

І.А. Громакова,
Н.Е. Прохач,
П.П. Сорочан,
О.М. Сухіна

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків*

Радіотерапія, імунотерапія: підходи до комбінованого застосування

Radiotherapy, immunotherapy:
approaches to combination

Традиційні методи протипухлинного лікування, такі як променева і хемотерапія, вважаються, головним чином, імуносупресивними. Разом з тим, у працях останніх років продемонстровано ефекти іонізуючої радіації, що дозволяють розглядати її як ад'ювант імунної протипухлинної відповіді. Наводяться докази підвищення при опромінюванні експресії імунорегуляторних молекул на поверхні клітин (МНС, костимуляторних молекул, молекул адгезії, рецепторів смерті, білків теплового шоку, калретикуліну), секреторних чинників (цитокінів, медіаторів запалення) в пухлинних, стромальних і ендотеліальних клітинах, а також зниження активності регуляторних Т-клітин [1, 2]. Встановлено, що опромінювання приводить до підвищення експресії лігандів рецептора активації НК-клітин і посилення опосередкованої НК-клітинами цитотоксичності [3]. Радіація може також активувати фактори уродженого імунітету через опосередковані Toll-подібними рецепторами механізми, підсилюючи протипухлинну імунну відповідь. Отже є підстави припускати, що використання мультимодальних підходів, які поєднують імунотерапевтичні стратегії і традиційне лікування, сприятиме розвитку ефективної імунної відповіді і матиме синергічний протипухлинний ефект.

Нами представлені результати проведених до теперішнього часу доклінічних і клінічних досліджень імунотерапевтичних стратегій, спрямованих на посилення протипухлинного імунітету при опромінюванні.

Радіотерапія і дендритні клітини

Дендритні клітини (ДК) — найважливіші антиген-презентуючі клітини, що беруть участь

в індукції специфічного Т-клітинного імунітету. Як джерела антигенів для створення протипухлинних вакцин на основі дендритних клітин найчастіше використовують лізати пухлинних клітин. Разом з тим, наведено докази переваг апоптотичних пухлинних клітин як відносно ефективності антигенного навантаження ДК, так і здатності навантажених ДК активувати Т-клітини, що дозволило розглядати прямі ін'єкції ДК у пухлини після апоптоз-індукуючої терапії, такої як радіотерапія або хемотерапія, як простий і ефективний спосіб індукції протипухлинної імунної відповіді *in vivo* [4].

Ефективність підходу, основанийого на вивільненні пухлинних антигенів для захоплення і презентації ДК при опромінюванні проаналізовано в експериментальних роботах. Показано, що комбінація радіаційного впливу (3–5-разове опромінення в дозі 10 Гр з 4–5-денними інтервалами) з підшкірними і внутрішніми ін'єкціями ДК приводить до повної регресії MethA-саркоми у 80 % і пухлини С3 у 40 % мишей при значному пригніченні або повній блокаді росту пухлин у решти тварин. Встановлено, що даний ефект опосередкований розвитком протипухлинної імунної відповіді [5]. Підвищення ефективності протипухлинного лікування при поєднанні фракціонованого опромінювання з внутріпухлинними ін'єкціями ДК продемонстроване також у мишей з D5-меланомою і MCA 205-саркомою [6]. Повідомляється про синергізм опромінювання і внутріпухлинних ін'єкцій дендритних клітин при пригніченні росту нирковоклітинної карциноми (Rensa) [7]. Посилення терапевтичної ефективності комбінованого режиму су-

проводжувалося значним збільшенням експресії ФНП- α в пухлині. За даними Kim et al. [8], протипухлинна імунна відповідь, що індукується ін'єкціями ДК в опромінену пухлину, може бути значно посилена ФНП- α або ліпополісахаридами, доданими до суспензії ДК перед внутріпухлинною ін'єкцією.

Перше клінічне випробовування комбінації конформальної радіотерапії і внутріпухлинних ін'єкцій незрілих ДК проведено у хворих із нерезектабельною метастатичною гепатомою [9]. Пацієнти були розділені на 4 групи, яким дворазово ін'єктували 5×10^6 , $1,5 \times 10^7$, 3×10^7 або 5×10^7 аутологічних ДК. Першу ін'єкцію виконували через 2 дні після однієї фракції конформальної радіотерапії у дозі 8 Гр, другу — через 3 тижні. В повному обсязі лікування було проведено 12 пацієнтам. Зареєстровано 2 часткові і 4 мінорні відповіді. Більшість відповідей отримано при дозах 3×10^7 — 5×10^7 клітин. Лікування добре переносилося при будь-якій дозі ДК, токсичності 3-го ступеня не спостерігали. У 10 з 12 пацієнтів було оцінено імунну відповідь на комбіновану терапію. Індукцію α -фетопропротеїн-специфічної відповіді спостерігали у 8 і підвищення активності НК-клітин — у 6 осіб.

