

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-31-45>

Применение Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) в комбинации с химио- и лучевой терапией для лечения солидных опухолей

М.Р. Халиулин¹, Р.Н. Сафин², М.А. Кунст³, Э.Р. Булатов^{1,4}

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, 138;

⁴ГНЦ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук»; Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Контакты: Эмиль Рафаэлевич Булатов bulatovemil@gmail.com

Терапия онкогематологических заболеваний на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR) открыла новую эру в борьбе с раком крови. Результаты применения клеточной терапии оказались настолько перспективными, что на рынке уже появились 7 коммерческих препаратов для ее проведения. Однако CAR-T-терапия при солидных опухолях оказалась не очень эффективной. К тому же возник ряд проблем, таких как антигенная гетерогенность данных опухолей, иммуносупрессивное микроокружение, слабая инфильтрация опухоли иммунными клетками, истощение и снижение пролиферативной активности и цитотоксичности CAR-T-клеток внутри опухоли, ускользание целевого антигена опухоли, токсичность терапии. Для их решения предпринимаются усилия, направленные на совершенствование и улучшение методики лечения солидных опухолей. Химиотерапия является стандартом лечения большого количества злокачественных новообразований. Ее также применяют перед началом клеточной терапии для лимфодеплеции и лучшего приживления вводимых CAR-T-клеток. Показано, что химиотерапия может снижать иммуносупрессивное воздействие опухолевого микроокружения, разрушать строму и способствовать лучшей инфильтрации опухоли CAR-T-клетками, улучшая их выживаемость, персистенцию и цитотоксичность, а также влияя на метаболизм иммунных клеток внутри опухоли. Однако эффективность комбинированного применения ХТ и CAR-T-клеточной терапии зависит от многих факторов: типа опухоли, дозы и схемы лечения, популяции CAR-T-клеток и индивидуальных особенностей организма. Аналогично обстоят дела и с лучевой терапией, которая может как повышать чувствительность опухоли к лечению, так и способствовать выживаемости опухолевых клеток.

В этом обзоре рассматривается применение CAR-T-терапии при солидных опухолях, затрагиваются основные проблемы лечения данных новообразований, пути их решения, а также вопросы возможности использования комбинированного подхода для улучшения эффективности клеточной терапии.

Ключевые слова: адоптивная клеточная терапия, химерный антигенный рецептор, CAR-T-клетка, химиотерапия, солидные опухоли

Для цитирования: Халиулин М.Р., Сафин Р.Н., Кунст М.А., Булатов Э.Р. Применение Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) в комбинации с химио- и лучевой терапией для лечения солидных опухолей. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(1):31–45. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-31-45>

The use of T-cells with chimeric antigen receptor (CAR-T) in combination with chemotherapy and radiotherapy for the treatment of solid tumors

M.R. Khaliulin¹, R.N. Safin², M.A. Kunst³, E.R. Bulatov^{1,4}

¹Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlyovskaya St., Kazan 420008, Russia;

²Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Russia, Siberian Tract, 29, Kazan 410029, Russia;

³Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburg Tract, Kazan 420064, Republic of Tatarstan, Russia;

⁴Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; 16/10 Miklukho–Maklay St., GSP-7, Moscow 117997, Russia

Contacts: Emil Rafaelevich Bulatov bulatovemil@gmail.com

The introduction of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy has revolutionized the treatment of hematological diseases, particularly in combating blood cancer. The success of this cell therapy approach has led to the development of approximately seven commercial CAR-T based drugs. However, the application of CAR-T therapy for solid tumors has proven to be less effective due to challenges such as the varied antigens in solid tumors, an immunosuppressive tumor environment, limited immune cell infiltration, reduced CAR-T cell activity and toxicity issues. To solve these problems, scientists are making efforts to improve and improve the methods of treatment of solid tumors. Chemotherapy is the standard treatment for a large number of malignant neoplasms. It is also used before starting cell therapy for lymphodepletion and better engraftment of injected CAR-T cells. It has been shown that chemotherapy can reduce the immunosuppressive effect of the tumor microenvironment, destroy the stroma, and promote better infiltration of the tumor by CAR-T cells, improving their survival, persistence, cytotoxicity, and influencing the metabolism of immune cells inside the tumor. The effectiveness of combining chemotherapy and CAR-T cell therapy relies on various factors such as tumor type, dosage, treatment schedule, CAR-T cell composition, and individual biological traits. Similarly, radiation therapy can enhance tumor cell vulnerability to specific treatments while also supporting tumor cell survival.

In this review, we discuss the use of CAR-T therapy to combat solid tumors, regarding the challenges of treating solid tumors, ways to overcome them, and also touch upon the possibility of using combination treatments to improve the effectiveness of cell therapy.

Keywords: adoptive cell therapy, chimeric antigen receptor, CAR-T cell, chemotherapy, solid tumors

For citation: Khaliulin M.R., Safin R.N., Kunst M.A., Bulatov E.R. The use of T-cells with chimeric antigen receptor (CAR-T) in combination with chemotherapy and radiotherapy for the treatment of solid tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(1):31–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-31-45>

ВВЕДЕНИЕ

С развитием науки и технологии появляются новые методы лечения онкологических заболеваний. Постепенно происходит отказ от вредных системных видов воздействия, приводящих к нарушению работы всего организма. Внимание специалистов привлекают более физиологичные, избирательные и эффективные виды терапии. Традиционные методы лечения, такие как хирургия, лучевая (ЛТ) и химиотерапия (ХТ), имеют серьезные недостатки. У многих пациентов с метастатическим или рецидивирующим заболеванием развивается резистентность опухолей к прошлым схемам терапии [1, 2].

Одним из самых перспективных направлений лечения онкологических заболеваний является иммунотерапия, в частности адоптивная клеточная терапия. Ее суть заключается в использовании иммунных клеток человека в борьбе с опухолевыми заболеваниями. Клетки отбираются из крови пациента (аутологичные) или донора (аллогенные) до начала противоопухолевой терапии, генетически перепрограммируются на обнаружение опухолевого антигена, культивируются и вводятся в организм, где они находят и уничтожают опухолевые клетки [3].

Клеточная терапия онкогематологических заболеваний на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR) (CAR-T-клеток) показала высокие результаты [3, 4]. Применение анти-CD19- и анти-BCMA-CAR-T-клеток для

лечения В-клеточного лимфобластного лейкоза и В-клеточной лимфомы одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) [5]. Результаты терапии CAR-T-клетками оказались весьма обнадеживающими, и в мире уже зарегистрированы 7 коммерческих препаратов на основе этих клеток: Kymriah (tisagenlecleucel), Yescarta (axicabtagene ciloleucel), Tecartus (brexucabtagene autoleucel), Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), Abecma (idecabtagene vicleucel), Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) и Carteyva (relmacabtagene).

В настоящее время в мире проходят испытания многочисленных модификаций CAR-T-клеток, нацеленных на CD19, CD20, CD22 и другие антигены [6–8].

Терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором изменила подход к лечению онкогематологических заболеваний, особенно благодаря широким возможностям модификации CAR, который может быть внедрен не только в лимфоциты, но и в другие иммунные клетки, такие как макрофаги и NK-клетки (NK — естественные киллеры) [9–11].

Химерный антигенный рецептор представляет собой сложную структуру на основе Т-клеточного рецептора (TCR). Расположенный на Т-клетке CAR связывается со специфическим антигеном-мишенью на поверхности опухолевой клетки независимым от главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) образом и запускает активацию внутри-

клеточных сигнальных путей, которые инициируют амплификацию CAR-T-клеток, их пролиферацию и механизмы цитотоксического действия [12–14]. Структура CAR представлена на рис. 1.

Современные CAR состоят из 4 основных доменов:

- 1) внеклеточного, содержащего легкие и тяжелые фрагменты моноклонального антитела, представленные одноцепочечным варибельным фрагментом (ScFv) и участвующие в распознавании антигена;
- 2) шарнирного, регулирующего гибкость и стабильность рецептора, а также обеспечивающего связывание вне- и внутриклеточных областей (в основе – спейсеры IgG или CD8);
- 3) трансмембранного, выступающего линкером между шарнирной областью и эндодоменом CAR и влияющего на гибкость и эффективность рецептора (представлен белками 1-го типа CD3 ζ , CD28 и CD8a);
- 4) внутриклеточного, представленного тирозинсодержащим активирующим мотивом иммунорецептора (ITAM), состоящего из основного сигнального доме-

на CD3 ζ или Fc ϵ RI γ , в комбинации с которым используются костимулирующие домены CD28, 4-1BB (CD137) и OX40 (CD134) для повышения эффективности и стабильности CAR. Данный домен запускает каскад реакций, индуцирующий перфорин-гранзим-опосредованный механизм цитотоксичности T-клеток [15].

