

УДК 616-006.6:615.375:577.27

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-172-178>

Дендритные клетки как основа конструирования противораковых вакцин

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Каплиева И.В.,
Меньшенина А.П., Шихлярова А.И., Нескубина И.В.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

РЕЗЮМЕ

Дендритные клетки (ДК) играют ключевую роль в организации иммунного ответа против опухолей, выступая связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом. Они захватывают, обрабатывают и представляют опухолевые антигены Т-клеткам, что запускает специфический иммунный ответ, направленный на уничтожение раковых клеток. Представляют собой неоднородную популяцию, включающую несколько подтипов, таких как обычные ДК (cDC1, cDC2) и плазмацитоидные ДК (pDC). Каждый подтип выполняет уникальные функции: cDC1 специализируются на активации CD8⁺ Т-клеток, а pDC вырабатывают интерфероны. В микроокружении опухоли ДК часто теряют свою функциональность из-за иммуносупрессивных факторов, таких как IL-6 и PGE2, что затрудняет их способность активировать Т-клетки. Кроме того, нарушение баланса между окислительным фосфорилированием и гликолизом, регулируемым осью AMPK/mTOR, может приводить к иммуносупрессивному фенотипу ДК.

Перспективным направлением в иммунотерапии рака является создание вакцин на основе ДК, которые могут восстанавливать иммуногенность «холодных» опухолей, лишенных инфильтрации Т-клеток. Такие вакцины созданы путем генерации ДК *in vitro* или их модификации для усиления презентации опухолевых антигенов.

Несмотря на значительные успехи, биология ДК остается недостаточно изученной. Эта работа подчеркивает важность ДК в разработке новых стратегий лечения рака и открывает перспективы для создания более эффективных иммунотерапевтических подходов.

Ключевые слова: дендритные клетки, противоопухолевая вакцина

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Каплиева И.В., Меньшенина А.П., Шихлярова А.И., Нескубина И.В. Дендритные клетки как основа конструирования противораковых вакцин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):172–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-172-178>.

Dendritic cells as a basis for designing anti-cancer vaccines

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Kaplieva I.V.,
Menshenina A.P., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V.

National Medical Research Centre for Oncology
63 14th Liniya, 344037 Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Dendritic cells (DCs) have been shown to play a pivotal role in orchestrating the immune response against tumors, thereby acting as a link between innate and adaptive immunity. DCs capture, process, and present tumor antigens to T cells, which triggers a specific immune response aimed at destroying cancer cells. DCs are a heterogeneous population that includes several subtypes, such as conventional DCs (cDC1, cDC2) and plasmacytoid DCs (pDC). Each subtype has unique functions: cDC1s specialize in activating CD8⁺ T cells, while pDCs produce interferons in response to viral infections. In a tumor microenvironment, DCs are often depleted of their functionality due to immunosuppressive factors, such as IL-6 and PGE₂, which impedes their ability to activate T cells. Furthermore, an imbalance between oxidative phosphorylation and glycolysis regulated by the AMPK/mTOR axis may lead to the immunosuppressive phenotype of DCs.

A promising direction in cancer immunotherapy is the creation of DC-based vaccines that can restore the immunogenicity of cold tumors lacking T cell infiltration. Such vaccines can be created by generating DCs *in vitro* or modifying them to enhance the presentation of tumor antigens.

Despite significant advances, the biology of DCs remains poorly understood. This lecture highlights the importance of DCs in developing new cancer treatment strategies and opens up prospects for more effective immunotherapeutic approaches.

Keywords: dendritic cells, antitumor vaccine

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Kaplieva I.V., Menshenina A.P., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V. Dendritic cells as a basis for designing anti-cancer vaccines. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):172–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-172-178>.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система играет ключевую роль в распознавании и уничтожении опухолевых клеток, а в последние годы были достигнуты значительные успехи в разработке терапевтических стратегий, направленных на активацию иммунной системы для борьбы с опухолями [1].

