

Метаболические аспекты адоптивной иммунотерапии опухолей

Д.Б. Казанский, Ю.Ю. Силаева, А.А. Калинина, М.А. Замкова,
Л.М. Хромых, Н.А. Персиянцева, Л.Х. Дзолохава

НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дмитрий Борисович Казанский kazansky1@yandex.ru

В широком ряду методов лечения онкологических заболеваний особое место принадлежит иммунотерапии — терапевтическому подходу, использующему возможности иммунной системы организма в поддержании генетического постоянства его клеток и тканей. Иммунотерапия нацелена на то, чтобы вызывать разрушение опухолевых клеток Т-лимфоцитами, чьи рецепторы способны распознать пептиды мутантных белков, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости. В клинической практике Т-лимфоциты способны вызывать стойкое улучшение и даже полное излечение больных, опухоли которых устойчивы к другим доступным методам лечения. Ряд работ, появившихся в последние годы, указывают на то, что эффективность такой терапии в значительной степени зависит от процессов энергетического метаболизма Т-лимфоцитов. Существуют несколько подходов, способных модулировать метаболизм Т-лимфоцитов и достичь оптимального проявления их противоопухолевых свойств.

Ключевые слова: противоопухолевый иммунитет, гликолиз, Т-клеточный рецептор, иммунологическая память, иммунометаболизм

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-21-26

Metabolic aspects of adoptive immunotherapy of tumors

D.B. Kazanskiy, Yu. Yu. Silaeva, A.A. Kalinina, M.A. Zamkova, L.M. Khromykh, N.A. Persiyantseva, L.Kh. Dzholokhava

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

In wide number of approaches to treatment of cancer immunotherapy plays special role. This approach exploits capabilities of immune system to support genetic constancy of different cells and tissues of the organism. Immunotherapy is designed to induce tumor cell destruction by T-lymphocytes whose receptors can recognize peptides of mutant proteins complexed with the molecules of the major histocompatibility complex. In clinical practice T-lymphocytes can result in sustained and complete responses in patients whose cancers were resistant to available treatment options. Recent evidences suggest that efficiency of such therapy generally depends on metabolic properties of T-lymphocytes. A number of approaches allows modulate T-cell metabolism providing strategies to optimize activity of anti-tumor T-lymphocytes.

Key words: anti-tumor immunity, glycolysis, T-cell receptor, immunological memory, immunometabolism

Прогрессирование рака от локализованной опухоли к метастатической болезни ассоциировано со снижением сроков выживаемости и эффективности дальнейшего лечения пациентов [1]. Терапевтические подходы, успешные при метастатических солидных опухолях, ограничены, и заболевание продолжает прогрессировать [2, 3]. В таких случаях иммунотерапия может быть использована как метод лечения онкологических пациентов. Она осуществляется посредством адоптивного переноса (переноса иммунитета вместе с лимфоидными клетками донора) Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL), или Т-лимфоцитов, модифицированных генно-инженерными методами с использованием ингибиторов иммунологической толерантности, способных усилить функции Т-клеток [4–6].

Теоретические предпосылки, обосновывающие перспективность применения иммунотерапии в борьбе со злокачественными новообразованиями, описаны нами в ряде более ранних обзоров [7–9]. Трансдукцию Т-лимфоцитов пациента осуществляют генетическими конструкциями, кодирующими компоненты Т-клеточного рецептора (TCR) или других молекул (химерные антигенные рецепторы (CAR)), способных специфически распознать антигены на поверхности опухолевой клетки [7].

Иммунотерапия при раке успешно используется, приводит к полному и продолжительному клиническому ответу на лечение у пациентов с некоторыми видами онкологических заболеваний, в том числе с меланомой и острым лимфобластным лейкозом [10–12], и в настоящее время исследуется как метод лечения

ряда других типов опухолей [13]. Результаты недавних исследований выявили некоторые из механизмов, посредством которых Т-клетки элиминируют диссеминированные клетки опухоли, и показали, что статус дифференцировки и метаболические свойства Т-клеток играют важную роль в регуляции их противоопухолевых функций [14].

