

СОВРЕМЕННЫЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИММУНОТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Кузнецова М.С.¹, Шикү Хироши^{1,2}, Караулов А.В.³,
Сенников С.В.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² Высшая школа медицины Университета Миэ, Миэ, Япония

³ ФGAOU ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Согласно принятой концепции иммуноредактирования, взаимодействие клеток злокачественной опухоли и иммунитета представляет собой сложный многофакторный процесс, результатом которого может быть как противоопухолевая эффекторная активность, так и развитие супрессорных механизмов, способствующих опухолевому росту. Накопление научных сведений в области изучения процессов противоопухолевого иммунного ответа и толерантности привело к появлению множества исследовательских и терапевтических подходов, использующих разные звенья иммунной системы для борьбы с неопластическими процессами. Особняком среди имеющихся подходов стоят стратегии, использующие потенциал основных эффекторов адаптивного иммунитета — антиген-специфичных Т-лимфоцитов — для борьбы со злокачественными новообразованиями, появившиеся более века назад и легшие в основу исследований в области иммунотерапии рака. Одним из свидетельств значительного потенциала противоопухолевой активности Т-клеток при использовании в иммунотерапевтических схемах лечения онкологических заболеваний стал успех в терапии гематологических онкологических заболеваний, достичь которого удалось в конце минувшего десятилетия. При этом, однако, терапия солидных злокачественных новообразований по сей день сталкивается с существенными сложностями, ограничивающими эффективность лечения. В этой связи основной задачей обзора является аккумулирование актуальных сведений относительно успехов и ограничений Т-клеточной иммунотерапии в отношении солидных опухолей.

На сегодняшний день фенотип и функционал Т-клеток исследуется и модулируется как в отношении усиления противоопухолевой цитотоксичности, повышения жизнеспособности и пролиферативной активности Т-клеток, так и в отношении преодоления супрессорного влияния опухоли и ее толерогенного окружения на Т-клетки, а также обеспечения направленной миграции эффекторных Т-лимфоцитов в ткани солидных опухолей. В настоящем обзоре рассматриваются иммунотерапевтические подходы, использующие потенциал эффекторных Т-лимфоцитов, существующие на сегодняшний день в виде клинических исследований или применяемых терапевтических схем лечения солидных злокачественных новообразований. Обсуждаются антиген-независимые подходы, направленные на неспецифическое усиление Т-клеточного ответа, такие как терапия рекомбинантными цитоки-

Адрес для переписки:

Сенников Сергей Витальевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-19-10.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

Address for correspondence:

Sergey V. Sennikov
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 222-19-10.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

Образец цитирования:

М.С. Кузнецова, Хироши Шикү, А.В. Караулов,
С.В. Сенников «Современные Т-клеточные технологии
иммунотерапии солидных опухолей» // Медицинская
иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 271–286.
doi: 10.15789/1563-0625-MTC-2444

© Кузнецова М.С. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.S. Kuznetsova, Hiroshi Shiku, A.V. Karaulov,
S.V. Sennikov “Modern T cell technologies for immunotherapy
of solid tumors”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 271–286.
doi: 10.15789/1563-0625-MTC-2444

© Kuznetsova M.S. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-MTC-2444

нами и ингибирование checkpoint-молекул, а также антиген-зависимые, или антиген-специфичные, подходы, такие как адоптивная Т-клеточная терапия эндогенными Т-лимфоцитами или Т-клетками с модифицированным антиген-распознающим рецептором (CAR-Т-клетки, TCR-Т-клетки), а также использование биспецифических антител в качестве Т-клеточных активаторов. В обзоре описаны преимущества и недостатки каждого из подходов в монотерапии и существующие на сегодняшний день результаты и перспективы их комбинирования друг с другом.

Ключевые слова: иммунотерапия солидных опухолей, Т-лимфоциты, checkpoint-ингибиторы, адоптивная Т-клеточная терапия, CAR-Т-клетки, TCR-Т-клетки, BiTE-антитела, цитокиноterapia

MODERN T CELL TECHNOLOGIES FOR IMMUNOTHERAPY OF SOLID TUMORS

Kuznetsova M.S.^a, Shiku Hiroshi^{a, b}, Karaulov A.V.^c, Sennikov S.V.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. According to the common concept of immune editing, the interaction of malignant tumor cells and immune system is a complex multifactorial process, which may result in both antitumor effector activity and development of suppressor mechanisms that promote tumor growth. Accumulation of scientific knowledge in the field of studying the antitumor immune response and tolerance has led to emergence of many research and therapeutic approaches that use different components of the immune system to combat neoplastic processes. Along with currently available approaches, there are strategies that use the potential of antigen-specific T lymphocytes, the main effectors of adaptive immunity, in order to fight malignant neoplasms which appeared more than a century ago and have built the scientific basis of cancer immunotherapy. One line of evidence of the significant antitumor potential of T cells in immunotherapeutic schemes for the cancer treatment was presented by successful therapy of hemato-oncological diseases, achieved at the end of the past decade. At the same time, however, the therapy of solid malignant neoplasms still faces significant difficulties that limit the efficiency of treatment. In this regard, the main objective of the review is to accumulate up-to-date information on the successes and limitations of T cell immunotherapy in the patients with solid tumors. To date, the phenotype and functionality of T cells is being investigated and modulated both towards enhancing antitumor cytotoxicity, increasing viability and proliferative activity of T cells, and in overcoming the immunosuppressive effect of the tumor and its tolerogenic microenvironment upon T cells, as well as ensuring targeted migration of the effector T cells to the malignant tissues. This review discusses immunotherapeutic approaches exploiting the potential of effector T lymphocytes, e.g., current clinical trials or applied therapeutic regimens for the treatment of solid malignant neoplasms. Antigen-independent approaches aimed at nonspecific enhancement of the T cell responses, i.e., therapy with recombinant cytokines and inhibition of immune checkpoint molecules. Antigen-dependent, or antigen-specific approaches such as adoptive T cell therapy with endogenous T lymphocytes are also discussed as well as trials on T cells with modified antigen-recognition receptor (CAR-T cells, TCR-T cells), like as usage of bispecific antibodies as T cell engagers. The review describes the benefits and disadvantages of these approaches in monotherapy, as well as current results and prospects for their mutual combinations.

Keywords: solid tumors, immunotherapy, T cells, checkpoint inhibitors, adoptive T cell therapy, CAR-T cells, TCR-T cells, BiTE-antibodies, cytokine therapy

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-65-00004, <https://rscf.ru/project/21-65-00004/>.

Введение

Известно, что противоопухолевая активность Т-клеток несет в себе огромный потенциал для развития иммунотерапевтических схем лечения онкологических заболеваний. Стратегии, так или иначе использующие потенциал Т-лимфоцитов для целенаправленного распознавания и унич-

тожения опухолевых клеток, открыли новую эру лечения рака и привели к появлению большого разнообразия методов иммунотерапии злокачественных опухолей. CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) и CD4⁺Т-хелперы играют роль непосредственных исполнителей в ходе реализации противоопухолевого иммунного ответа, в связи с чем долгие годы самое пристальное внимание исследователей в данной области было направлено именно на эти популяции. При несомненной важности клеток, реализующих ци-

токсическую функцию в отношении опухолей, в научной литературе и клинической практике накопилось достаточно свидетельств того, что в реализации противоопухолевого иммунного ответа принимают активное участие все звенья иммунной системы [1]. Противоопухолевый ответ адаптивного звена иммунитета с Т-клетками в качестве основного медиатора индуцируется и усиливается различными типами клеток врожденной иммунной системы. Например, профессиональные антиген-презентирующие клетки (АПК), такие как дендритные клетки, фагоцитируют опухолевые клетки и представляют процессированные опухолевые антигены родственным наивным Т-клеткам, что впоследствии вызывает их активацию. Помимо традиционных эффекторных Т-лимфоцитов, другие типы лимфоидных клеток врожденного иммунитета, такие как НК-клетки или так называемые нетрадиционные Т-клетки, включающие в себя популяции НКТ-лимфоцитов, инвариантные клетки, связанные со слизистой оболочкой (так называемые МАЛТ-клетки) и $\gamma\delta$ Т-лимфоциты могут напрямую уничтожать раковые клетки в зависимости от молекулярного контекста [15, 37]. Одновременно с этим внутри иммунной системы в присутствии опухоли образуется целая инфраструктура, способствующая подавлению противоопухолевой цитотоксичности и препятствующая распознаванию опухоли. К числу иммуносупрессивных агентов иммунной системы относятся регуляторные Т-лимфоциты, опухоль-ассоциированные макрофаги и миелоидные супрессорные клетки, а также растворимые ингибирующие молекулы и цитокины, выделяемые опухолью и ее микроокружением. Кроме того, в иммунной системе при опухолевом росте имеют место дефектные процессинг и презентация антигена Т-лимфоцитам, происходит истощение Т-клеток [100]. Помимо перечисленного, центральные механизмы толерантности вызывают уничтожение противоопухолевых Т-клеток с высокой аффинностью к опухолевым антигенам, поскольку последние зачастую представляют собой собственные молекулы организма, присутствующие на клетках нормальных тканей. Понимание комплексности вопроса реализации противоопухолевого иммунного ответа и исследование данного процесса с разных сторон способствовало развитию целого ряда иммунотерапевтических подходов, направленных на различные звенья и стадии иммунного ответа. В настоящем обзоре наиболее пристальное внимание отведено технологиям, использующим потенциал традиционных эффекторных $\alpha\beta$ Т-клеток, при этом учитывается контекст, создаваемый остальными звеньями иммунной системы, участвующими в сложной системе иммуноредактирования.

Ряд технологий последних лет, о которых далее пойдет речь, в частности, CAR-Т-клеточные

технологии, достигли впечатляющих результатов в лечении гематологических онкологических заболеваний [68], тогда как терапия злокачественных карцином, сарком и других новообразований, гистологически представляющих собой плотную клеточную массу, не содержащую жидких участков, все еще сталкивается с существенными сложностями, ограничивающими эффективность лечения. В этой связи основной задачей обзора является аккумуляция актуальных сведений относительно успехов и ограничений Т-клеточной иммунотерапии именно в отношении солидных опухолей.

