



CAR NK-клетки и возможность их использования для лечения гематологических новообразований

И.В. Грибкова✉

ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Аннотация

Гематологические злокачественные новообразования включают в себя более 100 различных подтипов и составляют около 4,8% от всех опухолевых заболеваний в России. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, многие из них связаны с плохим прогнозом. В последние годы клеточная терапия представляется многообещающим подходом к лечению неизлечимых гематологических злокачественных новообразований, показывая поразительные результаты в различных клинических испытаниях. Наиболее изученной и показавшей значимые клинические результаты клеточной терапией является терапия Т-лимфоцитами с химерными антигенными рецепторами (CAR Т-лимфоциты или CAR Т-клетки, от англ. CAR – chimeric antigen receptor). Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) одобрило применение CAR Т-клеток для терапии В-клеточных лимфом и В-клеточных острых лимфобластных лейкозов. Однако остаются значительные проблемы, связанные с производством, стоимостью и серьезными побочными эффектами данного метода лечения. Альтернативой применения Т-клеток может стать использование клеток врожденного иммунитета, в частности натуральных киллеров (NK), обладающих высоким противоопухолевым потенциалом. В исследованиях последних лет показана противоопухолевая эффективность терапии, в которой используются генетически модифицированные натуральные киллеры – CAR NK-клетки. Целью данного обзора является описание и систематизация опыта использования CAR NK-клеток для лечения гематологических новообразований. В обзоре представлены преимущества и недостатки данного метода, а также проблемы, которые еще предстоит решить для его широкого внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: гематологические злокачественные новообразования, CAR NK-клеточная терапия, химерный антигенный рецептор, адоптивная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Грибкова И.В. CAR NK-клетки и возможность их использования для лечения гематологических новообразований. Современная Онкология. 2022;24(3):331–335. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201699

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

CAR NK-cells for the treatment of hematological malignancies: A review

Irina V. Gribkova✉

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract

Hematological malignant neoplasms include more than a hundred different subtypes and account for about 4.8% of all neoplastic diseases in Russia. Despite significant advances in diagnosis and treatment, many of them remain incurable. In recent years, cell-based therapy appears to be a promising approach to the treatment of these incurable hematologic malignancies, showing striking results in various clinical trials. The most studied and advanced cell therapy is the therapy with T-lymphocytes modified with chimeric antigen receptors (CAR). However, although the US Food and Drug Administration has approved CAR T cells for the treatment of B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia, significant problems remain in terms of production, cost, and serious side effects. An alternative to the use of T cells can be the use of innate immune cells, in particular natural killer cells (NK), which have a high antitumor potential. Recent studies have shown the antitumor efficacy of a therapy that uses genetically modified natural killer cells – CAR NK cells. The purpose of this review was to describe and systematize the experience of using CAR NK cells for the treatment of hematological neoplasms. The review presents the advantages and disadvantages of this method, as well as the problems that still have to be solved for its widespread introduction into clinical practice.

Keywords: hematological malignancies, CAR NK-cell therapy, chimeric antigen receptor, adoptive therapy, immunotherapy

For citation: Gribkova IV. CAR NK-cells for the treatment of hematological malignancies: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):331–335. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201699

Введение

Гемобластозы включают в себя более 100 различных подтипов и вместе составляют около 4,8% всех опухолевых заболеваний в России [1]. С большей частотой они встречаются у пожилых людей [1]. Ожидается, что в будущем количество случаев заболевания будет расти из-за увеличения продолжительности жизни [2]. Традиционно схемы лечения гематологических злокачественных новообразований включали

химио- и лучевую терапию, а также трансплантацию стволовых клеток. За последнее десятилетие за счет достижений в диагностике и терапии этих заболеваний получены существенные улучшения результатов лечения. К новым терапевтическим подходам относятся введение моноклональных антител [3–5] и иммуномодулирующих препаратов [6]. Тем не менее некоторые виды онкогематологических заболеваний по-прежнему имеют плохой прогноз. В последние