Контекстом, на котором основано наше современное понимание роли метаболизма в регуляции противоопухолевого иммунитета, является серия исследований дифференцировки Т-лимфоцитов CD8⁺. Т-клетки CD8⁺ можно подразделить на популяции: наивные клетки (T_N), стволовые клетки памяти (T_{SCM}), центральные клетки памяти (T_{CM}), эффекторные клетки памяти (T_{EM}) и терминально дифференцированные эффекторные клетки (T_{EFF}) [15]. Установлено, что разные субпопуляции Т-клеток имеют различные метаболические профили, которые регулируют их функцию [16, 17]. Вместе с тем существует негативная корреляция степени дифференцировки клеток с их способностью к проявлению противоопухолевых функций [18]. У пациентов, подвергшихся терапии TIL, увеличенная длина теломера, и экспрессия CD27 во введенных Т-клетках коррелируют с лучшей способностью устранять опухоль [19]. В соответствии с этим адоптивный перенос полностью дифференцированных терминальных эффекторов T_{EFF} обнаружил меньшую эффективность, чем использование менее дифференцированных стволовых или центральных клеток памяти на мышиных моделях васкуляризованной меланомы [20, 21]. Результаты этих исследований наводят на мысль, что приобретение полностью дифференцированного терминального эффекторного фенотипа ограничивает *in vivo* распространение и жизнеспособность Т-клеток после адоптивного переноса, что, в свою очередь, ограничивает их противоопухолевые ответы. Напротив, клетки с увеличенным потенциалом самообновления, по всей видимости, имеют повышенную терапевтическую эффективность [20, 22].

Как показывают исследования гемопоэтических клеток и клеток памяти, клеточные метаболические процессы регулируют способность клеток к самообновлению [23–25]. У гемопоэтических стволовых клеток увеличенная метаболическая активность может быть прямо вовлечена в отсутствие состояния покоя через генерацию высоких уровней активных форм кислорода (ROS), которые способны улучшать свойства долговременного самообновления [26–28]. Сходным образом усиленный метаболизм митохондрий и продукция ROS, вызванные Т-клеточной активацией, необходимы для эффекторной функции и пролиферации [29, 30], но могут также ослаблять долговременную способность субпопуляций клеток памяти (T_{SCM} и T_{CM}) к самообновлению.

В этой работе мы концентрируем внимание на условиях функционирования Т-клеток, используемых в иммунотерапии, конкуренции Т-лимфоцитов

и опухоли за питательные вещества, метаболических регуляторах в микроокружении опухоли и метаболических свойствах Т-клеток, которые успешно элиминируют опухоли. В частности, следует особо подчеркнуть важность сигнального пути через mTOR в самообновлении [31–33] и состоянии покоя [34], дифференцировки в эффекторы и клетки памяти [35, 36], уровней ROS [23, 37] и противоопухолевой активности [38]. Поскольку дифференцировка клеток связана с их метаболической активностью [39], существует возможность впервые охарактеризовать метаболические свойства Т-клеток, которые ассоциированы с усиленной противоопухолевой активностью, и перепрограммировать метаболические пути таким образом, чтобы оптимизировать клиническую эффективность методов лечения, основанных на использовании Т-лимфоцитов.

Жизненный цикл Т-лимфоцитов, используемых в иммунотерапии опухолей, состоит из нескольких фаз, в ходе которых они имеют различные функциональные и метаболические потребности. Опухолеспецифические Т-лимфоциты нужно успешно выделить из опухоли пациента и затем культивировать *in vitro*, чтобы получить большое количество клеток [19]. После переноса пациенту они должны прижиться, обнаружить опухоль, выжить в неблагоприятном микроокружении, противодействуя ему, и в конечном счете осуществить массивную атаку на опухолевые клетки. Эффективность этого процесса зависит от пролиферации и продукции воспалительных цитокинов и молекул, которые запускают лизис опухолевых клеток. На каждой стадии этого процесса Т-клетки должны сохранять баланс метаболических требований для поддержания энергетики, жизнеспособности и персистенции с необходимостью быстрой пролиферации и реализации воспалительной функции. Поддержание этого баланса требует использования разных метаболических программ [39]. Результаты проведенных исследований показали, что аэробный гликолиз необходим Т-клеткам для того, чтобы они могли достичь полной воспалительной функциональности [40–42], тогда как длительно персистирующие Т-клетки с фенотипом клеток памяти обычно используют программу окислительного метаболизма, характеризующуюся усиленным окислением жирных кислот в митохондриях, и резервные респираторные способности (spare respiratory capacity, SRC) [16, 43]. Эти метаболические программы могут определять не только функцию, но и судьбу Т-клеток. Последние с усиленным гликолизом могут становиться терминально дифференцированными [44], и навязывание им окислительной метаболической программы может привести к их старению и утрате эффекторной функции [45].