Существующие технологии иммунотерапии солидных опухолей, использующие потенциал Т-клеток, можно условно разделить на две когорты – технологии, направленные на неспецифическое усиление противоопухолевого Т-клеточного ответа (путем опосредованного усиления противоопухолевой эффекторной функции или подавления супрессорного иммунного ответа – антиген-независимые подходы), и технологии антиген-специфичного уничтожения опухоли, в основном непосредственно использующие Т-клетки в качестве основного противоопухолевого клеточного продукта (табл. 1). При этом в случае антиген-специфичных подходов Т-лимфоциты могут быть как конвенциональными аутологичными клетками, активированными *ex vivo*, так и клетками, подвергшимися генной модификации антиген-специфичных рецепторов. На рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки) изображены Т-клеточные подходы, каждый из которых далее будет обсужден подробнее. Подходы представлены с акцентом на особенности фенотипа и функционала эффекторных Т-лимфоцитов, используемые или усиливаемые в том или ином подходе к Т-клеточной иммунотерапии опухоли.

Технологии первой когорты направлены на неспецифическую (антиген-независимую) стимуляцию широкого спектра эндогенных Т-клеток, включая те, которые способны распознавать опухоль, но становятся неэффективными из-за множества механизмов иммунного ускользания.

1. Антиген-независимые технологии

1.1. Цитокиноterapia

Первый тип неспецифической иммунотерапии – терапия опухолей рекомбинантными цитокинами, стимулирующими эндогенный Т-клеточный иммунный ответ. Цитокиновая терапия является одним из первых подходов к иммунотерапии злокачественных новообразований, и в свое время стала одним из первых доказательств того, что манипуляции с иммунной системой человека могут воспроизводимо приводить к устойчивой регрессии опухолей [87]. Одним из самых ранних исследованных протоколов цитокинотерапии стало введение рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) пациентам с солид-

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕ ПОТЕНЦИАЛ Т-КЛЕТОК

TABLE 1. IMMUNOTHERAPY TECHNOLOGIES USING THE POTENTIAL OF T CELLS

Антиген-неспецифичные (неспецифическое усиление Т-клеточного ответа) Antigen-nonspecific (nonspecific enhancement of the T cell response)		Антиген-специфичные Antigen-specific			
Цитокиноterapia Cytokine therapy	Checkpoint ингибиторы Checkpoint inhibitors	BiTE-антитела BiTE antibodies	Эндогенные Т-клетки: TIL, CTL Endogenous T cells: TIL, CTL	CAR-T	TCR-T

ными опухолями различных локализаций [19, 82, 86]. IL-2 продуцируется преимущественно активированными CD4⁺T-клетками и выполняет в определенном смысле противоречивую функцию в контексте реакций взаимодействия иммунной системы и опухоли: способствует активации и пролиферации как эффекторных противоопухолевых CD8⁺T-лимфоцитов, так и регуляторных Т-клеток, способствующих иммуносупрессии [14], что, однако, не помешало клиницистам и исследователям еще в конце XX века добиться длительной устойчивой ремиссии у пациентов с метастатической меланомой и раком почки путем высокодозной терапии рекомбинантным IL-2 [86].

Помимо IL-2, IL-7 и IL-15 также играют ключевую роль в запуске пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. Данные цитокины также были исследованы на способность усиливать противоопухолевый иммунный ответ *in vivo* и остаются частью некоторых фундаментальных и клинических исследований терапии солидных опухолей до сих пор [22, 103]. К настоящему моменту завершены первоначальные клинические испытания монотерапии IL-15 и начаты испытания комбинации цитокина с противоопухолевыми антителами или ингибиторами контрольных точек, о которых также пойдет речь далее. Однако цитокины в монотерапии на сегодняшний день не показывают высоких уровней эффективности, наблюдаемых в доклинических экспериментах. Более того, цитокиноterapia часто сопряжена с серьезными уровнями токсичности, что приводит к вынужденному снижению используемых дозировок [13, 22].

Чтобы повысить эффективность и снизить токсичность цитокинотерапии, разрабатываются альтернативные модифицированные структуры цитокинов [62, 94], гибридных белков антител и цитокинов [43, 47] а также исследуются комбинации с чекпойнт-ингибиторами и противоопухолевыми моноклональными антителами для повышения антителозависимой клеточной цитотоксичности и поддержания эффективности противоопухолевого клеточного ответа [9]. К примеру, NKTR-214, или бемпегалдеслейкин – агонист бета-субъединицы рецептора интерлейкина 2 (IL-2Rβ), представляет собой предшественник

рекомбинантного IL-2, конъюгированный с шестью высвобождаемыми цепями полиэтиленгликоля [9, 90]. Конъюгирование IL-2 с цепями полиэтиленгликоля продлевает период полужизни цитокина и снижает его способность к связыванию с рецептором IL-2Rα, тем самым снижая его сродство к Т-регуляторным клеткам [75]. В нескольких исследованиях фазы I/II и III NKTR-214 тестируют как в качестве монотерапии, так и в сочетании с чекпойнт-ингибиторами (NCT03635983, NCT03138889, NCT02869295, NCT02983045).

Отдельно среди подходов, использующих цитокины для усиления Т-клеточного иммунного ответа, следует упомянуть исследования, нацеленные на исследование роли хемокинов и рецепторов к ним для повышения инфильтрирующей способности эффекторных Т-лимфоцитов. Хемокины играют двойственную роль во взаимодействии клеток иммунной системы и опухоли. Про-опухолевый характер действия хемокинов заключается в том, что большинство солидных опухолей способно формировать локальные хемокиновые сети, способствуя своему росту, рекрутингу стромальных клеток, таких как опухоль-ассоциированные макрофаги, миелоидные супрессоры и Т-регуляторные клетки [65]. При этом, тем не менее, ряд хемокинов отвечает за миграцию эффекторных Т-клеток в опухоль, что способствует реализации противоопухолевого ответа [23]. В частности, было показано, что экспрессия CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9 и CXCL10 коррелирует с присутствием опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов в опухоли при меланоме [41], а индуцируемые интерфероном IFNγ хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11 связаны с активацией Th1-иммунитета в опухолевом микроокружении и благоприятным ответом на химиотерапию и иммунотерапию при меланоме [41, 69]. Более того, экспрессия рецепторов CCR5 и CXCR3 на опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитах оказалась необходимой для их инфильтрации в опухолевое ложе [39, 69], в то время как экспрессия их лигандов коррелировала с ответом на адаптивную Т-клеточную терапию у пациентов с меланомой [11].

1.2. Чекпойнт-ингибиторы

Второй неспецифический тип опосредующей Т-клеточный ответ иммунотерапии – это блокада передачи ингибиторных сигналов Т-лимфоцитам с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек (Immune Checkpoint inhibitors, ICI). К иммунным контрольным точкам (в русскоязычной литературе также – молекулы контроля иммунитета, чекпойнт-молекулы) относят рецепторы на поверхности Т-клеток, запускающие активирование или супрессию иммунной реакции в случае своей активации. К супрессирующим чекпойнт-молекулам, на блокирование которых и направлена терапия с использованием ICI, относятся такие молекулы, как PD-1 и CTLA-4, а также их лиганды – PD-L1, PD-L2 и множество других. Лиганды к чекпойнт-рецепторам экспрессируются на поверхности антиген-презентирующих клеток, но также показана их экспрессия на клетках нелимфоидных тканей, а также на клетках опухолей различных нозологий. Так, экспрессия чекпойнт-лигандов PD-L1, VISTA, B7-H3, HHLA2 наблюдается на клетках множества злокачественных карцином и меланом, лиганд PD-L2 обнаружен на клетках рака шейки матки [4].

Наибольшее клиническое развитие на сегодняшний день получили подходы, использующие блокирующие антитела к CTLA-4 (ипилиумаб) и PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), которые экспрессируются на поверхности Т-клеток, или лиганда PD-1 (PD-L1), который экспрессируется на поверхности опухолевых клеток или антиген-презентирующих клеток (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) [5, 105].

За последние несколько лет ICI получили одобрение FDA для терапии таких солидных опухолей, как немелкоклеточный рак легкого, рак почки, уротелиальная карцинома, меланома, а также опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью, гепатоцеллюлярная карцинома, аденокарцинома гастроэзофагеального перехода и аденокарцинома желудка, клеточная карцинома Меркеля, плоскоклеточная карцинома головы и шеи и др. [24]. Частота ответа на терапию колеблется от 15% до 30% (для большинства перечисленных солидных опухолей) до 45-60% (для меланомы и опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью) [24, 66].

Несмотря на значительный вклад открытия чекпойнт-молекул в развитие технологий иммунотерапии рака, у большинства пациентов с метастатическим карциномами, на долю которых приходится 90% ассоциированных с онкологией смертей, по-прежнему не наблюдается выраженной регрессии опухоли после терапии чекпойнт-ингибиторами.

2. Антиген-специфичные технологии иммунотерапии опухолей

Антиген-специфичные технологии иммунотерапии онкологических заболеваний берут начало

с момента открытия первого опухолевого антигена человека [99]. Наиболее ранним и методологически простым примером антиген-специфичной иммунотерапии являются так называемые противоопухолевые вакцины, которые предполагают введение определенных белков, пептидов или нуклеиновых кислот, их кодирующих, пациентам в попытке усилить или вызвать активацию эндогенных противоопухолевых Т-лимфоцитов [44]. Благодаря простоте введения и относительно низкой токсичности противоопухолевые вакцины до сих пор распространены в клинической практике. При этом, однако, устойчивый клинический эффект подобных вакцин показан в очень ограниченном ряду исследований и только для некоторых видов рака, что может быть связано как с неспособностью генерировать большие количества Т-клеток с высоким сродством к опухолевым антигенам, так и с трудностью преодоления иммуносупрессивного влияния микроокружения опухоли [54, 59, 85].

Наиболее распространенную разновидность антиген-специфичской иммунотерапии представляет собой адаптивная Т-клеточная терапия (Adoptive T cell transfer, АСТ), предполагающая следующие основные этапы: забор собственных Т-лимфоцитов пациента, активация и наработка их количества *in vitro*, обратное введение аутологичных Т-клеток пациенту. Подходы АСТ различаются по типу эффекторных клеток, используемых в качестве основных агентов: в отношении фенотипа это могут быть CD8⁺ или CD4⁺Т-клетки [46], с точки зрения локализации и наличия / отсутствия генной модификации – эндогенные опухоль-инфильтрирующие Т-лимфоциты [84] или циркулирующие Т-клетки периферической крови [18], генно-модифицированные TCR-Т-клетки или CAR-Т-клетки, специфичные к определенному опухолевому антигену [17].

