

Zastosowanie komórek dendrytycznych w immunoterapii nowotworów

Dr hab. n. med.

Iwona Hus¹

Prof. dr hab. n. med.

Jacek Roliński²

¹ Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Anna Dmoszyńska

² Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej UM w Lublinie

T E R A P I A

The use of dendritic cells in cancer immunotherapy research, made possible by
Ralph Steinmann - Nobel laureate in 2011

S U M M A R Y

Dendritic cells are a heterogeneous population of leukocytes present in most tissues within the human body. They belong to so called. antigen-presenting cells whose primary function is to capture, processing and presentation of antigens. Depending on the subpopulation and the degree of maturity, they play a key role in the induction of both immune responses and tolerance, which makes them both a cause of diseases, as well as the basis for developing methods of immunotherapy. An example of therapeutic use of dendritic cells are cancer vaccines, which are the subject of numerous experimental and clinical studies conducted in recent years.

Komórki dendrytyczne stanowią heterogenną populację leukocytów obecnych w obrębie większości tkanek organizmu człowieka. Należą to tzw. komórek prezentujących antygen, których podstawową funkcją jest wychwyty, przetwarzanie i prezentacja antygenów. W zależności od subpopulacji oraz stopnia dojrzałości odgrywają one kluczową rolę w indukcji odpowiedzi immunologicznej, jak i w indukcji tolerancji, co sprawia, że mogą być zarówno przyczyną rozwoju wielu chorób, jak i podstawą opracowania nowych metod immunoterapii. Przykładem leczniczego wykorzystania komórek dendrytycznych są szczepionki przeciwnowotworowe, które stanowią przedmiot licznych badań doświadczalnych i klinicznych prowadzonych w ciągu ostatnich lat

Hus I.: Zastosowanie komórek dendrytycznych w immunoterapii nowotworów możliwe dzięki badaniom Ralpha Steinmanna laureata nagrody Nobla w roku 2011 *Alergia*, 2011, 4: 37-39

Komórki dendrytyczne (dendritic cells, DC) zostały opisane przez Steinmanna i Cohna jako odrębna subpopulacja komórek śledzionowych myszy w 1973 roku i od tego czasu prowadzonych jest wiele badań dotyczących ich pochodzenia, fenotypu, funkcji

poszczególnych populacji oraz zastosowania w immunoterapii. O ogromnym znaczeniu tych badań świadczy tego roczna nagroda Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii przyznana pośmiertnie Ralphowi Steinmannowi. Ralph Steinman nie zdążył dowiedzieć się o swojej nagrodzie. Zmarł 30 września 2011 r. trzy dni przed ogłoszeniem nazwisk Laureatów. Duże zainteresowanie w ostatnich latach komórkami dendrytycznymi wynika z faktu, że ich silne właściwości immunostymulacji mogą być zarówno przyczyną rozwoju wielu chorób, jak i podstawą opracowania nowych metod immunoterapii. Niekorzystną rolę mogą odgrywać one w patogenezie chorób autoimmunologicznych, alergicznych oraz w odrzucaniu przeszczepów, a przykładem zastosowania terapeutycznego są szczepionki przeciwnowotworowe, stanowiące aktualnie przedmiot badań doświadczalnych i klinicznych.

Komórki dendrytyczne stanowią heterogenną populację leukocytów i obecne są w obrębie większości tkanek organizmu człowieka, obejmując mniej niż 1% komórek szpiku i krwi obwodowej [1]. Charakterystyczne cechy morfologiczne to: nieregularny kształt oraz liczne wypustki błony komórkowej w postaci długich, drzewiasto rozgałęzionych dendrytów (typowe dla dojrzałych DC), bulwiastych pseudopodii, lub przypominających welony lamellipodii (wypustek blaszkowatych). Opisano dwie główne populacje komórek dendrytycznych: mieloidalne i limfoidalne, które różnią się od siebie wieloma cechami, takimi jak: lokalizacja w tkankach, profil wytwarzanych cytokin oraz wymagania wzrostowe [2].

DC należą to tzw. komórek prezentujących antygen (antigen presenting cells, APC), ich podstawową funkcją jest wychwyt, przetwarzanie i prezentacja antygenów, w tym również nowotworowych.

