

# CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ:

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АТАКА НА РАК

# CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АТАКА НА РАК

Автор: Екатерина Бутикова  
Редакция: Алексей Недосугов  
Оформление: Матвей Карпов  
Верстка: Cornu Ammonis

Онлайн-версия

## I 1. ВВЕДЕНИЕ

В 2025 году Nature Medicine<sup>1</sup> опубликовал уникальное клиническое наблюдение: пациентка с нейробластомой, получившая CAR-T-клеточную терапию более 18 лет назад, продолжает находиться в полной ремиссии и за это время родила двоих детей. Это самый продолжительный зарегистрированный эффект после данной терапии. Этот случай служит не только иллюстрацией эффективности метода, но и символом того, как фундаментальные иммунологические открытия середины XX века легли в основу одной из самых передовых технологий современной онкологии.

Термин *адоптивный* (от лат. *adoptare* – “принимать”, “усыновлять”, прим. ред.) перенос был предложен в 1956 году Питером Медавара, Лесли Биллингемом и Руфусом Брентом в контексте изучения иммунологического отторжения трансплантатов.<sup>2,3</sup> Эти исследования стали краеугольным камнем для будущей трансплантационной иммунологии и доказали, что иммунная система способна «обучаться» и формировать устойчивую память против чужеродных антигенов.

В 1960-х годах британский иммунолог Джеймс Митчисон и его коллеги впервые экспериментально продемонстрировали возможность направленного подавления опухолевого роста путём переноса лимфоцитов от иммунизированных доноров – задолго до того, как концепция «противоопухолевого иммунитета» стала общепринятой.<sup>4</sup> Эти ранние эксперименты показали, что Т-клетки обладают потенциалом распознавать и уничтожать опухолевые клетки, если они снабжены необходимой специфичностью.

В последующие десятилетия происходил постепенный переход от фундаментальных моделей к терапевтическим стратегиям. Первоначально попытки использовать Т-клетки включали экспансию опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и лимфоцитов, специфичных к вирусам, у пациентов с ВЭБ-ассоциированными лимфомами, однако широкому клиническому применению препятствовали низкая эффективность и технологические ограничения.

Принципиальный сдвиг произошёл в 1989 году, когда Зелик Эшар сконструировал первый гибридный рецептор, объединив антиген-связывающие домены антител с сигнальными элементами Т-клеточного рецептора.<sup>5</sup> Так была заложена основа технологии химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor – CAR), которая объединила адаптивность Т-клеток со специфичностью антител. Несмотря на техническую реализуемость, первые десятилетия развития CAR-T сопровождалась ограниченным клиническим успехом, главным образом из-за слабой выживаемости и нестабильности модифицированных клеток.

Только на рубеже 2010-х с внедрением методов ко-стимуляции, вирусной трансдукции и стандартизации клеточ-

ного производства, CAR-T-клеточная терапия впервые продемонстрировала впечатляющие результаты у пациентов с рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза и В-крупноклеточной лимфомы. Эти успехи привели к стремительному росту интереса к технологии, кульминацией которого стало одобрение первого CAR-T-клеточного препарата tisagenlecleucel (tisa-cel, “Kymriah”) FDA в 2017 году.

С тех пор CAR-T-клеточная терапия прошла путь от экспериментального подхода к инструменту лечения агрессивных онкогематологических заболеваний. Вместе с тем она остается высокотехнологичным, дорогостоящим и не лишенным рисков методом, требующим глубокого понимания иммунобиологии, молекулярной инженерии и клинической логистики.

## II 2. СТРОЕНИЕ И ПОКОЛЕНИЯ CAR-T-КЛЕТОК

CAR — это сконструированные молекулы, которые распознают специфические белки на поверхности опухолевых клеток. Клетки с CAR представляют собой модифицированные Т-лимфоциты пациента или донора, что позволяет им избирательно атаковать опухолевые клетки.<sup>7</sup>

Классическая структура CAR включает четыре ключевых элемента:<sup>8</sup>

- **Антигенсвязывающий внеклеточный домен** — одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv), полученный из антител, распознающих специфические поверхностные антигены опухоли. Конфигурация взаимодействия между VH и VL, а также длина линкера между ними критически важны для аффинности и специфичности распознавания.<sup>9</sup>
- **Шарнирная (спейсерная) область**, обеспечивающая гибкость рецептора и оптимальное расстояние для взаимодействия с мишенью. Длина и состав этой области могут значительно влиять на эффективность и селективность CAR T-клеточной терапии, особенно при нацеливании на антигены, экспрессируемые с различной плотностью.<sup>10</sup>
- **Трансмембранный домен**, якорящий рецептор в мембране Т-клетки и участвующий в передаче сигнала. Обычно используется трансмембранная часть молекул CD3ζ, CD8α или CD28. Выбор трансмембранного домена влияет на стабильность экспрессии и формирование иммунологического синапса.<sup>8</sup>
- **Внутриклеточный сигнальный домен**, содержащий цепь CD3ζ и один или два ко-стимулирующих домена, ответственных за активацию Т-клетки. Комбинации CD28, 4-1BB, ICOS и OX40 моду-

Таблица 1 | Поколения CAR-T-клеток

Поколение	Архитектура рецептора	Костимулирующие домены	Функциональные особенности	Текущий статус
I	scFv – TM – CD3ζ	Отсутствуют	Базовая активация Т-клетки, низкая персистенция и эффективность	Используется в доклинических исследованиях
II	scFv – TM – CD28/4-1BB – CD3ζ	Один домен (CD28, 4-1BB, ICOS)	Повышенная пролиферация, устойчивость, выживаемость Т-клеток	Одобрены FDA/EMA для B-ALL, DLBCL, MM
III	scFv – TM – CD28 + 4-1BB – CD3ζ	Два домена	Усиленная активация и цитотоксичность, повышенный метаболизм	Оценка в клинических исследованиях
IV (TRUCKs)	Архитектура II + трансген IL-12/IL-18	Один домен + цитокин	Активация врождённого иммунитета, ремоделирование микроокружения	На стадии клинической валидации, преимущественно для солидных опухолей
V	Архитектура II/III + домены IL-2Rβ + STAT3/5 или ингибиторы контрольных точек	Интеграция с сигнальными путями	Формирование Т-клеток памяти, устойчивость к истощению, снижение регуляторных тормозов	Доклинические и ранние фазы испытаний

Условные обозначения: scFv — одноцепочечный вариабельный фрагмент, обеспечивающий специфичное связывание с антигеном; TM — трансмембранный домен; CD3ζ — сигнальный домен комплекса TCR; IL-2Rβ, STAT3/5 — элементы внутриклеточных сигнальных каскадов; TRUCKs — T-cells Redirected for Universal Cytokine Killing 4-1BB – CD137 ICOS — Inducible T-cell COStimulator, также известный как CD278.