К преимуществам АСТ относится способность преодолевать супрессорное воздействие микроокружения опухоли на Т-клетки путем переноса очень больших количеств (до 10¹¹) клеток, проявляющих противоопухолевую активность. Вне зависимости от выбора клеточного агента, подходы адаптивной Т-клеточной терапии как правило предполагают предварительное лечение пациента лимфодеплетирующей химиотерапией, а также внутривенное введение ИЛ-2 для стимуляции их выживания и пролиферации. Предварительное лечение лимфодеплетирующей химиотерапией может предотвратить развитие механизмов супрессии Т-клеток, опосредованных Т-регуляторными клетками или миелоидными супрессорами.

Адаптивная Т-клеточная терапия требует индивидуальной подготовки Т-клеток каждого конкретного пациента к инфузии, что, несомненно, снижает ее доступность в сравнении с множе-

ством более универсальных иммунотерапевтических подходов, проведение адаптивной терапии возможно только в специализированных лечебных центрах. Однако, несмотря на всю техническую сложность и индивидуализированность данного вида терапии, существует множество примеров, демонстрирующих потенциал этого подхода в иммунотерапии солидных опухолей.

К антиген-специфичным подходам также можно отнести технологии, использующие синтетические моноклональные антитела, имеющие две специфичности – к выбранному опухолевому антигену и к молекуле аCD3, что позволяет связываться с опухолевыми мишенями и активировать Т-лимфоциты.

2.1. Биспецифические антитела

Работы, описывающие конструирование рекомбинантных моноклональных антител с двойной специфичностью и их применение в контексте лечения онкозаболеваний появились в конце 80-х годов прошлого века и ведутся до сих пор, привлекая все больший интерес исследователей [2, 36, 38]. Биспецифические антитела, использование которых можно отнести к Т-клеточно-опосредованной иммунотерапии рака, получили в международной литературе название Bispecific T cell Engagers – биспецифические активаторы Т-клеточного ответа или ВиТЕ-антитела [38]. Они направляют цитотоксическую активность Т-клеток против клеток опухоли, имея два антигенсвязывающих центра различной специфичности – к рецептору CD3 (активирует Т-клетки) и к одному из известных опухолевых антигенов (связывается с опухолевой клеткой через выбранный антиген в зависимости от типа опухоли – CD19, HER2 / neu, ЕpCAM, ВСМА, СЕА). В результате связывания обоих центров ВиТЕ-антитела со своими мишенями одновременно происходит активация цитотоксических Т-лимфоцитов и их сближение с опухолевой клеткой, что в совокупности приводит к уничтожению опухолевой клетки в результате образования литического иммунного синапса между Т-клеткой и клеткой опухоли [38, 74]. Современные ВиТЕ-антитела представляют собой очень гибкие структуры, полностью лишённые константных областей родительских антител, в связи с чем имеют сравнительно небольшой размер (порядка 55 кДа), что обеспечивает одновременное взаимодействие и образование цитолитического синапса [38]. Есть свидетельства того, что ВиТЕ-антитела опосредуют гибель клеток-мишеней преимущественно не через наивные, а через антиген-активированные Т-клетки, которые после связывания с ВиТЕ-антителами дифференцируются в эффекторные Т (Тem)-клетки памяти [8, 38].

Основной пласт исследований, показавших клиническую эффективность применения ВиТЕ-антител, связан с гематологическими злокаче-

ственными заболеваниями [55], тогда как монотерапия солидных опухолей ВиТЕ-антителами на сегодняшний день остается недостаточно эффективным подходом ввиду ограничений в проникновении ВиТЕ-антител в ткани опухоли и поражением нормальных тканей организма, экспрессирующих опухоль-ассоциированные антигены, что приводит к дозозависимой токсичности. Однако, большим потенциалом могут обладать виды комбинированной терапии ВиТЕ-антителами вместе с другими противоопухолевыми агентами, например, онколитическими вирусами [30, 88, 89].

2.2. Адаптивная терапия конвенциональными Т-клетками

Традиционным агентом для адаптивной Т-клеточной терапии являются эндогенные конвенциональные аутологичные Т-лимфоциты. Множество вариаций АСТ, основанных на активации противоопухолевой активности аутологичных Т-клеток без генной модификации, показало клиническую эффективность для лечения ряда солидных опухолей [12, 67]. Среди подходов, использующих конвенциональные Т-лимфоциты, преимущество при выборе основного клеточного агента долгое время оставалось за CD8⁺Т-клетками, или цитотоксическими Т-лимфоцитами [26]. Известно, что CTL способны эффективно распознавать и разрушать злокачественные клетки при правильной активации антиген-презентирующими клетками (АРС), представляющими антигенные пептиды в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса. При этом, однако, многие годы обсуждается эффективность использования CD4⁺Т-хелперных клеток для АСТ, как в качестве самостоятельных популяций [17], так и совместно с CD8⁺Т-клетками [26, 28]. Кроме того, известно, что с лучшими показателями выживаемости онкологических больных коррелирует частота содержания как CTL, так и Т-хелперов [26, 93].

Ключевым клеточным агентом для адаптивной терапии конвенциональными Т-клетками являются опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL). Основным преимуществом Т-клеток, инфильтрирующих ткани опухоли, по сравнению с циркулирующими Т-клетками крови, считается тот факт, что TIL, как правило, обладают наиболее релевантным репертуаром специфичностей к опухолевым антигенам, экспрессирующимся в клетках растущей опухоли, и более высокой специфической иммунологической реактивностью против опухолевых клеток [64]. Находясь в микроокружении опухоли, TIL часто обладают фенотипом истощения из-за хронической антигенной стимуляции, в связи с чем для использования противоопухолевого потенциала данных клеток были разработаны методы их повторной

активации. Впервые такой подход был предложен в 1988 году в хирургическом отделении Национального института онкологии США, где аутологичные опухоль-инфильтрирующие лимфоциты были выделены из резецированных фрагментов опухоли, культивированы в течение нескольких недель для наработки их количества и затем повторно введены в комбинации с ИЛ-2 пациентам с метастатической меланомой после предварительной обработки циклофосфамидом. Регрессия опухоли наблюдалась в 40-60% случаев и длилась от 2 до 13 месяцев и более [83].

ТИЛ могут быть локализованы в плотных скоплениях (гнездах) опухолевых клеток (интратуморальные, в центральной опухолевой строме (стромальные лимфоциты) и вдоль краев инфильтрации, вне границ опухолевого узла (перитуморальные лимфоциты) [3, 7]. Высокий потенциал использования адаптивной терапии ТИЛ иллюстрирует работа 2015 года, в которой демонстрируется существенная регрессия метастатической меланомы в ответ на адаптивный перенос ТИЛ более чем у 72% пациентов в клинических испытаниях фазы II, при почти полном отсутствии побочных эффектов для большинства пациентов [35]. Необходимо отметить, однако, что клиническая эффективность адаптивной терапии ТИЛ в основном имеет место в лечении меланомы, и на данный момент менее выражена для солидных опухолей других локализаций [95]. Подход, использующий ТИЛ, ограничен несколькими факторами: необходимо наличие иммуногенной опухоли, которая поддается резекции хирургическим путем, пациент должен быть в состоянии перенести процедуры лимфодеплеции и затем выдержать временную задержку, связанную с длительностью приготовления клеточного препарата ТИЛ. Кроме того, противоопухолевые Т-клетки, полученные из инфильтрата опухоли, как и эндогенные Т-лимфоциты периферической крови, часто имеют невысокое сродство к опухолевым антигенам из-за негативной селекции в тимусе, происходящих в ходе естественных процессов созревания Т-клеток, в результате которой Т-клетки с более высокой аффинностью к аутоантигенам подвергаются уничтожению [73].

2.3. Т-клетки с генной модификацией рецептора для адаптивного переноса

Использование усовершенствованных или измененных вариантов Т-клеточного рецептора, несомненно, привлекает большой интерес исследователей ввиду существенного расширения возможностей потенциальной терапии на основе Т-клеток, прошедших генную модификацию. Получение так называемых ТCR-Т-клеток представляет собой ретровирусный перенос генов Т-клеточных рецепторов, полученных из клонов CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов с необходимой антигенной специфичностью, в Т-лимфоциты любых других специфичностей,

что дает возможность генерировать большое количество Т-клеток, имеющих идентичный ТCR. Такие перенесенные в клетку генно-инженерным путем Т-клеточные рецепторы распознают опухоль-ассоциированные антигены по естественному биологическому пути, т. е. через активацию альфа- и бета- цепей CD3, с необходимостью презентации антигена молекулами МНС. Следовательно, могут распознаваться как поверхностные, так и внутриклеточные антигены, что позволяет использовать широкий спектр мишеней [81]. В качестве одного из наиболее перспективных подходов данного ряда на сегодняшний день выделяют новый тип ТCR-технологий, позволяющих получать Т-клетки, специфичные к выбранным опухоль-ассоциированным антигенам и даже персонализированным неоантигенам, представленным в комплексе молекулами МНС I типа. В основе метода лежит определение клонов аутологичных Т-клеток пациентов, экспрессирующих высокоаффинные ТCR к интересующим антигенам и неоантигенам, выделение и клонирование таких ТCR и последующее введение их в аутологичные Т-клетки [34, 53].

CAR-Т-технологии подразумевают синтез химерного антигенного рецептора (Chimeric antigen receptor, CAR) и введение его эндогенным Т-клеткам. Химерная структура рецептора CAR-Т-клеток содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) в качестве антиген-связывающего внеклеточного домена с шарнирной областью, трансмембранным доменом и внутриклеточной цепью CD3, ответственной за активацию Т-клеток. Поскольку распознавание антигена основано на scFv-фрагменте, как и в случае ВiTE-антител, происходит связывание с интактными поверхностными антигенами, без необходимости в участии молекул МНС. К настоящему моменту существует несколько поколений CAR. CAR первого поколения характеризуются наличием только сигнального домена CD3, в то время как CAR второго и третьего поколений имеют костимуляторные домены, встроенные в цитоплазматическую область CAR, такие как 4-1BB (CD137), CD28, CD27, OX40 (CD134), ICOS (CD278), RIAD [1, 66]. При этом выбор костимуляторных доменов может определять эффективность всей CAR-Т-терапии, так в 2010 году было показано, что использование GITRL — молекулы из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли — вместо широко применяемых сигнальных доменов CD28 и/или 4-1BB приводило к отмене прямого/косвенного подавления иммунитета, опосредованного Т-регуляторными клетками. Ряд исследований подтвердил более выраженную противоопухолевую активность, большую устойчивость к Treg с более длительной персистенцией *in vivo* благодаря анти-апоптотической активности GITR-домена сконструированного химерного рецептора, по сравнению с CD28 и/или

4-1BB-экспрессирующими CAR-T-клетками [49, 70, 72]. Последние поколения химерных антигенных рецепторов включают не только активационные домены и костимулирующие молекулы, но также могут содержать домены экспрессии цитокинов [25, 31, 81]. Таким образом, активация CAR-T-клеток, как и CD3 ВиТЕ-антител, зависит от распознавания антигена, опосредованного участком связывания антител, тогда как TCR-клетки требуют МНС-презентации опухолевого антигена для активации.