Odgrywają one kluczową rolę w indukcji i regulacji swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej, poprzez aktywację swoistych efektorowych limfocytów B i T, a także komórek NK i NKT.

Te właściwości komórek dendrytycznych przyczyniły się do rozwoju badań nad ich wykorzystaniem w immunoterapii nowotworów, przy czym w schematach immunoterapii przeciwnowotworowej stosowane są mieloidalne DC.

Immunoterapia komórkowa w leczeniu nowotworów

Immunoterapia komórkowa należy do najnowszych strategii walki z chorobami nowotworowymi i polega na eliminacji komórek nowotworowych przy pomocy własnych mechanizmów odpornościowych pacjenta. Podstawowe strategie immunoterapii komórkowej to: szczepionki przeciwnowotworowe w postaci komórek dendrytycznych stymulowanych antygenami nowotworowymi lub modyfikowanych komórek nowotworowych oraz immunoterapia adoptywna w postaci namnażanych i aktywowanych in vitro limfocytów T.

Celem stosowania szczepionek przeciwnowotworowych jest „nauczenie” układu odpornościowego chorego rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych.

Są to szczepionki lecznicze, w przeciwieństwie do szczepionek profilaktycznych stosowanych w celu zapobiegania zakażeniom wirusowym, bakteryjnym i niektórym chorobom nowotworowym np. rak szyjki macicy.

Stanowią one rodzaj immunoterapii aktywnej i w przeciwieństwie do innych metod leczenia (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia adoptywna), mogą, w przypadku skutecznej immunizacji, indukować trwałą swoistą odpowiedź

przeciwnowotworową w postaci limfocytów T pamięci, utrzymującą się przez całe życie pacjenta.

Uzyskanie takiej odpowiedzi może doprowadzić do utrzymania nowotworu pod kontrolą układu odpornościowego i tym samym do wydłużenia życia pacjenta lub nawet do jego wyleczenia.

Komórki dendrytyczne jako szczepionki przeciwnowotworowe

Teoretyczne przesłanki wykorzystania DC w immunoterapii nowotworów wynikają z dwóch zasadniczych faktów. Po pierwsze, istotną przyczyną „ucieczki” nowotworu spod kontroli układu odpornościowego jest brak skutecznej prezentacji antygenów nowotworowych a po drugie, DC są populacją komórek o najsilniejszych właściwościach prezentacji antygenów, w tym także nowotworowych. Teorię indukcji skutecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej potwierdziły badania in vitro, które wykazały, że komórki dendrytyczne stymulowane przez antygeny nowotworowe posiadają zdolność indukcji swoistych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ skierowanych przeciw komórkom guza [3,4]. Badania prowadzone na zwierzętach, zarówno w przypadku wszczepionych guzów litych (melanoma, fibrosarcoma, adenocarcinoma) [5,6,7], jak i białaczki [8] potwierdziły korzystny wpływ szczepionki przeciwnowotworowej na zahamowanie rozwoju oraz regresję wszczepionych guzów nowotworowych. Kolejnym krokiem było rozpoczęcie badań klinicznych.

Możliwe są dwie strategie,

- pierwsza polega na oddziaływaniu na DC in vivo poprzez podskórne podawanie antygenów nowotworowych, zwykle w połączeniu z adjuwantem w celu rekrutacji oraz stymulacji DC w miejscu wstrzyknięcia
- druga strategia, na której opiera się większość metod immunoterapii z użyciem DC, polega na generacji tych komórek w warunkach hodowli in vitro i podaniu choremu w postaci szczepionki po wprowadzeniu do nich odpowiednich antygenów nowotworowych.

Istnieje obecnie kilka możliwości uzyskania znacznych ilości DC w warunkach in vitro. Metodą najczęściej stosowaną w badaniach klinicznych jest generacja DC z monocytów krwi obwodowej w obecności cytokin: GM-CSF i IL-4 [9]. Metoda ta opracowana przez Sallusto i Lanzavecchię [10] pozwala uzyskać populację komórek zawierającą 90% niedojrzałych DC w ciągu 5-7 dni hodowli. W celu indukcji czynnościowego i fenotypowego dojrzewania DC do podłoża dodaje się w 5-7 dobie kolejną cytokinę - TNF α [11]. Dojrzewanie DC przyspieszają także lipopolisacharydy oraz CD40L [11]. Stosowana jest również mieszanina cytokin: IL-1 β , IL-6, TNF α w połączeniu z PGE2 [12]. Inną, znacznie rzadziej stosowaną metodą jest generacja DC z komórek macierzystych CD34+ izolowanych z krwi obwodowej, szpiku lub krwi pępowinowej z dodatkiem odpowiednich cytokin (GM-CSF i TNF α) [13].

