

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Биотехнология CAR-T и новые возможности лечения опухолевых заболеваний

В.Ю. Павлова¹, Е.С. Ливадный²

¹ ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Октябрьский пр-т, д. 22, корп. 2, Кемерово, Российская Федерация, 650066

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

РЕФЕРАТ

Злокачественные новообразования как причина смерти занимают 2-е место в мире после сердечно-сосудистых заболеваний. CAR T-терапия (chimeric antigen receptor of T-cells) — прогрессивный метод лечения злокачественных опухолей. Использование CAR T-лимфоцитов относится к адоптивной иммунотерапии. Технология CAR-T основана на «извлечении» клеток иммунной системы (T-лимфоцитов) из организма, их генетической модификации в целях приобретения ими противоопухолевых свойств с последующей реинфузией пациенту. Преимущество CAR T-терапии в сравнении с другими методами лечения заключается в том, что для распознавания клеток-мишеней T-лимфоциты не нуждаются в присутствии молекул главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (MHC-I). Собранные и проанализированные нами литературные данные свидетельствуют о появлении принципиально нового эффективного метода лечения онкогематологических заболеваний, включая острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз и неходжкинские лимфомы. На основании клинических исследований доказано преимущество CAR T-терапии в сравнении с другими методами лечения, применяющимися в данной области. Анализ литературы позволил сделать вывод об обоснованности рассмотрения CAR T-терапии как одной из перспективных возможностей воздействия на злокачественную опухоль.

Ключевые слова: адоптивная иммунотерапия, CAR T-лимфоциты, химерный антигенный рецептор.

Получено: 20 сентября 2020 г.

Принято в печать: 1 декабря 2020 г.

Для переписки: Вера Юрьевна Павлова, канд. мед. наук, Октябрьский пр-т, д. 22, корп. 2, Кемерово, Российская Федерация, 650066; тел.: +7(951)570-57-86; e-mail: vera.4447.kem@mail.ru

Для цитирования: Павлова В.Ю., Ливадный Е.С. Биотехнология CAR-T и новые возможности лечения опухолевых заболеваний. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):149–56.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-149-156

CAR-T Technology and New Opportunities for Tumor Treatment

VYu Pavlova¹, ES Livadnyi²

¹ SV Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, 22 bld. 2 Oktyabrskii pr-t, Kemerovo, Russian Federation, 650066

² Kemerovo State Medical University, 22a Voroshilova str., Kemerovo, Russian Federation, 650066

ABSTRACT

As a cause of death malignant neoplasms come in at the second place after cardiovascular disorders. CAR-T (chimeric antigen receptor of T-cells) therapy is an advanced malignant tumor treatment method. The use of CAR-T lymphocytes refers to adoptive immunotherapy. CAR-T technology is based on “extracting” immune cells (T-lymphocytes) and their genetic modification aimed at acquiring antitumor properties and followed by reinfusion. The advantage of CAR-T therapy in comparison to other treatment methods is that for target cell recognition T-lymphocytes are not dependent on major histocompatibility complex class 1 (MHC-I) molecules. The literature data we collected and analyzed show that this is a fundamentally new and effective treatment method of oncohematological diseases including acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, and non-Hodgkin’s lymphomas. Clinical trials proved the advantage of CAR-T therapy in comparison to other treatment methods applied in this field. The analysis of literature showed that CAR-T therapy can be reasonably regarded as one of the advanced opportunities for malignant tumor treatment.

Keywords: adoptive immunotherapy, CAR-T lymphocytes, chimeric antigen receptor.

Received: September 20, 2020

Accepted: December 1, 2020

For correspondence: Vera Yurevna Pavlova, MD, PhD, 22 bld. 2 Oktyabrskii pr-t, Kemerovo, Russian Federation, 650066; Tel.: +7(951)570-57-86; e-mail: vera.4447.kem@mail.ru

For citation: Pavlova VYu, Livadnyi ES. CAR-T Technology and New Opportunities for Tumor Treatment. Clinical oncohematology. 2021;14(1):149–56. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-149-156

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования — одна из самых частых причин смерти в мире. Они занимают 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. злокачественные новообразования послужили причиной смерти 9,6 млн человек. Злокачественная опухоль становится причиной практически каждой шестой смерти в мире.

Около 70 % летальных исходов от рака происходят в странах с низким и средним уровнями дохода. Отрицательный экономический эффект злокачественных новообразований значителен. Он прогрессивно возрастает, несмотря на все затраты, которые направляются в данную область медицины [1]. Общий годовой экономический ущерб, связанный с затратами здравоохранения на диагностику и лечение злокачественных новообразований, в 2010 г. оценивался примерно в 1,16 трлн долларов США [2]. По прогнозам ВОЗ, число случаев заболевания раком возрастет в ближайшие 20 лет на 70 % и к 2032 г. достигнет примерно 21,4 млн впервые выявленных больных [3].

В 2018 г. в Российской Федерации диагностировано 624 709 новых случаев злокачественных новообразований, в т. ч. 285 949 и 338 760 у пациентов мужского и женского пола соответственно. Прирост данного показателя по сравнению с 2017 г. составил 1,2 %. По предоставленным отчетам, в 2017 г. в территориальных онкологических учреждениях России на учете состояло 3 630 567 пациентов, а к концу 2018 г. — 3 762 218. Совокупный показатель распространенности составил 2562 случая на 100 000 населения [4]. Для сравнения: совокупный показатель распространенности гипертонической болезни сердца составил 701 случай на 100 000 населения, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — 79 на 100 000 населения [5].