В настоящее время существуют 5 поколений CAR-T-клеток, различающихся по структуре эндодомена:

- 1-е поколение CAR состоит из одного сигнального домена на основе структуры TCR. Отсутствие костимулирующих сигналов в CAR данного поколения приводит к слабой пролиферации, персистенции и противоопухолевой цитотоксичности [16];
- 2-е поколение CAR имеет костимулирующий домен, способствующий лучшей активации CAR-T-клеток. Этот домен представлен CD28, ICOS, OX40 и 4-1BB, которые увеличивают выработку CAR-клетками интерлейкина-2 (IL-2), что предотвращает их апоптоз, увеличивает пролиферативную и цито-

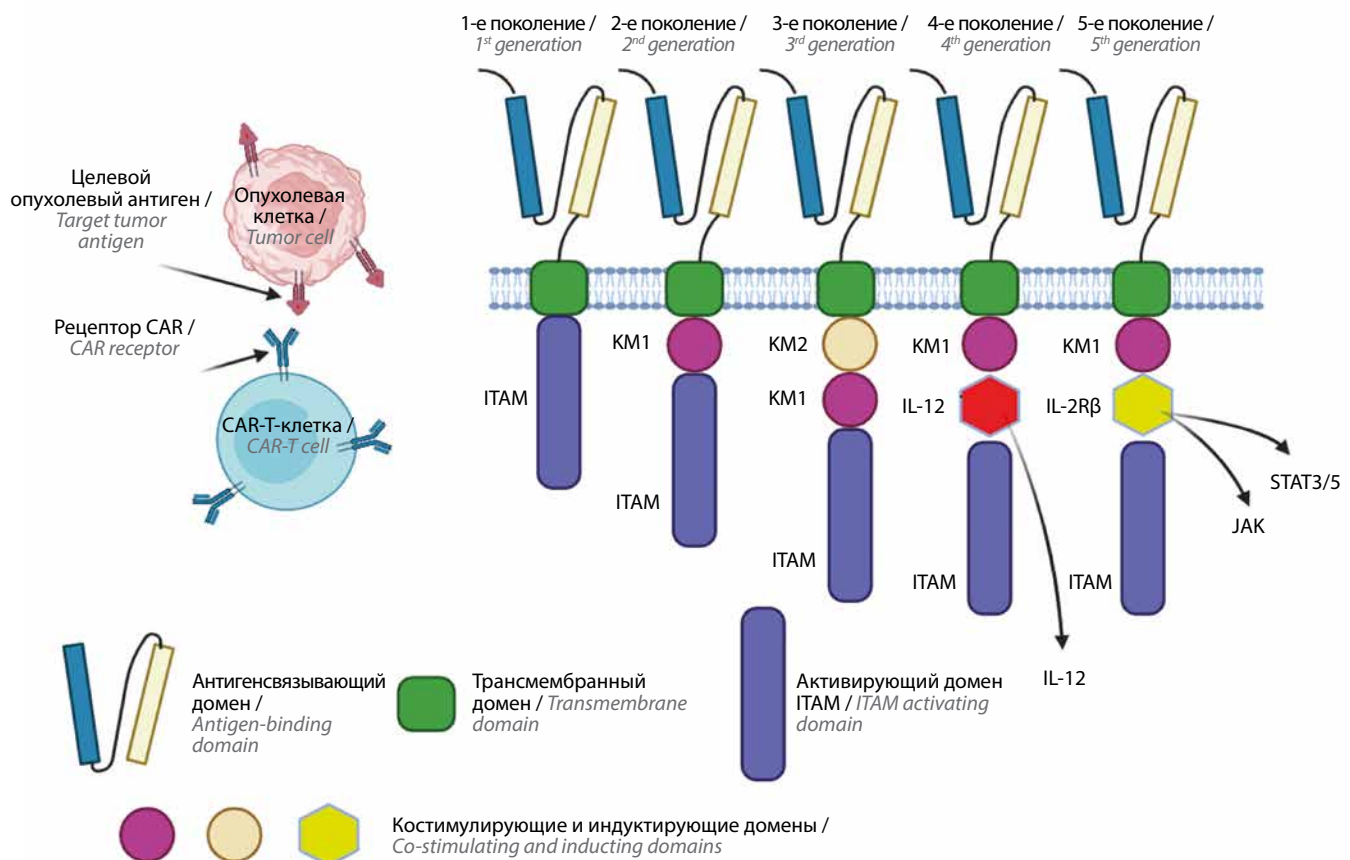


Рис. 1. Структура химерного антигенного рецептора (CAR) различных поколений и взаимодействия T-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) и опухолевой клетки. Рецептор CAR состоит из внеклеточного, внутриклеточного доменов и трансмембранной области. Различные поколения CAR характеризуются в первую очередь наличием дополнительных костимулирующих доменов во внутриклеточном домене. IL-12 – интерлейкин-12; IL-2R β – интерлейкин-2R β ; ITAM – тирозинсодержащий активирующий мотив иммунорецептора

Fig. 1. Representation of the chimeric antigen receptor structure of different principles and the interaction of chimeric antigen receptor (CAR) T- (CAR-T) and tumor cell. The CAR receptor consists of an extracellular domain, a transmembrane region, and an intracellular domain. Different generations of CARs primarily have additional co-stimulatory domains in the intracellular domain. IL-12 – interleukin-12; IL-2R β – interleukin-2R β ; ITAM – immunoreceptor tyrosine-based activation motif

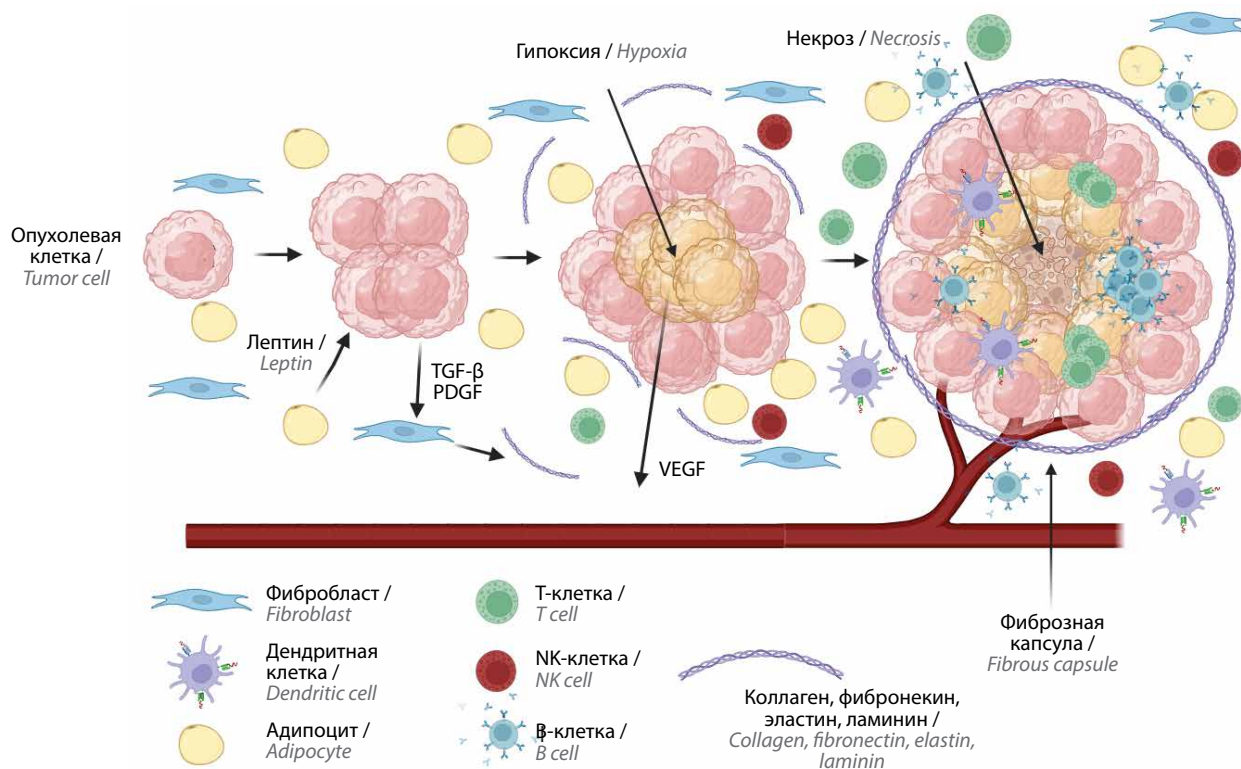


Рис. 2. Процесс роста опухоли. Под действием выделяемых опухолевыми клетками факторов роста происходит выработка фибробластами коллагена, фибронектина и эластина. Данные вещества образуют фиброзную капсулу опухоли, являющуюся физическим барьером для иммунных клеток и затрудняющую их инфильтрацию. По мере роста опухоли в ее центре образуются участки гипоксии и некроза, среда внутри опухолевого очага становится неблагоприятной для иммунных клеток, что приводит к их низкой эффективности и преждевременной гибели. TGF- β — трансформирующий фактор роста β ; PDGF — фактор роста тромбоцитов; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Fig. 2. Tumor growth process. Under the influence of growth factors secreted by tumor cells, fibroblasts produce collagen, fibronectin, and elastin. These substances form a fibrous capsule of the tumor, which is a physical barrier for immune cells and impedes their infiltration. As the tumor grows, areas of hypoxia and necrosis form in the center, the environment inside the tumor focus becomes unfavorable for immune cells, which leads to their low efficiency and premature death. TGF- β — transforming growth factor β ; PDGF — platelet-derived growth factor; VEGF — vascular endothelial growth factor

токсическую способность по сравнению с CAR 1-го поколения [17];

- 3-е поколение CAR содержит 2 отдельные костимулирующие молекулы (CD28 и 4-1BB), которые еще больше повышают пролиферацию, цитотоксичность и стабильность CAR-T-клеток по сравнению с двумя предыдущими поколениями [18];
- 4-е поколение CAR — клетки, перенаправленные на антигеннеограниченное цитокининицируемое уничтожение (бронированные CAR (TRUCK)). Это поколение CAR характеризуется лучшим противоопухолевым ответом за счет повышенной секреции различных интерлейкинов (IL-7, -12, -15, -21) [19];
- 5-е поколение CAR основано на модификации и добавлении в структуру внутриклеточного домена 2-го поколения CAR фрагментов цепи, отвечающих за активацию дополнительных сигнальных путей. Включение дополнительного домена, отвечающего за экспрессию рецептора IL-2R β , способствует активации сигнального пути JAK-STAT для поддержания еще более выраженного противоопухолевого иммунного ответа [20].

Несмотря на совершенствование конструкции CAR и многообещающие результаты использования CAR-T-терапии в онкогематологии, этот вид терапии при солидных опухолях все еще остается малоэффективным [21]. В настоящее время проводятся клинические исследования CAR-T-клеточных препаратов в лечении данных новообразований (гепатоцеллюлярной карциномы [22], рака легкого [23], желудка [24]) с применением различных модификаций CAR, нацеленных на CEA, EGFR/EGFRvIII (EGFR — рецептор эпидермального фактора роста), GD2, HER2, MSLN, MUC1 и другие антигены. Показано, что терапия нейробластомы анти-GD2- CAR-T-клетками неэффективна; наблюдалось прогрессирование заболевания [25]. Лечение карциномы почки с применением анти-CAIX CAR-T-клеток оказалось малоэффективным: продемонстрировано практически полное отсутствие клинического ответа [26]. Аналогичные данные получены при терапии ретинобластомы анти-CD171-CAR-T-клетками [27], карциномы поджелудочной железы с метастазами анти-EGFR-CAR-T-клетками [28], специфичными к EGFR, рака толстой кишки анти-HER2-CAR-T-клетками [29].

