

ПРИМЕНЕНИЕ БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.О. Малашевская, Н.Г. Антоневиц, А.Е. Гончаров

APPLICATION OF BIOMEDICAL CELL PRODUCTS BASED ON NATURAL KILLER CELLS AND CYTOKINE-INDUCED KILLER CELLS FOR THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

А.О. Малашевская

*Младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии
Государственного научного учреждения «Институт биофизики
и клеточной инженерии НАН Беларуси».*

220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, 27.

Н.Г. Антоневиц

*Кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории
иммунологии и вирусологии Государственного научного учреждения
«Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».*

ORCID: 0000-0001-9535-7157.

А.Е. Гончаров

*Кандидат медицинских наук, доцент, директор Государственного научного
учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».*

ORCID: 0000-0002-4869-9864.

A.O. Malasheuskaya

*Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy
of Sciences of Belarus.*

220072, Minsk, Republic of Belarus, Akademicheskaya Str., 27.

N.G. Antonevich

*Ph.D. (Biol.), assistant Professor; Leading Researcher. Institute of Biophysics
and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus.*

ORCID: 0000-0001-9535-7157.

A.Y. Hancharou

*Ph.D. (Med.), Assistant Professor; Director. Institute of Biophysics and Cell Engineering
of the National Academy of Sciences of Belarus.*

ORCID: 0000-0002-4869-9864.

Клеточная иммунотерапия стала неотъемлемой частью современных концепций лечения онкологии. Одной из многообещающих областей иммунотерапии в лечении онкозаболеваний является применение биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе естественных киллерных клеток (ЕКК), а также цитокин-индуцированных киллерных клеток (ЦИКК). ЕКК – уникальная популяция врожденных лимфоидных клеток, которые идентифицируют опухолевые клетки и играют ключевую роль в противораковом иммунитете за счет своих механизмов цитотоксичности. Для ЦИКК характерны иммунофункциональные свойства Т-лимфоцитов и ЕКК, они не требуют антигенспецифического прайминга для распознавания опухолевых клеток и могут быть быстро культивированы в условиях *in vitro*. В работе представлены современные данные, описывающие адаптивную иммунотерапию БМКП на основе ЕКК и ЦИКК.

Ключевые слова: естественные киллерные клетки, цитокин-индуцированные киллерные клетки, биомедицинский клеточный продукт, онкозаболевания, иммунотерапия.

Cellular immunotherapy has become an essential part of modern concepts of oncology treatment. One of the promising tool of immunotherapy in the treatment of cancer is the use of biomedical cell products (BMCP) based on natural killer cells (NK-cells) and cytokine-induced killer cells (CIKc). NK-cells are a unique population of innate lymphoid cells that identify tumor cells and play a key role in anticancer immunity through their cytotoxicity mechanisms. CIKc share the immunofunctional properties both of T-lymphocytes and NK cells; they do not require antigen-specific priming to recognize tumor cells and can be quickly cultured in vitro. The purpose of this review is to evaluate the available literature describing adoptive immunotherapy for BMCP based on NK-cells and CIKc.

Key words: *natural killer cells, cytokine-induced killer cells, biomedical cell product, cancer, immunotherapy.*

Введение

Впервые концепция противоопухолевой иммунотерапии появилась еще в конце XIX в. и стала перспективным методом лечения злокачественных новообразований, рассматриваемая в качестве четвертой модальности в ряду традиционных методов хирургического лечения, лучевой и химиотерапии опухолей [1].

Актуальность внедрения иммунотерапии обусловлена недостаточной эффективностью современных схем консервативного лечения так называемых иммуночувствительных форм неоплазий (таких как меланома и рак почки) и ряда относительно химио-резистентных форм рака (немелкоклеточный рак легкого, рак желудка и др.). Расширенные хирургические операции (радикальные и условно радикальные) позволяют удалить новообразования и эффективно предупреждают развитие рецидивов опухоли, однако вероятность возникновения отдаленных метастазов у прооперированных пациентов остается достаточно высокой, что свидетельствует о необходимости проведения системного лечения даже при местнораспространенных формах злокачественных новообразований. Комбинация данных методов лечения и открытие новых мишеней, на которые может быть направлена иммунотерапия (как правило, успешно), позволяет еще больше расширить ее значение в лечении рака в ближайшие десятилетия [1–3].

Подходы противоопухолевой иммунотерапии основаны на стимуляции врожденного и приобретенного иммунитета в результате воздействия на неспецифическое и адаптивное эффекторное звено иммунной системы. Используемые для лечения клетки врожденного и приобретенного иммунитета можно разделить на 2 группы: антигенпредставляющие клетки (дендритные клетки, ДК) и эффекторные лимфоидные клетки, к которым относят натуральные киллерные клетки, цитокин-индуцированные киллерные клетки и опухоль-инфильтрирующие Т-клетки (ТИЛ) [4–6]. Отдельно можно выделить генетически модифицированные клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T, CAR-NK, CAR-макрофаги) [7]. Так, в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (д. Боровляны, Республика Беларусь) была разработана анти-CD19 CAR-T-терапия для борьбы с лейкозами и лимфомами [8].

