

АДОПТИВНАЯ КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

Т.В. Шамова*, А.О. Ситковская, Л.Н. Ващенко, Э.Э. Кечеджиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Иммунная система играет важную роль в развитии и лечении многих типов рака. На основе этого факта было разработано множество иммунотерапевтических подходов, одним из которых является адоптивная клеточная терапия (АКТ). В представленной статье освещается суть основных методов адоптивной клеточной терапии рака, возможность их применения на данном этапе и перспективы развития. В начале статьи излагается актуальность проблемы развития иммунотерапии онкозаболеваний и ее современное состояние. Основная часть включает в себя изложение механизмов адоптивного переноса Т-клеток (немодифицированных и модифицированных генетически), создания дендритно-клеточных вакцин и цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК), а также обзор современных исследований по внедрению перечисленных методов в клинику. Результатом данного обзора является вывод, что АКТ является одним из перспективных и интенсивно изучаемых в настоящее время методов иммунотерапии рака, а также требует оптимизации для более эффективного применения в лечении онкозаболеваний.

Ключевые слова:

онкология, иммунотерапия рака, адоптивная клеточная терапия, опухоль-инфильтрующие лимфоциты, дендритно-клеточные вакцины, цитокин-индуцированные киллеры

Для корреспонденции:

Шамова Татьяна Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63.
E-mail: tanyshamova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>
SPIN: 5426-1873

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):43-59. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-4>

Статья поступила 17.12.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

ADOPTIVE CELL THERAPY: CURRENT ADVANCES

Tatyana V. Shamova*, Anastasiya O. Sitkovskaya, Larisa N. Vashchenko, Emma E. Kechedzhieva

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

ABSTRACT

The immune system plays an important role in the development and treatment of many cancer types. This fact determined the emergence of numerous immunotherapeutic approaches, including that of adoptive cell therapy (ACT). In this article, we set out to describe the basic methods of adoptive cell cancer therapy, their application and development prospects. The first part of the article deals with the significance of immunotherapeutic methods for cancer treatment and describes the current state of the problem. The main part of the article provides information on the mechanisms of adoptive T cell (unmodified and genetically modified) transfer, the creation of dendritic cell vaccines and cytokine-induced killers (CIK). In addition, a review of recent achievements in the introduction of the aforementioned methods into the clinical practice is carried out. The conclusion is made that adoptive cell therapy can be considered as one of the most promising methods of cancer immunotherapy, which should be optimized for more effective use in the treatment of cancer.

Keywords:

oncology, cancer immunotherapy, adoptive cell therapy, tumour-infiltrating lymphocytes, dendritic cells vaccines, cytokine-induced killers

For correspondence:

Tatyana V. Shamova — Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation.

E-mail: tanyshamova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>

SPIN: 5426-1873

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: Current advances. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):43-59. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-4>

Submitted 17.12.2019, Accepted for publication 01.02.2020, Published 10.03.2020

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние несколько десятилетий роль иммунной системы в развитии и лечении рака являлась основным предметом исследований [1]. Использование таргетной терапии и блокировки иммунных чекпойнтов позволило значительно увеличить выживаемость, в том числе больных с такими диагнозами, как немелкоклеточный рак легких и меланома. Однако у большой доли пациентов данные заболевания продолжают прогрессировать, несмотря на применяемую терапию [2, 3].

Адоптивная клеточная терапия представляет собой перенос больным лимфоцитов (преимущественно Т-клеток, но также дендритных клеток, натуральных киллеров и других клеток), изолированных либо из опухолевого материала, либо из периферической крови пациентов. Преимуществом адоптивного клеточного переноса является то, что существует возможность экспансии лимфоцитов и оказания на них определенного влияния, исключая иммуносупрессивную функцию опухолевой среды [4]. Данный вид терапии может стать дополнительным методом лечения пациентов, для которых перечисленные ранее методы являются неэффективными. В настоящее время АКТ подразделяется на три типа, каждый из которых характеризуется собственным механизмом действия: 1 – АКТ с использованием опухолеинфильтрующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL), 2 – с использованием Т-лимфоцитов, модифицированных геном рецептора Т-клеток (T cell receptor (TCR) gene therapy) и 3 – с использованием Т-лимфоцитов, модифицированных геном химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells) [5]. Использование для клеточной терапии других типов иммунных клеток, например натуральных киллеров (natural killers, NK, НК) и дендритных клеток (dendritic cells, DC, ДК), также является предметом современных исследований [6].

Адоптивный перенос Т-клеток

Т-клетки, обладающие способностью к высокоavidному распознаванию опухолевых антигенов, могут быть культивированы *in vitro* для увеличения их количества, генетически модифицированы и/или активированы *ex vivo* с целью приобретения ими противоопухолевых свойств. В дополнение, перед введением аутологических

Т-клеток можно провести деплецию супрессорных клеток (таких как регуляторные Т-лимфоциты и супрессорные клетки миелоидного происхождения) и стимуляцию экспансии инфузированных лимфоцитов *in vivo* (путем «гомеостатической экспансии», «homeostatic expansion»). Деплеция представляет собой истощение пула эндогенных лимфоцитов, которые могут конкурировать за те же факторы роста, что и инфузированные лимфоциты (особенно IL-7 и IL-15). Лимфоциты вводятся в качестве «живого лекарства», которое может индуцировать долговременную противоопухолевую активность иммунной системы [7].

Опухоль-инфильтрующие лимфоциты

Адоптивный клеточный перенос (adoptive cell transfer) с использованием TILs является одним из видов АКТ. Данный вид терапии основывается на *ex vivo* экспансии TILs, полученных из опухолевого материала больного, и их реинфузии. Первоначально этот метод был разработан для больных с метастатической меланомой [8].

TILs являются гетерогенной клеточной популяцией, которая находится в опухолевом очаге и преимущественно состоит из Т-лимфоцитов. Фракция TILs, экспрессирующая Т-клеточный рецептор, направлена против уникальных или общих с другими клетками ассоциированных с опухолью антигенов и проявляет цитотоксический эффект против клеток с признаками злокачественности. Данные TILs могут быть изолированы из удаленного опухолевого материала, подвергнуты сепарации и экспансии *ex vivo*.

Первые исследования, опубликованные в 1988 году, заключались во введении TILs больным метастатической меланомой [9]. Однако клетки оказались неспособны персистировать *in vivo*, несмотря на сопутствующее применение IL-2. Данный подход был значительно улучшен с применением деплеции аутологических лимфоцитов, включающим химиотерапию (обычно с использованием циклофосфида или флударабина) с или без тотального облучения организма (total-body irradiation, TBI). Согласно последним протоколам, общий процент ответа и процент полного ответа на терапию составили 50 и 20% соответственно [8, 10]. При применении адоптивной TIL-терапии к лечению больных с другими солидными опухолями, включая рак тела матки и шейки матки, легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

у некоторых пациентов также наблюдался хороший клинический ответ [11–15].

В работе Hee Jin Lee с соавторами в 2017 году был проведен эксперимент по экспансии TILs из образцов рака молочной железы, в котором было показано, что культивированные лимфоциты, обладающие фенотипом центральных клеток памяти, могут быть использованы как источник адоптивной иммунотерапии. В результате исследования было установлено, что TILs могут быть получены из всех подтипов рака молочной железы. Культивированные согласно протоколу быстрой экспансии (rapid expansion protocol, REP) TILs содержат большое количество Т-клеток памяти. Большая часть полученных таким образом образцов TILs имела активность по отношению к аутологичным опухолевым клеткам *in vitro*, а также к PDX-модели (patient derived xenograft, полученный от пациента ксенотрансплантат) *in vivo*. Результаты данной работы отражают возможность применения экспансированных *in vitro* TILs в адоптивной иммунотерапии рака молочной железы [16].