В ходе исследований были выявлены как положительные стороны CAR-T-терапии, так и ее ограничения. Для определения причин низкой эффективности данного метода лечения при солидных опухолях необходимо учитывать различия между гематологическими и солидными опухолями, в первую очередь применительно к их структуре, клеточному составу, механизмам защиты, а также особенности состава CAR-T-клеточных препаратов и метаболизма самих CAR-T-клеток.

СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Главная особенность солидных опухолей и их отличие от гематологических заключается в образовании опухолевого очага, который имеет определенную форму, границы и может быть представлен различными типами клеток: раковыми, здоровыми, в том числе иммунными и внеклеточным матриксом. При этом стоит отметить, что раковые клетки обладают полиморфизмом и генетическим атипизмом не только по отношению к здоровым, но и к опухолевым клеткам. Данная гетерогенность создает существенные трудности для таргетной терапии.

Морфологически очаг опухолевых клеток имеет ядро и оболочку. С ростом опухоли происходят изменения как внутри очага, так и в окружающих тканях. Первичный очаг опухоли отграничивается от здоровых клеток организма фиброзной капсулой, состоящей из коллагеновых волокон, образуемых фибробластами. На ранних этапах роста опухоли между раковыми клетками и компонента-

ми опухолевого микроокружения развиваются динамические отношения, которые способствуют выживанию раковых клеток, локальной инвазии и метастатическому распространению. По мере роста опухолевого очага внутри опухоли нарушаются трофика и оксигенация, что приводит к гипоксии и некрозу опухолевых клеток в центре очага. Клетки опухолевого микроокружения под воздействием гипоксии начинают выделять факторы роста, стимулирующие рост сосудов вблизи опухоли, что усиливает поступление к ней питательных веществ. При этом сосуды опухолевого очага сильно отличаются от нормальных сосудов: в них отсутствуют базальная мембрана, эндотелий и перициты. В отдельных капиллярах стенка сосудов представлена самими опухолевыми клетками. Этапы развития опухоли показаны на рис. 2.

Онкобелки, продуцируемые опухолью, сами по себе могут выполнять роль сигнальных молекул, стимулирующих рост опухоли и сосудов, также они способны влиять на клетки опухолевого микроокружения, перепрограммируя их для защиты опухоли от иммунного надзора [30–32].

ОПУХОЛЕВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ

Клетки, окружающие солидную опухоль, формируют ее микроокружение. К ним относятся стромальные, дендритные клетки, макрофаги, НК-клетки, Т-, В-лимфоциты и др. Основные функции клеток представлены в табл. 1, 2 и рис. 3.

Таблица 1. Роль иммунных клеток в опухолевом микроокружении
Table 1. The role of immune cells in the tumor microenvironment

Тип клеток Cell type	Расположение Location	Эффект Effect	
		Проонкогенный Pro-oncogenic	Антионкогенный Anti-oncogenic
Т-клетки T cells	Могут располагаться по периферии опухоли или инфильтрировать ее Located at the periphery of the tumor or infiltrate it	Трег регулируют активность иммунного ответа, снижая его, отвечают за секрецию цитокинов (интерлейкина-2), экспрессируют факторы роста, способствуют выживанию опухоли, играют большую роль в иммуносупрессивном окружении опухоли. Th2 замедляют активацию В-клеток и продуцируют интерлейкин-10. Th-9 способствуют метастазированию опухоли. Th-17 стимулируют пролиферацию клеток опухоли, инвазию и метастазирование, привлекают большее количество мезенхимальных стволовых клеток в очаг воспаления Tregs regulate the activity of the immune response, decrease it, responsible for cytokine secretion (interleukin-2), express growth factors, promote tumor survival, play a major role in the tumor's immunosuppressive environment. Th2 slows down the activation of B cells and produces interleukin-10. Th-9 promotes tumor metastasis. Th-17 stimulate tumor cell proliferation, invasion, and metastasis, attract more T cells to the site of inflammation	Т-хелперы (Th-1) регулируют активность цитотоксических клеток (CD8 ⁺ -Т-клеток, НК-клеток), увеличивая их пролиферацию и персистенцию. Вызывают повышенную экспрессию главного комплекса гистосовместимости типа I в опухолевых клетках. Th-9 выделяют интерлейкин-9, взаимодействуют с дендритными клетками для увеличения презентации ими опухолевых антигенов. Th-17 через рецептор интерлейкина-17 способны вызывать апоптоз в клетках опухоли, стимулируют поляризацию макрофагов и экспрессию рецепторов на поверхности НК-клеток. Цитотоксические Т-клетки секретируют цитокины, IFN-γ, гранзимы и перфорины, уничтожают опухолевые клетки T helper cells (Th-1) regulate the activity of cytotoxic cells (CD8 ⁺ T cells, NK cells) by increasing their proliferation and persistence. Induce increased the main histocompatibility complex of type I expression in tumor cells. Th-9 secrete interleukin-9, interact with dendritic cells to enhance tumor antigen presentation. Th-17 through the interleukin-17 receptor can induce apoptosis in tumor cells, stimulate macrophage polarization, and receptor expression on NK cell surfaces. Cytotoxic T cells secrete cytokines, IFN-γ, granzymes, and perforins, destroying tumor cells

Окончание табл. 1
End of table 1

Тип клеток Cell type	Расположение Location	Эффект Effect	
		Проонкогенный Pro-oncogenic	Антионкогенный Anti-oncogenic
В-клетки B cells	Инфильтрируют опухоль, образуют третичные лимфоидные структуры внутри нее Infiltrate, form tertiary lymphoid structures inside the tumor	Регуляторные клетки способствуют агрессивному росту опухоли, оказывают иммуносупрессивное воздействие на макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, секретируют интерлейкин-10, TGF-β Regulatory cells promote aggressive tumor growth, have immunosuppressive effects on macrophages, neutrophils, T cells, secrete interleukin-10, transforming growth factor beta TGF-β	Вырабатывают опухолеспецифичные антитела, воспалительные цитокины и участвуют в презентации опухолевых антигенов Т-клеткам Development of tumor-specific antibodies, inflammatory cytokines, and presentation of tumor antigens to T cells
Макрофаги Macrophages	Могут располагаться по периферии опухоли или инфильтрировать ее Located at the periphery of the tumor or infiltrate it	Макрофаги 2-го типа (M2) посредством противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4) снижают эффективность иммунных клеток, а VEGF способствуют ангиогенезу и дальнейшему росту опухоли Type 2 macrophages (M2) through anti-inflammatory cytokines (interleukin-4) reduce the effectiveness of immune cells, and VEGF promote angiogenesis and further tumor growth	Воспалительные макрофаги (M1) участвуют в уничтожении опухоли, фагоцитозе, презентации антигенов Inflammatory macrophages (M1) participate in tumor destruction, phagocytosis, and antigen presentation
Дендритные клетки Dendritic cells	Инфильтрируют опухоль Infiltrate the tumor	Вещества, секретируемые внутри опухолевого микроокружения, способны воздействовать на дендритные клетки и вызывать у них толерантность к опухолевым антигенам, тем самым предотвращая активацию противоопухолевых Т-лимфоцитов Substances secreted within the tumor microenvironment can impact dendritic cells and induce tolerance to tumor antigens, thereby preventing activation of anti-tumor T lymphocytes	Распознают опухолевые антигены и представляют их Т-клеткам, секретируют цитокины (интерлейкин-6) и фактор некроза опухоли They recognize tumor antigens and present them to cells of adaptive immunity, secrete cytokines (interleukin-6) and tumor necrosis factor
НК-клетки NK cells	Циркулируют в крови, обнаруживая опухолевые клетки, находятся в микроокружении опухоли или инфильтрируют ее Circulate in the blood detecting tumor cells, located in the microenvironment or infiltrate the tumor	Предотвращают образование опухолевых клеток и их метастазов, однако из-за иммуносупрессивного микроокружения малоэффективны в солидных опухолях They are highly effective in preventing the formation of tumor cells and their metastases, however, they are less effective in solid tumors due to the immunosuppressive microenvironment	Принимают участие в уничтожении опухолевых клеток путем клеточно-опосредованного апоптоза или активации воспалительного процесса Natural killer cells participate in the destruction of tumor cells through cell-mediated apoptosis or activation of the inflammatory process
Нейтрофилы Neutrophils	Инфильтрируют опухоль Infiltrate the tumor	Выделяют матриксную металлопротеиназу 9 (MMP-9), активируя ремоделирование внеклеточного матрикса опухолевого микроокружения, стимулируют ангиогенез (VEGF), способствуя росту и выживаемости опухоли Secrete matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) activating remodeling of the tumor microenvironment extracellular matrix, and stimulate angiogenesis (VEGF), thereby promoting tumor growth and survival by activating the inflammatory process	Активируют воспалительный процесс за счет высвобождения провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода They activate the inflammatory process through the release of proinflammatory cytokines and reactive oxygen species

Примечание. NK – естественные киллеры; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; IFN-γ – интерферон γ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.
Note. NK – natural killers; IFN-γ – interferon-γ; TNF-α – tumour necrosis factor α; VEGF – vascular endothelial growth factor.

