org/10.3390/ijms18020404>
34. Zinchenko, A. I. Construction of plasmid enriched with immunostimulatory CpG motifs / A. I. Zinchenko, S. V. Kvach, A. S. Shchokolova // *Eastern European Scientific J.* – 2014. – N 3. – P. 10–13. <https://doi.org/10.12851/EESJ201406C01ART02>
35. Enzymatic synthesis of c-di-GMP using inclusion bodies of *Thermotoga maritima* full-length diguanylatecyclase / A. S. Korovashkina [et al.] // *J. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 164, N 2. – P. 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.12.006>
36. McNeel, D. G. Therapeutic cancer vaccines: how much closer are we? / D. G. McNeel // *BioDrugs.* – 2017. – Vol. 32, N 1. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0257-y>
37. Cancer immunogenomics: computational neoantigen identification and vaccine design / J. Hundal [et al.] // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* – 2017. – Vol. 81. – P. 105–111. <https://doi.org/10.1101/sqb.2016.81.030726>

References

1. Akhmetzhanov A. R., Hochberg M. E. Dynamics of preventive vs post-diagnostic cancer control using low-impact measures. *eLife*, 2015, vol. 4, art. e06266. <https://doi.org/10.7554/eLife.06266>
2. Welch H. G., Black W. C. Overdiagnosis in cancer. *Journal of National Cancer Institute*, 2010, vol. 102, no. 9, pp. 605–613. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>
3. Van Limbergen E. J., de Ruyscher D. K., Olivo Pimentel V., Marcus D., Berbee M., Hoeben A., Rekers N., Theys J., Yaromina A., Dubois L. J., Lambin Ph. Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future. *British Journal of Radiology*, 2017, vol. 90, no. 1076, art. 20170157. <https://doi.org/10.1259/bjr>
4. Mathenge E. G., Dean C. A., Clements D., Vaghar-Kashani A., Photopoulos S., Coyle K. M., Giacomantonio M., Malueth B., Nunokawa A., Jordan J., Lewis J. D., Gujar S. A., Marcato P., Lee P. W. K., Giacomantonio C. A. Core needle

biopsy of breast cancer tumors increases distant metastases in a mouse model. *Neoplasia*, 2014, vol. 16, no. 11, pp. 950–960. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.09.004>

5. Keating P., Cambrosio A., Nelson N. C., Mogoutov A., Cointet J. P. Therapy's shadow: a short history of the study of resistance to cancer chemotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 2013, vol. 4, art. 58. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00058>

6. Doherty M. R., Smigiel J. M., Junk D. J., Jackson M. W. Cancer stem cell plasticity drives therapeutic resistance. *Cancers*, 2016, art. 8. <https://doi.org/10.3390/cancers8010008>

7. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Bottke D., Wiegel T. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007. *Radiotherapy and Oncology*, 2012, vol. 105, no. 1, pp. 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.09.013>

8. Sverdlov E. D. Multidimensional complexity of cancer. Simple solutions are needed. *Biochemistry*, 2016, vol. 81, no. 7, pp. 731–738. <https://doi.org/10.1134/S0006297916070099>

9. Folkman J., Kalluri R. Cancer without disease. *Nature*, 2004, vol. 427, no. 6977, pp. 787. <https://doi.org/10.1038/427787a>

10. Acuna S. A., Fernande K. A., Daly C., Hicks L. K., Sutradhar R., Kim S. J., Baxter N. N. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncology*, 2016, vol. 2, no. 4, pp. 463–469. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5137>

11. Itoh K., Tilden A. B., Balch C. M. Interleukin 2 activation of cytotoxic T-lymphocytes infiltrating into human metastatic melanomas. *Cancer Research*, 1986, vol. 46, no. 6, pp. 3011–3017.

12. Ohta A. A metabolic immune checkpoint: adenosine in tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 2016, vol. 7, art. 109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00109>

13. Kumar T., Patel N., Talwar A. Spontaneous regression of thoracic malignancies. *Respiratory Medicine*, 2010, vol. 104, no. 10, pp. 1543–1550. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.026>

14. Jackson R. Saint Peregrine, O.S.M. – the patron saint of cancer patients. *Canadian Medical Association Journal*, 1974, vol. 111, no. 8, pp. 824–827.

15. Kienle G. S. Fever in cancer treatment: Coley's therapy and epidemiologic observations. *Global Advances in Health and Medicine*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 92–100. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2012.1.1.016>

16. Krone B., Kolmel K. F., Grange J. M. The biography of the immune system and the control of cancer: from St Peregrine to contemporary vaccination strategies. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, no. 1, art. 595. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-595>

17. Haro A. S. The effect of BCG-vaccination and tuberculosis on the risk of leukaemia. *Developments in Biological Standardization*, 1986, vol. 58, pt. A, pp. 433–449.