Диагноз злокачественного новообразования был подтвержден морфологически в 93 % случаев. Наиболее низкий удельный вес морфологической верификации диагноза наблюдается при опухолях поджелудочной железы (65,8 %), печени (68,9 %), трахеи, бронхов и легкого (79,9 %), почек (85,5 %), костей и суставных хрящей (90,7 %) [4].

В настоящее время существует несколько направлений лечения опухолевых заболеваний в онкологии. Они включают хорошо известные методы:

- хирургический;
- радиологический;
- лекарственный, в т. ч. гормональные методы воздействия на опухоль.

В последние десятилетия интенсивно развиваются методы иммунотерапии злокачественных опухолей с использованием моноклональных антител и других препаратов, модифицирующих возможности биологического ответа, а также противоопухолевых вакцин. К особой категории относятся дифференцирующие препараты, такие как ретиноиды. В настоящее время в терапии злокачественных новообразований все более развивается новое направление так называемых таргетных препаратов, которые разра-

батываются с учетом самых последних достижений молекулярной биологии [6].

Несмотря на продолжающееся развитие традиционных видов лечения злокачественных опухолей — хирургического, радиологического и химиотерапии (классических противоопухолевых препаратов цитотоксического действия), эффективность изолированного применения каждого из перечисленных методов имеет принципиальные ограничения, обусловленные прежде всего такими фундаментальными свойствами опухоли, как инвазия и метастазирование. В наибольшей степени это сказывается при лечении на поздних стадиях развития опухоли. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка новых методов противоопухолевого воздействия на основе современных достижений иммунологии, молекулярной биологии и генетики.

В основу любого метода терапии в онкологии, за исключением хирургического и, отчасти, радиологического, положен принцип воздействия на опухоль, учитывающий отличия опухолевых клеток от нормальных. Тем самым предполагается минимизировать негативное влияние противоопухолевого лечения на нормальные ткани организма с максимально эффективным повреждением только ткани опухоли. В идеале метод лечения будет оказывать точечное (адресное) воздействие только на клетки опухоли (таргетная терапия, предполагающая применение молекулярно-нацеленных противоопухолевых препаратов). Одним из интенсивно развивающихся направлений считается иммунотерапия с ее разделом под названием «адоптивная иммунотерапия», разработанная на основе использования химерных Т-клеточных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR), направленных против опухолевых антигенов [7, 8].

Организм человека постоянно подвергается воздействию эндогенных и экзогенных канцерогенных факторов, в результате чего в различных тканях образуется множество хромосомных онкогенных мутаций. В норме клетки, несущие эти мутации, разрушаются иммунной системой, состоящей из нескольких линий защиты.

Задачей первой линии неспецифической противоопухолевой защиты, включающей печеночные ферменты (главным образом, цитохром P450), является инактивация канцерогенных факторов [9].

Вторая линия защиты подразумевает иммунный надзор за генетической стабильностью. Клетки организма человека несут на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС-I). МНС представляет собой «молекулярный паспорт» клетки и позволяет отличать собственные клетки организма от чужеродных. Механизм его действия заключается в представлении на поверхности клеточной мембраны фрагментов белков, случайным образом захваченных из клетки (рис. 1). Поскольку их антигенная структура определяется генетическим материалом, в большинстве клеток организма будут экспрессироваться сходные пептидные фрагменты [10].

Третьей линией противоопухолевой защиты является адаптивный иммунитет. Развитие специфического иммунного ответа связано с появлением

