

*Санкт-Петербургский  
клинический научно-  
практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический),  
Санкт-Петербург*

## КЛЕТОЧНЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ

Н.М. Волков

### CELL-BASED ANTICANCER IMMUNOTHERAPY METHODS

**Н.М. Волков**

*Кандидат медицинских наук,  
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
(онкологический)».  
197758, Россия, Санкт-Петербург,  
пос. Песочный, Ленинградская ул., 68а, Лит. А*

**N.M. Volkov**

*Candidate of Medicine,  
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center  
of specialized types of medical care (oncological).  
68a, Lit. A, Leningradskaya street,  
vill. Pesochniy, St. Petersburg, 197758*

Принимая во внимание ведущую роль клеточного звена иммунитета в отторжении опухолей, весьма логична идея использования культивированных *ex vivo* клеток иммунной системы для иммунотерапии опухолей. Адоптивная терапия основывается на использовании нескольких типов иммунных клеток: дендритных клеток, натуральных киллеров, Т-лимфоцитов. Также в настоящее время изучаются инновационные методики модификации Т-лимфоцитов путем трансфекции Т-клеточных рецепторов и химерных антигенных рецепторов. В данной лекции приводится обзор современных представлений о принципах адоптивной клеточной терапии опухолей и ключевых данных клинических испытаний этих методик.

**Ключевые слова:** *клеточная иммунотерапия, адоптивная терапия, дендритные клетки, вакцины, Т-лимфоциты, натуральные киллеры, рак, злокачественные опухоли.*

Taking into consideration the major role of cellular immunity in tumor rejection mechanisms it is very logical to use *ex vivo* expanded immune cells for anti-cancer therapy. Adoptive immunotherapy employs several types of cells: dendritic cells, natural killers, LAK, T-lymphocytes. Also novel genetically engineered T-cell approaches using T-cell receptor and chimeric antigen receptor transfection are studied. This paper reviews current knowledge on the principles of adoptive cellular immunotherapy for cancer and the most notable clinical trials results.

**Keywords:** *cell-based immunotherapy, adoptive therapy, dendritic cell, vaccine, T-lymphocyte, natural killer, cancer.*

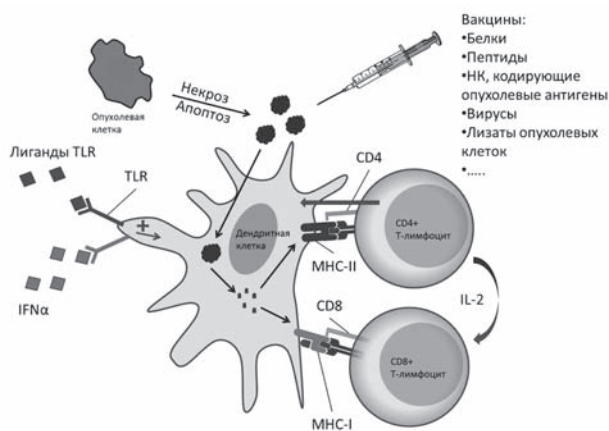
**«Применение клеточных методов иммунотерапии опухолей уже показало весьма высокую потенциальную эффективность. Однако, эти технологии требуют значительных материальных и интеллектуальных ресурсов и в настоящее время реализуемы только в крупных научных центрах».**

С развитием представлений о механизмах противоопухолевого иммунитета, развитием биотехнологий наблюдается и расширение возможностей терапевтического влияния на иммунную систему с целью достижения контроля над злокачественным процессом. Тогда как более ста лет назад история иммунотерапии опухолей начиналась с неспецифической вакцинации, использования инфекционных агентов с целью активации иммунного ответа, в настоящее время в нашем арсенале появилось множество инструментов использования собственных защитных механизмов организма для борьбы со злокачественными новообразованиями, основанных на глубоком понимании физиологии иммунной системы. На сегодняшний день ответственным за противоопухолевый иммунитет считается в первую очередь клеточное звено иммунной системы [1], из чего логически вытекает идея использования собственно самих клеток этой системы с лечебной целью. Клеточные методы иммунотерапии также называют в литературе «адоптивной» терапией (от английского слова adopt – усыновлять, принимать, усваивать, заимствовать). Подразумевается, что организм пациента принимает или заимствует какой-либо компонент клеточного звена иммунной системы извне. Для клеточной иммунотерапии используются культивированные ex vivo дендритные клетки, натуральные киллеры (как частный случай – лимфокин-активированные киллеры (ЛАК)), Т-лимфоциты.