Информация об авторе / Information about the author

✉Грибкова Ирина Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. научно-клинического отд. ГБУ НИИОЗММ ДЗМ. E-mail: igribkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7757-318X; SPIN-код: 1559-3870

✉Irina V. Gribkova – Cand. Sci. (Biol.), Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department. E-mail: igribkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7757-318X; SPIN code: 1559-3870

годы перспективным подходом считается терапия на основе клеток [7–9]. Пациентам со злокачественным новообразованием вводят препарат в форме модифицированных или немодифицированных живых клеток от пациента или подходящего донора, которые способны специфически распознавать и разрушать злокачественные клетки. На данный момент наиболее изученными и применяемыми в клинической практике являются методы лечения на основе Т-лимфоцитов, модифицированных химерными антигенными рецепторами (CAR Т-клеток), которые показали отличные результаты в лечении различных типов гематологических опухолей [10–12]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, CAR Т-клеточная терапия имеет определенные ограничения, обусловленные серьезными побочными эффектами, трудностями и высокой стоимостью производства CAR Т-клеток индивидуально для каждого пациента, невозможностью использования аллогенных продуктов и др. Данные проблемы могут быть решены путем внедрения CAR-технологий в другие клетки иммунной системы – натуральные киллеры (NK-клетки) [13].

В последние годы проводятся исследования CAR NK-клеточной терапии в моделях на животных, а также появляются небольшие клинические исследования. Структура и целевые антигены CAR NK-клеток обычно подобны таковым для CAR Т-клеток [14]. Однако важно отметить, что CAR NK-клетки, по-видимому, имеют много преимуществ по сравнению с CAR Т-клетками. Например, аллогенные NK-клетки могут использоваться в качестве эффекторных клеток, поскольку они не вызывают реакцию «трансплантат против хозяина». Кроме того, CAR NK-клетки могут быть безопаснее, чем CAR Т-клетки: отсутствие серьезных токсических эффектов данной терапии показано во многих исследованиях [14].

В данном обзоре будут рассмотрены данные современных исследований CAR NK-клеток в терапии гематологических новообразований.

Основные особенности NK-клеток. Химерный антигенный рецептор (CAR)

NK-клетки – эффекторные клетки врожденного иммунитета, играющие важную роль в уничтожении как клеток, инфицированных вирусом, так и опухолевых клеток [15]. NK-клетки составляют 5–15% лейкоцитов периферической крови человека и обычно идентифицируются по экспрессии CD56 без совместной экспрессии CD3 и Т-клеточного рецептора [16].

В проведенных исследованиях показано, что NK-клетки проявляют мощный противоопухолевый иммунитет с помощью множества механизмов. Они функционально подобны цитотоксическим CD8+Т-клеткам и убивают клетки-мишени с помощью аналогичных цитотоксических механизмов, но в отличие от Т-клеток NK-клетки не распознают клетки-мишени через антиген-специфические рецепторы [17]. Активация цитотоксической активности NK-клеток контролируется сигналами от активирующих и ингибирующих рецепторов на их поверхности [13, 18]. К ним относятся ингибирующие иммуноглобулин-подобные рецепторы – KIR (KIR-2DL и KIR-3DL) и B1 (LILRB1), активирующие рецепторы естественной цитотоксичности (NKG2D, NKG2C и NKG2E) [13]. Таким образом, уничтожение клетки-мишени NK-клеткой зависит от баланса между тормозными и активирующими сигналами. После активации NK-клетки лизируют опухолевые клетки путем высвобождения цитотоксических молекул перфорина и гранзима [13].

NK-клетки также задействованы в механизме антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, при которой антитела, связанные с клетками-мишенями, активируют цитотоксичность NK-клеток [19]. NK-клетки экспрессируют CD16, который распознает Fc фрагмент иммуноглобулина G, связанный с поверхностью клетки-мишени. Это взаимодействие активирует цитотоксическую функцию NK-клеток. Помимо своей роли в качестве цитотоксических эффекторных клеток активированные NK-клетки также секретируют различные

воспалительные цитокины и хемокины, которые в свою очередь привлекают и активируют другие иммунные клетки, такие как Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги [20].