Обратной стороной МНС-независимого распознавания антигенов CAR-T-клетками является сложность поиска поверхностных опухолевых антигенов, которые имели бы широкую экспрессию на клетках солидных опухолей и отсутствие таковой на здоровых клетках организма, вне опухоли. Весьма удачным примером поверхностных молекул, служащих антигенами-мишенями для CAR-T-клеток в контексте солидных опухолей, являются антигены сосудистой сети опухоли, участвующие в процессах ангиогенеза – рецепторы фактора роста сосудов VEGFR2 [29, 33, 57, 58] и VEGFR1 [104], интегрин, ассоциированный с нео-эндотелием [32], опухоль-специфичный сплайс-вариант фибронектина, содержащий экстра-домен В [102]. Данные антигенные молекулы, экспрессируемые эндотелиальными клетками аномальной сосудистой сети опухоли, представляют клинический интерес для терапии CAR-T-клетками из-за геномной стабильности и относительной доступности для циркулирующих T-клеток, а также их экспрессии в различных типах солидных опухолей [29, 32, 33, 57, 58, 104]. Помимо прочего, использование подобных мишеней для CAR-T-клеточной терапии позволяет направить миграцию адаптивно перенесенных эффекторов вглубь опухоли через неопластические кровеносные сосуды.

Генно-инженерные методы для адаптивной T-клеточной терапии, такие как CAR- или TCR-T-клеточные технологии, имеют сходства и различия в механизмах действия, профилях токсичности и путях резистентности. Было продемонстрировано, что CAR-T-клетки, специфичные к поверхностно экспрессируемым опухоль-ассоциированным антигенам, также экспрессирующие эндогенный TCR, специфичный к сильному иммуногену (CAR-T-клетки с двойной специфичностью), проявляют устойчивую экспансию и противоопухолевую активность против опухоли, экспрессирующей соответствующий ОАА, после вакцинации иммуногеном [92, 97, 107]. Однако использование T-клеток с двойной специфичностью запускает сложные процессы и механизмы в клетках, а кроме того, пост-трансферная вакцинация вряд ли применима для существующих CAR-T-клеток из-за их неспособности распознавать пептидный антиген в контексте МНС. В этом отношении подход на основе

TCR является более подходящим, поскольку он нацелен на антигенные пептиды в комплексе с молекулами МНС, перекрестно презентируемые антиген-презентирующими клетками; таким образом, адаптивная клеточная терапия, основанная на T-клетках, созданных с помощью TCR, может быть усилена вакцинацией. Однако дальнейшее развитие этого подхода также сопряжено с трудностью получения TCR-T-клеток и присутствием им низкой аффинности TCR к комплексу пептид/МНС [16, 61, 80]. Чтобы обойти данные ограничения TCR-T-клеточных технологий и при этом избежать невозможности распознавания эндогенно-процессированных антигенов, свойственной традиционным CAR-T-клеткам, были разработаны так называемые TCR-подобные химерные антигенные рецепторы (TCR-like CAR) – рецепторы, состоящие из scFv, который распознает комплекс пептид/МНС [77]. Продемонстрировано, что с использованием библиотеки фагового дисплея, моноклональные антитела к комплексу пептид/МНС могут быть полностью выделены *in vitro* с эффективностью, превышающей эффективность выделения TCR [50]. Таким образом, отличием технологии TCR-подобных CAR-T-клеток от обычных TCR-T-клеточных подходов является то, в качестве специфического антиген-распознающего рецептора используется химерный антигенный рецептор на основе человеческого антитела, специфичного к комплексу пептид/МНС. В целом CAR-рецепторы демонстрируют в несколько раз более высокую аффинность по сравнению с TCR [101], обладая при этом сходной специфичностью и безопасностью. Также, TCR-подобные CAR-T-клетки могут быть искусственно активированы и усилены для улучшения и контроля их функции и устойчивости. В то время как TCR может быть искусственно активирован и усилен в значительно меньшей степени.

В 2018 году была опубликована работа, в которой с помощью фагового дисплея были получены TCR-подобные scFv-CAR-T-клетки, специфичные к комплексу HLA-A*2402 / WT1(235-243) [6]. В работе была продемонстрирована цитотоксическая активность полученных scFv-CAR-T-клеток против HLA*2402⁺ WT1⁺ опухолевых линий и возможность увеличения эффективности полученных scFv-CAR-T-клеток с помощью вакцинации дендритными клетками, нагруженными эпитопом WT1 (235-243). Таким образом, полученные TCR-подобные CAR-T-клетки обладали заявленными преимуществами, сочетающими достоинства как TCR, так и CAR.

Успех применения CAR-T-клеток в терапии лейкозов дал основание предполагать, что CAR-T подход может быть оптимизирован и для лечения солидных опухолей эпителиального происхождения. Однако применение терапии CAR-T-клетками ограничено низкой доступностью

стью опухолевых антигенов, специфичных для опухоли, но отсутствующих в здоровых клетках организма, слабым инфильтративным потенциалом CAR-T-клеток, препятствующим попаданию в плотную опухолевую массу, а также иммуносупрессией Т-клеток, развивающейся при попадании под влияние микроокружения опухоли. Помимо прочего, как CAR-T-, так и TCR-T-терапия часто сопряжены с тяжелыми нежелательными эффектами. Хорошо известно, что CAR-T-терапия часто приводит к развитию цитокинового шторма, выраженной нейротоксичности, проявляющейся в таких симптомах как бред, афазия, отек мозга, внутричерепные кровоизлияния, а также может сопровождаться нарушениями дыхания, гипербилирубинемией, и рядом других явлений [52]. TCR-T-клеточная терапия в данном контексте в лучшую сторону отличается от CAR-T-клеточных подходов, однако существующие клинические исследования заявляют о наличии в ряде случаев таких нежелательных явлений как воспалительный колит [76], случаи нейротоксичности [71] и кардиоваскулярной токсичности [63], респираторный дистресс-синдром [21].

3. Комбинированная иммунотерапия солидных опухолей

Ограниченная эффективность перечисленных Т-клеточных иммунотерапевтических подходов в отношении солидных опухолей в купе с пониманием комплексности процессов иммунологического редактирования опухолевого роста привела к появлению схем, комбинирующих описанные подходы между собой. На рисунке 2 (см. 2-ю стр. обложки) представлены примеры апробированных на сегодняшний день комбинаций иммунотерапевтических подходов, опосредующих Т-клеточный иммунный ответ.

Одной из стратегий преодоления иммуносупрессии и создания более надежного противоопухолевого иммунного ответа стало объединение технологии CAR-T-клеток, специфичных к антигенам солидных опухолей, и моноклональных антител, ингибирующих чекпойнт-молекулы (например, анти-PD1, анти-PD-L1, анти-TIM-3, анти-LAG-3 антитела) [40].

Еще один комбинированный подход – введение цитокинов для «поляризации» клеток опухоли и его микроокружения в сторону более благоприятных для Т-клеток условий, как и для непосредственного улучшения функциональности и фенотипа CAR-T-клеток, было протестировано в доклинических и клинических испытаниях. Например, местное введение IL-12, вызывающего рекрутирование провоспалительных иммунокомпетентных клеток, увеличивало противоопухолевую активность адаптивно перенесенных анти-VEGFR-2 CAR-T-клеток и приводило к увеличению выживаемости мышей с пятью различными типами подкожных опухолей [20]. В упо-

мянутом исследовании комбинированное лечение IL-12 и VEGFR2 CAR-T-клетками уменьшало содержание VEGFR2-позитивных инфильтрирующих опухоль миелоидных супрессорных клеток, при этом подобный эффект не достигался при использовании каждого из подходов по отдельности. Именно на фоне успеха комбинирования цитокинотерапии с применением CAR-технологий были разработаны CAR-T-клетки четвертого поколения, упомянутые ранее, – CAR-T-клетки, конститутивно секретирующие цитокины, получившие в литературе название «бронированных» CAR-T-клеток (“armored” CAR-T cells) [108].

Как было упомянуто ранее, одним из значительных препятствий, ограничивающих эффективность адаптивной Т-клеточной терапии при лечении солидных опухолей, является ограничение инфильтрации адаптивно перенесенных Т-клеток в опухоль из-за патологически развитой сосудистой сети опухоли и иммуносупрессивного микроокружения. Чтобы наделить Т-клетки способностью более эффективно мигрировать внутрь опухоли, в настоящее время на мышиных моделях активно тестируется регулирование различных хемокиновых систем, дополняющее адаптивную Т-клеточную терапию, включая повышение экспрессии CCR4 [20], CXCR2 [51, 78], CX3CR1 [91] и CXCR6 [60] посредством трансдукции эффекторных Т-лимфоцитов генетическими конструкциями, кодирующими соответствующие рецепторы. Однако для определения эффективности манипуляций с хемокиновой системой в отношении повышения эффективности адаптивной терапии у онкологических больных необходим переход на уровень клинических исследований.

Ряд других стратегий для усиления эффективности применения CAR-T-клеток и нивелирования воздействия микроокружения опухоли включает ингибирование иммуносупрессивных растворимых факторов, таких как аденозин, IDO1 и VEGF, а также защиту от супрессорного влияния неопухолевых клеток, инфильтрирующих опухоль, таких как миелоидные супрессорные клетки, опухоль-ассоциированные макрофаги и клетки стромы [66]. В исследовании с использованием HER2-специфичных CAR-T-клеток на модели сингенной опухоли блокада аденозинового рецептора A2A значительно улучшила эффективность противоопухолевого действия CAR-T-клеток за счет усиления активации и продукции цитокинов, при этом дополнительно использовалась блокада PD-1, что также дополнительно усиливало Т-клеточный иммунный ответ [10]. Другое исследование продемонстрировало значительное замедление роста опухоли на модели ксенотрансплантата опухоли толстой кишки путем сочетания блокады IDO1 с переносом EGFRvIII-специфичных CAR-T-клеток [45].