## Дендритные клетки

Дендритные клетки – профессиональные антиген-презентирующие клетки, происходящие из моноцитарного ростка кроветворения. Их основная функция заключается в поглощении патологических субстратов, их переваривании и представлении антигенных пептидов из этих субстратов на поверхности в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II класса (main histocompatibility complex, МНС-I и МНС-II). В таком виде антигены распознаются Т-лимфоцитами при помощи Т-клеточного рецептора и при содействии дополнительных активирующих факторов происходит активация Т-лимфоцитов. Причем, для активации самой дендритной клетки помимо поглощенного субстрата необходимы дополнительные стимулы – интерферон, агонисты так называемых паттерн-распознающих рецепторов (таких как семейство TLR), которые способны распознавать ряд универсальных молекул,

свойственных различным патогенным микроорганизмам (использование «адьювантов» при вакцинации имеет своей целью именно реализацию этой дополнительной стимуляции) (Рис.1).



**Рис. 1.** Схематическое представление активации клеточного иммунитета при опухолях и при противоопухолевой вакцинации

Идея вакциноотерапии опухолей основывается именно на этом механизме индукции иммунного ответа. При вакциноотерапии антигены в виде белков, пептидов, ДНК-векторов для экспрессии в организме, лизатов опухолевых клеток и т.д. поставляются в организм пациента, где подвергаются переработке антиген-презентирующими дендритными клетками и запускается каскад иммунной реакции.

Собственно, терапия дендритными клетками классифицируется как частный случай вакциноотерапии, т.к. отличие от последней заключается лишь в том, что дендритные клетки, выращенные в культуре из мононуклеаров периферической крови пациента, нагружаются антигенами не в организме, а вне его, стимулируется их созревание, после чего полученный клеточный продукт вводится обратно пациенту. Метод позволяет активировать дендритные клетки вне влияния иммуносупрессивных факторов микроокружения, нарастить большее число клеток, нежели это возможно in vivo.

Хотя в целом результаты исследований противоопухолевой вакциноотерапии оказались не впечатляющими, терапия дендритно-клеточными вакцинами на общем фоне является наиболее эффективной. По данным совокупного анализа множества исследований, проведенного S. Rosenberg и соавторами, частота объективных ответов на фоне различных вариантов вакциноотерапии составила всего 3,3%, при этом основной вклад в эту эффективность внесли именно исследования с дендритно-клеточными вакцинами, в которых этот показатель достигал 7,1% [2].

На сегодняшний день единственной противоопухолевой вакциной, одобренной к клиническому

применению в США, является Sipuleucel-T. Вакцина представляет собой аутологичные дендритные клетки, нагруженные в качестве антигена простатической кислотой фосфатазой. При малосимптомном резистентном к кастрации раке предстательной железы применение вакцины в исследовании III фазы позволило увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца [3].

Интересен новый подход к вакцинотерапии *in vivo* с использованием онколитических вирусов. Вакцина T-VEC представляет собой генетически измененный вирус простого герпеса, способный к экспрессии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и преимущественной репликации в опухолевых клетках. После введения в опухолевый очаг вирус разрушает опухолевые клетки и создает высокую концентрацию ГМ-КСФ, который в свою очередь привлекает и активирует антиген-презентирующие клетки. Последние перерабатывают продукты распада злокачественных клеток и представляют их Т-лимфоцитам. В исследовании III фазы в сравнении с подкожным введением ГМ-КСФ при нерезектабельной или метастатической меланоме кожи показано преимущество вакцины в частоте длительных ( $\geq 6$  мес.) эффектов (16% против 2%,  $p < 0,0001$ ) и частоте объективных ответов 26% (11% полных регрессов) против 6% (1% полных регрессов). Отмечено преимущество вакцины в медиане общей выживаемости на 4,4 месяца (23,3 против 18,9 мес.), не достигшее, однако, статистической достоверности ( $p = 0,051$ ) [4].