Opracowano wiele metod wprowadzania do DC antygenów nowotworowych prezentowanych później cytotoksycznym limfocytom T CD8+. W przypadku nowotworów, w których wyodrębniono swoiste antygeny związane z nowotworem (tumor associated antigens TAA), często stosowaną metodą jest wprowadzanie do DC antygenów w postaci peptydów. Do komórek dendrytycznych można także wprowadzać antygen w postaci całej cząsteczki białka (np. β -galaktozydaza, idiotypowe białko specyficzne dla chłoniaka lub szpiczaka plazmocytozy, onkoproteina HPV-wirusa brodawczaków ludzkich). Immunoterapia, która opiera się na indukcji odporności przeciw określonemu antygenowi może jednak prowadzić do powstania oporności poprzez zmniejszenie wytwarzania produktu określonego genu. Opracowano, więc strategie, których celem jest indukcja

poliklonalnej odpowiedzi, skierowanej przeciw wielu antygenom nowotworowym, należy do nich opracowana przez Gilboa i wsp. [14] metoda transfekcji RNA komórek nowotworowych do DC. Inną metodą jest fuzja DC z komórkami nowotworowymi, która pozwala uzyskać komórki hybrydowe o czynnościowych właściwościach DC i równoczesnej ekspresji nowotworowych antygenów [15]. DC mogą także pochłaniać lizaty komórkowe [16,17] lub ciała apoptotyczne [18].

Optymalna droga podawania szczepionek z komórek dendrytycznych nie została ustalona, dotychczasowe obserwacje wykazały, że droga śródskórna lub podskórna jest bardziej skuteczna w indukcji odpowiedzi odpornościowej niż dożylna. Prawdopodobną przyczyną jest utrata ekspresji cząsteczki CD62L na powierzchni dojrzałych DC, receptora niezbędnego do przejścia komórek przez śródbłonek naczyń krwionośnych, co uniemożliwia ich dotarcie do węzłów chłonnych [19].

Pierwszą próbę kliniczną wykorzystania DC w immunoterapii nowotworów opisali Hsu i wsp. w roku 1996. Zastosowali oni autologiczne DC stymulowane białkiem idiotypowym u 4 chorych na nawrotową postać chłoniaka grudkowego w IV stadium zaawansowania [20]. U 3 pacjentów uzyskano istotną odpowiedź kliniczną. Ci sami autorzy w 2001 roku rozszerzyli badania obejmując leczeniem grupę 35 chorych [21]. U 70% z nich uzyskano stabilizację choroby, u 22% regresję zmian. U 3 z 6 chorych z progresją choroby, po wstępnej fazie szczepień, uzyskano odpowiedź kliniczną po podaniu dodatkowych iniekcji przypominających.

Historia badań

Od czasu pierwszego badania Hsu i wsp. opisano ponad 200 prób klinicznych I i II fazy podjętych w ponad 20 rodzajach nowotworów, najczęściej guzów litych.

Najwięcej badań dotyczy zastosowania DC w przerzutowej postaci czerniaka złośliwego, głównie z uwagi na wyodrębnienie szeregu TAA, poczynając od antygenów różnicowania, jak gp 100 i tyrozylnaza, po antygeny swoiste (tissue specific antigens, TSA), takie jak MAGE-3.

Drugą grupą nowotworów, w których opisano liczne próby immunoterapii są nowotwory dróg moczowych: rak nerki i rak gruczołu krokowego.

Wśród innych rodzajów nowotworów opisano próby kliniczne stosowania DC w raku piersi, jajnika, trzustki, raku rdzeniastym tarczycy, raku jelita grubego, raku płuc i nowotworach mózgu, białaczkach [22].