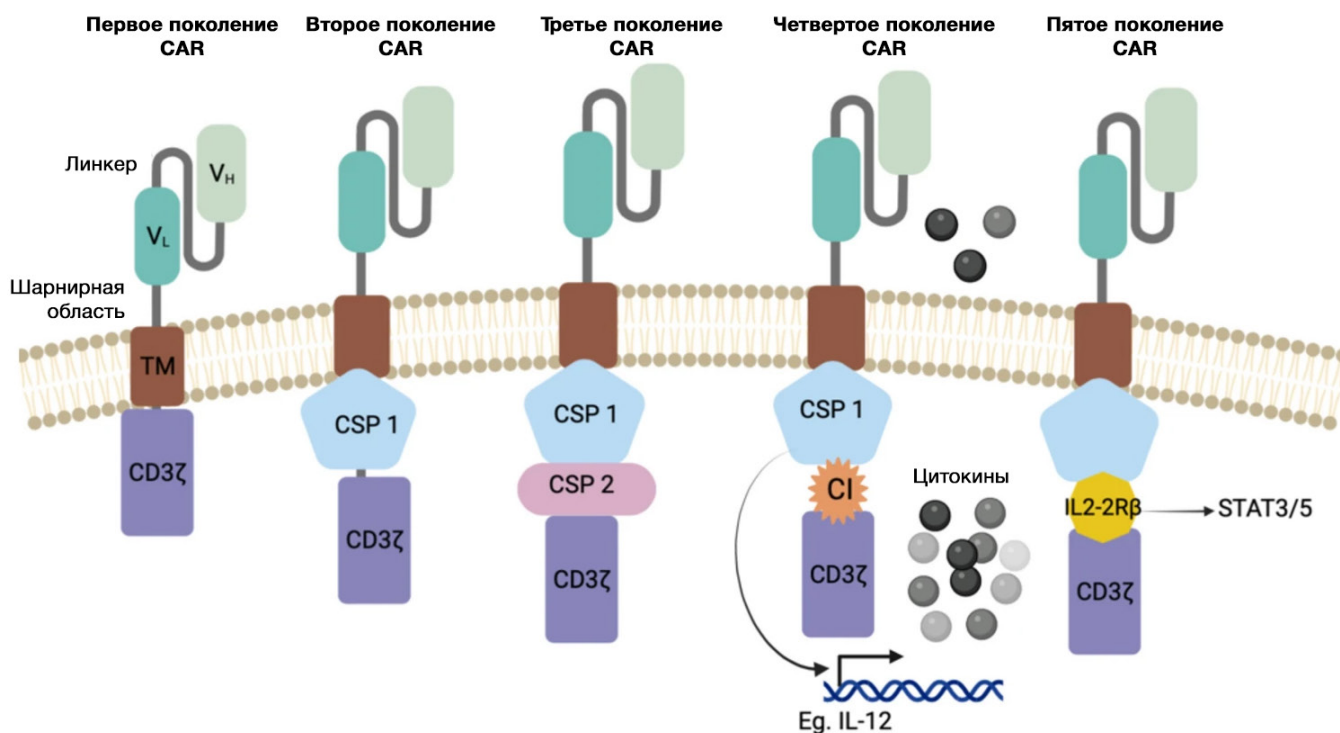


Рисунок 1 | Архитектура и эволюция CAR

CAR первого поколения состоит из антиген-связывающего домена и сигнального домена CD3ζ. Во втором поколении добавлен один костимулирующий домен (например, CD28 или 4-1BB), усиливающий активацию Т-клетки. Третье поколение включает два костимулирующих домена, что дополнительно усиливает пролиферацию и устойчивость эффектора. В конструкции CAR четвертого поколения (TRUCKs) встроены гены, кодирующие

цитокины или регуляторные молекулы, что позволяет модифицировать опухолевое микроокружение. Пятое поколение включает сигнальные домены цитокиновых рецепторов и активаторы транскрипции (например, STAT3/5), расширяя функциональные возможности CAR-T-клеток и повышая их стойкость к истощению и иммуносупрессии. Рисунок адаптирован из [6].

лируют различную степень цитокиновой продукции, персистенции и фенотипа эффекторных клеток.<sup>11-14</sup>

Помимо этого, можно проследить развитие CAR-T-клеток по следующим поколениям (рис.1, табл.1):

1. Первое поколение содержало только CD3ζ-домен. Такие рецепторы активировали Т-клетки, но не обеспечивали стойкой пролиферации и персистенции. Клинический эффект был кратковременным и непредсказуемым.<sup>15</sup>

2. Второе поколение включало один ко-стимулирующий домен (наиболее часто CD28 или 4-1BB), что обеспечивало более сильную и продолжительную активацию, повышенную выживаемость и функциональность Т-клеток. Эти конструкции составляют основу большинства одобренных на сегодняшний день препаратов.<sup>16</sup>
3. Третье поколение содержит уже два ко-стимулирующих домена, часто сочетающих CD28 и 4-1BB. Это позволило усилить сигналинг и по-

тенциально повысить противоопухолевую активность, хотя клинические преимущества по сравнению со вторым поколением пока обсуждаются. Некоторые исследования указывают на увеличение риска токсичности при использовании двойной ко-стимуляции.<sup>17,18</sup>

4. Четвёртое поколение (T-cells Redirected for Universal Cytokine Killing — TRUCKs) строится на основе второго, но дополнительно включает трансгены, кодирующие провоспалительные цитокины, такие как IL-12, IL-15 или IL-18. Эти клетки способны модифицировать опухолевое микроокружение, активируя врождённый иммунитет и снижая иммунную супрессию. Отдельные модификации включают доминирующие негативные рецепторы к TGF-β или секретлируемые ингибиторы иммунных чекпойнтов.<sup>19</sup>
5. Пятое поколение — это более сложные конструкции, включающие внутриклеточные мотивы сигнальных путей цитокиновых рецепторов (например, IL-2Rβ) и активаторы транскрипции (STAT3/5).<sup>19</sup> Некоторые варианты также содержат элементы для ингибирования чекпойнт-сигналов (PD-1, CTLA-4), повышая устойчивость к истощению.

Кроме того, современные подходы к дизайну CAR учитывают возможность создания так называемых универсальных CAR, в которых антигенраспознающий модуль отсоединён от сигнального комплекса и может быть направлен на разные мишени с помощью адаптеров (например, платформы SUPRA CAR и UniCAR).<sup>20</sup> Это позволяет гибко настраивать терапию, снижая риск токсичности и увеличивая контроль над действием CAR-T-клеток.

Помимо состава сигнальных доменов, на эффективность CAR-T-клеточной терапии влияет конфигурация внеклеточной части. Изменения длины и гибкости спейсерной области, а также выбор трансмембранного домена (CD8α, CD28, CD3ζ) могут значительно повлиять на уровень экспрессии, устойчивость и силу сигнала.<sup>10</sup> Более того, структурные детали scFv, такие как относительная ориентация переменных цепей VH и VL, а также длина линкера между ними, напрямую влияют на аффинность, специфичность и кинетику связывания антигена.<sup>9</sup> Даже небольшие изменения в конформации могут кардинально повлиять на функциональные характеристики рецептора и его поведение *in vivo*.

Современные исследования также указывают на важ-

ность выбора изотипа и гликозилирования CAR, что может влиять на внутриклеточный трафик и деградацию рецептора, а следовательно — на его стабильность и длительность действия. Применение гуманизированных или полностью человеческих scFv снижает риск иммуногенности и истощения CAR-T-клеток.<sup>21</sup> Наконец, современные платформы позволяют разрабатывать универсальные CAR с настраиваемыми лиганд-связывающими доменами, модулями «включения/выключения», логическими схемами (например, AND/OR/NOT), индуцируемыми сигнальными каскадами и даже способностью к саморегуляции экспрессии.<sup>7</sup>

## 3. ПРОИЗВОДСТВО CAR-T-КЛЕТОК

Процесс получения CAR-T-клеток представляет собой многоэтапную высокотехнологичную процедуру, включающую выделение, модификацию, экспансию и введение генетически изменённых T-лимфоцитов, способных к специфическому распознаванию опухолевых антигенов и реализации эффекторной функции *in vivo*.

### 3.1 Сбор и изоляция T-клеток

Процедура начинается с лейкофереза — выделения мононуклеарных клеток из периферической крови пациента. Продукты лейкофереза содержат гетерогенную смесь клеток, включая T-лимфоциты, NK-клетки, дендритные и миелоидные клетки (моноциты, нейтрофилы), а также элементы опухолевого происхождения.<sup>23</sup>

Даже при применении методов положительного или отрицательного отбора (например, селекция CD3+ клеток) возможно остаточное загрязнение клеточной популяции иммуносупрессивными компонентами, особенно CD14+ моноцитами.<sup>24</sup> Исследования указывают на корреляцию между их содержанием и пониженной эффективностью *ex vivo* экспансии, снижением уровня трансдукции и ослаблением эффекторного потенциала CAR-T-клеток.<sup>25</sup>

### 3.2 Генетическая модификация

После изоляции T-клетки подвергаются активации и трансдукции генетическим материалом, кодирующим CAR.

Наиболее широко используются:

- Лентивирусные векторы третьего поколения (самоинактивирующиеся, SIN) — обеспечивают стабильную экспрессию с минимальным риском инсерционного мутагенеза благодаря удалению энхансеров из LTR;<sup>26</sup>



Рисунок 2 | Таймлайн развития CAR-T-клеточной терапии. Адаптировано из Mitra A. et al. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy // Frontiers in Immunology. 2023. Vol. 14.[22].