Пока что вакцинотерапия, как самостоятельный метод, не показала обнадеживающих результатов, что может быть связано с наличием в микроокружении опухоли множества иммуносупрессивных факторов и, как следствие, недостаточной индукцией эффекторных клеток, способных распознать и уничтожить опухоль [5]. Однако представляется перспективным изучение комбинаций вакцинотерапии с другими методами, в том числе использованием ингибиторов иммунных контрольных точек.

Одним из путей преодоления препятствий для реализации иммунного ответа является применение лечения непосредственно эффекторными клетками иммунной системы. Исследования этого направления клеточной терапии начались еще в 80-е годы прошлого века, когда был получен рекомбинантный интерлейкин-2, что позволило культивировать лимфоциты *in vitro*.

## Натуральные киллеры, ЛАК

Натуральные киллеры (НК) – клетки лимфоидного роста кроветворения, обладающие фенотипом CD56+CD3-. В отличие от Т-лимфоцитов, эти клетки не обладают рецепторами, распознающими антигены в комплексе с МНС. Основными регулируемыми эффекторными функциями НК рецепторами считают так

называемые иммуноглобулино-подобные рецепторы клеток киллеров (killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs)). Эти рецепторы способны распознавать молекулы МНС-I на поверхности клеток-мишеней и генерируют угнетающий сигнал для цитолитической активности НК. То есть, НК уничтожают клетки, утратившие экспрессию МНС-I, т.е. патологически измененные, в т.ч. некоторые опухолевые, клетки [6].

Исследования ЛАК начались в 80-е годы. ЛАК получали путем кратковременной (обычно в течение 3 суток) активации мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с интерлейкином-2. Собственно, считается, что основным компонентом полученного клеточного продукта являлись натуральные киллеры, способные к антиген-независимому уничтожению клеток опухоли. Далее ЛАК вводились больным внутривенно вместе с высокими дозами интерлейкина-2. Первые исследования при меланоме показали частоту объективных ответов после такого лечения более 20%. Тем не менее, при проведении рандомизированного исследования, в которое включались больные меланомой и раком почки, оказалось, что общая выживаемость не отличалась достоверно между группами, получавшими ЛАК+ИЛ-2 и только ИЛ-2, хотя наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости у пациентов с меланомой и в группе ЛАК были 5 пациентов, проживших более 5 лет, тогда как в группе контроля до этого срока не дожил ни один пациент [7]. В связи с отсутствием достоверного преимущества, ИЛ-2 остался стандартом лечения, а интерес к ЛАК у исследователей пропал.

На сегодняшний день изучается также применение, в первую очередь, при лейкозах, аллогенных НК. Донорские НК более активны, чем аутологичные, в отношении опухолевых клеток реципиента в связи с наличием несовместимости между KIRs с МНС-I реципиента и, соответственно, отсутствием ингибирующего сигнала. Впервые противоопухолевая активность чужеродных НК была обнаружена при проведении аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток [8]. Причем больший противоопухолевый эффект наблюдался при несовместимости между KIRs с МНС-I в условиях гаплоидентичной трансплантации [9]. Причем, немаловажно, что в отличие от донорских Т-лимфоцитов, оказалось, что аллогенные НК не вызывают реакции трансплантат против хозяина. Все это объясняет привлекательность применения аллогенных НК в качестве клеточной терапии опухолей. Исследования метода при солидных опухолях на сегодняшний день находятся на ранних фазах [10, 11].

## Т-лимфоциты

Т-лимфоциты – клетки обладающие способностью при помощи Т-клеточного рецептора специфически распознавать антигены, презентруемые на поверхности клеток в комплексе с молекулами МНС. Причем,

если не углубляться в подробности, Т-лимфоциты подразделяются на CD8+ эффекторные (Т-лимфоциты киллеры), рецепторы которых обладают сродством к антигенам, представленным с МНС-I на клетках-мишенях, и CD4+ Т-лимфоциты хэлперы (помощники), распознающие антигены, представленные с МНС-II на поверхности антиген-презентирующих клеток. Функционально, как следует из названий, первые ответственны за уничтожение патологических клеток, и выполняют эту задачу, секретировав перфорины и гранзимы, нарушающие мембранный аппарат клетки и внутриклеточные структуры. Вторые осуществляют регуляторную функцию, причем, в зависимости от подтипа (Th1, Th2, Treg), могут как активировать либо клеточный, либо гуморальный иммунный ответ, так и выполнять супрессорную функцию.