Leczenie DC jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Większość działań niepożądanych to odczyny miejscowe w miejscu podania, gorączka, objawy grypopodobne. Rzadziej obserwowane są bóle mięśniowe, kostne, stawowe, osłabienie.

W dotychczas opisanych próbach klinicznych, u większości chorych obserwowano indukcję przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, znacznie rzadziej natomiast odpowiedź kliniczną (około 10-14%). Należy podkreślić, że większość z tych badań dotyczyło pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej, u których zawiodły próby chemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego.

Opublikowane przez nasz zespół wyniki badań [23,24], stanowiły pierwsze opisane w literaturze światowej próby klinicznego zastosowania komórek dendrytycznych w immunoterapii chorych we wczesnej fazie klinicznej przewlekłej białaczki limfocytowej.

Leczenie było bezpieczne i dobrze tolerowane, u części pacjentów obserwowano indukcję cytotoksycznych, nowotworowo-swoistych limfocytów T, oraz zmniejszenie liczby białaczkowych limfocytów we krwi obwodowej. W badaniach ostatnich lat wykazano możliwość indukcji istotnej odpowiedzi klinicznej przy pomocy szczepionek przeciwnowotworowych z komórek dendrytycznych. Van Tendeloo i wsp. opisali wyniki zastosowania szczepionki w postaci DC transfekowanych mRNA antygeny nowotworowego WT1 (Wilms' Tumor 1) u 10 chorych na ostrą białaczkę szpikową (acute myeloid leukemia, AML) leczonych wstępnie chemioterapią. Uzyskano konwersję odpowiedzi częściowej w całkowitą u 2 chorych oraz całkowitej odpowiedzi w odpowiedź molekularną (określoną jako normalizacja poziomu mRNA dla WT1 we krwi) u 3 chorych [25]. W badaniach opisanych przez Palucką i wsp., istotną odpowiedź kliniczną obserwowano u 2 spośród 20 pacjentów, leczonych szczepionką DC generowanych z monocytów krwi obwodowej stymulowanych allogenicznymi komórkami czerniaka. U jednego z chorych uzyskano remisję całkowitą utrzymującą się około 18 miesięcy, u drugiego prawie całkowitą trwającą około 55 miesięcy. Byli to chorzy w IV stadium zaawansowania czerniaka z opornością na dotychczas stosowane leczenie [26]. Jednym z najważniejszych badań dotyczących immunoterapii DC jest randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone u chorych z przerzutowym hormono-opornym rakiem gruczołu krokowego. Badanie to wykazało istotny wpływ szczepionki sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon) w postaci autologicznych DC stymulowanych białkiem fuzyjnym złożonym z antygeny swoistego dla komórek raka prostaty – kwaśnej fosfatazy sterczowej (prostate acid phosphatase, PAP) sprzężonego z GM-CSF (czynnik wzrostu kolonii granulocytarno-makrofagowych) na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych. Na podstawie wyników tego badania opisanego przez Kantoffa i wsp., sipuleucel-T uzyskał w kwietniu 2010 roku rejestrację Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (Food and Drug Agency, FDA). [27].

Aktualne kierunki badań

Przedstawione przykłady wskazują, że immunoterapia przeciwnowotworowa z wykorzystaniem DC może być skuteczna klinicznie, ale wymaga modyfikacji [26]. Podczas, gdy wcześniejsze badania dotyczące immunoterapii komórkowej skupione były na jak najsilniejszej aktywacji układu odporności, w świetle obecnej wiedzy nie mniej ważne jest działanie skierowane na komórki i cząsteczki hamujące odpowiedź immunologiczną. Do najlepiej poznanych populacji komórek o działaniu supresorowym należą: limfocyty T regulatorowe (Treg), komórki supresorowe pochodzenia mieloidalnego (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), makrofagi związane z nowotworem (tumor associated macrophages, TAM) oraz populacje komórek dendrytycznych o działaniu tolerogennym.