Таким образом, метаболические требования для успешной иммунотерапии Т-лимфоцитами являются динамическими и требуют наличия механизмов как для долговременного поддержания жизнеспособ-

ности (клетки в состоянии покоя, метаболизирующие жирные кислоты), так и для намного более энергозатратной эффекторной функции, для которой характерны высокие уровни гликолиза и окислительного фосфорилирования. Последние работы проливают свет на то, как метаболические программы Т-клеток могут быть использованы в целях усиления противоопухолевого иммунного ответа.

Эффекторные Т-клетки нуждаются в метаболической программе аэробного гликолиза, чтобы пролиферировать и секретировать эффекторные цитокины, подобные интерферону (IFN- γ) [46, 47], однако использование ими гликолитического метаболизма в ходе примирования (иммунизации или сенсibilизации) *in vitro* и экспансии Т-клеток может приводить к редуцированной функциональной активности *in vivo*. Блокада метаболизма глюкозы при использовании ингибитора гексокиназы 2-дезоксиглюкозы [44] или подавление активности Akt [48] в ходе примирования *in vitro* ограничивает дифференцировку Т-клеток. Эти метаболические манипуляции приводят к более выраженной противоопухолевой активности и усиливают метаболическую работоспособность Т-клеток в мышинной модели васкуляризованной меланомы B16F10. Хотя причины этого не ясны, увеличенные показатели SRC митохондрий также наблюдаются при этих терапевтических воздействиях. Подавление метаболизма холестерина аналогично может усиливать противоопухолевую активность [49]. Недавняя работа с Т-клетками с CAR показала, что уровень окислительного метаболизма связан со способностью клеток к персистенции и с продолжительностью их жизни в организме [50]. Т-клетки с увеличенным мембранным потенциалом митохондрий и уровнем ROS имеют сниженную противоопухолевую активность [23]. Интересно, что Т-клетки с низким мембранным потенциалом митохондрий в ходе примирования *in vitro* имеют фенотипы, характерные для формирующихся клеток памяти, такие как высокие показатели SRC и экспрессия генов клеток памяти, а также хорошая способность к персистенции по сравнению с клетками с высоким потенциалом на мембране митохондрий. Напротив, клетки с высоким потенциалом на мембране митохондрий являются более гликолитическими, экспрессируют гены эффекторов и имеют усиленную функциональность *in vitro*. Вероятно, что увеличенные уровни ROS, наблюдаемые в клетках с высоким мембранным потенциалом митохондрий, вредны для долговременного выживания Т-лимфоцитов [23]. Степень метаболической активности Т-клеток может регулироваться динамикой митохондрий в клетке, слияние митохондрий усиливает продолжительность жизни клетки и противоопухолевый ответ, тогда как деление митохондрий запускает терминальную дифференцировку эффекторов [51]. Повышенная метаболическая активность в ходе экспансии *ex vivo* может приводить Т-клетки к состоянию, в котором они имеют низкую способность к персистенции *in vivo* и, следовательно,

к слабому противоопухолевому ответу. Результаты недавнего исследования показали, что добавление аргинина в культуральную среду в ходе экспансии *ex vivo* способно усилить окислительный и подавить гликолитический метаболизм, что позволяет добиться получения большого количества более эффективных противоопухолевых клеток [52]. Таким образом, условия культивирования, в которых метаболическая активность противоопухолевых Т-клеток ограничивается в ходе экспансии *ex vivo*, могут приводить к продукции клеток с характеристиками, способствующими их использованию в иммунотерапии.

