

КЛЕТочНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лежнин Ю.Н., Христиченко А.Ю., Ратникова Н.М., Кравченко Ю.Е., Чумаков С.П.

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Выяснение механизмов врожденного иммунитета, отвечающих за защиту от возникновения злокачественных опухолей, способствует разработке новых подходов к терапии рака, основанных на активации иммунной системы пациента. Ранее иммунотерапия рака базировалась на подходах к активации иммунных механизмов противоопухолевой защиты путем разного рода неспецифических иммуностимуляторов, введения цитокинов и прочих белковых факторов, а также создания противораковых вакцин на основе опухолевых клеток. Новые данные о разнообразии взаимодействий между иммунными и опухолевыми клетками, позволяют использовать для терапии рака и препараты на основе самих иммунных клеток. В частности, активно испытывается эффективность трансплантации противоопухолевых иммунных клеток, экспансия активных популяций иммунных клеток *ex vivo*, приемы, приводящие к повышению их противоопухолевой активности и специфичности. На стадии разработки находятся подходы к нацеливанию иммунных клеток на определенные раковые антигены, конверсии супрессирующего действия клеток опухолевого микроокружения в противоопухолевое, а также к использованию иммунных клеток для подавления развития опухолевой инфраструктуры. В обзоре оцениваются перспективы развития клеточной иммунотерапии опухолей и области их применения.

Ключевые слова: клеточная иммунотерапия, терапевтические антитела, адаптивная иммунотерапия, дендритноклеточные вакцины, химерные рецепторы

CELLULAR IMMUNOTHERAPY: A MODERN APPROACH TO TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

Lezhnin Yu.N., Khristichenko A.Yu., Ratnikova N.M., Kravchenko Yu.E., Chumakov S.P.

Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Abstract. Our understanding of anticancer immune surveillance currently serves as a basis for development of novel therapies that utilize patient's own immune system as an anticancer agent. Previously, cancer immunotherapy mostly included non-specific immunomodulating agents, cytokines, or cancer cell-based

Адрес для переписки:

Чумаков Степан Петрович
ФГБУН «Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук
117997, Россия, Москва, ГСП-7,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10.
Тел.: 8 (915) 006-69-68.
E-mail: stepan@chumakov.email

Address for correspondence:

Chumakov Stepan P.
Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
117997, Russian Federation, Moscow,
Miklukho-Maklaya str., 16/10.
Phone: 7 (915) 006-69-68.
E-mail: stepan@chumakov.email

Образец цитирования:

Ю.Н. Лежнин, А.Ю. Христиченко, Н.М. Ратникова,
Ю.Е. Кравченко, С.П. Чумаков «Клеточная
иммунотерапия – современный подход к лечению
онкологических заболеваний» // Медицинская иммунология,
2018. Т. 20, № 3. С. 313–340.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340

© Чумаков С.П. и соавт., 2018

For citation:

Yu.N. Lezhnin, A.Yu. Khristichenko, N.M. Ratnikova,
Yu.E. Kravchenko, S.P. Chumakov "Cellular immunotherapy:
a modern approach to treatment of oncological diseases", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018,
Vol. 20, no. 3, pp. 313–340.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340

tumor vaccines. Emerging understanding of diverse interactions between the immune system and cancer cells allows to develop novel, more effective therapeutic approaches that target only specific populations of immune cells. Recent studies focus on testing efficiency of allogenic and autologous anticancer immunity, strategies for *ex vivo* expansion of these cells, and approaches to increase their anticancer activity and specificity. Most recent approaches focus on re-targeting immune cells to specific tumor antigens, shifting the balance of immunosuppressive tumor microenvironment towards immune stimulation and utilizing immune cells to target tumor architecture. This review is focused on the prospects of different immuno-therapeutic strategies.

Keywords: cellular immunotherapy, therapeutic antibodies, adoptive immunotherapy, cancer vaccine, chimeric antigen receptor

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» в рамках Соглашения № 14.607.21.0140 (уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI60715X0140).

Введение

В середине 20-го века на стыке молекулярной биологии, биохимии, цитологии и иммунологии возник принципиально новый подход к лечению онкологических заболеваний – иммунотерапия. В основе этого метода лежит идея использования собственной иммунной системы пациента для борьбы с раком. Обычно иммунная система пациента не способна справиться с болезнью самостоятельно, поскольку раковые клетки вырабатывают механизмы защиты, позволяющие им уходить из-под ее контроля. Для успешной борьбы с новообразованием организму требуется усиление или перенаправление иммунного ответа. Для этих целей успешно разрабатывается ряд иммунотерапевтических подходов, таких как иммуномодулирующие воздействия, моноклональные антитела, а в последнее время также и иммунные клетки.

Использование иммунных клеток, или клеточная иммунотерапия – наиболее молодое и перспективное направление иммунотерапии. Оно заключается во введении пациенту популяций иммунных клеток, обладающих прямым противоопухолевым действием, либо модифицированных антигенпрезентирующих клеток, способных «обучить» собственные иммунные клетки пациента распознавать антигенные маркеры опухоли. Впервые такая разновидность иммунотерапии была применена в клинике в 2010 году компанией Dendreon Corporation, испытывавшей для лечения рака простаты свою вакцину на основе дендритных клеток [175]. Сейчас для клеточной иммунотерапии, помимо дендритных клеток, начинают испытываться и приемы с использованием макрофагов, Т-хелперных и цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и других типов иммунных клеток. Ис-

пользуемые подходы условно можно разделить на терапию с применением клеток врожденного либо адаптивного иммунитета. Благодаря современным технологиям и новым открытиям, клеточная иммунотерапия быстро совершенствуется и демонстрирует многообещающие результаты в лечении различных типов онкопатологий.

Терапия с использованием клеток врожденного иммунитета

Механизмы врожденного иммунитета служат в качестве первой линии защиты от развития злокачественных заболеваний, осуществляя постоянный контроль организма за качеством клеток. В основе этих механизмов лежит распознавание нехарактерных для нормальных клеток черт (паттернов) и выбраковки на их основе измененных и потенциально опасных клеток. Врожденный иммунитет достаточно эффективно справляется с ограниченным числом возникающих дефектных клеток, но может оказаться неспособным бороться с уже возникшими массами опухолевых клеток.

Натуральные киллеры (НК-клетки)

Распознавание и уничтожение натуральными киллерами клеток-мишеней зависит от баланса между сигналами, поступающими от активирующих и ингибирующих рецепторов на поверхности НК-клетки [18, 120]. К активирующим рецепторам НК-клеток относятся цитотоксические (NKp46, NKp30 и NKp44), иммуноглобулин-подобные (KIR-2DS и KIR-3DS) и лектиновые рецепторы С-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H, NKG2F). Ингибирующие рецепторы представлены иммуноглобулин-подобными (KIR-2DL и KIR-3DL) и лектиновыми рецепторами С-типа (CD94/NKG2A/B). При контакте с нормальной клеткой, ингибирующие рецепторы связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC I) и предотвращают или подавляют активацию натуральных киллеров. Трансформированные клетки обычно экспрессируют мало молекул MHC I, что вызывает активацию НК-клеток. Кроме этого, стрессы, повреждения ДНК и патологическая трансформация клеток приводят к экспрессии на поверхности белков и рецепторов (NKG2DL, BAT3, AICL, CD155, CD112,

CD48 и др), которые также распознаются активными рецепторами и стимулируют процесс выбраковки [104, 105, 179].

Натуральные киллеры могут уничтожать клетки двумя способами – путем выброса цитотоксических белков или секрецией лигандов мембранных рецепторов, стимулирующих самоуничтожение клеток. В первом случае, после распознавания клетки-мишени, происходит выброс содержимого внутриклеточных гранул натурального киллера, содержащих перфорин и гранзимы. Перфорин встраивается в мембрану-клетки мишени и образует трансмембранные поры, через которые в клетку проникают гранзимы. Попадая в цитоплазму, гранзимы, являющиеся сериновыми протеазами, вызывают каспазо-зависимый и каспазо-независимый апоптоз [79]. Второй способ проявления цитотоксичности натуральных киллеров использует секрецию молекул суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF) – Fas-лиганда и TRAIL. На поверхности клеток эти лиганды связываются с соответствующими «рецепторами смерти» и запускают процесс апоптоза [79, 166] (рис. 1). Примечательно, что НК-клетки также секретируют гамма-интерферон ($IFN\gamma$), который стимулирует процесс адаптивного иммунного ответа, приводя к существенному усилению противоопухолевого действия [126].

Проведение иммунотерапии НК-клетками осложняется тем, что опухолевые клетки часто вырабатывают защитные механизмы, позволяющие им ускользать от узнавания натуральными киллерами. Примеры этому включают частое снижение экспрессии молекул адгезии и лигандов для цитотоксических рецепторов, а также увеличение секреции таких иммуносупрессирующих факторов, как IL-10 и TGF- β [29, 179]. Зачастую также наблюдается снижение числа и цитотоксической активности натуральных киллеров, уменьшение экспрессии активирующих и увеличение ингибирующих рецепторов на поверхности НК-клеток [162]. Поскольку на практике у онкологических больных активность НК часто угнетена, что способствует прогрессии заболевания, задачей иммунотерапии является восстановление и усиление функциональности НК-клеток.

Аутологичные НК-клетки

Для иммунотерапии натуральными киллерами чаще всего используют собственные (аутологичные) НК-клетки пациента. Эффект терапии можно усилить за счет экспансии клеток *ex vivo* для последующей трансплантации пациенту. Также экспансию НК-клеток можно активизировать непосредственно в организме пациента введением цитокинов, стимулирующих их пролиферативную активность, таких как IL-2, IL-12,

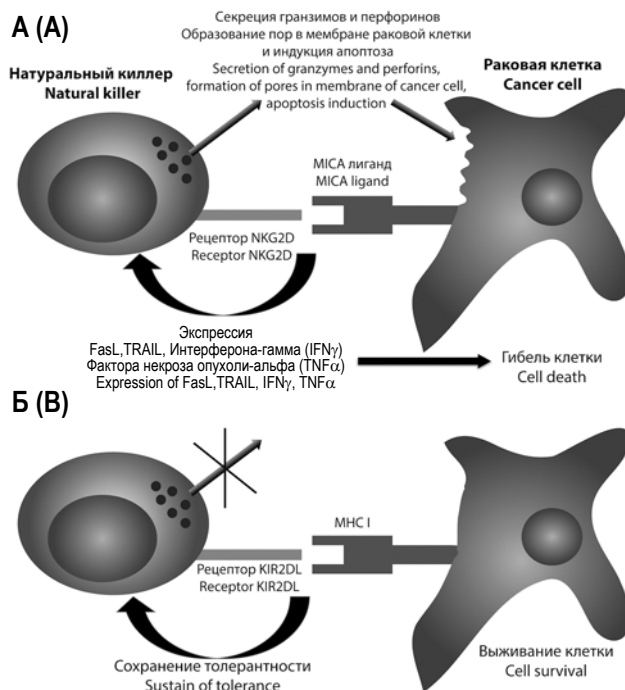


Рисунок 1. (А) Активация натурального киллера в ответ на распознавание MICA лиганда активационным рецептором NKG2D. В результате активации происходит синтез и секреция гранзимов и перфоринов, а также ряда факторов, которые запускают механизмы клеточного апоптоза. (Б) Формирование толерантности натурального киллера по отношению к раковой клетке в ответ на взаимодействие ингибирующего рецептора KIR2DL с молекулами MHC I, экспрессирующимися на поверхности раковой клетки

Figure 1. (A) Activation of NK cell following interaction between MICA ligand and activation receptor NKG2D. As a result of this process, NK cell starts to synthesize and secrete granzymes and perforins, along with other proteins that induce apoptosis of tumor cell. (B) Sustaining tolerance of NK cell towards cancer cell after interaction of inhibitory receptor KIR2DL with MHC I molecules that are expressed on the surface of cancer cells

IL-15, IL-18, IL-21 [42, 155]. Введение цитокинов может вызвать осложнения, например, большие дозы IL-2 могут привести к увеличению числа регуляторных Т-лимфоцитов (T_{reg}), подавляющих активность НК-клеток [155]. Кроме того, передозировка IL-2 вызывает синдром повышенной проницаемости сосудов, болезнь Кларксона. Сейчас в экспериментальной медицине активнее применяют IL-15, хорошо зарекомендовавший себя при лечении рака легких, но и в этом случае для достижения результата требуются значительные дозы препарата, зачастую негативно сказывающиеся на здоровье пациентов [90]. Более безопасно экспансировать НК-клетки *in vivo* можно введением комбинации небольших доз нескольких цитокинов, к примеру, GM-CSF, $IFN\alpha$, IL-2 и IL-15 [162].

Наряду с трудностями при проведении экспансии аутологичных НК-клеток, их применение также сопряжено с рядом проблем. При взаимодействии с нормальными клетками, экспонирующими молекулы МНСI, НК-клетки связывают их своими ингибирующими KIR-рецепторами и утрачивают цитотоксическую активность. Многие опухолевые клетки теряют способность экспрессировать МНСI, что делает их чувствительными к НК-терапии, однако некоторые сохраняют экспрессию МНСI, что ограничивает возможности терапии этого типа. Восстановить цитотоксический потенциал НК-клеток в этом случае можно за счет блокирования ингибирующих KIR-рецепторов моноклональными антителами. На сегодняшний день уже существует ряд антител к KIR-рецепторам, например, моноклональные антитела 1-7F9 (IPH2101) (и основанный на них препарат Lirilumab) способны блокировать KIR2DL1, KIR2DL2 и KIR2DL3 рецепторы, препятствуя их взаимодействию с молекулами рецепторов класса МНСI – HLA-C. Анти-KIR антитела способствуют распознаванию и уничтожению натуральными киллерами опухолевых клеток, экспрессирующих HLA-C [7] в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Например, введенные в трансгенных мышей линии Rag1KO спленоциты, экспрессирующие HLA-Cw3, удаляются иммунной системой животных через 20 часов после введения дозы антитела 1-7F9 [156]. Отбирают антитела обычно к определенным подсемействам ингибирующих KIR-рецепторов [23, 69]. Такие антитела позволяют активировать натуральные киллеры исключительно против опухолевых клеток, экспрессирующих тот или иной аллотип HLA [123]. Моноклональные антитела 1-7F9 уже прошли первую фазу клинических испытаний на пациентах с острым миелоидным лейкозом (AML). Результаты указывают на безопасность препарата, а также долгосрочность (более двух недель) эффективного блокирования KIR-рецепторов при однократном введении дозы [140].

Аллогенные НК-клетки

Для терапевтических целей можно также использовать аллогенные НК клетки, полученные от другого человека [147]. Существует мнение, что аллогенные НК клетки могут даже быть предпочтительными. Некоторые KIR-рецепторы аллогенных НК-клеток донора и молекулы МНСI (HLA для лейкоэмических клеток) реципиента не совпадают, что позволяет обойти проблему применения аутологичных НК-клеток, которые часто не могут распознавать и убивать опухолевые клетки из-за полного соответствия их ингибирующих рецепторов молекулам МНСI опухоли [148]. Безопасность и эффективность

применения аллогенных натуральных киллеров подтверждена клиническими испытаниями на пациентах с метастатической меланомой, почечной карциномой и острым миелоидным лейкозом [121]. Возникновение реакции «трансплантат против хозяина» – основного осложнения этого метода – можно предотвратить, подобрав донора с аналогичным набором некоторых молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС). В таком случае трансплантированные клетки воспринимаются иммунной системой реципиента как родственные, не вызывая острой реакции отторжения, что позволяет им циркулировать в кровеносной системе хозяина достаточное время для оказания терапевтического эффекта [47]. Чем выше процент «тканевой совместимости» вводимых клеток, тем меньше вероятность отторжения и дольше время циркуляции [102], при этом избыточная совместимость может привести к отсутствию терапевтического эффекта, поскольку набор антигенов опухолевых клеток пациента будет восприниматься только ингибирующими KIR-рецепторами НК-клеток донора. Для подбора оптимального уровня идентичности применяются методы HLA-типирования высокого разрешения [92]. Чаще всего используют «гаплоидентичных» или близкородственных доноров аллогенных НК-клеток. Дополнительно усилить противоопухолевый эффект терапии можно за счет экспансии НК-клеток *ex vivo* с использованием IL-15 [121].