Естественные киллерные клетки

На данный момент использование естественных киллерных клеток демонстрирует значительные успехи в иммунотерапии онкологических заболеваний [9]. ЕКК представляют собой гетерогенную популяцию лимфоцитов, характеризующуюся отсутствием экспрессии Т-клеточного рецептора и молекулы CD3 и обладающую выраженной цитотоксической активностью. ЕКК относятся к врожденному звену иммунитета и способны атаковать чужеродные клетки без предварительного контакта с антигеном [10, 11].

Данный тип клеток экспрессирует на поверхности различные типы активирующих и ингибирующих рецепторов. К активирующим рецепторам относят так называемые рецепторы естественной цитотоксичности (natural cytotoxicity receptors, NCR). Наиболее известные среди них – молекулы DNAM-1, NKG2D, NKp44 (CD336, NCR2), NKp46 (CD335, NCR1), NKp30 (CD337, NCR3). Эти рецепторы распознают широкий спектр вирусных, бактериальных и опухолевых антигенов. ЕКК также активно экспрессируют молекулу CD16 (FcγRIII), за счет которой реализуется такая функция ЕКК, как антителозависимая клеточная цитотоксичность [12]. К ингибирующим рецепторам относят в основном молекулы семейства KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptors), которые распознают молекулы HLA I класса на поверхности клеток. Поскольку подавляющее большинство клеток организма человека в высокой степени экспрессирует молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C), ЕКК не проявляют по отношению к ним цитотоксических свойств. Напротив, опухолевые клетки, которые, как правило, характеризуются сниженным уровнем экспрессии молекул HLA, распознаются ЕКК как чужеродные и уничтожаются [13–15]. Важно отметить, что функция ЕКК зависит от баланса между ингибирующими и стимулирующими рецепторами. ЕКК опосредуют уничтожение опухолевых клеток главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) независимым путем через несколько эффекторных механизмов: посредством гранул, содержащих перфорин/гранзим, рецепторов апоптоза (CD95L) и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [15–17].

Цитотоксичность ЕКК и продукция цитокинов обеспечивают их регуляторную роль в качестве важных участников адаптивной иммунной системы.

ЕКК секретируют ряд провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли – TNF- α , IFN- γ и IL-2), которые дополнительно усиливают системную противоопухолевую активность и индуцируют иммунный Th1-ответ [18].

Культивирование ЕКК возможно с использованием цитокинов IL-2, IL-15, IL-21, при этом дополнительная стимуляция пролиферации осуществляется посредством облученных фидерных клеток K562 [19]. В других клинических исследованиях экспансия ЕКК увеличивается посредством стимуляции облученных K562-ОХ40L-mbIL-18/-21 и цитокинов IL-21 и IL-18 [20]. Также одним из способов культивирования является использование облученных аутологичных мононуклеаров периферической крови с добавлением цитокинов IL-2 [21].

На данный момент в международной базе данных о проводимых клинических испытаниях *ClinicalTrials.gov* зарегистрировано более 50 клинических испытаний, доказывающих эффективность и безопасность аллогенной или аутологичной иммунотерапии на основе ЕКК в лечении гематологических и солидных опухолей.

Преимущества аутологичных ЕКК, включающих в себя отсутствие необходимости иммуносупрессии, HLA-сопоставления и предотвращение риска реакции «трансплантат против хозяина», послужили толчком для начала клинических испытаний данного типа иммунотерапии [22]. Оценка адоптивного переноса аутологичных ЕКК в ранних клинических исследованиях у пациентов, больных раком легких, молочной железы, толстой кишки и почечно-клеточным раком, показала умеренную переносимость терапии с ограниченным противоопухолевым эффектом. Это связано со взаимодействием молекул KIR-HLA, блокирующим функцию киллерных клеток [23]. Именно поэтому были начаты исследования иммунотерапии опухолевых заболеваний на основе аллогенных ЕКК. Впервые аллогенный перенос ЕКК на мышцах с острым миелоидным лейкозом провели L. Ruggeri et al. в 2002 г.; результаты оказались успешными. Они продемонстрировали предотвращение рецидива за счет аллореактивной цитотоксичности ЕКК из-за несовместимости между KIR-рецепторами донора и HLA-лигандами реципиента [24]. Поэтому в последнее десятилетие исследователи ориентируются на применение гаплоидентичных аллогенных ЕКК, когда хотя бы один из ингибиторных рецепторов донора (KIR2DL1, KIR2DL2/DL3, KIR3DL1) не имеет соответствующего лиганда среди молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-C2, HLA-C1, HLABw4 соответственно) [25]. Примеры клинических испытаний, проводимых с использованием иммунотерапии биомедицинского клеточного продукта на основе ЕКК, приведены в таблице 1.

В последнее десятилетие ЕКК достаточно активно применяются для лечения гемобластозов. В Республи-

ке Беларусь такой метод внедрен в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Кроме того, на завершающем этапе находится исследование, которое Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси проводит совместно с Белорусским государственным медицинским университетом (БГМУ). В нем оценивается клиническая эффективность применения аллогенных естественных киллерных клеток для лечения метастатического рака толстого кишечника.