Несмотря на то что данная стратегия позволяет осуществить экспансию и персистенцию большого количества поликлональных противоопухолевых Т-клеток, существует несколько ограничений для данного подхода. Первое ограничение связано со сложностью выполнения. Для изоляции и экспансии лимфоцитов требуется резекция опухоли. Пациент должен подходить по определенным критериям для процедуры истощения лимфоцитов и терапии, основанной на IL-2. Лаборатории, занимающиеся наращиванием TILs, должны быть специализированы и оснащены хорошо обученным персоналом [17].

Генетически модифицированные Т-клетки (TCRs, CARs)

Основным ограничением для более широкого применения TIL-терапии является сложность идентификации антиген-специфичных Т-клеток в различных типах рака. Более того, TIL-терапия предполагает необходимость хирургической резекции опухоли для каждого пациента и требует возможности постоянной генерации и экспансии Т-клеток, сохраняющих при этом противоопухолевую функцию. Для преодоления этих препятствий были разработаны подходы на основе генетической модификации нормальных Т-клеток периферической крови.

Данные модификации позволяют специфично перенаправлять Т-клетки на опухолевые антигены и уничтожать опухоль при связывании антигена [7].

Существует два распространенных подхода к перенаправлению специфичности Т-клеток: генетическая модификация с использованием TCR, направленного против ассоциированных с опухолью антигенов, и внедрение CAR. Различные типы антигенов теоретически могут быть использованы для перенаправления аутологичных Т-клеток против клеток опухоли: тканеспецифичные дифференцировочные антигены, раково-тестикулярные антигены (которые обнаруживаются во многих опухолях, но не в нормальных зрелых тканях, за исключением яичек), мутационные антигены (BRAF-V600) и антигены вирусов (такие как EBV при болезни Ходжкина и HPV при раке шейки матки). Генетически модифицированные Т-клетки (TCRs или CARs) подвергаются трансфекции с использованием вирусных векторов (ретро- или лентивирусы) или транспозонных систем. После этапа трансфекции генетически модифицированные Т-клетки вводятся пациенту, который проходил подготовку в виде истощения пула собственных лимфоцитов, схожую с той, что используется при TIL-терапии [7].

TCR Т-лимфоциты

TCR Т-лимфоциты – это клетки, модифицированные геном Т-клеточного рецептора, у которого переменные α - и β -цепи обладают специфичностью против опухолевого антигена. Такие Т-клетки распознают процессированные пептидные антигены, экспрессированные в составе MHC (major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости) [7].

В первом отчете о регрессии опухоли после введения аутологичных TCR Т-лимфоцитов было описано лечение метастатической меланомы с помощью TCRs, обладающих специфичностью к MART1 [18]. С того момента были проведены некоторые исследования по действию TCRs против других антигенов, включая gp100 меланомы [19], раковый эмбриональный антиген (carcinoembryonic antigen, CEA) колоректального рака [20], NY-ESO-1 [21] и MAGE-A3 [22] меланомы и синовиальной карциномы. В ходе данных исследований наблюдался клинический ответ.

Преимуществом TCR Т-лимфоцитов является то, что они получены из Т-клеток перифериче-

ской крови (в отличие от TILs) и могут распознавать внутриклеточные антигены (в отличие от CARs). Однако большое количество испытаний с TCR Т-клетками сопровождалось целевой и нецелевой токсичностью. TCRs, распознающие опухоль-ассоциированные антигены в здоровых тканях, индуцировали целевую токсичность. Антигены меланоцитарной дифференцировки (melanocyte differentiation antigens, MDA), такие как MART1 и gp100, экспрессируются нормальными меланоцитами, представленными в коже, сетчатке и внутреннем ухе. TCR-терапия против MART1 и gp100 привела к кожной сыпи, увеиту и потере слуха у пациентов [23]. Аналогично, больные колоректальной аденокарциномой, которых лечили CEA-специфичными TCRs, испытывали тяжелый колит из-за экспрессии CEA в нормальных эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта [23]. Использование Т-клеток с TCRs, специфичными к MAGE-A3 (раково-тестикулярный антиген, cancer testis antigen, CTA), также привело к целевой токсичности. Пациенты испытывали неврологическую токсичность из-за экспрессии MAGE-A3 в центральной нервной системе. В дополнение к этому двое пациентов (первый с меланомой и второй с множественной миеломой) испытывали нецелевую токсичность в ходе лечения MAGE-A3-специфичными TCRs. У обоих пациентов наблюдалась фатальная кардиальная токсичность из-за распознавания титина (кардиальный пептидный антиген) MAGE-A3 Т-клеточным рецептором [24]. При использовании NY-ESO-1 TCRs из-за недостатка NY-ESO-1 в нормальных тканях целевая токсичность отсутствовала [21].

CAR Т-клетки

Использование TCR Т-клеток для адоптивного переноса ограничивается тем, что данный вид терапии может быть предложен только МНС-совместимым пациентам. В дополнение к этому опухоли часто теряют экспрессию антигена путем подавления МНС. Чтобы преодолеть данные ограничения, была разработана CAR-технология. CAR Т-клетки сконструированы путем слияния одноцепочечного вариабельного фрагмента, полученного из антитела (antibody-derived single-chain variable fragment, scFv), с внутриклеточными сигнальными доменами. Распознавание поверхностных антигенов модифицированными таким образом Т-клетками не ограничено МНС, они не зависят от про-

цессинга и презентации антигена. CARs первого поколения состояли из scFv, связанного с внутриклеточным сигнальным доменом CD3 ξ . Для улучшения персистенции и пролиферации введенных Т-клеток CARs второго и третьего поколения были разработаны таким образом, чтобы объединять внутриклеточные домены одной или многочисленных костимуляторных молекул, например CD28, OX40 и 4-1 BB в эндодомен [7].

На ранних стадиях клинических испытаний наиболее многообещающие результаты были получены для В-клеточных лимфом с использованием CARs, специфичных к CD19 [25]. Из семи исследованных больных с химиорезистентной диффузной В-крупноклеточной лимфомой данная терапия вызвала у четырех пациентов полный ответ, у двоих – частичный ответ и у одного – стабилизировала болезнь. Из двадцати трех больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, подвергшихся CAR-терапии, у пяти (22%) наблюдался полный ответ, у четырех (17%) – частичный ответ. Общий процент ответа составил 39% [26]. Наиболее значительные результаты были получены для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Тридцати пациентам с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (25 детей и 5 взрослых) вводили CD19 CAR Т-клеток, в результате чего процент ремиссии составил 90% [27]. Также наблюдалась способность CAR Т-клеток к эрадикации нейрорлейкоза спинного мозга. У 67% пациентов через 6 месяцев ремиссия сохранялась. Наблюдалась пролонгированная (в течение нескольких лет) персистенция CD19 CARs. Для солидных опухолей лечение с использованием CD19 CARs до сих пор не дало положительного результата: либо по причине недостаточной эффективности, либо из-за предельной токсичности. Тем не менее были получены многообещающие результаты в использовании GD2 CARs для лечения нейробластомы. Трое из одиннадцати пациентов с активной нейробластомой продемонстрировали полный ответ [28, 29]. Также были разработаны CARs, способные распознавать множество других целей, включая HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) в клетках колоректального рака [30], рецептор фолиевой кислоты альфа (folate receptor- α) в клетках рака яичников [31] и карбоновую ангидразу IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) в клетках почечно-клеточной карциномы [32]. Однако не было показано значительного противоопухолевого эф-

фекта. В настоящее время разрабатываются CARs для множества различных антигенов.

CAR-технология обладает рядом преимуществ. Так же как TCRs, CARs получают из Т-клеток периферической крови. Однако, в отличие от TCRs, которые ограничены одним типом молекулы МНС, CARs могут быть использованы для лечения всех пациентов, вне зависимости от HLA (human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген). Также CARs могут действовать на опухоли, которые подавляют молекулы HLA класса I или не осуществляют процессинг и презентацию белков [7].