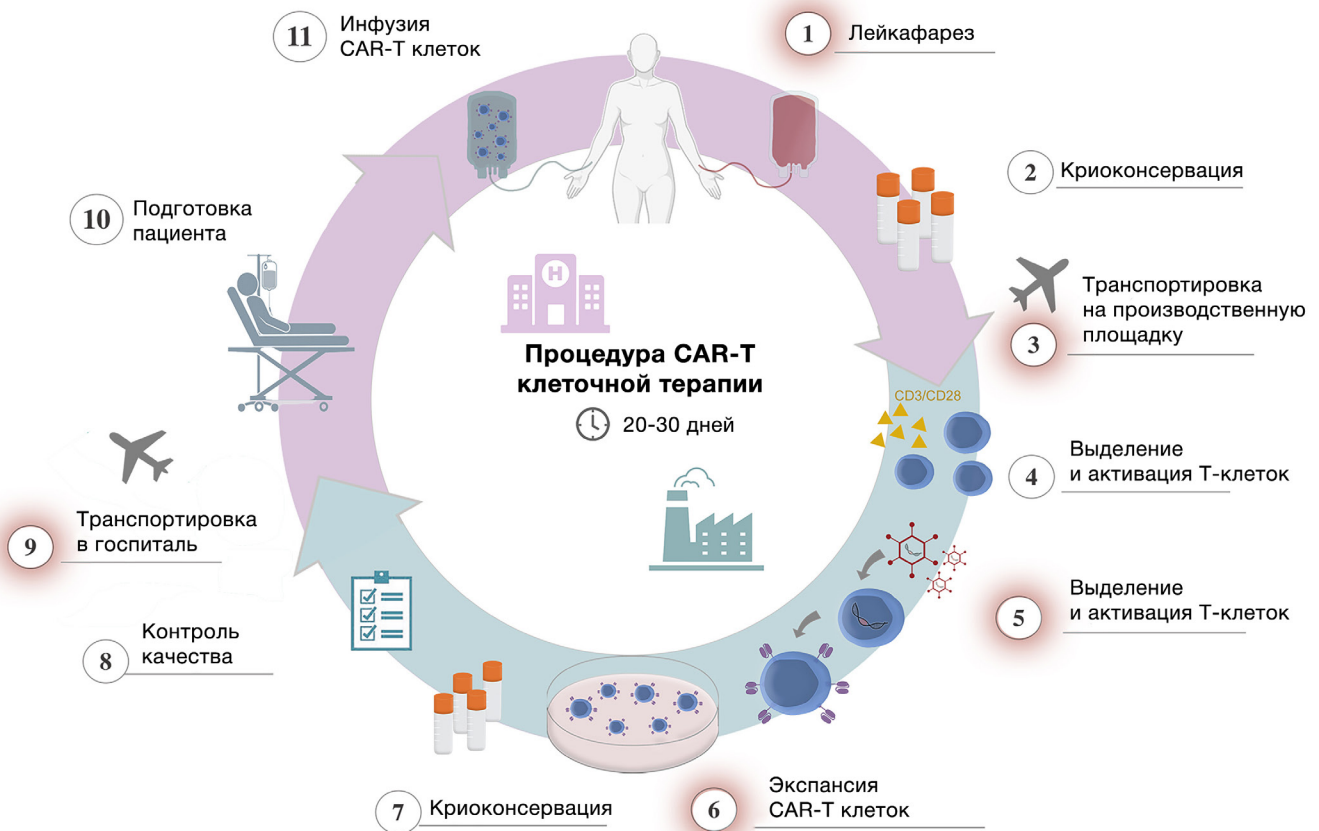


Рисунок 3 | Цикл производства CAR-T. Адаптировано из Abdo L., Batista-Silva L.R., Bonamino M.H. Cost-effective strategies for CAR-T cell therapy manufacturing // Molecular Therapy Oncology. 2025. Vol. 33, № 2. P. 200980. [37].

- Гаммаретровирусы — применялись в ранних клинических испытаниях, но обладают более высокой вероятностью активации онкогенов в стволовых клетках.<sup>27</sup>

Несмотря на общую безопасность, описаны случаи клональной экспансии CAR-T-клеток в связи с нарушением экспрессии гена Tet2 при лентивирусной интеграции.<sup>28</sup>

Перспективным направлением является таргетированная интеграция трансгена в безопасные локусы генома, такие как AAVS1, CCR5 или TRAC, с использованием CRISPR/Cas9, TALEN или редактирования на основе интегразонезависимых платформ.

### 3.3 Экспансия

После трансдукции клетки культивируются в течение 7–14 суток в присутствии цитокинов: IL-2, IL-7, IL-15 или IL-21. Целью этого этапа является достижение необходимой численности, сохранение функциональности и предпочтительного фенотипа (часто CD45RO–CCR7+ TCM или TSCM).<sup>24</sup> Платформы, такие как CliniMACS Prodigy и FasTCAR, позволяют автоматизировать экспансию и сократить производственный цикл до 1–3 дней.<sup>29</sup>

### 3.4 Криоконсервация и логистика

Готовый препарат криоконсервируют с применением контролируемого замораживания и хранят в жидком азоте до момента доставки в клинику. Перед инфузией пациенту проводят лимфодеплеционную химиотерапию (обычно

флударабин + циклофосфамид), которая снижает конкуренцию со стороны эндогенных лимфоцитов, создаёт пространство для экспансии CAR-T-клеток и повышает уровень циркулирующих цитокинов (например, IL-15).<sup>30</sup>

### 3.5 Инфузия и клиническое наблюдение

CAR-T-клетки вводятся внутривенно. В течение 4–10 дней наблюдается их экспансия, миграция в опухолевые ниши и реализация цитотоксического эффекта. На этом этапе наиболее часто встречаются следующие побочные эффекты:

- Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ): уровень тяжести коррелирует с опухолевой нагрузкой и скоростью пролиферации введенных клеток;
- Синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS): проявляется энцефалопатией, афазией, судорогами, отёком мозга.

Контроль их проявлений включает отслеживание температуры, сатурации, давления, биомаркеров воспаления (IL-6, С-реактивный белок, D-димер, ферритин), оценку по шкале ICE (Immune Effector Cell Encephalopathy).<sup>31,32</sup> При развитии осложнений применяют тоцилизумаб (анти-IL-6R), анакинру (анти-IL-1R) и ГКС.<sup>33</sup>

### 3.6 Долгосрочный мониторинг

В соответствии с рекомендациями FDA наблюдение за пациентами после CAR-T клеточной терапии должно составлять минимум 15 лет.<sup>34</sup> Целями наблюдения за таки-

ми пациентами являются: выявление поздних токсичностей (вторичные неоплазии, пролиферация клонов), контроль длительности ремиссии (через МОБ – минимальная остаточная болезнь, ПЭТ-КТ), оценка персистенции CAR-T (через КПЦР, проточную цитометрию, scRNA-seq).<sup>35,36</sup>

## 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТА НА CAR-T КЛЕТОЧНУЮ ТЕРАПИЮ

CAR-T-клеточная терапия одобрена во многих странах для лечения рецидивирующих и рефрактерных (R/R) гематологических злокачественных опухолей. По состоянию на 2024 год, девять препаратов прошли регистрацию и получили разрешение на клиническое применение в США, ЕС, Китае и других странах.<sup>38</sup> Большинство из них нацелены на антиген CD19, используемый при В-клеточных лимфомах и острых лимфобластных лейкозах, и BCMA (B-cell maturation antigen). CD19 — это специфичный маркер плазматических клеток, применяемый для терапии множественной миеломы (табл.2).<sup>39</sup>