Для проведения НК-клеточной иммунотерапии могут использоваться и линейные натуральные киллеры, полученные от пациентов с НК-клеточной лимфомой. Некоторые линии таких клеток представляют собой функционально-активные НК-клетки с высоким противоопухолевым потенциалом. Одна из наиболее широко используемых линий НК-клеток – НК-92 [87]. Клетки этой линии проявляют противоопухолевый эффект *in vivo* после стимуляции цитокиновым коктейлем, полученным от активированных мононуклеарных клеток [152], и уже используются в клинических испытаниях в виде облученных и непролиферирующих препаратов. НК-92 не экспрессируют Fc-рецептор CD16 и не способны проявлять антителозависимую цитотоксичность. Чтобы восстановить это свойство, создаются трансгенные варианты с введенным CD16 и экспрессирующие IL-2, что также позволяет им восстанавливать запасы цитотоксических гранул и усиливает противоопухолевую активность. Экспрессия CD16 позволяет использовать НК-92 вместе с моноклональными антителами для нацеливания на опухолевые клетки [77]. НК-92 обладают и недостатками – они латентно заражены EBV и достаточно сложны в культивации [173].

Помимо NK-92, в качестве линейных клеточных иммунотерапевтиков исследуются линии YT [58], NKL (одна из немногих EBV-негативных линий натуральных киллеров) [75], линии HANK-1, KHYG-1, NK-YS, NKG, IMC-1 и SNK-6 [89].

Генетическая модификация NK-клеток

Трансгенные NK-клетки, экспрессирующие IL-2, IL-12 или IL-15, могут использоваться в качестве альтернативы цитокиновой терапии, которая нередко приводит к развитию осложнений. Такие клетки обладают способностью к самоактивации за счет стабильной экспрессии стимулирующих цитокинов. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что трансгенные NK-клетки обладают высокой пролиферативной активностью и жизнеспособностью [75, 147, 167]. Для преодоления супрессии NK-клеток факторами опухолевого микроокружения в них экспрессируют доминантно-негативный вариант рецептора TGFbeta 2 типа, что предотвращает подавление экспрессии активирующих рецепторов под действием этого фактора [194].

Натуральные киллеры можно перепрограммировать для повышения специфичности распознавания опухолевых клеток. Для этого применяют химерные иммуноглобулин-подобные T-клеточные рецепторы, содержащие одноцепочечный вариабельный фрагмент моноклонального антитела в качестве антигенсвязывающей области. Таким образом могут быть получены рецепторы (и NK-клетки), специфичные к любому опухолевому антигену. На сегодняшний день уже испытаны химерные рецепторы к HER2/neu, SEA и CD33 [153]. Натуральные киллеры с химерными рецепторами показывают высокую избирательность действия, что существенно повышает эффективность противораковой терапии [26, 153].

Клетки линии NK-92 применяют в качестве носителей химерных рецепторов против CD19 для лечения B-клеточных лимфом, устойчивых к цитотоксическому действию немодифицированных NK-92 [129, 142], а также рецепторов против CD5 для лечения T-клеточных лейкозов (Toll) и периферических T-клеточных лимфом [20]. Испытываются варианты NK-92, экспрессирующие анти-ErbB2 CAR для терапии глиобластом [196], химерные рецепторы к gp100/HLA-A2 для терапии меланом [197], к GD2 для лечения нейробластом [40], к CS1 и CD138 для терапии множественной миеломы [26, 74], к PSCA против рака простаты [172]. Также созданы модификации с рецепторами к CD38, ErbCAM, EBVNA, экспрессирующие цитокины IL-2 и IL-15 [150]. В настоящее время проводятся клинические испытания NK-92, экспрессирующих CD16 и IL-2 (NCT03027128), CAR к CD33

для терапии АМЛ (NCT02944162), к CD19 для терапии B-клеточных лейкозов и лимфом, (NCT02892695), к CD7 против T-клеточных лейкозов и лимфом (NCT02742727).

В таблице 1 приведены некоторые примеры клинического применения натуральных киллеров.

Макрофаги

Для клеточной терапии можно использовать и миелоидные компоненты системы врожденного иммунитета. Из них особенно примечательна популяция мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), представляющих исключительно важную составляющую неспецифического иммунитета. Несмотря на весомый вклад в поддержание иммунитета, макрофаги также обладают парадоксальной способностью стимулировать процессы роста, инвазии и метастазирования опухоли [134]. Высокая концентрация опухоль-ассоциированных макрофагов более чем в 80% случаев коррелирует с высокой злокачественностью и негативным прогнозом развития заболевания [178]. Это объясняется способностью макрофагов изменять свои свойства в ответ на сигналы, поступающие от опухолевых клеток. Макрофаги подразделяются на несколько фенотипически различных субтипов. По совокупности признаков, макрофаги делят на две популяции: классически-активированные (M1-макрофаги) и альтернативно-активированные (M2-макрофаги). M1-макрофаги стимулируются Th1-клетками за счет секреции IFN γ и IL-2 или в ответ на появление таких агентов, как бактериальный липополисахарид (LPS) или фактор некроза опухоли альфа (TNF α) [112]. M1-макрофаги секретируют цитокины провоспалительного профиля, такие как TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, и участвуют в защите организма от бактерий и вирусов, а также в формировании противоопухолевого ответа [41]. В отличие от M1-макрофагов, M2-макрофаги регулируют противовоспалительные процессы, стимулируют ангиогенез, репарацию и ремоделирование тканей, что может помогать опухолевому росту [193]. Популяция M2-макрофагов гетерогенна и включает несколько подтипов: M2a, M2b и M2c. M2a-макрофаги формируются в ответ на секрецию IL-4 и IL-13 опухолевыми клетками. Формированию M2b-макрофагов способствуют иммунные комплексы или антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra). M2c-макрофаги образуются под действием IL-10, трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β) и глюкокортикоидов [116]. M2-макрофаги могут дифференцироваться из M1-субтипа либо из особой популяции неклассических моноцитов [46, 51], причем тип предшественника не влияет на фенотипические признаки и функции [99].

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ

TABLE 1. CLINICAL TRIALS OF NATURAL KILLER-BASED THERAPEUTICS

Стимуляция, манипуляции, тип опухоли, количество пациентов Therapeutic strategy, tumor type, number of patients	Результаты Results
Аутологичные НК-клетки Autologous NK cells	
<p>Трансплантация клеток после стимуляции цитокинами и экспансии <i>ex vivo</i>: IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, обработка блокирующим антителом – type I IFN: KIR Ab</p> <p>Глиома (9 пациентов), метастазирующая почечная карцинома (10 пациентов), метастазирующий РМЖ (5 пациентов)</p> <p>Transplantation of NK cells stimulated with IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, treated with blocking mab type I IFN: KIR Ab and expanded <i>ex vivo</i></p> <p>Glioma (9 patients), metastatic renal carcinoma (10 patients), metastatic breast cancer (5 patients)</p>	<p>Глиома: у 33% пациентов – положительный ответ на терапию [10]</p> <p>Почечная карцинома: у большинства пациентов – регрессия опухоли и снижение болевых ощущений. Выживаемость: 24 месяца – 50% пациентов, 56 месяцев – 25% пациентов [61]</p> <p>РМЖ: положительный ответ наблюдался у одного пациента [35]</p> <p>Glioma: positive response to treatment in 33% of patients [10]</p> <p>Renal carcinoma: tumor regression and decreased pain syndrome in most patients, survival: 50% in 24 months, 25% in 56 months [61]</p> <p>Breast cancer: one patient showed positive response to treatment [35]</p>
Аллогенные НК-клетки Allogeneic NK cells	
<p>Трансплантация клеток после активации и экспансии <i>ex vivo</i>: IL-15, гидрокортизон</p> <p>Введение нестимулированных клеток донора</p> <p>Метастазирующая меланома (10 пациентов), почечная карцинома (6 пациентов), острый миелобластный лейкоз (57 пациентов), немелкоклеточный рак легких (15 пациентов)</p> <p>Transplantation of NK cells stimulated with IL-15 and expanded <i>ex vivo</i> with hydrocortisone</p> <p>Transplantation of unstimulated donor cells</p> <p>Metastatic melanoma (10 patients), Renal carcinoma (6 patients), AML (57 patients), NSCLC (15 patients)</p>	<p>Острый миелобластный лейкоз: 5-летняя выживаемость после терапии аутологичными НК-клетками – 5%, после терапии аллогенными НК-клетками – 60% [147]</p> <p>Немелкоклеточный рак легких: снижение прогрессии заболевания у половины пациентов [71]</p> <p>Меланома: у 4 пациентов – остановка прогрессии и стабилизация состояния в течение 20-21 месяца после терапии [121]</p> <p>Почечная карцинома: стабилизация состояния у 2 пациентов в течение 4-9 месяцев после терапии [121]</p> <p>AML: 5-year survival after therapy with autologous NK cells – 5%, after therapy with allogeneic NK cells – 60% [147]</p> <p>NSLC: decreased tumor progression in half of patients [71]</p> <p>Melanoma: tumor progression halted in 4 patients for 20-21 months after therapy [121]</p> <p>Renal carcinoma: 2 patients demonstrated stable disease for 4-9 months after therapy [121]</p>

M2-макрофаги, образовавшиеся под действием IL-4, IL-13 и CSF-1, которые секретируют раковые клетки, помогают в дальнейшем росту и распространению опухоли [57, 127]. IL4-индуцированные M2-макрофаги секретируют клеточные протеазы (катепсины В и S), что стимулирует рост, инвазию и метастазирование рака поджелудочной железы [49]. Исследования метастазирующего рака молочной железы показали, что опухолевые клетки могут секретировать цитокин CCL2 – мощный фактор хемотаксиса макрофагов, который в норме вызывает их миграцию в область воспаления. Макрофаги, привлеченные CCL2 в опухоль, секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который увеличивает проницаемость сосудов и облегчает метастазирование опухолевых клеток в легкие и дру-

гие органы [139]. Для создания терапевтических схем с использованием макрофагов необходимо учитывать их двойственную роль в процессах опухолеобразования и ликвидации опухолевых клеток.

Современные методы противораковой иммунотерапии с помощью макрофагов можно разделить на две группы. В первую группу входят препараты, подавляющие пролиферацию и миграцию M2-макрофагов в опухоль. В этом контексте макрофаги рассматриваются не как средство, а как мишень терапии. К этой группе относится проходящее вторую фазу клинических испытаний моноклональное антитело CNTO 888 для лечения рака простаты, блокирующее хемокиновый рецептор CCL2 [132]. Кроме антител, существуют и блокаторы дифференцировки моноцитов

и М1-макрофагов в М2-макрофаги. Препараты бутилгидроксианизол, ТЕМРО, апоцинин и N-ацетил-L-цистеин препятствуют накоплению O_2 и других активных радикалов, которые необходимы для активации киназы ERK, направляющей дифференцировку моноцитов в М2-макрофаги [198]. Эффективность применения таких препаратов ограничивается невозможностью их точной доставки в очаги опухолеобразования. Помимо ингибиторов АФК, для смещения баланса между М1/М2-макрофагами в пользу М1-популяции можно использовать цитокиновую терапию, например, введение коктейля из IL-2, IFN γ и GM-CSF в организм будет стимулировать дифференцировку моноцитов в М1-макрофаги [32]. Некоторые препараты способны направленно подавлять дифференцировку моноцитов в М2-макрофаги, например, Yondelis (Trabectedin) – трис-тетрагидроизохинолиновый алкалоид из *Ecteinascidia turbinata*, способен связываться с ДНК, блокировать клеточный цикл и запускать p53-независимый апоптоз опухолевых клеток, при этом направленно подавляя экспрессию CCL2 и IL-4, что предотвращает переход моноцитов в опухоль-ассоциированные М2-макрофаги [4]. Yondelis оказывает антипролиферативное действие *in vitro* и *in vivo* в экспериментальных моделях опухолей человека, включая саркому, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и меланому [6, 16, 32, 109], препарат уже прошел клинические испытания и доступен для терапии.

Вторая группа объединяет способы клеточной терапии с помощью макрофагов. Были созданы трансгенные макрофаги, экспрессирующие цитохром P450 2B6 под контролем промотора, активирующегося в ответ на гипоксию. В опухоли часто возникает нехватка кислорода из-за недостаточной васкуляризации, поэтому модифицированные макрофаги начинают экспрессировать терапевтический ген после попадания в опухолевый очаг. Цитохром P450 2B6 необходим для расщепления циклофосамида до активных производных, таким образом, введение трансгенных макрофагов приводит к более направленному действию химиотерапии и позволяет использовать более высокие дозировки без развития осложнений [52]. Пока что экспериментальных работ по применению макрофагов, активированных или модифицированных *ex vivo*, достаточно мало, а клинических примеров нет вовсе. Это связано со сложностью получения классически-активированных макрофагов и поддержания их в этом состоянии после введения пациенту.

Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК), представляющие антигены Т-лимфоцитам, играют важную роль в иммунном ответе. ДК подразделяют на плазматоцитоподобные и миелоидные. Первые имеют

лимфоидное происхождение, активно секретируют интерфероны I типа, необходимые для созревания миелоидных ДК, активируют созревание Th1-лимфоцитов, а также стимулируют NK-клетки и макрофаги в процессе развития иммунного ответа [176]. Миелоидные ДК происходят от миелоидного предшественника и представляют антигенные детерминанты в комплексе с МНСI и МНСII цитотоксическим ($CD8^+$) и хелперным ($CD4^+$) Т-лимфоцитам. Миелоидные ДК могут мигрировать в лимфоидные органы, где активируют пролиферацию и дифференцировку антигенспецифичных Т-лимфоцитов, именно их чаще всего используют для клеточной терапии.

Клеточная терапия дендритными клетками используется для представления опухолевых антигенов эффекторным лимфоцитам ($CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеткам, а также В-клеткам). Разработано множество эффективных методик выделения и культивации ДК *ex vivo*. В процессе культивирования на дендритные клетки можно загрузить различные формы опухолевых антигенов, а затем ввести активированные клетки обратно пациенту [70, 200] (рис. 2). Эффективность такой иммунотерапии зависит не только от дендритных клеток, но и от образующихся в организме антигенспецифичных цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, непосредственно распознающих и уничтожающих опухолевые клетки. Роль введенных ДК сводится к индукции превращения наивных $CD8^+$ Т-клеток в цитотоксические.

Существует два различных способа для загрузки опухолевых антигенов на поверхности дендритных клеток *ex vivo*. Классический способ заключается в культивировании ДК с отдельными опухолевыми белками или пептидами, либо с цельным лизатом раковых клеток, и обработкой цитокинами, например, IL-4 и GM-CSF, стимулирующими созревание ДК [70, 128, 200]. Загрузку антигенов в ДК можно проводить при помощи виросом – наночастиц, содержащих фрагменты белка вируса гриппа, гемагглютинин и нейраминидазу, для обеспечения иммуногенных свойств. ДК захватывают виросомы путем клатрин-опосредованного эндоцитоза, фагоцитоза и макропиноцитоза, их содержимое направляется в позднюю эндосому, вследствие чего происходит сильная активация $CD4^+$ Т-клеток и выпуск IFN γ . Эффективность поглощения виросом гораздо выше, чем у традиционных липосом, и протекает быстрее (30 минут против 18 часов), поскольку использует рецептор-опосредованный эндоцитоз [8].