Несмотря на многообещающую эффективность, широкое использование CAR-терапии ограничивается рядом проблем. Первая относится к целевой/нецелевой токсичности. Как и для TCR Т-клеток, для CAR Т-клеток наблюдалась целевая токсичность. Например, CAIX CARs были протестированы у пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР). CAIX обладает высоким уровнем экспрессии в клетках ПКР, но также представлен и в нормальных тканях, включая печень (билиарный эпителий), тонкий кишечник и слизистую оболочку желудка. У данных пациентов наблюдалась токсичность в отношении печени, и регрессии опухоли не происходило [32]. Также были разработаны CARs против HER2, который гиперэкспрессирован на наиболее распространенных опухолях, включая подтипы рака молочной железы, толстого кишечника, яичников, желудка, почек и меланомы. HER2 также экспрессируется и в нормальных тканях, включая сердце, легкие, ЖКТ и почки. HER2 CAR Т-клетки были протестированы в лечении метастатического рака толстого кишечника [30]. У пациента, получавшего данный вид терапии, быстро развилась дыхательная недостаточность, нестабильность гемодинамики и синдром высвобождения цитокинов (СВЦ, cytokine release syndrome, CRS). Смерть больного спустя 5 дней после адоптивного переноса клеток, по-видимому, была вызвана распознаванием антигена с низкой степенью экспрессии на эпителиальных клетках легких. HER2 CAR Т-клетки были обнаружены в легких в ходе посмертной экспертизы. Другой пример целевого/нецелевого эффекта представляет собой аплазию В-клеток, причиной которой является нацеливание CD19 CAR Т-клетками нормальных В-клеток, которые экспрессируют CD19 [7]. Данные примеры отражают

сложности, связанные с экспрессией целевых антигенов в нормальных тканях. Другая CAR-опосредованная токсичность представлена СВЦ – это частое и опасное для жизни осложнение CAR-терапии, проявления которого включают лихорадку, повышение концентрации цитокинов (IL-6, IFN- γ), гипотензию, гипоксию и неврологические симптомы. Данный синдром может быть эффективно устранен применением глюкокортикоидов и/или антител к IL-6 (тоцилизумаб). Другой проблемой, связанной с CAR-терапией, является опухолевое избегание путем потери экспрессии целевых антигенов. В самом деле, избирательное давление, осуществляемое Т-клетками, провоцирует появление CD19-негативных популяций, которые способствуют избеганию опухоли иммунного воздействия. Данное явление наблюдалось у нескольких пациентов с ОЛЛ [7].

Несмотря на свою перспективность, использование модифицированных Т-клеток сталкивается с некоторыми ограничениями, включая токсичность, возможность применения и частичную эффективность. Существуют несколько подходов, разработанных для устранения этих проблем. Относительно безопасности терапии токсичность модифицированных Т-клеток может быть ограничена тщательным выбором целевых антигенов во избежание возникновения целевой токсичности вместо противоопухолевого эффекта. Идеальной целью являются опухоль-специфичные антигены. В случае использования антигенов, общих с нормальными клетками, следует подбирать такие, которые не представлены в тканях жизненно важных органов. Идентификация подходящих опухолевых антигенов – это, возможно, одна из самых больших проблем, с которой сталкиваются исследователи в области АКТ. Токсичность можно ограничить также путем разрушения Т-клеток «по требованию» с помощью внедрения в них генов, продукты экспрессии которых приводят к самоуничтожению клетки. Данная стратегия может быть осуществлена с использованием тимидинкиназы вируса простого герпеса (Herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-TK) и индуцибельной каспазы-9 [33]. Что касается применимости модифицированных Т-клеток, на данный момент разрабатываются стратегии, направленные на генерацию универсальных Т-клеток, которые могли бы быть получены от одного донора и введены разным пациентам. Наконец, эффектив-

ность АКТ может быть повышена путем генерации и/или отбора Т-клеток с усиленной пролиферативной и противоопухолевой активностью [34].

Дендритно-клеточные вакцины

Дендритные клетки (dendritic cells, DCs, ДК) представляют собой уникальное подмножество высокоэффективных антиген-презентирующих клеток (АПК, antigen-presenting cells, APC). Изучение дендритных клеток достигло важного этапа в связи с недавним утверждением Provenge – первой основанной на ДК вакцины для лечения рака простаты. Несмотря на то что это предвещает новую эру в иммунотерапии опухолей, стоит подчеркнуть необходимость оптимизации основанной на ДК терапии. ДК обладают уникальной особенностью представлять пептидные фрагменты на собственных МНС I и II путем кросс-презентации. После созревания ДК мигрируют в дренирующие лимфоузлы, где они взаимодействуют с наивными Т-клетками для запуска их дифференцировки в направлении фенотипов Th1, Th2, или Th17 (Т-хелперы, Т helpers). Несколько факторов определяют направление поляризации Т-клеток и тем самым регулируют их ответ. IL-12 играет центральную роль в иммунной системе не только за счет увеличения цитотоксической активности Т-клеток, естественных киллеров (NK) и регуляции выработки IFN- γ , но также за счет стимулирования развития Th1-клеток. Эти открытия привели к возможности манипулировать иммунным ответом и направлять его по определенным путям [35].

Основной целью противоопухолевых вакцин, использующих ДК, является стимуляция противоопухолевой антиген-специфичной цитотоксичности Т-лимфоцитов, которые могут распознавать и элиминировать раковые клетки путем антиген-специфического воздействия [36]. Согласно результатам мета-анализа, основанного на ДК иммунотерапии, такой иммунный ответ может быть вызван у 77% пациентов с раком предстательной железы и у 61% с почечно-клеточным раком [37]. Так как большая часть данных пациентов имеет метастазы, такой результат подтверждает, что активная иммунизация дендритными клетками может вызывать адоптивный противоопухолевый иммунитет у многих больных, в том числе с прогрессирующей болезнью, которые, как считается, в меньшей степени способны к иммунному ответу [38].

Новые данные клинических испытаний показывают, что ДК, помимо индуцирования опухоль-спе-

цифичных цитотоксических Т-лимфоцитов, могут также стимулировать функцию натуральных киллеров. Положительные ответы НК в ответ на дендритно-клеточную вакцину (например, индукция фенотипической и/или функциональной активации) были отмечены примерно у 50% пациентов. Данное открытие особенно актуально с учетом растущего количества доказательств, подтверждающих ключевую роль натуральных киллеров в генерации защитного противоопухолевого иммунитета. НК могут прямо или косвенно (поддерживая генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов) способствовать отторжению опухоли. На модели мышиной меланомы было показано, что ДК опосредуют эрадикацию опухоли через цитотоксические Т-лимфоциты и НК [39]. Примечательно, что этот эффект был аннулирован после истощения естественных киллеров, что подчеркивает возможную ключевую роль НК в развитии эффективного противоопухолевого иммунитета после введения дендритно-клеточной вакцины.

Безопасность иммунотерапии на основе иммунных клеток была документирована во многих клинических исследованиях фазы I. Местные реакции в местах инъекций (например, боль, сыпь и зуд) являются общими, и они, как правило, незначительны. Также могут возникнуть системные побочные эффекты, включающие гипертермию, недомогание и другие гриппоподобные симптомы; однако, системная токсичность 3–4 степени проявляется крайне редко и только в случае применения дендритно-клеточной вакцинации в качестве иммунотерапии [37]. Особая проблема иммунотерапии – это возможность индукции аутоиммунитета. Тем не менее стратегии вакцинации против рака редко связаны с тяжелой иммунной токсичностью, что резко контрастирует с другими иммунотерапевтическими методами, такими как моноклональные антитела и цитокины [40].