Цитокин-индуцированные киллерные клетки

Одним из перспективных направлений в иммунотерапии опухолевых заболеваний является использование ЦИКК. Впервые данный тип клеток был описан G. Schmidt-Wolf et al. в 1991 г.: ученые продемонстрировали сильную цитолитическую активность ЦИКК против опухолевых клеток, одновременно подтверждая их переносимость и безопасность для людей, после чего число клинических испытаний иммунотерапии на основе ЦИКК значительно возросло [26]. ЦИКК представляют собой гетерогенную популяцию поликлональных лимфоцитов, проявляющих иммунофенотипические свойства Т-лимфоцитов и ЕКК. По наличию экспрессии молекулы CD56 на клеточной поверхности разделяют две основные подгруппы ЦИКК: CD3⁺CD56⁺ (от 40% до 80%) и CD3⁺CD56⁻ (от 20% до 60%); в культурах также возможно присутствие минорной популяции CD3⁻CD56⁺ ЕК-клеток (<10%) Первая подгруппа с фенотипом CD3⁺CD56⁺ (ЕКК-клетки) проявляет широкую противоопухолевую активность, преимущественно не ограниченную МНС, по отношению как к солидным, так и к гематологическим злокачественным опухолям. Вторая подгруппа с фенотипом CD3⁺CD56⁻ больше похожа на обычные Т-лимфоциты [27].

Одним из факторов, благоприятствующим доступности клинического использования ЦИКК, является высокая пролиферативная способность и простота их культивирования, а именно – возможность получения *ex vivo* из общей фракции мононуклеаров периферической или пуповинной крови путем стимуляции интерфероном гамма (IFN- γ), анти-CD3-антителами (ОКТ3) и интерлейкином-2 (IL-2) [28, 29].

ЦИКК опосредуют уничтожение опухолевых клеток через несколько эффекторных механизмов: посредством гранул, содержащих перфорин/гранзим, рецепторов апоптоза и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Цитотоксичность NK-клеток и продукция цитокинов обеспечивают их регуляторную роль в качестве одного из важнейших участников адаптивной иммунной системы. ЦИКК лизируют раковые клетки МНС независимым путем за счет активации рецепторов NK-клеток, таких как молекулы DNAX-1, NKp46, NKG2D и NKp30. Благодаря хемокиновым рецепторам они способны мигрировать к месту опухоли после внутривенной инфузии.

Усиление противоопухолевого ответа и индукция иммунного Th1-ответа ЦИКК связана с секрецией ряда провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли – TNF- α , IFN- γ и IL-2) [6].

На сегодняшний день проведено более 80 клинических исследований с использованием БМКП на основе ЦИКК. Их результаты свидетельствуют об убедительных клинических ответах в лечении солидных и гематологических злокачественных новообразований [30]. Иммуноterapia на основе ЦИКК возможна

в нескольких направлениях: неoadъювантной/адъювантной монотерапии, комбинации с химиотерапией или с другими методами иммунотерапии (например, стимулированными дендритными клетками). Благодаря последним преодолевается низкая цитотоксичность ЦИКК в отношении некоторых опухолей, потенциал рецидива опухоли снижается по сравнению с применением отдельно клеток ЦИКК, запускается функция ЕКК и цитотоксических Т-лимфоцитов, входящих в состав ЦИКК [31].

Таблица 1.

Примеры проводимых клинических исследований с использованием ЕКК и ЦИКК в лечении онкологических заболеваний

Наименование биологического материала	Наименование онкологического заболевания	Место проведения клинического исследования	Результаты	Статус клинического исследования	Номер клинического испытания/источник информации об исследовании
Аллогенные ЕКК	Острый миелоидный лейкоз	Китай	Не приведены	Завершен	NCT01947322
Аллогенные ЕКК	Гепатома печени	США	Безрецидивная выживаемость в течение 2-х лет. Хорошая переносимость	Завершен	NCT01147380
Аллогенные ЕКК + ауто-ГСК	Множественная миелома	США	Хорошая переносимость, рецидив у 4 из 12 пациентов в период наблюдения 21 месяц	Продолжающийся	NCT01729091
Аллогенные ЕКК + алло-ГСК	Лимфома	США	Хорошая переносимость, повышение общей выживаемости	Завершен	NCT00586690
Аллогенные ЕКК	Острый миелолейкоз	Иран	Хорошая переносимость	Завершен	[36]
Аллогенные ЕКК	Лейкоз	США	Хорошая переносимость, повышение общей выживаемости	Завершен	[37]
Аутологичные ЦИКК	Рак поджелудочной железы	Китай	Хорошая переносимость, повышение выживаемости (38,9% против 4,2% пациентов, не получающих терапию после 12 месяцев)	Завершен	[38]
Аутологичные ЦИКК + терапия, ингибирующая программируемую клеточную смерть (PD-1)	Метастатический почечно-клеточный рак и немелкоклеточный рак легких	Китай	Мощный противоопухолевый эффект, инфильтрация CD3+ Т-лимфоцитов в биоптатах опухоли	Завершен	[39]
Аутологичные ЦИКК + традиционное лечение	Меланома	Китай	Повышение жизнеспособности, безопасность улучшения качества жизни в запущенных случаях	Завершен	[40]
Аутологичные ЦИКК+ химиотерапия	Рак яичников	Китай	Повышение безрецидивной выживаемости, хорошая переносимость	Завершен	[41]
Аутологичные ЦИКК, стимулированные ДК + сорафениб	Гепатоцеллюлярная карцинома	Китай	Повышение показателя эффективности – медианы выживаемости	Завершен	[42]