Таблица 2. Проопухолевый эффект стромальных клеток в опухолевом микроокружении
Table 2. Pro-tumor effect of stromal cells tumor microenvironment

Тип клеток Cell type	Расположение Location	Роль Role
Клеточный компонент Cellular components		
Эндотелиальные клетки сосудов Endothelial cells of blood vessels	В сосудах, внутри и снаружи опухоли Vessels inside and outside the tumor	Гипоксия приводит к активации факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), факторов транскрипции, имеющих решающее значение для координации клеточных ответов на низкое содержание кислорода. Факторы, индуцируемые гипоксией, инициируют прорастание сосудов, инструктируя эндотелиальные клетки секретировать проангиогенные факторы, такие как PDGF, EGF и VEGF. Аутокринным и паракринным образом VEGF стимулирует миграцию клеток эндотелия с образованием новых просветов кровеносных сосудов. Затем эндотелиальные клетки секретируют белки для формирования новых базальных мембран Hypoxia leads to activation of hypoxia-inducible factors (HIFs), transcription factors that are crucial for coordinating cellular responses to low oxygen levels. Hypoxia-inducible factors initiates vessel sprouting by instructing endothelial cells to secrete pro-angiogenic factors, such as PDGF, EGF, and VEGF. Autocrine and paracrine VEGF stimulates endothelial cell migration with the formation of new blood vessel lumens. Then endothelial cells secrete proteins to form new basement membranes
Опухолеассоциированные фибробласты Tumor-associated fibroblasts	Внутри опухоли Inside tumor	Основной компонент стромы опухоли, создают физический барьер для проникновения иммунных клеток в опухолевый очаг, создавая капсулу опухоли The main component of the tumor stroma, creating a physical barrier to the infiltration of immune cells into the tumor focus, forming a tumor capsule
Адиipoциты Adipocytes	Внутри опухоли Inside tumor	Находятся в динамических и реципрокных отношениях с опухолевыми клетками, чтобы поддерживать прогрессирование опухоли. Способны питать опухолевые клетки, секретируют металлопротеиназы (ММР), такие как ММР-1, -7, -10, 11 и -14 Adipocytes are in dynamic and reciprocal relationships with tumor cells to support tumor progression. They are capable of nourishing tumor cells, secreting metalloproteinases (MMP) such as MMP-1, MMP-7, MMP-10, MMP-11, and MMP-14.
Неклеточные компоненты Non-cellular components		
Внеклеточный матрикс (коллагеновые волокна, фибронектин, ламинин, эластан и др.) The extracellular matrix (collagen fibers, fibronectin, laminin, elastin, and others)	Внутри и снаружи опухоли Inside and outside tumor	Составляет большую часть солидной опухоли (до 60 % ее массы). Большое количество коллагеновых волокон и фибробласты приводят к десмоплазии, блокируют инфильтрацию иммунными клетками опухолевого очага This structure makes up a large part of the solid tumor, comprising up to 60 % of the tumor mass. A high number of collagen fibers lead to desmoplasia, blocking the infiltration of immune cells into the tumor site
Экзосомы Exosome	Внутри и снаружи опухоли Inside and outside tumor	Способствуют воспалению, прогрессированию опухоли, ангиогенезу и метастазированию Contribute to inflammation, tumor progression, angiogenesis, and metastasis

Примечание. PDGF – фактор роста тромбоцитов; EGF – эпидермальный фактор роста; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.
Note. PDGF – platelet-derived growth factor; EGF – epidermal growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor.

Клетки Th1 проявляют заметную противоопухолевую активность. Они продуцируют различные цитокины (интерферон γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-2 и интерлейкин-21 (IL-21)) и способствуют активации противоопухолевого ответа, привлекая цитотоксические CD8⁺-T-, NK- и другие клетки. При этом Т-клетки секретируют гранзи-

мы и перфорины, которые приводят к уничтожению клеток-мишеней. Клетки Th17, продуцируя цитокин IL-17, индуцируют поляризацию макрофагов 1-го типа (M1) и рекрутирование противоопухолевых иммунных клеток (NK- и CD8⁺-Т-клеток). Клетки Th2 проявляют как противоопухолевые свойства посредством секреции IL-4 (активирует NK-клетки и способствует поля-

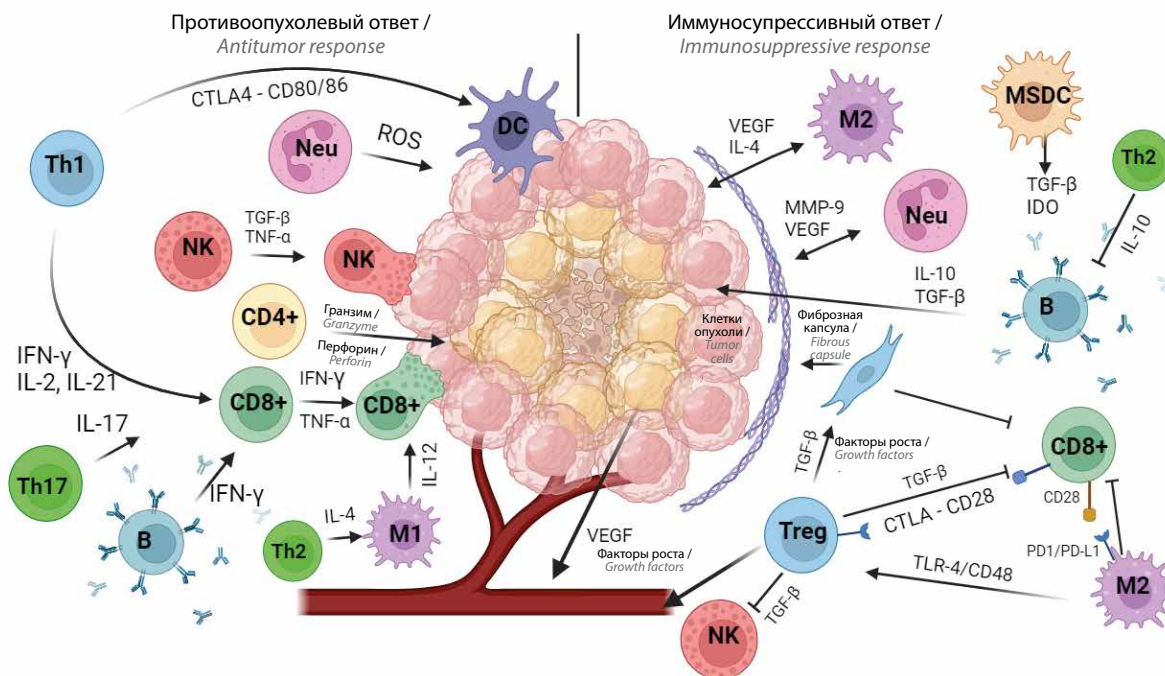


Рис. 3. Опухолевое микроокружение. В зависимости от типа опухоли клетки микроокружения могут оказывать как противоопухолевый, так и иммуносупрессивный эффект. При этом одни и те же клетки с течением времени способны играть разные роли в развитии опухоли. Особая роль принадлежит Treg-клеткам, которые блокируют противоопухолевый ответ. TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; IFN- γ – интерферон γ ; IL-2 – интерлейкин-2; IL-4 – интерлейкин-4; IL-10 – интерлейкин-10; IL-12 – интерлейкин-12; IL-17 – интерлейкин-17; IL-21 – интерлейкин-21; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9; M1 – макрофаги 1-го типа; M2 – макрофаги 2-го типа; PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа; NK – естественные киллеры; Neu – нейтрофилы; ДК – дендритные клетки

Fig. 3. Tumor microenvironment. Depending on the tumor type, microenvironmental cells can have both antitumor and immunosuppressive effects. Moreover, the same cells can play different roles in tumor development over time. A special role belongs to Treg cells, which block the antitumor response. TGF- β – transforming growth factor β ; TNF- α – tumour necrosis factor α ; IFN- γ – interferon γ ; IL-2 – interleukin-2; IL-4 – interleukin-4; IL-10 – interleukin-10; IL-12 – interleukin-12; IL-17 – interleukin-17; IL-21 – interleukin-21; VEGF – vascular endothelial growth factor; MMP-9 – matrix metalloproteinase 9; M1 – type 1 macrophages; M2 – type 2 macrophages; PD-1 – programmed cell death 1; PD-L1 – programmed death-ligand 1; IDO – indolamine-2,3-dioxygenase; NK – natural killers; Neu – neutrophils; DC – dendritic cells

ризации макрофагов), так и иммуносупрессивные свойства посредством подавления активации В-клеток. Регуляторные Treg-клетки в опухоли препятствуют противоопухолевым процессам, подавляя активность эффекторных Т-клеток за счет продукции иммуносупрессивных цитокинов (трансформирующего фактора роста β (TGF- β), интерлейкина-10 (IL-10) и интерлейкина-35 (IL-35)), потребления IL-2, подавления антигенпрезентирующих клеток. Также существенную роль в подавлении противоопухолевой активности играют мезенхимальные стволовые клетки, которые продуцируют индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Развитие опухолевой резистентности представляет собой сложный и многофакторный процесс. Наиболее частыми причинами резистентности опухоли к CAR-T-терапии являются:

- отсутствие универсального опухолевого антигена из-за большой гетерогенности антигенов, экспрессируемых на мембране опухолевых клеток;

- ускользание опухолевого антигена вследствие частичной или полной потери целевого опухолевого антигена (за счет этого опухоль становится невидимой для иммунных клеток, в том числе и CAR-T-клеток) [33];
- агрессивная среда внутри опухоли. Вследствие нарушения метаболизма внутри опухолевого очага развиваются гипоксия, ацидоз, недостаток питательных веществ, некроз, что приводит к снижению эффективности или гибели иммунных клеток, проникающих внутрь опухоли;
- иммуносупрессивное опухолевое микроокружение, которое ингибирует реакции противоопухолевого ответа (рис. 4).

Все эти факторы приводят к слабой инфильтрации CAR-T-клеток опухолевой стромы и низкому уровню персистенции иммунных клеток внутри опухоли [34].