18. Tsung K., Norton J. A. Lessons from Coley's toxin. *Surgical Oncology*, 2006, vol. 15, no. 1, pp. 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2006.05.002>

19. Garg A. D., Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses. *Immunological Reviews*, 2017, vol. 280, no. 1, pp. 126–148. <https://doi.org/10.1111/imr.12574>

20. Garg A. D., More S., Rufo N., Mece O., Sassano M. L., Agostinis P., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial watch: immunogenic cell death induction by anticancer chemotherapeutics. *Oncoimmunology*, 2017, vol. 6, no. 12, art. e1386829. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1386829>

21. Vandenberg L., Belmans J., van Woensel M., Riva M., van Gool S. W. Exploiting the immunogenic potential of cancer cells for improved dendritic cell vaccines. *Frontiers in Immunology*, 2016, vol. 6, art. 663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00663>

22. Posey A. D., June C. H., Levine B. L. Cancer killers. *Scientific American*, 2017, vol. 316, no. 3, pp. 38–43. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0317-38>

23. Hammerich L., Binder A., Brody J. D. *In situ* vaccination: cancer immunotherapy both personalized and off-the-shelf. *Molecular Oncology*, 2015, vol. 9, no. 10, pp. 1966–1981. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.10.016>

24. Klein-González N., Holtick U., Fairfax K., Weihrauch M. R., von Bergwelt-Baildon M. S. Targeting malignant B cells as antigen-presenting cells: TLR-9 agonist induces systemic regression of lymphoma. *Expert Review of Vaccines*, 2011, vol. 10, no. 3, pp. 295–298. <https://doi.org/10.1586/erv.11.6>

25. Jia H., Zhao T., Zou D., Jia X., Gao J., Song X. Therapeutic injection of a C-type CpG ODN induced an antitumor immune response in C57/BL6 mice of orthotopically transplanted hepatocellular carcinoma. *Oncology Research*, 2016, vol. 23, no. 6, pp. 321–326. <https://doi.org/10.3727/096504016X14570992647041>

26. Burdette D. L., Monroe K. M., Sotelo-Troha K., Iwig J. S., Eckert B., Hyodo M., et al. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature*, 2011, vol. 478, no. 7370, pp. 515–518. <https://doi.org/10.1038/nature10429>

27. Chandra D., Quispe-Tintaya W., Jahangir A., Asafu-Adjei D., Ramos I., Sintim H. O., Zhou J., Hayakawa Y., Karaolis D. K., Gravekamp C. STING ligand c-di-GMP improves cancer vaccination against metastatic breast cancer. *Cancer Immunology Research*, 2014, vol. 2, no. 9, pp. 901–910. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0123>

28. Corrales L., Glickman L. H., McWhirter S. M., Kanne D. B., Sivick K. E., Katibah G. E., Woo S. R., Lemmens E., Banda T., Leong J. J., Metchette K., Dubensky T. W., Gajewski T. F. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity. *Cell Reports*, 2015, vol. 11, no. 7, pp. 1018–1030. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.031>

29. Rivera Vargas T., Benoit-Lizon I., Apetoh L. Rationale for stimulator of interferon genes-targeted cancer immunotherapy. *European Journal of Cancer*, 2017, vol. 75, pp. 86–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.028>

30. Carpentier A. F., Auf G., Delattre J. Y. CpG-oligonucleotides for cancer immunotherapy: review of the literature and potential applications in malignant glioma. *Frontiers in Bioscience*, 2003, vol. 8, no. 5, pp. 115–127. <https://doi.org/10.2741/934>

31. Brody J. D., Ai W. Z., Czerwinski D. K., Torchia J. A., Levy M., Advani R. H., Kim Y. H., Hoppe R. T., Knox S. J., Shin L. K., Wapnir I., Tibshirani R. J., Levy R. *In situ* vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma

regression: a phase I/II study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, vol. 28, no. 28, pp. 4324–4332. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.9793>

32. Mizuno Y., Naoi T., Nishikawa M., Rattanakit S., Hamaguchi N., Hashida M., Takakura Y. Simultaneous delivery of doxorubicin and immunostimulatory CpG motif to tumors using a plasmid DNA/doxorubicin complex in mice. *Journal of Controlled Release*, 2010, vol. 141, no. 2, pp. 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.09.014>

33. Li K., Qu S., Chen X., Wu Q., Shi M. Promising targets for cancer immunotherapy: TLRs, RLRs, and STING-mediated innate immune pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, vol. 18, no. 2, art. 404. <https://doi.org/10.3390/ijms18020404>

34. Zinchenko A. I., Kvach S. V., Shchokolova A. S. Construction of plasmid enriched with immunostimulatory CpG motifs. *Eastern European Scientific Journal*, 2014, no. 3, pp. 10–13. <https://doi.org/10.12851/EESJ201406C01ART02>

35. Korovashkina A. S., Rymko A. N., Kvach S. V., Zinchenko A. I. Enzymatic synthesis of c-di-GMP using inclusion bodies of *Thermotoga maritima* full-length diguanylatecyclase. *Journal of Biotechnology*, 2012, vol. 164, no. 2, pp. 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.12.006>

36. McNeel D. G. Therapeutic cancer vaccines: how much closer are we? *BioDrugs*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0257-y>

37. Hundal J., Miller C. A., Griffith M., Griffith O. L., Walker J., Kiwala S., Graubert A., McMichael J., Coffman A., Mardis E. R. Cancer immunogenomics: computational neoantigen identification and vaccine design. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 2017, vol. 81, pp. 105–111. <https://doi.org/10.1101/sqb.2016.81.030726>

Информация об авторах

Зинченко Анатолий Иванович – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zinch@mbio.bas-net.by

Щеколова Анастасия Сергеевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nastindeathnote@gmail.com

Биричевская Лариса Леонидовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт микробиологии НАН Беларуси (ул. Купревича, 2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: l.birichevskaya@mbio.bas-net.by

Information about the authors

Anatoliy I. Zinchenko – Corresponding Member, D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zinch@mbio.bas-net.by

Anastasiya S. Schokolova – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nastindeathnote@gmail.com

Larisa L. Birichevskaya – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: l.birichevskaya@mbio.bas-net.by