В нескольких исследованиях была описана положительная динамика у онкопациентов после применения ДК-стимулированных ЦИКК; показатели выживаемости тоже были выше, чем в группе сравнения. Так, при раке молочных желез сочетание химиотерапии и иммунотерапии на основе БМКП ЦИКК, стимулированных ДК, привело к более мощному противоопухолевому эффекту по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию [32]. В случае немелкоклеточного рака легких применение ЦИКК, стимулированных ДК, продемонстрировало лучшую безрецидивную выживаемость с хорошей переносимостью по сравнению с контрольной группой [33]. Совместное лечение методами ЦИКК, стимулированных ДК и химиотерапии по схеме S-1+Цисплатин дало положительный результат в виде повышения общей выживаемости у пациентов с диагнозом «рак желудка», и тот в течение одного года протекал безрецидивно [34]. Однако имеются и более противоречивые результаты применения данного метода лечения. Например, в недавно опубликованном систематическом обзоре была описана иммунотерапия ЦИКК у пациентов с колоректальным раком, причем сравнивалось лечение ЦИКК, стимулированными дендритными клетками, и без стимуляции таковыми. В результате стимулированные ЦИКК статистически значимо не улучшали клинический эффект, хотя в обоих вариантах терапия была безопасна и хорошо переносима [35].

В 2023 г. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси совместно с БГМУ завершил проведение клинического исследования по оценке эффективности биомедицинского клеточного продукта на основе ЦИКК в лечении метастатических опухолей урогенитальной сферы (NCT05108077). Были получены положительные результаты, свидетельствующие о безопасности, хорошей переносимости и клинической эффективности проводимого лечения. В настоящее время на начальном этапе находится клиническое исследование по оценке эффективности двухкомпонентного биомедицинского

клеточного продукта на основе ЦИКК и ДК в лечении резектабельного рака поджелудочной железы. Примеры клинических испытаний, проводимых с использованием иммунотерапии БМКП на основе ЦИКК, приведены в таблице 1.

Заключение

Адоптивная иммунотерапия БМКП на основе ЕКК и ЦИКК стала мощным инструментом борьбы с онкологическими заболеваниями.

Сегодня очевидны положительные результаты клинической, иммунологической эффективности и безопасности БМКП, но на то, чтобы установить это, потребовалось много лет научных исследований [1].

Главным преимуществом использования БМКП на основе ЕКК и ЦИКК по сравнению с традиционными методами является стимуляция иммунной системы пациента и специфическое уничтожение опухолевых клеток [43, 44]. Следовательно, комбинированное лечение онкозаболеваний путем использования иммунотерапии ЦИКК или ЕКК совместно со стандартными методами лечения представляет собой инновационный подход в активно развивающейся сфере борьбы с онкологическими заболеваниями. Однако несмотря на доказанные преимущества данных типов БМКП, все еще предстоит стандартизировать протокол получения клеток, поскольку сроки и условия их культивирования, согласно данным разных авторов, различаются. Имеются противоречивые данные и по клинической эффективности БМКП в разных исследованиях, требуется стандартизация количества клеток, вводимых пациенту, а также уточнение сроков между инфузиями [45].

Таким образом, задач, подлежащих решению, еще немало, но уже сейчас несомненно, что адоптивная иммунотерапия с использованием БМКП на основе ЕКК и ЦИКК является безопасной и многообещающей стратегией лечения злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20. – P. 651–668.
2. Oiseth S.J., Aziz M.S. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead // J Cancer Metastasis Treat. – 2017. – Vol. 3. – P. 250–61.
3. El-Kadiry A.E., Rafei M., Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8.
4. Gardner A., de Mingo Pulido A., Ruffell B. Dendritic cells and their role in immunotherapy // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11.
5. Shimasaki N., Jain A. & Campana D. NK cells for cancer immunotherapy // Nat Rev Drug Discov. – 2020. – P. 200–218.
6. Meng Y., Yu Z., Wu Y., Du T., Chen S., Meng F., Su N., Ma Y., Li X., Sun S., Zhang G. Cell-based immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells: From preparation and testing to clinical application // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 1–9.
7. Laskowski T.J., Biederstadt A. & Rezvani K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2022. – P. 557–575.