Одной из причин развития резистентности являются молекулы иммунных контрольных точек (например, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) на опухолевых и/или стромальных клетках), которые связываются с рецептором програм-

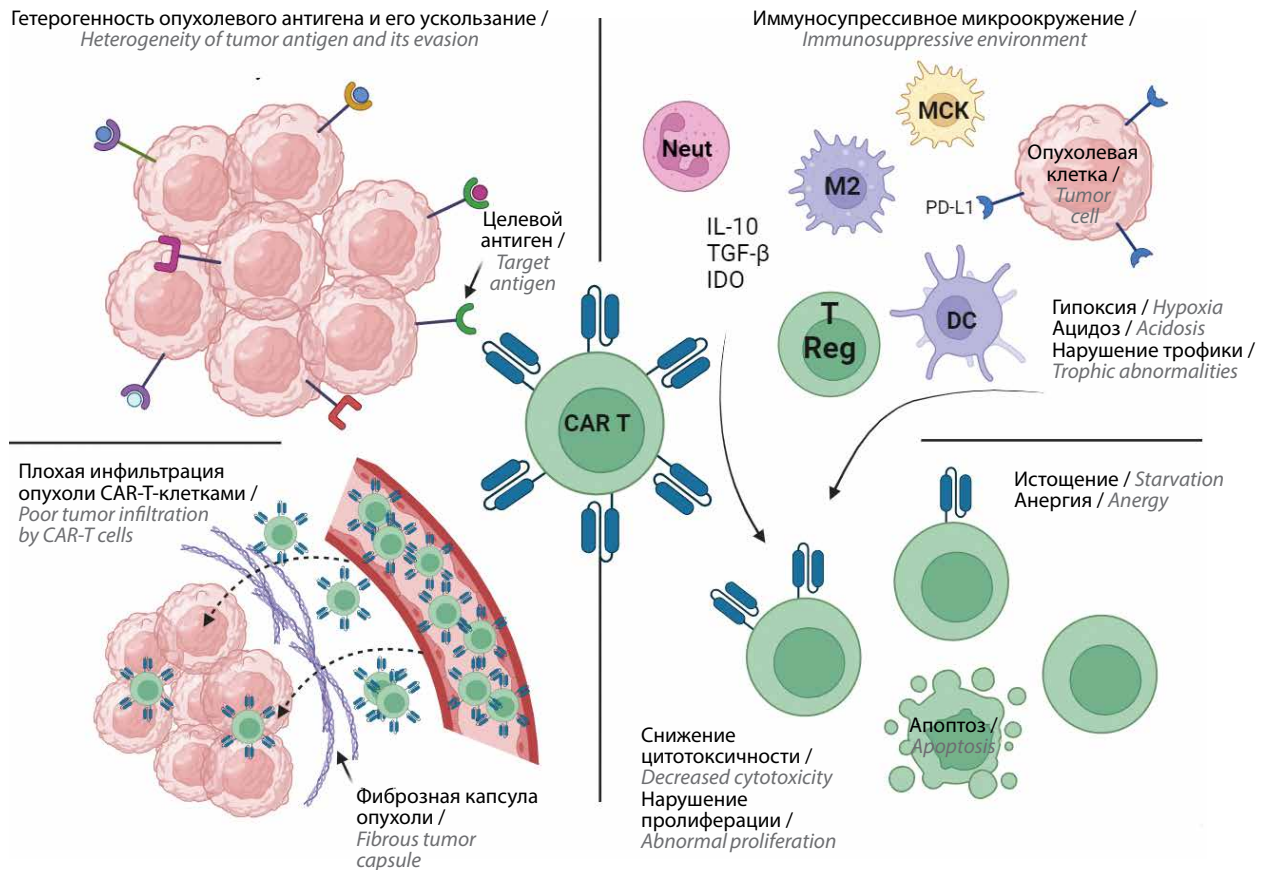


Рис. 4. Причины резистентности солидных опухолей к CAR-T-клеточной терапии. Гетерогенность опухолевых антигенов, ускользание целевого антигена, иммуносупрессивное микроокружение, фиброзная капсула опухоли, истощение и анергия CAR-T-клеток создают ряд трудностей в эффективном лечении солидных опухолей. IL-10 – интерлейкин-10; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа; M2 – макрофаги 2-го типа; ДК – дендритные клетки; CAR-T – T-клетки с химерным антигенным рецептором; MCK – мезенхимальные стволовые клетки; Neu – нейтрофилы

Fig. 4. Reasons for resistance of solid tumors to CAR-T cell therapy. Heterogeneity of tumor antigens, target antigen escape, immunosuppressive microenvironment, fibrous tumor capsule, and CAR-T cell depletion and anergy pose a number of challenges to the effective treatment of solid tumors. IL-10 – interleukin-10; TGF-β – transforming growth factor β; PD-L1 – ligand of the receptor for programmed cell death 1; IDO – indolamine-2,3-dioxygenase; M2 – type 2 macrophages; DC – dendritic cells; CAR-T – T cells with a chimeric antigen receptor; MSC – mesenchymal stem cells; Neu – neutrophils

мируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на CAR-T-клетках и снижают их противоопухолевую активность [35]. Клетки опухоли и ее микроокружение могут представлять собой непроницаемое препятствие для CAR-T-клеток, что приводит к недостаточной инфильтрации опухолевой ткани [36, 37]. Неблагоприятная среда внутри опухоли, накопление молочной кислоты [38], нехватка аргинина и триптофана [39] снижают подвижность Т-клеток, их пролиферацию и цитотоксичность [40, 41].

Стоит также отметить, что клеточный состав препарата играет определенную роль в выживаемости вводимых CAR-T-клеток внутри солидной опухоли. Известно, что стадия дифференцировки Т-клеток влияет на их метаболизм, цитотоксичность и персистенцию [42]. В состав CAR-T-клеточного лекарственного средства могут входить Т-клетки различной стадии дифференцировки:

- наивные;
- центральной памяти (стволовые);
- центральной памяти;
- памяти (эффекторные);
- эффекторные;
- терминально дифференцированные.

В зависимости от преобладания тех или иных популяций Т-лимфоцитов происходит изменение уровня цитотоксичности в отношении опухолевых клеток (наибольшее у Т-клеток терминальной дифференцировки и Т-клеток памяти (эффекторных)), персистенции (наибольшая у наивных Т-клеток и Т-клеток центральной памяти (стволовых)), а от стадии дифференцировки зависит основной путь метаболизма (окислительное фосфорилирование (OXPHOS) или гликолиз). Так, Т-клетки начальных стадий дифференцировки характеризуются лучшей выживаемостью за счет способности к самообновлению и пролифера-

ции; в их метаболизме преобладает путь OXPHOS. Клетки терминальных стадий дифференцировки, основным путем метаболизма которых является гликолиз, обладают худшей выживаемостью, но лучшей цитотоксичностью [43, 44]. Таким образом, клеточный состав CAR-T-препарата играет большую роль в противоопухолевом ответе.

Ограничения CAR-T-терапии, связанные с опухолью и ее микроокружением, не являются единственными. Цитокиновый шторм, нейротоксичность, токсичность on-target/off-tumor, синдром лизиса опухоли, реакция «трансплантат против хозяина», аллергические реакции — самые распространенные осложнения при клеточной терапии [45, 46]. Чтобы снизить риск их возникновения и повысить безопасность CAR-T-клеток, разрабатываются новые подходы к терапии. Для уменьшения токсичности, повышения эффективности лечения и профилактики развития резистентности предложено использовать комбинированные подходы, включающие в себя комбинацию ЛТ, ХТ и новых методов иммунотерапии (например, CAR-T-терапии) [47, 48]. Такие стратегии могут позволить преодолеть ограничения и повысить эффективность CAR-T-терапии солидных опухолей.

ХИМИОТЕРАПИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Химиотерапия является стандартом лечения онкологических заболеваний и в настоящее время применяется практически при всех видах рака. Выделяют цитостатический и цитотоксический механизмы воздействия фармпрепаратов на опухолевые клетки. В первом случае происходят замедление и остановка роста опухоли, во втором — ее уничтожение [49]. В настоящее время существует широкий спектр фармпрепаратов, которые воздействуют на различные мишени. Самыми распространенными и давно применяемыми из них являются алкилирующие антинеопластические лекарственные средства, к которым относятся производные бис-В-хлорэтиламина, нитрозомочевины и препараты платины. Еще одна распространенная группа химиопрепаратов включает антиметаболиты: антагонисты пуринов и пиримидинов. К современным химиотерапевтическим лекарственным средствам можно отнести ингибиторы топоизомераз, ингибиторы образования веретен деления, интеркаланты и таргетные препараты на основе золота и специфичных антител [50]. Основными недостатками большинства химиопрепаратов являются системное воздействие и побочные реакции. При этом чувствительность каждого человека к тому или иному химиопрепарату индивидуальна и требует тщательного анализа. Для решения данных проблем необходимо строго соблюдать правила подбора курса ХТ, начиная с расчета дозы лекарственного средства и определения длительности курса для каждого пациента и заканчивая выбором способа введения и использованием современных таргетных химиопрепаратов, которые обладают меньшей токсичностью для организма.

В ХТ солидных опухолей особую роль играет комбинированное применение различных химиопрепаратов для достижения терапевтического эффекта и предотвращения развития химиорезистентности. Известны примеры создания цифровой платформы, позволяющей оценить синергизм различных лекарственных средств при их комбинированном применении [51].

Химиотерапия способна преодолеть ограничения CAR-T-клеточной-терапии и сделать опухоль более восприимчивой к ней. Так, циклофосфамид вызывает деплецию супрессорных клеток в опухолевом микроокружении, увеличивает экспансию цитотоксических CD8⁺-эффекторных Т-клеток внутрь опухолевого очага [52]. Карбоплатин увеличивает поляризацию макрофагов и блокирует экспрессию контрольных точек PD-L1/L2 на поверхности опухолевых клеток, а в комбинации с таксаном и антрациклином усиливает продукцию цитокинов Т-клетками и рекрутинг иммунных клеток в опухолевый очаг [53]. Паклитаксел и доксетаксел улучшают инфильтрацию CAR-T-клеток (их проникновение в опухоль), разрушая строму опухолевого микроокружения и делая ее более пригодной для действия иммунных клеток, что останавливает рост опухоли [54–56]. Дакарбазин увеличивает секрецию цитокинов макрофагами и опухолевыми клетками для привлечения большого количества иммунных клеток.

Однако стоит отметить, что ХТ наряду с положительными сторонами имеет ряд серьезных побочных эффектов, связанных с острой и хронической токсичностью, требующих внимания и контроля.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Лучевая терапия — метод воздействия на опухолевые клетки высокоэнергетическим излучением с целью их уничтожения. Под воздействием излучения внутри клеток происходит ионизация частиц и депонируется энергия, что приводит к локальному нагреву, изменению метаболизма и повреждению генетического аппарата клеток опухоли с последующей их гибелью.