## 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДЛЯ КОТОРЫХ ПРИМЕНЯЮТСЯ ПРЕПАРАТЫ CAR-T-ТЕРАПИИ

### 5.1 Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее распространённая агрессивная неходжкинская лимфома. Первая линия терапии включает схему R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидонорубицин, винкристин, преднизон), обеспечивающую ремиссию у 70–80 % пациентов. Однако у 30–40 % развивается рецидив или рефрактерность, при этом 2-летняя общая выживаемость (OS) составляет всего 20–40%.<sup>46</sup> В этой когорте CAR-T-клеточная терапия показала выдающуюся клиническую эффективность. Исследование ZUMA-1 (NCT02348216) продемонстрировало, что axicabtagene ciloleucel (axi-cel) обеспечивает общую частоту ответа на терапию (overall response rate, ORR) в 83 %, полный ответ (complete response, CR) в 53 %, медиану общей выживаемости (overall survival, OS) 25,8 месяцев и 5-летнюю выживаемость 42,6 %.<sup>41</sup> ZUMA-7 (NCT03391466) сравнивало axi-cel со стандартом лечения во 2-й линии: медиана выживаемости без событий (*event-free survival, EFS, под событиями имеется в виду прогрессия, рецидив, смерть — прим. ред.*) — 8,3 против 2,0 месяцев, CR — 65 % против 32 % соответственно.<sup>47</sup> Tisa-cel, согласно данным исследования JULIET (NCT02445248), продемонстрировал ORR 52 %, CR 40 % у пациентов с R/R ДВКЛ после ≥2 линий терапии.<sup>48</sup> Liso-cel, в рамках TRANSCEND NHL 001 (NCT02631044), обеспечил ORR 73 %, CR 53 %, медиану выживаемости без прогрессирования (*progression-free survival, PFS*) 6,8 мес.<sup>49</sup> Эти данные подтверждают высокую клиническую эффективность трёх CD19-CAR-T продуктов при ДВКЛ, с разными профилями токсичности и экспансии *in vivo*.

### 5.2 Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) характеризуется высокой излечимостью у детей (5-летняя OS >90 %), одна-

ко у взрослых выживаемость составляет лишь 35–45 %, в основном из-за химиорезистентности. У пациентов с R/R ОЛЛ долгосрочная выживаемость снижается до 15–50%.<sup>50</sup> Первым одобренным препаратом для терапии R/R ОЛЛ стал tisa-cel, одобренный FDA в 2017 году для лечения пациентов в возрасте до 25 лет. В ключевом исследовании ELIANA (NCT02435849), которое включало детей и молодых взрослых, ORR составил 81 %, CR — 60 %, 6-месячная OS — 90%.<sup>51</sup> При медиане наблюдения 13,1 месяца, 1-летняя OS достигала 76 %. Другие платформы, включая brexu-cel (brexucabtagene autoleucel), также демонстрируют эффективность у взрослых пациентов. В исследовании ZUMA-3 (NCT02614066) brexu-cel достиг ORR 70,9 % и CR/CRi 56,4 %, с медианой OS 18,2 месяца.<sup>52</sup> В качестве альтернативной мишени может использоваться CD22, который экспрессируется у 90 % пациентов с ОЛЛ и используется для создания CAR-конструкций при рецидивах после анти-CD19 терапии. В исследовании фазы I CD22 CAR-T-клетки показали дозозависимый ответ с CR 73 % у пациентов, получивших  $\geq 1 \times 10^6$  CAR+ Т-клеток/кг.<sup>53</sup> В более крупном исследовании<sup>54</sup> применение анти-CD22 CAR-T клеток сопровождалось CRS у 86,2 % пациентов (преимущественно 1–2 степени), нейротоксичностью у 11 % и ORR 70 %. Медиана OS составила 13,4 месяца. Это подтверждает клиническую применимость CD22 CAR-T как “спасительного” подхода после CD19-направленной терапии.

### 5.3 Множественная миелома

Множественная миелома остаётся в значительной степени неизлечимым заболеванием, характеризующимся последовательными рецидивами и укорачивающимися интервалами ремиссии. Применение CAR-T-клеточной терапии, особенно направленной против BCMA, стало важным прорывом для пациентов с рефрактерной миеломой. BCMA преимущественно экспрессируется на зрелых плазматических клетках и отсутствует на гемопоэтических стволовых клетках, что делает его высокоспецифичной терапевтической мишенью.

FDA одобрило два препарата: ide-cel (idecabtagene vicleucel) в 2021 году и cilta-cel (ciltacabtagene autoleucel) в 2022 году. В Китае в 2023 году был зарегистрирован CT103A, основанный на гуманизованном scFv. В исследовании KarMMa (NCT03361748) ide-cel показал ORR 73 %, CR 33 %, медиану PFS 8,8 мес.<sup>44</sup> В фазе III KarMMa-3 (NCT03651128) ide-cel сравнивался со стандартом лечения у пациентов с ≥2 линиями терапии: медиана PFS составила 13,3 мес против 4,4 мес в контроле, ORR — 71 % против 42%.<sup>55</sup> В исследовании CARTITUDE-1 (NCT03548207) cilta-cel достиг ORR 97 %, sCR 67 %, а 2-летняя PFS составила около 60%.<sup>45</sup> Частота CRS — 95 %, но тяжёлые формы возникали только у 9 % пациентов. CARTITUDE-4 (фаза III) подтвердило превосходство cilta-cel над стандартной терапией у пациентов в первой рецидивной линии.

Китайская разработка CT103A (NCT05066646, FUMANBA-1) продемонстрировала ORR 96 %, sCR 74,3 %, включая ремиссии у 9 из 12 пациентов с предшествующей CAR-T терапией.<sup>56</sup> У 4 пациентов sCR сохранялась >18 мес.

Разрабатываются альтернативные мишени для преодоления BCMA-негативных рецидивов: CD138, CD38, CD229, FcRH5, CD56, SLAMF7 (CS1), GPRC5D, TACI, APRIL и др. OriCAR-017 — первый продукт, нацеленный на GPRC5D, в

Таблица 2 | Одобрённые препараты для CAR-T-клеточной терапии [22].

Компания / Торговое название / МНН	Дата одобрения	Целевой антиген / Антитело	Шарнир / Трансмембранный домен	Ко-стимулирующий домен	Вектор	Целевые злокачественные опухоли	Ключевое клиническое исследование	Число пациентов	Результаты	Ссылки
Novartis "Kymriah" Tisagenlecleucel (tisa-cel)	30.08.2017	CD19 (мышинное FMC63)	CD8α/CD8α	4-1BB +CD3ζ	Лентивирусный / EF1α	R/R CAYA B-ALL	ELIANA (NCT02228096)	75	Общая частота ремиссии 81 %	[40]
Kite "Yescarta" Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	18.10.2017	CD19 (мышинное FMC63)	CD8α/CD8α	CD28 +CD3ζ	Гаммаретровирусный / LTR	R/R LBCL	ZUMA - 1 (NCT02348216)	108	Общая частота ответа 58 %	[41]
Kite "Tecartus" Brexucabtagen Autoleucel (brexu-cel)	24.07.2020	CD19 (мышинное FMC63)	CD28/CD28	CD28 +CD3ζ	Гаммаретровирусный / LTR	R/R MCL	ZUMA - 2 (NCT02601313)	68	Полная ремиссия 67 %	[42]
Juno "Breyanzi" Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel)	05.02.2021	CD19 (мышинное FMC63)	IgG4/CD28	4-1BB +CD3ζ	Лентивирусный / EF1α	R/R LBCL	Transcend NHL001 (NCT02631044)	269	Полная ремиссия 53 %	[43]
Bluebird "Abecma" Idecabtagene Vicleucel (ide-cel)	26.03.2021	BCMA (мышинное BB2121)	CD8α/CD8α	4-1BB +CD3ζ	Лентивирусный / MND	R/R MM	KarMMA (NCT03361748)	128	Полная ремиссия 33 %	[44]
J&J and Legend "Carvykti" Ciltacabtagene Autoleucel (cilta-cel)	28.02.2022	BCMA (двойные однодоменные антитела)	CD8α/CD8α	4-1BB +CD3ζ	Лентивирусный / EF1α	R/R MM	CARTITUDE-1 (NCT03548207)	97	Полная ремиссия 82,5 %	[45]

исследовании POLARIS (NCT05016778) дал ORR 100 %, CR 60 % без тяжёлой токсичности.