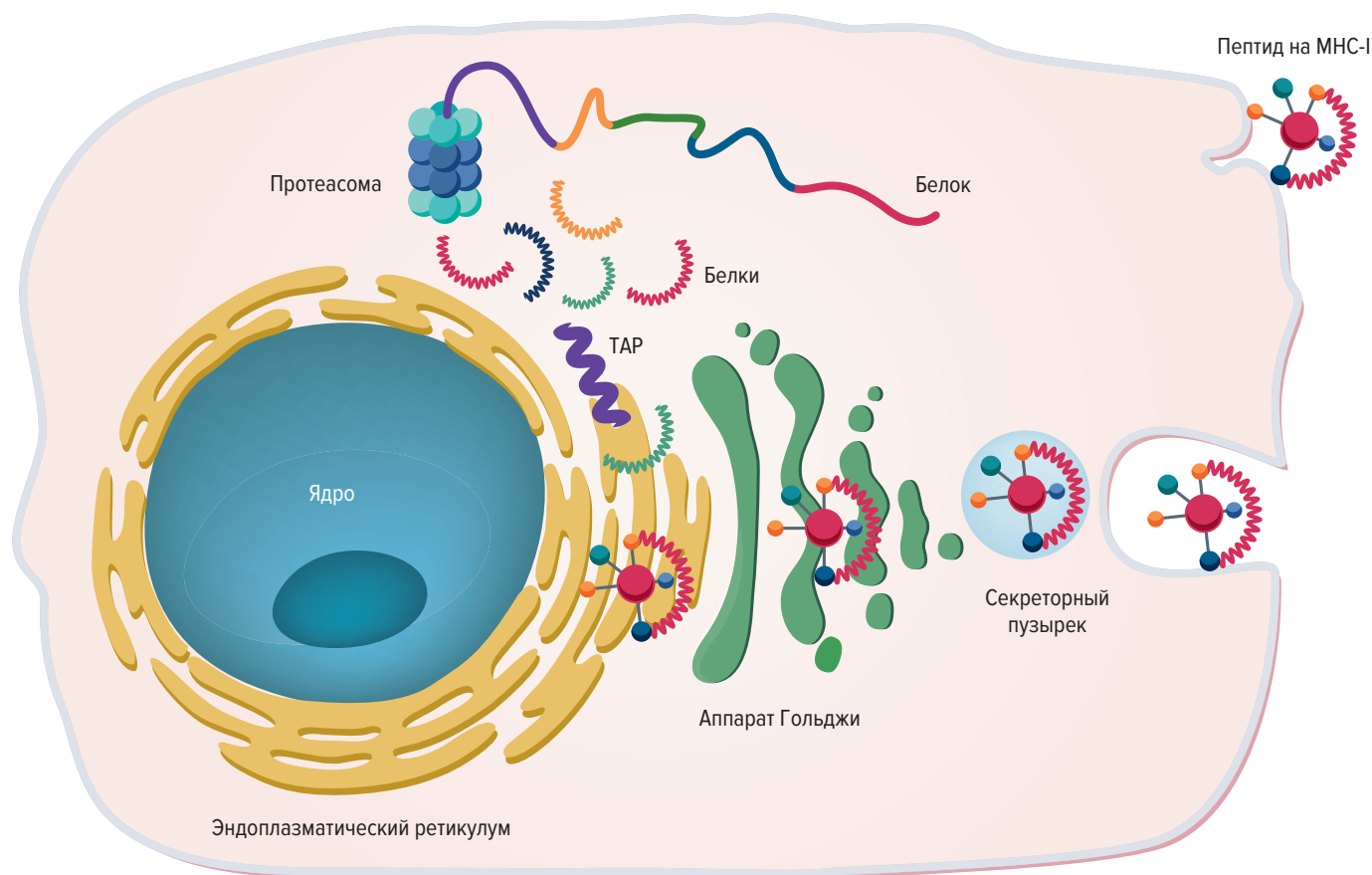


Рис. 1. Механизм работы главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС-I) (цит. по [10])

Fig. 1. Mechanisms of major histocompatibility complex class 1 (MHC-I) (quoted from [10])

на поверхности опухолевых клеток новых антигенов (АГ). Их можно разделить на две группы: специфические и опухоль-ассоциированные АГ.

Специфические АГ проявляются только в неопластических клетках и связаны с генетическими мутациями, в результате которых образуются измененные белки. Они, в свою очередь, делятся на уникальные и общие. Уникальные АГ являются высокоспецифичными и экспрессируются только при определенных типах злокачественных опухолей. Общие АГ выявляются в широком спектре новообразований. К общим относятся и вирусные опухолевые АГ, возникновение которых связано с инфицированием онкогенным вирусом.

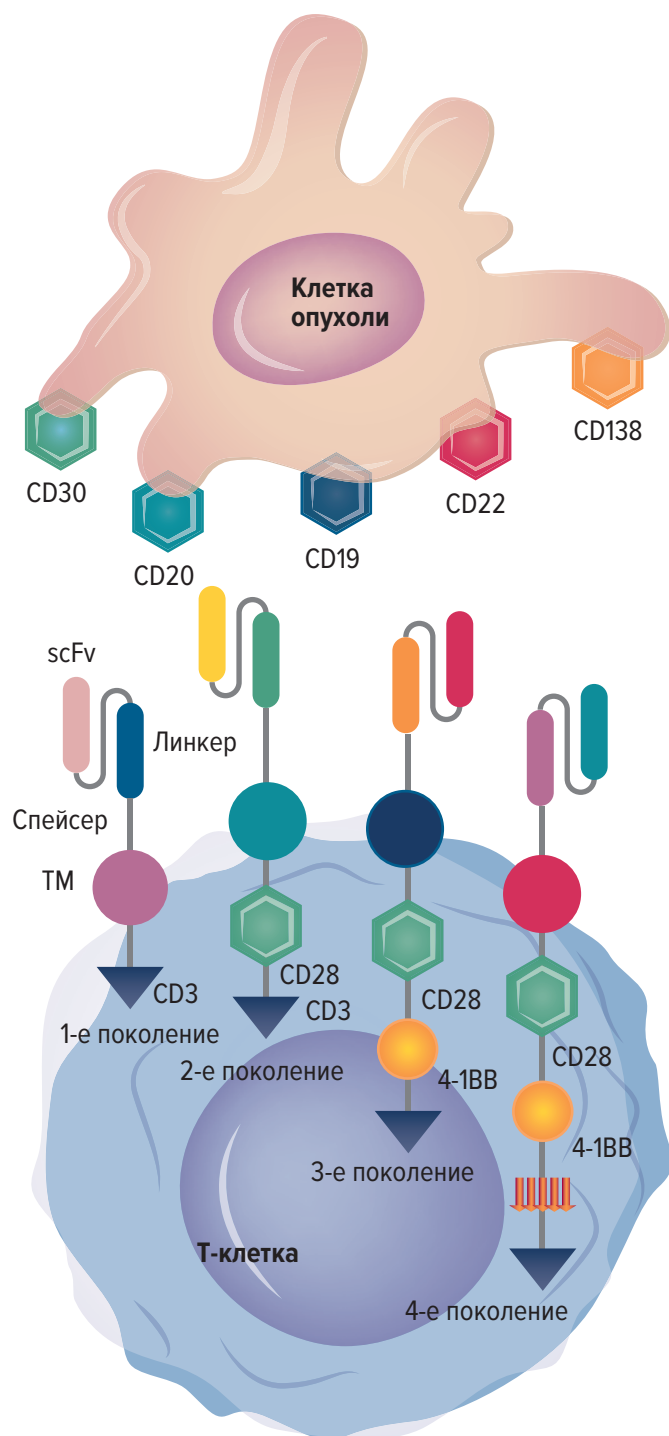
Опухоль-ассоциированные АГ связаны с дифференцировкой опухолевых клеток. Они представлены главным образом экспрессированными факторами роста и встречаются в определенных тканях при онтогенезе [11, 12].