В 2020 году в Science было опубликовано исследование, продемонстрировавшее новый многообещающий подход комбинированной иммунотерапии, продемонстрировав, что вакцина, состоящая из наночастиц РНК, разработанная для доставки антигена CAR в лимфоидные компартменты по всему организму, стимулирует адаптивно перенесенные CAR-T-клетки. Попадание РНК в резидентные антиген-презентирующие клетки приводила к естественному процессингу и презентации целевого антигена-мишени и способствовала селективной экспансии CAR-T-клеток. В рамках работы Katharina Reinhard и соавт. показали улучшенное приживание CAR-T-клеток и регрессию опухолей больших размеров на моделях трудно поддающихся лечению мышей при субтерапевтических дозах CAR-T-клеток [79].

Еще одна иммунотерапевтическая комбинация, показавшая многообещающие результаты при отсутствии таковых в монотерапии, основана на использовании онколитических вирусов вместе с Т-клеточными технологиями иммунотерапии. В качестве монотерапии солидных опухолей онколитическая виротерапия обеспечивает весьма умеренный противоопухолевый эффект, тогда как ввиду взаимодополнения механизмов действия, онколитические вирусы и Т-клеточная терапия могут быть объединены для преодоления присущих каждому из подходов в отдельности ограничений [56, 88]. На сингенной иммунокомпетентной мышшиной модели с использованием меланомы B16ova было продемонстрировано, что внутриопухолевое введение вируса онколитического везикулярного стоматита (oncolytic vesicular stomatitis virus, oVSV) приводит к повышению инфильтрации CD8⁺Т-лимфоцитами и сохранения 50%-ной выживаемости до 30 дней по сравнению контрольными группами, средняя выживаемость которых составляла порядка 20 дней. Точно так же инфузия OVA-специфических Т-клеток приводила к 50%-ной выживаемости в течение 30 дней. Чтобы усилить противоопухолевый эффект, авторы объединили лечение oVSV с системной инфузией OVA-специфических Т-клеток, что привело к более сильному противоопухолевому ответу, чем лечение одним агентом, составившему порядка 70% выживаемости через 50 дней [27]. В аналогичной модели внутриопухолевое введение онколитического аденовируса в сочетании с *ex vivo* активированными OVA-специфическими Т-клетками приводило к увеличению присутствия эндогенных CD8⁺Т-клеток, что в свою очередь ингибировало опухолевый рост [96]. Описанные результаты хорошо иллюстрируют аддитивное противоопухолевое действие онколитических вирусов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Онколитические вирусы также успешно сочетаются с терапией ViTE-антителами, что хорошо иллюстрируется целым рядом экспериментальных и

клинических исследований. Онколитический аденовирус (Onc.Ad), экспрессирующий EGFR-ViTE антитело (Onc.Ad-EGFR.ViTE), показал способность индуцировать накопление и пролиферацию активированных, адаптивно перенесенных Т-клеток *ex vivo* в модели подкожной колоректальной карциномы [30]. Следует, однако, отметить, что использование Onc.Ad-EGFR.ViTE требовало системного введения IL-2 и не приводило к значительному элиминированию опухоли, указывая на необходимость дополнительной активации и/или сохранения Т-клеток в опухолевой массе для обеспечения возможности запуска Т-клеточно-опосредованного противоопухолевого эффекта с помощью ViTE. Позже та же группа исследователей протестировала разработанный Onc.Ad-EGFR.ViTE в сочетании с CAR-T-клетками, специфичными к рецептору фолиевой кислоты альфа (FR- α) [106]. Обработка вирусом Onc.Ad-EGFR.ViTE способствовала повышению уровней цитотоксичности, пролиферации и продукции IFN γ для клеток FR- α -специфических CAR-T-клеток *in vitro*. *In vivo* вирус Onc.Ad-EGFR.ViTE в сочетании с двумя введениями клеток FR- α -специфических CAR-T-клеток приводил к значительной задержке опухолевого роста в модели ксенотрансплантата, в которой опухолевые клетки характеризовались экспрессией промежуточных уровней FR- α и высоких уровней EGFR. Во второй модели *in vivo* опухолевые клетки экспрессировали низкие уровни FR- α и высокие уровни EGFR, и комбинация Onc.Ad с CAR-T-клетками приводила к устойчивому уменьшению объема опухоли по сравнению с обработкой одним агентом. Описанные доклинические исследования позволяют предполагать эффективность использования онколитических вирусов, кодирующих ViTE-антитела, позволяющие перенаправлять реактивность Т-клеток на вторичные опухолевые мишени, для усиления противоопухолевого эффекта CAR-T-клеток.

Помимо перечисленных способов сочетанного применения в Т-клеточной иммунотерапии, онколитические вирусы также могут быть снабжены вставками, кодирующими цитокины, стимулирующими рост и пролиферацию Т-клеток (такими как IL-2, IL-15), а также низкомолекулярные антитела, блокирующие PD-L1 для устранения чекпойнт-опосредованной гибели эффекторных клеток [42, 98].

Все перечисленные примеры комбинирования иммунотерапевтических подходов иллюстрируют большой потенциал для развития Т-клеточных технологий лечения онкологических заболеваний в направлении «объединения усилий» уже известных на сегодняшний день иммунотерапевтических схем. Совмещение перечисленных подходов в различных комбинациях уже сейчас позволяет повысить эффективность борьбы с солидными опухолями, по сравнению

с использованием каждого из методов по отдельности.

Заключение

Существующие на сегодняшний день Т-клеточные технологии иммунотерапии солидных опухолей имеют в своей основе подходы, сформулированные на рубеже XX и XXI веков и с тех пор постоянно динамически развивающиеся благодаря непрерывному накоплению научных данных в области противоопухолевой иммунотерапии. При этом в последние годы это развитие начало приобретать экспоненциальный характер благодаря развитию методов генной модификации – несомненно, на CAR-T-клеточные технологии возлагают большую роль в иммунотерапии опухолей, несмотря на существующие ограничения в эффективности при их использовании в качестве монотерапии. Эффективное и безопасное устранение плотной опухолевой массы все еще

остается нерешенной задачей для большинства исследуемых подходов, однако накопленные на сегодняшний день данные позволяют ожидать в ближайшей перспективе новых прорывов в клинических исследованиях возможностей использования Т-клеточного потенциала для борьбы с солидными новообразованиями. Преодоление механизмов иммуносупрессии, проникновение генно-модифицированных противоопухолевых Т-клеток вглубь плотной опухолевой массы, поиск антигенов для адекватной активации иммунного ответа и снижение выраженности побочных эффектов – эти и другие сохраняющиеся сложности, по-видимому, можно решить, совмещая иммунотерапевтические подходы и накопленные научные сведения для получения терапии, учитывающей все особенности функционирования Т-клеток и нюансы их взаимодействия с клетками иммунной системы и опухоли.

Список литературы / References

1. Лежнин Ю.Н., Христиченко А.Ю., Ратникова Н.М., Кравченко Ю.Е., Чумаков С.П. Клеточная иммунотерапия – современный подход к лечению онкологических заболеваний // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 313-340. [Lezhnin Yu.N., Khristichenko A.Yu., Ratnikova N.M., Kravchenko Yu.E., Chumakov S.P. Cellular immunotherapy: a modern approach to treatment of oncological diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 313-340. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340.
2. Седых С.Е., Невинский Г.А. Способы получения и перспективы применения биспецифичных антител для лечения онкологических заболеваний // Успехи молекулярной онкологии, 2018. Т.5, № 4. С. 30-40. [Sedykh S.E., Nevinsky G.A. Producing and prospects for the use of bispecific antibodies for the treatment of cancer. *Uspexhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*, 2018, Vol. 5, no. 4, pp. 30-40. (In Russ.)]
3. Стенина М.Б., Царева Е.В., Жаров А.А., Тюляндин С.А. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты: биологическая суть и клиническое значение при раке молочной железы // Российский онкологический журнал, 2016. Т. 21, № 1-2. С. 92-100. [Stenina M.B., Tsareva E.V., Zharov A.A., Tyulyandin S.A. Tumor infiltrating lymphocytes: biological essence and clinical significance in breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology*, 2016, Vol. 21, no. 1-2, pp. 92-100. (In Russ.)]
4. Шаповал А.И., Шаповал С.П., Щербакова Н.С., Щербаков Д.Н. Молекулы контроля иммунитета семейства B7. Часть 1. Общая характеристика и первые представители: B7-1, B7-2, B7-H1, B7-H2 и B7-DC // Биоорганическая химия, 2019. Т. 45, № 4. С. 348-364. [Chapoval A.I., Shcherbakova N.S., Shcherbakov D.N., Chapoval S.P. Immune checkpoints of the B7 family. Part 1. General characteristics and first representatives: B7-1, B7-2, B7-H1, B7-H2, AND B7-DC. *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2019, Vol. 45, no. 4, pp. 225-240. (In Russ.)]
5. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // Безопасность и риск фармакотерапии, 2020. Т. 8. № 1. С. 9-22. [Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu., Kaperko D.A., Kutekhova G.V. Immune response checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumor agents. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2020, Vol. 8, no 1, pp. 9-22. (In Russ.)]
6. Akahori Y., Wang L., Yoneyama M., Seo N., Okumura S., Miyahara Y., Amaishi Y., Okamoto S., Mineno J., Ikeda H., Maki T., Fujiwara H., Akatsuka Y., Kato T., Shiku H. Antitumor activity of CAR-T cells targeting the intracellular oncoprotein WT1 can be enhanced by vaccination. *Blood*, 2018, Vol. 132, no. 11, pp. 1134-1145.
7. Badalamenti G., Fanale D., Incorvaia L., Barraco N., Listi A., Maragliano R., Vincenzi B., Calò V., Iovanna J.L., Bazan V., Russo A. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: Can a drop dig a stone? *Cell Immunol.*, 2019, Vol. 343, 103753. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.013.
8. Bargou R., Leo E., Zugmaier G., Klinger M., Goebeler M., Knop S., Noppeney R., Viardot A., Hess G., Schuler M., Einsele H., Brandl C., Wolf A., Kirchinger P., Klappers P., Schmidt M., Riethmüller G., Reinhardt C., Baeuerle P.A., Kufer P. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*, 2008, Vol. 321, no. 5891, pp. 974-977.
9. Barroso-Sousa R., Ott P.A. Transformation of old concepts for a new era of cancer immunotherapy: cytokine therapy and cancer vaccines as combination partners of PD1/PD-L1 Inhibitors. *Curr. Oncol. Rep.*, 2018, Vol. 21, no. 1, 1. doi: 10.1007/s11912-018-0738-2.
10. Beavis P.A., Henderson M.A., Giuffrida L., Mills J.K., Sek K., Cross R.S., Davenport A.J., John L.B., Mardiana S., Slaney C.Y., Johnstone R.W., Trapani J.A., Stagg J., Loi S., Kats L., Gyorki D., Kershaw M.H., Darcy P.K.