В основе ЛТ лежит различие в радиочувствительности здоровых клеток и клеток опухоли. Быстро пролиферирующие клетки с высокой митотической активностью, к которым относятся опухолевые и стволовые клетки, более чувствительны к воздействию радиации, так как за короткий промежуток времени не успевают восстановить повреждения генетического аппарата перед пролиферацией. Повреждения накапливаются, в то же время высокодифференцированные клетки с низкой пролиферативной активностью успевают восстановиться и обладают большей устойчивостью к облучению [57].

Лучевую терапию можно разделить на неoadъювантную (предоперационную, направленную на уменьшение размеров опухоли) и адъювантную (направленную на уничтожение единичных опухолевых клеток, оставшихся после операции). Первая позволяет нерезектабельные опухоли сделать резектабельными, а вторая — предотвратить метастазирование микро-

пических опухолевых фрагментов. Лучевую терапию применяют и как самостоятельный метод при локализованных опухолях (карциномах кожи, головы, шеи, лимфомах), и в комбинации с другими видами терапевтического воздействия, которые используются при местно-распространенных злокачественных опухолях, в том числе при раке молочной железы, саркомах и др.

Лечебный эффект ЛТ заключается как в непосредственном, так и в косвенном повреждении ДНК опухолевых клеток, вызванном свободными радикалами, которые образуются в результате ионизации или возбуждения водного компонента клеток под действием излучения. Под его влиянием с течением времени наступает гибель опухолевых клеток, что зависит от большого количества факторов и сопровождается апоптозом или другими видами клеточной гибели: митотической катастрофой, некрозом, аутофагией или старением, также заканчивающимся апоптозом. Лучевое воздействие увеличивает экспрессию молекул МНС класса I и улучшает распознавание цитотоксическими Т-клетками опухолевых клеток [47, 58, 59].

Лучевая терапия может также обладать и проопухолевым эффектом. Радиационно-индуцированные апоптотические раковые клетки активируют макрофаги 2-го типа (M2), которые в свою очередь секретируют различные противовоспалительные цитокины, включая TGF- β и IL-10 [60]. Облученные опухоли также могут рекрутировать большое количество нейтрофилов CD11b⁺Gr1⁺. Присутствие TGF- β в микроокружении опухоли индуцирует продвижение проопухолевых нейтрофилов N2 и активацию путей PI3K-Akt, RHOA, MAPK и SMAD [61]. Кроме того, облучение вызывает усиление экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках, что в свою очередь блокирует действие активированных Т- и NK-клеток против опухолей [62].

Таким образом, ЛТ является важным видом лечения онкологических заболеваний, и ее применение в комбинации с другими методами лечения может позволить преодолеть проблемы, связанные с развитием резистентности и рецидивов.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ЛУЧЕВОЙ И CAR-T-ТЕРАПИИ

Достижения в комбинированной терапии солидных опухолей позволили надеяться на повышение эффективности лечения рака [63–65]. Комбинированный подход позволяет обойти ограничения монотерапии, снизить риск развития нежелательных явлений (уменьшив дозу и время воздействия). Имеются подтверждения того, что комбинированное лечение повышает эффективность CAR-T-терапии и способно уменьшить побочные эффекты [66, 67]. Основными звеньями комбинированного подхода являются модификация опухолевого микроокружения, повышение экспрессии опухолевых антигенов, улучшение выживаемости иммунных клеток внутри опухоли и снижение токсичности терапии [63, 68].

Комбинация ХТ и CAR-T-терапии позволяет сократить количество циклов ХТ, тем самым уменьшить негативное воздействие на организм. Перед началом CAR-T-терапии (за 5–6 дней до нее) проводят лимфодеплеционную ХТ для создания благоприятного микроокружения опухоли с целью пролиферации и персистенции CAR-T-клеток в организме пациента. При этом важным является как снижение иммунной реакции на введенные CAR-T-клетки, так и изменение опухолевого микроокружения и уменьшение его иммуносупрессивного воздействия.

Химические соединения, проникая в опухолевые клетки, способны повышать экспрессию специфичных антигенов на их поверхности, и они становятся заметнее для иммунных клеток. К таким антигенам относятся DAMP, HMGB1, MIC и RAET1/ULBP, экспрессирующиеся при повреждении и злокачественном перерождении клеток [69]. Также при повреждении опухолевые клетки выделяют в окружающее пространство INF- γ , что способствует привлечению иммунных клеток. В ряде исследований показано, что карбоплатин способен усиливать эффект CAR-T-клеток, нацеленных на рецептор Erb-B. Это приводит к более быстрой деградации опухолевых клеток [70–72]. Также ХТ способна влиять на микроокружение опухоли, в частности снижать ее иммуносупрессивные свойства. Главными механизмами уменьшения иммуносупрессии микроокружения является воздействие химических соединений на связанные с опухолью Treg-клетки и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC). Ингибирование химиопрепаратами иммунодепрессантов, таких как IL-10, TGF- β и молекулы иммунных контрольных точек, позволяет повысить эффективность и персистенцию CAR-T-клеток [73]. Обнаружено, что опухолевые и иммуносупрессивные клетки микроокружения обладают большей чувствительностью к химиопрепаратам, чем нормальные. Это дает возможность сохранить силу иммунного ответа при применении химиопрепаратов, направленных на снижение активности иммуносупрессивных клеток.

Согласно некоторым исследованиям, первичная ХТ циклофосфамидом (Cy) резко повышает персистенцию и ответ CD19⁺CAR-T-клеток. За счет увеличения экспрессии рецепторов M6P (маннозо-6-фосфатных) на поверхности опухолевых клеток под воздействием этого препарата происходит увеличение цитотоксичности Т-клеток [74, 75]. Наиболее часто используемой схемой лимфодеплеционной ХТ в комбинации с CAR-T-терапией является сочетание Cy и флударабина (Flu). Комбинация этих препаратов с CAR-T-терапией позволяет повысить эффективность лечения за счет снижения аутоиммунитета к CAR-T-клеткам, синтеза IDO, играющую большую роль в иммуносупрессии CAR-T-клеток, а также повысить синтез цитокинов. В одном из исследований для лечения пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой, резистентной к Cy, применялся бендамус-

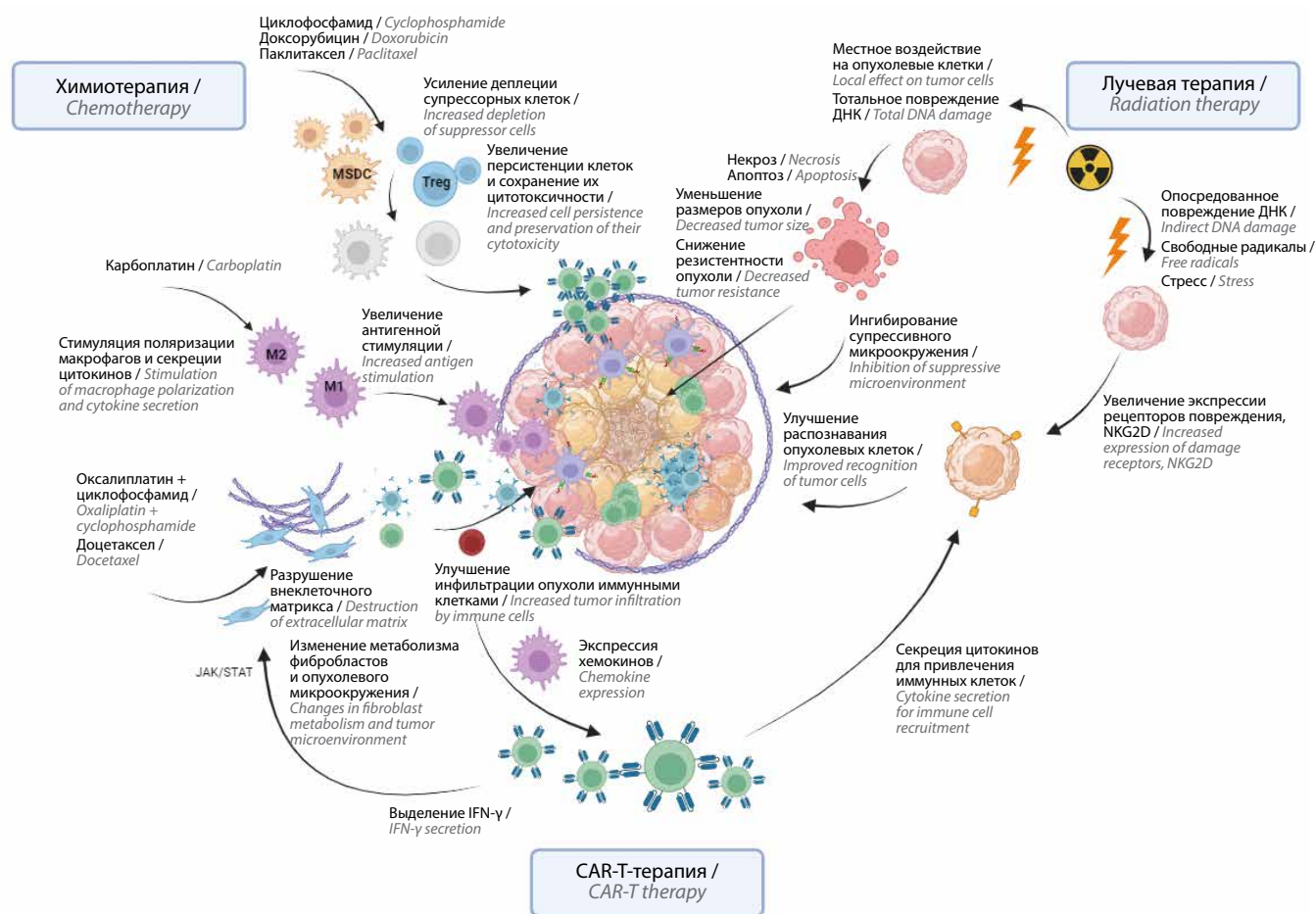


Рис. 5. Комбинированное применение различных видов терапии солидных опухолей. Химиотерапия за счет воздействия на опухолевое микроокружение способствует лучшей инфильтрации и выживаемости Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T-клеток), которые в свою очередь способны изменять метаболизм клеток опухоли, делая их более восприимчивыми к воздействию химиопрепаратов. Лучевая терапия уменьшает размеры опухоли, делает ее более чувствительной к химиотерапии и клеточной терапии. IFN- γ – интерферон γ ; M1 – макрофаги 1-го типа; M2 – макрофаги 2-го типа; MDSC – супрессорные клетки миелоидного происхождения