Специфический иммунный ответ начинается с захвата опухолевых АГ антигенпрезентирующими клетками (АПК). К последним относятся дендритные клетки, макрофаги, активированные В-лимфоциты и некоторые эпителиальные клетки. Их особенность заключается в наличии главного комплекса гистосовместимости 2-го класса (МНС-II) и способности к фагоцитозу. Фрагменты погибших в результате некроза или апоптоза опухолевых клеток захватываются АПК, в фаголизосоме высвобождается антигенная детерминанта, которая встраивается в МНС-II и экспрессиру-

ется на поверхности АПК. В дальнейшем АПК должны взаимодействовать с Т-хелперами и Т-киллерами [13].

АДОПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ Т-ЛИМФОЦИТАМИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ ХИМЕРНЫЙ АНТИГЕННЫЙ РЕЦЕПТОР

Адоптивная иммунотерапия основана на «извлечении» клеток иммунной системы (Т-лимфоцитов) из организма, их модификации в целях приобретения ими противоопухолевых свойств и последующей реинфузии пациенту. Токсические Т-лимфоциты CD8+ являются главным эффекторным звеном в адаптивном иммунном ответе на несущие чужеродные антигены клетки организма. Для цитотоксического действия Т-лимфоцитов CD8+ необходимо наличие на поверхности лизируемых клеток молекул МНС, продукция которых снижена при многих злокачественных опухолях. Этого недостатка лишена терапия цитотоксическими Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные Т-клеточные рецепторы. Продукция химерных рецепторов достигается генно-инженерными методами и дает возможность получить *in vitro* большой объем однородных Т-лимфоцитов с заданной специфичностью. Для распознавания клеток-мишеней эти Т-лимфоциты не нуждаются в присутствии молекул МНС-I. При этом входящие в состав CAR структуры нормального Т-клеточного рецептора позволяют запускать те же механизмы активации и цитотоксичности, что и при



экспрессия трансгенного продукта, вызванная CAR

Рис. 2. Иллюстрация базовой структуры четырех поколений Т-клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR Т-клетки), и общих мишеней на опухолевых клетках (цит. по [23])

TM — трансмембранный домен; scFv — одноцепочечный вариабельный фрагмент.

Fig. 2. Basic structure of four T-cell generations expressing chimeric antigen receptor (CAR-T cells) and common targets on tumor cells (quoted from [23])

TM — transmembrane domain; scFv — single-chain variable fragment.

связывании с мишенью обычного рецептора. Введение дополнительных компонентов в структуру рецептора помогает повысить стабильность получаемых лимфоцитов и увеличить синтез ими цитокинов, стимулирующих иммунный ответ [14]. Однако распо-

знание CAR мишеней, не связанных с МНС-I, означает невозможность использования в качестве целевого антигена химерного рецептора внутриклеточных антигенов. Применение CAR возможно только против поверхностных опухолевых антигенов. В то же время в отличие от нормальных Т-клеточных рецепторов CAR способны распознавать антигены небелковой природы (углеводы, ганглиозиды, протеоглики и др.) [15, 16].

Взаимодействие между CAR и мишенью приводит к образованию иммунных синапсов, что обеспечивает контактно-зависимую цитотоксичность. Для достижения заметного противоопухолевого эффекта CAR Т-клетки должны быть нацелены на подавляющее большинство опухолевых клеток, т. е. выбранный целевой антиген должен быть представлен на большинстве опухолевых клеток.

В настоящее время большинство методов CAR-T с хорошим клиническим эффектом соответствует критериям отбора мишеней с высоким охватом, таких как CD19, CD20 и антиген созреваия В-клеток (BCMA) [17]. Кроме того, есть и другие мишени с высоким охватом, которые заслуживают дальнейшего изучения, например лектиноподобная молекула С-типа (CLL-1) для бластных клеток острых миелоидных лейкозов [18]. Специфичность выбранных мишеней должна быть достаточно высокой, что предотвратит серьезное повреждение органов [19].