Как только Т-лимфоциты были перенесены *in vivo* и прошли путь к сайту локализации опухоли, для эффективности в противоопухолевом ответе им нужно использовать намного более активный метаболический фенотип [44, 53]. Усиление гликолиза через генетическое или фармакологическое усиление активности гипоксия-индуцибельного фактора (HIF), такое как мутация или нокаут в гене *VHL* [54] или пролилгидроксилаз (PHD) [55], приводит к повышению противоопухолевой активности. К тому же гликолитический метаболизм может прямо поддерживать генерацию воспалительных цитокинов, которые необходимы для эпигенетического поддержания противоопухолевой активности [46]. Ассоциация высокого мембранного потенциала митохондрий с продукцией цитокинов Т-клетками [23] может указывать на то, что для контроля роста опухоли требуется устойчивая активность митохондрий в Т-клетках в сайте расположения опухоли. Напротив, появление PD1 в сайте локализации опухоли [45] или избыток калия, происходящего из опухоли, могут ингибировать функциональность противоопухолевых Т-лимфоцитов [56]. Результаты 2 недавних исследований показали, что утрата метаболической активности через Akt-опосредованное подавление коактиватора PPAR- γ 1a (PGC-1a) редуцирует эффекторную функцию и приводит к слабой противоопухолевой активности Т-клеток [57, 58]. Повышенная экспрессия PGC-1a в Т-клетках, как было показано, восстанавливает противоопухолевую активность, что наводит на мысль о том, что репрограммирование биогенеза митохондрий Т-клеток могло бы представлять альтернативную стратегию восстановления функций TIL при лечении рака. Напротив, в недавно опубликованной работе продемонстрировано, что окисление жирных кислот в митохондриях не является необходимым для формирования Т-клеток памяти и их функционирования. Непрерывный гликолиз, вызванный кондиционным нокаутом супрессорного гена *VHL*, продукт которого усиливает активность HIF, поддерживает усиленную персистенцию Т-клеток [59]. Эти наблюдения противоречат той точке зрения, что клетки памяти имеют низкие уровни гликолиза и могут указывать на комплексность сигналинга через HIF [60, 61].

Конкуренция Т-клеток и опухоли — метаболический регулятор в микроокружении опухоли. Очевидно, что опухоли не являются гомогенной массой злокачественно трансформированных клеток, а скорее сложными структурами, содержащими сосудистые и стромальные клетки, которые составляют опухоль наряду с разнообразными инфильтрирующими иммунными клетками, включая лимфоциты и клетки миелоидного роста [19, 62]. Таким образом, успех в Т-клеточной иммунотерапии рака достигается не только адекватным трафиком Т-клеток внутрь опухолевого узла, но может также в значительной степени определяться тем, насколько успешно Т-лимфоциты конкурируют за питательные вещества в иммуносупрессивном окружении. Эффекторные Т-клетки, по-видимому, конкурируют с опухолевыми клетками за глюкозу, которая делает их способными секретировать IFN- γ и отторгать опухоль. Депривация глюкозы подавляет TCR-зависимую мобилизацию ионов кальция и сигнальный путь, опосредованный NFAT, что ведет к подавлению ответов Т-клеток. Экспрессия лиганда PD-1 (PD-L1) опухолевыми клетками активирует сигнальный путь Акт/mTOR и гликолиз в опухолевой клетке [53, 62]. Антитела, которые блокируют взаимодействие PD-1 с PD-L1, могут восстановить содержание глюкозы в микроокружении опухоли, гликолиз в Т-лимфоцитах и продукцию ими IFN- γ . Результаты недавнего исследования показали, что клетки рака яичника ограничивают доступность глюкозы Т-лимфоцитам и ослабляют их эффекторную функцию [63]. Все вместе эти данные указывают на то, что доступность глюкозы внутри микроокружения опухоли регулирует функции эффекторных Т-клеток.

Иммунотерапия, проводимая с использованием адоптивного переноса TIL, может привести к полной регрессии опухоли у некоторых пациентов с метастатической меланомой [19]. TIL являются гетерогенными в отношении к их состоянию дифференцировки, и получение большого числа аутологичных TIL для адоптивного переноса требует их размножения в культуре *in vitro*. Современные методы их получения активируют Akt и mTOR, приводя к терминальной дифференцировке Т-клеток. Ограничение активности Akt [48] и mTOR [33] в течение примирования или усиление активности STAT-3 [64] и сигнального пути через Wnt- β -катенин человеческих Т-клеток [21] может остановить развитие Т-клеток, поддерживая их в состоянии, схожем со стволовыми клетками памяти. Это заторможенное развитие эффекторных Т-клеток сопровождается усилением таких метаболических свойств, как редуцированный гликолиз и увеличенное

использование окисления жирных кислот, восстанавливая таким образом долговременную жизнеспособность и противоопухолевую активность человеческих Т-клеток.