Fig. 5. Combined use of different types of therapies in the treatment of solid tumors. Chemotherapy, by influencing the tumor microenvironment, promotes better infiltration and survival of T cells with a chimeric antigen receptor (CAR-T cells), which in turn are able to change the metabolism of tumor cells, making them more susceptible to the effects of chemotherapy. Radiation therapy helps shrink the tumor, making it more sensitive to chemotherapy and cell therapy. IFN- γ – interferon γ ; M1 – type 1 macrophages; M2 – type 2 macrophages; MDSC – myeloid-derived suppressor cells

тин. Этот препарат оказался менее токсичным и вызывал меньшее количество побочных реакций по сравнению с Су [76]. По результатам исследования оказалось, что бендамустин в сочетании с Flu более эффективен в лечении ходжкинской лимфомы анти-CD30-CAR-T-клетками, чем бендамустин или Су и Flu по отдельности [77]. В настоящее время проводятся оптимизация протоколов лимфодеплеционной ХТ и поиск других возможных соединений.

Совместное применение химиопрепаратов и CAR-T-терапии позволяет блокировать аутоиммунные реакции на CAR-T-клетки, снизить иммуносупрессию в опухолевом микроокружении и увеличить безопасность обоих видов терапии [78]. Сами CAR-T-клетки также способны повышать восприимчивость опухолевых клеток к ХТ и снижать их резистентность к химиопрепаратам за счет изменения метаболизма, высвобо-

ждая различные вещества. Обнаружено, что одной из причин химиорезистентности может быть наличие глутатиона и цистеина, вырабатываемых фибробластами. Секретируемый же CAR-T-клетками IFN- γ способен изменять метаболизм фибробластов путем воздействия на сигнальный путь JAK/STAT, восстанавливая чувствительность опухоли к химиопрепаратам [79]. Еще одним механизмом повышения эффективности комбинированного применения ХТ является стимулирование макрофагов, вырабатывающих хемокины, позволяющие CAR-T-клеткам адгезироваться на поверхности опухолевых клеток. Также было обнаружено, что синтез CCL5 опухолевыми клетками после ХТ привлекает в опухолевый очаг Т-клетки, синтезировавшие IFN- γ , который в свою очередь способствовал мобилизации макрофагов и дендритных клеток. Далее макрофаги и дендритные клетки экспрессировали CXCL9, что привлекало в

опухоль дополнительные CXCR3⁺T-клетки [75, 80]. Согласно данным современных исследований некоторые химиотерапевтические препараты, такие как таксаны и алкалоиды барвинка, могут облегчить идентификацию опухолевых клеток за счет увеличения воздействия кальретикулина и разрушения клеток опухоли, приводящего к высвобождению большого количества опухолевых антигенов [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие методы и подходы в терапии онкологических заболеваний претерпели револю-

цию. Традиционно лекарственные средства воздействовали на опухоли более широко (например, ХТ), в настоящее же время новые терапевтические стратегии позволяют оказывать влияние на специфические клетки в рамках опухолевого микроокружения. Проблема резистентности опухолей к терапии все еще остается актуальной, однако уже имеются определенные успешные шаги к ее решению. Современные данные позволяют сделать вывод о том, что применение ХТ усиливает потенциал CAR-T-клеток в лечении солидных опухолей и такая комбинация открывает новые перспективы для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GlobalSurg C, National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global S. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *Lancet* 2021;397(10272): 387–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00001-5
2. Albano D., Benenati M., Bruno A. et al. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe. *Insights Imaging* 2021;12(1):76. DOI: 10.1186/s13244-021-01017-2
3. June C.H., Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018;379(1):64–73. DOI: 10.1056/NEJMra1706169
4. Zhang L., Shen X., Yu W. et al. Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Med* 2021;53(1):1547–59. DOI: 10.1080/07853890.2021.1970218
5. Fischer J.W., Bhattarai N. CAR-T cell therapy: mechanism, management, and mitigation of inflammatory toxicities. *Front Immunol* 2021;12:693016. DOI: 10.3389/fimmu.2021.693016
6. Liu R., Cheng Q., Kang L. et al. CD19 or CD20 CAR T cell therapy demonstrates durable antitumor efficacy in patients with central nervous system lymphoma. *Hum Gene Ther* 2022;33(5–6): 318–29. DOI: 10.1089/hum.2021.249
7. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7
8. Zhao Z., Xiao X., Saw P.E. et al. Chimeric antigen receptor T cells in solid tumors: a war against the tumor microenvironment. *Sci China Life Sci* 2020;63(2):180–205. DOI: 10.1007/s11427-019-9665-8
9. 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
10. Basar R., Daher M., Rezvani K. Next-generation cell therapies: the emerging role of CAR-NK cells. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020(1):570–8. DOI: 10.1182/hematology.2020002547
11. Cassetta L., Kitamura T. Macrophage targeting: opening new possibilities for cancer immunotherapy. *Immunology* 2018;155(3):285–93. DOI: 10.1111/imm.12976
12. Elahi R., Khosh E., Tahmasebi S., Esmaeilzadeh A. Immune cell hacking: challenges and clinical approaches to create smarter generations of chimeric antigen receptor T cells. *Front Immunol* 2018;9:1717. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01717
13. Kang C.H., Kim Y., Lee H.K. et al. Identification of potent CD19 scFv for CAR T cells through scFv screening with NK/T-cell line. *Int J Mol Sci* 2020;21(23). DOI: 10.3390/ijms21239163
14. Klampatsa A., Dimou V., Albelda S.M. Mesothelin-targeted CAR-T cell therapy for solid tumors. *Expert Opin Biol Ther* 2021;21(4):473–86. DOI: 10.1080/14712598.2021.1843628
15. Land C.A., Musich P.R., Haydar D. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in glioblastoma: charging the T cells to fight. *J Transl Med* 2020;18(1):428. DOI: 10.1186/s12967-020-02598-0
16. Ajina A., Maher J. Strategies to address chimeric antigen receptor tonic signaling. *Mol Cancer Ther* 2018;17(9):1795–815. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1097
17. Imai C., Mihara K., Andreansky M. et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004;18(4):676–84. DOI: 10.1038/sj.leu.2403302
18. Carpenito C., Milone M.C., Hassan R. et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(9):3360–5. DOI: 10.1073/pnas.0813101106
19. Poorebrahim M., Melief J., Pico de Coana Y. et al. Counteracting CAR T cell dysfunction. *Oncogene* 2021;40(2):421–35. DOI: 10.1038/s41388-020-01501-x
20. Tokarew N., Ogonek J., Endres S. et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer* 2019;120(1):26–37. DOI: 10.1038/s41416-018-0325-1
21. Tahmasebi S., Elahi R., Esmaeilzadeh A. Solid tumors challenges and new insights of CAR T cell engineering. *Stem Cell Rev Rep* 2019;15(5):619–36. DOI: 10.1007/s12015-019-09901-7
22. Batra S.A., Rath P., Guo L. et al. Glypican-3-specific CAR T cells coexpressing IL15 and IL21 have superior expansion and antitumor activity against hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2020;8(3):309–20. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0293
23. Hu Z., Zheng X., Jiao D. et al. LunX-CAR T cells as a targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Mol Ther Oncolytics* 2020;17:361–70. DOI: 10.1016/j.omto.2020.04.008
24. Jiang H., Shi Z., Wang P. et al. Claudin18.2-specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(4):409–18. DOI: 10.1093/jnci/djy134
25. Yu L., Huang L., Lin D. et al. GD2-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of refractory and/or recurrent neuroblastoma in pediatric patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(10):2643–52. DOI: 10.1007/s00432-021-03839-5