Терапевтические противораковые вакцины на основе клеток используют аутологичные опухолевые клетки, полученные от пациента, аллогенные опухолевые клеточные линии или аутологичные антиген-презентирующие клетки для имитации естественного иммунного процесса и стимуляции адаптивного иммунного ответа против опухолевых антигенов. Такие вакцины разрабатывались на протяжении десятилетий, и для создания вакцинных конструкций в противораковой терапии использовались различные подходы. В целом их можно разделить на клеточные вакцины; вакцины на основе

вирусных векторов; молекулярные вакцины, состоящие из пептидов, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или рибонуклеиновой кислоты (РНК) [2].

Вакцины на основе опухолевых клеток имеют важное преимущество: они содержат множество неоантигенов, что позволяет избежать необходимости предварительного выявления конкретных целевых антигенов. Однако их эффективность может ограничиваться недостаточной презентацией антигенов иммунной системе. Если антигены не будут эффективно представлены дендритными клетками, иммунный ответ может оказаться слабым, что снизит эффективность вакцины [3]. Неоантигены опухолей – это белки, вырабатываемые в результате мутаций в опухолевых клетках, которые могут подвергаться процессингу и презентации для распознавания Т-лимфоцитов [4].

Цель настоящего исследования – использование дендритных клеток в разработке новых стратегий лечения рака.

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ИММУНИТЕТЕ

Дендритные клетки (ДК) играют ключевую роль в организации эффективных Т-клеточных реакций против опухолей, являясь основой современных стратегий иммунотерапии, направленных на восстановление истощенных Т-клеток в микроокружении опухоли. Терапия рака с помощью вакцин на основе ДК привлекает значительное внимание. Однако их функциональное поведение определяется множеством факторов. Тип ДК, программа транскрипции, местоположение, внутриопухолевые факторы и воспалительная среда – все это влияет на ДК, результатом чего может быть усиление или подавление противоопухолевого иммунитета [5].

Конвенциональные ДК (сDC) образуются в костном мозге из общего с моноцитами предшественника (MDP), из которого происходит клетка-предшественник общих ДК (CDP). В костном мозге она дает начало предшественникам cDC1 (pre-cDC1) и cDC2 (pre-cDC2), терминальная дифференцировка которых происходит в периферических тканях под действием антигенного и воспалительного микроокружения. Считается, что плазмоцитойдные ДК (pDC) развиваются из отдельной субпопуляции CDP. Однако высказывается и альтернативное мнение о том, что их родоначальником может быть лимфоидный предшественник IL-7R+ [6–8]. С помощью технологий, основанных на изучении отдельных клеток, обнаружено, что pDC, происходящие из лимфоидной и миелоидной тканей, имеют разные функциональные и транскрипционные профили, несмотря на схожие фенотипические маркеры [9].

Незрелые ДК локализуются в кровотоке или периферических тканях и активируются сигналами, поступающими через рецепторы распознавания образов (PRR), включая Toll-подобные рецепторы (TLR); рецепторы, индуцируемые геном I, подобные рецепторам ретиноевой кислоты (RLR); рецепторы, подобные нуклеотид-связывающим олигомеризационным доменам; рецепторы лектинов С-типа (CLR). Эти PRR позволяют ДК быстро реагировать на молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (РАМС), или молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMP). В условиях гомеостаза ДК поглощают безвредные антигены, которые подлежат переносу. Когда ДК активируются посредством стимуляции PRR, они увеличивают экспрессию хемокиновых рецепторов, таких как рецептор хемокина С-С 7-го типа (CCR7), который способствует миграции ДК в дренирующий лимфатический узел. Кроме того, активация PRR приводит к повы-

шенной экспрессии молекул МНС, ко-стимулирующих поверхностных молекул (CD40, CD80, CD86) и цитокинов (интерлейкинов (IL)12, 10, 23, TNF α), что способствует переходу от покоящихся незрелых ДК к функциональным зрелым ДК, способным активировать Т-клетки в лимфатическом узле [10].