Авторы обзора [65] предлагают модель иммунометаболизма противоопухолевых Т-клеток, в которой клетки с высокой метаболической активностью в ходе экспансии *in vitro* и примирования приобретают фенотип терминально дифференцированных клеток. Высокая метаболическая активность с одновременно повышенным мембранным потенциалом митохондрий и уровнем ROS ведет к короткоживущим клеткам со слабой противоопухолевой активностью. Напротив, клетки с ограниченной метаболической активностью *in vitro* сохраняются в функциональном состоянии, в котором имеют преимущество усиленное самообновление и персистенция, дающие возможность для длительного сохранения и улучшения противоопухолевой функции. Ключевым моментом этой модели является то, что ограничение метаболической активности Т-клеток в сайте локализации опухоли следует снимать, чтобы сделать возможной деструкцию опухоли.

Иммунометаболизм помогает понять биоэнергетические требования Т-клеточной дифференцировки, выбор Т-клетками своей судьбы и их функционирование. Современные методы получения Т-клеток для адоптивной иммунотерапии имеют «подводные камни», которые могут привести культивируемые клетки к терминальной дифференцировке и старению культур. Поэтому подходы, которые расширяют область наших знаний о метаболических требованиях оптимального функционирования противоопухолевых Т-клеток, требуют активной разработки в дальнейших исследованиях.