Еще в 80-е годы показано, что в опухолях присутствуют Т-лимфоциты, способные распознавать злокачественные клетки. На мышиных моделях показана противоопухолевая эффективность культивированных *in vitro* Т-лимфоцитов, специфически распознающих опухоль, выделенных как из периферической крови мышей, так и из ткани перевиваемых опухолей [12]. Причем, оказалось, что применение Т-лимфоцитов с ИЛ-2 позволяло добиться регресса микрометастазов, но было бессильно в борьбе с макрометастазами. Модификация методики с введением цитостатиков перед инфузией клеток с целью лимфодеплеции сделала возможным уничтожение и макрометастазов. Лимфодеплеция позволяет подавить частично иммуносупрессивные факторы в микроокружении опухоли (например, Treg клетки), освободить физическое пространство для введенных Т-лимфоцитов и потенцирует секрецию ИЛ-7 и ИЛ-15 *in situ*, что способствует длительному персистенции эффекторных Т-лимфоцитов.

Первое применение инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов (ИОЛ) при меланоме, как и большая часть последующих исследований в области Т-клеточной терапии осуществлено в хирургическом подразделении Национального противоракового института США группой ученых под руководством S. Rosenberg в 1988 году [13]. Иммунные клетки получали путем ферментативной диссоциации фрагментов опухоли, культивировали *ex vivo* в среде с высокой концентрацией интерлейкина-2, отбирали Т-лимфоциты, непосредственно специфически распознающие опухоль, и наращивали количество активированных эффекторных клеток (Рис.2). Весь процесс приготовления ИОЛ на сегодняшний день по сообщениям ведущих исследовательских центров занимает около 6-ти недель.

Первые работы были проведены без применения лимфодеплеции цитостатиками и, хотя частота объективных ответов составила 55%, длительность этих ответов была небольшой. Уже 2000-е годы исследователи стали применять прекондиционирование

циклофосфамидом и флюдарabiном +/- облучение всего тела, что значительно увеличивает эффективность терапии [14].

Адоптивная терапия ИОЛ у больных меланомой позволила достичь объективных ответов у 49–72% пациентов [15]. Согласно сообщению исследователей среди 93 пациентов, пролеченных ими, у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, причем у 19-ти из них эффект продолжался к моменту публикации более 3 лет.

Описанный метод оказался воспроизводимым только при меланоме, по крайней мере при существовавшем в 90-е годы уровне биотехнологий. При других злокачественных новообразованиях лишь в отдельных случаях удавалось получить Т-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки, что, возможно связано с меньшей иммуногенностью других опухолей [16]. Как показали более современные работы, получение эффективных ИОЛ для лечения опухолей кроме меланомы все-таки возможно, но требует применения сложных методов выявления и экспансии клонов Т-лимфоцитов, специфичных к определенным антигенам.

Так, С. Hinrichs и соавт. проводили селекцию опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов по реактивности против белков Е6 и Е7 вируса папилломы человека, известного как патогенетический фактор развития рака шейки матки, опухолей головы и шеи. Реактивность Т-клеток к этим белкам наблюдалась в 6 из 8 случаев. Эффектов у 2 пациентов, которым вводились лимфоциты, не реактивные к Е6/Е7 отмечено не было. В то же время у остальных 6-ти пациентов зафиксировано 2 полных регресса, которые продолжались на момент анализа 18 и 11 месяцев, и 1 частичный регресс [17]. Эти данные, помимо доказательства эффективности методики при раке шейки матки, показывают важную роль вирусных антигенов как мишеней для иммунотерапии опухолей.