Обладая множеством рецепторов распознавания образов PRR, дендритные клетки различают «сигналы, ассоциированные с повреждениями DAMP» и «сигналы, ассоциированные с безопасностью», что крайне важно для запуска соответствующих Т-клеточных реакций. Кроме того, они эффективно интегрируют сигналы из местного тканевого микроокружения для точной настройки реакций Т-клеток. В нормальных физиологических условиях дендритные клетки играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, активируя Т-клетки для уничтожения инфицированных или злокачественных клеток, стимулируя регуляторные Т-клетки для ослабления хронического воспаления. Нарушение регуляции иммунитета способствует развитию рака и вызванной опухолью иммуносупрессии, в том числе истощению Т-клеток, что создает значительные препятствия для иммунотерапии рака. Восстановление функциональной активности истощенных Т-клеток для стимуляции противоопухолевого ответа является основной целью современных иммунотерапевтических стратегий [11].

Дендритные клетки являются профессиональными антиген-презентирующими клетками, оптимально подходящими для активации Т-клеточных реакций. Дендритные клетки играют центральную роль в организации эффективных реакций CD8+ Т-клеток против опухолей [12]. На начальном этапе противоопухолевых иммунных реакций распознавание опухолевых антигенов Т-клетками зависит от их презентации ДК. Этот процесс начинается с захвата ДК опухолевых антигенов, которые внутриклеточно связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Затем эти пептидные комплексы МНС (pMHC) переносятся на поверхность клетки для праймирования и активации эффекторных Т-клеток в лимфатическом узле, дренирующем опухоль. ДК являются профессиональными антиген-презентирующими клетками (АПК). Экспрессируемые ими молекулы главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС-I) презентруют антигены для распознавания CD8+, а МНС-II - CD4+ Т-лимфоцитам, в ходе чего при участии ко-стимулирующих молекул происходит пролиферация клона Т-клеток, специфически распознающего определенный антиген. Помощь CD4+ Т-клеток, особенно активированные эффекторными Th1-клетками памяти,

усиливает активацию CD8⁺ Т-клеток через передачу сигналов CD40 на ДК [13].

Это взаимодействие способствует перекрестной презентации антигенов, миграции Т-клеток к опухоли, а также индукции их эффекторных функций и формированию иммунологической памяти [14]. В микроокружении опухоли (ТМЕ) цитотоксические Т-клетки (CD8⁺) распознают специфические антигены на поверхности опухолевых клеток, что приводит к их уничтожению. После гибели опухолевых клеток высвобождаются новые антигены, которые захватываются АПК, что возобновляет цикл противоопухолевых иммунных реакций. Важно отметить, что ДК, захватывающие и обрабатывающие опухолевые антигены, могут отличаться от тех ДК, которые активируют Т-клетки, специфичные к опухолевым антигенам, в лимфатических узлах. Предложено несколько механизмов передачи антигенов между различными типами ДК, включая перекрестную презентацию фагоцитированных фрагментов от донорских ДК, презентацию через МНС и синаптическую передачу антиген-нагруженных везикул [15].

ПОДТИПЫ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

ДК представляют собой неоднородную популяцию, состоящую из множества подтипов с уникальными функциями, которые были идентифицированы за последнее десятилетие как у мышей, так и у человека. Однако точное количество подтипов ДК, их взаимосвязи и отличия от других мононуклеарных фагоцитов остаются предметом исследований [16]. ДК можно разделить на подтипы в зависимости от функции и фенотипических маркеров. Первоначально обычные ДК (сDC) отличали от плазмитоидных ДК (pDC) на основе их способности напрямую презентировать антигены Т-клеткам [17].

Современные исследования факторов транскрипции, регулирующих дифференцировку дендритных клеток у мышей, значительно расширили понимание их подтипов. Развитие передовых технологий, таких как одноклеточное РНК-секвенирование (scRNA-seq), позволило уточнить и усовершенствовать классификацию ДК [18]. Дендритные клетки классифицируются на три основных подтипа: обычные ДК I типа (сDC1), обычные ДК II типа (сDC2) и плазмитоидные ДК (pDC). Эти подтипы, взаимодействуя друг с другом, играют ключевую роль в формировании и регуляции адаптивного иммунного ответа.