Другой способ заключается в генетической модификации дендритных клеток для экспрессии на их поверхности опухоль-ассоциированных антигенов. Преимущество этого способа состоит

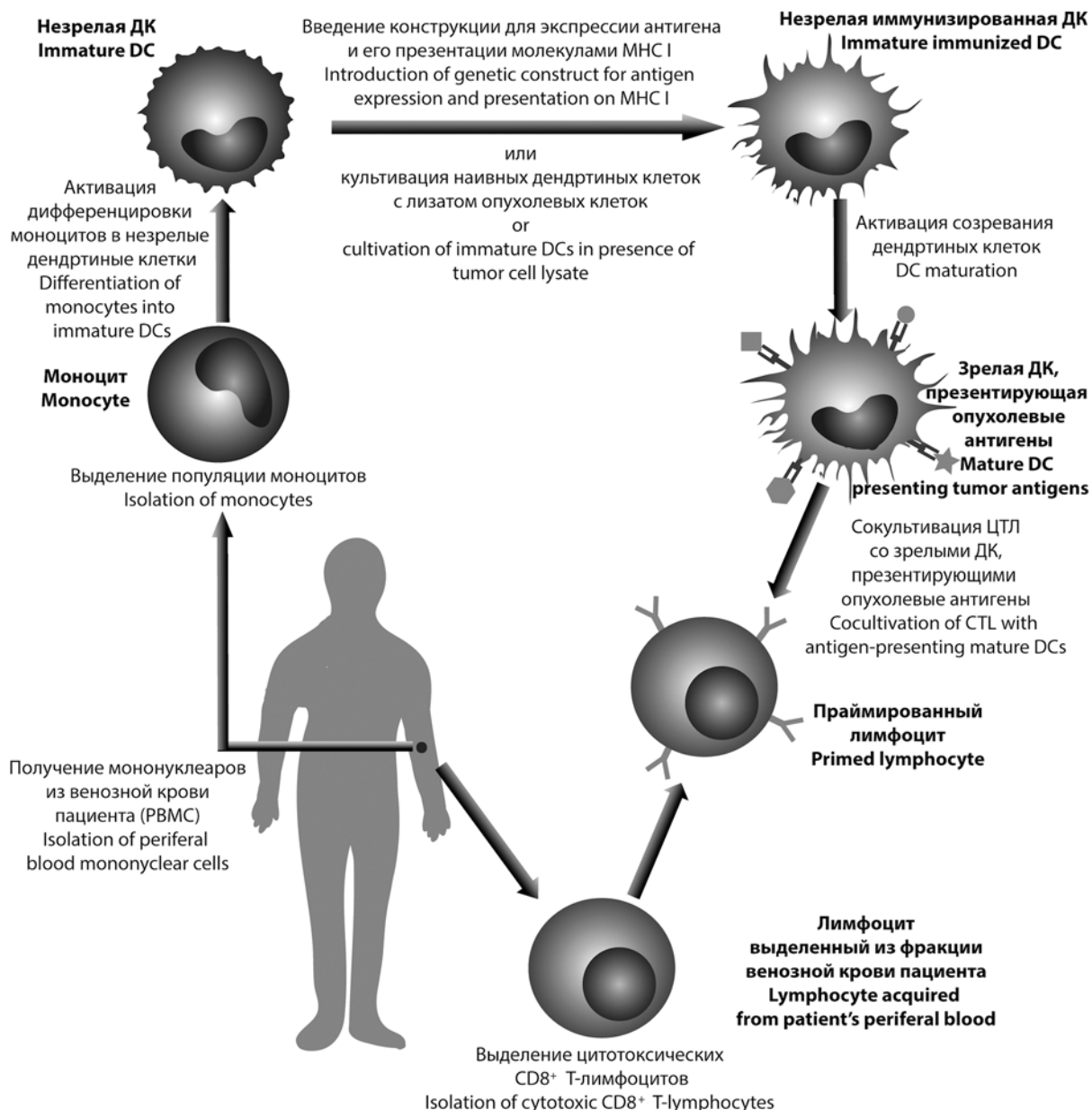


Рисунок 2. Пример *in vitro* созревания цитотоксических Т-лимфоцитов за счет кокультивации со зрелыми дендритными клетками, презентующими опухолевый антиген или целый спектр антигенов

Примечание. Дендритные клетки дифференцируются из моноцитов, выделенных из периферической крови, при культивации в питательной среде с добавлением IL-4 и GM-CSF. Зрелые дендритные клетки, презентующие опухолевые антигены, формируются при добавлении в среду активационного фактора, например, LPS. Дальнейшая передача антигена наивным CD8⁺ цитотоксическим Т-лимфоцитам происходит во время кокультивации ДК с наивными CD8⁺ Т-лимфоцитами, выделенными из периферической крови пациента. Затем активированные цитотоксические Т-лимфоциты вводятся обратно пациенту.

Figure 2. *In vitro* preparation of cytotoxic T lymphocytes by co-cultivation with mature dendritic cells presenting tumor antigens

Note. Dendritic cells are differentiated from monocytes acquired from peripheral blood by cultivation in presence of IL-4 and GM-CSF. Mature antigen-presenting DCs are formed by cultivation with LPS. Subsequently, antigen is presented during co-cultivation to naïve CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes that were isolated from patient's peripheral blood, later, activated CTLs are infused back into patient's bloodstream.

в стабильной экспрессии целевого антигена и его лучшей представленности на молекулах МНС I и МНС II. Такой подход позволяет экспрессировать на поверхности клетки определенный набор антигенов, в то время как загрузка клеточного лизата приводит к презентации многочислен-

ных антигенов, большей частью не специфичных для опухолевых клеток [11, 81].

Опухоль-ассоциированные регуляторные Т-клетки (T_{reg}) фенотипа CD4⁺/CD25⁺ могут препятствовать действию ДК за счет экспрессируемого на них белка CTLA-4. T_{reg} способны фор-

мировать кластеры вокруг ДК, а CTLA-4 может взаимодействовать с рецепторами CD80/CD86 на ДК, что приводит к понижению их экспрессии и подавлению секреции провоспалительных цитокинов TNF α и IL-12. Терапевтическое блокирование CTLA-4 восстанавливает ДК-опосредованный иммунный ответ [21].

Незрелые ДК, инфильтрировавшие в опухоль, обладают толерогенными свойствами и могут играть иммуносупрессивную роль. Инфильтрация незрелыми ДК способствует микроокружение опухоли за счет секреции различных факторов (IL-10, IL-6, PIGF-1, CCL3, TGF- β 1, VEGF-A, IDO, аргиназы [22]). На поверхности незрелых ДК присутствует рецептор PD-1, который подавляет активность CD8⁺ эффекторных Т-клеток [103]. Иммуносупрессорные ДК можно перепрограммировать в иммуностимуляторные введением микроРНК miR-155 [30]. Другой механизм подавления ДК опухолевыми клетками заключается в индукции экспрессии в ДК белка Satb1 (Special AT-rich sequence-binding protein-1). Такие ДК начинают активно секретировать IL-6 и галектин-1. Подавление Satb1 восстанавливает противоопухолевый фенотип ДК [169]. В условиях гипоксии, характерной для опухолевой ткани, в ДК может усиливаться экспрессия фактора ХВР1, обеспечивающего адаптацию, в результате чего они также теряют свою противоопухолевую активность. Процесс может быть обращен подавлением экспрессии ХВР1 [31].

Активное введение дендритно-клеточных вакцин в клиническую практику требует разработки более эффективных методов терапии. Для этого применяются адъюванты, усиливающие действие введенных ДК за счет формирования депо, индукции цитокинов и хемокинов, увеличения поглощения антигена, улучшения созревания АПК и представления антигена. В качестве адъювантов применяют соли алюминия MF59, AS03, AF03 и AS04. Также противоопухолевая и иммуномодуляторная активность была показана для полисахарида каррагенана, регулирующего созревание и функции ДК через TLR4 [100], полисахарида APS [76]. Проходит клинические испытания адъювант KLN (keyhole limpet hemocyanin), усиливающий неспецифический CD4⁺ иммунный ответ за счет CD8⁺Т-клеток [54]. Интересный способ активирования ДК предложен для лечения глиом [101], где в качестве активатора ДК использовали аденовирусный вектор, кодирующий гены белков еrhglnA1, энтеротоксина PE38 и GM-CSF, в результате чего подавляется ангиогенез в опухоли. Введением удалось стимулировать не только местный противоопухолевый иммунитет, но и вызвать системный иммуно-терапевтический эффект. В качестве адъюванта

могут также применяться антитела к рецептору CD69, который негативно регулирует иммунный ответ. Совместное введение с ДК приводит к снижению объема опухоли и повышению уровня пролиферации и активности Т-клеток в опытах *in vivo* [184].

Дендритно-клеточные вакцины пока остаются дорогостоящим методом лечения. Для снижения стоимости лечения было предложено использовать синтетические аналоги антиген-презентирующих клеток на основе полимеров. При использовании таких препаратов большую роль могут играть параметры мультивалентности, зависящие от длины полимера и плотности посаженных антител. Следствием введения таких иАПК может быть долговременное поддержание Т-клеточного иммунитета. иАПК могут быть созданы из липосом, нанотрубочек, полимерных шариков, и общей чертой для них является наличие трех компонентов, в которые входят молекулы главного комплекса гистосовместимости, костимулирующие молекулы на поверхности ДК (например, антитело к CD3, переключающий Т-клеточный рецептор) и цитокины [56].

Проводившиеся в течение последних 20 лет исследования дендритно-клеточных вакцин показали их высокую безопасность и эффективность. В таблице 2 перечислены некоторые перспективные препараты на основе ДК, которые уже применяются либо проходят клинические испытания.

Терапия с использованием клеток адаптивного иммунитета

Т-клеточная иммунотерапия

Т-лимфоциты составляют от 70 до 80% всех лимфоцитов и играют ключевую роль в иммунном ответе, поэтому Т-клеточная терапия активно используется для лечения онкопатологий. Т-лимфоциты способны распознавать специфические опухолевые антигены [84], кроме того, Т-клетки быстро пролиферируют, способны к длительному персистированию и просты в культивации *in vitro* [119], поэтому их применение часто оказывается предпочтительнее использования дендритных клеток и натуральных киллеров.

Для проведения Т-клеточной терапии лимфоциты пациента выделяют из мононуклеарной фракции крови, экспандируют *ex vivo* и вводят обратно. Могут применяться и аллогенные (донорские) цитотоксические Т-лимфоциты, обладающие сходным набором лейкоцитарных антигенов [113]. Экспансию *in vitro* проводят в среде с добавлением стимулирующих цитокинов, например IL-2 и IL-15, что повышает количество зрелых цитотоксических CD8⁺Т-клеток [114]. Полученные таким способом клоны CD8⁺Т-

ТАБЛИЦА 2. ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АНТИГЕН-АКТИВИРОВАННЫХ ДК

TABLE 2. THERAPEUTICS BASED ON ANTIGEN-ACTIVATED DCs

Тип обработки ДК DC treatment	Вид опухоли и результаты Tumor type and results	Результаты клинических исследований Results of clinical trials
Стимуляция цитокинами Cytokine stimulation		
GM-CSF–IL-4 ДК из моноцитов + с/без добавления в среду HLA-A*0201 пептида GM-CSF–IL-4 DCs from primary monocytes with/without addition of HLA-A*0201 peptide	Метастазирующий рак простаты Metastatic prostate cancer	Впервые продемонстрирована способность ДК вызывать специфический иммунный ответ в отношении опухолевого антигена [126] First demonstration of ability of DCs to induce immune response against specific tumor antigen [126]
+ опухолевые пептиды опухолевые лизаты + tumor peptides, tumor total lysate	Карцинома почек и злокачественная глиома IV стадия меланомы Melanoma stage IV, renal carcinoma, malignant glioma	Протестирована загрузка смеси опухолевых антигенов на ДК, у 70% пациентов развился иммунный ответ Показана безопасность и биоактивность вакцин на ДК [64, 128, 192] First test of <i>in vitro</i> loading of multiple tumor antigens on DCs, 70% of patients showed immune response to tumor First proof of safety and bioactivity of DC-based cancer vaccines [64, 128, 192]
+ составной белок (PA2024), образованный из GM-CSF и фосфатазы предстательной железы [154] дополнительное введение в организм IL-2 [185] + complex protein (PA2024), consisting of GM-CSF and PSAP [154] additional treatment with IL-2 [185]	Рак простаты Prostate cancer	
Загрузка пептидных антигенов в ДК WT1, MUC1 и CA125 [91, 93] Loading with peptide antigens WT1, MUC1 and CA125 [91, 93]	IV стадия карциномы почек Renal carcinoma stage IV	
Загрузка ДК пептидами-производными p53 [163] Стимуляция некротическими опухолевыми клетками и TNFα [19] Loading with p53-derived peptides [163] Stimulation with necrotic tumor cells and TNF α [19]	Рак яичников, рак поджелудочной железы, толстого кишечника, рак груди, рак легких, немелкоклеточный рак легкого Ovarian, pancreatic, colon, breast cancers, NSCLC	
Стимуляция клетками аденокарциномы, гиперэкспрессирующими маркеры Her-2/neu, CEA, Mage 2, WT-1¹⁵ и survivin [63] Стимуляция цитокинами и химическое слияние ДК и клеток меланомы [144] Загрузка белком Id [171] Загрузка белками опухолевого лизата [25, 86, 111, 180, 190] Stimulation with cancer cells expressing Her-2/neu, CEA, Mage 2, WT-1 ¹⁵ and survivin [63] Cytokine stimulation, fusion of DCs with melanoma cells [144] Loading with Id [171] Loading with total tumor lysate [25, 86, 111, 180, 190]	В-клеточная лимфома Т-клеточная лимфома, глиобластома, глиома, астроцитомы, рак желчного пузыря B cell lymphoma, T cell lymphoma, glioblastoma, glioma, astrocytoma, gallbladder cancer	

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Тип обработки ДК DC treatment	Вид опухоли и результаты Tumor type and results	Результаты клинических исследований Results of clinical trials
Аутологичные ДК в сочетании с ОК-432 Autologous DCs combined with ОК-432	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	Результатов нет NCT00795977 No results NCT00795977
Аутологичные ДК в сочетании с Hiltonol Autologous DCs combined with Hiltonol	Солидная опухоль Solid tumors	Исследования продолжаются NCT01734564 On-going trials NCT01734564
Загрузка ДК опухолевым лизатом с комбинированием химиотерапии Epirubicin + Ciclofosfamide и Docetaxel Loading with total tumor lysate combined with therapy with Epirubicin + Ciclofosfamide and Docetaxel	HER2-негативный рак груди HER2-negative breast cancer	Результатов нет NCT01431196 No results NCT01431196
Загрузка аутологичными антигенами опухолевого лизата Loading with authologous antigens from tumor lysate	Колоректальный рак Colorectal cancer	Исследования не продолжаются Trial concluded
Загрузка антигенов из клеток лизата ли- нии HepG2 [130] Loading with antigens from HepG2 cell line [130]	Гепатоклеточная карци- нома Hepatocellular carcinoma	Стабилизация течения заболевания у 28% больных в периоде от 6 до 16 месяцев, средняя выживаемость – 128 дней 28% of patients showed stable disease in peroid of 6 to 16 months, with median survival of 128 days
Загрузка антигенами лизата саркомы мягких тканей Loading with total tumor lysate from soft tissue sarcoma	Саркома мягких тканей Soft tissue sarcoma	Выживаемость 6 месяцев без про- грессирования NCT01883518 Survival for 6 month without disease progression NCT01883518
Трансфекция ДК Аутологичной опухолевой РНК DCs transfected with authologous tumor RNA	Рак кишечника Colon cancer	
Поксвирусами, кодирующими MUC1 и CEA [124] DCs transfected with poxvectors encoding MUC1 and CEA [124]	Рак толстого кишечника Colon cancer	Двухлетняя выживаемость без реци- дивов Two-year survival without disease relapse
Цитоплазматическая трансдукция ДК плазмидами рСТР, кодирующими антиге- ны AFP, MAGE-1 и glypican-3 (GPC3) [164] Transduction of DCs with plasmids рСТР expressing antigens AFP, MAGE-1 and glypican-3 (GPC3) [164]	Прогрессирующая гепа- токлеточная карцинома Progressing hepatocellular carcinoma	Хорошая переносимость и индукция противоопухолевого иммунного от- вета, клинический ответ только у од- ного из пяти пациентов Safe and well-tolerated, T cell responses against tumor antigens, clinical response in 1 out of 5 patients

лимфоцитов, нацеленные против антигенов MART1MelanA и gp100, трансплантировались пациентам с метастатической меланомой. Лечение привело к регрессии опухоли у 8 из 10 пациентов [191]. Терапия CD8⁺Т-клетками пациентов, перенесших удаление гепатоцеллюлярной карциномы, привела к снижению вероятности возникновения рецидивов на 18% [165].

Длительное время считалось, что для Т-клеточной терапии достаточно только CD8⁺Т-лим-

фоцитов. Однако хронический воспалительный процесс, сопровождающий рост опухоли, преобразует иммунную систему: увеличивается уровень IL-17 [95], возрастает количество и активность регуляторных Т-клеток [188] и миелоидных супрессорных клеток [27]. Эффективность Т-клеточной терапии также зависит от количества и соотношения провоспалительных и супрессорных клеток [118]. Для ее повышения используют комбинацию цитотоксических и CD4⁺Т-хелперных

(Th) клеток [53]. В зависимости от подтипа, CD4⁺T-лимфоциты регулируют иммунный ответ, секретируя различные цитокины, активация Т-хелперов происходит после распознавания Т-клеточным рецептором антигена, связанного с МНСII. Для Т-клеточной терапии чаще всего применяют Th1-клетки, которые вырабатывают IFN γ и IL-2, что стимулирует пролиферацию и созревание CD8⁺T-лимфоцитов [108]. Th2-клетки секретируют IL-4, IL-5 и IL-6, необходимые для дифференцировки В-клеток и синтеза ими антител. Третий подтип, Th17, секретирует большие количества провоспалительного цитокина IL-17 и также активно участвует формировании противоопухолевого ответа [2, 59, 98]. Было показано, что Th17-лимфоциты эффективнее подавляют развитие меланомы, чем наивные (Th0) и Th1-клетки [115, 125].