Застосування Flt3-L (fms-like tyrosine kinase receptor 3-ligand) розглядають як інший підхід, спрямований на збільшення кількості ДК *in vivo* та розвиток протипухлинної імунної відповіді. Перше дослідження, метою якого було вивчення комбінованої дії Flt3-L і радіотерапії, виконано на мишах-пухлиноносцях з метастатичною карциномою легень Lewis [10]. Введення Flt3-L після локального опромінення в дозі 60 Гр приводило до інгібування метастазів, а також до збільшення тривалості безрецидивного періоду порівняно з тими, що спостерігали при застосуванні окремо променевої терапії або Flt3-L. Антиметастатична дія терапії опосередковувалася Т-клітинами, оскільки даний ефект не спостерігався у Т-дефіцитних *nude* мишей. На аналогічній моделі продемонстровано, що Flt3-L-терапія, проведена після локального опромінення пухлини, генерувала тривалу протекторну відповідь, яка підсилювалася вакцинацією опроміненними пухлинними клітинами. Вакци-

новані тварини виявляли більшу резистентність до подальшої інокуляції пухлинних клітин порівняно з тими, що не отримували вакцини [11]. На моделі пухлини грудної залози 67NR з помірною імуногенністю проаналізований також ефект Flt3-L і локального опромінення в дозі 2 Гр, що моделює клінічний режим [12]. Індукцію системної імунної відповіді при опромінюванні спостерігали тільки у присутності Flt3. Інгібування пухлинного зростання поза зоною опромінювання було специфічним і опосередковувалося Т-клітинами.

Протипухлинні вакцини і опромінювання

Разом з вакцинами на основі ДК розглядаються можливості індукувати специфічний протипухлинний імунітет при комбінуванні інших типів протипухлинних вакцин з радіотерапією.

На експериментальних моделях гліоми у щурів і мишей продемонстровано переваги комбінованого застосування локального опромінювання і вакцинації аутологічними пухлинними клітинами, імуногенність яких підвищували селекцією або трансдукцією генів цитокінів, відповідно [13, 14]. Вакцини індукували протипухлинну імунну відповідь і проявляли синергізм з локальним опромінюванням у збільшенні виживаності і підвищенні лікувального ефекту. Збільшення ефективності вакцинації опроміненними G1261-клітинами, що секретують гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий чинник (GM-CSF), при опромінюванні мозку продемонстровано також на моделі високодиференційованої гліоми G1261 у мишей [15].

Подібний синергізм локального опромінювання пухлини і вакцинації рекомбінантними вірусними векторами *vaccinia* і *avirox*, що експресують пухлиноасоційовані антигени і коstimляторні молекули, продемонстровано на моделі аденокарциноми у мишей. Індуковане радіацією підвищення експресії Fas на пухлинних клітинах забезпечувало збільшення терапевтичної ефективності вакцинації. Застосування комбінованого режиму приводило до масивної Т-клітинної інфільтрації пухлини. У мишей, підданих комбінованій терапії, виявлялися CD4⁺ та CD8⁺ Т-кліти-

ни, специфічні до не представлених у вакцині пухлино-асоційованих антигенів, що вказує на розвиток антигенного каскаду [16].

Для з'ясування здатності вакцини викликати імунну відповідь при опромінюванні пухлини проведено клінічні випробування комбінованого застосування рекомбінантної протипухлинної вакцини із стандартною радіотерапією у пацієнтів з локалізованим раком простати [17]. Вакцинації і променевому лікуванню піддавали 19 пацієнтів, 11 отримували тільки променеве лікування. Хворим проводили первинну вакцинацію рекомбінантним вірусним вектором *vaccinia*, експресуючим простат-специфічний антиген (rV-PSA), у поєднанні з вакциною, що експресує костимуляторну молекулу B7-1 (rV-B7-1). Потім проводили щомісячні ревакцинації рекомбінантним вірусним вектором *fowlpox*, який експресує PSA (rF-PSA). Вакцинацію поєднували з введенням локальним — GM-CSF і системним — низьких доз ІЛ-2. Пацієнти отримували стандартну променеву терапію між 4-ю і 6-ю вакцинаціями. Режим добре переносився, токсичність на вакцину не виявлялась, хоч у багатьох хворих розвивалася тимчасова токсичність на ІЛ-2, що приводило до зниження його дози для більшості пацієнтів. Із 17 пацієнтів, що отримували комбіновану терапію та всі 8 вакцинацій, у 13 спостерігали, принаймні, 3-разове збільшення PSA-специфічних Т-клітин. Даний ефект був відсутній у тих, хто отримував тільки радіотерапію. Наведено також докази генерації *de novo* Т-клітин, специфічних до не представлених у вакцині простатасоційованих антигенів, що є свідченням імуноопосередкованої пухлинної загибелі.