Targeting the adenosine 2A receptor enhances chimeric antigen receptor T cell efficacy. *J. Clin. Invest.*, 2017, Vol. 127, no. 3, pp. 929-941.

11. Bedognetti D., Spivey T.L., Zhao Y., Uccellini L., Tomei S., Dudley M.E., Ascierto M.L., de Giorgi V., Liu Q., Delogu L.G., Sommariva M., Sertoli M.R., Simon R., Wang E., Rosenberg S.A., Marincola F.M. CXCR3/CCR5 pathways in metastatic melanoma patients treated with adoptive therapy and interleukin-2. *Br. J. Cancer*, 2013, Vol. 109, no. 9, pp. 2412-2423.

12. Bernhard H., Neudorfer J., Gebhard K., Conrad H., Hermann C., Nährig J., Fend F., Weber W., Busch D.H., Peschel C. Adoptive transfer of autologous, HER2-specific, cytotoxic T lymphocytes for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2008, Vol. 57, no. 2, pp. 271-280.

13. Borgers J.S.W., Haanen J.B.A.G. Cellular therapy and cytokine treatments for melanoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2021, Vol. 35, no. 1, pp. 129-144.

14. Boyman O., Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 3, pp. 180-190.

15. Bruchard M., Ghiringhelli F. Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 656. doi: 10.3389/fimmu.2019.00656.

16. Chames P., Baty D. Antibody engineering and its applications in tumor targeting and intracellular immunization. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2000, Vol. 189, no. 1, pp. 1-8.

17. Chandran S.S., Klebanoff C.A. T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance. *Immunol. Rev.*, 2019, Vol. 290, no. 1, pp. 127-147.

18. Chapis A.G., Roberts I.M., Thompson J.A., Margolin K.A., Bhatia S., Lee S.M., Sloan H.L., Lai I.P., Farrar E.A., Wagener F., Shibuya K.C., Cao J., Wolchok J.D., Greenberg P.D., Yee C. T-cell therapy using interleukin-21-primed cytotoxic T-cell lymphocytes combined with cytotoxic T-cell lymphocyte Antigen-4 Blockade Results in Long-Term Cell Persistence and Durable Tumor Regression. *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 34, no. 31, pp. 3787-3795.

19. Cheever M.A., Greenberg P.D., Fefer A. Specific adoptive therapy of established leukemia with syngeneic lymphocytes sequentially immunized *in vivo* and *in vitro* and nonspecifically expanded by culture with interleukin 2. *J. Immunol.*, 1981, no. 126, pp. 1318-1322.

20. Chinnasamy D., Yu Z., Kerkar S.P., Zhang L., Morgan R.A., Restifo N.P., Rosenberg S.A. Local delivery of interleukin-12 using T cells targeting VEGF receptor-2 eradicates multiple vascularized tumors in mice. *Clin. Cancer Res.*, 2012, Vol. 18, no. 6, pp. 1672-1683.

21. Chodon T., Comin-Anduix B., Chmielowski B., Koya R.C., Wu Z., Auerbach M., Ng C., Avramis E., Seja E., Villanueva A., McCannel T.A., Ishiyama A., Czernin J., Radu C.G., Wang X., Gjertson D.W., Cochran A.J., Cornetta K., Wong D.J., Kaplan-Lefko P., Hamid O., Samlowski W., Cohen P.A., Daniels G.A., Mukherji B., Yang L., Zack J.A., Kohn D.B., Heath J.R., Glaspy J.A., Witte O.N., Baltimore D., Economou J.S., Ribas A. Adoptive transfer of MART-1 T-cell receptor transgenic lymphocytes and dendritic cell vaccination in patients with metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.*, 2014, Vol. 20, no. 9, pp. 2457-2465.

22. Conlon K.C., Miljkovic M.D., Waldmann T.A. Cytokines in the treatment of cancer. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019, Vol. 39, no. 1, pp. 6-21.

23. Dangaj D., Bruand M., Grimm A.J., Ronet C., Barras D., Dutttagupta P.A., Lanitis E., Duraiswamy J., Tanyi J.L., Benencia F., Conejo-Garcia J., Ramay H.R., Montone K.T., Powell D.J. Jr, Gimotty P.A., Facciabene A., Jackson D.G., Weber J.S., Rodig S.J., Hodi S.F., Kandalaft L.E., Irving M., Zhang L., Foukas P., Rusakiewicz S., Delorenzi M., Coukos G. Cooperation between Constitutive and Inducible Chemokines Enables T Cell Engraftment and Immune Attack in Solid Tumors. *Cancer Cell*, 2019, Vol. 35, no. 6, pp. 885-900.e10.

24. Das S., Johnson D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer*, 2019, Vol. 7, no. 1, 306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8.

25. de Miguel M., Umana P., Gomes de Moraes A.L., Moreno V., Calvo E. T-cell-engaging Therapy for Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2021, Vol. 27, no. 6, pp. 1595-1603.

26. de Wolf C., van de Bovenkamp M., Hoefnagel M. Regulatory perspective on *in vitro* potency assays for human T cells used in anti-tumor immunotherapy. *Cytotherapy*, 2018, Vol. 20, pp. 601-622.

27. Diaz R.M., Galivo F., Kottke T., Wonghida P., Qiao J., Thompson J., Valdes M., Barber G., Vile R.G. Oncolytic immunovirotherapy for melanoma using vesicular stomatitis virus. *Cancer Res.*, 2007, Vol. 67, no. 6, pp. 2840-2848.

28. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F., Yang J.C., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Sherry R., Restifo N.P., Hübicki A.M., Robinson M.R., Raffeld M., Duray P., Seipp C.A., Rogers-Freer L., Morton K.E., Mavroukakis S.A., White D.E., Rosenberg S.A. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*, 2002, Vol. 298, no. 5594, pp. 850-854.

29. Englisch A., Altvater B., Kailayangiri S., Hartmann W., Rossig C. VEGFR2 as a target for CAR T cell therapy of Ewing sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2020, Vol. 67, no. 10, e28313. doi: 10.1002/pbc.28313.

30. Fajardo C.A., Guedan S., Rojas L.A., Moreno R., Arias-Badia M., de Sostoa J., June C.H., Alemany R. Oncolytic Adenoviral Delivery of an EGFR-Targeting T-cell Engager Improves Antitumor Efficacy. *Cancer Res.*, 2017, Vol. 77, no. 8, pp. 2052-2063.

31. Fesnak A.D., June C.H., Levine B.L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2016, Vol. 16, no. 9, pp. 566-581.

32. Fu X., Rivera A., Tao L., Zhang X. Genetically modified T cells targeting neovasculature efficiently destroy tumor blood vessels, shrink established solid tumors and increase nanoparticle delivery. *Int. J. Cancer*, 2013, Vol. 133, no. 10, pp. 2483-2492.

33. Fujiwara K., Sasawatari S., Nakai S., Imaeda K., Nagai S., Matsuno Y., Hatanaka K., Hatanaka Y., Takenaka S., Okada N. Predicting the efficacy and safety of TACTICs (tumor angiogenesis-specific CAR-T cells impacting cancers) therapy for soft tissue sarcoma patients. *Cancers (Basel)*, 2020, Vol. 12, no. 10, 2735. doi: 10.3390/cancers12102735.