Наивные Т-лимфоциты приобретают специфичность после контакта с антигенпрезентирующими клетками, несущими опухолевый антиген. Такой контакт можно провести *ex vivo*, за счет кокультивации Th0-лимфоцитов вместе со зрелыми дендритными клетками [161]. Т-клеточная терапия с использованием этого метода особенно эффективна за счет точного нацеливания Т-лимфоцитов на трансформированные клетки [143]. Существует масса успешных примеров применения такой терапии: в работе [140] показано, что кокультивирование цитокин-активированных ДК и наивных Т-лимфоцитов приводит к образованию большого количества CD3⁺/CD8⁺T-лимфоцитов, а их противоопухолевый эффект выше, чем оказываемый цитокин-активированными Т-лимфоцитами. В другой работе CD8⁺T-лимфоциты кокультивировали с дендритными клетками, до этого содержащимися в среде с тотальным лизатом опухолевых клеток РМЖ MCF7 и MDA-MB231, экспрессирующих антиген MUC1. Было показано, что наибольшей представленностью на ДК обладает эпитоп MUC1 M1,2. После кокультивации наибольшее количество CD8⁺T-лимфоцитов оказались специфичными именно этому эпитопу. Помимо появления специфических цитотоксических клеток, была зарегистрирована переориентация наивных Th0-лимфоцитов в Th1, что дополнительно усиливает терапевтический эффект [9]. Клинические исследования показали, что введение кокультивированных *in vitro* ДК, ЦТЛ и цитокин-индуцированных Т-клеток пациентам с первичным раком печени, холангиокарциномой, раком легкого, желудка или толстого кишечника, привело к изменению иммунного статуса: снизилось количество регуляторных Т-клеток, а в некоторых случаях повысилось количество цитотоксических Т-лимфоцитов. Дополнительно подтвердило по-

зитивный терапевтический эффект и снижение концентрации опухолевых маркеров в сыворотке крови у большинства пациентов [183].

Для Т-клеточной иммунотерапии можно использовать CD8⁺T-лимфоциты, генетически модифицированные *ex vivo*. Специфичность Т-клеток «переопределяют», вводя в них новые гены Т-клеточного рецептора (TCR) [36]. Изначально для этого использовали кДНК α - и β -цепей Т-клеточного рецептора [14, 28], однако такой подход оказался недостаточно эффективным и нередко приводил к образованию гибридных TCRов за счет слияния эндогенных и трансдуцированных α - и β -цепей и последующему возникновению реакции «трансплантат против хозяина» [3]. В настоящее время для переопределения специфичности Т-лимфоцитов в основном используются химерные рецепторы (рис. 3). CAR способны распознавать любые антигены, а не только представленные в комплексе с МНС. Это позволяет преодолеть проблему слабой экспрессии молекул МНС в некоторых типах опухолевых клеток, что делает их «невидимыми» для обычных цитотоксических Т-лимфоцитов [174, 199]. Помимо белковых антигенов, химерные рецепторы способны распознавать ганглиозиды и протеогликаны, присутствующие на поверхности опухолевых клеток [1, 110, 145]. Эндогенные Т-клеточные рецепторы в модифицируемых клетках при этом могут быть быстро и эффективно подавлены при помощи CrispR/CAS9 [141].

CAR состоит из трех доменов: внутриклеточного эндодомена, трансмембранной части и внеклеточного эктодомена. Эктодомен состоит из одноцепочечного вариабельного фрагмента антитела (scFv) и спейсерной области, соединяющей scFv с трансмембранным доменом. Спейсер должен быть достаточно подвижен, чтобы антигенсвязывающий домен мог свободно ориентироваться для захвата антигена. Для этого обычно используют шарнирную область IgG1 или IgG4, реже применяют шарнирные домены IgD и CD8 [65, 186].

Трансмембранная часть эндодомена представляет собой гидрофобную альфа-спираль, в зависимости от ее структуры различается эффективность включения рецептора в мембрану клетки [137]. В качестве этой области CAR используют трансмембранные домены рецепторов CD3 ζ , CD4, CD8 и CD28 [66, 80, 122, 157, 168].

Эндодомен необходим для запуска активирующего сигнала в Т-лимфоците после связывания антигена. В первом поколении CAR для этого используется ζ -цепь CD3, что проводит активацию Т-лимфоцита через молекулы комплекса CD3-ТКР-CD4(CD8) [149]. Распознавание анти-

генов этими рецепторами приводит к увеличению секреции противоопухолевых цитокинов и повышению пролиферативной активности CAR-T-лимфоцитов [5, 39, 72]. Самые ранние клинические испытания CAR первого поколения проводились на пациентах с гематологическими типами онкопатологий. Все испытания продемонстрировали отсутствие какого-либо выраженного терапевтического эффекта. Результаты характеризовались полным отсутствием экспансии (пролиферации) введенных модифицированных Т-клеток, а также сравнительно коротким периодом их жизни, даже когда проводилась предварительная лимфодеплеция (снижение общего количества Т-лимфоцитов, направленное на удаление регуляторных Т-клеток) [73, 170]. Аналогичный эффект наблюдался в клинических испытаниях CAR-рецепторов 1-поколения, специфичных к таким опухолевым маркерам, как карбоангидраза IX (CAIX), CD171, фолатный рецептор альфа (FR- α) и GD2, которые характерны ряду солидных типов рака. Более того, при испытании CAIX-специфичного рецептора у двух пациентов (из 3-х) развилась невирусная форма гепатита, в связи с высокой экспрессией CAIX в клетках желчных протоков [85, 96, 97, 110, 138].

В рецепторах второго и третьего поколений увеличение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на активацию CAR достигается путем включения дополнительных костимуляторных доменов в цитоплазматическую область рецептора. Наиболее часто в качестве костимуляторных доменов используются сигнальные последовательности рецептора CD28 и рецепторов семейства TNF α 4-1BB (CD137) и OX40 (CD134). Испытания Т-клеточных препаратов с такими CAR на мышинной ксенографтной модели показали их высокую эффективность [12, 136]. Также в некоторых случаях могут использоваться последовательности рецепторов DAP10 и ICOS (CD278) [38, 55, 67, 107, 117, 158, 159]. Так, например, использование популяции CAR-специфичных T_H17-лимфоцитов для терапии некоторых типов онкопатологий требует замены классического сигнального домена рецептора CD28 на сигнальный домен ICOS. Замена CD28 на ICOS приводит к повышению пролиферативной активности T_H17 лимфоцитов, а также к увеличению выработки таких цитокинов, как IL-21, IL-17, IFN γ [55]. В состав CAR также вводят последовательность IL-12, чья экспрессия должна запускаться в ответ на активацию химерного рецептора после контакта с антигеном. Благодаря накоплению IL-12, к опухоли будут привлекаться клетки врожденного иммунитета, которые смогут атаковать также раковые клетки, не экспрессирующие целевой антиген [24, 131].

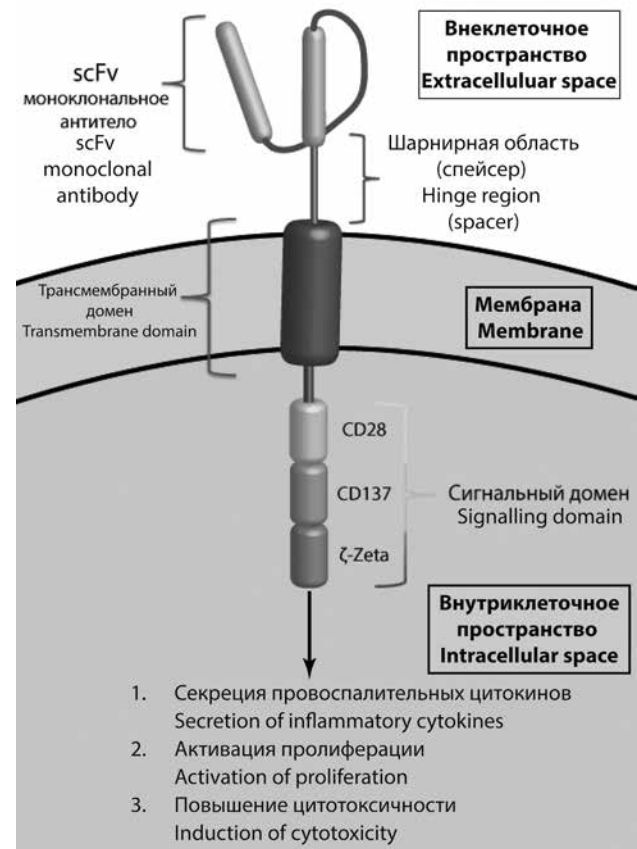


Рисунок 3. Структура CAR третьего поколения

Примечание. В качестве эндомена используется сочетание сигнальных доменов от различных клеточных рецепторов (CD28, CD137, CD3 ζ), что обеспечивает более полный цитотоксический ответ Т-клетки. В качестве антигенраспознающего домена используется антиген-специфичное моноклональное антитело, благодаря чему цитотоксический Т-лимфоцит может быть активирован практически к любому опухоль-ассоциированному антигену.

Figure 3. Structure of third-generation CAR

Endodomain consists of three signaling domains from different receptors (CD28, CD137, CD3 ζ), which allows to fully activate cytotoxic T-cell. Single-chain variable fragment of antigen-specific monoclonal antibody is used as antigen-binding domain, which allows to target CTLs towards virtually any tumor associated antigen.

В случае использования технологии химерных рецепторов специфичность и безопасность терапии напрямую зависит от выбора молекулы-мишени, экспрессирующейся на поверхности опухолевой клетки. Однако любой известный на сегодняшний день опухоль-ассоциированный антиген экспрессируется и на других типах клеток. В результате подобной терапии могут наблюдаться значительные побочные эффекты. Для повышения специфичности действия CAR-T-клеток разрабатываются многокомпонентные схемы, в которых активация Т-клетки

происходит только под действием сочетания нескольких сигналов (т.н. AND-gate). Для этого одновременно экспрессируют два типа химерных рецепторов, специфичных к различным опухолю-ассоциированным антигенам, при этом цитоплазматическая область одного из рецепторов представлена сигнальным доменом CD3 ζ (CD247), а другой рецептор имеет лишь костимулирующие домены, характерные для второго поколения CAR [88, 187]. Основным недостатком таких систем заключается в неполной репрессии Т-клеток в присутствии одного из антигенов, а также неполной активации в ответ на связывание пары антигенов из-за несоординированной экспрессии химерных рецепторов. Более специфичное действие AND-gate было показано для системы, в которой контакт с первым антигеном активирует транскрипционный фактор, запускающий экспрессию полноценного CAR против второго опухолевого антигена [146].

Нацеливание Т-клеток на опухолевый антиген нередко вызывает экспансию антиген-негативных опухолевых клонов и возникновение устойчивости к терапии. Для увеличения широты действия разрабатывают химерные рецепторы, нацеленные одновременно на два и более опухолевых антигена. Активация Т-клеток в этом случае наступает при контакте с любым из целевых антигенов (т.н. OR-gate). Внеклеточная часть таких рецепторов состоит из нескольких scFv, соединенных подвижными пептидными линкерами [50, 195].

Для предотвращения неспецифической активации Т-клеток могут применяться ингибирующие химерные рецепторы – iCAR. В качестве внутриклеточной части в iCAR вводят ингибиторные сигнальные домены на основе PD1 или CTLA4, соединенные с антигенраспознающим внеклеточным участком. Лигирование iCAR и соответствующего антигена приводит к обратимой супрессии Т-клеток [43]. Применение iCAR в паре с обычным химерным рецептором, исходя из логики наименования, будет представлять собой NOT-gate.

Для более тонкого контроля над цитотоксическим действием CAR-Т-лимфоцитов была предложена система ON-switch – разновидность AND-gate. Химерный рецептор экспрессируется в виде двух независимых последовательностей: антигенраспознающего участка, соединенного с внутриклеточным костимуляторным доменом и доменом гетеродимеризации FKBP, и лишеного внеклеточной части сигнального домена рецептора CD3 ζ , слитого с доменом гетеродимеризации FRB. Для активации связавшихся с опухолевым антигеном CAR-Т-клеток необходимо присутствие малой молекулы рапамицина, запу-

скающей гетеродимеризацию двух цепей и формирующей активный химерный рецептор. Варьируя дозу рапамицина (или его функционального аналога AP21967) и режим его введения, можно регулировать активность CAR-Т-лимфоцитов, что позволяет избежать развития побочных эффектов от быстрого введения больших количеств активных иммунных клеток и следующего за этим массивного лизиса опухоли [189].

Альтернативой применению ON-switch может быть использование негативной регуляции – «суицидального» гена (conditional suicide gene) iCasp9 – индуцибельной формы каспазы-9, активирующейся под действием димеризующего агента AP1903, что вызывает быстрый апоптоз модифицированных лимфоцитов [44]. Также используют системы тетрациклиновой регуляции (Tet on-off system) для управления экспрессией химерного рецептора без повреждения CAR-Т-клеток [133, 151].

Клинические исследования показали эффективность терапии при помощи CAR-Т-клеток гематологических неоплазий, при этом солидные опухоли отвечают на такое лечение хуже. Возможно, текущие результаты не полностью раскрывают терапевтический потенциал химерных рецепторов, поскольку исследования проводятся на поздних стадиях заболевания, после исчерпания стандартных терапевтических методов, когда организм пациента сильно ослаблен. Даже в этих случаях терапия последними поколениями CAR-Т-клеток редко приводит к развитию осложнений, что подтверждает высокую степень безопасности такого лечения.