В 2006 г. обнаружено, что NK-клетки обладают способностью иммунологической памяти: подобно клеткам адаптивного иммунитета они распознают и уничтожают патогены в ответ на их повторное попадание в организм [13]. Обычно такие клетки экспрессируют высокие уровни NKG2C и обладают способностью к длительной пролиферации и персистенции *in vivo* [21]. NK-клетки памяти также можно характеризовать как клетки, обладающие высоким уровнем цитотоксической активности. В системе *in vitro* получение клеток, обладающих подобными характеристиками, возможно при создании оптимальных условий культивирования с использованием различных ростовых факторов, активирующих пролиферативную и цитотоксическую активность натуральных киллеров [13].

Однако, несмотря на наличие мощных противоопухолевых свойств NK-клеток, клинический эффект от их введения остается неоправданно низким [13], что в свою очередь может быть отчасти обусловлено влиянием микроокружения опухоли. Накопленные данные показали, что проникающие в опухоль NK-клетки проявляют слабую цитотоксическую способность, сопровождаемую подавлением активирующих рецепторов и повышением активности ингибирующих рецепторов по сравнению с NK-клетками в неопухолевых тканях [22, 23]. Проллиферация NK-клеток и противоопухолевая активность подавляются секрецией опухолевыми клетками различных иммуносупрессивных факторов, а также регуляторными Т-клетками из микроокружения опухоли. Высокие уровни ингибирующих молекул, включая лиганды запрограммированной смерти PD-L1 или PD-L2, экспрессируемые на опухолевых клетках, антигенпрезентирующих клетках, иммуносупрессивных клетках и стромальных клетках в микроокружении опухоли, предотвращают активацию NK-клеток, что приводит к их истощению и дисфункции [24].

Для усиления специфической активности NK-клеток применяются CAR-технологии, а также комбинированная терапия с использованием блокады иммунных контрольных точек или подавления ингибирующих рецепторов NK-клеток.

CAR-технология базируется на создании клеток, несущих химерный антигенный рецептор (CAR), селективно узнающий антигены на поверхности опухолевой клетки (рис. 1). CAR представляет собой искусственно модифицированный гибридный белок, основанный на Т-клеточном рецепторе, который состоит из внеклеточного домена распознавания антигена, слитого с множеством внутриклеточных сигнальных доменов. Внеклеточный домен CAR обычно представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела (scFv), который распознает специфический антиген (обычно сверхэкспрессируемый на опухолевых клетках или уникальный для них) без презентации молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), подобно антителу. Внутриклеточные домены обычно содержат CD3ζ, CD28, 4-1BB и предназначены для увеличения активации NK-клеток [25].

Специфическими мишенями для CAR NK-клеток обычно являются CD19, CD20, CD33, CD7 и CD138 [25].

Преимущества и недостатки использования NK-клеток для CAR-терапии

Несмотря на то что NK-клетки являются привлекательным источником эффекторных клеток для иммунотерапии новообразований, использование NK-клеток для CAR-терапии ограничено. Вероятно, это связано с рядом недостатков, которые NK-клетки имеют по сравнению с Т-клетками для использования в CAR-терапии. Во-первых, количество NK-клеток в периферической крови относительно низкое и NK-клетки намного сложнее размножаются *in vitro*, поскольку количество клеточных делений, которым они могут подвергнуться, ограничено. Это затрудняет получение достаточного количества аутологичных NK-клеток,

необходимых для инфузии [26, 27]. Кроме того, почти полное отсутствие формирования памяти и короткая продолжительность жизни этих клеток препятствуют долговечности ответа [26, 27]. Важным недостатком использования CAR NK-клеток является также тот факт, что трудно их получить и манипулировать ими: по сравнению с Т-клетками NK-клетки довольно устойчивы к генной инженерии [14, 28].