Очевидно, что применение термина «иммунометаболизм» имеет значение, далеко выходящее за рамки проблематики иммуноонкологии в силу того, что особенности дифференцировки Т-лимфоцитов оказывают глубокое воздействие на процессы регуляции иммунного ответа в целом. Предпочтительное развитие иммунного ответа по гуморальному или воспалительному типу может быть важным для усиления и ослабления иммунных функций в ответах на патогены с внеклеточной и внутриклеточной локализацией. Девияция иммунного ответа в сторону развития воспалительных функций у Т-лимфоцитов благоприятствует не только противоопухолевому иммунному ответу, но и ответам на таких возбудителей заболеваний, как лепра, туберкулез и другие внутриклеточные инфекции. Метаболические требования, которые предъявляют Т-лимфоциты в ответах на неопухолевые антигены, до сих пор остаются белым пятном в современной науке.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Mehlen P., Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer* 2006;6(6):449–58.
- Cardoso F., Di L.A., Lohrisch C. et al. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 2002;13(2):197–207.
- Spaans J.N., Goss G.D. Drug resistance to molecular targeted therapy and its consequences for treatment decisions in non-small-cell lung cancer. *Front Oncol* 2014;4:190.
- Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015;348(6230):62–8.
- Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A. et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol* 2011;29(7):917–24.
- Sharma P., Allison J.P. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348(6230):56–61.
- Kazansky D.B. Intrathymic selection: new insight into tumor immunology. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:133–44.
- Казанский Д.Б. Т-лимфоциты в развитии хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология 2012;5(2): 85–95. [Kazanskiy D.B. T-lymphocytes in the development of chronic lymphocytic leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya* = *Clinical Oncohematology* 2012;5(2):85–95. (In Russ.)].
- Казанский Д.Б., Силаева Ю.Ю., Калинина А.А. и др. Трансплантационный и специфический противоопухолевый иммунитет в ретроспективе: новые модели, основанные на трансгенезе цепей Т-клеточного рецептора. Успехи молекулярной онкологии 2016;3(1):14–27. [Kazanskiy D.B., Silaeva Yu.Yu., Kalinina A.A. Transplantational and specific antitumor immunity in retrospective view: new models based on transgenesis of individual chains of T-cell receptor. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2016;3(1):14–27. (In Russ.)].
- Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Feldman S.A. et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T-cells. *Blood* 2012;119(12): 2709–20.
- Grupp S.A., Kalos M., Barrett D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T-cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(16):1509–18.
- Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M. et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4550–7.
- Tran E., Robbins P.F., Lu Y.C. et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N Engl J Med* 2016;375(23):2255–62.
- Chang C.H., Pearce E.L. Emerging concepts of T-cell metabolism as a target of immunotherapy. *Nat Immunol* 2016;17(4):364–8.
- Gattinoni L., Lugli E., Ji Y. et al. A human memory T-cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med* 2011;17(10):1290–7.
- Pearce E.L., Walsh M.C., Cepas P.J. et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460(7251):103–7.
- Michalek R.D., Gerriets V.A., Jacobs S.R. et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T-cell subsets. *J Immunol* 2011;186(6):3299–303.
- Sukumar M., Gattinoni L. The short and sweet of T-cell therapy: restraining glycolysis enhances the formation of immunological memory and antitumor immune responses. *Oncoimmunology* 2016;3(1):e27573.
- Rosenberg S.A., Restifo N.P., Yang J.C. et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):299–308.
- Klebanoff C.A., Gattinoni L., Torabi-Parizi P. et al. Central memory self/tumor-reactive CD8+ T-cells confer superior antitumor immunity compared with effector memory T-cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(27):9571–76.
- Gattinoni L., Zhong X.S., Palmer D.C. et al. Wnt signaling arrests effector T-cell differentiation and generates CD8+ memory stem cells. *Nat Med* 2009;15(7): 808–13.
- Muranski P., Boni A., Antony P.A. et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood* 2008;112(2):362–73.
- Sukumar M., Liu J., Mehta G.U. et al. Mitochondrial membrane potential identifies cells with enhanced stemness for cellular therapy. *Cell Metab* 2016;23(1):63–76.
- Luckey C.J., Bhattacharya D., Goldrath A.W. et al. Memory T and memory B cells share a transcriptional program of self-renewal with long-term hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(9):3304–9.
- Vannini N., Girotra M., Naveiras O. et al. Specification of hematopoietic stem cell fate via modulation of mitochondrial activity. *Nat Commun* 2016;7:13125.
- Bertolo A., Capossela S., Fränkl G. et al. Oxidative status predicts quality in human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2017;8(1):3.
- Tothova Z., Kollipara R., Huntly B.J. et al. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell* 2007;128(2):325–39.
- Ito K., Hirao A., Arai F. et al. Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2004;431(7011):997–1002.
- Sena L.A., Li S., Jairaman A. et al. Mitochondria are required for antigen-specific T-cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity* 2013;38(2):225–36.
- Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. et al. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity* 2015;42(3):406–17.
- Pollizzi K.N., Sun I.H., Patel C.H. et al. Asymmetric inheritance of mTORC1 kinase activity during division dictates CD8+ T-cell differentiation. *Nat Immunol* 2016;17(6):704–11.
- Verbist K.C., Guy C.S., Milasta S. et al. Metabolic maintenance of cell asymmetry following division in activated T lymphocytes. *Nature* 2016;532(7599):389–93.
- Scholz G., Jandus C., Zhang L. et al. Modulation of mTOR signalling triggers the formation of stem cell-like memory T-cells. *EBioMedicine* 2016;4:50–61.
- Yang K., Neale G., Green D.R. et al. The tumor suppressor Tsc1 enforces quiescence of naive T-cells to promote immune homeostasis and function. *Nat Immunol* 2011;12(9):888–97.
- Araki K., Turner A.P., Shaffer V.O. et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature* 2009;460(7251):108–12.
- Pollizzi K.N., Patel C.H., Sun I.H. et al. mTORC1 and mTORC2 selectively regulate CD8+ T-cell differentiation. *J Clin Invest* 2015;125(5):2090–108.
- Shrestha S., Yang K., Wei J. et al. Tsc1 promotes the differentiation of memory CD8+ T-cells via orchestrating the transcriptional and metabolic programs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(41): 14858–63.
- Rao R.R., Li Q., Odunsi K., Shrikant P.A. The mTOR kinase determines effector versus memory CD8+ T-cell fate by regulating the expression of transcription factors T-bet and Eomesodermin. *Immunity* 2010;32(1):67–78.
- O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016;16(9):553–65.
- Macintyre A.N., Gerriets V.A., Nichols A.G. et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T-cell activation and effector function. *Cell Metab* 2014;20(1):61–72.