ХИМЕРНЫЙ АНТИГЕННЫЙ РЕЦЕПТОР Т-ЛИМФОЦИТОВ

CAR состоит из внеклеточного домена — одноцепочечного вариабельного фрагмента антитела (single-chain variable fragment, scFv) — и внутриклеточных сигнальных доменов, состоящих из ζ-цепи CD3 и дополнительных костимулирующих молекул. Вне- и внутриклеточные домены связаны с помощью внеклеточного шарнира (spacer) и трансмембранного домена. Активация Т-клеток происходит в процессе передачи сигнала от внеклеточного домена, который распознает опухоль-ассоциированный антиген (tumor associated antigen, TAA), через трансмембранный домен на внутриклеточный.

Такая структура CAR позволяет Т-лимфоцитам специфически реагировать на опухолевые клетки с избранными антигенами. В настоящее время существует четыре поколения CAR, отличающихся между собой по строению внутриклеточного домена (рис. 2). Внутриклеточный домен химерных рецепторов 1-го поколения состоит только из ζ-цепи CD3.

Второе поколение включает мономолекулярные рецепторы, содержащие один костимулирующий домен. К CAR 3-го поколения принято относить мономолекулярные рецепторы, содержащие более одного дополнительного костимулирующего домена, например CD27, CD28, CD134 (OX-40), CD137 (4-1BB) [20].

Костимулирующие молекулы усиливают литическую и пролиферативную активность CAR Т-клеток. Однако наличие второго костимулирующего домена в химерных рецепторах 3-го поколения увеличивает активность CAR Т-клеток, что приводит к усилению выброса цитокинов [21].

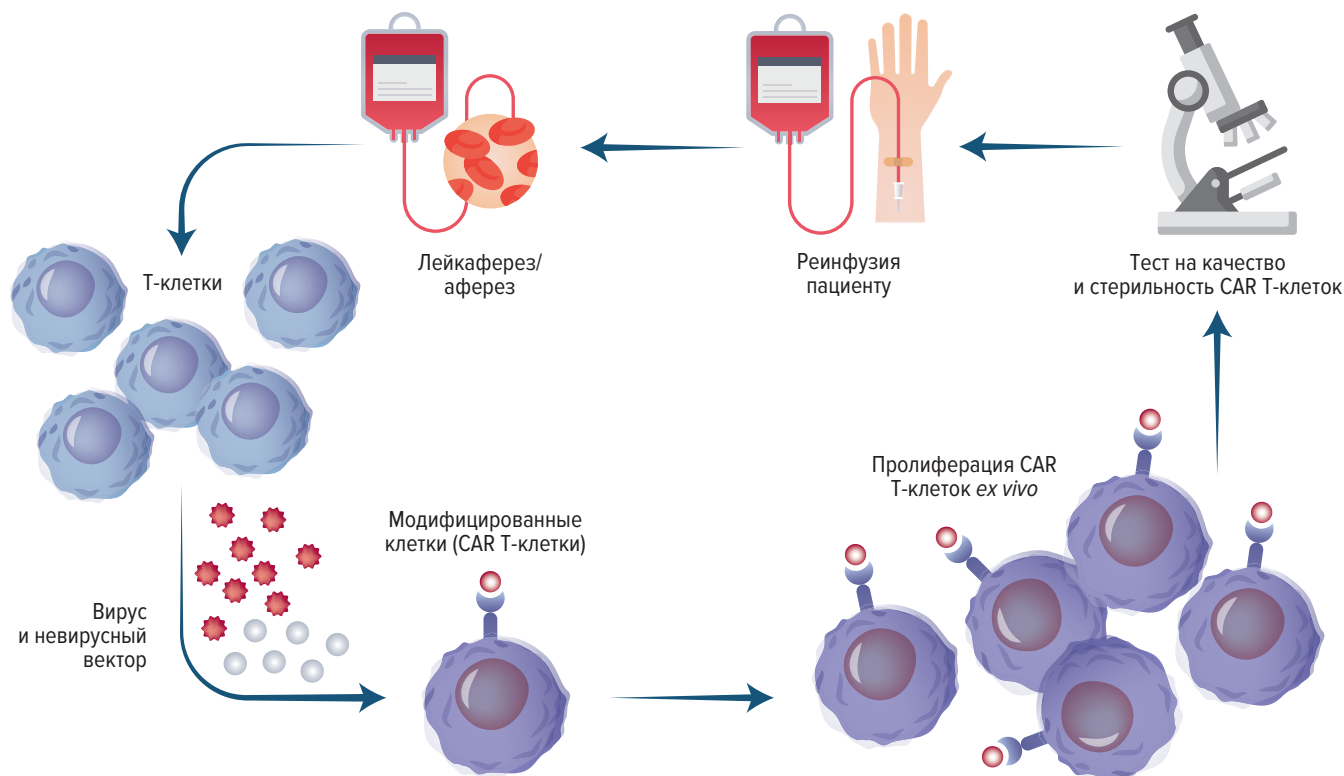


Рис. 3. Метод получения CAR T-клеток ex vivo (цит. по [23])

Fig. 3. Method of CAR-T cell production ex vivo (quoted from [23])

Т-клетки 4-го поколения были получены путем добавления доменов, кодирующих иммуностимулирующие цитокины — интерлейкины (IL-2, IL-12, IL-8, IL-15, IL-18). Их добавление к основанию конструкций 2-го поколения позволяет увеличить экспансию CAR T-клеток, в то же время делая их устойчивыми к иммуносупрессивной среде опухоли [22].