При лікуванні експериментальних пухлин показано високу ефективність мультимодальних імунотерапевтичних підходів. На моделі карциноми легень Yokouchi et al. [18] продемонстрували, що внутріпухлинні ін'єкції пухлинспецифічних Т-хелперів I типу і пухлинного антигену, виконані після опромінювання, приводили до розвитку системної протипухлинної відповіді, істотно збільшували виживаність тварин і викликали повну ремісію у 80 % мишей. Продемонстрована ефективність Kudo-Saito et al. [19] поєднання вак-

цинації з використанням векторної системи *vaccinia/fowlpox*, зовнішнього опромінювання і моноклональних антитіл CD25+ mAb для зниження рівня супресорних клітин CD4+CD25+. Автори констатували необхідність поєднання вакцинації і CD25+ mAb із зовнішнім опромінюванням для елімінації сформованої РЕА-експресуючої МС 38. У мишей, що отримували мультимодальну терапію, спостерігали вищу Т-клітинну відповідь, специфічну не тільки до РЕА, але й до пухлиноасоційованих антигенів p53 і gp70.

Цитокіни і радіотерапія

Більше двох десятиліть інтерферони (ІФ) й інтерлейкіни (ІЛ) використовують як модифікатори пухлинної відповіді на опромінювання. Якщо в ранніх дослідженнях увагу було сфокусовано на їх антивірусному і радіосенсibiliзуючому ефектах, то пізніше ІФ та ІЛ почали розглядати як модулятори протипухлинної імунної відповіді.

На сьогодні накопичено великий експериментальний і клінічний матеріал, що свідчить про підвищення ефективності радіотерапії при комбінуванні з цитокінами. На експериментальних моделях у комбінованих стратегіях вивчено ефекти ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-12, ФНП- α .

Посилення відповіді на променевиї вплив, що супроводжувалася індукцією протипухлинної імунної реакції, відзначали у мишей з пухлиною простати при внутріпухлинній трансфекції гена ІЛ-3, яку здійснювали після одноразового або фракціонованого опромінювання [19, 20]. Миші *nude*, у яких імплантація клітин карциноми РС-3 в простату призводила до формування пухлин з метастазами в парааортальні лімфатичні вузли, при комбінованій терапії (нейтронне або фотонне опромінювання у поєднанні з системним введенням ІЛ-2) мали підвищену виживаність, а гістологічні дослідження виявили у них високий ступінь деструкції пухлин, збільшення запальної відповіді і судинних пошкоджень, а також відсутність пухлинних клітин у лімфатичних вузлах [21]. Пригнічення зростання пухлини і підвищення виживаності при комбінації внутріпухлинної трансфекції гена ІЛ-12 та опромінювання продемонстровано на метастатичній підшкір-

ній моделі пухлини простати. Комбіноване застосування агентів запобігало розвитку легеневих метастазів, приводило до тривалого підвищення рівня ІЛ-12 в крові і значного збільшення активності НК-клітин. *In vivo* виснаження останніх призводило до значного зниження антиметастатичної активності терапії [22].

Hillman et al. [23] представлені результати локальної дії ІЛ-2 і ІФ- γ у поєднанні з радіотерапією при нирковій аденокарциномі у мишей. Внутріпухлинна трансфекція генів ІЛ-2 і ІФ- γ за допомогою аденовірусних векторів, виконана після локального опромінювання пухлини, приводила до розвитку протипухлинної імунної відповіді, підвищувала кількість повних відповідей і виживаність тварин порівняно із зареєстрованими тільки при опромінюванні або дії ІЛ-2. Ефект комбінованої дії опромінювання і ІФ- γ був менш виражений і не приводив до розвитку протипухлинної імунної відповіді.