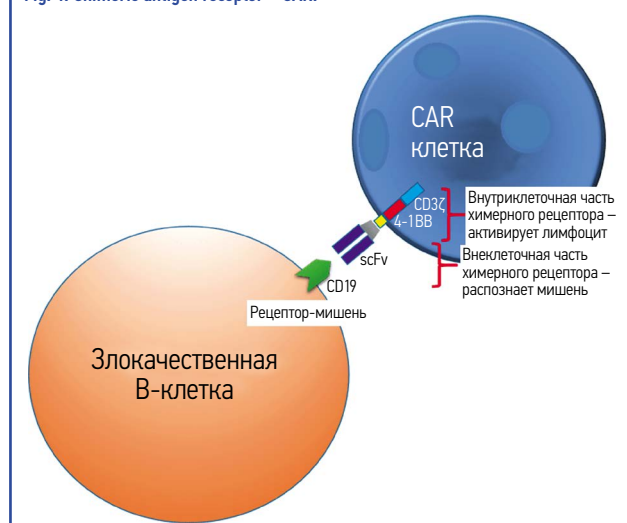
Для преодоления этих сложностей проведены различные исследования. Показано, что цитокины интерлейкин (ИЛ)-12, ИЛ-15 и ИЛ-18 могут побуждать NK-клетки к дифференцировке в NK-клетки памяти, которые имеют более длительную продолжительность жизни *in vivo* [29]. А благодаря последним достижениям и разработкам клинически совместимых методов экспансии и генетического манипулирования NK-клетками CAR NK-терапия может иметь большой потенциал в качестве новой иммунотерапии злокачественных новообразований. Это объясняется еще и тем, что использование NK-клеток имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием Т-клеток. Во-первых, риск развития синдрома выброса цитокинов, наиболее серьезного побочного эффекта CAR Т-клеточной терапии [30], значительно ниже при использовании NK-клеток из-за разницы цитокинов, которые они продуцируют, и их более низкой скорости экспансии [26, 27]. Во-вторых, потенциальные побочные эффекты от CAR-терапии NK-клетками будут относительно короткими из-за уменьшенной продолжительности жизни NK-клеток. В-третьих, CAR NK-клетки не зависят только от конструкции CAR для распознавания опухолевых клеток, но также могут активироваться посредством других активирующих рецепторов природной цитотоксичности и вызывать гибель клеток-мишеней независимо от опухолевого антигена, тогда как Т-лимфоциты убивают свои мишени только с помощью CAR-специфического механизма. Следовательно, в условиях подавления антигена опухолевыми клетками, пытающимися избежать иммунного обнаружения, NK-клетки все еще будут эффективны против опухолевых клеток. Например, экспрессия CD16, опосредующая антителозависимую клеточную цитотоксичность CAR NK-клеток, представляет собой дополнительную стратегию уничтожения опухолей, а также ведет к возможности комбинированной терапии с моноклональными антителами [20, 31]. Наконец, CAR NK-клетки можно использовать в виде аллогенных материалов, поскольку перенос аллогенных NK-клеток не приводит к реакции «трансплантат против хозяина» [32]. Возможность производства готового к употреблению продукта на основе CAR NK-клеток для универсального лечения пациентов могла бы значительно увеличить скорость введения, эффективно сокращая время задержки от принятия решения о лечении до первого приема препарата. В связи с отсутствием серьезных токсических эффектов при терапии CAR NK-клетками лечение можно проводить с последующим наблюдением амбулаторно, что значительно снижает огромные косвенные затраты, связанные с терапией CAR Т-клетками из-за длительной госпитализации после инфузии [33].