Многочисленные исследования показали, что дендритные клетки человека экспрессируют высокий уровень главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II (например, HLA-DR) – молекулы, необходимой для презентации антигена, – и

не имеют ключевых маркеров Т-клеток, В-клеток, естественных киллеров (НК-клеток), гранулоцитов и моноцитов. В крови к подтипам дендритных клеток относятся CD11c⁺ обычные дендритные клетки (сDC), состоящие из CD141⁺ или CD1c⁺ клеток, и плазмитоидные дендритные клетки (pDC), состоящие из CD123⁺ клеток. Обычные дендритные клетки сDC эффективно стимулируют CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, специфичные к антигенам, в то время как pDC специализируются на выработке интерферонов I типа в ответ на вирусы. Подтипы pDC и сDC различаются по экспрессии многочисленных рецепторов, сигнальных путей и эффекторов и играют разные роли в иммунном ответе [19].

Однако определение дендритных клеток по-прежнему может быть искажено из-за ограниченного количества доступных маркеров для идентификации, выделения и манипулирования клетками. Такие искажения, в свою очередь, могут повлиять на определение функций и онтогенеза каждого подтипа дендритных клеток.

Исследование А.К. Villani и соавт. [16] позволило разработать более точную классификацию ДК, включающую шесть подтипов ДК и четыре подтипа моноцитов, а также идентифицировать циркулирующий, делящийся предшественник дендритных клеток. В отличие от предыдущих исследований, где дендритные клетки крови человека классифицировались как одна популяция плазмитоидных ДК (pDC) и две популяции обычных ДК (сDC), авторы выделили шесть популяций ДК. DC1 соответствует CD141/BDCA-3⁺ сDC1, специализирующимся на перекрестной презентации антигенов и маркируемым CLEC9A. DC2 и DC3 представляют собой субпопуляции CD1c/BDCA-1⁺ сDC2; DC4 соответствует CD1c-CD141-CD11c⁺ DC, который лучше всего маркируется CD16 и имеет общие сигнатуры с моноцитами. DC5 является уникальным подтипом DC, таким как DCs; DC6 – интерферон-продуцирующие плазмитоидные ДК (pDC), которые были выделены в более чистом виде по сравнению с ранее идентифицированными pDC, определяемыми стандартными маркерами (например, CD123, CD303/BDCA-2⁺), но содержащими примесь других ДК (AS DC).

Учитывая уникальную способность сDC1 представлять опухолевые антигены Т-клеткам CD8, а также их способность взаимодействовать с Т-клетками CD4, они считаются основным подмножеством ДК, которые регулируют противоопухолевые реакции Т-клеток. Однако было показано, что сDC2 в определенных условиях являются важнейшим фактором противоопухолевого иммунитета [5]. В одной доклинической модели с нокаутным

рецептором дифтерийного токсина cDC1 (DTR) истощение интраопухолевых регуляторных Т-клеток (Treg) усиливало миграцию cDC2 в лимфатический узел, дренирующий опухоль, и устраняло дисфункцию, что приводило к продуктивному праймированию и активации эффекторных Т-клеток CD4 [19].

Дендритные клетки, инфильтрирующие опухоль, характеризуются различными функциональными состояниями, которые играют ключевую роль в формировании противоопухолевого иммунитета. Чтобы определить состояния ДК, связанные с продуктивным противоопухолевым Т-клеточным иммунитетом, Е. Duong и соавт. [20] провели сравнение спонтанно регрессирующих и прогрессирующих опухолей. У мышей с дефицитом Batf3 (Batf3^{-/-}), у которых отсутствуют ДК 1-го типа (DC1), реакция CD8⁺ Т-клеток на опухоль была утрачена в прогрессирующих опухолях, но сохранялась в регрессирующих. Транскрипционное профилирование внутриопухолевых ДК в регрессирующих опухолях выявило состояние активации CD11b⁺ обычных ДК (DC2), характеризующееся экспрессией генов, стимулируемых интерфероном (ISG⁺ DC). ISG⁺ DC демонстрировали повышенную способность активировать CD8⁺ Т-клетки *ex vivo* по сравнению с DC1. В отличие от DC1, которые осуществляют перекрестную презентацию антигенов, ISG⁺ DC презентировали интактные комплексы пептид-МНС класса I, полученные из опухолевых клеток. Постоянная выработка интерферона I типа клетками регрессирующих опухолей приводила к формированию состояния ISG⁺ ДК, а активация этих клеток экзогенным интерфероном- β восстанавливала противоопухолевый иммунитет у мышей Batf3^{-/-}. Генетическая сигнатура ISG⁺ DC также была обнаружена в опухолях человека, что указывает на их потенциальную роль в противоопухолевой защите. В то же время, в условиях высокой экспрессии IL-6 и PGE2, интратуморальные cDC2 могут приобретать проопухолевый фенотип, характеризующийся экспрессией CD14 и нарушением презентации антигенов [21].