8. Katsin M., Dormeshkin D., Meleshko A., Migas A., Dubovik S., Konoplya N. CAR-T Cell Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma // *Nemasphere*. – 2023. – Vol. 7, № 12. – P. 971.
9. Боронова Е. А., Жеравин А. А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний // *Сибирский онкологический журнал*. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 97–104.
10. Тышук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции // *Медицинская иммунология*. – 2021. – Т. 236, № 6. – С. 207–1228.
11. Vacca P., Munari E., Tumino N., Moretta F., Pietra G., Vitale M., Del Zotto G., Mariotti F.R., Mingari M.C., Moretta L. Human natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer: Friends or foes? // *Immunology Letters*. – 2018. – Vol. 201. – P. 14–19.
12. Foley B., Felices M., Cichocki F., Cooley S., Verneris M.R., Miller J.S. The biology of NK cells and their receptors affects clinical outcomes after hematopoietic cell transplantation (HCT) // *Immunol Rev*. – 2014. – Vol. 258, № 1. – P. 45–63.
13. Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В., Хамаганова Е.Г. Влияние генов киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов натуральных киллерных клеток и их HLA-лигандов на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // *Гематология и трансфузиология*. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 551–569.
14. Carrington M., Norman P. The KIR Gene Cluster [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Available as: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10135/>. Accessed at: 11.03.2024.
15. Chu J., Gao F., Yan M., Zhao S., Yan Z., Liu B. S. Y. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer // *J Transl Med*. – 2022. – Vol. 240.
16. Islam R, Pupovac A, Evtimov V, Boyd N, Shu R, Boyd R, Trounson A. Enhancing a Natural Killer: Modification of NK Cells for Cancer Immunotherapy // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 1058.
17. Chitadze G., Lettau M., Bhat J., Wesch D., Steinle A., Fürst D., Mytilineos J., Kaltboff H., Janssen O., Oberg H.-H. and Kabelitz D. Shedding of endogenous MHC class I-related chain molecules A and B from different human tumor entities: Heterogeneous involvement of the “a disintegrin and metalloproteases” 10 and 17 // *Int. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 133. – P. 1557–1566.
18. Zhang C. Targeting natural killer cells for tumor immunotherapy // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11, № 60. – P. 20–33.
19. Kweon S., Phan M.T., Chun S., Yu H., Kim J., Kim S., Lee J., Ali A.K., Lee S.H., Kim S.K., Doh J., Cho D. Expansion of human NK cells using K562 cells expressing OX40 ligand and short exposure to IL-21. *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 879.
20. Thangaraj J.L., Phan M.T., Kweon S., Kim J., Lee J.M., Hwang I., Park J., Doh J., Lee S.H., Vo M.C., Chu T.H., Song G.Y., Ahn S.Y., Jung S.H., Kim H.J., Cho D., Lee J.J. Expansion of cytotoxic natural killer cells in multiple myeloma patients using K562 cells expressing OX40 ligand and membrane-bound IL-18 and IL-21 // *Cancer Immunol Immunother*. – 2022. – Vol. 71, № 3. – P. 613–625.
21. Lee H.R., Son C.H., Koh E.K. Jae-Ho Bae, Kang C., Park K.Y. Expansion of cytotoxic natural killer cells using irradiated autologous peripheral blood mononuclear cells and anti-CD16 antibody // *Sci Rep*. – 2017. – P. 11075.
22. Veluchamy J.P., Kok N., van der Vliet H.J., Verbeul H.M.W., de Gruijil T.D., Spanholtz J. The rise of allogeneic natural killer cells as a platform for cancer immunotherapy: recent innovations and future developments // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 631.
23. Lamers-Kok N., Panella D., Georgoudaki A.M., Liu H., Özkazanc D., Kučerová L., Duru A.D., Spanholtz J., Raimo M. Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies // *J Hematol Oncol*. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 164.
24. Ruggeri L. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants // *Science*. – 2002. – P. 2097–2100.
25. Myers J.A., Miller J.S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 85–100.
26. Schmidt-Wolf I.G., Negrin R.S., Kiem H.P., Blume K.G., Weissman I.L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity // *J Exp Med*. – 1991. – Vol. 174, № 1. – P. 139–49.
27. Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., Carnevale-Schianca F., Capaldi A., Geuna M., Casorzo L., Nash R.A., Aglietta M., Cignetti A. Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers // *Int Immunol*. – 2008. – Vol. 20, № 7. – P. 841–848.
28. Mareschi K., Adamini A., Castiglia S., Rusticelli D., Castello L., Mandese A., Leone M., Pinnetta G., Mesiano G., Ferrero I., Fagioli F. Cytokine-induced killer (CIK) cells, in vitro expanded under good manufacturing process (GMP) Conditions, Remain Stable over Time after Cryopreservation // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 93.
29. Jabbarpour Z., Aghayan S.S., Moradzadeh K., Ghaffari S., Abmadbeigi N. The effect of serum origin on cytokines induced killer cell expansion and function // *BMC Immunol*. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 28.
30. Zhang Y., Schmidt-Wolf I.G.H. Ten-year update of the international registry on cytokine-induced killer cells in cancer immunotherapy // *J Cell Physiol*. – 2020. – Vol. 235, № 12. – P. 9291–9303.
31. Liu C., Cui X., Zhou D., Li C., Zhao M., Jin Y., Ding C., Zhu Y. Cytokine-induced killer cells co-cultured with non-cell derived targeting peptide-loaded dendritic cells induce a specific antitumor response // *Cancer Biol Ther*. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 720–728.