Данные об эффективности и безопасности CAR NK-клеточной терапии при гематологических новообразованиях

Недавний метаанализ текущих клинических испытаний по всему миру выявил 520 активных испытаний, в которых изучались в общей сложности 64 различных CAR, причем 96,4% испытаний использовали CAR Т-клетки [34]. Следовательно, в настоящее время область изучения CAR NK-клеток все еще находится в зачаточном состоянии с точки зрения перевода лабораторных исследований в клинические испытания. Некоторые из испытаний CAR NK-клеток сосредоточены на лимфоме и лейкомии, другие нацелены на солидные опухоли.

Нами найдено всего 2 опубликованные работы, описывающие результаты клинических испытаний CAR NK-клеток для терапии гематологических новообразований. В работе X. Tang и соавт. [35] сообщается о небольшом исследова-

Рис. 1. Химерный антигенный рецептор – CAR.
Fig. 1. Chimeric antigen receptor – CAR.



нии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Использована конструкция CAR III поколения, содержащая 2 костимулирующие молекулы: CD28 и 4-1BB. Данное исследование I фазы не продемонстрировало очевидной клинической эффективности, однако это первое клиническое испытание на людях показало, что данную терапию можно безопасно использовать у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой ОМЛ с высокой опухолевой нагрузкой.

Первое крупномасштабное клиническое испытание I/II фазы проведено совсем недавно и опубликовано в феврале 2020 г. [36]. Одиннадцать пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) или неходжкинской лимфомой (НХЛ) получали продукт аллогенных CAR NK-клеток, выделенных из пуповинной крови, после прохождения химиотерапии, сопровождающейся лимфодеплецией, на основе циклофосфида/флударабина. Хотя донорские NK-клетки первоначально выбраны на основе частичного совпадения HLA, из-за отсутствия реакции «трансплантат против хозяина» доноров для 2 последних пациентов выбирали без учета HLA-соответствия.

Для решения проблемы короткой продолжительности жизни CAR NK-клеток *in vivo* авторы исследования сконструировали NK-клетки, экспрессирующие ИЛ-15 [37]. Таким образом, трансдуцированные CAR клетки продуцировали собственный растворимый ИЛ-15, которого оказалось достаточно для поддержания автономного роста в течение 42 дней. Предотвращая возможность серьезных побочных эффектов, авторы также включили индуцибельный суицидный ген, называемый индуцибельной каспазой 9, в качестве меры безопасности.

Короткое время производства CAR-продукта позволило каждому пациенту получить индивидуально изготовленный клинический продукт в течение 2 нед после включения в клиническое исследование. Так, 8 (73%) из 11 пациентов ответили на лечение, у 7 пациентов (4 с лимфомой и 3 с ХЛЛ) достигнута полная ремиссия.

Введение CAR NK-клеток не было связано с развитием синдрома выброса цитокинов, нейротоксичности, реакции «трансплантат против хозяина» или других серьезных токсических эффектов, а также не наблюдалось повышения уровней воспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, по сравнению с исходным уровнем. Максимально переносимая доза не была достигнута. Ответы являлись быстрыми и наблюдались в течение 30 дней после инфузии. Количество инфузировавшихся CAR NK-клеток увеличивалось в первые 3–14 дней после инфузии, а затем сохранялось на низком уровне не менее 12 мес.

Длительность ответа на CAR NK-клеточную терапию не могла быть оценена, поскольку после первых 30 дней тера-

Таблица 1. Основные характеристики и результаты клинических исследований CAR NK-клеток для терапии гемобластозов
Table 1. Main characteristics and results of CAR NK cells clinical studies for the treatment of hematological malignancies

| Заболевание | Число пациентов | Источник NK-клеток | Мишень для CAR NK-клеток | Костимулирующие и другие дополнительные домены в CAR | Побочные эффекты | Эффективность | Источник |
|-------------|-----------------|--------------------|--------------------------|--|--|---|----------|
| ОМЛ | 3 | линия NK-92 | CD33 | CD28 и 4-1BB | Повышение температуры (38,5–40°C), СБЦ 1-й степени тяжести | Не продемонстрировано очевидной клинической эффективности | [35] |
| НХЛ или ХЛЛ | 11 | Пуповинная кровь | CD19 | CD28, ИЛ-15 и индуцибельная каспаза 9 | Не зарегистрировано развития серьезных токсических эффектов. Ни у одного из пациентов не наблюдалось симптомов СБЦ, нейротоксичности | При среднем сроке наблюдения 13,8 мес объективный ответ получен у 73% пациентов, в том числе у 64% пациентов достигнута полная ремиссия | [36] |

Примечание. СБЦ – синдром высвобождения цитокинов.