26. Lamers C.H., Sleijfer S., van Steenbergen S. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther* 2013;21(4):904–12. DOI: 10.1038/mt.2013.17
27. Andersch L., Radke J., Klaus A. et al. CD171- and GD2-specific CAR-T cells potently target retinoblastoma cells in preclinical *in vitro* testing. *BMC Cancer* 2019;19(1):895. DOI: 10.1186/s12885-019-6131-1
28. Liu Y., Guo Y., Wu Z. et al. Anti-EGFR chimeric antigen receptor-modified T cells in metastatic pancreatic carcinoma: a phase I clinical trial. *Cytotherapy* 2020;22(10):573–80. DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.04.088
29. Xu J., Meng Q., Sun H. et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-T cells for targeted therapy of metastatic colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2021;12(12):1109. DOI: 10.1038/s41419-021-04100-0
30. Henke E., Nandigama R., Ergun S. Extracellular matrix in the tumor microenvironment and its impact on cancer therapy. *Front Mol Biosci* 2019;6:160. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00160
31. Bussard K.M., Mutkus L., Stumpf K. et al. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):84. DOI: 10.1186/s13058-016-0740-2
32. Pfirschke C., Siwicki M., Liao H.W., Pittet M.J. Tumor microenvironment: no effector T cells without dendritic cells. *Cancer Cell* 2017;31(5):614–5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.04.007
33. Luo W., Li C., Zhang Y., et al. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022;22(1):98. DOI: 10.1186/s12885-021-09102-x
34. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013;19(11):1423–37. DOI: 10.1038/nm.3394
35. Patsoukis N., Bardhan K., Chatterjee P. et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nat Commun* 2015;6:6692. DOI: 10.1038/ncomms7692
36. Whilding L.M., Halim L., Draper B. et al. CAR T-cells targeting the integrin alphavbeta6 and co-expressing the chemokine receptor CXCR2 demonstrate enhanced homing and efficacy against several solid malignancies. *Cancers (Basel)* 2019;11(5). DOI: 10.3390/cancers11050674
37. Caruana I., Savoldo B., Hoyos V. et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirected T lymphocytes. *Nat Med* 2015;21(5):524–9. DOI: 10.1038/nm.3833
38. Haas R., Smith J., Rocher-Ros V. et al. Lactate regulates metabolic and pro-inflammatory circuits in control of T cell migration and effector functions. *PLoS Biol* 2015;13(7):e1002202. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002202
39. Gu K., Liu G., Wu C. et al. Tryptophan improves porcine intestinal epithelial cell restitution through the CaSR/Rac1/PLC-gamma1 signaling pathway. *Food Funct* 2021;12(18):8787–99. DOI: 10.1039/d1fo01075a
40. Titov A., Kaminskiy Y., Ganeeva I. et al. Knowns and unknowns about CAR-T cell dysfunction. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):1078. DOI: 10.3390/cancers14041078
41. Titov A., Valiullina A., Zmievskaia E. et al. Advancing CAR T-cell therapy for solid tumors: lessons learned from lymphoma treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12(1):125. DOI: 10.3390/cancers12010125
42. Zhang M., Jin X., Sun R. et al. Optimization of metabolism to improve efficacy during CAR-T cell manufacturing. *J Transl Med* 2021;19(1):499. DOI: 10.1186/s12967-021-03165-x
43. Wang R., Dillon C.P., Shi L.Z. et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity* 2011;35(6):871–82. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.021
44. MacIver N.J., Michalek R.D., Rathmell J.C. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2013;31:259–83. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095956
45. Schubert M.L., Schmitt M., Wang L. et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol* 2021;32(1):34–48. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.478
46. Huang M., Deng J., Gao L., Zhou J. Innovative strategies to advance CAR T cell therapy for solid tumors. *Am J Cancer Res* 2020;10(7):1979–92.
47. Reits E.A., Hodge J.W., Herberts C.A. et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006;203(5):1259–71. DOI: 10.1084/jem.20052494
48. Laplagne C., Domagala M., Le Naour A. et al. Latest advances in targeting the tumor microenvironment for tumor suppression. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4719. DOI: 10.3390/ijms20194719
49. DeVita V.T. Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68(21):8643–53. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
50. Mattheolabakis G., Rigas B., Constantinides P.P. Nanodelivery strategies in cancer chemotherapy: biological rationale and pharmaceutical perspectives. *Nanomedicine (Lond)* 2012;7(10):1577–90. DOI: 10.2217/nmm.12.128
51. Preuer K., Lewis R.P.I., Hochreiter S. et al. DeepSynergy: predicting anti-cancer drug synergy with Deep Learning. *Bioinformatics* 2018;34(9):1538–46. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx806
52. Noordam L., Kaijen M.E.H., Bezemer K. et al. Low-dose cyclophosphamide depletes circulating naive and activated regulatory T cells in malignant pleural mesothelioma patients synergistically treated with dendritic cell-based immunotherapy. *Oncoimmunology* 2018;7(12):e1474318. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1474318
53. Lesterhuis W.J., Punt C.J., Hato S.V. et al. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest* 2011;121(8):3100–8. DOI: 10.1172/JCI143656
54. Li J.Y., Duan X.F., Wang L.P. et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res* 2014;2014:286170. DOI: 10.1155/2014/286170
55. Zhang L., Dermawan K., Jin M. et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy. *Clin Immunol* 2008;129(2):219–29. DOI: 10.1016/j.clim.2008.07.013
56. Alzubi J., Dettmer-Monaco V., Kuehle J. et al. PSMA-directed CAR T cells combined with low-dose docetaxel treatment induce tumor regression in a prostate cancer xenograft model. *Mol Ther Oncolytics* 2020;18:226–35. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.014
57. Baskar R., Lee K.A., Yeo R., Yeoh K.W. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* 2012;9(3):193–9. DOI: 10.7150/ijms.3635
58. Shevtsov M., Sato H., Multhoff G., Shibata A. Novel approaches to improve the efficacy of immuno-radiotherapy. *Front Oncol* 2019;9:156. DOI: 10.3389/fonc.2019.00156
59. Lee Y., Auh S.L., Wang Y. et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009;114(3):589–95. DOI: 10.1182/blood-2009-02-206870
60. Fadok V.A., Bratton D.L., Konowal A. et al. Macrophages that have ingested apoptotic cells *in vitro* inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest* 1998;101(4):890–8. DOI: 10.1172/JCI11112
61. Nam J.S., Terabe M., Mamura M. et al. An anti-transforming growth factor beta antibody suppresses metastasis via cooperative effects on multiple cell compartments. *Cancer Res* 2008;68(10):3835–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0215
62. Deng L., Liang H., Burnette B. et al. Radiation and anti-PD-L1 antibody combinatorial therapy induces T cell-mediated depletion of myeloid-derived suppressor cells and tumor regression. *Oncoimmunology* 2014;3:e28499. DOI: 10.4161/onci.28499
63. Parente-Pereira A.C., Whilding L.M., Brewig N. et al. Synergistic chemioimmunotherapy of epithelial ovarian cancer using ErbB-retargeted T cells combined with carboplatin. *J Immunol* 2013;191(5):2437–45. DOI: 10.4049/jimmunol.1301119
64. Heylmann D., Bauer M., Becker H. et al. Human CD4+CD25+ regulatory T cells are sensitive to low dose cyclophosphamide:

- implications for the immune response. *PLoS One* 2013;8(12):e83384. DOI: 10.1371/journal.pone.0083384
65. Muranski P., Boni A., Wrzesinski C. et al. Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy – how far can we go? *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(12):668–81. DOI: 10.1038/ncponc0666
 66. Murad J.P., Tilakawardane D., Park A.K. et al. Pre-conditioning modifies the TME to enhance solid tumor CAR T cell efficacy and endogenous protective immunity. *Mol Ther* 2021;29(7):2335–49. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.02.024
 67. Heczey A., Louis C.U., Savoldo B. et al. CAR T cells administered in combination with lymphodepletion and PD-1 inhibition to patients with neuroblastoma. *Mol Ther* 2017;25(9):2214–24. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.05.012
 68. Turtle C.J., Hanafi L.A., Berger C. et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126(6):2123–38. DOI: 10.1172/JCI85309
 69. Zhang X., Wang D., Li Z. et al. Low-dose gemcitabine treatment enhances immunogenicity and natural killer cell-driven tumor immunity in lung cancer. *Front Immunol* 2020;11:331. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00331
 70. Whilding L.M., Maher J. ErbB-targeted CAR T-cell immunotherapy of cancer. *Immunotherapy* 2015;7(3):229–41. DOI: 10.2217/imt.14.120
 71. Song Y., Liu Q., Zuo T. et al. Combined antitumor effects of anti-EGFR variant III CAR-T cell therapy and PD-1 checkpoint blockade on glioblastoma in mouse model. *Cell Immunol* 2020;352:104112. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104112
 72. Papa S., Adami A., Metoudi M. et al. Intratumoral pan-ErbB targeted CAR-T for head and neck squamous cell carcinoma: interim analysis of the T4 immunotherapy study. *J Immunother Cancer* 2023;11(6):007162. DOI: 10.1136/jitc-2023-007162
 73. Korenev G., Yakukhnov S., Druk A. et al. USP7 Inhibitors in cancer immunotherapy: current status and perspective. *Cancers (Basel)* 2022;14(22):5539. DOI: 10.3390/cancers14225539
 74. Curran K.J., Margossian S.P., Kernan N.A. et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood* 2019;134(26):2361–8. DOI: 10.1182/blood.2019001641
 75. Michaud M., Martins I., Sukkurwala A.Q. et al. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice. *Science* 2011;334(6062):1573–7. DOI: 10.1126/science.1208347
 76. Ghilardi G., Chong E.A., Svoboda J. et al. Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2022;33(9):916–28. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.521
 77. Ramos C.A., Grover N.S., Beaven A.W. et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3794–804. DOI: 10.1200/JCO.20.01342
 78. Lamers C.H., Willemsen R., van Elzakker P. et al. Immune responses to transgene and retroviral vector in patients treated with ex vivo-engineered T cells. *Blood* 2011;117(1):72–82. DOI: 10.1182/blood-2010-07-294520
 79. Wang W., Kryczek I., Dostal L. et al. Effector T cells abrogate stroma-mediated chemoresistance in ovarian cancer. *Cell* 2016;165(5):1092–105. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.009
 80. Dangaj D., Bruand M., Grimm A.J. et al. Cooperation between constitutive and inducible chemokines enables T cell engraftment and immune attack in solid tumors. *Cancer Cell* 2019;35(6):885–900.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.004
 81. Paulsson J., Micke P. Prognostic relevance of cancer-associated fibroblasts in human cancer. *Semin Cancer Biol* 2014;25:61–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.02.006

Вклад авторов

М.Р. Халиулин: сбор и анализ данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала и таблиц;

Р.Н. Сафин, М.А. Кунст: анализ данных, написание текста статьи;

Э.Р. Булатов: сбор и анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contribution

M.R. Khaliulin: data collection and analysis, article writing, preparation of illustrative material and tables;

R.N. Safin, M.A. Kunst: data analysis, article writing;

E.R. Bulatov: data collection and analysis, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID authors

М.Р. Халиулин / M.R. Khaliulin: <https://orcid.org/0009-0005-3832-0805>

Р.Н. Сафин / R.N. Safin: <https://orcid.org/0000-0003-0585-7727>

М.А. Кунст / M.A. Kunst: <https://orcid.org/0000-0002-9721-8262>

Э.Р. Булатов / E.R. Bulatov: <https://orcid.org/0000-0003-2961-0032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 22-74-10076).

Funding. The work was funded by the grant of the Russian Science Foundation (project No. 22-74-10076).

Статья поступила: 09.11.2023. **Принята к публикации:** 12.02.2024.

Article submitted: 09.11.2023. **Accepted for publication:** 12.02.2024.