Ожидается, что в соответствии с низкой токсичностью иммунотерапия на основе дендритных клеток сохранит качество жизни больных раком. В одном исследовании, в котором оценивалось 55 пациентов с почечно-клеточным раком, получавших дендритные клетки, не было выявлено отрицательного влияния иммунотерапии на основе ДК на качество жизни, что позволяет данному подходу выгодно отличаться от других существующих методов лечения почечно-клеточного рака, которые могут вызывать существенную токсичность и серьезно ухудшать качество жизни [41].

Клинические испытания переносимости и эффективности аутологичной ДК-вакцины I–II фазы у больных с меланомой кожи были проведены в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина). Всего было две группы больных: 17 человек с прогрессированием метастатической меланомы после стандартного противоопухолевого лечения и 63 человека с меланомой кожи III–IVa стадий после радикального хирургического вмешательства. В результате были получены данные, свидетельствующие о том, что вакциноterapia аутологичными ДК малоэффективна у больных с метастатической меланомой, устойчивой к стандартной лекарственной терапии. Тем не менее отмечалось достоверное увеличение безрецидивной выживаемости больных, получавших вакцину, по сравнению с группой наблюдения (медиана времени до прогрессирования в группе с применением вакцины составила 10 месяцев по сравнению с 4,8 месяцами в группе наблюдения). Также наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости в группе с применением вакцины [47].

Вышеизложенные данные показывают, что иммунотерапия на основе дендритных клеток может вызывать адаптивный и врожденный противоопухолевый иммунитет как минимум у половины всех пациентов. Эти результаты в сочетании с низкой частотой возникновения нежелательных явлений, связанных с иммунитетом, ставят под сомнение представление о том, что индукция иммунитета против рака с помощью иммунотерапии должна осуществляться за счет аутоиммунитета, как это было показано для других видов иммунотерапии, таких как ипилимумаб [42].

Цитокин-индуцированные киллеры

Цитокин-индуцированные киллеры генерируются путем экспансии лимфоцитов периферической крови (peripheral blood lymphocytes, PBLs) *in vitro* с использованием анти-CD3 антител и IL-2. Кратковременное культивирование человеческих PBLs с IL-2 предоставляет возможность для пролиферации и развития эффекторных натуральных киллеров и неспецифических Т-клеток с лимфокин-активированной киллерной активностью (lymphokine-activated killer activity, LAK) [43, 44]. LAK-активность способствует лизису опухолевых мишеней *in vitro* вне зависимости от МНС, а также

оказывает противоопухолевый эффект *in vivo*. Тем не менее использование клеток LAK в противоопухолевой иммунотерапии клинически не достигло большого успеха и ограничивается как невысоким уровнем экспансии LAK *in vitro*, так и низкой цитолитической активностью *in vivo* [45, 46]. Клиническая экстраполяция мышинной иммунотерапевтической модели на человека предполагает, что для адекватного противоопухолевого ответа может потребоваться от 2×10^{11} LAK-клеток. Получить такое большое количество клеток LAK для иммунотерапии у людей не представляется возможным. Кроме того, терапия на основе LAK ограничивается высокой токсичностью из-за необходимости инфузии IL-2 *in vivo*. Решение этой проблемы состояло в том, чтобы индуцировать более сильную цитотоксическую активность в экспансированных Т-клетках. Для этой цели в культуру мононуклеаров периферической крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) были добавлены агонистические моноклональные антитела (mAb) против CD3 и IL-2. При таких условиях культивирования может быть достигнуто более чем 1000-кратное увеличение количества клеток за 21 день *in vitro*. Кроме того, культивируемые клетки обладают мощной цитолитической активностью и способны к лизису опухолевых клеток. Литическая активность данных клеток может быть дополнительно увеличена путем добавления других цитокинов, таких как IFN- γ и IL-1 β [48]. Исходные условия культивирования, определяющие активность CIK, модифицировали путем добавления IFN- γ за 24 ч до добавления mAb против CD3 и IL-2. Термин CIK-клетка использовался для того, чтобы отличать их от обычных клеток LAK, активированных IL-2. Помимо значительного увеличения цитотоксичности для каждой клетки и более высокого пролиферативного ответа культура клеток CIK характеризовалась более чем 70-кратным увеличением общей цитолитической активности по сравнению со стандартной стимулированной IL-2 культурой LAK-клеток [49].

Среди экспансированных CIK клетки с наибольшей цитотоксичностью в отношении опухолевых клеточных линий экспрессируют как Т-клеточный маркер CD3, так и NK-клеточный маркер CD56. CD3⁺CD56⁺ клетки редко встречаются в некультивированных PBL [50], что согласуется с фенотипом покоящихся наивных и Т-клеток памяти. При культивировании PBL в условиях для экспансии CIK

в течение 21 дня более 90% размноженных клеток представлены CD3⁺ [51]. Они состоят из 70% CD8⁺ и 30% CD4⁺ клеток. Процент CD3⁺CD56⁺ клеток также значительно увеличивается и достигает плато после приблизительно 21 дня культивирования для более чем 20–30% клеток CIK, что согласуется с процессом образования эффекторных Т-клеток в этих культурах. Большинство клеток CD3⁺CD56⁺ коэкспрессируют CD2, TCRαβ и CD8, но отрицательны по CD4-маркеру Т-хелперов, и CD16-маркеру NK-клеток. Цитотоксичность, опосредованная клетками CD3⁺CD56⁺, не зависит от МНС, так же как и опосредованная NK [52]. Эти клетки отличаются от NK, поскольку они не обуславливают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Клетки CD3⁺CD56⁺, размноженные в вышеупомянутых условиях культивирования, происходят из CD3⁺CD56⁺-Т-клеток, а не из клеток NK CD3⁺CD56⁺. После культивирования CD3⁺CD8⁺ Т-клетки (но не CD3⁺CD4⁺ Т-клетки) интенсивно экспрессируют CD56. Это согласуется с тем фактом, что эффекторные CD8 Т-клетки обладают высоким уровнем цитотоксической активности. Таким образом, условия культивирования CIK позволили получить гетерогенную популяцию эффекторных CD8 Т-клеток с различной специфичностью TCR, обладающих не ограниченной МНС цитолитической активностью против опухолевых клеток [53].

CIK обладают мощной цитотоксической активностью в отношении ряда линий опухолевых клеток или только что выделенных образцов опухолей, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелолейкоз и В-клеточную лимфому. Помимо гематопозитических раковых клеток, CIK оказывают сильное противоопухолевое действие *in vivo* на солидные опухоли человека, включая рак печени, рак желудка, рак легких, глиому и другие. CIK не демонстрируют вовсе или демонстрируют небольшую цитолитическую активность против нормальных клеток костного мозга и селезенки *in vitro* при значительной специфичности к опухолевым клеткам [54].

Для тестирования не ограниченного МНС противоопухолевого эффекта, вызываемого адоптивным переносом клеток CIK человека, использовали мышиную модель с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (severe combined immunodeficiency, SCID). Инфузия CIK

значительно увеличивает выживаемость мышей SCID, которым вводили клетки лимфомы человека, по сравнению с контрольными животными, которым вводили только опухолевые клетки, или животными, получавшими LAK. Таким образом, CIK, по-видимому, обладают более состоятельной противоопухолевой активностью *in vivo* у мышей SCID по сравнению с LAK. На модели SCID было показано, что CIK обладают противоопухолевым эффектом *in vivo* против ряда гемопоэтических и солидных опухолей [55].