пии была разрешена терапия консолидации ремиссии. Однако очевидно, что, учитывая тяжесть заболевания и несколько циклов неудачной химиотерапии (3–11), которым эти пациенты ранее подвергались, показатель ответа 8 из 11 пациентов является огромным успехом.

Основные характеристики и результаты описанных исследований сведены в табл. 1.

Стратегии повышения эффективности терапии CAR NK-клетками

Несмотря на огромный потенциал CAR NK-клеточной терапии, все еще существуют фундаментальные проблемы, которые необходимо решить для расширения ее клинического применения. Во-первых, существующие CAR разработаны для создания CAR T-клеток и как таковые являются неоптимальным выбором для применения к NK-клеткам. Уже ведутся исследования в этом направлении. Так, в работе Y. Li и соавт. [38] представлены конструкции CAR, оптимизированные для активации и цитотоксичности именно NK-клеток.

Во-вторых, проблемы генетической инженерии первичных NK-клеток привели к проведению многих исследований и клинических испытаний с NK-клетками линии клеток NK-92. Разработка новых методов и оптимизация существующих технологий будут способствовать более эффективной генной инженерии первичных NK-клеток [39]. Так, например, недавно описана инновационная стратегия создания CAR NK-клеток с использованием периферической крови в качестве источника [40].

В-третьих, NK-клетки чувствительны к процессу замораживания-оттаивания. После оттаивания выживаемость и цитотоксичность NK-клеток значительно снижаются [41]. Некоторые команды исследователей обнаружили, что активность замороженных NK-клеток может быть частично восстановлена путем добавления ИЛ-2 [42]. Таким образом, необходимо изучить стратегии оптимальной криоконсервации, чтобы можно было производить готовые продукты CAR NK-клеточной терапии.

Наконец, аллогенные NK-клетки могут быть загрязнены Т-клетками, что приводит к реакции «трансплантат против хозяина» или лимфопротективным нарушениям [43]. Следовательно, необходимо установить лучшие клинические протоколы очистки NK-клеток, которые в конечном итоге будут безопасны для пациентов.

Для повышения эффективности CAR NK-клеточной терапии возможно ее комбинирование с терапией моноклональными антителами с целью использования как целенаправленного лизиса, так и антителозависимой цитотоксичности [39]. Кроме того, использование блокады иммунных контрольных точек или введение CAR с одновременным подавлением ингибирующих рецепторов NK-клеток (таких как NKG2A или TIM-3) для преодоления иммуносупрессивного эффекта в микроокружении опухоли может повысить противоопухолевую способность CAR NK-клеток [21].

Заключение

В последние годы повышенное внимание уделяется CAR NK-клеточной терапии опухолевых заболеваний. Существующие доклинические и клинические данные говорят об эффективности и безопасности данной терапии. Использование CAR NK-клеток может оказаться успешным в особенности из-за отсутствия серьезных побочных эффектов и возможности использования готовых аллогенных продуктов. Однако данный подход является недавней концепцией и, следовательно, нуждается в дальнейшем улучшении для преодоления существующих проблем.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Благодарности. Выражаю огромную благодарность проф. А.А. Завьялову за ценные комментарии, данные им в процессе подготовки рукописи.