Современные проблемы иммунотерапии рака

Накопление фундаментальных знаний о причинах возникновения онкологических заболеваний и механизмах иммунологического надзора позволили существенно расширить арсенал имеющихся способов терапии онкопатологий. Нерешенными остаются некоторые важные вопросы, препятствующие созданию унифицированных и эффективных терапевтических методик. Один из них – проблема поиска специфичных раковых антигенов, в максимальной степени характерных для того или иного типа опухолей. Пока что для этого не существует универсального и быстрого способа, имеется лишь сравнительно скромный список антигенов, относительно специфичных для некоторых типов опухолей, и обнаружение каждого из них – результат сложных фундаментальных исследований. Другая проблема состоит в достаточно медленном внедрении иммунотерапевтических протоколов лечения и проведения клинических испытаний. По большей части клинические испытания проводятся после всех стандартных методов лечения

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ХИМЕРНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

TABLE 3. CLINICAL TRIALS OF DIFFERENT TYPES OF CHIMERIC RECEPTORS

Антиген Antigen	Тип опухоли Tumor type	Поколение рецептора/ структура сигнального домена CAR generation/ signalling domain	Фаза клинических испытаний CT phase	Результат/ссылки (идентификатор клинического исследования) CT result/ID
CD19	В-ОЛЛ (острый В-лимфобластный лейкоз) B-ALL	CD28-CD3 ζ	Фаза II Phase II	В первой фазе клинических испытаний наблюдался полный ответ на терапию у 14 из 16 пациентов NCT02535364 [34] During phase I 14 out of 16 patients achieved complete response to treatment NCT02535364 [34]
	CD19 ⁺ Лейкозы CD19 ⁺ Leukemia	4-1BB-CD3 ζ	Фаза I/II Phase I/II	9 пациентов. У 1 из 2 пациентов с дополнительным курсом химиотерапии наблюдался полный ответ с частичным восстановлением экстрамедуллярных поражений. У 4 из 7 пациентов без дополнительного курса химиотерапии наблюдался частичный ответ с восстановлением экстрамедуллярных тканей NCT02028455 NCT01864889 [33] Total of 9 patients, 1 out of 2 which received conditioning chemotherapy achieved full response with partial regression of extramedullary lesions. 4 out of 7 patients without chemotherapy achieved partial response and some regression of extramedullary lesions
	В-клеточная лимфома B cell lymphoma	CD27-CD28-41BB-CD3 ζ	Фаза I Phase I	NCT02247609
CD20	CD20 ⁺ В-клеточная лимфома CD20 ⁺ B cell lymphoma	CD28-CD3 ζ ,	Фаза I Phase I	NCT02965157 NCT02737085 NCT00621452
		CD28-CD137-CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	У двух из четырех пациентов наблюдалась стабилизация заболевания в течение 12 и 24 месяцев. У одного пациента наблюдался частичный ответ 2 out of 4 patients achieved stable disease for 12 and 24 months. 1 patient achieved partial response NCT00621452
CD30	CD30 ⁺ лимфомы CD30 ⁺ lymphoma	CD28-CD3 ζ	Доклиника/ Фаза I Pre-clinical/ Phase I	NCT03049449 NCT02259556 [68]

Таблица 3 (продолжение)
Table 3 (continued)

Антиген Antigen	Тип опухоли Tumor type	Поколение рецептора/ структура сигнального домена CAR generation/ signalling domain	Фаза клинических испытаний CT phase	Результат/ссылки (идентификатор клинического исследования) CT result/ID
CD22	CD22⁺В-клеточная лимфома CD22 ⁺ B cell lymphoma	4-1BB-CD3 ζ	Фаза I Phase I	NCT02315612 [60]
CD33	ОМЛ AML	4-1BB-CD3 ζ	Фаза I/II Phase I/II	1 пациент. Заметное снижение количества бластных клеток костного мозга через 2 недели после инфузии. Через 9 недель наблюдалось постепенное прогрессирование заболевания NCT02958397 NCT01864902 [83, 182] 1 patient, marked decrease of bone marrow blasts 2 weeks after therapy, slow disease progression after 9 weeks. NCT02958397 NCT01864902 [83, 182]
CD38	Множественная миелома Multiple myeloma	4-1BB-CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[37]
CD44v6	ОМЛ, множественная миелома AML, multiple myeloma	CD28-CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[17]
CD123	ОМЛ, Множественная миелома AML, multiple myeloma	4-1BB-CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[48]
CEA	Рак печени, толстой кишки Hepatic cancer, colon cancer	CD28-CD3 ζ	Фаза I Phase I	У 3 пациентов (с дополнительным введением IL-2) из 6 наблюдалось 37% снижение количества СЕА-положительных клеток. Данные биопсии продемонстрировали усиление процессов некроза и фиброза в метастазах печени у 4 из 6 пациентов NCT02349724 NCT02416466 [82, 181] 3 patients who received additional treatment with IL-2 achieved decreased by 37% CEA-positive cell counts. Biopsy confirmed necrosis and fibrosis in liver metastasis in 4 out of 6 patients NCT02349724 NCT02416466 [82, 181]

Таблица 3 (продолжение)
Table 3 (continued)

Антиген Antigen	Тип опухоли Tumor type	Поколение рецептора/ структура сигнального домена CAR generation/ signalling domain	Фаза клинических испытаний CT phase	Результат/ссылки (идентификатор клинического исследования) CT result/ID
EGFRvIII	Глиобластома Glioblastoma	CD28-41BB- CD3 ζ	Доклиника/ Фаза I Pre-clinical/ Phase I	NCT02209376 [78]
ERBB2/ HER2	HER2⁺ метастатиче- ские типы рака HER2 ⁺ metastatic breast cancer	CD28-CD3 ζ	Фаза I/II Phase I/II	У 17 из 19 пациентов наблюдалось стабильное течение заболевания от 12 до 14 недель после проведения терапии NCT00924287 17 out of 19 patients achieved stable disease for 12 to 14 weeks after therapy NCT00924287
Двойной рецептор HER2/ IL-13Rα2 HER2/ IL-13R α 2 dual receptor	Глиобластома Glioblastoma	CD28-CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[62]
IL13R α 2	Глиома Glioma	CD3 ζ	Case report	Частичный ответ на терапию на- блюдался у 2 пациентов из 3. Анализ опухолевой ткани одного из пациен- тов показал полное удаление всех IL-13Rα2 положительных клеток. Маг- нитно-резонансная томография вто- рого пациента показала увеличение объема некротизированных тканей опухоли NCT00730613 [13] 2 out of 3 patients achieved partial response to therapy. Reduced overall IL-13R α 2 expression within the tumor following treatment in 1 patient, MRI indicated increase in tumor necrotic volume in another patient NCT00730613 [13]
GD2	Остеосаркома, нейробластома, меланома Osteosarcoma, neuroblastoma, melanoma	OX40-CD28- CD3 ζ	Фаза I Phase I	У 3 из 11 пациентов с активно про- грессирующим заболеванием на- блюдалась полная ремиссия. У всех пациентов наблюдалось достаточно долгое персистирование модифици- рованных Т-клеток в организме NCT00085930 NCT02107963 3 out of 11 patients with progressing disease achieved complete remission, all patients demonstrated prolonged circulation of modified T cells NCT00085930 NCT02107963

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Антиген Antigen	Тип опухоли Tumor type	Поколение рецептора/ структура сигнального домена CAR generation/ signalling domain	Фаза клинических испытаний CT phase	Результат/ссылки (идентификатор клинического исследования) CT result/ID
GD2- iCasp9 + iCAR PD1	Меланома Melanoma	OX40-CD28- CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[45]
GD3	Меланома Melanoma	CD28-CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[106]
Тп гли- коформа MUC1 MUC1 Tn- Glycoform	Т-клеточный лей- коз, рак поджелу- дочной железы T cell leukemia, pancreatic cancer	4-1BB-CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[135]
MUC16	Рак яичника Ovarian cancer	CD28-CD3 ζ	Фаза I/II Phase I/II	[94]
Meso- thelin	Аденокарцинома поджелудочной железы Pancreatic adenocarcinoma	Не указано n/a	Фаза I Phase I	NCT01897415
	Рак яичника, злока- чественная мезоте- лиома Ovarian cancer, malignant mesothelioma	CD28-41BB- CD3 ζ	Доклиника Pre-clinical	[15]
ROR1	Лимфосаркома, В-клеточный лей- коз, острый лимфо- бластный лейкоз (ОЛЛ) Lymphosarcoma, B cell leukemia, ALL	CD28-CD3 ζ	Фаза I Phase I	NCT02706392
L1-CAM (CD171)	Нейробластома Neuroblastoma	41BB-CD3 ζ	Фаза I Phase I	NCT02311621
	Ганглионейро бластома Ganglioneuro- blastoma	CD28-41BB- CD3 ζ		

на пациентах, находящихся на терминальных стадиях заболевания. В результате даже наиболее успешные иммунотерапевтические подходы оказываются малоэффективны, что смазывает картину всего исследования. В будущем, при внедрении иммунотерапевтических подходов в практику, важной проблемой станет и экономическая сторона лечения. Большинство методов клеточной терапии требуют проведения сложных и дорогостоящих манипуляций с клетками, что делает их труднодоступными для большинства пациентов. Вопрос о том, может ли иммунотера-

пия когда-нибудь вытеснить другие стандартные методы лечения онкологических заболеваний, пока остается открытым.

Заключение

Недавно войдя в клиническую практику и еще пребывая на стадии становления в качестве терапевтического подхода, клеточная иммунотерапия демонстрирует высокую эффективность при лечении различных видов опухолей. Совершенствование имеющихся и создание новых методов клеточной терапии позволит определить

оптимальные стратегии терапии для разных типов онкопатологий. Пока существует множество нерешенных проблем, в том числе связанных со способностью опухоли к самостоятельному перепрограммированию клеток иммунной системы и созданию микроокружения, благоприятствующего росту и инвазии. Решение этих проблем

потребуется не только разработки лучших методов получения клеточных популяций *ex vivo*, но и расширения наших знаний о механизмах взаимодействия опухолевых клеток с иммунной системой. Выполнение этих задач делает клеточную иммунотерапию наиболее эффективным и безопасным способом противораковой терапии.

Список литературы / References

1. Abken H., Hombach A., Heuser C., Reinhold U. A novel strategy in the elimination of disseminated melanoma cells: chimeric receptors endow T cells with tumor specificity. *Recent Results Cancer Res.*, 2001, Vol. 158, pp. 249-264.
2. Aggarwal S., Gurney A.L. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J. Leukoc. Biol.*, 2002, Vol. 71, no. 1, pp. 1-8.
3. Aggen D.H., Chervin A.S., Schmitt T.M., Engels B., Stone J.D., Richman S.A., Piepenbrink K.H., Baker B.M., Greenberg P.D., Schreiber H., Kranz D.M. Single-chain ValphaVbeta T-cell receptors function without mispairing with endogenous TCR chains. *Gene Ther.*, 2012, Vol. 19, no. 4, pp. 365-374.
4. Allavena P., Signorelli M., Chieppa M., Erba E., Bianchi G., Marchesi F., Olimpico C.O., Bonardi C., Garbi A., Lissoni A., de Braud F., Jimeno J., D'Incalci M. Anti-inflammatory properties of the novel antitumor agent yondelis (trabectedin): inhibition of macrophage differentiation and cytokine production. *Cancer Res.*, 2005, Vol. 65, no. 7, pp. 2964-2971.
5. Altenschmidt U., Klundt E., Groner B. Adoptive transfer of *in vitro*-targeted, activated T lymphocytes results in total tumor regression. *J. Immunol.*, 1997, Vol. 159, no. 11, pp. 5509-5515.
6. Avila-Arroyo S., Nunez G.S., Garcia-Fernandez L.F., Galmarini C.M. Synergistic effect of trabectedin and olaparib combination regimen in breast cancer cell lines. *J. Breast Cancer*, 2015, Vol. 18, no. 4, pp. 329-338.
7. Benson D.M., Jr., Bakan C.E., Zhang S., Collins S.M., Liang J., Srivastava S., Hofmeister C.C., Efebera Y., Andre P., Romagne F., Blery M., Bonnafous C., Zhang J., Clever D., Caligiuri M.A., Farag S.S. IPH2101, a novel anti-inhibitory KIR antibody, and lenalidomide combine to enhance the natural killer cell versus multiple myeloma effect. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 24, pp. 6387-6391.
8. Blom R.A., Amacker M., Moser C., van Dijk R.M., Bonetti R., Seydoux E., Hall S.R., von Garnier C., Blank F. Virosome-bound antigen enhances DC-dependent specific CD4⁺ T cell stimulation, inducing a Th1 and Treg profile *in vitro*. *Nanomedicine (London, England)*, 2017, Vol. 13, no. 5, pp. 1725-1737.
9. Bohnenkamp H.R., Coleman J., Burchell J.M., Taylor-Papadimitriou J., Noll T. Breast carcinoma cell lysate-pulsed dendritic cells cross-prime MUC1-specific CD8⁺ T cells identified by peptide-MHC-class-I tetramers. *Cell, Immunol.*, 2004, Vol. 231, no. 1-2, pp. 112-125.
10. Boiardi A., Silvani A., Ruffini P.A., Rivoltini L., Parmiani G., Broggi G., Salmaggi A. Loco-regional immunotherapy with recombinant interleukin-2 and adherent lymphokine-activated killer cells (A-LAK) in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Immunol Immunother.*, 1994, Vol. 39, no. 3, pp. 193-197.
11. Breckpot K., Dullaers M., Bonehill A., van Meirvenne S., Heirman C., de Greef C., van der Bruggen P., Thielemans K. Lentivirally transduced dendritic cells as a tool for cancer immunotherapy. *J. Gene Med.*, 2003, Vol. 5, no. 8, pp. 654-667.
12. Bridgeman J.S., Hawkins R.E., Bagley S., Blaylock M., Holland M., Gilham D.E. The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harboring the CD3zeta transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 12, pp. 6938-6949.
13. Brown C.E., Badie B., Barish M.E., Weng L., Ostberg J.R., Chang W.C., Naranjo A., Starr R., Wagner J., Wright C., Zhai Y., Bading J.R., Ressler J.A., Portnow J., D'Apuzzo M., Forman S.J., Jensen M.C. Bioactivity and safety of IL13Ralpha2-redirection chimeric antigen receptor CD8⁺ T cells in patients with recurrent glioblastoma. *Clin. Cancer Res.*, 2015, Vol. 21, no. 18, pp. 4062-4072.
14. Calogero A., Hospers G.A., Kruse K.M., Schrier P.I., Mulder N.H., Hooijberg E., de Leij L.F. Retargeting of a T cell line by anti MAGE-3/HLA-A2 alpha beta TCR gene transfer. *Anticancer Res.*, 2000, Vol. 20, no. 3A, pp. 1793-1799.
15. Carpenito C., Milone M.C., Hassan R., Simonet J.C., Lakhani M., Suhoski M.M., Varela-Rohena A., Haines K.M., Heitjan D.F., Albelda S.M., Carroll R.G., Riley J.L., Pastan I., June C.H. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 9, pp. 3360-3365.
16. Cassier P.A., Dufresne A., Blay J.Y., Fayette J. Trabectedin and its potential in the treatment of soft tissue sarcoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2008, Vol. 4, no. 1, pp. 109-116.
17. Casucci M., Nicolis di Robilant B., Falcone L., Camisa B., Norelli M., Genovese P., Gentner B., Gullotta F., Ponzoni M., Bernardi M., Marcatti M., Saudemont A., Bordignon C., Savoldo B., Ciceri F., Naldini L., Dotti G., Bonini C., Bondanza A. CD44v6-targeted T cells mediate potent antitumor effects against acute myeloid leukemia and multiple myeloma. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 20, pp. 3461-3472.