34. Garber K. Driving T-cell immunotherapy to solid tumors. *Nat Biotechnol.*, 2018, Vol. 36, no. 3, pp. 215-219.

35. Geukes Foppen M.H., Donia M., Svane I.M., Haanen J.B. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Mol. Oncol.*, 2015, no. 10, pp. 1918-1935
36. Glennie M.J., Brennand D.M., Bryden F., McBride H.M., Stirpe F., Worth A.T., Stevenson G.T. Bispecific F(ab' gamma)2 antibody for the delivery of saporin in the treatment of lymphoma. *J. Immunol.*, 1988, Vol. 141, no. 10, pp. 3662-3670
37. Godfrey D.I., Le Nours J., Andrews D.M., Uldrich A.P., Rossjohn J. Unconventional T cell targets for cancer immunotherapy. *Immunity*, 2018, Vol. 48, no. 3, pp. 453-473.
38. Goebeler M., Bargou, R.C. T cell-engaging therapies – BiTEs and beyond. *Nat. Rev.Clin. Oncol.*, 2020, Vol. 17, pp. 418-434.
39. González-Martín A., Gómez L., Lustgarten J., Mira E., Mañes S. Maximal T cell-mediated antitumor responses rely upon CCR5 expression in both CD4(+) and CD8(+) T cells. *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, no. 16, pp. 5455-5466.
40. Granier C., de Guillebon E., Blanc C., Roussel H., Badoual C., Colin E., Saldmann A., Gey A., Oudard S., Tartour E. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*, 2017, Vol. 2, no. 2, e000213. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000213.
41. Harlin H., Meng Y., Peterson A.C., Zha Y., Tretiakova M., Slingluff C., McKee M., Gajewski T.F. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8⁺ T-cell recruitment. *Cancer Res.*, 2009, Vol. 69, no. 7, pp. 3077-3085.
42. Havunen R., Siurala M., Sorsa S., Grönberg-Vähä-Koskela S., Behr M., Tähtinen S., Santos J.M., Karell P., Rusanen J., Nettelbeck D.M., Ehrhardt A., Kanerva A., Hemminki A. Oncolytic adenoviruses armed with tumor necrosis factor alpha and Interleukin-2 enable successful adoptive cell therapy. *Mol. Ther. Oncolytics*, 2016, Vol. 4, pp. 77-86.
43. Helguera G., Morrison S.L., Penichet M.L. Antibody-cytokine fusion proteins: harnessing the combined power of cytokines and antibodies for cancer therapy. *Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 105, no. 3, pp. 233-246.
44. Hu Z., Ott P.A., Wu C.J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 3, pp. 168-182.
45. Huang Q., Xia J., Wang L., Wang X., Ma X., Deng Q., Lu Y., Kumar M., Zhou Z., Li L., Zeng Z., Young K.H., Yi Q., Zhang M., Li Y. miR-153 suppresses IDO1 expression and enhances CAR T cell immunotherapy. *J. Hematol. Oncol.*, 2018, Vol. 11, no. 1, 58. doi: 10.1186/s13045-018-0600-x.
46. Hunder N.N., Wallen H., Cao J., Hendricks D.W., Reilly J.Z., Rodmyre R., Jungbluth A., Gnjatich S., Thompson J.A., Yee C. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4⁺ T cells against NY-ESO-1. *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 358, no. 25, pp. 2698-2703.
47. Hutmacher C., Neri D. Antibody-cytokine fusion proteins: Biopharmaceuticals with immunomodulatory properties for cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2019, Vol. 141, pp. 67-91.
48. Idorn M., Skadborg S.K., Kellermann L., Halldórsdóttir H.R., Holmen Olofsson G., Met Ö., Thor Straten P. Chemokine receptor engineering of T cells with CXCR2 improves homing towards subcutaneous human melanomas in xenograft mouse model. *Oncoimmunology*, 2018, Vol. 7, no. 8, e1450715. doi: 10.1080/2162402X.2018.1450715.
49. Imai N., Ikeda H., Tawara I., Wang L., Wang L., Nishikawa H., Kato T., Shiku H. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor stimulation enhances the multifunctionality of adoptively transferred tumor antigen-specific CD8⁺ T cells with tumor regression. *Cancer Sci.*, 2009, Vol. 100, no. 7, pp. 1317-1325.
50. Inaguma Y., Akahori Y., Murayama Y., Shiraishi K., Tsuzuki-Iba S., Endoh A., Tsujikawa J., Demachi-Okamura A., Hiramatsu K., Saji H., Yamamoto Y., Yamamoto N., Nishimura Y., Takahashi T., Kuzushima K., Emi N., Akatsuka Y. Construction and molecular characterization of a T-cell receptor-like antibody and CAR-T cells specific for minor histocompatibility antigen HA-1H. *Gene Ther.*, 2014, Vol. 21, no. 6, pp. 575-584.
51. Jin L., Tao H., Karachi A., Long Y., Hou A.Y., Na M., Dyson K.A., Grippin A.J., Deleyrolle L.P., Zhang W., Rajon D.A., Wang Q.J., Yang J.C., Kresak J.L., Sayour E.J., Rahman M., Bova F.J., Lin Z., Mitchell D.A., Huang J. CXCR1- or CXCR2-modified CAR T cells co-opt IL-8 for maximal antitumor efficacy in solid tumors. *Nat. Commun.*, 2019, Vol. 10, no. 1, 4016. doi: 10.1038/s41467-019-11869-4.
52. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 2018, Vol. 359, no. 6382, pp. 1361-1365.
53. Kawamura K., Tanaka Y., Nakasone H., Ishihara Y., Kako S., Kobayashi S., Tanaka Y., Ohmori T., Uchamaru K., Okamoto S., Mineno J., Shiku H., Nishimura S., Kanda Y. Development of a Unique T Cell Receptor Gene-Transferred Tax-Redirected T Cell Immunotherapy for Adult T Cell Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2020, Vol. 8, no. 1377-1385.
54. Klebanoff C.A., Acquavella N., Yu Z., Restifo N.P. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol. Rev.*, 2011, Vol. 239, no. 1, pp. 27-44.
55. Klinger M., Brandl C., Zugmaier G., Hijazi Y., Bargou R.C., Topp M.S., Gökbüget N., Neumann S., Goebeler M., Viardot A., Stelljes M., Brüggemann M., Hoelzer D., Degenhard E., Nagorsen D., Baeuerle P.A., Wolf A., Kufer P. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 26, pp. 6226-6233.
56. Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Tkacheva A.V., Gorchakov A.A., Kulemzin S.V. Combination of oncolytic virotherapy and CAR T/NK Cell Therapy for the Treatment of Cancer. *Mol. Biol. (Mosk.)*, 2020, Vol. 54, no. 1, pp. 3-16. (In Russ.).
57. Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Chikaev A.N., Kuznetsova V.V., Volkova O.Y., Matvienko D.A., Petukhov A.V., Zaritskey A.Y., Taranin A.V. VEGFR2-specific FnCAR effectively redirects the cytotoxic activity of T cells and YT NK cells. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, no. 10, pp. 9021-9029.

58. Lanitis E., Kosti P., Ronet C., Cribioli E., Rota G., Spill A., Reichenbach P., Zoete V., Dangaj Laniti D., Coukos G., Irving M. VEGFR-2 redirected CAR-T cells are functionally impaired by soluble VEGF-A competition for receptor binding. *J. Immunother. Cancer*, 2021, Vol. 9, no. 8, e002151. doi: 10.1136/jitc-2020-002151.
59. Leko V., Rosenberg S.A. Identifying and targeting human tumor antigens for T cell-based immunotherapy of solid tumors. *Cancer Cell*, 2020, Vol. 38, no. 4, pp. 454-472.
60. Lesch S., Blumenberg V., Stoiber S., Gottschlich A., Ogonek J., Cadilha B.L., Dantes Z., Rataj F., Dorman K., Lutz J., Karches C.H., Heise C., Kurzay M., Larimer B.M., Grassmann S., Rapp M., Nottebrock A., Kruger S., Tokarew N., Metzger P., Hoerth C., Benmebarek M.R., Dhoqina D., Grünmeier R., Seifert M., Oener A., Umut Ö., Joaquina S., Vimeux L., Tran T., Hank T., Baba T., Huynh D., Megens R.T.A., Janssen K.P., Jastroch M., Lamp D., Ruehland S., di Pilato M., Pruessmann J.N., Thomas M., Marr C., Ormanns S., Reischer A., Hristov M., Tartour E., Mennadiou E., Rothenfusser S., Duesday P., König L.M., Schnurr M., Subklewe M., Liss A.S., Halama N., Reichert M., Mempel T.R., Endres S., Kobold S. T cells armed with C-X-C chemokine receptor type 6 enhance adoptive cell therapy for pancreatic tumours. *Nat. Biomed. Eng.*, 2021, Vol. 5, no. 11, pp. 1246-1260.
61. Lev A., Noy R., Oved K., Novak H., Segal D., Walden P., Zehn D., Reiter Y. Tumor-specific Ab-mediated targeting of MHC-peptide complexes induces regression of human tumor xenografts *in vivo*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2004, Vol. 101, no. 24, pp. 9051-9056.
62. Levin A.M., Bates D.L., Ring A.M., Krieg C., Lin J.T., Su L., Moraga I., Raeber M.E., Bowman G.R., Novick P., Pande V.S., Fathman C.G., Boyman O., Garcia K.C. Exploiting a natural conformational switch to engineer an interleukin-2 'superkin'. *Nature*, 2012, Vol. 484, no. 7395, pp. 529-533.
63. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., Rapoport A.P., Levine B.L., Emery L., Litzky L., Bagg A., Carreno B.M., Cimino P.J., Binder-Scholl G.K., Smethurst D.P., Gerry A.B., Pumphrey N.J., Bennett A.D., Brewer J.E., Dukes J., Harper J., Tayton-Martin H.K., Jakobsen B.K., Hassan N.J., Kalos M., June C.H. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 6, pp. 863-871.
64. Man Y.G., Stojadinovic A., Mason J., Avital I., Bilchik A., Bruecher B., Protic M., Nissan A., Izadjoo M., Zhang X., Jewett A. Tumor-infiltrating immune cells promoting tumor invasion and metastasis: existing theories. *J. Cancer*, 2013, Vol. 4, no. 1, pp. 84-95.
65. Marcuzzi E., Angioni R., Molon B., Cali B. Chemokines and chemokine receptors: orchestrating tumor metastasization. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 20, no. 1, 96. doi: 10.3390/ijms20010096.
66. Martinez M., Moon E.K. CAR T cells for solid tumors: new strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 128. doi: 10.3389/fimmu.2019.00128.
67. Matko S., Teichert M., Tunger A., Schmitz M., Bornhauser M., Tonn T., Odendahl M. Enumeration of WT1-specific CD8⁺ T cells for clinical application using an MHC Streptamer based no-wash single-platform flow-cytometric assay. *Cytometry A*, 2017, Vol. 91, no. 10, pp. 1001-1008.
68. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J., Chew A., Gonzalez V.E., Zheng Z., Lacey S.F., Mahnke Y.D., Melenhorst J.J., Rheingold S.R., Shen A., Teachey D.T., Levine B.L., June C.H., Porter D.L., Grupp S.A. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 371, no. 16, pp. 1507-1517.
69. Mikucki M.E., Fisher D.T., Matsuzaki J., Skitzki J.J., Gaulin N.B., Muhitch J.B., Ku A.W., Frelinger J.G., Odunsi K., Gajewski T.F., Luster A.D., Evans S.S. Non-redundant requirement for CXCR3 signalling during tumoricidal T-cell trafficking across tumour vascular checkpoints. *Nat. Commun.*, 2015, Vol. 6, 7458. doi: 10.1038/ncomms8458.
70. Mitsui J., Nishikawa H., Muraoka D., Wang L., Noguchi T., Sato E., Kondo S., Allison J.P., Sakaguchi S., Old L.J., Kato T., Shiku H. Two distinct mechanisms of augmented antitumor activity by modulation of immunostimulatory/inhibitory signals. *Clin. Cancer Res.*, 2010, Vol. 16, no. 10, pp. 2781-2791.
71. Morgan R.A., Chinnsamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hessman C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezado M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J. Immunother.*, 2013, Vol. 36, no. 2, pp. 133-151.
72. Nishikawa H., Kato T., Hirayama M., Orito Y., Sato E., Harada N., Gnjjatic S., Old L.J., Shiku H. Regulatory T cell-resistant CD8⁺ T cells induced by glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor signaling. *Cancer Res.*, 2008, Vol. 68, no. 14, pp. 5948-5954.
73. Oates J., Jakobsen B.K. ImmTACs: Novel bi-specific agents for targeted cancer therapy. *Oncoimmunology*, 2013, Vol. 2, no. 2, e22891. doi: 10.4161/onci.22891.
74. Offner S., Hofmeister R., Romaniuk A., Kufer P., Baeuerle P.A. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol. Immunol.*, 2006, Vol. 43, pp. 763-771.
75. Ottolenghi A., Bolel P., Sarkar R., Greenshpan Y., Iraqi M., Ghosh S., Bhattacharya B., Taylor Z.V., Kundu K., Radinsky O., Gazit R., Stepensky D., Apte R.N., Voronov E., Porgador A. Life-extended glycosylated IL-2 promotes Treg induction and suppression of autoimmunity. *Sci. Rep.*, 2021, Vol. 11, no. 1, 7676. doi: 10.1038/s41598-021-87102-4.
76. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C., Dudley M.E., Nathan D.A., Feldman S.A., Davis J.L., Morgan R.A., Merino M.J., Sherry R.M., Hughes M.S., Kammula U.S., Phan G.Q., Lim R.M., Wank S.A., Restifo N.P., Robbins P.F., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol. Ther.*, 2011, Vol. 19, no. 3, pp. 620-626.