Acknowledgements. I express my gratitude to Prof. A.A. Zavyalov for his valuable comments during the preparation of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., и др. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 (Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV, et al. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIЦ radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)).
- DeSantis CE, Miller KD, Dale W, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:452–67. DOI:10.3322/caac.21577
- Oostindie SC, van der Horst HJ, Kil LP, et al. DuoHexaBody-CD37((R)), a novel biparatopic CD37 antibody with enhanced Fc-mediated hexamerization as a potential therapy for B-cell malignancies. *Blood Cancer J.* 2020;10(3):30. DOI:10.1038/s41408-020-0292-7
- Bonello F, D'Agostino M, Moscvin M, et al. CD38 as an immunotherapeutic target in multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18:1209–21. DOI:10.1080/14712598.2018.1544240

5. Salles G, Barrett M, Foa R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34:2232-73. DOI:10.1007/s12325-017-0612-x
6. Mori Y, Choi I, Yoshimoto G, et al. Phase I/II study of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone treatment for relapsed and refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2020;111:673-80. DOI:10.1007/s12185-020-02833-w
7. Fathi E, Farahzadi R, Sheervalilou R, et al. A general view of CD33(+) leukemic stem cells and CAR-T cells as interesting targets in acute myeloblastic leukemia therapy. *Blood Res.* 2020;55:10-6. DOI:10.5045/br.2020.55.1.10
8. Lee HR, Baek KH. Role of natural killer cells for immunotherapy in chronic myeloid leukemia (Review). *Oncol Rep.* 2019;41:2625-35. DOI:10.3892/or.2019.7059
9. Van Acker HH, Versteven M, Lichtenegger FS, et al. Dendritic Cell-Based Immunotherapy of Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med.* 2019;8:579. DOI:10.3390/jcm8050579
10. Song W, Zhang M. Use of CAR-T cell therapy, PD-1 blockade, and their combination for the treatment of hematological malignancies. *Clin Immunol.* 2020;214:108382. DOI:10.1016/j.clim.2020.108382
11. Грибова И.В., Завьялов А.А. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR) В-клеточной неходжкинской лимфомы: возможности и проблемы. *Вопросы онкологии.* 2021;67(3):350-60 [Gribkova IV, Zavyalov AA. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. *Voprosy onkologii.* 2021;67(3):350-60 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2021-67-3-350-360
12. Грибова И.В., Завьялов А.А. CAR Т-клетки для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. *Клиническая онкогематология.* 2021;14(2):225-30 [Gribkova IV, Zavyalov AA. CAR T-cells for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2021;14(2):225-30 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2021-14-2-225-230
13. Борова Е.А., Жеравин А.А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(6):97-104 [Borobova EA, Zheravin AA. Natural killer cells in immunotherapy for cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* 2018;17(6):97-104 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104
14. Hu Y, Tian Zh, Zhang C. Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2018;39:167-76. DOI:10.1038/aps.2017.125
15. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:515-25. DOI:10.1016/j.jaci.2013.07.020
16. Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine.* 2020;59:102975. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102975
17. Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol.* 2008;9(5):495-502. DOI:10.1038/ni1581
18. Hofland T, Eldering E, Kater AP, Tonino SH. Engaging Cytotoxic T and NK Cells for Immunotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4315. DOI:10.3390/ijms20174315
19. Wang W, Erbe AK, Hank JA, et al. NK cell-mediated antibodydependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2015;6:368. DOI:10.3389/fimmu.2015.00368
20. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 2011;331(6013):44-9. DOI:10.1126/science.1198687
21. Zhang C, Hu Y, Shi C. Targeting Natural Killer Cells for Tumor Immunotherapy. *Front Immunol.* 2020;11:60. DOI:10.3389/fimmu.2020.00060