32. Hu J., Hu J., Liu X., Hu C., Li M., Han W. Effect and safety of cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy in patients with breast cancer: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 42. – P. 8310.
33. Wang S., Wang Z. Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer // *Int Immunopharmacol*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 22–28.
34. Qiao G., Wang X., Zhou L., Zhou X., Song Y., Wang S., Zhao L., Morse M.A., Hobeika A., Song J., Yi X., Xia X., Ren J., Lysterly H.K. Autologous dendritic cell-cytokine induced killer cell immunotherapy combined with s-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a prospective study // *Clin Cancer Res*. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 1494–1504.
35. Li C.M.Y., Tomita Y., Dbakal B., Li R., Li J., Drew P., Price T., Smith E., Maddern G.J., Fenix K.A. Use of cytokine-induced killer cell therapy in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *J Immunother Cancer*. – 2023. – Vol. 11, № 4.
36. Abmadvand M., Barough M.S., Barkbordar M., Faridfar A., Ghaderi A., Jalaiekhoo H., Rajaienejad M., Majidzadeh K., Ghavamzadeh A., Sarrami-Forooshani R. Phase I non-randomized clinical trial of allogeneic natural killer cells infusion in acute myeloid leukemia patients // *BMC Cancer*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1090.
37. Ciurea S.O., Schafer J.R., Bassett R., Denman C.J., Cao K., Willis D., Rondon G., Chen J., Soebbing D., Kaur I., Gulbis A., Ahmed S., Rezvani K., Shpall E.J., Lee D.A., Champlin R.E. Phase 1 clinical trial using mbIL21 ex vivo-expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation // *Blood*. – 2017. – Vol. 130, № 16. – P. 1857–1868.
38. Wang Z., Liu Y., Li R., Shang Y., Zhang Y., Zhao L., Li W., Yang Y., Zhang X., Yang T., Nie C., Han F., Liu Y., Luo S., Gao Q., Song Y. Autologous cytokine-induced killer cell transfusion increases overall survival in advanced pancreatic cancer // *J Hematol Oncol*. – 2016. – Vol. 9.
39. Wang Z., Liu X., Till B., Sun M., Li X., Gao Q. Combination of Cytokine-Induced Killer Cells and Programmed Cell Death-1 Blockade Works Synergistically to Enhance Therapeutic Efficacy in Metastatic Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1513.
40. Li H., Huang L., Liu L., Wang X., Zhang Z., Yue D., He W., Fu K., Guo X., Huang J., Zhao X., Zhu Y., Wang L., Dong W., Yan Y., Xu L., Gao M., Yang S., Zhang Y. Selective effect of cytokine-induced killer cells on survival of patients with early-stage melanoma // *Cancer Immunol Immunother*. – 2017. – Vol. 66, №3. – P. 299–308.
41. Zhou Y., Chen C.L., Jiang S.W., Feng Y., Yuan L., Chen P., Zhang L., Huang S., Li J., Xia J.C., Zheng M. Retrospective analysis of the efficacy of adjuvant CIK cell therapy in epithelial ovarian cancer patients who received postoperative chemotherapy // *Oncoimmunology*. – 2018. – Vol. 8, № 2.
42. Zhou Z., Qin H., Weng L., Ni Y. Clinical efficacy of DC-CIK combined with sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma // *J BUON*. – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 615–621.
43. Chen S.J., Wang S.C., Chen Y.C. The Immunotherapy for Colorectal Cancer, Lung Cancer and Pancreatic Cancer // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 23. – P. 12836.
44. Nurgali K., Jagoe R.T., Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? // *Front Pharmacol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 245.
45. Mata-Molanes J.J., Sureda González M., Valenzuela Jiménez B., Martínez Navarro E.M., Brugarolas Masllorens A. Cancer Immunotherapy with Cytokine- Induced Killer Cells // *Target Oncol*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 289–299.

References

1. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice *Nature Reviews Immunology*. 2020 May 15; 20: 651–668. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
2. Oiseth S.J., Aziz M.S. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2017; 3: 250–61. Doi: 10.20517/2394-4722.2017.41
3. El-Kadiry A.E., Rafei M., Shammas R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 22; 8:7 56029. Doi: 10.3389/fmed.2021.756029.
4. Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B. Dendritic cells and their role in immunotherapy. *Front Immunol*. 2020 May 21; 11: 924. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00924.
5. Shimasaki N., Jain A. & Campana D. NK cells for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Jan; 200–218. Doi: 10.1038/s41573-019-0052-1.
6. Meng Y., Yu Z., Wu Y., Du T., Chen S., Meng F., Su N., Ma Y., Li X., Sun S., Zhang G. Cell-based immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells: From preparation and testing to clinical application. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jun 3; 13(6): 1–9. Doi: 10.1080/21645515.2017.1285987.
7. Laskowski T.J., Biederstädt A. & Rezvani, K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2022: 557–575. Doi: 10.1038/s41568-022-00491-0.
8. Katsin M., Dormeshkin D., Meleshko A., Migas A., Dubovik S., Konoplya N. CAR-T Cell Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2023 Nov 16;7 (12): 971. Doi: 10.1097/HS9.0000000000000971.
9. [Borobova E.A., Zheravin A.A. Natural killer cells in immunotherapy for cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17 (6): 97–104. (In Russ)] Doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104.
10. [Tysbchuk E.V., Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Natural killer cells: origin, phenotype, function. *Medical Immunology (Russia)*. 2021; 23(6): 1207–1228. (In Russ.)] Doi: 10.15789/1563-0625-NKC-2330.
11. Vacca P., Munari E., Tumino N., Moretta F., Pietra G., Vitale M., Del Zotto G., Mariotti F.R., Mingari M.C., Moretta L. Human natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer: Friends or foes? *Immunol Lett*. 2018 Sep; 201: 14–19. Doi: 10.1016/j.imlet.2018.11.004.