Еще более индивидуализированный подход использовали E. Tran и соавт. [18]. В опухоли большой диссеминированной холангиокарциномой путем секвенирования были выявлены 26 опухоль-специфических мутаций. Среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, выделенных из опухоли, при помощи сложнейших молекулярных и культуральных методов были обнаружены CD4+ Т-клетки, распознающие один из мутированных нео-антигенов. Введение обогащенных (25% клеток, специфичных к нео-антигену) аутологичных Т-лимфоцитов пациентке привело к умеренному регрессу и длительной стабилизации опухолевого процесса, а повторное введение уже обогащенных до 95% специфичных клеток при прогрессировании вновь позволило добиться выраженного регресса. Причем ранее пациентка уже получала лечение опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами, не подвергнутыми селекции, без существенного эффекта.

Был найден и другой способ преодолеть проблему получения специфичных к опухоли Т-лимфоцитов при помощи внесения Т-клеточных рецепторов, специфичных к определенным опухолевым антигенам, в Т-лимфоциты, полученные из периферической крови пациентов (рис.2). Для трансфекции использовался ген, кодирующий Т-клеточный рецептор, который можно получить из лимфоцитов пациента или при иммунизации трансгенных мышей, несущих гены человеческих Т-клеточных рецепторов и МНС. Первые результаты использования этой методики при

меланоме с применением Т-клеточных рецепторов к меланоцитарным антигенам MART-1 и gp100 показали возможность получения объективных эффектов у 20–30% больных [19]. Первый успешный опыт лечения немеланоцитарной опухоли Т-лимфоцитами с привнесенным Т-клеточным рецептором к антигену NY-ESO-1 опубликован в 2011 году [20]. У 4-х из 6-ти больных синовиальной саркомой исследователи наблюдали частичный регресс, причем в одном случае эффект длился 18 месяцев. В том же исследовании среди 11-ти больных меланомой отмечено 5 объек-

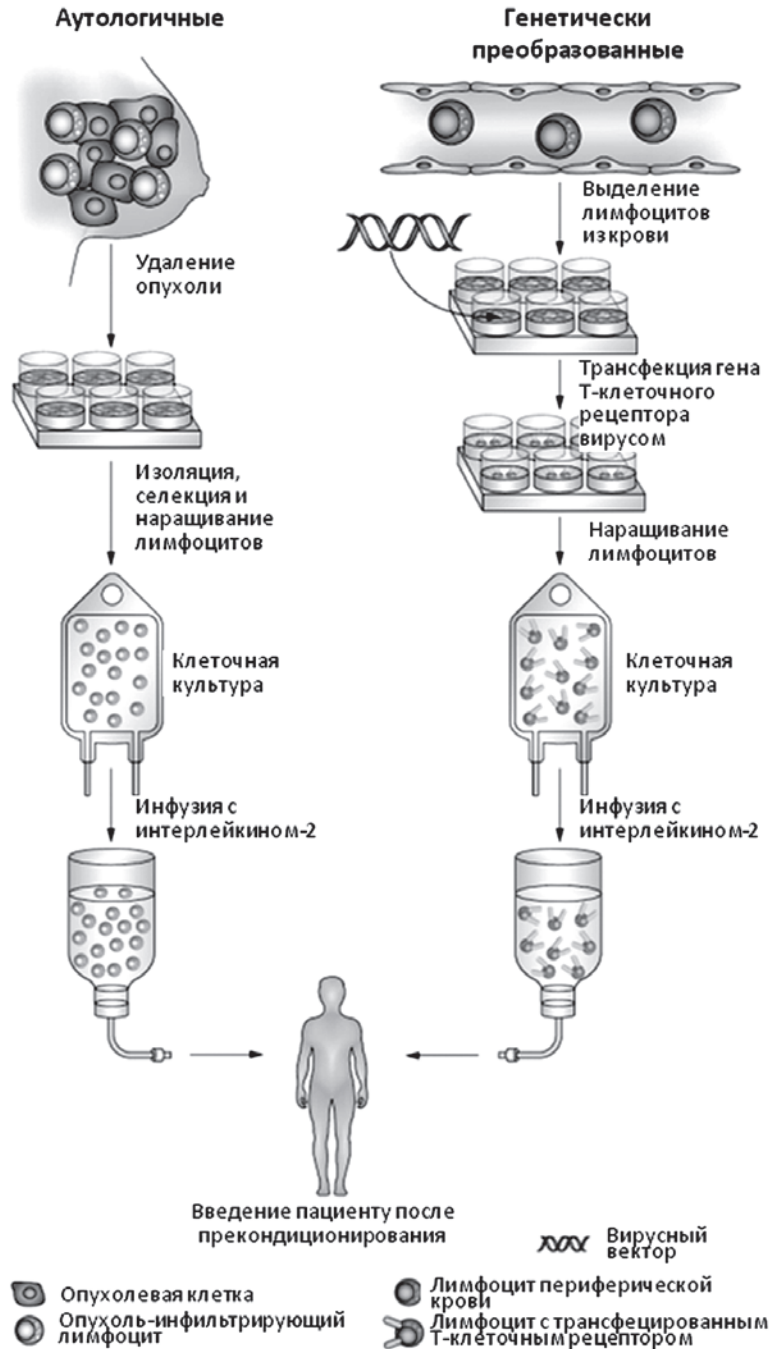
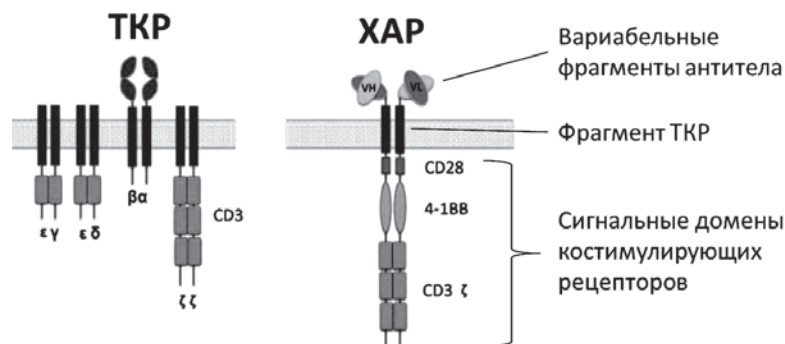