18. Cerwenka A., Lanier L.L. Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2001, Vol. 1, no. 1, pp. 41-49.
19. Chang G.C., Lan H.C., Juang S.H., Wu Y.C., Lee H.C., Hung Y.M., Yang H.Y., Whang-Peng J., Liu K.J. A pilot clinical trial of vaccination with dendritic cells pulsed with autologous tumor cells derived from malignant pleural effusion in patients with late-stage lung carcinoma. *Cancer*, 2005, Vol. 103, no. 4, pp. 763-771.
20. Chen K.H., Wada M., Pinz K.G., Liu H., Lin K.W., Jares A., Firor A.E., Shuai X., Salman H., Golightly M., Lan F., Senzel L., Leung E.L., Jiang X., Ma Y. Preclinical targeting of aggressive T-cell malignancies using anti-CD5 chimeric antigen receptor. *Leukemia*, 2017, Vol. 31, no. 10, pp. 2151-2160.
21. Chen X., Du Y., Hu Q., Huang Z. Tumor-derived CD4⁺CD25⁺regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4. *Pathology, Research and Practice*, 2017, Vol. 213, no. 3, pp. 245-249.
22. Chiba S., Baghdadi M., Akiba H., Yoshiyama H., Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Fujioka Y., Ohba Y., Gorman J.V., Colgan J.D., Hirashima M., Uede T., Takaoka A., Yagita H., Jinushi M. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 9, pp. 832-842.
23. Childs R.W., Carlsten M. Therapeutic approaches to enhance natural killer cell cytotoxicity against cancer: the force awakens. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2015, Vol. 14, no. 7, pp. 487-498.
24. Chmielewski M., Kopecky C., Hombach A.A., Abken H. IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively Muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression. *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, no. 17, pp. 5697-5706.
25. Cho D.Y., Yang W.K., Lee H.C., Hsu D.M., Lin H.L., Lin S.Z., Chen C.C., Harn H.J., Liu C.L., Lee W.Y., Ho L.H. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial. *World Neurosurg.*, 2012, Vol. 77, no. 5-6, pp. 736-744.
26. Chu J., Deng Y., Benson D.M., He S., Hughes T., Zhang J., Peng Y., Mao H., Yi L., Ghoshal K., He X., Devine S.M., Zhang X., Caligiuri M.A., Hofmeister C.C., Yu J. CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance *in vitro* and *in vivo* antitumor activity against human multiple myeloma. *Leukemia*, 2014, Vol. 28, no. 4, pp. 917-927.
27. Clark C.E., Hingorani S.R., Mick R., Combs C., Tuveson D.A., Vonderheide R.H. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion. *Cancer Res.*, 2007, Vol. 67, no. 19, pp. 9518-9527.
28. Clay T.M., Custer M.C., Sachs J., Hwu P., Rosenberg S.A., Nishimura M.I. Efficient transfer of a tumor antigen-reactive TCR to human peripheral blood lymphocytes confers anti-tumor reactivity. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163, no. 1, pp. 507-513.
29. Costello R.T., Sivori S., Marcenaro E., Lafage-Pochitaloff M., Mozziconacci M.J., Reviron D., Gastaut J.A., Pende D., Olive D., Moretta A. Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2002, Vol. 99, no. 10, pp. 3661-3667.
30. Cubillos-Ruiz J.R., Baird J.R., Tesone A.J., Rutkowski M.R., Scarlett U.K., CamPOSECO-JACOBS A.L., Anadon-Arnillas J., Harwood N.M., Korc M., Fiering S.N., Sempere L.F., Conejo-Garcia J.R. Reprogramming tumor-associated dendritic cells *in vivo* using miRNA mimetics triggers protective immunity against ovarian cancer. *Cancer Res.*, 2012, Vol. 72, no. 7, pp. 1683-1693.
31. Cubillos-Ruiz J.R., Silberman P.C., Rutkowski M.R., Chopra S., Perales-Puchalt A., Song M., Zhang S., Bettigole S.E., Gupta D., Holcomb K., Ellenson L.H., Caputo T., Lee A.H., Conejo-Garcia J.R., Glimcher L.H. ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis. *Cell*, 2015, Vol. 161, no. 7, pp. 1527-1538.
32. D'Incalci M., Badri N., Galmarini C.M., Allavena P. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br. J. Cancer*, 2014, Vol. 111, no. 4, pp. 646-650.
33. Dai H., Zhang W., Li X., Han Q., Guo Y., Zhang Y., Wang Y., Wang C., Shi F., Zhang Y., Chen M., Feng K., Wang Q., Zhu H., Fu X., Li S., Han W. Tolerance and efficacy of autologous or donor-derived T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors in adult B-ALL with extramedullary leukemia. *Oncoimmunology*, 2015, Vol. 4, no. 11, e1027469. doi: 10.1080/2162402X.2015.1027469.
34. Davila M.L., Riviere I., Wang X., Bartido S., Park J., Curran K., Chung S.S., Stefanski J., Borquez-Ojeda O., Olszewska M., Qu J., Wasielewska T., He Q., Fink M., Shinglot H., Youssif M., Satter M., Wang Y., Hosey J., Quintanilla H., Halton E., Bernal Y., Bouhassira D.C., Arcila M.E., Gonen M., Roboz G.J., Maslak P., Douer D., Frattini M.G., Giralto S., Sadelain M., Brentjens R. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Transl. Med.*, 2014, Vol. 6, no. 224, pp. 224ra225.
35. de Magalhães-Silverman M., Donnerberg A., Lembersky B., Elder E., Lister J., Rybka W., Whiteside T., Ball E. Posttransplant adoptive immunotherapy with activated natural killer cells in patients with metastatic breast cancer. *J. Immunother.*, 2000, Vol. 23, no. 1, pp. 154-160.
36. Dembic Z., Haas W., Weiss S., McCubrey J., Kiefer H., von Boehmer H., Steinmetz M. Transfer of specificity by murine alpha and beta T-cell receptor genes. *Nature*, 1986, Vol. 320, no. 6059, pp. 232-238.
37. Drent E., Groen R.W., Noort W.A., Themeli M., Lammerts van Bueren J.J., Parren P.W., Kuball J., Sebestyen Z., Yuan H., de Bruijn J., van de Donk N.W., Martens A.C., Lokhorst H.M., Mutis T. Pre-clinical evaluation of CD38 chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 2016, Vol. 101, no. 5, pp. 616-625.

38. Duong C.P., Westwood J.A., Berry L.J., Darcy P.K., Kershaw M.H. Enhancing the specificity of T-cell cultures for adoptive immunotherapy of cancer. *Immunotherapy*, 2011, Vol. 3, no. 1, pp. 33-48.
39. Eshhar Z., Waks T., Gross G., Schindler D.G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, Vol. 90, no. 2, pp. 720-724.
40. Esser R., Muller T., Stefes D., Kloess S., Seidel D., Gillies S.D., Aperlo-Iffland C., Huston J.S., Uherek C., Schonfeld K., Tonn T., Huebener N., Lode H.N., Koehl U., Wels W.S. NK cells engineered to express a GD2-specific antigen receptor display built-in ADCC-like activity against tumour cells of neuroectodermal origin. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2012, Vol. 16, no. 3, pp. 569-581.
41. Fairweather D., Cihakova D. Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2009, Vol. 33, no. 3-4, pp. 222-230.
42. Farag S.S., Caligiuri M.A. Cytokine modulation of the innate immune system in the treatment of leukemia and lymphoma. *Adv. Pharmacol.*, 2004, Vol. 51, pp. 295-318.
43. Fedorov V.D., Themeli M., Sadelain M. PD-1- and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) divert off-target immunotherapy responses. *Sci. Transl. Med.*, 2013, Vol. 5, no. 215, pp. 215ra172.
44. Gargett T., Brown M.P. The inducible caspase-9 suicide gene system as a "safety switch" to limit on-target, off-tumor toxicities of chimeric antigen receptor T cells. *Front. Pharmacol.*, 2014, Vol. 5, p. 235.
45. Gargett T., Yu W., Dotti G., Yvon E.S., Christo S.N., Hayball J.D., Lewis I.D., Brenner M.K., Brown M.P. GD2-specific CAR T Cells undergo potent activation and deletion following antigen encounter but can be protected from activation-induced cell death by PD-1 blockade. *Mol. Ther.*, 2016, Vol. 24, no. 6, pp. 1135-1149.
46. Geissmann F., Jung S., Littman D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*, 2003, Vol. 19, no. 1, pp. 71-82.
47. Geller M.A., Miller J.S. Use of allogeneic NK cells for cancer immunotherapy. *Immunotherapy*, 2011, Vol. 3, no. 12, pp. 1445-1459.
48. Gill S., Tasian S.K., Ruella M., Shestova O., Li Y., Porter D.L., Carroll M., Danet-Desnoyers G., Scholler J., Grupp S.A., June C.H., Kalos M. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood*, 2014, Vol. 123, no. 15, pp. 2343-2354.
49. Gocheva V., Wang H.W., Gadea B.B., Shree T., Hunter K.E., Garfall A.L., Berman T., Joyce J.A. IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion. *Genes and Development*, 2010, Vol. 24, no. 3, pp. 241-255.
50. Grada Z., Hegde M., Byrd T., Shaffer D.R., Ghazi A., Brawley V.S., Corder A., Schonfeld K., Koch J., Dotti G., Heslop H.E., Gottschalk S., Wels W.S., Baker M.L., Ahmed N. TanCAR: a novel bispecific chimeric antigen receptor for cancer immunotherapy. *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 2013, Vol. 2, e105. doi: 10.1038/mtna.2013.32.
51. Grage-Griebenow E., Flad H.D., Ernst M. Heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets. *J. Leukoc. Biol.*, 2001, Vol. 69, no. 1, pp. 11-20.
52. Griffiths L., Binley K., Iqbal S., Kan O., Maxwell P., Ratcliffe P., Lewis C., Harris A., Kingsman S., Naylor S. The macrophage – a novel system to deliver gene therapy to pathological hypoxia. *Gene Ther.*, 2000, Vol. 7, no. 3, pp. 255-262.
53. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 6, pp. 883-899.
54. Gross S., Erdmann M., Haendle I., Volland S., Berger T., Schultz E., Strasser E., Dankerl P., Janka R., Schliep S., Heinzerling L., Sotlar K., Coulie P., Schuler G., Schuler-Thurner B. Twelve-year survival and immune correlates in dendritic cell-vaccinated melanoma patients. *JCI Insight*, 2017, Vol. 2, no. 8, pii: 91438. doi: 10.1172/jci.insight.91438.
55. Guedan S., Chen X., Madar A., Carpenito C., McGettigan S.E., Frigault M.J., Lee J., Posey A.D., Jr., Scholler J., Scholler N., Bonneau R., June C.H. ICOS-based chimeric antigen receptors program bipolar TH17/TH1 cells. *Blood*, 2014, Vol. 124, no. 7, pp. 1070-1080.
56. Hammink R., Mandal S., Eggermont L.J., Nootboom M., Willems P.H., Tel J., Rowan A.E., Figdor C.G., Blank K.G. Controlling T-cell activation with synthetic dendritic cells using the multivalency effect. *ACS Omega*, 2017, Vol. 2, no. 3, pp. 937-945.
57. Hao N.B., Lu M.H., Fan Y.H., Cao Y.L., Zhang Z.R., Yang S.M. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, Vol. 2012, 948098. doi: 10.1155/2012/948098.
58. Harnack U., Johnen H., Pecher G. Natural killer cell line YT exerts cytotoxicity against CD86⁺ myeloma cells. *Anticancer Res.*, 2011, Vol. 31, no. 2, pp. 475-479.
59. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, no. 11, pp. 1123-1132.
60. Haso W., Lee D.W., Shah N.N., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Pastan I.H., Dimitrov D.S., Morgan R.A., FitzGerald D.J., Barrett D.M., Wayne A.S., Mackall C.L., Orentas R.J. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 7, pp. 1165-1174.
61. Hayakawa M., Hatano T., Ogawa Y., Gakiya M., Ogura H., Osawa A. Treatment of advanced renal cell carcinoma using regional arterial administration of lymphokine-activated killer cells in combination with low doses of rIL-2. *Urol Int.*, 1994, Vol. 53, no. 3, pp. 117-124.

62. Hegde M., Mukherjee M., Grada Z., Pignata A., Landi D., Navai S.A., Wakefield A., Fousek K., Bielamowicz K., Chow K.K., Brawley V.S., Byrd T.T., Krebs S., Gottschalk S., Wels W.S., Baker M.L., Dotti G., Mamonkin M., Brenner M.K., Orange J.S., Ahmed N. Tandem CAR T cells targeting HER2 and IL13Ralpha2 mitigate tumor antigen escape. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 8, pp. 3036-3052.
63. Hirschowitz E.A., Foody T., Kryscio R., Dickson L., Sturgill J., Yannelli J. Autologous dendritic cell vaccines for non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2004, Vol. 22, no. 14, pp. 2808-2815.
64. Holtl L., Rieser C., Papesh C., Ramoner R., Herold M., Klocker H., Radmayr C., Stenzl A., Bartsch G., Thurnher M. Cellular and humoral immune responses in patients with metastatic renal cell carcinoma after vaccination with antigen pulsed dendritic cells. *J. Urol.*, 1999, Vol. 161, no. 3, pp. 777-782.
65. Hombach A., Hombach A.A., Abken H. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T cells: modification of the IgG1 Fc 'spacer' domain in the extracellular moiety of chimeric antigen receptors avoids 'off-target' activation and unintended initiation of an innate immune response. *Gene Ther.*, 2010, Vol. 17, no. 10, pp. 1206-1213.
66. Hombach A.A., Heiders J., Foppe M., Chmielewski M., Abken H. OX40 costimulation by a chimeric antigen receptor abrogates CD28 and IL-2 induced IL-10 secretion by redirected CD4(+) T cells. *Oncoimmunology*, 2012, Vol. 1, no. 4, pp. 458-466.
67. Hombach A.A., Abken H. Of chimeric antigen receptors and antibodies: OX40 and 41BB costimulation sharpen up T cell-based immunotherapy of cancer. *Immunotherapy*, 2013, Vol. 5, no. 7, pp. 677-681.
68. Hombach A.A., Gorgens A., Chmielewski M., Murke F., Kimpel J., Giebel B., Abken H. Superior therapeutic index in lymphoma therapy: CD30(+) CD34(+) hematopoietic stem cells resist a chimeric antigen receptor T-cell attack. *Mol. Ther.*, 2016, Vol. 24, no. 8, pp. 1423-1434.
69. Houot R., Kohrt H.E., Marabelle A., Levy R. Targeting immune effector cells to promote antibody-induced cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Trends Immunol.*, 2011, Vol. 32, no. 11, pp. 510-516.
70. Hsu F.J., Benike C., Fagnoni F., Liles T.M., Czerwinski D., Taidi B., Engleman E.G., Levy R. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.*, 1996, Vol. 2, no. 1, pp. 52-58.
71. Iliopoulou E.G., Kountourakis P., Karamouzis M.V., Doufexis D., Ardavanis A., Baxevas C.N., Rigatos G., Papamichail M., Perez S.A. A phase I trial of adoptive transfer of allogeneic natural killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2010, Vol. 59, no. 12, pp. 1781-1789.
72. Imai C., Mihara K., Andreansky M., Nicholson I.C., Pui C.H., Geiger T.L., Campana D. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2004, Vol. 18, no. 4, pp. 676-684.
73. Jensen M.C., Popplewell L., Cooper L.J., DiGiusto D., Kalos M., Ostberg J.R., Forman S.J. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010, Vol. 16, no. 9, pp. 1245-1256.
74. Jiang H., Zhang W., Shang P., Zhang H., Fu W., Ye F., Zeng T., Huang H., Zhang X., Sun W., Man-Yuen Sze D., Yi Q., Hou J. Transfection of chimeric anti-CD138 gene enhances natural killer cell activation and killing of multiple myeloma cells. *Mol. Oncol.*, 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 297-310.
75. Jiang W., Zhang J., Tian Z. Functional characterization of interleukin-15 gene transduction into the human natural killer cell line NKL. *Cytotherapy*, 2008, Vol. 10, no. 3, pp. 265-274.
76. Jing X.N., Qiu B., Wang J.F., Wu Y.G., Wu J.B., Chen D.D. *In vitro* anti-tumor effect of human dendritic cells vaccine induced by astragalus polysaccharin: an experimental study. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2014, Vol. 34, no. 9, pp. 1103-1107.
77. Jochems C., Hodge J.W., Fantini M., Fujii R., Morillon Y.M., 2nd, Greiner J.W., Padget M.R., Tritsch S.R., Tsang K.Y., Campbell K.S., Klingemann H., Boissel L., Rabizadeh S., Soon-Shiong P., Schlom J. An NK cell line (haNK) expressing high levels of granzyme and engineered to express the high affinity CD16 allele. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 52, pp. 86359-86373.
78. Johnson L.A., Scholler J., Ohkuri T., Kosaka A., Patel P.R., McGettigan S.E., Nace A.K., Dentchev T., Thekkat P., Loew A., Boesteanu A.C., Cogdill A.P., Chen T., Fraietta J.A., Kloss C.C., Posey A.D., Jr., Engels B., Singh R., Ezell T., Idamakanti N., Ramones M.H., Li N., Zhou L., Plesa G., Seykora J.T., Okada H., June C.H., Brogdon J.L., Maus M.V. Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma. *Sci. Transl. Med.*, 2015, Vol. 7, no. 275, pp. 275ra222.
79. Kagi D., Ledermann B., Burki K., Seiler P., Odermatt B., Olsen K.J., Podack E.R., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice. *Nature*, 1994, Vol. 369, no. 6475, pp. 31-37.
80. Kahlon K.S., Brown C., Cooper L.J., Raubitschek A., Forman S.J., Jensen M.C. Specific recognition and killing of glioblastoma multiforme by interleukin 13-zetakine redirected cytolytic T cells. *Cancer Res.*, 2004, Vol. 64, no. 24, pp. 9160-9166.
81. Kaplan J.M., Yu Q., Piraino S.T., Pennington S.E., Shankara S., Woodworth L.A., Roberts B.L. Induction of antitumor immunity with dendritic cells transduced with adenovirus vector-encoding endogenous tumor-associated antigens. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163, no. 2, pp. 699-707.