12. Foley B., Felices M., Cichocki F., Cooley S., Verneris M.R., Miller J.S. The biology of NK cells and their receptors affects clinical outcomes after hematopoietic cell transplantation (HCT). *Immunol Rev.* 2014 Mar; 258(1): 45-63. Doi: 10.1111/imr.12157.
13. [Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Galtseva I.V., Khamaganova E.G. Impact of natural killer cell's functional reconstruction on the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2022; 67(4): 551-569. (In Russ.)] Doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-551-569.
14. Carrington M., Norman P. The KIR Gene Cluster [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Available as: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10135/>. Accessed at: 11.03.2024.
15. Chu J., Gao F., Yan M., Zhao S., Yan Z., Liu B.S.Y. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *J Transl Med.* 2022; 240. Doi: 10.1186/s12967-022-03437-0.
16. Islam R., Pupovac A., Evtimov V., Boyd N., Shu R., Boyd R., Trounson A. Enhancing a Natural Killer: Modification of NK Cells for Cancer Immunotherapy. *Cells.* 2021 Apr 29; 10(5): 1058. Doi: 10.3390/cells10051058.
17. Cbitadze G., Lettau M., Bhat J., Wesch D., Steinle A., Fürst D., Mytilineos J., Kalthoff H., Janssen O., Oberg H.-H. and Kabelitz D. Shedding of endogenous MHC class I-related chain molecules A and B from different human tumor entities: Heterogeneous involvement of the “a disintegrin and metalloproteases” 10 and 17. *Int. J. Cancer.* 2013; 133: 1557-1566. Doi: 10.1002/ijc.28174.
18. Zhang C., Hu Y., Shi C. Targeting natural killer cells for tumor immunotherapy. *Front Immunol.* 2020 Feb 19; 11: 60. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00060.
19. Kweon S., Phan M.T., Chun S., Yu H., Kim J., Kim S., Lee J., Ali A.K., Lee S.H., Kim S.K., Dob J., Cho D. Expansion of human NK cells using K562 cells expressing OX40 ligand and short exposure to IL-21. *Front Immunol.* 2019 Apr 24; 10: 879. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00879.
20. Thangaraj J.L., Phan M.T., Kweon S., Kim J., Lee J.M., Hwang I., Park J., Dob J., Lee S.H., Vo M.C., Chu T.H., Song G.Y., Abn S.Y., Jung S.H., Kim H.J., Cho D., Lee J.J. Expansion of cytotoxic natural killer cells in multiple myeloma patients using K562 cells expressing OX40 ligand and membrane-bound IL-18 and IL-21. *Cancer Immunol Immunother.* 2022 Mar; 71(3) :613-625. Doi: 10.1007/s00262-021-02982-9.
21. Lee H.R., Son C.H., Kob E.K. Jae-Ho Bae, Kang C., Park K.Y. Expansion of cytotoxic natural killer cells using irradiated autologous peripheral blood mononuclear cells and anti-CD16 antibody. *Sci Rep* 7, 11075 (2017). Doi: 10.1038/s41598-017-09259-1.
22. Veluchamy J.P., Kok N., van der Vliet H.J., Verbeul H.M.W., de Gruijl T.D., Spanboltz J. The Rise of Allogeneic Natural Killer Cells As a Platform for Cancer Immunotherapy: Recent Innovations and Future Developments. *Front Immunol.* 2017 May 31; 8: 631. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00631.
23. Lamers-Kok N., Panella D., Georgoudaki A.M., Liu H., Özkazanc D., Kučerová L., Duru A.D., Spanboltz J., Raimo M. Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies. *J Hematol Oncol.* 2022 Nov 8; 15(1): 164. Doi: 10.1186/s13045-022-01382-5.
24. Ruggeri L. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002; 2097-2100. Doi: 10.1126/science.1068440.
25. Myers J.A., Miller J.S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Feb; 18(2): 85-100. Doi: 10.1038/s41571-020-0426-7.
26. Schmidt-Wolf I.G., Negrin R.S., Kiem H.P., Blume K.G., Weissman I.L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J Exp Med.* 1991 Jul; 174(1): 139-49. Doi: 10.1084/jem.174.1.139.
27. Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., Carnevale-Schianca F., Capaldi A., Geuna M., Casorzo L., Nash R.A., Aglietta M., Cignetti A. Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Immunol.* 2008 Jul; 20(7): 841-8. Doi: 10.1093/intimm/dxn042.
28. Mareschi K., Adamini A., Castiglia S., Rustichelli D., Castello L., Mandese A., Leone M., Pinnetta G., Mesiano G., Ferrero I., Fagioli F. Cytokine-induced killer (CIK) cells, in vitro expanded under good manufacturing process (GMP) Conditions, Remain Stable over Time after Cryopreservation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 May 12; 13(5): 93. Doi: 10.3390/ph13050093.
29. Jabbarpour Z., Aghayan S.S., Moradzadeh K., Ghaffari S., Ahmadbeigi N. The effect of serum origin on cytokines induced killer cell expansion and function. *BMC Immunol.* 2023 Sep; 24(1): 28. Doi: 10.1186/s12865-023-00562-3.
30. Zhang Y., Schmidt-Wolf I.G.H. Ten-year update of the international registry on cytokine-induced killer cells in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2020 Dec; 235(12): 9291-9303. Doi: 10.1002/jcp.29827.
31. Liu C., Cui X., Zhou D., Li C., Zhao M., Jin Y., Ding C., Zhu Y. Cytokine-induced killer cells co-cultured with non-cell derived targeting peptide-loaded dendritic cells induce a specific antitumor response. *Cancer Biol Ther.* 2019; 20(5): 720-728. Doi: 10.1080/15384047.2018.1564561.
32. Hu J., Hu J., Liu X., Hu C., Li M., Han W. Effect and safety of cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct; 96(42): 8310. Doi: 10.1097/MD.00000000000008310.
33. Wang S., Wang Z. Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int Immunopharmacol.* 2015 Sep; 28(1): 22-8. Doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.021.