Рис. 2. Схематическое изображение алгоритма приготовления Т-лимфоцитов для адоптивной иммуно-терапии (из [5])



**Рис. 3.** Схематическое изображение структур Т-клеточного рецептора (ТКР) и химерного антигенного рецептора (ХАР)

тивных ответов, в том числе 2 полных регресса, длившихся более года. NY-ESO-1 – представитель семейства так называемых раково-тестикулярных антигенов, куда входят также MAGE и др., экспрессируемых в период эмбриогенеза, а во взрослом организме человека в норме присутствующих только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы МНС (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клеточному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности. В то же время показано, что большинство опухолей, в том числе эпителиальных, могут экспрессировать опухолевые/тестикулярные антигены [21]. В связи с этим, можно предположить, что применение адоптивной Т-клеточной терапии обладает большим потенциалом в лечении широкого спектра опухолей.

Разработан еще один метод модификации Т-лимфоцитов, сообщающий им желаемую способность распознавать определенные антигены – внесение химерных антигенных рецепторов (ХАР, в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen receptor). Последние представляют собой генно-инженерные конструкции, состоящие из одноцепочечных вариабельных цепей антитела, определяющих специфичность распознавания антигена, фрагментов Т-клеточного рецептора и сигнальных доменов костимулирующих рецепторов, которые способствуют экспансии и активации клона Т-лимфоцитов в организме (рис. 3) [22]. Особенностью химерных рецепторов является способность распознавать молекулы на поверхности клеток без участия главного комплекса гистосовместимости.

В исследованиях, изучающих применение данной методики в качестве мишени, используются поверхностные белки, гиперэкспрессированные на опухолевых клетках, но присутствующие также и на нормальных клетках. Этим определяется ключевое значение выбора мишени. Примером, иллюстрирующим значимость этой проблемы, является негативный опыт применения адоптивной терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к белку

HER2/neu. Тогда как применение антител к этому рецептору относительно безопасно, первый же случай применения Т-лимфоцитов привел к развитию у пациентки фатальных осложнений [23].

На сегодняшний день приближается к регистрации методика терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток, экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза. У больных В-клеточными лимфомами и хроническим лимфолейкозом удавалось добиться клинического эффекта более чем у половины больных, описаны также случаи полного регресса, продолжавшегося на момент публикации более 10–15-ти месяцев [24, 25].