Испытания двойных CAR, например BM38 (BCMA+CD38), показали ORR 87 %, CR 52 % и медиану PFS 17,2 мес.<sup>57</sup> Исследования SLAMF7-CAR продемонстрировали *in vivo* эффективность, несмотря на риск фратрицидного эффекта (явление, при котором Т-клетки начинают уничтожать друг друга) при CS1-экспрессии на Т-клетках.<sup>58</sup>

Несмотря на значительный прогресс, CAR-T клеточная терапия при множественной миеломе применяется преимущественно на поздних стадиях, остаётся дорогостоящей, требует длительной подготовки и сопровождается рецидивами.

## 5.4 Мантийноклеточная лимфома

Мантийноклеточная лимфома — это редкая, но агрессивная форма В-клеточной лимфомы, характеризующаяся частыми рецидивами и неблагоприятным прогнозом, особенно у пациентов с рефрактерным течением заболевания. Несмотря на достижения в терапии, включая применение высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, долгосрочная безрецидивная выживаемость остаётся низкой. Медиана общей выживаемости после рецидива составляет примерно 3 года.

Появление CAR-T-клеточной терапии открыло новые перспективы для пациентов с R/R МЛЛ. Препарат brexu-cel стал первым и пока единственным одобренным средством в этой нише. В регистрационном исследовании ZUMA-2

(NCT02601313), которое включило пациентов, ранее получивших ингибиторы ВТК (Ибрутиниб, Акалабрутиниб), были достигнуты ORR 91 % и CR 68 %. При медиане наблюдения 35,6 месяцев медиана общей выживаемости не была достигнута, 3-летняя выживаемость составила 47 %, медиана PFS — 25,8 месяцев. Особенно важно, что эффективность сохранялась вне зависимости от исходного статуса TP53 или количества предшествующих линий терапии.<sup>42,59</sup>

На ранних этапах разрабатываются и альтернативные подходы. В исследовании TRANSCEND NHL 001 (NCT02631044) использование liso-cel у пациентов с мантийноклеточной лимфомой показало ORR 84 % и CR 59 %, при благоприятном профиле токсичности.<sup>43</sup> Эти данные подчеркивают потенциал использования разных платформ CAR-T клеток и необходимость индивидуализации подхода к выбору продукта в будущем.

Несмотря на высокую эффективность CAR-T клеток, ответ на терапию остаётся вариабельным. У части пациентов достигается длительная ремиссия, тогда как у других наблюдаются истощение клеток, недостаточная экспансия или рецидив заболевания. Ключевым направлением текущих исследований становится разработка биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии.

Ключевые биомаркеры и подтверждающие исследования:

- CD3+CD8+CD27+CD45RO – Т-клетки. Повышенная частота обнаружения этих клеток в инфузионном продукте связана с лучшим клиническим ответом. В исследовании<sup>60</sup> у пациентов

с хроническим лимфолейкозом, получавших анти-CD19 CAR-T-клетки, выявлена сильная корреляция между наличием ранних эффекторов памяти и глубиной ответа.

- ИЛ-15. Повышенные уровни интерлейкина-15 до терапии способствуют формированию фенотипа Т-клеток памяти со свойствами стволовости (TSCM), что обеспечивает устойчивую экспансию и пролиферацию CAR-T-клеток *in vivo*.<sup>61</sup>
- Гены STAT3/TCF7. Продукты, демонстрирующие высокий уровень экспрессии сигнатур транскриптов STAT3 и TCF7, ассоциированы с персистенцией и высокой цитотоксической активностью CAR-T-клеток.<sup>62</sup>
- Полифункциональность Т-клеток. Способность CAR-T-клеток одновременно секретировать IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-2 коррелирует с лучшим контролем заболевания.<sup>63</sup>
- Экспансия *ex vivo* и *in vivo*. Пролиферация в культуре и скорость расширения после инфузии предсказывают стойкость клинического ответа.<sup>64</sup>
- Метаболический профиль. Активность гликолиза и митохондриального метаболизма в CAR-T-клетках коррелирует с их персистенцией. Продемонстрировано, что улучшение митохондриального биогенеза усиливает противоопухолевую активность.<sup>65</sup>
- Эпигенетический статус. Эпигенетическая пластичность, в частности уровни ацетилирования H3K27 и метилирования промоторов, влияет на устойчивость экспрессии CAR и устойчивость к истощению.<sup>66</sup>

Fraietta et al.<sup>60</sup> продемонстрировали, что предикторами успеха терапии являются не только свойства CAR, но и функциональное качество инфузионного клеточного продукта. Это подтверждается и другими исследованиями, включая данные по хроническому лимфолейкозу и неходжкинской лимфоме, где была показана корреляция между полифункциональностью Т-клеток и длительностью ответа. Учитывая стоимость и возможную токсичность терапии, разработка достоверных прогностических биомаркеров остаётся приоритетом.

## 6. ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К CAR-T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Одним из ключевых препятствий к устойчивому клиническому эффекту CAR-T-клеточной терапии, особенно при ОЛЛ, остаётся развитие резистентности опухоли. Наиболее характерным механизмом отказа терапии у детей с В-клеточным ОЛЛ является потеря антигена CD19, несмотря на сохранённую персистенцию CAR-модифицированных Т-клеток. Этот феномен связан с клональным отбором CD19-негативных субпопуляций под действием иммунного давления, создаваемого CAR-T-клетками. Учитывая ключевую роль CD19 в дифференцировке В-клеточной линии, подобное ускользание ранее считалось маловероятным.<sup>67</sup>

Первоначально в качестве основного молекулярного механизма был описан альтернативный сплайсинг мРНК CD19, приводящий к образованию либо укороченных немембранных форм (например, Дехон 5-6), либо белков, лишённых эпитопов, распознаваемых CAR-рецепторами (Дехон 2).<sup>68</sup> Позднее было показано, что иммунное давление со стороны CAR-T может вызывать переход опухоли в другое клеточное направление дифференцировки, особенно при наличии смешанных фенотипов в исходной популяции.<sup>69</sup>

Было выявлено, что преобладающим механизмом ускользания у пациентов с рецидивами после CAR-T-терапии являются биаллельные мутации со сдвигом рамки считывания в гене CD19, опровергая ранее доминирующее мнение о ключевой роли только альтернативного сплайсинга.<sup>70</sup>

Ещё одним механизмом резистентности является недостаточная экспансия или истощение CAR-T-клеток *in vivo*. Как показывают исследования, Т-клетки с фенотипом ранней памяти (TSCM и TCM) обладают более высоким потенциалом персистенции и противоопухолевой активности. У пациентов с ОЛЛ, по сравнению с В-клеточной неходжкинской лимфомой, чаще наблюдается более высокая частота наивных и малодифференцированных Т-клеток, однако даже в этой группе остаётся значительная гетерогенность.<sup>60,71</sup>

В ряде исследований было показано, что плохой ответ на CAR-T-терапию коррелирует с высоким уровнем ингибирующих рецепторов на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетках (PD-1, TIM-3, LAG-3), что свидетельствует о предсуществующем Т-клеточном истощении в аутологичном клеточном материале.<sup>60,72</sup>

Перспективный способ реактивации CAR-T-клеток у пациентов с рецидивом представляет собой блокада контрольных иммунных точек (чекпойнтов). В клинических случаях было показано, что введение ингибиторов PD-1 (например, ниволумаб) после CAR-T приводит к повторной экспансии CAR-клонов и восстановлению противоопухолёвого ответа.<sup>73</sup> Однако универсальность этой стратегии требует дальнейшей валидации в рандомизированных исследованиях.

Одним из путей решения проблем, связанных с качеством аутологичных Т-клеток, является разработка универсальных аллогенных CAR-T-клеток, основанных на донорском материале. Такие платформы требуют точного редактирования генома (TALEN, ZFN, CRISPR/Cas9) с исключением рецептора TCR и молекул HLA для предотвращения реакции трансплантат против хозяина.<sup>74</sup> Подобные продукты уже тестируются в клинических испытаниях (например, ALLO-501, UCART19, PBCAR0191).