22. Sun C, Sun HY, Xiao WH, et al. Natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma and NK cell-based immunotherapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36:1191-9. DOI:10.1038/aps.2015.41
23. Habif G, Crinier A, Andre P, et al. Targeting natural killer cells in solid tumors. *Cell Mol Immunol.* 2019;16:415-22. DOI:10.1038/s41423-019-0224-2
24. Bi J, Tian Z. NK Cell exhaustion. *Front Immunol.* 2017;8:760. DOI:10.3389/fimmu.2017.00760
25. Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. *Cancer Lett.* 2020;472:175-80. DOI:10.1016/j.canlet.2019.11.033
26. Wang L, Dou M, Ma Q, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-modified NK cells against cancer: Opportunities and challenges. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105695. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105695
27. Rotolo R, Leuci V, Donini C, et al. CAR-Based Strategies beyond T Lymphocytes: Integrative Opportunities for Cancer Adoptive Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2839. DOI:10.3390/ijms20112839
28. Boissel L, Betancur M, Wels WS, et al. Transfection with mRNA for CD19 specific chimeric antigen receptor restores NK cell mediated killing of CLL cells. *Leuk Res.* 2009;33:1255-9. DOI:10.1016/j.leukres.2008.11.024
29. Romee R, Schneider SE, Leong JW, et al. Cytokine activation induces human memory-like NK cells. *Blood.* 2012;120:4751-60. DOI:10.1182/blood-2012-04-419283
30. Acharya UH, Dhawale T, Yun S, et al. Management of cytokine release syndrome and neurotoxicity in chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:195-205. DOI:10.1080/17474086.2019.1585238
31. Bryceson YT, March ME, Ljunggren HG, Long EO. Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. *Immunol Rev.* 2006;214:73-91. DOI:10.1111/j.1600-065X.2006.00457.x
32. Olson JA, Leveson-Gower DB, Gill S, et al. NK cells mediate reduction of GVHD by inhibiting activated, alloreactive T cells while retaining GVT effects. *Blood.* 2010;115:4293-301. DOI:10.1182/blood-2009-05-222190
33. Oberschmidt O, Kloess S, Koehl U. Redirected Primary Human Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cells as an "off-the-Shelf Immunotherapy" for Improvement in Cancer Treatment. *Front Immunol.* 2017;8:654. DOI:10.3389/fimmu.2017.00654
34. MacKay M, Afshinnekoo E, Rub J, et al. The therapeutic landscape for cells engineered with chimeric antigen receptors. *Nat Biotechnol.* 2020;38(2):233-44. DOI:10.1038/s41587-019-0329-2
35. Tang X, Yang L, Li Z, et al. First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Am J Cancer Res.* 2018;8(6):1083-9.
36. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;382(6):545-53. DOI:10.1056/NEJMoa1910607
37. Liu E, Tong Y, Dotti G, et al. Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia.* 2018;32(2):520-31. DOI:10.1038/leu.2017.226
38. Li Y, Hermanson DL, Moriarty BS, Kaufman DS. Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity. *Cell Stem Cell.* 2018;23(2):181-92.e5. DOI:10.1016/j.stem.2018.06.002
39. Pfefferle A, Huntington ND. You Have Got a Fast CAR: Chimeric Antigen Receptor NK Cells in Cancer Therapy. *Cancers.* 2020;12:706. DOI:10.3390/cancers12030706
40. Quintarelli C, Sivori S, Caruso S, et al. Efficacy of third-party chimeric antigen receptor modified peripheral blood natural killer cells for adoptive cell therapy of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):1102-15. DOI:10.1038/s41375-019-0613-7
41. van Ostaïen-ten Dam MM, Prins HJ, Boerman GH, et al. Preparation of Cytokine-activated NK Cells for Use in Adoptive Cell Therapy in Cancer Patients: Protocol Optimization and Therapeutic Potential. *J Immunother.* 2016;39(2):90-100. DOI:10.1097/CJI.0000000000000110
42. Domogala A, Madrigal JA, Saudemont A. Cryopreservation has no effect on function of natural killer cells differentiated in vitro from umbilical cord blood CD34(+) cells. *Cytotherapy.* 2016;18(6):754-9. DOI:10.1016/j.jcyt.2016.02.008
43. Shah NN, Baird K, Delbrook CP, et al. Acute GVHD in patients receiving IL-15/4-1BBL activated NK cells following T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2015;125(5):784-92. DOI:10.1182/blood-2014-07-592881

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022