82. Katz S.C., Burga R.A., McCormack E., Wang L.J., Mooring W., Point G.R., Khare P.D., Thorn M., Ma Q., Stainken B.F., Assanah E.O., Davies R., Espat N.J., Junghans R.P. Phase I Hepatic immunotherapy for metastases study of intra-arterial chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy for CEA⁺ liver metastases. *Clin. Cancer Res.*, 2015, Vol. 21, no. 14, pp. 3149-3159.
83. Kenderian S.S., Ruella M., Shestova O., Klichinsky M., Aikawa V., Morrisette J.J., Scholler J., Song D., Porter D.L., Carroll M., June C.H., Gill S. CD33-specific chimeric antigen receptor T cells exhibit potent preclinical activity against human acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2015, Vol. 29, no. 8, pp. 1637-1647.
84. Kennedy R., Celis E. Multiple roles for CD4⁺ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunol. Rev.*, 2008, Vol. 222, pp. 129-144.
85. Kershaw M.H., Westwood J.A., Parker L.L., Wang G., Eshhar Z., Mavroukakis S.A., White D.E., Wunderlich J.R., Canevari S., Rogers-Freezer L., Chen C.C., Yang J.C., Rosenberg S.A., Hwu P. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2006, Vol. 12, no. 20, Pt 1, pp. 6106-6115.
86. Khan J.A., Yaqin S. Successful immunological treatment of gallbladder cancer in India--case report. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*, 2006, Vol. 7, no. 9, pp. 719-724.
87. Klingemann H., Boissel L., Toneguzzo F. Natural killer cells for immunotherapy – advantages of the NK-92 cell line over blood NK cells. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, p. 91.
88. Kloss C.C., Condomines M., Cartellieri M., Bachmann M., Sadelain M. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells. *Nat. Biotechnol.*, 2013, Vol. 31, no. 1, pp. 71-75.
89. Kobayashi E., Kishi H., Ozawa T., Hamana H., Nakagawa H., Jin A., Lin Z., Muraguchi A. A chimeric antigen receptor for TRAIL-receptor 1 induces apoptosis in various types of tumor cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, Vol. 453, no. 4, pp. 798-803.
90. Kobayashi H., Dubois S., Sato N., Sabzevari H., Sakai Y., Waldmann T.A., Tagaya Y. Role of trans-cellular IL-15 presentation in the activation of NK cell-mediated killing, which leads to enhanced tumor immunosurveillance. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 2, pp. 721-727.
91. Kobayashi M., Chiba A., Izawa H., Yanagida E., Okamoto M., Shimodaira S., Yonemitsu Y., Shibamoto Y., Suzuki N., Nagaya M., DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). The feasibility and clinical effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for recurrent ovarian cancer. *J. Ovarian Res.*, 2014, Vol. 7, p. 48.
92. Kogler G., Enczmann J., Rocha V., Gluckman E., Wernet P. High-resolution HLA typing by sequencing for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ in 122 unrelated cord blood/patient pair transplants hardly improves long-term clinical outcome. *Bone Marrow Transplant*, 2005, Vol. 36, no. 12, pp. 1033-1041.
93. Koido S., Homma S., Okamoto M., Takakura K., Mori M., Yoshizaki S., Tsukinaga S., Odahara S., Koyama S., Imazu H., Uchiyama K., Kajihara M., Arakawa H., Misawa T., Toyama Y., Yanagisawa S., Ikegami M., Kan S., Hayashi K., Komita H., Kamata Y., Ito M., Ishidao T., Yusa S., Shimodaira S., Gong J., Sugiyama H., Ohkusa T., Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2014, Vol. 20, no. 16, pp. 4228-4239.
94. Koneru M., O'Ceirbhail R., Pendharkar S., Spriggs D.R., Brentjens R.J. A phase I clinical trial of adoptive T cell therapy using IL-12 secreting MUC-16(ecto) directed chimeric antigen receptors for recurrent ovarian cancer. *J. Transl. Med.*, 2015, Vol. 13, p. 102.
95. Kryczek I., Banerjee M., Cheng P., Vatan L., Szeliga W., Wei S., Huang E., Finlayson E., Simeone D., Welling T.H., Chang A., Coukos G., Liu R., Zou W. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 6, pp. 1141-1149.
96. Lamers C.H., Sleijfer S., Vulto A.G., Kruit W.H., Kliffen M., Debets R., Gratama J.W., Stoter G., Oosterwijk E. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience. *J. Clin. Oncol.*, 2006, Vol. 24, no. 13, e20-2.
97. Lamers C.H., Sleijfer S., van Steenbergen S., van Elzakker P., van Krimpen B., Groot C., Vulto A., den Bakker M., Oosterwijk E., Debets R., Gratama J.W. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol. Ther.*, 2013, Vol. 21, no. 4, pp. 904-912.
98. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M., Mattson J., Basham B., Sedgwick J.D., McClanahan T., Kastelein R.A., Cua D.J. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, no. 2, pp. 233-240.
99. Lee H.W., Choi H.J., Ha S.J., Lee K.T., Kwon Y.G. Recruitment of monocytes/macrophages in different tumor microenvironments. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, Vol. 1835, no. 2, pp. 170-179.
100. Li J., Aipire A., Li J., Zhu H., Wang Y., Guo W., Li X., Yang J., Liu C. lambda-Carrageenan improves the antitumor effect of dendritic cell-based vaccine. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 18, pp. 29996-30007.
101. Li M., Wang B., Wu Z., Zhang J., Shi X., Cheng W., Han S. A novel recombinant protein of ephrinA1-PE38/GM-CSF activate dendritic cells vaccine in rats with glioma. *Tumour Biol.*, 2015, Vol. 36, no. 7, pp. 5497-5503.
102. Lim O., Jung M.Y., Hwang Y.K., Shin E.C. Present and future of allogeneic natural killer cell therapy. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, p. 286.

103. Lim T.S., Chew V., Sieow J.L., Goh S., Yeong J.P., Soon A.L., Ricciardi-Castagnoli P. PD-1 expression on dendritic cells suppresses CD8⁺ T cell function and antitumor immunity. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 3, e1085146.
104. Ljunggren H.G., Karre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol. Today*, 1990, Vol. 11, no. 7, pp. 237-244.
105. Ljunggren H.G., Malmberg K.J. Prospects for the use of NK cells in immunotherapy of human cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 5, pp. 329-339.
106. Lo A.S., Ma Q., Liu D.L., Junghans R.P. Anti-GD3 chimeric sFv-CD28/T-cell receptor zeta designer T cells for treatment of metastatic melanoma and other neuroectodermal tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2010, Vol. 16, no. 10, pp. 2769-2780.
107. Long A.H., Haso W.M., Shern J.F., Wanhainen K.M., Murgai M., Ingaramo M., Smith J.P., Walker A.J., Kohler M.E., Venkateshwara V.R., Kaplan R.N., Patterson G.H., Fry T.J., Orentas R.J., Mackall C.L. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 6, pp. 581-590.
108. Loo J.C., McGilveray I.J., Jordan N., Moffat J., Brien R. Dose-dependent pharmacokinetics of prednisone and prednisolone in man. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1978, Vol. 30, no. 11, p. 736.
109. Lopez-Guerrero J.A., Romero I., Poveda A. Trabectedin therapy as an emerging treatment strategy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Chin. J. Cancer*, 2015, Vol. 34, no. 1, pp. 41-49.
110. Louis C.U., Savoldo B., Dotti G., Pule M., Yvon E., Myers G.D., Rossig C., Russell H.V., Diouf O., Liu E., Liu H., Wu M.F., Gee A.P., Mei Z., Rooney C.M., Heslop H.E., Brenner M.K. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 23, pp. 6050-6056.
111. Maier T., Tun-Kyi A., Tassis A., Jungius K.P., Burg G., Dummer R., Nestle F.O. Vaccination of patients with cutaneous T-cell lymphoma using intranodal injection of autologous tumor-lysate-pulsed dendritic cells. *Blood*, 2003, Vol. 102, no. 7, pp. 2338-2344.
112. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.*, 2002, Vol. 23, no. 11, pp. 549-555.
113. Marcus A., Waks T., Eshhar Z. Redirected tumor-specific allogeneic T cells for universal treatment of cancer. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 4, pp. 975-983.
114. Marks M.H., Rosen P.S. Adult orthodontics: periodontic and cosmetic enhancements. *Compendium (Yardley, PA)*, 1991, Vol. 12, no. 8, pp. 584, 586, 588 *passim*.
115. Martin-Orozco N., Muranski P., Chung Y., Yang X.O., Yamazaki T., Lu S., Hwu P., Restifo N.P., Overwijk W.W., Dong C. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity*, 2009, Vol. 31, no. 5, pp. 787-798.
116. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, pp. 451-483.
117. 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.
118. McHugh R.S., Shevach E.M. The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, Vol. 110, no. 5, pp. 693-702.
119. Michie C.A., McLean A., Alcock C., Beverley P.C. Lifespan of human lymphocyte subsets defined by CD45 isoforms. *Nature*, 1992, Vol. 360, no. 6401, pp. 264-265.
120. Miller J.S. The biology of natural killer cells in cancer, infection, and pregnancy. *Exp. Hematol.*, 2001, Vol. 29, no. 10, pp. 1157-1168.
121. Miller J.S., Soignier Y., Panoskaltsis-Mortari A., McNearney S.A., Yun G.H., Fautsch S.K., McKenna D., Le C., Defor T.E., Burns L.J., Orchard P.J., Blazar B.R., Wagner J.E., Slungaard A., Weisdorf D.J., Okazaki I.J., McGlave P.B. Successful adoptive transfer and *in vivo* expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 8, pp. 3051-3057.
122. Milone M.C., Fish J.D., Carpenito C., Carroll R.G., Binder G.K., Teachey D., Samanta M., Lakhil M., Gloss B., Danet-Desnoyers G., Campana D., Riley J.L., Grupp S.A., June C.H. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy *in vivo*. *Mol. Ther.*, 2009, Vol. 17, no. 8, pp. 1453-1464.
123. Moretta A., Vitale M., Bottino C., Orengo A.M., Morelli L., Augugliaro R., Barbaresi M., Ciccone E., Moretta L. P58 molecules as putative receptors for major histocompatibility complex (MHC) class I molecules in human natural killer (NK) cells. Anti-p58 antibodies reconstitute lysis of MHC class I-protected cells in NK clones displaying different specificities. *J. Exp. Med.*, 1993, Vol. 178, no. 2, pp. 597-604.
124. Morse M.A., Niedzwiecki D., Marshall J.L., Garrett C., Chang D.Z., Aklilu M., Crocenzi T.S., Cole D.J., Dessureault S., Hobeika A.C., Osada T., Onaitis M., Clary B.M., Hsu D., Devi G.R., Bulusu A., Annecharico R.P., Chadaram V., Clay T.M., Lyerly H.K. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified

with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. *Ann. Surg.*, 2013, Vol. 258, no. 6, pp. 879-886.

125. Muranski P., Boni A., Antony P.A., Cassard L., Irvine K.R., Kaiser A., Paulos C.M., Palmer D.C., Touloukian C.E., Ptak K., Gattinoni L., Wrzesinski C., Hinrichs C.S., Kerstann K.W., Feigenbaum L., Chan C.C., Restifo N.P. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood*, 2008, Vol. 112, no. 2, pp. 362-373.

126. Murphy G., Tjoa B., Ragde H., Kenny G., Boynton A. Phase I clinical trial: T-cell therapy for prostate cancer using autologous dendritic cells pulsed with HLA-A0201-specific peptides from prostate-specific membrane antigen. *Prostate*, 1996, Vol. 29, no. 6, pp. 371-380.

127. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 11, pp. 723-737.

128. Nestle F.O., Aljagic S., Gilliet M., Sun Y., Grabbe S., Dummer R., Burg G., Schadendorf D. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.*, 1998, Vol. 4, no. 3, pp. 328-332.

129. Oelsner S., Friede M.E., Zhang C., Wagner J., Badura S., Bader P., Ullrich E., Ottmann O.G., Klingemann H., Tonn T., Wels W.S. Continuously expanding CAR NK-92 cells display selective cytotoxicity against B-cell leukemia and lymphoma. *Cytotherapy*, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 235-249.

130. Palmer D.H., Midgley R.S., Mirza N., Torr E.E., Ahmed F., Steele J.C., Steven N.M., Kerr D.J., Young L.S., Adams D.H. A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2009, Vol. 49, no. 1, pp. 124-132.

131. Pegram H.J., Lee J.C., Hayman E.G., Imperato G.H., Tedder T.F., Sadelain M., Brentjens R.J. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 18, pp. 4133-4141.

132. Pienta K.J., Machiels J.P., Schrijvers D., Alekseev B., Shkolnik M., Crabb S.J., Li S., Seetharam S., Puchalski T.A., Takimoto C., Elsayed Y., Dawkins F., de Bono J.S. Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Invest. New Drugs*, 2013, Vol. 31, no. 3, pp. 760-768.

133. Pluta K., Luce M.J., Bao L., Agha-Mohammadi S., Reiser J. Tight control of transgene expression by lentivirus vectors containing second-generation tetracycline-responsive promoters. *J. Gene Med.*, 2005, Vol. 7, no. 6, pp. 803-817.

134. Pollard J.W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, Vol. 4, no. 1, pp. 71-78.

135. Posey A.D., Jr., Schwab R.D., Boesteanu A.C., Steentoft C., Mandel U., Engels B., Stone J.D., Madsen T.D., Schreiber K., Haines K.M., Cogdill A.P., Chen T.J., Song D., Scholler J., Kranz D.M., Feldman M.D., Young R., Keith B., Schreiber H., Clausen H., Johnson L.A., June C.H. Engineered CAR T cells targeting the cancer-associated Tn-glycoform of the membrane Mucin MUC1 control adenocarcinoma. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 6, pp. 1444-1454.

136. Pule M., Finney H., Lawson A. Artificial T-cell receptors. *Cytotherapy*, 2003, Vol. 5, no. 3, pp. 211-226.

137. Pule M.A., Straathof K.C., Dotti G., Heslop H.E., Rooney C.M., Brenner M.K. A chimeric T cell antigen receptor that augments cytokine release and supports clonal expansion of primary human T cells. *Mol. Ther.*, 2005, Vol. 12, no. 5, pp. 933-941.

138. Pule M.A., Savoldo B., Myers G.D., Rossig C., Russell H.V., Dotti G., Huls M.H., Liu E., Gee A.P., Mei Z., Yvon E., Weiss H.L., Liu H., Rooney C.M., Heslop H.E., Brenner M.K. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat. Med.*, 2008, Vol. 14, no. 11, pp. 1264-1270.

139. Qian B.Z., Li J., Zhang H., Kitamura T., Zhang J., Campion L.R., Kaiser E.A., Snyder L.A., Pollard J.W. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*, 2011, Vol. 475, no. 7355, pp. 222-225.

140. Qu H.Q., Zhou X.S., Zhou X.L., Wang J. Effect of DC-CIK cell on the proliferation, apoptosis and differentiation of leukemia cells. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2014, Vol. 7, no. 8, pp. 659-662.

141. Ren J., Zhang X., Liu X., Fang C., Jiang S., June C.H., Zhao Y. A versatile system for rapid multiplex genome-edited CAR T cell generation. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 10, pp. 17002-17011.

142. Romanski A., Uherek C., Bug G., Seifried E., Klingemann H., Wels W.S., Ottmann O.G., Tonn T. CD19-CAR engineered NK-92 cells are sufficient to overcome NK cell resistance in B-cell malignancies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, Vol. 20, no. 7, pp. 1287-1294.

143. Rosenblatt J., Wu Z., Vasir B., Zarwan C., Stone R., Mills H., Friedman T., Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Ghebremichael M., Stevenson K., Neuberg D., Levine J.D., Joyce R., Tzachanis D., Boussiotis V., Kufe D., Avigan D. Generation of tumor-specific T lymphocytes using dendritic cell/tumor fusions and anti-CD3/CD28. *J. Immunother.*, 2010, Vol. 33, no. 2, pp. 155-166.

144. Rosenblatt J., Vasir B., Uhl L., Blotta S., Macnamara C., Somaiya P., Wu Z., Joyce R., Levine J.D., Dombagoda D., Yuan Y.E., Francoeur K., Fitzgerald D., Richardson P., Weller E., Anderson K., Kufe D., Munshi N., Avigan D. Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2011, Vol. 117, no. 2, pp. 393-402.