CIK были оценены в качестве адоптивной клеточной иммунотерапии онкологических больных в ряде клинических испытаний. Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли методом афереза. Затем Т-клетки активировали, экспандировали и дифференцировали с помощью анти-CD3 в присутствии цитокинов, включая IFN-γ, IL-1α и IL-2, в течение 14–21 дня для генерации CIK, которые впоследствии вводили пациентам. В первом клиническом исследовании фазы I клетки CIK, трансдуцированные геном IL-2, были введены пациентам с метастатическим раком почек, колоректальным раком и лимфомой. Трансфецированные клетки CIK обнаруживались в течение 2 недель после введения путем анализа экспрессии трансгена IL-2. У шести пациентов наблюдалась прогрессия болезни, три пациента были стабильны, и у одного пациента с лимфомой развился полный ответ. У трех пациентов наблюдалась лихорадка 2 степени по классификации ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения, World Health Organization, WHO) и не наблюдалось каких-либо серьезных побочных эффектов, несмотря на использование трансгена IL-2 в клетках CIK [56].

Клинические исследования CIK проводились на гематологических злокачественных новообразованиях. Фаза I испытания аутологичных CIK была проведена на девяти пациентах с рецидивом болезни Ходжкина (n=7) и неходжкинской лимфомы (n=2). У 7 больных была диагностирована с прогрессирующей болезнью Ходжкина а у 2 – неходжкинская лимфома, которые имели рецидив после аутологичной трансплантации. У двух пациентов наблюдался частичный ответ, и у двух других отмечалась стабилизация заболевания. Токсичность была минимальной. В другом исследовании 6 больных с прогрессирующей лимфомой подверглись CIK-терапии. У одного пациента был достигнут полный ответ со средним

периодом наблюдения 33 месяца. Сообщалось о значительной противоопухолевой активности против гематологических злокачественных новообразований после трансплантации гемопоэтических клеток [57]. Было проведено исследование фазы I аллогенных CIK у шести пациентов с лейкемией, рецидивирующей после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Острая РТПХ I и II степени (реакция «трансплантат против хозяина», graft versus host disease, GVHD) наблюдалась у четырех пациентов. У одного пациента было стабильное заболевание, у второго – гематологическое улучшение, а у трех – полный ответ [57].

Возможность применения CIK у пациентов с рецидивами гематологических злокачественных новообразований после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток была изучена в другом исследовании. Восемнадцать пациентов получали инфузии клеток CIK в возрастающих дозах. Острая РТПХ I–II степени наблюдалась у 2 пациентов, и у 1 больного была ограниченная хроническая РТПХ. У пяти пациентов наблюдались более длительные ремиссии. Терапия хорошо переносилась и приводила к низкой частоте возникновения РТПХ. Эти клинические исследования фазы I предоставили обнадеживающие результаты и продемонстрировали безопасность использования клеток CIK в качестве иммунотерапевтического подхода [58].

Имело место исследование влияния аутологичных CIK совместно с химиотерапией на пациентов с запущенным раком желудка (стадия IV). Пятьдесят семь пациентов были случайным образом разделены на две группы: те, которые получали химиотерапию плюс CIK, и те, которые получали только химиотерапию. После инфузии клеток CIK сывороточные уровни опухолевых маркеров были значительно снижены, а краткосрочный лечебный эффект и качество жизни были улучшены у пациентов, получавших химиотерапию вместе с CIK, по сравнению с пациентами, подвергавшимися только химиотерапии. Кроме того, 2-летняя выживаемость была продлена в группе, получавшей химиотерапию совместно с CIK, по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию [59].

В двух исследованиях сообщалось о положительном результате терапии CIK для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Также имеются данные о клинических испытаниях послеопера-

ционной адъювантной иммунотерапии CIK после радикальной резекции гепатоцеллюлярной карциномы. 127 пациентов были разделены на 3 группы. После радикальной резекции опухоли иммунотерапию клетками CIK проводили в течение 3 курсов у 41 пациента (группа CIK-I) и 6 курсов у сорока трех пациентов (группа CIK-II). Остальные 43 пациента не получали послеоперационной адъювантной терапии с CIK (контрольная группа). Показатели безрецидивной выживаемости были значительно выше в группе CIK-I ($p = 0,001$) и группе CIK-II ($p = 0,004$), чем в контрольной группе. В отдельном исследовании была также оценена результативность адоптивной иммунотерапии CIK для уменьшения вероятности рецидива гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) после минимально инвазивной терапии. Пациенты с ГЦК в количестве 85 человек после транскатетерной артериальной химиоэмболизации и радиочастотной абляции были рандомизированы в группу иммунотерапии и группу без адъювантной терапии. Частота рецидивов в течение 1 и 18 месяцев в группе CIK составила 8,9 и 15,6% по сравнению с 30,0 и 40,0% в контрольной группе (оба значения $p < 0,05$) [60].

CIK-терапия также была испытана в лечении почечно-клеточного рака. Всего 148 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком были рандомизированы и распределены на две группы: те, кто получал иммунотерапию клетками CIK (группа 1, $n = 74$), и получавшие терапию IL-2 в комбинации с IFN- α -2a (группа 2, $n = 74$). Трехлетняя выживаемость без прогрессии в группе 1 была значительно выше, чем в группе 2 (18% против 12%, $p = 0,031$). И трехлетняя общая выживаемость в группе 1 также была значительно выше, чем в группе 2 (61% против 23%, $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессии и общей выживаемости в группе CIK была значительно длиннее, чем в контрольной группе (выживаемость без прогрессии: 12 против 8 месяцев, $p = 0,024$; общая выживаемость: 46 против 19 месяцев, $p < 0,001$). В другом исследовании были зарегистрированы 5 пациентов с метастатическим раком почки. У одного пациента был полный ответ, а у двух – стабильная болезнь со средним периодом наблюдения 33 месяца. Исследования показали, что клеточная иммунотерапия CIK может улучшить прогноз метастатического почечно-клеточного рака с незначительным побочным эффектом.

В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина было проведено изучение клинической эффективности внутриполостной иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами, не поддающимися лечению при помощи системной терапии, с использованием LAK. В исследовании участвовали 94 пациента: 30 с односторонними опухолевыми плевритами (РМЖ – 16 человек, рак яичников – 7, немелкоклеточный рак легкого – 5, рак почки – 2), 41 с опухолевыми асцитами (рак яичников – 23, желудка – 11, толстой кишки – 4, поджелудочной железы – 2, Фатерова сосочка – 1) и 23 с опухолевыми перикардитами (немелкоклеточный рак легкого – 9, РМЖ – 9, рак яичников – 4, мезотелиома плевры – 1). В исследовании принимали участие 27 мужчин и 67 женщин в возрасте от 18 до 75 лет. Данный вид терапии показал высокую клиническую эффективность: объективный ответ был получен в 93,3% случаев при опухолевых плевритах, в 73,2% – при опухолевых асцитах и в 95,7% – опухолевых перикардитах. Лечение хорошо переносилось пациентами, из побочных эффектов отмечалось только наличие обратимых проявлений гриппоподобного синдрома [47].

Недавно был создан международный реестр клеток CIK (IRCC) для сбора данных по всему миру и установления стандартных критериев для сообщения результатов клинических испытаний, проведенных с CIK. Было выявлено 11 клинических испытаний с клетками CIK. Из 384 пациентов, где

была доступна информация о клиническом ответе, 24 пациента показали полный ответ, 27 пациентов показали частичный ответ, 40 пациентов показали незначительный ответ. Общий ответ наблюдался у 91 из 384 зарегистрированных пациентов, 161 пациент имел стабильное заболевание, 129 пациентов имели прогрессирующее заболевание. Побочные эффекты при лечении клеток CIK были незначительными. Безрецидивная выживаемость была гораздо выше у пациентов, получавших CIK, чем в контрольной группе без лечения CIK. Эти результаты демонстрируют, что лечение клетками CIK является перспективным и безопасным методом лечения рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКТ представляет собой персонализированный иммунотерапевтический подход, который быстро развивается в последние годы. Большие успехи уже были отмечены при использовании TIL для лечения меланомы и CAR в терапии гематологических злокачественных новообразований. Тем не менее необходима дальнейшая оптимизация этого многообещающего метода лечения для усиления противоопухолевого эффекта и снижения связанной с ним токсичности. С 2015 года было начато более 100 клинических испытаний АКТ, которые проводятся в настоящее время и должны предоставить новые данные об эффективности и дальнейших разработках этого метода лечения.