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ CAR Т-ЛИМФОЦИТОВ

Существует два возможных способа получения CAR T-клеток: *in vivo* (*in situ*) (в кровь пациента вводятся наночастицы, превращающие Т-лимфоциты пациента в CAR T-клетки) и *ex vivo* (производство состоит из нескольких этапов).

На первом этапе технологической цепи Т-клетки из периферической крови собирают с помощью лейкофереза с последующим аферезом. Затем Т-клетки трансдуцируются вирусными (ретровирусными или лентивирусными) или невирусными векторами генов загрузки CAR, вставленных искусственно. На следующем этапе культивируемые Т-клетки размножаются и очищаются. На заключительном этапе качество и стерильность клеток будут исследованы до того, как продукты будут введены пациенту (рис. 3) [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время проводится достаточно большое количество клинических исследований, посвященных определению эффективности и безопасности CAR

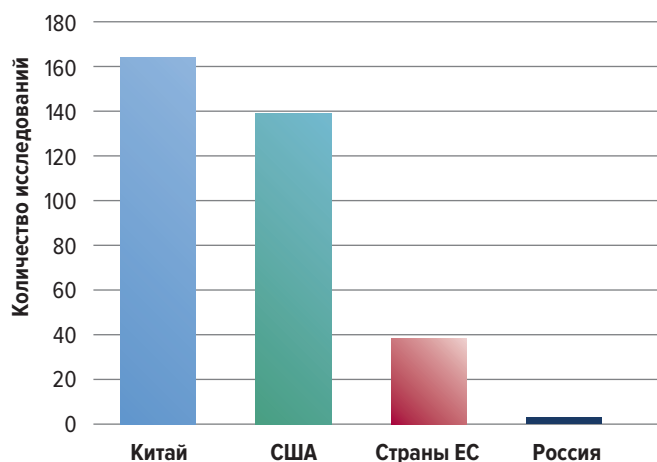


Рис. 4. Проведение клинических исследований по CAR T-терапии в мире (рисунок любезно предоставлен канд. биол. наук А. Горчаковым и канд. биол. наук С. Кулемзиным)
ЕС — Европейский союз.

Fig. 4. Clinical trials on CAR-T therapy undertaken in the world (courtesy of A. Gorchakov, PhD in Biology, and S. Kulemzin, PhD in Biology)

ЕС — European Union.

Т-терапии в мире; больше всего исследований проводится в Китае (рис. 4).

Клинические исследования анти-CD19 CAR T-клеток показали эффективность при онкогематологических заболеваниях, включая острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ) [24]. Промонстрирована активность CAR T-клеток у пациентов со множественной миеломой [25].

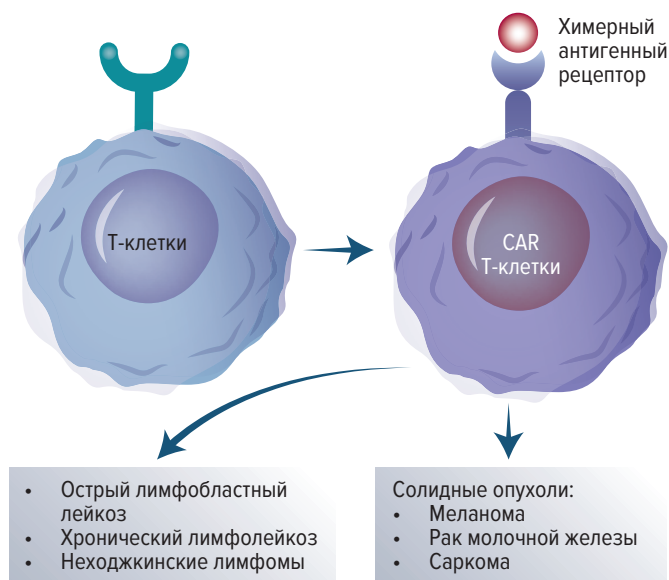


Рис. 5. Опухоли, на которые может быть нацелена CAR T-терапия (цит. по [23])

Fig. 5. Tumors that can be treated by CAR-T therapy (quoted from [23])

Один из примеров CAR T-терапии — исследование у пациентов гематологического профиля [26]. В данное исследование включено 25 пациентов в возрасте 5–22 года, проходивших лечение в Детской больнице Филадельфии (педиатрическое исследование), и 5 пациентов в возрасте 26–60 лет, проходивших лечение в больнице Университета Пенсильвании (исследование у взрослых). У 26 (87 %) из 30 больных были рецидивы В-ОЛЛ, у 3 (10 %) — первично-рефрактерный В-ОЛЛ, у 1 (3 %) — рецидив Т-ОЛЛ с экспрессией CD19. 18 (60 %) из 30 пациентов имели рецидивы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК). У 3 (10 %) больных предшествующее лечение блинатумомабом (биспецифическое антитело с одним доменом, который связывается с CD3 на Т-клетках, а другой — с CD19) было неэффективным. По результатам клинического исследования полная ремиссия достигнута у 27 (90 %) пациентов, включая 2 (7 %) с блинатумомаб-резистентным заболеванием и 15 (50 %) после аллотГСК. Клетки CTL019 пролиферировали *in vivo* и обнаруживались в крови, костном мозге и спинномозговой жидкости пациентов, у которых получен ответ. Устойчивая ремиссия достигнута с 6-месячной безрецидивной выживаемостью 67 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 51–88 %) и общей выживаемостью 78 % (95% ДИ 65–95 %). У всех пациентов отмечался синдром высвобождения цитокинов (СВЦ). Тяжелый СВЦ развился у 27 % пациентов [26].