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ CAR-T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

### 7.1 Синдром высвобождения цитокинов

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) представляет собой наиболее частое осложнение CAR-T-клеточной терапии. Он возникает в результате системного воспалительного ответа, индуцируемого массивным высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов после активации CAR-T-клеток при распознавании опухолевого антигена. По данным мета-анализов, СВЦ регистрируется у ~55

% пациентов, получающих CAR-T-клеточную терапию при гематологических злокачественных новообразованиях.<sup>75</sup> Американское общество трансплантации и клеточной терапии (ASPECT) определяет СВЦ как «супрафизиологический ответ после любой иммунотерапии, приводящий к активации или вовлечению инфузионных или эндогенных Т-клеток и/или других иммунных эффекторных клеток». Ключевыми медиаторами в развитии СВЦ считаются интерлейкины IL-6 и IL-1, преимущественно секретируемые моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. Недавние исследования показали, что активация гасдермина E (GSDME) в CAR-T-клетках может запускать пироптоз — форму программируемой клеточной гибели, способствующую бурному выбросу перфорина и гранзима B, усиливающих воспалительный каскад.<sup>76</sup>

**Клинические проявления СВЦ варьируют по тяжести:**

- Лёгкие формы: лихорадка, миалгия, головная боль, анорексия, скованность.
- Среднетяжёлые и тяжёлые формы: гипотония, гипоксия, капиллярная утечка, полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, шок.

Первые симптомы обычно развиваются через 1–3 дня после инфузии и могут сохраняться в течение 1–3 недель.

ASTCT и NCCN (American Society for Transplantation and Cellular Therapy и National Comprehensive Cancer Network) разработали стандартизированные критерии оценки тяжести СВЦ (градации от 1 до 4 степени). Поддерживающая терапия варьируется от симптоматического контроля до интенсивной иммуносупрессии. Ключевым принципом лечения СВЦ является баланс между подавлением воспаления и сохранением активности CAR-T-клеток. Идеальным сценарием считается ранняя стратификация риска, основанная на биомаркерах (С-реактивный белок, IL-6, ферритин, d-димер) и параметрах опухолевой нагрузки до инфузии. Перспективным направлением является разработка синтетических CAR-платформ с возможностью временного ингибирования активации, а также внедрение дозоконтролируемых CAR (например, SUPRA-CAR, switch-CAR).

Таким образом, по мере расширения показаний CAR-T-терапии возрастает важность ранней диагностики и эффективного лечения СВЦ. Совершенствование предикторов и создание персонализированных стратегий позволит значительно повысить безопасность и переносимость этого мощного метода иммунотерапии.

## 7.2 Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками

Иммуоэффекторная клеточная нейротоксичность (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) является вторым по частоте серьезным осложнением CAR-T-клеточной терапии после СВЦ. По данным мета-анализа, ICANS развивается приблизительно у 37 % пациентов, получающих лечение по поводу гематологических злокачественных заболеваний.<sup>77</sup> ASTCT определяет ICANS как «патологическое состояние, вовлекающее центральную нервную систему и возникающее в результате активации инфузионных или эндогенных Т-клеток/иммунных эффекторов после иммунотерапии». ICANS может развиваться параллельно с СВЦ, следом за ним или независимо.

**Клинические проявления ICANS:**

- Ранние симптомы: экспрессивная афазия, дизграфия, нарушение концентрации.
- Прогрессия: изменённый уровень сознания, спутанность, судорожный синдром, отек головного мозга, кома.

По шкале ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) оцениваются когнитивные функции, ориентация, речь и моторика. Снижение баллов служит предиктором тяжёлого ICANS.

### Потенциальные механизмы развития

Несмотря на активные исследования, точный механизм ICANS остаётся не до конца ясным. Предполагается, что основную роль играет нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и инфильтрация ЦНС цитокинами и активированными Т-клетками.

Некоторые данные указывают на возможность on-target/off-tumor (ОТОТ) эффекта при CD19-направленной терапии — CD19 экспрессируется на периваскулярных клетках в головном мозге, что может способствовать нейротоксичности.<sup>78</sup>

Показано, что для минимизации риска тяжёлых исходов критически важны раннее начало терапии, постоянный мониторинг неврологического статуса (ежедневная ICE-шкала) и поддерживающая терапия (гидратация, нутритивная поддержка, коррекция электролитных нарушений).

Продолжительность ICANS варьируется, но чаще всего составляет 5–10 дней. При своевременной терапии у большинства пациентов симптомы обратимы.

Ведутся клинические исследования по определению биомаркеров ICANS: повышенный уровень ANG2, ICAM-1 и низкий уровень ANG1 ассоциированы с нарушением гематоэнцефалического барьера. Предикция ICANS на раннем этапе терапии поможет индивидуализировать подход к мониторингу и профилактике. Таким образом, ICANS является серьёзным, но контролируемым осложнением CAR-T-терапии. Совершенствование мониторинга, разработка таргетных противовоспалительных агентов и персонализированных алгоритмов вмешательства позволит повысить безопасность терапии и расширить её применение в более уязвимых популяциях.

## 7.3 Другая сопутствующая токсичность

### 7.3.1 Прочие побочные эффекты и on-target/off-tumor токсичность

Тяжёлая ОТОТ-токсичность представляет собой существенное ограничение при разработке CAR-T-клеточной терапии, особенно для солидных опухолей. ОТОТ возникает в результате распознавания и разрушения нормальных тканей, экспрессирующих опухолеассоциированные антигены (ОАА), которые в силу своей природы не являются строго опухолеспецифичными. Это приводит к поражению здоровых органов-мишеней, несмотря на высокую селективность CAR.

**Наиболее частые проявления ОТОТ включают:**

- В-клеточную аплазию и гипогаммаглобулинемию при анти-CD19 терапии;

- Гепатотоксичность, пневмонит, гастроинтестинальные поражения при таргетировании на мезотелин, SEA и другие ОАА в терапии солидных опухолей.

В клинических испытаниях наблюдались тяжёлые летальные осложнения, связанные с экспрессией CAR на тканях, не являющихся опухолевыми.<sup>18</sup>

### 7.3.2 Инфекции

Гипогаммаглобулинемия, вызванная продолжительной В-клеточной аплазией при анти-CD19 терапии, приводит к повышенному риску бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, особенно в первые 6–12 месяцев. Частота инфицирования составляет до 55 %, а смертность от инфекций во время СВЦ/ICANS может достигать 15–20 %.<sup>79</sup>

Пациентам может потребоваться длительная заместительная терапия иммуноглобулинами, особенно при стойкой В-клеточной деплеции > 6 мес. Также рассматривается профилактика против *Pneumocystis jirovecii*, ВПГ и ЦМВ.<sup>80</sup>

### 7.3.3 Гематологические и системные осложнения

CAR-T-клеточная терапия сопровождается широким спектром побочных эффектов, выходящих за пределы хорошо охарактеризованных синдромов СВЦ и ICANS. Среди них особое внимание уделяется гематологическим, метаболическим и иммуновоспалительным нарушениям.<sup>80</sup>

- **Гемоцитопения (анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения)** является одним из наиболее частых поздних осложнений, сохраняющимся в течение недель после инфузии. Она обусловлена как предварительной лимфодеплецией, так и воздействием цитокинов. Поддерживающая терапия включает назначение колониестимулирующих факторов (например, G-CSF) и компонентов крови.
- **Синдром лизиса опухоли (TLS)** развивается преимущественно у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и характеризуется острыми метаболическими нарушениями, такими как гиперкалиемия, гиперурикемия и гиперфосфатемия. Профилактика и лечение предполагают агрессивную внутривенную гидратацию и применение урикозурических средств, таких как аллопуринол или расбуриказ.
- **ДВС-синдром** и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз являются редкими, но потенциально жизнеугрожающими осложнениями, возникающими в результате массивного выброса провоспалительных цитокинов. Их развитие требует немедленной диагностики и интенсивной терапии с применением иммуномодуляторов и глюкокортикоидов.
- **Реакция «трансплантат против хозяина»** может развиваться при применении аллогенных CAR-T-клеток и требует строгого мониторинга, особенно в рамках клинических испытаний универсальных или донорских платформ.