Участие авторов:

Шамова Т.В. – написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии.

Ситковская А.О. – научное и техническое редактирование.

Ващенко Л.Н. – научное редактирование.

Кечеджиева Э.Э. – научное редактирование.

Участие авторов:

Tatyana V. Shamova – text writing, technical editing, bibliography design.

Anastasiya O. Sitkovskaya – scientific and technical editing.

Larisa N. Vashchenko – scientific editing.

Emma E. Kechedzhieva – scientific editing.

Список литературы

1. Chen D. S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1–10. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
2. Luke J. J., Flaherty K. T., Ribas A., Long G. V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug;14(8):463–482. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43>
3. Mayor M., Yang N., Stermann D., Jones D. R., Adusumilli P. S. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current concepts and clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 May 1;49(5):1324–1333. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezv371>
4. Златник Е. Ю., Ситковская А. О., Непомнящая Е. М.,

- Джандигова Ф. Р., Ващенко Л. Н. Достижения и перспективы клеточных технологий на основе активированных лимфоцитов в лечении злокачественных опухолей. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(5):792–801. <http://doi.org/10.17816/KMJ2018-792>
5. June C. H., Riddell S. R., Schumacher T. N. Adoptive cellular therapy: A race to the finish line. *Sci Transl Med*. 2015 Mar 25;7(280):280ps7. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3643>
6. Morvan M. G., Lanier L. L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jan;16(1):7–19. <http://doi.org/10.1038/nrc.2015.5>
7. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Im-

munotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res.* 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>

8. Rosenberg S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Kammula U. S., Hughes M. S., Phan G. Q., et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T-Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011 Jul 1;17(13):4550–4557. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0116>

9. Rosenberg S. A., Packard B. S., Aebersold P. M., Solomon D., Topalian S. L., Toy S. T., et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1988 Dec 22;319(25):1676–1680. <http://doi.org/10.1056/NEJM19881223192527>

10. Nguyen L. T., Saibil S. D., Sotov V., Le M. X., Khoja L., Ghazarian D., et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 May 1;68(5):773–785. <http://doi.org/10.1007/s00262-019-02307-x>

11. Stevanovic S., Draper L. M., Langan M. M., Campbell T. E., Kwong M. L., Wunderlich J. R., et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol.* 2015 May 10;33(14):1543–1550. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9093>

12. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P. F., Lu Y.-C., Dudley M. E., et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science.* 2014 May 9;344(6184):641–645. <http://doi.org/10.1126/science.1251102>

13. Tran E., Robbins P. F., Lu Y.-C., Prickett T. D., Gartner J. J., Jia L., et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2255–2262. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1609279>

14. Turcotte S., Gros A., Tran E., Lee C.-C. R., Wunderlich J. R., Robbins P. F., et al. Tumor-reactive CD8+ T cells in metastatic gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2014 Jan 15;20(2):331–343. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1736>

15. Lee H. J., Kim Y.-A., Sim C. K., Heo S.-H., Song I. H., Park H. S., et al. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes and their potential for application as adoptive cell transfer therapy in human breast cancer. *Oncotarget.* 2017 Dec 26;8(69):113345–113359. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.23007>

16. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Immunotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res.* 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>

17. Morgan R. A., Dudley M. E., Wunderlich J. R., Hughes M. S., Yang J. C., Sherry R. M., et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science.* 2006 Oct 6;314(5796):126–129. <http://doi.org/10.1126/science.1129003>

18. Johnson L. A., Morgan R. A., Dudley M. E., Cassard L., Yang J. C., Hughes M. S., et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood.* 2009 Jul 16;114(3):535–546. <http://doi.org/10.1182/blood-2009-03-211714>

19. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther.* 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>

20. Robbins P. F., Morgan R. A., Feldman S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Dudley M. E., et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 1;29(7):917–924. <http://doi.org/10.1200/jco.2010.32.2537>

21. Morgan R. A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P. F., Zheng Z., et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother.* 2013 Feb;36(2):133–351. <http://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3182829903>

22. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther.* 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>

23. Linette G. P., Stadtmauer E. A., Maus M. V., Rapoport A. P., Levine B. L., Emery L., et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):863–871. <http://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490565>

24. Kochenderfer J. N., Dudley M. E., Kassim S. H., Somerville R. P. T., Carpenter R. O., Stetler-Stevenson M., et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):540–549. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2025>

25. Porter D. L., Frey N. V., Melenhorst J. J., Hwang W.-T., Lacey S. F., Shaw P. A., et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *JCO.* 2016 May 20;34(15_suppl):3009–3009. http://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3009

26. Maude S. L., Frey N., Shaw P. A., Aplenc R., Barrett D. M., Bunin N. J., et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1507–1517. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>

27. Louis C. U., Savoldo B., Dotti G., Pule M., Yvon E., Myers G. D., et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. *Blood.* 2011 Dec 1;118(23):6050–6056. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-05-354449>

28. Pule M. A., Savoldo B., Myers G. D., Rossig C., Russell H. V., Dotti G., et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and anti-tumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med.* 2008 Nov;14(11):1264–1270. <http://doi.org/10.1038/nm.1882>
29. Morgan R. A., Yang J. C., Kitano M., Dudley M. E., Laurencot C. M., Rosenberg S. A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther.* 2010 Apr;18(4):843–851. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.24>
30. Kershaw M. H., Westwood J. A., Parker L. L., Wang G., Eshhar Z., Mavroukakis S. A., et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 1):6106–6115. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1183>
31. Lamers C. H., Sleijfer S., van Steenbergen S., van Elzaker P., van Krimpen B., Groot C., et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther.* 2013 Apr;21(4):904–912. <http://doi.org/10.1038/mt.2013.17>
32. Di Stasi A., Tey S.-K., Dotti G., Fujita Y., Kennedy-Nasser A., Martinez C., et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3;365(18):1673–1683. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1106152>
33. Restifo N. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol.* 2012 Mar 22;12(4):269–281. <http://doi.org/10.1038/nri3191>
34. Wang Z.-X., Cao J.-X., Wang M., Li D., Cui Y.-X., Zhang X.-Y., et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cytotherapy.* 2014 Jul;16(7):934–945. <http://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.02.011>
35. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):265–277. <http://doi.org/10.1038/nrc3258>
36. Draube A., Klein-González N., Mattheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011 Apr 20;6(4): e18801. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0018801>
37. Widén K., Mozaffari F., Choudhury A., Mellstedt H. Overcoming immunosuppressive mechanisms. *Ann Oncol.* 2008 Sep;19 Suppl 7: vii241–247. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdn459>
38. Boudreau J. E., Bridle B. W., Stephenson K. B., Jenkins K. M., Brunellièrè J., Bramson J. L., et al. Recombinant vesicular stomatitis virus transduction of dendritic cells enhances their ability to prime innate and adaptive anti-tumor immunity. *Mol Ther.* 2009 Aug;17(8):1465–1472. <http://doi.org/10.1038/mt.2009.95>
39. Amos S. M., Duong C. P. M., Westwood J. A., Ritchie D. S., Junghans R. P., Darcy P. K., et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood.* 2011 Jul 21;118(3):499–509. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-01-325266>
40. Leonhartsberger N., Ramoner R., Falkensammer C., Rahm A., Gander H., Höltl L., et al. Quality of life during dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2012 Sep;61(9):1407–1413. <http://doi.org/10.1007/s00262-012-1207-7>
41. Anguille S., Smits E. L., Lion E., van Tendeloo V. F., Berneman Z. N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7): e257–267. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70585-0](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70585-0)
42. Yron I., Wood T. A., Spiess P. J., Rosenberg S. A. In vitro growth of murine T cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors. *J Immunol.* 1980 Jul;125(1):238–245.
43. Lotze M. T., Line B. R., Mathisen D. J., Rosenberg S. A. The in vivo distribution of autologous human and murine lymphoid cells grown in T cell growth factor(TCGF): implications for the adoptive immunotherapy of tumors. *J Immunol.* 1980 Oct;125(4):1487–1493.
44. Mulé J. J., Shu S., Schwarz S. L., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science.* 1984 Sep 28;225(4669):1487–1489. <http://doi.org/10.1126/science.6332379>
45. Parkhurst M. R., Riley J. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression. *Clin Cancer Res.* 2011 Oct 1;17(19):6287–6297. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1347>
46. Lotze M. T., Grimm E. A., Mazumder A., Strausser J. L., Rosenberg S. A. Lysis of fresh and cultured autologous tumor by human lymphocytes cultured in T-cell growth factor. *Cancer Res.* 1981 Nov;41(11 Pt 1):4420–4425.
47. Титов К. С., Демидов Л. В., Шубина И. Ж., Хайленко В. А., Киселевский М. В., Вихрова А. С. Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Вестник РГМУ.* 2014;1:42–47.
48. Schmidt-Wolf I. G., Negrin R. S., Kiem H. P., Blume K. G., Weissman I. L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent anti-tumor cell activity. *J Exp Med.* 1991 Jul 1;174(1):139–149. <http://doi.org/10.1084/jem.174.1.139>
49. Schmidt-Wolf I. G., Lefterova P., Mehta B. A., Fernandez L. P., Huhn D., Blume K. G., et al. Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells. *Exp Hematol.* 1993 Dec;21(13):1673–1679.
50. Leemhuis T., Wells S., Scheffold C., Edinger M., Negrin R. S. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Mar;11(3):181–187. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2004.11.019>
51. Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., et al. Alloreactivity and anti-tumor

activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Immunol*. 2008 Jul 1;20(7):841–848. <http://doi.org/10.1093/intimm/dxn042>

52. Lu P. H., Negrin R. S.. A novel population of expanded human CD3+CD56+ cells derived from T cells with potent in vivo antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency. *J Immunol*. 1994 Aug 15;153(4):1687–1696.

53. Verneris M. R., Ito M., Baker J., Arshi A., Negrin R. S., Shizuru J. A. Engineering hematopoietic grafts: purified allogeneic hematopoietic stem cells plus expanded CD8+ NK-T cells in the treatment of lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7(10):532–542. [http://doi.org/10.1016/S1083-8791\(01\)70014-6](http://doi.org/10.1016/S1083-8791(01)70014-6)

54. Thanendrarajan S., Nowak M., Abken H., Schmidt-Wolf I. G. H. Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: more than one plus one? *Leuk Res*. 2011 Sep;35(9):1136–1142. <http://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.05.005>

55. Schmidt-Wolf I. G., Finke S., Trojanek B., Denkena A., Lefterova P., Schwella N., et al. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma. *Br J Cancer*. 1999 Nov;81(6):1009–1016. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690800>

References

1. Chen D. S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1–10. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
2. Luke J. J., Flaherty K. T., Ribas A., Long G. V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug;14(8):463–482. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43>
3. Mayor M., Yang N., Stermann D., Jones D. R., Adusumilli P. S. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current concepts and clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 May 1;49(5):1324–1333. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezv371>
4. Zlatnik E.Yu., Sitkovskaya A. O., Nepomnyashchaya E. M., Dzhandigova F. R., Vashchenko L. N. Achievements and prospects of cellular technologies based on the activated lymphocytes in the treatment of malignant tumors. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(5):792–801 (In Russian). <http://doi.org/10.17816/KMJ2018-792>
5. June C. H., Riddell S. R., Schumacher T. N. Adoptive cellular therapy: A race to the finish line. *Sci Transl Med*. 2015 Mar 25;7(280):280ps7. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3643>
6. Morvan M. G., Lanier L. L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jan;16(1):7–19. <http://doi.org/10.1038/nrc.2015.5>
7. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Immunotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res*. 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>

56. Introna M., Borleri G., Conti E., Franceschetti M., Barbui A. M., Broady R., et al. Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: a phase I study. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):952–959. <http://doi.org/10.3324/haematol.11132>

57. Laport G. G., Sheehan K., Baker J., Armstrong R., Wong R. M., Lowsky R., et al. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer cells for patients with relapsed hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Nov;17(11):1679–1687. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.05.012>

58. Jiang J.-T., Shen Y.-P., Wu C.-P., Zhu Y.-B., Wei W.-X., Chen L.-J., et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 28;16(48):6155–6162. <http://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6155>

59. Jiang J., Wu C., Lu B. Cytokine-induced killer cells promote antitumor immunity. *J Transl Med*. 2013 Mar 28;11:83. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-83>

60. Liu L., Zhang W., Qi X., Li H., Yu J., Wei S., et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1751–1759. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2442>

8. Rosenberg S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Kammula U. S., Hughes M. S., Phan G. Q., et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T-Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011 Jul 1;17(13):4550–4557. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0116>

9. Rosenberg S. A., Packard B. S., Aebbersold P. M., Solomon D., Topalian S. L., Toy S. T., et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1988 Dec 22;319(25):1676–1680. <http://doi.org/10.1056/NEJM198812223192527>

10. Nguyen L. T., Saibil S. D., Sotov V., Le M. X., Khoja L., Ghazarian D., et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 May 1;68(5):773–785. <http://doi.org/10.1007/s00262-019-02307-x>

11. Stevanovic S., Draper L. M., Langan M. M., Campbell T. E., Kwong M. L., Wunderlich J. R., et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1543–1550. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9093>

12. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P. F., Lu Y.-C., Dudley M. E., et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial

- cancer. *Science*. 2014 May 9;344(6184):641–645. <http://doi.org/10.1126/science.1251102>
13. Tran E., Robbins P. F., Lu Y.-C., Prickett T. D., Gartner J. J., Jia L., et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2255–2262. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1609279>
14. Turcotte S., Gros A., Tran E., Lee C.-C. R., Wunderlich J. R., Robbins P. F., et al. Tumor-reactive CD8+ T cells in metastatic gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2014 Jan 15;20(2):331–343. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1736>
15. Lee H. J., Kim Y.-A., Sim C. K., Heo S.-H., Song I. H., Park H. S., et al. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes and their potential for application as adoptive cell transfer therapy in human breast cancer. *Oncotarget*. 2017 Dec 26;8(69):113345–113359. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.23007>
16. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Immunotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res*. 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>
17. Morgan R. A., Dudley M. E., Wunderlich J. R., Hughes M. S., Yang J. C., Sherry R. M., et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006 Oct 6;314(5796):126–129. <http://doi.org/10.1126/science.1129003>
18. Johnson L. A., Morgan R. A., Dudley M. E., Cassard L., Yang J. C., Hughes M. S., et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):535–546. <http://doi.org/10.1182/blood-2009-03-211714>
19. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther*. 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>
20. Robbins P. F., Morgan R. A., Feldman S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Dudley M. E., et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):917–924. <http://doi.org/10.1200/jco.2010.32.2537>
21. Morgan R. A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P. F., Zheng Z., et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother*. 2013 Feb;36(2):133–351. <http://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3182829903>
22. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther*. 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>
23. Linette G. P., Stadtmauer E. A., Maus M. V., Rapoport A. P., Levine B. L., Emery L., et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):863–871. <http://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490565>
24. Kochenderfer J. N., Dudley M. E., Kassim S. H., Somerville R. P. T., Carpenter R. O., Stetler-Stevenson M., et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):540–549. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2025>
25. Porter D. L., Frey N. V., Melenhorst J. J., Hwang W.-T., Lacey S. F., Shaw P. A., et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *JCO*. 2016 May 20;34(15_suppl):3009–3009. http://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3009
26. Maude S. L., Frey N., Shaw P. A., Aplenc R., Barrett D. M., Bunin N. J., et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1507–1517. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>
27. Louis C. U., Savoldo B., Dotti G., Pule M., Yvon E., Myers G. D., et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. *Blood*. 2011 Dec 1;118(23):6050–6056. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-05-354449>
28. Pule M. A., Savoldo B., Myers G. D., Rossig C., Russell H. V., Dotti G., et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1264–1270. <http://doi.org/10.1038/nm.1882>
29. Morgan R. A., Yang J. C., Kitano M., Dudley M. E., Laurencot C. M., Rosenberg S. A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther*. 2010 Apr;18(4):843–851. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.24>
30. Kershaw M. H., Westwood J. A., Parker L. L., Wang G., Eshhar Z., Mavroukakis S. A., et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 1):6106–6115. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1183>
31. Lamers C. H., Sleijfer S., van Steenbergen S., van Elzakker P., van Krimpen B., Groot C., et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther*. 2013 Apr;21(4):904–912. <http://doi.org/10.1038/mt.2013.17>
32. Di Stasi A., Tey S.-K., Dotti G., Fujita Y., Kennedy-Nasser A., Martinez C., et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1673–1683. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1106152>
33. Restifo N. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012 Mar 22;12(4):269–281. <http://doi.org/10.1038/nri3191>
34. Wang Z.-X., Cao J.-X., Wang M., Li D., Cui Y.-X., Zhang X.-Y., et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with