77. Rafiq S., Purdon T.J., Daniyan A.F., Koneru M., Dao T., Liu C., Scheinberg D.A., Brentjens R.J. Optimized T-cell receptor-mimic chimeric antigen receptor T cells directed toward the intracellular Wilms Tumor 1 antigen. *Leukemia*, 2017, Vol. 8, pp. 1788-1797.
78. Rapp M., Grassmann S., Chaloupka M., Layritz P., Kruger S., Ormanns S., Rataj F., Janssen K.P., Endres S., Anz D., Kobold S. C-C chemokine receptor type-4 transduction of T cells enhances interaction with dendritic cells, tumor infiltration and therapeutic efficacy of adoptive T cell transfer. *Oncoimmunology*, 2015, Vol. 5, no. 3, e1105428. doi: 10.1080/2162402X.2015.1105428.
79. Reinhard K., Rengstl B., Oehm P., Michel K., Billmeier A., Hayduk N., Klein O., Kuna K., Ouchan Y., Wöll S., Christ E., Weber D., Suchan M., Bukur T., Birtel M., Jahndel V., Mroz K., Hobohm K., Kranz L., Diken M., Kühnlcke K., Türeci Ö., Sahin U. An RNA vaccine drives expansion and efficacy of claudin-CAR-T cells against solid tumors. *Science*, 2020, Vol. 367, no. 6476, pp. 446-453.
80. Restifo N.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 269-281.
81. Rohaan M.W., Wilgenhof S., Haanen J.B.A.G. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.*, 2019, Vol. 474, no. 4, pp. 449-461.
82. Rosenberg S.A., Mulé J.J., Spiess P.J., Reichert C.M., Schwarz S.L. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J. Exp. Med.*, 1985, Vol. 161, no. 5, pp. 1169-1188.
83. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebbersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 1988, Vol. 319, no. 25, pp. 1676-1680.
84. Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 2015, Vol. 348, no. 6230, pp. 62-68.
85. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat. Med.*, 2004, Vol. 9, pp. 909-915.
86. Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA*, 1994, Vol. 271, no. 12, pp. 907-913.
87. Rosenberg S.A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 12, pp. 5451-5458.
88. Rosewell S.A., Suzuki M. Oncolytic Viruses Partner With T-Cell Therapy for Solid Tumor Treatment. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2103. doi: 10.3389/fimmu.2018.02103.
89. Scott E.M., Duffy M.R., Freedman J.D., Fisher K.D., Seymour L.W. Solid Tumor Immunotherapy with T Cell Engager-Armed Oncolytic Viruses. *Macromol. Biosci.*, 2018, Vol. 18, no. 1. doi: 10.1002/mabi.201700187.
90. Sharma M., Khong H., Fa'ak F., Bentebibel S.E., Janssen L.M.E., Chesson B.C., Creasy C.A., Forget M.A., Kahn L.M.S., Pazdrak B., Karki B., Hailemichael Y., Singh M., Vianden C., Vennam S., Bharadwaj U., Twardy D.J., Haymaker C., Bernatchez C., Huang S., Rajapakshe K., Coarfa C., Hurwitz M.E., Szol M., Hwu P., Hoch U., Addepalli M., Charych D.H., Zalevsky J., Diab A., Overwijk W.W. Bempegaldesleukin selectively depletes intratumoral Tregs and potentiates T cell-mediated cancer therapy. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 661. doi: 10.1038/s41467-020-14471-1.
91. Siddiqui I., Erreni M., van Brakel M., Debets R., Allavena P. Enhanced recruitment of genetically modified CX3CR1-positive human T cells into Fractalkine/CX3CL1 expressing tumors: importance of the chemokine gradient. *J. Immunother. Cancer*, 2016, Vol. 4, 21. doi: 10.1186/s40425-016-0125-1.
92. Slaney C.Y., von Scheidt B., Davenport A.J., Beavis P.A., Westwood J.A., Mardiana S., Tschärke D.C., Ellis S., Prince H.M., Trapani J.A., Johnstone R.W., Smyth M.J., Teng M.W., Ali A., Yu Z., Rosenberg S.A., Restifo N.P., Neeson P., Darcy P.K., Kershaw M.H. Dual-specific chimeric antigen receptor T cells and an indirect vaccine eradicate a variety of large solid tumors in an immunocompetent, self-antigen setting. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 10, pp. 2478-2490.
93. Sommermeyer D., Hudecek M., Kosasih P.L., Gogishvili T., Maloney D.G., Turtle C.J., Riddell S.R. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8⁺ and CD4⁺ subsets confer superior antitumor reactivity *in vivo*. *Leukemia*, 2016, Vol. 30, no. 2, pp. 492-500.
94. Spangler J.B., Moraga I., Mendoza J.L., Garcia K.C. Insights into cytokine-receptor interactions from cytokine engineering. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 33, pp. 139-167.
95. Sukari A., Abdallah N., Nagasaka M. Unleash the power of the mighty T cells-basis of adoptive cellular therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2019, Vol. 136, pp. 1-12.
96. Tähtinen S., Grönberg-Vähä-Koskela S., Lumen D., Merisalo-Soikkeli M., Siurala M., Airaksinen A.J., Vähä-Koskela M., Hemminki A. Adenovirus improves the efficacy of adoptive T-cell therapy by recruiting immune cells to and promoting their activity at the tumor. *Cancer Immunol. Res.*, 2015, Vol. 3, no. 8, pp. 915-925.
97. Tanaka M., Tashiro H., Omer B., Lapteva N., Ando J., Ngo M., Mehta B., Dotti G., Kinchington P.R., Leen A.M., Rossig C., Rooney C.M. Vaccination targeting native receptors to enhance the function and proliferation of chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 14, pp. 3499-3509.
98. Tanoue K., Rosewell Shaw A., Watanabe N., Porter C., Rana B., Gottschalk S., Brenner M., Suzuki M. Armed oncolytic adenovirus-expressing PD-L1 mini-body enhances antitumor effects of chimeric antigen receptor T cells in solid tumors. *Cancer Res.*, 2017, Vol. 77, no. 8, pp. 2040-2051.
99. van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*, 1991, Vol. 254, no. 5038, pp. 1643-1647.

100. Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G., Talib W.H., Stagg J., Elkord E., Lichtor T., Decker W.K., Whelan R.L., Kumara H.M.C.S., Signori E., Honoki K., Georgakilas A.G., Amin A., Helderich W.G., Boosani C.S., Guha G., Ciriolo M.R., Chen S., Mohammed S.I., Azmi A.S., Keith W.N., Bilsland A., Bhakta D., Halicka D., Fujii H., Aquilano K., Ashraf S.S., Nowsheen S., Yang X., Choi B.K., Kwon B.S. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin. Cancer Biol.*, 2015, Vol. 35 Suppl, pp. S185-S198.
101. Watanabe K., Kuramitsu S., Posey A.D. Jr, June C.H. Expanding the therapeutic window for CAR T cell therapy in solid tumors: the knowns and unknowns of CAR T cell biology. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2486. doi: 10.3389/fimmu.2018.02486.
102. Wagner J., Wickman E., Shaw T.I., Anido A.A., Langfitt D., Zhang J., Porter S.N., Pruett-Miller S.M., Tillman H., Krenciute G., Gottschalk S. Antitumor Effects of CAR T Cells Redirected to the EDB Splice Variant of Fibronectin. *Cancer Immunol. Res.*, 2021, Vol. 3, no. 279-290.
103. Waldmann T.A. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2018, Vol. 10, no. 12, a028472. doi: 10.1101/cshperspect.a028472.
104. Wang W., Ma Y., Li J., Shi H.S., Wang L.Q., Guo F.C., Zhang J., Li D., Mo B.H., Wen F., Liu T., Liu Y.T., Wang Y.S., Wei Y.Q. Specificity redirection by CAR with human VEGFR-1 affinity endows T lymphocytes with tumor-killing ability and anti-angiogenic potency. *Gene Ther.*, 2013, Vol. 20, no. 10, pp. 970-978.
105. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.*, 2018, Vol. 9, pp. 1069-1086.
106. Wing A., Fajardo C.A., Posey A.D. Jr, Shaw C., Da T., Young R.M., Alemany R., June C.H., Guedan S. Improving CART-Cell therapy of solid tumors with oncolytic virus-driven production of a bispecific T-cell Engager. *Cancer Immunol. Res.*, 2018, Vol. 5, pp. 605-616.
107. Xin G., Schauder D.M., Jing W., Jiang A., Joshi N.S., Johnson B., Cui W. Pathogen boosted adoptive cell transfer immunotherapy to treat solid tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, Vol. 114, no. 4, pp. 740-745.
108. Yeku O.O., Brentjens R.J. Armored CAR T-cells: utilizing cytokines and pro-inflammatory ligands to enhance CAR T-cell anti-tumour efficacy. *Biochem. Soc. Trans.*, 2016, Vol. 44, pp. 412-418.

Авторы:

Кузнецова М.С. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Шикү Хироши — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточных технологий иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия; заведующий кафедрой иммуногенной терапии и персонализированной иммунотерапии рака Высшей школы медицины Университета Миэ, Миэ, Япония

Караулов А.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Сенников С.В. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Kuznetsova M.S., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shiku Hiroshi, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Cellular Technologies of Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation; Head, Department of Immuno-Gene Therapy, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan

Karaulov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Sennikov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 19.10.2022

Отправлена на доработку 07.11.2022

Принята к печати 20.11.2022

Received 19.10.2022

Revision received 07.11.2022

Accepted 20.11.2022