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

В дендритных клетках метаболизм тесно связан с сигналами созревания и, следовательно, является ключевым фактором активации или толерогенности дендритных клеток в микроокружении опухоли. В целом различия в регуляции гликолиза и программ окислительного фосфорилирования связаны с противовоспалительными или провоспалительными фенотипами дендритных клеток. Метаболические потребности

ДК были обнаружены совсем недавно, и метаболические фенотипы, зависящие от подтипа и внешних условий, тесно связаны с их функциями. Предполагается, что в незрелых дендритных клетках ключевую роль в поддержании метаболического баланса играет ось АМР-активируемой киназы (АМРК) и мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). АМРК способствует окислительному метаболизму и противодействует mTOR, который активирует гликолитические пути после передачи сигналов TLR [5].

Анализ активации метаболических путей на уровне отдельных клеток выявил одновременное вовлечение нескольких метаболических путей на разных стадиях дифференцировки моноцитарных дендритных клеток. GM-CSF/IL4 индуцируют быстрое перепрограммирование моноцитов с преобладанием гликолиза, сопровождающееся временной совместной активацией гликолиза и митохондриальных путей, что впоследствии приводит к TLR4-зависимому созреванию ДК. Нарушение баланса между фосфорилированием mTOR и АМРК, а также повышенная активность окислительного фосфорилирования, гликолиза и метаболизма жирных кислот приводят к двум ключевым особенностям толерантных дендритных клеток – гиперактивности и иммуносупрессивному фенотипу ДК. Эти клетки устойчивы к созреванию, то есть не могут полностью превратиться в зрелые дендритные клетки, а вместо этого сохраняют незрелый, дедифференцированный фенотип и экспрессируют уникальные иммуnoreгуляторные рецепторы, которые усиливают их иммуносупрессивные свойства. Данные, полученные на уровне отдельных клеток, представляют важную информацию о метаболических путях, регулирующих иммунные профили ДК человека [22].

В последние годы все больше исследований подтверждают, что иммунные клетки зависят от определенных метаболических характеристик для выполнения своих функций, а внеклеточная среда может влиять на их метаболизм и наоборот. Подтипы дендритных клеток перемещаются в самых разных средах от костного мозга, где они развиваются, до периферических тканей, где они дифференцируются и захватывают антигены, прежде чем мигрировать в лимфатический узел, для презентации антигенов и активации Т-клеток. Вероятно, что подтипы ДК регулируют свои способности стимулировать иммунный ответ в зависимости от уникальных метаболических программ, которые активируются в них. Метаболические потребности ДК были изучены относительно недавно, и их метаболические фенотипы, зависящие от подтипа клеток и внешних условий, тесно связаны с их функциональными свойствами [10].

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Дендритные клетки играют ключевую роль в микроокружении опухоли (ТМЕ). Являясь основными антиген-презентирующими клетками в опухоли, ДК модулируют противоопухолевый иммунный ответ, регулируя интенсивность и продолжительность реакций, осуществляемых инфильтрирующими цитотоксическими Т-лимфоцитами. К сожалению, из-за иммуносупрессивной природы ТМЕ, и высокой пластичности ДК, опухолевые ДК часто приобретают дисфункциональный фенотип, что способствует уклонению от иммунного ответа. Последние достижения в области изучения биологии внутриопухолевых дендритных клеток выявили потенциальные молекулярные мишени, которые позволяют улучшить их функциональную активность, что играет роль в иммунотерапии рака [23]. Данные свидетельствуют о том, что у онкологических больных снижается как количество, так и функции ДК, причем в большей степени при метастатических опухолях, чем при локализованных [24]. Более того, мощная иммуносупрессивная среда, создаваемая опухолью, подавляет презентацию антигенов, созревание и нормальную функцию дендритных клеток по нескольким механизмам, препятствуя эффективному иммунному ответу на опухоль [25]. С учетом того, что известно о развитии и функциях ДК, были разработаны терапевтические противораковые вакцины на основе этих клеток [26]. Вакцины на основе дендритных клеток способны трансформировать так называемые холодные опухоли, характеризующиеся отсутствием инфильтрации Т-клетками, их дисфункцией или истощением, в «горячие», что стимулирует развитие эффективного противоопухолевого иммунного ответа.