breast cancer: a meta-analysis. *Cytotherapy*. 2014 Jul;16(7):934–945. <http://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.02.011>

35. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):265–277. <http://doi.org/10.1038/nrc3258>

36. Draube A., Klein-González N., Mattheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011 Apr 20;6(4): e18801. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0018801>

37. Widén K., Mozaffari F., Choudhury A., Mellstedt H. Overcoming immunosuppressive mechanisms. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19 Suppl 7: vii241–247. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdn459>

38. Boudreau J. E., Bridle B. W., Stephenson K. B., Jenkins K. M., Brunellière J., Bramson J. L., et al. Recombinant vesicular stomatitis virus transduction of dendritic cells enhances their ability to prime innate and adaptive antitumor immunity. *Mol Ther*. 2009 Aug;17(8):1465–1472. <http://doi.org/10.1038/mt.2009.95>

39. Amos S. M., Duong C. P. M., Westwood J. A., Ritchie D. S., Junghans R. P., Darcy P. K., et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):499–509. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-01-325266>

40. Leonhartsberger N., Ramoner R., Falkensammer C., Rahm A., Gander H., Höltl L., et al. Quality of life during dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Sep;61(9):1407–1413. <http://doi.org/10.1007/s00262-012-1207-7>

41. Anguille S., Smits E. L., Lion E., van Tendeloo V. F., Berneman Z. N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7): e257–267. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70585-0](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70585-0)

42. Yron I., Wood T. A., Spiess P. J., Rosenberg S. A. In vitro growth of murine T cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors. *J Immunol*. 1980 Jul;125(1):238–245.

43. Lotze M. T., Line B. R., Mathisen D. J., Rosenberg S. A. The in vivo distribution of autologous human and murine lymphoid cells grown in T cell growth factor (TCGF): implications for the adoptive immunotherapy of tumors. *J Immunol*. 1980 Oct;125(4):1487–1493.

44. Mulé J. J., Shu S., Schwarz S. L., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science*. 1984 Sep 28;225(4669):1487–1489. <http://doi.org/10.1126/science.6332379>

45. Parkhurst M. R., Riley J. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1;17(19):6287–6297. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1347>

46. Lotze M. T., Grimm E. A., Mazumder A., Strausser J. L., Rosenberg S. A. Lysis of fresh and cultured autologous tumor

by human lymphocytes cultured in T-cell growth factor. *Cancer Res*. 1981 Nov;41(11 Pt 1):4420–4425.

47. Titov K. S., Demidov L. V., Shubina I. Zh., Khaylenko V. A., Kiselevsky M. V., Vikhrova A. S. Technologies of Cell Immunotherapy in Treatment of Cancer Patients. *Bulletin of RSMU*. 2014;1:42–47.

48. Schmidt-Wolf I. G., Negrin R. S., Kiem H. P., Blume K. G., Weissman I. L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J Exp Med*. 1991 Jul 1;174(1):139–149. <http://doi.org/10.1084/jem.174.1.139>

49. Schmidt-Wolf I. G., Lefterova P., Mehta B. A., Fernandez L. P., Huhn D., Blume K. G., et al. Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells. *Exp Hematol*. 1993 Dec;21(13):1673–1679.

50. Leemhuis T., Wells S., Scheffold C., Edinger M., Negrin R. S. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Mar;11(3):181–187. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2004.11.019>

51. Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., et al. Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Immunol*. 2008 Jul 1;20(7):841–848. <http://doi.org/10.1093/intimm/dxn042>

52. Lu P. H., Negrin R. S. A novel population of expanded human CD3+CD56+ cells derived from T cells with potent in vivo antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency. *J Immunol*. 1994 Aug 15;153(4):1687–1696.

53. Verneris M. R., Ito M., Baker J., Arshi A., Negrin R. S., Shizuru J. A. Engineering hematopoietic grafts: purified allogeneic hematopoietic stem cells plus expanded CD8+ NK-T cells in the treatment of lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7(10):532–542. [http://doi.org/10.1016/S1083-8791\(01\)70014-6](http://doi.org/10.1016/S1083-8791(01)70014-6)

54. Thanendrarajan S., Nowak M., Abken H., Schmidt-Wolf I. G. H. Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: more than one plus one? *Leuk Res*. 2011 Sep;35(9):1136–1142. <http://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.05.005>

55. Schmidt-Wolf I. G., Finke S., Trojaneck B., Denkena A., Lefterova P., Schwella N., et al. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma. *Br J Cancer*. 1999 Nov;81(6):1009–1016. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690800>

56. Introna M., Borleri G., Conti E., Franceschetti M., Barbui A. M., Broady R., et al. Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: a phase I study. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):952–959. <http://doi.org/10.3324/haematol.11132>

57. Laport G. G., Sheehan K., Baker J., Armstrong R., Wong R. M., Lowsky R., et al. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer cells for patients with relapsed hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Nov;17(11):1679–1687. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.05.012>
58. Jiang J.-T., Shen Y.-P., Wu C.-P., Zhu Y.-B., Wei W.-X., Chen L.-J., et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 28;16(48):6155–6162. <http://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6155>
59. Jiang J., Wu C., Lu B. Cytokine-induced killer cells promote antitumor immunity. *J Transl Med.* 2013 Mar 28;11:83. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-83>
60. Liu L., Zhang W., Qi X., Li H., Yu J., Wei S., et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Mar 15;18(6):1751–1759. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2442>

Информация об авторах:

Шамова Татьяна Владимировна* — младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>, SPIN: 5426-1873

Ситковская Анастасия Олеговна — заведующая лабораторией клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>, SPIN: 1659-6976, ResearcherID: E-7496-2018, Scopus Author ID: 56381527400

Вашченко Лариса Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5573-4396

Кечеджиева Эмма Эдуардовна — к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6266-4847

Information about authors:

Tatyana V. Shamova* — Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>, SPIN: 5426-1873

Anastasiya O. Sitkovskaya — Head of the Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>, SPIN: 1659-6976, ResearcherID: E-7496-2018, Scopus Author ID: 56381527400

Larisa N. Vashchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 5573-4396

Emma E. Kechedzhieva — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6266-4847