Фармацевтическая компания Novartis была первой, кто произвел и зарегистрировал препарат для CAR T-терапии в 2017 г. Он был зарегистрирован под торговым названием Кимрайа (Kymriah). Курс лечения данным препаратом при В-ОЛЛ показал 83%-ю частоту ремиссии у пациентов, которые не реагировали на стандартные методы лечения. У 49 % пациентов отмечались выраженные проявления СВЦ, что привело к нескольким летальным исходам на

этапе клинических исследований. В частности, компания Juno Therapeutics прекратила свою программу CAR-T еще в 2017 г. после летального исхода у 5 пациентов по причине острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу на фоне проводимой терапии.

Фармацевтическая компания Gilead была второй, кто вывел на рынок препараты для проведения CAR T-терапии. Ремиссия получена у 72 % пациентов с агрессивными В-клеточными НХЛ. Одновременно компания сообщила о 3 случаях смерти, связанных с побочными эффектами терапии [27]. В 2017 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило два первых препарата для CAR T-клеточной терапии:

- 1) Кимрайа (тисагенлектлейсел, CTL019, Novartis), для лечения пациентов до 25 лет с рецидивами и рефрактерными (р/р) формами пре-В-ОЛЛ [28], а также для лечения взрослых пациентов с р/р-формами диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) [29];
- 2) Ескарта (аксикабтаген силотейсел, Kite Pharma/Gilead), для лечения взрослых пациентов с р/р-формами ДВКЛ.

Оба препарата являются анти-CD19 CAR-T 2-го поколения с отличием в использованном векторе на этапе производства: лентивирусный вектор — Кимрайа, ретровирусный — Ескарта. Другие CAR T-клетки являются исследовательскими продуктами в рамках международных или локальных клинических испытаний. По данным многоцентрового исследования Ескарты II фазы у взрослых пациентов с рефрактерной формой ДВКЛ (Zuma 1), частота общего ответа (ЧОО) составила 82 %, полной ремиссии (ПР) — 54 %. За период наблюдения (медиана 15,4 мес.) у 40 % пациентов ПР сохраняется. В исследовании препарата Кимрайа II фазы у пациентов с В-ОЛЛ ЧОО составила 81 %, ПР с отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ) — 60 %, МОБ-негативная ПР с не полностью восстановившимся кроветворением — 21 %. Бессобытийная и общая выживаемость на период наблюдения 6 мес. составили 73 и 90 % соответственно, а на 12 мес. — 50 и 76 % соответственно [28].

Список опухолей, на которые может быть нацелена CAR T-терапия, представлен на рис. 5. Кроме того, по данным дополнительных источников, терапия может быть направлена и на такие заболевания, как немелкоклеточный рак легкого, нейробластома, глиома, рак простаты, мезотелиома, остеосаркома, рак шейки матки, желудочно-кишечные стромальные опухоли, рак яичников, опухоли брюшины, глиобластома, метастатический печеночноклеточный рак, аденокарцинома поджелудочной железы [30, 31].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ CAR T-ТЕРАПИИ

При лечении больных с гематологическими злокачественными опухолями с использованием CAR T-лимфоцитов активация противоопухолевого иммунитета приводит к выраженным цитокиновым эффектам, включая «цитокиновый шторм» (СВЦ), синдром активации макрофагов и гемофагоцитарный

лимфоцитоз. СБЦ является клиническим ответом на повышение уровня цитокинов и включает такие симптомы, как гипотензия, лихорадка, неврологические изменения и гипоксия [32–34]. Кроме того, возможны развитие нейротоксичности, синдрома лизиса опухоли, аллергические реакции и В-клеточная аплазия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CAR T-клеточная терапия позволяет достигать значительных успехов в борьбе с гематологическими злокачественными опухолями, особенно с ОЛЛ, ХЛЛ и НХЛ. Однако имеются определенные сложности в применении этих видов лечения. В частности, биотехнология CAR-T требует высоких материальных (автоматизация технологического процесса), интеллектуальных и организационных ресурсов, что предполагает их возможную реализацию (во всяком случае, на первоначальном этапе освоения) лишь в крупных научных центрах. Главные проблемы заключаются в том, как повысить эффективность и устойчивость вводимых клеток и уменьшить неблагоприятные последствия лечения.

В настоящее время основная цель в области CAR-T — разработка аллогенной CAR T-терапии, т. е. получение и заготовка Т-клеток у здорового донора, готовых к использованию по показаниям, что освобождает от индивидуальной разработки аутологических Т-клеток у каждого конкретного пациента. Такой подход предоставит врачам возможность внедрения и широкого применения CAR T-терапии в условиях реальной клинической практики.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.