Celem wielu prowadzonych aktualnie badań przedklinicznych i klinicznych jest zwiększenie skuteczności klinicznej szczepionek przeciwnowotworowych między innymi poprzez określenie optymalnych warunków generacji DC (aby uniknąć indukcji populacji tolerogennych populacji), identyfikację nowych antygenów swoistych dla nowotworu wykorzystywanych do stymulacji DC oraz pokonanie immunosupresji wywołanej przez rozwój nowotworu poprzez skojarzenie immunoterapii DC z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciw cząsteczkom wywołującym supresję odpowiedzi immunologicznej takim jak PD-1 lub przeciw tolerogennym cytokinom (IL-10, TGF- β) [28]. W celu hamowania Treg, w aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych stosowane są, między innymi małe dawki cyklofosfamidu lub przeciwciała anti-CTLA-4, zaś w celu w celu hamowania rozwoju MDSC - inhibitory cyklooksygenazy-2. Ponadto, w przeciwieństwie do wcześniejszych poglądów, coraz więcej danych sugeruje, że skuteczność immunoterapii komórkowej można zwiększyć poprzez połączenie z określonymi schematami chemioterapii lub terapii celowanych. Jeszcze kilka lat temu

połączenie immunoterapii i chemioterapii było nie do pomyślenia, obowiązywał bowiem dogmat, że chemioterapia niszczy komórki układu immunologicznego. Stwierdzono jednak, że chemioterapia, w zależności od rodzaju leku, dawki i schematu podawania może wybiórczo niszczyć komórki supresorowe, wpływając tym samym na zwiększenie skuteczności immunoterapii [29]. Ponadto, niszczenie komórek nowotworowych może prowadzić do zwiększenia prezentacji antygenów i nasilenia odpowiedzi limfocytów T. Być może chemioterapia będzie, stosowana w przyszłości jako adiuwant u chorych otrzymujących immunoterapię komórkową.

Wyniki prowadzonych aktualnie badań dotyczących połączenia szczepionek przeciwnowotworowych z przeciwciałami monoklonalnymi, lub chemioterapią oraz równoczesne stosowanie strategii przełamujących immunosupresyjne działanie mikrośrodowiska nowotworowego stwarzają szansę na opracowanie nowych skuteczniejszych metod immunoterapii i tym samym poprawę rokowania chorych na nowotwory □