### 7.3.4 Рецидив

Рецидив злокачественного процесса после терапии CAR-

T-клетками остается одной из ключевых нерешённых проблем, ограничивающих долговременную эффективность терапии. Согласно обобщённым данным, у 40–60 % пациентов с рецидивирующими/рефрактерными В-клеточными новообразованиями наблюдается возврат заболевания после начального достижения полной ремиссии с использованием CAR-T-клеток. У пациентов с R/R ОЛЛ рецидив отмечается у 30–60 %, при этом в 10–20 % случаев он носит CD19-негативный характер.<sup>40</sup>

Выделяют два ключевых типа рецидива:

- CD19-негативный рецидив, обусловленный потерей или изменением целевого антигена;
- CD19-позитивный рецидив, связанный с дисфункцией или ограниченной персистенцией CAR-T-клеток *in vivo*.

Дополнительным фактором риска служит изначальная экспрессия антигена на низком уровне, что снижает эффективность начального распознавания и способствует выживанию остаточной опухолевой популяции. Исследования показывают, что устойчивость к терапии может быть вызвана также эпигенетическими изменениями и экспрессией иммунорегуляторных молекул опухоли (например, IDO, TGF-β).

## 8. СТОИМОСТЬ И ДОСТУПНОСТЬ

CAR-T-клеточная терапия остаётся одной из самых дорогих форм лечения в онкологии: стоимость одного курса может превышать 400000–600000 долларов США. Такая цена обусловлена в первую очередь индивидуализированным процессом производства — каждая доза создаётся из собственных T-клеток пациента, которые выделяются, модифицируются с помощью вирусных векторов (один только GMP-класс вируса может стоить до 100 000\$), затем культивируются, криоконсервируются и возвращаются в клинику. Дополнительно расходы включают логистику, госпитализацию, лимфодеплеционную химиотерапию и лечение тяжёлых побочных эффектов, таких как CRS и ICANS, что может увеличить итоговую стоимость ещё на 160000\$ и более. На сегодняшний день CAR-T-терапия одобрена и применяется в США, Китае, странах Европы (Германия, Франция, Великобритания и др.), а также в Израиле и Индии. США лидируют по числу одобренных продуктов и проведённых клинических исследований, в Китае активно развивается собственный рынок с более доступными по цене препаратами, а в Индии недавно был зарегистрирован первый национальный продукт NexCAR19, стоимость которого составляет около 50000\$ — в разы дешевле западных аналогов. Однако в странах с низким и средним уровнем дохода доступ к терапии всё ещё крайне ограничен из-за дороговизны и отсутствия необходимой инфраструктуры. Чтобы изменить ситуацию, исследователи и биотехнологические компании разрабатывают новые технологические решения: автоматизированные производственные платформы (например, Cell Shuttle от компании Cellares), аллогенные («off-the-shelf») CAR-T-клетки, которые можно заготавливать заранее, *in vivo* модификации T-клеток, позволяющие избежать стадий выделения и культивирования, а также децентрализованное производство прямо в больницах. Эти инновации направлены на то, чтобы сделать CAR-T-терапию не только эффективной, но и по-настоящему доступной — не только для пациентов в крупных центрах США, но и во всём мире.

## 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химерные антигенные рецепторы на основе Т-клеток (CAR-T) становятся ключевым элементом трансформации подходов к лечению онкологических заболеваний. Благодаря способности преодолевать иммунную толерантность, устойчиво пролиферировать, мигрировать в опухолевые ниши, взаимодействовать с эндогенным иммунитетом и сохраняться *in vivo* в течение длительного времени, CAR-T-клетки обеспечивают глубокий и длительный противоопухолевый ответ. Это выгодно отличает их от традиционных моноклональных антител, которые, несмотря на доказанную эффективность, требуют повторного введения и редко приводят к полному излечению.

В ряде гематологических заболеваний применение CAR-T-клеток позволяет отказаться от аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток — дорогостоящей и высокотоксичной процедуры, ранее считавшейся стандартом спасительной терапии. Потенциал технологии выходит за рамки CD19-позитивных В-клеточных опухолей: в настоящее время активно проводятся клинические испытания при других видах рака, включая солидные новообразования и аутоиммунные патологии.

Расширение возможностей CAR-T обусловлено развитием технологий клеточной инженерии, внедрением платформ точного редактирования генома (например, CRISPR/Cas9), совершенствованием логистики и автоматизацией производства. На этом фоне CAR-T-терапия постепенно переходит от экспериментального статуса к промышленной реальности. В обозримом будущем она может стать доступным, персонализированным и, главное, потенциально излечивающим методом лечения для широкого круга онкологических больных.

## CAR-T-ТЕРАПИЯ В РОССИИ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

В ноябре 2024 года Национальный медицинский исследовательский центр гематологии (НМИЦ гематологии) начал клинические испытания первого отечественного CAR-T препарата под названием «Утжефра» (МНН — гемагенлейцел), NCT03467256. Препарат предназначен для лечения агрессивных форм В-клеточных злокачественных новообразований, экспрессирующих антиген CD19, включая рецидивирующие и рефрактерные формы острых лимфобластных лейкозов и лимфом. Клиническое исследование рассчитано на 60 пациентов и продлится до конца 2025 года. «Утжефра» производится на собственной лицензированной площадке НМИЦ гематологии, что позволяет обеспечить полный цикл производства и контроля качества. После завершения клинических испытаний и прохождения всех этапов регистрации планируется масштабирование производства для обеспечения потребностей других медицинских учреждений России.<sup>81</sup>

В настоящее время CAR-T-терапия в России находится на стадии клинических исследований, и коммерческое применение ограничено. Однако развитие отечественных препаратов, таких как «Утжефра», и создание производственных мощностей внутри страны могут существенно снизить стоимость лечения по сравнению с импортными аналогами, стоимость которых за рубежом может достигать 400000\$–600000\$.