2. Stewart BW, Wilde CP (eds). *World cancer report 2014*. Lyon: IARC Press, 2014. 619 p.

3. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–e616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.

[Caprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu*. (The state of cancer care in Russia in 2018.) Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena — a branch of FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii Publ.; 2019. 236 p. (In Russ)]

5. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2011. 326 с.

[Zdravookhraneniye v Rossii. *Statisticheskii sbornik*. (Health care in Russia. Statistics digest.) Moscow: Rosstat Publ.; 2011. 326 p. (In Russ)]

6. Halaleh K, Gale RP. Cancer care in the Palestinian territories. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):e359–e364. doi: 10.1016/S1473-2045(18)30323-1.

7. Чикилева И.О., Шубина И.Ж., Киселевский М.В. Влияние регуляторных Т-клеток на функциональную активность натуральных киллеров при иммунотерапии злокачественных опухолей. *Вестник РАМН*. 2012;67(4):60–4.

[Chikileva IO, Shubina IZh, Kiselevskii MV. Influence of regulatory T-cells on the functioning of natural killer cells during cancer immunotherapy. *Vestnik RAMN*. 2012;67(4):60–4. (In Russ)]

8. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж. и др. Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2014;1:42–7.

[Titov KS, Demidov LV, Shubina IZh, et al. Technologies of cell immunotherapy in treatment of cancer patients. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*; 2014;1:42–7. (In Russ)]

9. Wahlang B, Falkner KC, Cave MC, et al. Role of Cytochrome P450 Monooxygenase in Carcinogen and Chemotherapeutic Drug Metabolism. *Adv Pharmacol*. 2015;74:1–33. doi: 10.1016/bs.apha.2015.04.004.

10. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science, 2001. 884 p.

11. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(5):502–11. doi: 10.1056/NEJMra072367.

12. Vicente-Duenas C, Romero-Camarero I, Cobaleda C, et al. Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm. *EMBO J*. 2013;32(11):1502–13. doi: 10.1038/emboj.2013.97.

13. Den Haan JM, Arens R, Van Zelm MC. The activation of the adaptive immune system: cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells. *Immunol Lett*. 2014;162(2 Pt B):103–12. doi: 10.1016/j.imlet.2014.10.011.

14. Emtage PC, Lo AS, Gomes EM, et al. Second-generation anti-carcinoma embryonic antigen designer T cells resist activation-induced cell death, proliferate on tumor contact, secrete cytokines, and exhibit superior antitumor activity in vivo: a preclinical evaluation. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8112–22. doi: 10.1158/1078-0432.

15. Maher J. Immunotherapy of Malignant Disease Using Chimeric Antigen Receptor Engrafted T Cells. *ISRN Oncol*. 2012;2012:278093. doi: 10.5402/2012/278093.

16. Bonifant Ch.L, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther*. 2016;3:16011. doi: 10.1038/mt.2016.11.

17. Xu J, Wang Q, Xu H, et al. Anti-BCMA CAR-T cells for treatment of plasma cell dyscrasia: case report on POEMS syndrome and multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):128. doi: 10.1186/s13045-018-0672-7.

18. Wang J, Chen S, Xiao W, et al. CAR-T cells targeting CLL-1 as an approach to treat acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):7. doi: 10.1186/s13045-017-0553-5.

19. Wei J, Han X, Bo J, et al. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):62. doi: 10.1186/s13045-019-0758-x.

20. Si W, Li C, Wei P. Synthetic immunology: T-cell engineering and adoptive immunotherapy. *Synth Syst Biotechnol*. 2018;3(3):179–85. doi: 10.1016/j.synbio.2018.08.001.

21. Smith AJ, Oertle J, Warren D, Prato D. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for malignant cancers: Summary and perspective. *J Cell Immunother*. 2016;2(2):59–68. doi: 10.1016/j.jocit.2016.08.001.

22. Chmielewski M, Abken H. Trucks: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1145–54. doi: 10.1517/14712598.2015.1046430.

23. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. 2018;38(4):539–51. doi: 10.1016/j.apsb.2018.03.001.

24. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev*. 2019;34:45–55. doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002.

25. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor prognosis relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2267–80. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8084.

26. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507–17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.

- 27.** Fernandez CR. A Cure for Cancer? How CAR T-Cell Therapy is Revolutionizing Oncology. Available from: <https://www.labiotech.eu/features/car-t-therapy-cancer-review/> (accessed 25.11.2020).
- 28.** Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015;7(303):303ra139. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5415.
- 29.** Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2545–54. doi: 10.1056/NEJMoa1708566.
- 30.** Pule MA, Savoldo B, Myers GD, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med.* 2008;14(11):1264–70. doi: 10.1038/nm.1882.
- 31.** Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011;3(95):95ra73. doi: 10.1126/scitranslmed.3002842.
- 32.** Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725–33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849.
- 33.** Riches JC, Gribben JG. Understanding the immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia: potential clinical implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(2):207–35. doi: 10.1016/j.hoc.2013.01.003.
- 34.** Ellard R, Stewart O. The EBMT Guidelines for practice. A framework for managing Patient Care, CRS and Neurotoxicity. 1st European CAR T cell meeting, 14–16 February 2019, Paris, France.
-