Ефективність комбінування ІЛ-12 і локального опромінювання протестована на моделі слабоімуногенної мишачої фібросаркоми. Внутріпухлинна доставка аденовірусного вектора, що кодує ІЛ-12, у поєднанні з фракціонованим опромінюванням, поліпшувала як локальний, так і системний пухлинний контроль за допомогою локального антиангіогенного ефекту ІЛ-12 та ІЛ-12-індукованої імунної відповіді, відповідно [24].

Дослідження ефектів ІЛ-12 на різні лінії клітин меланоми показали, що преінкубація клітин у присутності інтерлейкіну збільшує експресію антигенів HLA класу I і II і внутріклітинної молекули адгезії (ICAM-1) пухлинними клітинами, що створює передумови успішного застосування імунотерапії при лікуванні меланоми [25]. На моделі меланоми B16 у мишей C57/BL/6J Yang et al. [26] показали істотне пригнічення пухлинного росту при комбінуванні невірусної трансфекції гена ІЛ-12 і локального опромінювання. Встановлено, що інгібування пухлинного зростання пов'язане з посиленням протипухлинного імунітету у мишей-пухлиноносіїв.

Посилення терапевтичного ефекту і значне збільшення апоптозу пухлинних клітин вста-

новлено при комбінації невірусної трансфекції гена ІЛ-2 [27] або генів ІЛ-2 і ІЛ-12 разом [28] та опромінювання при плоскоклітинній карциномі голови і шиї у мишей.

На експериментальних моделях меланоми, гліоми, назофарингеальної карциноми продемонстровано підвищення протипухлинного ефекту локального опромінювання при внутріпухлинній трансфекції гена ФНП- α [29–31].

Накопичено значну кількість результатів клінічного застосування цитокінів у комбінації з радіотерапією. Комбіновані стратегії застосовували при лікуванні вірусосоціюваних пухлин, таких як назофарингеальна і цервікальна карциноми, а також нирковоклітинна карцинома, меланома, гліома, ангіосаркома [32]. На жаль, внесок імунної відповіді в терапевтичні ефекти комбінованих схем у проведених випробовуваннях не був проаналізований.

На даний час схарактеризовані нові цитокіни, такі як ІЛ-21, ІЛ-23, ІЛ-24, ІЛ-27. Продемонстровані *in vitro* і *in vivo* імуномодулюючі та протипухлинні ефекти цих цитокінів дозволяють вважати перспективним їх включення в імунотерапевтичні протоколи.

Радіотерапія й агоністи Toll-подібних рецепторів

У недавніх публікаціях наведено численні докази залучення опосередкованих Toll-подібними рецепторами (TLR) механізмів у терапевтичні ефекти опромінювання. Індукована опромінюванням загибель пухлинних клітин супроводжується вивільненням ендогенних агоністів TLR. Такі чинники, як білки теплового шоку і сечова кислота, можуть діяти через TLR і індукувати дозрівання ДК [33]. Зв'язування білка HMGB1 (high mobility group box 1) що вивільняється пошкодженими клітинами, з TLR4 дендритних клітин, як встановлено, збільшує ефективність процесингу і презентації пухлинних антигенів [34].

У кількох працях безпосередньо проаналізовано можливість потенціювання протипухлинного імунітету при спільній дії радіотерапії і агоністів TLR. Проведені донині дослідження обмежуються застосуванням синтетичних олігонуклеотидних аналогів, що містять CpG і виявляються Toll-подібними рецепторами-9 (TLR9) дендритних і В-клітин.

Продемонстровано Mason et al., що синтетичний олігодезоксинуклеотид CpG 1826 збільшує відповідь пухлини як при одноразовому, так і при фракціонованому опромінюванні [35–37]. На моделі фібросаркоми у мишей показано, що поєднання багаторазових пері- або внутріпухлинних ін'єкцій CpG 1826 із фракціонованим опромінюванням в загальній дозі від 10 до 90 Гр істотно підвищує ефективність променевої терапії. При променевої терапії 50 % лікувального ефекту досягали при сумарній дозі опромінювання 83,1 (79,2–90,0) Гр, тоді як при комбінації з CpG 1826 аналогічний лікувальний ефект спостерігали при сумарній дозі опромінювання 23,0 (11,5–32,7) Гр [35]. Через місяці після проведеного лікування тварини, що отримували комбіновану терапію, проявляли більшу резистентність до повторно інокульованих пухлинних клітин.