Также превосходящие ожидания результаты показало применение терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 у больных острым лимфобластным лейкозом, резистентных к химиотерапии. В 2014 году опубликованы данные исследований, в которые включено 16 и 30 больных. Полного ответа удалось достигнуть у 88% и 90% больных соответственно, причем очевидный эффект терапии наблюдался уже в течение недели после введения Т-лимфоцитов [26, 27]. Эффекты были длительными: в одном исследовании 6-месячная бессобытийная и общая выживаемость составила 67% и 78% соответственно [27]. У всех пациентов на фоне лечения наблюдались В-клеточная аплазия и синдром выброса цитокинов. Эти осложнения были контролируемы при использовании заместительной терапии гамма-глобулином и введении анти-цитокинов. Совершенно очевидно, что Т-клетки модифицированные ХАР – крайне мощный инструмент уничтожения клеток-мишеней, но выбор мишени здесь играет ключевое значение. CD19 оказался очень удачной мишенью лишь благодаря тому, что существуют способы заместительной терапии и организм может существовать без CD19- позитивных клеток. Продолжается поиск других «удачных» мишеней для ХАР, но таких прорывов, как с CD19 на сегодняшний день пока не наблюдается.

В настоящее время проводится множество исследований, изучающих эффективность комбинаций

клеточной иммунотерапии с другими иммунотерапевтическими средствами, в первую очередь, ингибиторами иммунных контрольных точек, противоопухолевыми вакцинами, синергизм с которыми логически вполне ожидаем.

Применение клеточных методов иммунотерапии опухолей уже показало весьма высокую потенциаль-

ную эффективность. Однако технологии эти требуют значительных материальных и интеллектуальных ресурсов и в настоящее время реализуемы только в крупных научных центрах. Окажется ли возможным их внедрение в повседневную клиническую практику с развитием и автоматизацией биотехнологических процессов, покажет время.

## Список литературы

1. Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C. Tumor immunology--when a cancer cell meets the immune cells // J Formos Med Assoc. – 1999. – Vol. 98, No. 11. – P. 730-5.
2. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // Nat Med. – 2004. – Т. 10, No. 9. – P. 909-15.
3. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F. Investigators I. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // N Engl J Med. – 2010. – Т. 363, No. 5. – P. 411-22.
4. Kaufman H.A.R., Collichio F., Amatruda T., Senzer N. Primary overall survival (OS) from OPTim, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32:5s (suppl; abstr 9008a).
5. Rosenberg S.A. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – Vol. 8, No. 10. – P. 577-85.
6. 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.
7. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J., Abersold P., Leitman S., Linehan W.M., Seipp C.A. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // J Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85, No. 8. – P. 622-32.
8. Ruggeri L., Mancusi A., Burchielli E., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A. Natural killer cell alloreactivity in allogeneic hematopoietic transplantation // Curr Opin Oncol. – 2007. – Vol. 19, No. 2. – P. 142-7.
9. Impola U., Turpeinen H., Alakulppi N., Linjama T., Volin L., Niittyvuopio R., Partanen J., Koskela S. Donor Haplotype B of NK KIR Receptor Reduces the Relapse Risk in HLA-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation of AML Patients // Front Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 405.
10. Geller M.A., Cooley S., Judson P.L., Ghebre R., Carson L.F., Argenta P.A., Jonson A.L., Panoskaltis-Mortari A., Curtsinger J., McKenna D., Dusenbery K., Bliss R., Downs L.S., Miller J.S. A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer // Cytotherapy. – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 98-107.
11. Iliopoulou E.G., Kountourakis P., Karamouzis M.V., Doufexis D., Ardavanis A., Baxevanis 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. – P. 1781-9.
12. Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes // Science. – 1986. – Vol. 233, No. 4770. – P. 1318-21.
13. Rosenberg S.A., Packard B.S., Abersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report // N Engl J Med. – 1988. – Vol. 319, No. 25. – P. 1676-80.
14. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K., Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, No. 32. – P. 5233-9.
15. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, No. 13. – P. 4550-7.
16. Yannelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L., Sanders M., Rosenberg S.A. Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience // Int J Cancer. – 1996. – Vol. 65, No. 4. – P. 413-21.
17. Hinrichs C.S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J. HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32:5s (suppl; abstr. LBA3008).

18. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Somerville R.P., Hogan K., Hinrichs C.S., Parkhurst M.R., Yang J.C., Rosenberg S.A. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer // *Science*. – 2014. – Vol. 344, No. 6184. – P. 641-5.

19. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J. C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, No. 3. – P. 535-46.

20. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nabvi A.V., Helman L.J., Mackall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29, No. 7. – P. 917-24.

21. Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // *Immunol Rev*. – 2002. – Vol. 188. – P. 22-32.

22. Wieczorek A., Uharek L. Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease // *Transfus Med Hemother*. – 2013. – Vol. 40, No. 6. – P. 388-402.

23. Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 // *Mol Ther*. – 2010. – Vol. 18, No. 4. – P. 843-51.

24. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Feldman S.A., Wilson W.H., Spaner D.E., Maric I., Stetler-Stevenson M., Phan G.Q., Hughes M.S., Sherry R.M., Yang J.C., Kammula U.S., Devillier L., Carpenter R., Nathan D.A., Morgan R.A., Laurencot C., Rosenberg S.A. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, No. 12. – P. 2709-20.

25. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Bagg A., June C.H. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365, No. 8. – P. 725-33.

26. 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., Hoseney J., Quintanilla H., Halton E., Bernal Y., Boubassira 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. – P. 224ra25.

27. 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., Rheeingold 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. – P. 1507-17.

## References

1. Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C. Tumor immunology--when a cancer cell meets the immune cells. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 1999;98(11):730-5.

2. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature medicine*. 2004;10(9):909-15.

3. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(5):411-22.

4. Kaufman H.A.R., Collichio F., Amatruda T., Senzer N. Primary overall survival (OS) from OPTiM, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s (suppl; abstr 9008a).

5. Rosenberg S.A. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(10):577-85.

6. Lim O., Jung M.Y., Hwang Y.K., Shin E.C. Present and Future of Allogeneic Natural Killer Cell Therapy. *Frontiers in immunology*. 2015;6:286.

7. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(8):622-32.

8. Ruggeri L., Mancusi A., Burchielli E., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A. Natural killer cell alloreactivity in allogeneic hematopoietic transplantation. *Current opinion in oncology*. 2007;19(2):142-7.

9. Impola U., Turpeinen H., Alakulppi N., Linjama T., Volin L., Niittyvuopio R. et al. Donor Haplotype B of NK KIR Receptor Reduces the Relapse Risk in HLA-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation of AML Patients. *Frontiers in immunology*. 2014;5:405.

10. Geller M.A., Cooley S., Judson P.L., Ghebre R., Carson L.F., Argenta P.A. et al. A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer. *Cytotherapy*. 2011;13(1):98-107.



11. *Iliopoulou E.G., Kountourakis P., Karamouzis M.V., Doufexis D., Ardavanis A., Baxevanis C.N. et al.* A phase I trial of adoptive transfer of allogeneic natural killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2010;59(12):1781-9.
12. *Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R.* A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*. 1986;233(4770):1318-21.
13. *Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T. et al.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *The New England journal of medicine*. 1988;319(25):1676-80.
14. *Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U. et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5233-9.
15. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research* : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(13):4550-7.
16. *Yannelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L. et al.* Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience. *International journal of cancer*. 1996;65(4):413-21.
17. *Hinrichs C.S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J.* HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s (suppl; abstr. LBA3008).
18. *Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E. et al.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T-cells in a patient with epithelial cancer. *Science*. 2014;344(6184):641-5.
19. *Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S. et al.* Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009;114(3):535-46.
20. *Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E. et al.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):917-24.
21. *Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. *Immunological reviews*. 2002;188:22-32.
22. *Wieczorek A., Ubarek L.* Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease. *Transfusion medicine and hemotherapy* : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie. 2013;40(6):388-402.
23. *Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy* : the journal of the American Society of Gene Therapy. 2010;18(4):843-51.
24. *Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Feldman S.A., Wilson W.H., Spaner D.E., Maric I. et al.* B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood*. 2012;119(12):2709-20.
25. *Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Bagg A., June C.H.* Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(8):725-33.
26. *Davila M.L., Riviere I., Wang X., Bartido S., Park J., Curran K. et al.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine*. 2014;6(224):224ra25.
27. *Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J. et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(16):1507-17.