Было показано, что ДК можно генерировать *in vitro* у онкологических больных или выделять ДК из периферической крови (естественные ДК) и модифицировать их для повышения их функциональной компетентности. Использование ДК, которые были активированы опухолевыми антигенами для индукции иммунного ответа, было предложено в качестве терапевтической стратегии при определенных опухолях.

Цель вакцин на основе ДК заключается в стимуляции собственной иммунной системы пациента для запуска противоопухолевого ответа, который уничтожает злокачественные клетки. Кроме того, эта реакция может сформировать иммунологическую память, которая способна предотвратить рецидивы заболевания [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что важность дендритных клеток в противоопухолевом иммунитете становится все более очевидной, биология дендритных клеток до сих пор полностью не изучена. Функциональное поведение дендритных клеток определяется множеством факторов, включая их подтип, транскрипционные программы, локализацию, внутриопухолевые условия и воспалительную среду. Все это влияет на то, будут ли дендритные клетки способствовать эффективному ответу Т-клеток или, наоборот, подавлять его.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hu Z., Ott P.A., Wu C.J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2018;18(3):168–182. DOI: 10.1038/nri.2017.131.
2. Hollingsworth R.E., Jensen K. Therapeutic cancer vaccines revisited. *NPJ Vaccines.* 2019;8(4):7. DOI: 10.1038/s41541-019-0103-y.
3. Melief C.J., van Hall T., Arens R., Ossendorp F., van der Burg S.H. Therapeutic cancer vaccines. *J. Clin. Invest.* 2015;125(9):3401–3412. DOI: 10.1172/JCI80009.
4. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015;348(6230):69–74. DOI: 10.1126/science.aaa4971.
5. Chen M.Y., Zhang F., Goedegebuure S.P., Gillanders W.E. Dendritic cell subtypes and their implications for cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2024;15:1393451. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1393451.
6. Liu K., Vitorica G.D., Schwickert T.A., Guernonprez P., Meredith M.M., Yao K. et al. In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis. *Science.* 2009;324(5925):392–397. DOI: 10.1126/science.1170540.
7. Breton G., Li J., Liu Q., Nussenzweig M.K. Identification of human dendritic cell progenitors by multiparameter flow cytometry. *Nat. Protoc.* 2015;10(9):1407–1422. DOI: 10.1038/nprot.2015.092.
8. Rodrigues P.F., Trsan T., Cvijetic G., Khantakova D., Panda S.K., Liu Z. et al. Progenitors of distinct lineages shape the diversity of mature type 2 conventional dendritic cells. *Immunity.* 2024;57(7):1567–1585.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.05.007.
9. Dress R.J., Dutertre C.A., Giladi A., Schlitzer A., Low I., Shadan N.B. et al. Plasmacytoid dendritic cells develop from Ly6D+ lymphoid progenitors distinct from the myeloid lineage. *Nat. Immunol.* 2019;20(7):852–864. DOI: 10.1038/s41590-019-0420-3.
10. Möller S.H., Wang L., Ho P.C. Metabolic programming in dendritic cells tailors immune responses and homeostasis. *Cell Mol. Immunol.* 2022;19(3):370–383. DOI: 10.1038/s41423-021-00753-1.
11. Zebley C.C., Youngblood B. Mechanisms of T cell exhaustion guiding next-generation immunotherapy. *Trends Cancer.* 2022;8(9):726–734. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.04.004.
12. Wu R., Murphy K.M. DCs at the center of help: Origins and evolution of the three-cell-type hypothesis. *J. Exp. Med.* 2022;219(7):e20211519. DOI: 10.1084/jem.20211519.

13. Borst J., Ahrends T., Bābała N., Melief C.J.M., Kastenmüller W. CD4⁺ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2018;18(10):635–647. DOI: 10.1038/s41577-018-0044-0.
14. Melssen M., Slingluff C.L. Jr. Vaccines targeting helper T cells for cancer immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.* 2017;47:85–92. DOI: 10.1016/j.coi.2017.07.004.
15. Ruhland M.K., Roberts E.W., Cai E., Mujal A.M., Marchuk K., Beppler C. et al. Visualizing synaptic transfer of tumor antigens among dendritic cells. *Cancer Cell.* 2020;37(6):786–799. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.05.002.
16. Villani A.K., Satija R., Reynolds G., Sarkizova S., Shekhar K., Fletcher J. et al. Single-cell RNA analysis identifies novel types of dendritic cells, monocytes, and progenitors in human blood. *Science.* 2017;356(6335):eaah4573. DOI: 10.1126/science.aah4573.
17. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15(8):471–485. DOI: 10.1038/nri3865.
18. Schraml B.W., Reis and Souza K. Defining dendritic cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2015;32:13–20. DOI: 10.1016/j.coi.2014.11.001.
19. Binnewies M., Mujal A.M., Pollack J.L., Combes A.J., Hardison E.A., Barry K.C. et al. Unleashing type-2 dendritic cells to drive protective antitumor CD4⁺ T cell immunity. *Cell.* 2019;177(3):556–571.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.005.
20. Duong E., Fessenden T.B., Lutz E., Dinter T., Yim L., Blatt S. et al. Type I interferon activates MHC class I-dressed CD11b⁺ conventional dendritic cells to promote protective anti-tumor CD8⁺ T cell immunity. *Immunity.* 2022;55(2):308–323.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.020.
21. Saito Y., Komori S., Kotani T., Murata Y., Matozaki T. The role of type-2 conventional dendritic cells in the regulation of tumor immunity. *Cancers (Basel).* 2022;14(8):1976. DOI: 10.3390/cancers14081976.
22. Adamik J., Munson P.V., Hartmann F.J., Combes A.J., Pierre P., Krummel M.F. et al. Distinct metabolic states guide maturation of inflammatory and tolerogenic dendritic cells. *Nat. Commun.* 2022;13(1):5184. DOI: 10.1038/s41467-022-32849-1.
23. Tang M., Diao J., Catral M.S. Molecular mechanisms involved in dendritic cell dysfunction in cancer. *Cell Mol. Life Sci.* 2017;74(5):761–776. DOI: 10.1007/s00018-016-2317-8.
24. Lurje I., Hammerich L., Tacke F. Dendritic cell and T cell crosstalk in liver fibrogenesis and hepatocarcinogenesis: implications for prevention and therapy of liver cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(19):7378. DOI: 10.3390/ijms21197378.
25. Lehmann B.D., Colaprico A., Silva T.C., Chen J., An H., Ban Y. et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat. Commun.* 2021;12(1):6276. DOI: 10.1038/s41467-021-26502-6.
26. Wculek S.K., Cueto F.J., Mujal A.M., Melero I., Krummel M.F., Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(1):7–24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z.
27. Hato L., Vizcay A., Eguren I., Pérez-Gracia J.L., Rodríguez J., Gállego Pérez-Larraya J. et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2024;16(5):981. DOI: 10.3390/cancers16050981.

Информация об авторах

Франциянц Елена Михайловна – д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д-р биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, valerryana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Сурикова Екатерина Игоревна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, sunsur2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, scalolas.92@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Каплиева Ирина Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, kaplirina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Меньшенина Анна Петровна – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, отделение опухолей репродуктивной системы, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, anna.menshenina.00@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>

Шихлярова Алла Ивановна – д-р биол. наук, профессор, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, shikhliarova.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

Нескубина Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, neskubina.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

(✉) **Бандовкина Валерия Ахтямовна**, valerryana@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.03.2025;
одобрена после рецензирования 15.04.2025;
принята к публикации 17.04.2025