41. Gerriets V.A., Kishton R.J., Nichols A.G. et al. Metabolic programming and PDHK1 control CD4+ T-cell subsets and inflammation. *J Clin Invest* 2015;125(1):194–207.
42. 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.
43. van der Windt G.J., Everts B., Chang C.H. et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T-cell memory development. *Immunity* 2012;36(1):68–78.
44. Sukumar M., Liu J., Ji Y. et al. Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8+ T-cell memory and antitumor function. *J Clin Invest* 2013;123(10):4479–88.
45. 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.
46. Peng M., Yin N., Chhangawala S. et al. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism. *Science* 2016;354(6311):481–4.
47. Chang C.H., Curtis J.D., Maggi L.B. Jr et al. Posttranscriptional control of T-cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell* 2013;153(6):1239–51.
48. Crompton J.G., Sukumar M., Roychoudhuri R. et al. Akt inhibition enhances expansion of potent tumor-specific lymphocytes with memory cell characteristics. *Cancer Res* 2015;75(2):296–305.
49. Yang W., Bai Y., Xiong Y. et al. Potentiating the antitumor response of CD8+ T-cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature* 2016;531(7596):651–5.
50. Kawalekar O.U., O'Connor R.S., Fraietta J.A. et al. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T-cells. *Immunity* 2016;44(2):380–90.
51. Buck M.D., O'Sullivan D., Klein Geltink R.I. et al. Mitochondrial dynamics controls T-cell fate through metabolic programming. *Cell* 2016;166(1):63–76.
52. Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T. et al. L-arginine modulates T-cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell* 2016;167(3):829–42.
53. Ho P.C., Bihuniak J.D., Macintyre A.N. et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T-cell responses. *Cell* 2015;162(6):1217–28.
54. Doedens A.L., Phan A.T., Stradner M.H. et al. Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of CD8+ T-cells to persistent antigen. *Nat Immunol* 2013;14(11):1173–82.
55. Clever D., Roychoudhuri R., Constantinides M.G. et al. Oxygen sensing by T-cells establishes an immunologically tolerant metastatic niche. *Cell* 2016;166(5):1117–31.
56. Eil R., Vodnala S.K., Clever D. et al. Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T-cell effector function. *Nature* 2016;537(7621):539–43.
57. Bengsch B., Johnson A.L., Kurachi M. et al. Bioenergetic insufficiencies due to metabolic alterations regulated by the inhibitory receptor PD-1 are an early driver of CD8+ T-cell exhaustion. *Immunity* 2016;45(2):358–73.
58. Scharping N.E., Menk A.V., Moreci R.S. et al. The tumor microenvironment represses T-cell mitochondrial biogenesis to drive intratumoral T-cell metabolic insufficiency and dysfunction. *Immunity* 2016;45(2):374–88.
59. Phan A.T., Doedens A.L., Palazon A. et al. Constitutive glycolytic metabolism supports CD8+ T-cell effector memory differentiation during viral infection. *Immunity* 2016;45(5):1024–7.
60. Piret J.P., Mottet D., Raes M., Michiels C. Is HIF-1 α a pro- or an anti-apoptotic protein? *Biochem Pharmacol* 2002;64(5–6):889–92.
61. Makino Y., Nakamura H., Ikeda E. et al. Hypoxia-inducible factor regulates survival of antigen receptor-driven T-cells. *J Immunol* 2003;171(12): 6534–40.
62. Kerkar S.P., Restifo N.P. Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2012;72(13):3125–30.
63. Zhao E., Maj T., Kryczek I. et al. Cancer mediates effector T-cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction. *Nat Immunol* 2016;17(1):95–103.
64. Cui W., Liu Y., Weinstein J.S. et al. An interleukin-21-interleukin-10-STAT3 pathway is critical for functional maturation of memory CD8+ T-cells. *Immunity* 2011;35(5):792–805.
65. Sukumar M., Kishton R.J., Restifo N.P. Metabolic reprogramming of anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2017;46:14–22.