145. Rossig C., Bollard C.M., Nuchtern J.G., Merchant D.A., Brenner M.K. Targeting of G(D2)-positive tumor cells by human T lymphocytes engineered to express chimeric T-cell receptor genes. *Int. J. Cancer*, 2001, Vol. 94, no. 2, pp. 228-236.
146. Roybal K.T., Rupp L.J., Morsut L., Walker W.J., McNally K.A., Park J.S., Lim W.A. Precision tumor recognition by T cells with combinatorial antigen-sensing circuits. *Cell*, 2016, Vol. 164, no. 4, pp. 770-779.
147. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E., Perruccio K., Shlomchik W.D., Tosti A., Posati S., Rogaia D., Frassoni F., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*, 2002, Vol. 295, no. 5562, pp. 2097-2100.
148. Ruggeri L., Mancusi A., Perruccio K., Burchielli E., Martelli M.F., Velardi A. Natural killer cell alloreactivity for leukemia therapy. *J. Immunother.*, 2005, Vol. 28, no. 3, pp. 175-182.
149. Sadelain M., Brentjens R., Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.*, 2013, Vol. 3, no. 4, pp. 388-398.
150. Sahn C., Schonfeld K., Wels W.S. Expression of IL-15 in NK cells results in rapid enrichment and selective cytotoxicity of gene-modified effectors that carry a tumor-specific antigen receptor. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, Vol. 61, no. 9, pp. 1451-1461.
151. Sakemura R., Terakura S., Watanabe K., Julamanee J., Takagi E., Miyao K., Koyama D., Goto T., Hanajiri R., Nishida T., Murata M., Kiyoi H. A Tet-On inducible system for controlling CD19-chimeric antigen receptor expression upon drug administration. *Cancer Immunol. Res.*, 2016, Vol. 4, no. 8, pp. 658-668.
152. Samara P., Skopeliti M., Tsiatas M.L., Georgaki S., Gouloumis C., Voelter W., Dimopoulos A.M., Bamias A., Tsitsilonis O.E. A cytokine cocktail augments the efficacy of adoptive NK-92 cell therapy against mouse xenografts of human cancer. *Anticancer Res.*, 2016, Vol. 36, no. 7, pp. 3373-3382.
153. Schirrmann T., Pecher G. Specific targeting of CD33(+) leukemia cells by a natural killer cell line modified with a chimeric receptor. *Leuk. Res.*, 2005, Vol. 29, no. 3, pp. 301-306.
154. Sheikh N.A., Petrylak D., Kantoff P.W., Dela Rosa C., Stewart F.P., Kuan L.Y., Whitmore J.B., Trager J.B., Poehlein C.H., Frohlich M.W., Urdal D.L. Sipuleucel-T immune parameters correlate with survival: an analysis of the randomized phase 3 clinical trials in men with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2013, Vol. 62, no. 1, pp. 137-147.
155. Smyth M.J., Cretney E., Kershaw M.H., Hayakawa Y. Cytokines in cancer immunity and immunotherapy. *Immunol. Rev.*, 2004, Vol. 202, pp. 275-293.
156. Sola C., Andre P., Lemmers C., Fuseri N., Bonnafous C., Blery M., Wagtmann N.R., Romagne F., Vivier E., Ugolini S. Genetic and antibody-mediated reprogramming of natural killer cell missing-self recognition *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 31, pp. 12879-12884.
157. Song D.G., Ye Q., Carpenito C., Poussin M., Wang L.P., Ji C., Figini M., June C.H., Coukos G., Powell D.J. Jr. *In vivo* persistence, tumor localization, and antitumor activity of CAR-engineered T cells is enhanced by costimulatory signaling through CD137 (4-1BB). *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, no. 13, pp. 4617-4627.
158. Song D.G., Ye Q., Poussin M., Harms G.M., Figini M., Powell D.J., Jr. CD27 costimulation augments the survival and antitumor activity of redirected human T cells *in vivo*. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 3, pp. 696-706.
159. Stephan M.T., Ponomarev V., Brentjens R.J., Chang A.H., Dobrenkov K.V., Heller G., Sadelain M. T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transcostimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 12, pp. 1440-1449.
160. Street S.E., Cretney E., Smyth M.J. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood*, 2001, Vol. 97, no. 1, pp. 192-197.
161. Sun J.B., Eriksson K., Li B.L., Lindblad M., Azem J., Holmgren J. Vaccination with dendritic cells pulsed *in vitro* with tumor antigen conjugated to cholera toxin efficiently induces specific tumoricidal CD8⁺ cytotoxic lymphocytes dependent on cyclic AMP activation of dendritic cells. *Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 112, no. 1, pp. 35-44.
162. Sutlu T., Alici E. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects. *J. Intern. Med.*, 2009, Vol. 266, no. 2, pp. 154-181.
163. Svane I.M., Pedersen A.E., Johansen J.S., Johnsen H.E., Nielsen D., Kamby C., Ottesen S., Balslev E., Gaarsdal E., Nikolajsen K., Claesson M.H. Vaccination with p53 peptide-pulsed dendritic cells is associated with disease stabilization in patients with p53 expressing advanced breast cancer; monitoring of serum YKL-40 and IL-6 as response biomarkers. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2007, Vol. 56, no. 9, pp. 1485-1499.
164. Tada F., Abe M., Hirooka M., Ikeda Y., Hiasa Y., Lee Y., Jung N.C., Lee W.B., Lee H.S., Bae Y.S., Onji M. Phase I/II study of immunotherapy using tumor antigen-pulsed dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.*, 2012, Vol. 41, no. 5, pp. 1601-1609.
165. Takayama T., Sekine T., Makuuchi M., Yamasaki S., Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., Sakamoto M., Hirohashi S., Ohashi Y., Kakizoe T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet*, 2000, Vol. 356, no. 9232, pp. 802-807.
166. Takeda K., Hayakawa Y., Smyth M.J., Kayagaki N., Yamaguchi N., Kakuta S., Iwakura Y., Yagita H., Okumura K. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nat. Med.*, 2001, Vol. 7, no. 1, pp. 94-100.
167. Tam Y.K., Maki G., Miyagawa B., Hennemann B., Tonn T., Klingemann H.G. Characterization of genetically altered, interleukin 2-independent natural killer cell lines suitable for adoptive cellular immunotherapy. *Hum. Gene Ther.*, 1999, Vol. 10, no. 8, pp. 1359-1373.

168. Tammana S., Huang X., Wong M., Milone M.C., Ma L., Lefvine B.L., June C.H., Wagner J.E., Blazar B.R., Zhou X. 4-1BB and CD28 signaling plays a synergistic role in redirecting umbilical cord blood T cells against B-cell malignancies. *Hum. Gene Ther.*, 2010, Vol. 21, no. 1, pp. 75-86.
169. Tesone A.J., Rutkowski M.R., Brencicova E., Svoronos N., Perales-Puchalt A., Stephen T.L., Allegranza M.J., Payne K.K., Nguyen J.M., Wickramasinghe J., Tchou J., Borowsky M.E., Rabinovich G.A., Kossenkov A.V., Conejo-Garcia J.R. Satb1 overexpression drives tumor-promoting activities in cancer-associated dendritic cells. *Cell Rep.*, 2016, Vol. 14, no. 7, pp. 1774-1786.
170. Till B.G., Jensen M.C., Wang J., Chen E.Y., Wood B.L., Greisman H.A., Qian X., James S.E., Raubitschek A., Forman S.J., Gopal A.K., Pagel J.M., Lindgren C.G., Greenberg P.D., Riddell S.R., Press O.W. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood*, 2008, Vol. 112, no. 6, pp. 2261-2271.
171. Timmerman J.M., Czerwinski D.K., Davis T.A., Hsu F.J., Benike C., Hao Z.M., Taidi B., Rajapaksa R., Caspar C.B., Okada C.Y., van Beckhoven A., Liles T.M., Engleman E.G., Levy R. Idiotype-pulsed dendritic cell vaccination for B-cell lymphoma: clinical and immune responses in 35 patients. *Blood*, 2002, Vol. 99, no. 5, pp. 1517-1526.
172. Topfer K., Cartellieri M., Michen S., Wiedemuth R., Muller N., Lindemann D., Bachmann M., Fussel M., Schackert G., Temme A. DAP12-based activating chimeric antigen receptor for NK cell tumor immunotherapy. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 7, pp. 3201-3212.
173. Uphoff C.C., Denkmann S.A., Steube K.G., Drexler H.G. Detection of EBV, HBV, HCV, HIV-1, HTLV-I and -II, and SMRV in human and other primate cell lines. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010, Vol. 2010, e904767. doi: 10.1155/2010/904767.
174. Vago L., Perna S.K., Zanussi M., Mazzi B., Barlassina C., Stanghellini M.T., Perrelli N.F., Cosentino C., Torri F., Angius A., Forno B., Casucci M., Bernardi M., Peccatori J., Corti C., Bondanza A., Ferrari M., Rossini S., Roncarolo M.G., Bordignon C., Bonini C., Ciceri F., Fleischhauer K. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, Vol. 361, no. 5, pp. 478-488.
175. Valone F.H., Small E., MacKenzie M., Burch P., Lacy M., Peshwa M.V., Laus R. Dendritic cell-based treatment of cancer: closing in on a cellular therapy. *Cancer J.*, 2001, Vol. 7, Suppl 2, pp. S53-61.
176. Vanbervliet B., Bendriss-Vermare N., Massacrier C., Homey B., de Bouteiller O., Briere F., Trinchieri G., Caux C. The inducible CXCR3 ligands control plasmacytoid dendritic cell responsiveness to the constitutive chemokine stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)/CXCL12. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 5, pp. 823-830.
177. Vey N., Bourhis J.H., Boissel N., Bordessoule D., Prebet T., Charbonnier A., Etienne A., Andre P., Romagne F., Benson D., Dombret H., Olive D. A phase 1 trial of the anti-inhibitory KIR mAb IPH2101 for AML in complete remission. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 22, pp. 4317-4323.
178. Vlieger M.D., Megens P., van der Sluys J. Recording pulsations in echo-encephalography. *Medical and Biological Engineering*, 1974, Vol. 12, no. 4, pp. 503-509.
179. Waldhauer I., Steinle A. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene*, 2008, Vol. 27, no. 45, pp. 5932-5943.
180. Walker D.G., Laherty R., Tomlinson F.H., Chuah T., Schmidt C. Results of a phase I dendritic cell vaccine trial for malignant astrocytoma: potential interaction with adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Neurosci.*, 2008, Vol. 15, no. 2, pp. 114-121.
181. Wang L., Ma N., Okamoto S., Amaishi Y., Sato E., Seo N., Mineno J., Takesako K., Kato T., Shiku H. Efficient tumor regression by adoptively transferred CEA-specific CAR-T cells associated with symptoms of mild cytokine release syndrome. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 9, e1211218. doi: 10.1080/2162402X.2016.1211218.
182. Wang Q.S., Wang Y., Lv H.Y., Han Q.W., Fan H., Guo B., Wang L.L., Han W.D. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Mol. Ther.*, 2015, Vol. 23, no. 1, pp. 184-191.
183. Wang Y., Xu Z., Zhou F., Sun Y., Chen J., Li L., Jin H., Qian Q. The combination of dendritic cells-cytotoxic T lymphocytes/cytokine-induced killer (DC-CTL/CIK) therapy exerts immune and clinical responses in patients with malignant tumors. *Exp. Hematol. Oncol.*, 2015, Vol. 4, p. 32.
184. Wei S.M., Pan H.L., Wang L., Yin G.L., Zhong K., Zhou Y., Yang S.J., Xin Z.L. Combination therapy with dendritic cell-based vaccine and anti-CD69 antibody enhances antitumor efficacy in renal cell carcinoma-bearing mice. *Turk. J. Med. Sci.*, 2017, Vol. 47, no. 2, pp. 658-667.
185. Wei Y.C., Sticca R.P., Li J., Holmes L.M., Burgin K.E., Jakubchak S., Bouton-Verville H., Williamson J., Meyer K., Evans L., Martin J., Stephenson J.J., Trocha S., Smith S., Wagner T.E. Combined treatment of dendritoma vaccine and low-dose interleukin-2 in stage IV renal cell carcinoma patients induced clinical response: A pilot study. *Oncol. Rep.*, 2007, Vol. 18, no. 3, pp. 665-671.
186. Wilkie S., Picco G., Foster J., Davies D.M., Julien S., Cooper L., Arif S., Mather S.J., Taylor-Papadimitriou J., Burchell J.M., Maher J. Retargeting of human T cells to tumor-associated MUC1: the evolution of a chimeric antigen receptor. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 7, pp. 4901-4909.
187. Wilkie S., van Schalkwyk M.C., Hobbs S., Davies D.M., van der Stegen S.J., Pereira A.C., Burbridge S.E., Box C., Eccles S.A., Maher J. Dual targeting of ErbB2 and MUC1 in breast cancer using chimeric antigen receptors engineered to provide complementary signaling. *J. Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 32, no. 5, pp. 1059-1070.
188. Woo E.Y., Chu C.S., Goletz T.J., Schlienger K., Yeh H., Coukos G., Rubin S.C., Kaiser L.R., June C.H. Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res.*, 2001, Vol. 61, no. 12, pp. 4766-4772.

189. Wu C.Y., Roybal K.T., Puchner E.M., Onuffer J., Lim W.A. Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor. *Science*, 2015, Vol. 350, no. 6258, aab4077. doi: 10.1126/science.aab4077.

190. Yamanaka R., Homma J., Yajima N., Tsuchiya N., Sano M., Kobayashi T., Yoshida S., Abe T., Narita M., Takahashi M., Tanaka R. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, no. 11, pp. 4160-4167.

191. Yee C., Thompson J.A., Byrd D., Riddell S.R., Roche P., Celis E., Greenberg P.D. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8⁺ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: *in vivo* persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, no. 25, pp. 16168-16173.

192. Yu J.S., Wheeler C.J., Zeltzer P.M., Ying H., Finger D.N., Lee P.K., Yong W.H., Incardona F., Thompson R.C., Riedinger M.S., Zhang W., Prins R.M., Black K.L. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. *Cancer Res.*, 2001, Vol. 61, no. 3, pp. 842-847.

193. Yuan A., Hsiao Y.J., Chen H.Y., Chen H.W., Ho C.C., Chen Y.Y., Liu Y.C., Hong T.H., Yu S.L., Chen J.J., Yang P.C. Opposite effects of M1 and M2 macrophage subtypes on lung cancer progression. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 14273. doi: 10.1038/srep14273

194. Yvon E.S., Burga R., Powell A., Cruz C.R., Fernandes R., Barese C., Nguyen T., Abdel-Baki M.S., Bollard C.M. Cord blood natural killer cells expressing a dominant negative TGF-beta receptor: Implications for adoptive immunotherapy for glioblastoma. *Cytotherapy*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 408-418.

195. Zah E., Lin M.Y., Silva-Benedict A., Jensen M.C., Chen Y.Y. T cells expressing CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptors prevent antigen escape by malignant B cells. *Cancer Immunol. Res.*, 2016, Vol. 4, no. 6, pp. 498-508.

196. Zhang C., Burger M.C., Jennewein L., Genssler S., Schonfeld K., Zeiner P., Hattingen E., Harter P.N., Mittelbronn M., Tonn T., Steinbach J.P., Wels W.S. ErbB2/HER2-specific NK cells for targeted therapy of glioblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2016, Vol. 108, no. 5.

197. Zhang G., Liu R., Zhu X., Wang L., Ma J., Han H., Wang X., Zhang G., He W., Wang W., Liu C., Li S., Sun M., Gao B. Retargeting NK-92 for anti-melanoma activity by a TCR-like single-domain antibody. *Immunology and Cell Biology*, 2013, Vol. 91, no. 10, pp. 615-624.

198. Zhang Y., Choksi S., Chen K., Pobezinskaya Y., Linnoila I., Liu Z.G. ROS play a critical role in the differentiation of alternatively activated macrophages and the occurrence of tumor-associated macrophages. *Cell Res.*, 2013, Vol. 23, no. 7, pp. 898-914.

199. Zhou G., Levitsky H. Towards curative cancer immunotherapy: overcoming posttherapy tumor escape. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, Vol. 2012, 124187. doi: 10.1155/2012/124187.

200. Zitvogel L., Mayordomo J.I., Tjandrawan T., DeLeo A.B., Clarke M.R., Lotze M.T., Storkus W.J. Therapy of murine tumors with tumor peptide-pulsed dendritic cells: dependence on T cells, B7 costimulation, and T helper cell 1-associated cytokines. *J. Exp. Med.*, 1996, Vol. 183, no. 1, pp. 87-97.

Авторы:

Лежнин Ю.Н. — аспирант ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Христиченко А.Ю. — аспирант ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Ратникова Н.М. — аспирант ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Кравченко Ю.Е. — к.б.н., научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Чумаков С.П. — к.б.н., научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Authors:

Lezhnin Yu.N., Research Fellow, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Khrstichenko A.Yu., Research Fellow, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Ratnikova N.M., Research Fellow, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Kravchenko Yu.E., PhD (Biology), Research Associate, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Chumakov S.P., PhD (Biology), Research Associate, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Поступила 12.07.2017

Отправлена на доработку 22.09.2017

Принята к печати 23.10.2017

Received 12.07.2017

Revision received 22.09.2017

Accepted 23.10.2017