Piśmiennictwo: 1. Hus I. Komórki dendrytyczne - rozwój i funkcja. (Cz. 1). Acta Haematol Pol, 2000, 31: 361-369 2. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. Nat Rev Immunol. 2002; 2: 151-161 3. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. Nature 1998; 392: 86-89. 4. Hoffmann TK, Meidenbauer N, Dworacki G, Kanaya H, Whiteside TL. Generation of tumor-specific T-lymphocytes by cross-priming with human dendritic cells ingesting apoptotic tumor cells. Cancer Res 2000; 60: 3542-3549. 5. Fields RC, Shimizu K, Mule JJ. Murine dendritic cells pulsed with whole tumor lysates mediate potent antitumor immune responses in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 9482-9487. 6. Wang J, Saffold S, Cao X, Krauss J, Chen W. Eliciting T cell immunity against poorly immunogenic tumors by immunization with dendritic cell-tumor fusion vaccines. J Immunol 1998; 161: 5516-5524. 7. Lambert LA, Gibson GR, Maloney M, Durell, Noelle RJ, Barth RJ. Intranodal immunisation with tumor lysate-pulsed dendritic cells enhances protective antitumor immunity. Cancer Res 2001; 61: 641-646. 8. He L, Feng H, Raymond A, Kreeger M, Zeng Y, Graner M, Whitesell L, Katsanis E Dendritic-cell-peptide immunization provides immunoprotection against bcr-abl-positive leukemia in mice. Cancer Immunol Immunother 2001; 50: 31-40. 9. Alters SE, Gadea JR, Holm B, Lebkowski J, Philip R. IL-13 can substitute for IL-4 in the generation of dendritic cells for the induction of cytotoxic T lymphocytes and gene therapy. J Immunother. 1999; 22: 229-236. 10. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. J Exp Med 1994; 179: 1109-1118. 11. Zou GM, Tam YK. Cytokines in the generation and maturation of dendritic cells: recent advances. Eur Cytokine Netw 2002; 13: 186-199. 12. Kadowaki N, Antonenko S, Lau JY, Liu YJ. Natural interferon alpha/beta-producing cells link innate and adaptive immunity. J Exp Med 2000; 192: 219-226. 13. O'Neill DW, Adams S, Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer. Blood 2004; 104: 2235-2246. 14. Heiser A, Coleman D, Dannull J, Yancey D, Maurice MA, Lallas CD, Dahm P, Niedzwiecki D, Gilboa E, Vieweg J. Autologous dendritic cells transfected with prostate-specific antigen RNA stimulate CTL responses against metastatic prostate tumors. J Clin Invest 2002; 109: 409-417. 15. Hart I, Colaco C. Fusion induces tumor rejection. Nature 1997; 388: 626-627. 16. Fields RC, Shimizu K, Mule JJ. Murine dendritic cells pulsed with whole tumor lysates mediate potent antitumor immune responses in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 9482-9487. 17. Gottardi D, Alfaro A, De Leo AM, Stacchini A, Aragno M, Rigo A, Veneri D, Zanotti R, Pizzolo G, Caligaris-Cappio F. In leukaemic CD5+ B cells the expression of BCL-2 gene family is shifted toward protection from apoptosis. Br J Haematol 1996; 94: 612-618. 18. Schnurr M, Scholz C, Rothenfusser S, Galambos P, Dauer M, Röbe J, Endres S, Eigler A. Apoptotic pancreatic tumor cells are superior to cell lysates in promoting cross-priming of cytotoxic T cells and activate NK and gammadelta T cells. Cancer Res 2002 Apr 15; 62: 2347-2352. 19. Draube A, Klein-González N, Mattheus S, Brillant C, Hellmich M, Engert A, von Bergwelt-Baildon M. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2011; 6: e18801. 20. Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, Liles TM, Czerwinski D, Taidi B, Engleman EG, Levy R. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. Nat Med 1996; 2: 52-58. 21. Timmerman JM, Czerwinski DK, Davis TA, Hsu FJ, Benike C, Hao ZM, Taidi B, Rajapaksa R, Caspar CB, Okada CY, van Beckhoven A, Liles TM, Engleman EG, Levy R. Idiotype-pulsed dendritic cell vaccination for B-cell lymphoma: clinical and immune responses in 35 patients. Blood 2002; 99: 1517-1526. 22. Lesterhuis WJ, de Vries IJ, Adema GJ, Punt CJ. Dendritic cell-based vaccines in cancer immunotherapy: an update on clinical and immunological results. Ann Oncol 2004; 15 Suppl 4: iv145-151. 23. Hus I, Schmitt M, Tabarkiewicz J, Radej S, Wojas K, Bojarska-Junak A, Schmitt A, Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Roliński J. Vaccination of B-CLL patients with autologous dendritic cells can change the frequency of leukemia antigen-specific CD8+ T cells as well as CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells toward an antileukemia response. Leukemia. 2008; 22: 1007-1017. 24. Hus I, Roliński J, Tabarkiewicz J, Wojas K, Bojarska-Junak A, Greiner J, Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Schmitt M. Allogeneic dendritic cells pulsed with tumor lysates or apoptotic bodies as immunotherapy for patients with early-stage B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2005; 19: 1621-1627. 25. Van Tendeloo VF, Van de Velde A, Van Driessche A, Cools N, Anguille S, Ladell K, Gostick E, Vermeulen K, Pieters K, Nijs G, Stein B, Smits EL, Schroyens WA, Gadisseur AP, Vrelust I, Jorens PG, Goossens H, de Vries IJ, Price DA, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Berneman ZN. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 13824-13829. 26. Palucka AK, Ueno H, Connolly J, Kerneis-Norvell F, Blanck JP, Johnston DA, Fay J, Banchemereau J. Dendritic cells loaded with killed allogeneic melanoma cells can induce objective clinical responses and MART-1 specific CD8+ T-cell immunity. J Immunother 2006; 29: 545-557. 27. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010; 363: 411-422. 28. Andersen MH, Junker N, Ellebaek E, Svane IM, Thor Straten P. Therapeutic cancer vaccines in combination with conventional therapy. J Biomed Biotechnol 2010; 2010: 237623. 29. Leen AM, Rooney CM, Foster AE. Improving T cell therapy for cancer. Annu Rev Immunol 2007; 25: 243-265.

Zamknij

Drukuj