Ефективність даного підходу продемонстрована також у щурів носіїв 9L-гліоми [38]. Повну пухлинну ремісію при використанні комбінованого лікування спостерігали у 2/3 тварин, тоді як використання кожного агента окремо приводило до повної ремісії пухлини у 1/3 тварин. Даний ефект не спостерігали у пуде мишей, що свідчить про залучення Т-клітин до реалізації протипухлинної дії. Встановлено, що оптимальний результат спостерігається при введенні CpG-28 в термін не більше 3 днів після проведення опромінювання. Автори зазначають перспективність стратегії послідовного застосування радіо- та імунотерапії CpG-ODN у клінічній практиці.

Отримано попередні результати клінічного випробування даної стратегії у пацієнтів з рецидивуючою низькодиференційованою В-клітинною лімфомою [39]. Внутріпухлинні ін'єкції RF-3512676 (CpG 7909) в дозі 6 мг при комбінації з опромінюванням в низькій дозі (2 Гр × 2) добре переносилися і демонстрували протипухлинний ефект. Нечисленність групи, проте, не дозволила зробити остаточний висновок щодо ефективності застосування даного режиму у хворих на лімфому.

У численних доклінічних і клінічних дослідженнях агоністи Toll-подібних рецепторів застосовуються як ад'юванти протипухлинних

вакцин, включаючи противірусні. У роботі Ye et al. [40] на моделі цервікальної карциноми у мишей продемонстровано, зокрема, посилення CpG-олігодезоксинуклеотидом протипухлинного ефекту вакцини проти білка E7 вірусу папіломи при опромінюванні. Комбінована терапія приводила до значного збільшення кількості повних відповідей і зниження частоти рецидивування. Ефект супроводжувався розвитком антиген-специфічної Т-клітинної протипухлинної відповіді.

Блокада CTLA-4 і радіотерапія

Однією з головних перешкод до успішного використання протипухлинної імунотерапії є толерантність імунної системи до пухлинних антигенів. У зв'язку з цим розробляються стратегії протипухлинної терапії, спрямовані на подолання цієї толерантності [41]. Однією з таких є блокада CTLA-4, інгібіторних рецепторів на Т-клітинах, за допомогою моноклональних антитіл. Ефективність даної стратегії продемонстрована лише для відносно імуногенних пухлин [42, 43]. Для слабо імуногенних пухлин CTLA-4 блокада була ефективною при використанні в комбінації з опроміненними пухлинними клітинами, модифікованими для продукції GM-CSF [44, 45]. На моделі метастатичної аденокарциноми грудної залози 4T1 був проаналізований комбінований ефект локального опромінювання і блокади CTLA-4. Як і при інших слабо імуногенних пухлинах, одна тільки блокада CTLA-4 не впливала на зростання первинної пухлини і розповсюдження метастазів. Опромінювання в комбінації з блокадою CTLA-4 індукувало опосередковану CD8+ Т-клітинами протипухлинну імунну відповідь, що приводила до інгібування метастазів поза зоною опромінювання і збільшення тривалості життя тварин [46].

Незважаючи на обнадійливі результати доклінічних досліджень, перенесення комбінованих стратегій у клініку тільки починається. Слід очікувати впровадження в клінічну практику найдоступніших методів комбінування цитокінів з радіо-, хемо- або радіохемотерапією. Перевага, очевидно, віддаватиметься локальному застосуванню цитокінів, оскільки це

дозволить знизити побічні ефекти їх системної дії та підвищити ефективність лікування. Впровадженню комбінованих схем у клінічну практику сприятиме подальше з'ясування імуномодуючих механізмів, ініційованих традиційною протипухлинною терапією, підбір режимів опромінювання, що приводять до досягнення оптимальної імуногенності пухлинних клітин, а також розробка імунологічних стратегій, заснованих на розумінні біохемічних механізмів індукованої радіацією клітинної загибелі.