## Источники:

- Li C.-H. et al. Long-term outcomes of GD2-directed CAR-T cell therapy in patients with neuroblastoma // *Nat Med*. 2025. Vol. 31, № 4. P. 1125–1129.
- Medawar P.B. THE BEHAVIOUR AND FATE OF SKIN AUTOGRAFTS AND SKIN HOMOGRAFTS IN RABBITS // A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. 1944.
- Quantitative studies on tissue transplantation immunity. II. The origin, strength and duration of actively and adoptively acquired immunity // *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1954. Vol. 143, № 910. P. 58–80.
- Mitchison N.A. STUDIES ON THE IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO FOREIGN TUMOR TRANSPLANTS IN THE MOUSE // *J Exp Med*. 1955. Vol. 102, № 2. P. 157–177.
- Gross G., Waks T., Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989. Vol. 86, № 24.
- Dabas P., Danda A. Revolutionizing cancer treatment: a comprehensive review of CAR-T cell therapy // *Medical Oncology*. 2023. Vol. 40, № 9.
- Brudno J.N., Maus M. V., Hinrichs C.S. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer // *JAMA*. 2024. Vol. 332, № 22. P. 1924.
- Nair R., Westin J. CAR T-Cells. 2020. P. 215–233.
- Chailyan A., Marcatili P., Tramontano A. The association of heavy and light chain variable domains in antibodies: Implications for antigen specificity // *FEBS Journal*. 2011. Vol. 278, № 16.
- Sterner R.C., Sterner R.M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies // *Blood Cancer Journal*. 2021. Vol. 11, № 4.
- Bridgeman J.S. et al. The Optimal Antigen Response of Chimeric Antigen Receptors Harboring the CD3 $\zeta$  Transmembrane Domain Is Dependent upon Incorporation of the Receptor into the Endogenous TCR/CD3 Complex // *The Journal of Immunology*. 2010. Vol. 184, № 12. P. 6938–6949.
- Zhang T., Wu M.-R., Sentman C.L. An Nkp30-Based Chimeric Antigen Receptor Promotes T Cell Effector Functions and Antitumor Efficacy In Vivo // *The Journal of Immunology*. 2012. Vol. 189, № 5.
- Guedan S. et al. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation // *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, № 1.
- Fujiwara K. et al. Hinge and Transmembrane Domains of Chimeric Antigen Receptor Regulate Receptor Expression and Signaling Threshold // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 5. P. 1182.
- Sadelain M., Brentjens R., Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors // *Current Opinion in Immunology*. 2009. Vol. 21, № 2.
- Maher J. et al. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCR/CD28 receptor // *Nat Biotechnol*. 2002. Vol. 20, № 1.
- Ramello M.C. et al. An immunoproteomic approach to characterize the CAR interactome and signalosome // *Sci Signal*. 2019. Vol. 12, № 568.
- Morgan R.A. et al. Case report of a serious adverse event following the administration of t cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 // *Molecular Therapy*. 2010. Vol. 18, № 4.
- Chmielewski M., Hombach A.A., Abken H. Of CARs and TRUCKS: Chimeric antigen receptor (CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma // *Immunol Rev*. 2014. Vol. 257, № 1.
- Asmamaw Dejenie T. et al. Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy // *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2022. Vol. 18, № 6.
- Steentoft C. et al. Glycan-directed CAR-T cells // *Glycobiology*. 2018. Vol. 28, № 9.
- Mitra A. et al. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14.
- Stroncek D.F. et al. Myeloid cells in peripheral blood mononuclear cell concentrates inhibit the expansion of chimeric antigen receptor T cells // *Cytotherapy*. 2016. Vol. 18, № 7.
- Ruella M. et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell // *Nat Med*. 2018. Vol. 24, № 10.
- Scholler J. et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells // *Sci Transl Med*. 2012. Vol. 4, № 132.
- Milone M.C., O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors // *Leukemia*. 2018. Vol. 32, № 7.
- Ottaviano G., Qasim W. Current landscape of vector safety and genotoxicity after hematopoietic stem or immune cell gene therapy // *Leukemia*. 2025.
- Fraietta J.A. et al. Disruption of TET2 promotes the therapeutic efficacy of CD19-targeted T cells // *Nature*. 2018. Vol. 558, № 7709.
- Feins S. et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer // *American Journal of Hematology*. 2019. Vol. 94, № S1.
- Canelo-Vilaseca M. et al. Lymphodepletion chemotherapy in chimeric antigen receptor-engineered T (CAR-T) cell therapy in lymphoma // *Bone Marrow Transplant*. 2025. Vol. 60, № 5. P. 559–567.
- Kröger N. et al. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook // *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. 2022.
- Rees J.H. Management of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) // *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. 2022.
- Jain M.D., Smith M., Shah N.N. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy // *Blood*. 2023. Vol. 141, № 20.
- Fda. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products // *Guidance for Industry*. 2020.
- Ploch W. et al. Advancement and Challenges in Monitoring of CAR-T Cell Therapy: A Comprehensive Review of Parameters and Markers in Hematological Malignancies // *Cancers (Basel)*. 2024. Vol. 16, № 19. P. 3339.
- Huang S. et al. Deciphering and advancing CAR T-cell therapy with single-cell sequencing technologies // *Molecular Cancer*. 2023. Vol. 22, № 1.
- Abdo L., Batista-Silva L.R., Bonamino M.H. Cost-effective strategies for CAR-T cell therapy manufacturing // *Molecular Therapy Oncology*. 2025. Vol. 33, № 2. P. 200980.
- Bhaskar S.T. et al. Overview of approved CAR-T products and utility in clinical practice // *Clin Hematol Int*. 2024. Vol. 6, № 4.
- Sermer D. et al. Targeting CD19 for diffuse large B cell lymphoma in the era of CARs: Other modes of transportation // *Blood Reviews*. 2023. Vol. 57.
- Maude S.L. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia // *New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378, № 5.
- Locke F.L. 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. Vol. 20, № 1.
- Wang M. et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, № 14.
- Wang M. et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study // *Journal of Clinical Oncology*. 2024. Vol. 42, № 10.
- Munshi N.C. et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory

- Multiple Myeloma // *New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384, № 8.
45. Berdeja J.G. et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study // *The Lancet*. 2021. Vol. 398, № 10297.
  46. Coiffier B. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 12.
  47. Pandey P., Gogia A. Axicabtagene ciloleucl as second-line therapy for large B-cell lymphoma // *Cancer Research, Statistics, and Treatment*. 2022. Vol. 5, № 2.
  48. Schuster S.J. et al. Tisagenlecleucl in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, № 1.
  49. Kamdar M. et al. Lisocabtagene maraleucl versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial // *The Lancet*. 2022. Vol. 399, № 10343.
  50. Gökbuget N. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 9.
  51. Maude S.L. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia // *New England Journal of Medicine*. 2014. Vol. 371, № 16.
  52. Shah B.D. et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study // *The Lancet*. 2021. Vol. 398, № 10299.
  53. Fry T.J. et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy // *Nat Med*. 2018. Vol. 24, № 1.
  54. Tan Y. et al. Long-term follow-up of donor-derived CD7 CAR T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia // *J Hematol Oncol*. 2023. Vol. 16, № 1.
  55. San-Miguel J. et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma // *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 389, № 4.
  56. Li C. et al. CT103A, a novel fully human BCMA-targeting CAR-T cells, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results of phase 1b/2 study (FUMANBA-1). // *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, № 16\_suppl.
  57. Mei H. et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma // *J Hematol Oncol*. 2021. Vol. 14, № 1.
  58. O'Neal J. et al. CS1 CAR-T targeting the distal domain of CS1 (SLAMF7) shows efficacy in high tumor burden myeloma model despite fratricide of CD8+CS1 expressing CAR-T cells // *Leukemia*. 2022. Vol. 36, № 6.
  59. Wang M. et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study // *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 94.
  60. Fraietta J.A. et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia // *Nat Med*. 2018. Vol. 24, № 5.
  61. Alizadeh D. et al. IL15 enhances CAR-T cell antitumor activity by reducing mTORC1 activity and preserving their stem cell memory phenotype // *Cancer Immunol Res*. 2019. Vol. 7, № 5.
  62. Deng Q. et al. Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas // *Nat Med*. 2020. Vol. 26, № 12.
  63. Rossi J. et al. Preinfusion polyfunctional anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with clinical outcomes in NHL // *Blood*. 2018. Vol. 132, № 8.
  64. Turtle C.J. et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients // *Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126, № 6.
  65. Shen L. et al. Metabolic reprogramming by ex vivo glutamine inhibition endows CAR-T cells with less-differentiated phenotype and persistent antitumor activity // *Cancer Lett*. 2022. Vol. 538.
  66. Philip M. et al. Chromatin states define tumour-specific T cell dysfunction and reprogramming // *Nature*. 2017. Vol. 545, № 7655.
  67. Ruella M., Maus M. V. Catch me if you can: Leukemia Escape after CD19-Directed T Cell Immunotherapies // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2016. Vol. 14.
  68. Sotillo E. et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy // *Cancer Discov*. 2015. Vol. 5, № 12.
  69. Jacoby E. et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity // *Nat Commun*. 2016. Vol. 7.
  70. Orlando E.J. et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia // *Nat Med*. 2018. Vol. 24, № 10.
  71. Ghorashian S. et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR // *Nat Med*. 2019. Vol. 25, № 9.
  72. Cherkassky L. et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition // *Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126, № 8.
  73. Cao Y. et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in combination with nivolumab are safe and effective against relapsed/refractory B-cell non-hodgkin lymphoma // *Front Oncol*. 2019. Vol. 9, № AUG.
  74. Depil S. et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020. Vol. 19, № 3.
  75. Lee D.W. et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome // *Blood*. 2014. Vol. 124, № 2.
  76. Hay K.A. et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy // *Blood*. 2017. Vol. 130, № 21.
  77. Lee D.W. et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. Vol. 25, № 4.
  78. Jung S. et al. Fatal late-onset CAR T-cell-mediated encephalitis after axicabtagene-ciloleucl in a patient with large B-cell lymphoma // *Blood Adv*. 2021. Vol. 5, № 19.
  79. Hill J.A. et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy // *Blood*. 2018. Vol. 131, № 1.
  80. Neelapu S.S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018. Vol. 15, № 1.
  81. The first clinical trial of a domestic CAR-T-cell drug has begun [Электронный ресурс] // *Blood*. ru. — 2025. — Режим доступа: <https://blood.ru/en/about/news/the-first-clinical-trial-of-a-domestic-car-t-cell-drug-has-begun/> (дата обращения: 15.05.2025).