34. Qiao G, Wang X, Zhou L, Zhou X, Song Y, Wang S, Zhao L, Morse M.A., Hobeika A., Song J., Yi X., Xia X., Ren J., Lyerly H.K. Autologous dendritic cell-cytokine induced killer cell immunotherapy combined with s-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a prospective study. *Clin Cancer Res.* 2019 Mar 1; 25(5): 1494-1504. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2360.
35. Li C.M.Y., Tomita Y., Dhakal B., Li R., Li J., Drew P., Price T., Smith E., Maddern G.J., Fenix K.A. Use of cytokine-induced killer cell therapy in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer.* 2023 Apr; 11(4): 006764. Doi: 10.1136/jitc-2023-006764.
36. Ahmadvand M., Barough M.S., Barkbordar M., Faridfar A., Gbaderi A., Jalaeikhoob H., Rajaienejad M., Majidzadeh K., Gbavamzadeh A., Sarrami-Forooshani R. Phase I non-randomized clinical trial of allogeneic natural killer cells infusion in acute myeloid leukemia patients. *BMC Cancer.* 2023 Nov 10; 23(1): 1090. Doi: 10.1186/s12885-023-11610-x.
37. Ciurea S.O., Schafer J.R., Bassett R., Denman C.J., Cao K., Willis D., Rondon G., Chen J., Soebbing D., Kaur I., Gulbis A., Ahmed S., Rezvani K., Shpall E.J., Lee D.A., Champlin R.E. Phase 1 clinical trial using mbIL21 ex vivo-expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation. *Blood.* 2017 Oct 19; 130(16): 1857-1868. Doi: 10.1182/blood-2017-05-785659.
38. Wang Z., Liu Y., Li R., Shang Y., Zhang Y., Zhao L., Li W., Yang Y., Zhang X., Yang T., Nie C., Han F., Liu Y., Luo S., Gao Q., Song Y. Autologous cytokine-induced killer cell transfusion increases overall survival in advanced pancreatic cancer. *J Hematol Oncol.* 2016 Feb 3; 9: 6. Doi: 10.1186/s13045-016-0237-6.
39. Wang Z., Liu X., Till B., Sun M., Li X., Gao Q. Combination of Cytokine-Induced Killer Cells and Programmed Cell Death-1 Blockade Works Synergistically to Enhance Therapeutic Efficacy in Metastatic Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol.* 2018 Jul 5; 9: 1513. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01513.
40. Li H., Huang L., Liu L., Wang X., Zhang Z., Yue D., He W., Fu K., Guo X., Huang J., Zhao X., Zhu Y., Wang L., Dong W., Yan Y., Xu L., Gao M., Yang S., Zhang Y. Selective effect of cytokine-induced killer cells on survival of patients with early-stage melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017 Mar; 66(3): 299-308. Doi: 10.1007/s00262-016-1939-x.
41. Zhou Y., Chen C.L., Jiang S.W., Feng Y., Yuan L., Chen P., Zhang L., Huang S., Li J., Xia J.C., Zheng M. Retrospective analysis of the efficacy of adjuvant CIK cell therapy in epithelial ovarian cancer patients who received postoperative chemotherapy. *Oncoimmunology.* 2018 Nov 11; 8(2): 1528411. Doi: 10.1080/2162402X.2018.1528411.
42. Zhou Z., Qin H., Weng L., Ni Y. Clinical efficacy of DC-CIK combined with sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J BUON.* 2019 Mar-Apr; 24 (2): 615-621. PMID: 31128014.
43. Chen S.J., Wang S.C., Chen Y.C. The Immunotherapy for Colorectal Cancer, Lung Cancer and Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 27; 22(23): 12836. Doi: 10.3390/ijms222312836.
44. Nurgali K., Jagoe R.T., Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Front Pharmacol.* 2018 Mar 22; 9: 245. Doi: 10.3389/fphar.2018.00245.
45. Mata-Molanes J.J., Sureda González M., Valenzuela Jiménez B., Martínez Navarro E.M., Brugarolas Masllorens A. Cancer Immunotherapy with Cytokine- Induced Killer Cells. *Target Oncol.* 2017 Jun; 1 2(3): 289-299. Doi: 10.1007/s11523-017-0489-2.