Література

1. Reits E.A., Hodge J.W., Herberts C.A. et al. // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, № 5. – P. 1259–1271.
2. Tesniere A., Panaretakis T., Kepp O. et al. // *Cell Death Diff.* – 2008. – Vol. 15. – P. 3–12.
3. Kim J.-Y., Son Y.-O., Park S.-W. et al. // *Exp. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 474–486.
4. Inzkiweli N., Giickel B., Sohn C. et al. // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27, № 4 B. – P. 2121–2129.
5. Nikitina E.Y., Gabrilovich D.I. // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 825–833.
6. Teitz-Tennenbaum S., Li Q., Rynkiewicz S. et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 8466–8475.
7. Huang J., Wang Y., Guo J. et al. // *Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 123, № 3. – P. 298–310.
8. Kim K.W., Kim S.H., Shin J.G. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 109, № 5. – P. 685–690.
9. Chi K.-H., Liu S.-J., Li Ch.-P. et al. // *J. Immunother.* – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 129–135.
10. Maraskovsky E., Brasel K., Teepe M. // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 184. – P. 1953–1962.
11. Chakravarty P. K., Guha C., Alfieri A. et al. // *Oncol.* – 2006. – Vol. 70, № 4. – P. 245–254.
12. Lynch D.H., Andreassen A., Maraskovsky E. // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 625–631.
13. Graf M.R., Prins R.M., Hawkins W.T. // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2002. – Vol. 51. – P. 179–189.
14. Lumniczky K., Desaknai S., Mangel L. et al. // *Cancer Gene Ther.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 44–52.
15. Newcomb E.W., Demaria S., Lukyanov Y. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, № 15. – P. 4730–4737.
16. Chakraborty M., Abrams S.I., Coleman C.N. // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 4328–4337.
17. Gully J., Arlen P. M., Bastian N. // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 3353–3362.
18. Yokouchi H., Chamoto K., Wakita D. // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2007. – Vol. 24, № 7. – P. 533–540.
19. Kudo-Saito Ch., Schlom J., Camphausen K. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, № 12. – P. 4533–4544.
20. Oh Y.T., Chen D.W., Dougherty G.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59, № 2. – P. 579–583.
21. Tsai C.H., Hong J.H., Hsieh K.F. et al. // *Cancer Gene Ther.* – 2006. – Vol. 13, № 12. – P. 1082–1092.
22. Fujita T., Timme T.L., Tabata K. et al. // *Gene Ther.* – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 227–236.
23. Hillman G.G., Maughan R.L., Grignon et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 136–144.
24. Seetharam S., Staba M.J., Schumm L.P. et al. // *Int. J. Oncol.* – 1999. – Vol. 15. – P. 769–773.
25. Yue F.Y., Geertsens R., Hemmi S. et al. // *Eur. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 29, № 6. – P. 1762–1773.
26. Yang Y., Liu S.Z., Fu S.B. // *Biomed. Environ. Sci.* – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 135–143.
27. Bray D., Yu S.Z., Koprowski H. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129, № 6. – P. 618–622.
28. Xian J., Yang H., Lin Y., Liu S. // *Ibid.* – 2005. – Vol. 131, № 12. – P. 1079–1085.
29. Staba M.J., Mauceri H.J., Kufe D.W. et al. // *Gene Ther.* – 1998. – Vol. 5, № 3. – P. 293–300.
30. Gupta V.K., Park J.O., Jaskowiak N.T. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9, № 5. – P. 500–504.
31. MacGill R.S., Davis T.A., Macko J. et al. // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2007. – Vol. 24, № 7. – P. 521–531.
32. Громакова І.А., Сорочан П.П., Прохач Н.Е. та ін. // *УРЖ.* – 2006. – Т. XIV, вун. 3. – С. 291–298.
33. Roses R.E., Xu M., Koski G.K., Czerniecki B.J. // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27. – P. 200–207.
34. Apetoh L., Ghiringhelli F., Tesniere A. et al. // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 1050–1059.
35. Milas L., Mason K.A., Ariga H. et al. // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, № 15. – P. 5074–5077.
36. Mason K.A., Ariga H., Neal R. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 361–369.
37. Mason K.A., Neal R., Hunter N. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol. 80, № 2. – P. 192–198.
38. Meng Y., Carpentier A.F., Chen L. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 116, № 6. – P. 992–997.
39. Ai W.Y.Z., Kim Y., Hoppe R.T. et al. // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – Abstract 2716.
40. Ye G.W., Park J.B., Park Y.J. et al. // *Mol. Ther.* – 2007. – Vol. 15, № 8. – P. 1564–1570.
41. Yu Z., Restifo N.P. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 289–294.
42. Egen J.G., Kuhns M.S., Allison J.P. // *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol. 3, № 7. – P. 611–618.
43. Hodi F.S. // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 18 (Pt 1). – P. 5238–5242.
44. Van Elsland A., Hurwitz A.A., Allison J.P. // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 190, № 3. – P. 355–366.
45. Hurwitz A.A., Foster B.A., Kwon E.D. // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60, № 9. – P. 2444–2448.
46. Demaria S., Kawashima N., Yang A.M. // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 728–734.

Надходження до редакції 05.03.2008.

Прийнято 14.03.2008.

Адреса для листування:

Громакова Ірина Андріївна,
ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна