

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198>



CAR-T: от идеи до применения

М.О. Попова, В.В. Маркелов

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8

Контакты: Марина Олеговна Попова marina.popova.spb@gmail.com

В современной иммунотерапии перспективным направлением является терапия с помощью Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Среди злокачественных гематологических заболеваний даже при продвинутых стадиях и резистентных/рецидивирующих формах применение CAR-T демонстрирует высокую эффективность. Наблюдаемый клинический успех у пациентов с гемобластозами не только обуславливает постоянно увеличивающийся список показаний к применению CAR-T в этой группе больных, но и мотивирует исследовать данный метод лечения в солидной онкологии и при аутоиммунных заболеваниях. В настоящем обзоре рассматриваются история появления и развития CAR-T, путь от идеи создания до регистрации к клиническому применению.

Ключевые слова: CAR-T, химерный антигенный рецептор, адоптивная терапия

Для цитирования: Попова М.О., Маркелов В.В. CAR-T: от идеи до применения. Онкогематология 2024;19(3):185–98. DOI:<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198>

CAR-T: from bench to bedside

M.O. Popova, V.V. Markelov

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6—8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Marina Olegovna Popova marina.popova.spb@gmail.com

In current immunotherapy, a promising direction is therapy using chimeric antigen receptor T cells (CAR-T). Among malignant hematological diseases, even at advanced stages and resistant/recurrent forms, the use of CAR-T demonstrates high efficiency. The observed clinical success in patients with hematologic malignancies not only determines the ever-increasing list of indications for the use of CAR-T in this group of patients, but also motivates the study of this treatment method in solid oncology and autoimmune diseases. This review examines the history of the emergence and development of CAR-T, the path from the idea of creation to registration to clinical use.

Keywords: CAR-T, chimeric antigen receptor, adoptive therapy

For citation: Popova M.O., Markelov V.V. CAR-T: from bench to bedside. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):185–98. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198>

Введение

Терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) является прорывной технологией в лечении онкогематологических заболеваний. В настоящее время сотни лабораторных и клинических исследований направлены на создание, модификацию и оценку эффективности CAR-T. Однако глобально только 6 CAR-T получили одобрение регуляторных органов в сфере здравоохранения для клинического применения.

В статье представлены история появления и развития CAR-T, путь от идеи до зарегистрированных продуктов

CAR-T-терапии. Вопросы, касающиеся производственного процесса и механизма действия CAR-T, освещены в работе А.А. Павловой и соавт. [1].

Предпосылки появления адоптивной терапии

На протяжении истории человечества неоднократно сообщалось об уменьшении опухоли в результате перенесенной инфекции. Однако научная основа модуляции иммунного ответа для лечения онкологических заболеваний начала формироваться только в 60-х годах XIX века. Два немецких хирурга Вильгельм Буш и Фридрих Фелейзен независимо друг от друга

наблюдали регрессию опухоли у пациентов после перенесенного рожистого воспаления (инфекции, обусловленной β -гемолитическим стрептококком группы А). В 1867 г. В. Буш намеренно вызвал рожистое воспаление у онкологического больного, и новообразование уменьшилось. И только в 1882 г. Ф. Фелейзен установил этиологию рожистого воспаления. Затем он повторил эксперимент В. Буша у пациента с фибросаркомой, что также привело к уменьшению опухоли [2]. Продолжил исследования немецких ученых американский хирург Уильям Коли (W.B. Coley). С 1891 г. он стал вводить пациентам с неоперабельными формами рака инактивированные нагреванием бактерии, так называемые токсины Коли, и добился регрессии опухолей примерно у 1000 пациентов [3, 4]. Несмотря на успех, отсутствие объяснения принципа работы и риск инфекционных осложнений привели к сокращению использования метода Коли. Американский биолог Раймунд Перл (R. Pearl) в 1928 г. опубликовал работу о взаимосвязи между частотой заболеваемости раком и туберкулезом. На основании результатов вскрытий было показано, что активные туберкулезные поражения встречались в контрольной группе более чем в 2 раза чаще, чем в группе со злокачественными опухолями [5]. Данные этих клинических и экспериментальных исследований, став фундаментом иммунотерапии, опередили понимание механизмов действия, лежащих в их основе, с точки зрения иммунологии и молекулярной биологии. Лишь во второй половине XX века появились ответы на ранее нерешенные вопросы. Научные труды этого периода были посвящены главным образом изучению клеточного направления системы иммунитета.

Работы 50-х годов Питера Медовара (P.B. Medawar) и Николаса Митчисона (N.A. Mitchison) заложили основы трансплантационной иммунологии, авторы доказали, что главный фактор трансплантационного иммунитета — не антитела, а клеточные реакции, опосредованные лимфоцитами [6, 7]. С 1952 г. начинается история изучения главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) человека. Жан Доссе (J. Dausset) предположил, что у людей на поверхности лейкоцитов может существовать антигенная система наподобие той, которая ранее была описана Питером Горером (P.A. Gorer) и Джорджем Снеллом (G.D. Snell) на эритроцитах. Открытие первого человеческого антигена системы МНС, HLA-A2, было произведено только в 1958 г. по результатам тестов лейкоагглютинации [8–10]. Заслуга в описании структуры антител в 1959 г. принадлежит Геральду Эдельману (G.M. Edelman) и Родни Портеру (R.R. Porter) [11, 12]. В начале 60-х благодаря трудам Жака Миллера (J.F. Miller) и Макса Купера (M.D. Cooper) произошел прогресс в понимании роли тимуса, ранее считавшегося рудиментом, в гетерогенности развития и функций лимфоцитов [13, 14].

В 50–60-х годах прошлого века были проведены первые попытки выполнения трансплантации кост-

ного мозга, и большинство открытий были совершены и концепций предложено как раз в результате этих первых шагов. Пионерские работы Д. Томаса (E.D. Thomas) в области трансплантации костного мозга были отмечены Нобелевским комитетом [15–17].

Впервые концепцию адаптивной иммунотерапии предложил Д. Матте (G. Mathe). Он исследовал синдром «трансплантат против лейкоза» и предложил, как можно использовать иммунную систему человека, донора, для борьбы с раком и другими заболеваниями [18].

Эксперименты Питера Доэрти (P.C. Doherty) и Рольфа Цинкернагеля (R.M. Zinkernagel) в 70-х годах прошлого века установили, что для осуществления эффекторной функции Т-лимфоцитам требуется не только распознавание антигена, но и молекулы МНС [19]. Результаты последующих исследований показали, что Т-клетка распознает антиген в комплексе с МНС [20, 21]. Строение же самого Т-клеточного рецептора (TCR) было открыто Эллисом Рейнхерцем (E.L. Reinherz) в 1983 г. [22]. В 1976 г. открыт первый цитокин интерлейкин 2 (IL-2), названный тогда «фактор роста Т-клеток (TCGF)» [23, 24]. Накопившиеся с 50-х по 80-е года знания в области фундаментальной иммунологии позволили транслировать их в клиническое применение, в частности в разработку адаптивной Т-клеточной терапии.

Первый опыт адаптивной Т-клеточной терапии

Бурным развитием Т-клеточной терапии ознаменовались 1980-е годы. Ученые и врачи за короткий срок успели пройти путь от исследований *in vitro* и на животных до первых клинических исследований у пациентов со злокачественными опухолями. Параллельно разрабатывались несколько технологий: лимфокин-активированные киллеры (LAK), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL), инфузия донорских лимфоцитов (DLI), опухоль-специфичные генномодифицированные лимфоциты, CAR-T.

Пионером и признанным лидером в изучении LAK и TIL является Стивен Розенберг (S.A. Rosenberg). В 1980 г. группа ученых под его руководством, выделив лимфоциты из солидных опухолей мышей, культивировала их в среде с TCGF. Проведенный анализ цитотоксичности показал, что культивированные в TCGF лимфоциты проявляют значительную цитотоксичность по отношению к сингенным опухолевым клеткам, но не к лимфоцитам [25]. Годом позже был осуществлен аналогичный опыт с лимфоцитами, полученными из крови у пациентов с различными видами рака, с подобными результатами [26]. Таким образом, авторы сделали заключение о существовании феномена клеточной цитотоксичности, индуцированной лимфокинами. Эффекторами же служили лимфоциты, клетки, экспрессирующие на поверхности CD3, CD5 и CD98 [27]. В дальнейшем в середине 80-х годов группа С. Розенберга продемонстрировала противоопухолевую

эффективность LAK, полученных из крови или селезенки, в серии работ на мышах. Кроме того, наибольшая активность LAK наблюдалась при комбинированном использовании с IL-2 [28–30]. Впрочем, иммуномодулирующее воздействие только IL-2 также было продемонстрировано [31].

Стоит отметить, что сама идея лечения опухолей путем введения лимфоцитов в организм реципиента зародилась в начале 60-х годов прошлого века. На животных и у пациентов исследовались инфузии аутологичных, сингенных, аллогенных, ксеногенных сенсibilизированных и нативных лимфоцитов. Идея успешно реализовалась в создание технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в том виде, в котором мы ее имеем сейчас. Однако у пациентов с солидными опухолями успех таких работ оказался ограниченным, хотя в отдельных случаях наблюдались ремиссии заболевания [32].

Одновременно с LAK С. Розенберг уделял внимание цитотоксическому потенциалу TIL. В исследовании *in vivo* требуемая для контроля опухоли доза TIL была в 50–100 раз меньше, чем LAK. Другим важным аспектом этой работы следует считать подтверждение существования синергизма химиотерапевтического и иммунного клеточного воздействия на опухоль [33]. О подобном комбинированном эффекте примированных антигеном лимфоцитов (т. е. лимфоцитов, ранее проваимодействовавших с целевым антигеном) и циклофосамида ранее сообщалось Д. Глинном (J.P. Glynn) и А. Фефером (A. Fefer) [34, 35].

Итогом работ исследовательской группы во главе с С. Розенбергом стала инициация нескольких клинических исследований LAK и TIL у пациентов с продвинутыми стадиями рака. Уже в 1985 г. опубликованы первые результаты терапии LAK с IL-2. У 11 (40 %) из 25 пациентов, имеющих рефрактерность к стандартной терапии, удалось добиться объективного ответа [36]. В 1988 г. выходит в свет статья о лечении TIL в комбинации с IL-2 пациентов с метастатической формой меланомы. Регрессию опухолевой массы наблюдали у 9 (60 %) из 15 пациентов, ранее не леченных IL-2, и у 2 (40 %) из 5 пациентов, у которых терапия IL-2 оказалась неэффективной. Ценным выводом исследования стало понимание необходимости проведения кондиционирования для создания лимфодеплетированной среды перед инфузией лимфоцитов [37]. В этом же году другой исследовательской группой применение TIL + IL-2 показало более скромные результаты: объективный ответ составил 17 % [38].

Важный вклад в развитие adoptивной Т-клеточной терапии внесли исследования в области ТГСК и применение дополнительной DLI после трансплантации. О том, что острую реакцию «трансплантат против хозяина» вызывают содержащиеся в трансплантате Т-клетки, было известно в результате работ группы Р. Сторба (R. Storb) в 60–70-х годах, равно как и получение подтверждения того, что они реализуют эффект

«трансплантат против опухоли» [39]. Пионерский успешный опыт применения DLI у пациентов с рецидивом хронического миелолейкоза после аллогенной ТГСК в 80-е годы коллективом врачей под руководством Ханса-Йохема Кольба (H.J. Kolb) открыл новое направление adoptивной Т-клеточной терапии, широко и успешно рутинно применяемое в настоящее время во всем мире [40].

Появление химерного антигенного рецептора

С разработки конструкции химерного антигенного рецептора adoptивная Т-клеточная терапия перешла на новый уровень. С разницей в 2 года двумя исследовательскими коллективами были предложены работы, посвященные сочетанию вариабельных доменов антител с константными областями TCR. Первыми концепцию CAR сформировали в 1987 г. Есикадзу Куросава (Y. Kurosawa) и его коллеги. Их химерный рецептор был построен из константной части α - или β -цепи TCR, соединенной с вариабельным фрагментом легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина (рис. 1). Клетки линии мышинного Т-клеточного лейкоза, трансдуцированные вирусным вектором, несущим данный конструктор, распознавали лиганд химерного рецептора — фосфорилхолин, что сопровождалось их активацией, зафиксированной по увеличению концентрации цитоплазматических ионов кальция [41]. В 1989 г. научный коллектив во главе с Зелигом Ашхаром (Z. Eshhar) описал аналогичный подход к перенаправлению Т-клеток. Лимфоциты мышинной гибридомы, экспрессирующие CAR, аффинный к тринитрофенилу, специфически лизировали клетки-мишени и продуцировали IL-2 [42].

Дальнейшим шагом на пути к разработке CAR-Т послужило молекулярное клонирование цепей CD3 в 1988 г., что позволило провести последующие опыты по слиянию ζ -цепи TCR или γ -цепи Fc ϵ RI (высокоаффинный рецептор к IgE) с внеклеточной частью рецептора CD4, CD8 или α -цепью рецептора IL-2 [43]. Сконструированные таким образом молекулы оказались «жизнеспособны» и смогли вызвать активацию трансдуцированных Т-клеток при взаимодействии с мишенью [44–47]. Следовательно, сформировались условия, которые позволяли отказаться от димерной конструкции химерного рецептора, поскольку стало возможным непосредственно соединить антигенраспознающий домен с активационным.

Дизайн CAR 1-го поколения был опубликован группой З. Ашхара в 1993 г. К тому моменту времени технология создания одноцепочечных вариабельных фрагментов антител уже была освоена [48, 49]. Это позволило использовать один вирусный вектор для получения функционального рецептора после трансдукции, а не два, как ранее.

В строение текущего CAR включался одноцепочечный фрагмент антитела, соединенный с ζ - или γ -цепью. CAR-Т, полученные из клеток Т-клеточной

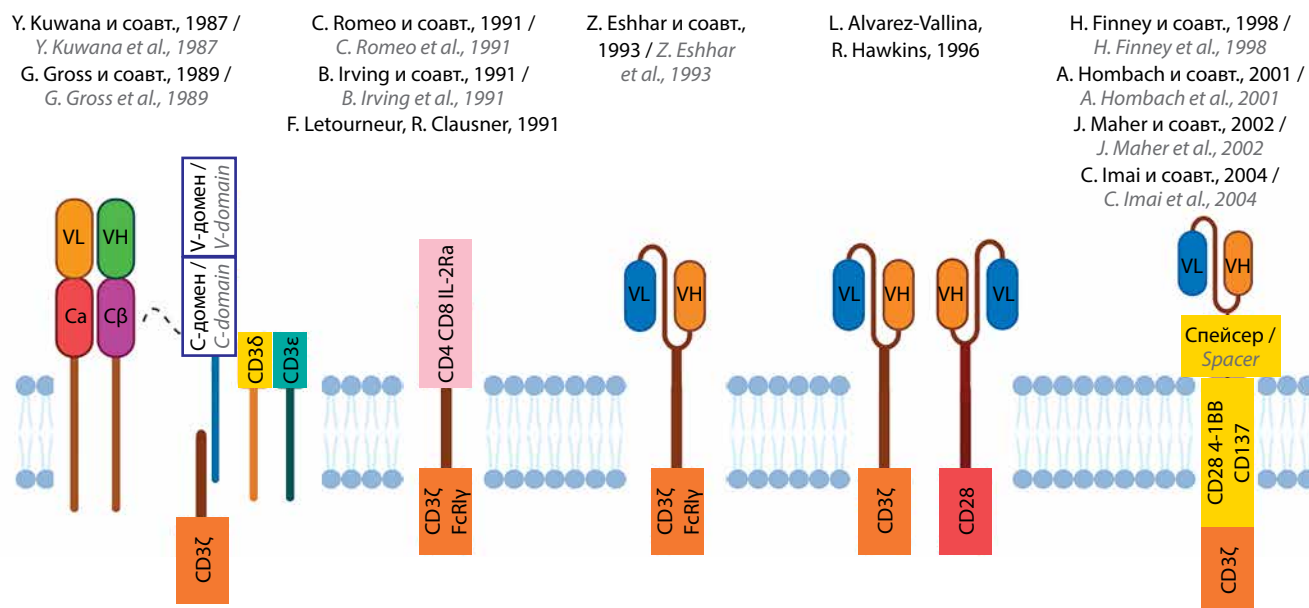


Рис. 1. Эволюция конструкции химерного антигенного рецептора
Fig. 1. Evolution of the chimeric antigen receptor design

гибридомы, секретируют IL-2 при встрече с антигеном и опосредовали лизис специфических клеток-мишеней МНС-независимым образом [50]. Далее эта же и другие исследовательские группы успешно перенаправили цитотоксические клетки гибридомы с помощью химерного рецептора на раковые клетки, экспрессирующие рецептор эпидермального фактора роста (HER2) *in vitro* [51–53]. Закономерным результатом проведенных опытов являлось изучение возможности генерации CAR-T из лимфоцитов мыши и человека, а не из клеток Т-клеточных линий и гибридом. Выполненные в этом направлении эксперименты продемонстрировали действенность подхода по перенаправлению лимфоцитов при использовании химерных антигенных рецепторов [54–56]. В 2001 г. Норрис Хейнс (N.M. Haynes) и соавт. впервые сравнили CAR, содержащие γ-цепь FcεRI или ζ-цепь TCR. В *in vivo* исследовании на мышах Т-клетки, экспрессирующие CARζ, обладали большей способностью контролировать рост опухоли и продуцировать цитокины [57]. В 2002 г. была подтверждена клинически значимая польза этапа лимфодеплеции перед началом Т-клеточной терапии. Выполнение немиелоаблативного кондиционирования на основе циклофосфида и флударабина привело к стойкой клональной репопуляции введенных опухоль-реактивных Т-клеток у пациентов с метастатической меланомой [58].

Опираясь на многообещающие данные лабораторных исследований, первые клинические исследования CAR-T 1-го поколения с γ-цепью в качестве сигнального домена были проведены Патриком Хву (P. Hwu) и Стивеном Розенбергом (S.A. Rosenberg) у пациентов с раком яичника и Корнелисом Ламерсом (C.H. Lamers) у пациентов с почечно-клеточным раком в 2006 г.

Результаты терапии не оправдали ожиданий. Ни у одного больного не получен объективный ответ. Более того, CAR-T характеризовались неспособностью к длительной персистенции и в большинстве случаев переставали детектироваться в течение месяца [59, 60]. Последующие работы по лечению В-клеточных неходжкинских лимфом и нейробластомы на основе CAR-T с ζ-цепью показали столь же ограниченные успехи [61, 62].

С другой стороны, зарекомендовал себя подход по адоптивной терапии Т-лимфоцитами, трансдуцированными ретровирусным вектором, кодирующим Т-клеточный рецептор, аффинный к опухолевому антигену. В 2006 г. группой С. Розенберга сообщалось о способности такого вида Т-клеточной терапии специфически обеспечивать распознавание опухоли аутологичными лимфоцитами периферической крови. А у 2 из 15 пациентов с метастатической меланомой наблюдался устойчивый регресс метастатических поражений [63].

На пути к CAR-T 2-го поколения и первый клинический результат

По всей видимости, состоятельность *in vitro* и *in vivo* экспериментов CAR-T 1-го поколения позволила обойтись на тот момент без дополнительных модификаций конструкции. Однако первый опыт CAR-T-терапии заставил ученых вновь вернуться к фундаментальным исследованиям в поисках объяснения причины неудачи и решения создавшейся проблемы. О явлении костимуляции Т-лимфоцитов при их активации комплексом МНС – антиген в 90-х годах прошлого века уже было известно немало [64].

Наличие синергизма сигнальных доменов в контексте CAR-T подтвердили в 1996 г. Луис Альварес-Валлина

(L. Alvarez-Vallina) и Роберт Хокинс (R.E. Hawkins). В эксперименте они показали, что максимальный уровень секреции IL-2 при взаимодействии с антигеном наблюдался у клеток, у которых один антигенраспознающий домен был шит с CD28, а другой — с CD3 ζ . Таким образом, одновременная передача сигналов через химерный антигенный рецептор, содержащий компонент CD3 — ζ -цепь или костимуляторную молекулу — CD28, протезировала взаимодействие Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками, приводя к полноценной активации и пролиферации лимфоцитов [65]. Далее в 1998 г. Хелен Финни (H.M. Finney) и соавт. представили химерный рецептор 2-го поколения, в котором непосредственно ζ -цепь была лигирована с CD28. Также ученые обнаружили влияние последовательности расположения сигнальных доменов относительно друг друга. В условиях, когда CD28 по отношению к цитоплазматической мембране находится более проксимально, нежели CD3 ζ , уровень секреции IL-2 в ответ на антигенную стимуляцию значимо выше [66].

Несколькими годами позже группа Андреаса Хомбаха (A. Hombach) в 2001 г. и группа Мишеля Саделаина (M. Sadelain) в 2002 г. экспериментально подтвердили, что CAR-T 2-го поколения с CD28 в качестве костимуляторного домена и с ζ -цепью CD3 в качестве сигнального не только сильнее пролиферировали и вырабатывали IL-2 при связывании с антигеном, но и эффективнее разрушали опухолевые клетки по сравнению с CAR-T с одиночной ζ -цепью [56, 67, 68].

В 2004 г. группами ученых под руководством Дарио Кампана (D. Campana) и Аластера Лоусона (A.D. Lawson) доказана функциональная компетентность сигнальных доменов 4-1BB (CD137) или TNFRSF4 (CD134) [69, 70]. Выполненный группой Карла Джуна (C.H. June) анализ анти-CD19 CAR-T, содержащих только ζ -цепь и ζ -цепь в сочетании с CD28 и/или 4-1BB, обнаружил, что 4-1BB- ζ характеризуется наибольшей антилейкемической активностью и длительностью персистенции *in vivo* [71].

Первые отчеты о применении CAR-T 2-го поколения анти-CD19-CD28 ζ начали публиковаться в 2010 г. Однако полученные результаты лечения рефрактерных форм В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний оказались весьма скромными. Ни у одного пациента не была зарегистрирована полная ремиссия. Кроме того, сообщалось об 1 летальном исходе пациента с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) через 44 ч после инфузии CAR-T ввиду развития тяжелого синдрома выброса цитокинов [72–74].

О первом успешном лечении пациента CAR-T стало известно в 2011 г. Группе Карла Джуна удалось достичь полного ответа у предлеченного пациента с ХЛЛ с помощью анти-CD19-4-1BB ζ CAR-T (рис. 2). У 2 следующих пациентов, включенных в I фазу исследований, также наблюдались полный и частичный ответы. Примечательно, что у этих 2 пациентов ремиссия заболевания продлилась более 10 лет, и популяция CAR-T-клеток по-прежнему обнаруживалась в крови спустя столь длительный срок [75, 76].

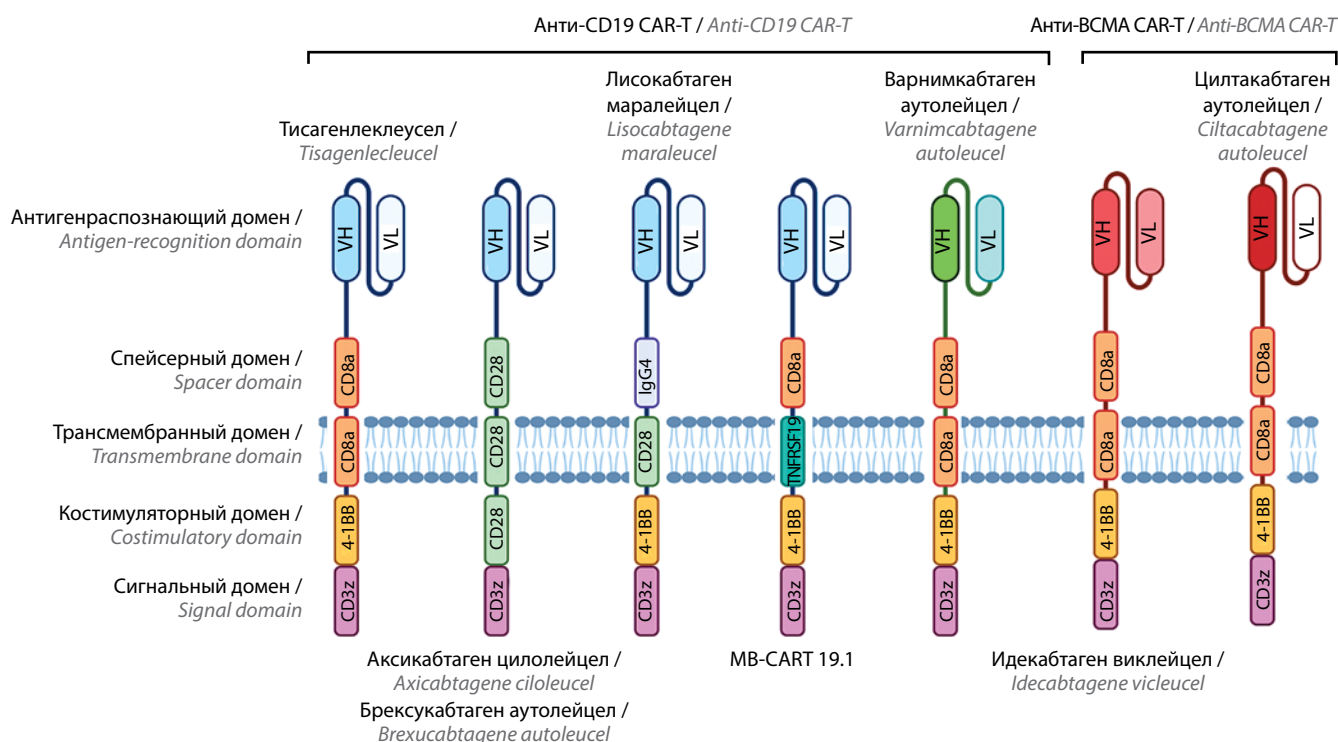


Рис. 2. Дизайн зарегистрированных коммерческих и академических Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T)
Fig. 2. Design of registered commercial and academic CAR-T

Среди детей первым пациентом, получившим анти-CD19 CAR-T, стала Эмили Уайтхед. В 2012 г. 7-летней девочке с рецидивирующим В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) провели инфузию анти-CD19-4-1BB ζ CAR-T в том же университете Пенсильвании под руководством К. Джуна. Начиная с 5-го дня после введения у нее развился тяжелый синдром выброса цитокинов, сопровождающийся острым респираторным дистресс-синдромом, потребовавшим перевода на искусственную вентиляцию легких. Ввиду неэффективности глюкокортикостероидов в качестве терапии спасения были назначены ингибитор фактора некроза опухоли α (TNF- α) — этанерцепт и блокатор рецептора IL-6 — тоцилизумаб. Проведенная антицитокиновая терапия возымела быстрый клинический эффект: синдром выброса цитокинов и респираторный дистресс-синдром разрешились. Кроме того, применение антицитокиновой терапии для купирования синдрома выброса цитокинов после лечения CAR-T также было новаторским подходом в этой области. Спустя 11 лет с момента лечения у Эмили сохраняется полная ремиссия заболевания [77, 78].

Зарегистрированные продукты CAR-T

С 2012 г. в университете Пенсильвании начинается исследование tisagenlecleucel (тисагенлеклеусел; анти-CD19-4-1BB ζ) фазы I/IIa, которое включило 30 детей и молодых взрослых до 25 лет с рефрактерным и/или рецидивирующим В-ОЛЛ (Pedi CART19). Результаты исследования были поразительными: 90 % пациентов достигли полного ответа [79]. Обновленные данные на большей когорте, состоящей из 59 пациентов, показали сопоставимый уровень полной ремиссии, а 1-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 79 и 55 % соответственно [79]. В последующем многоцентровом исследовании II фазы ELIANA подтверждены эффективность и относительная безопасность tisagenlecleucel [80]. На основании результатов этих исследований в августе 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило tisagenlecleucel (CTL-019; Kymriah® (Кимрайя)) для пациентов в возрасте до 25 лет с В-ОЛЛ с рефрактерностью или вторым или более поздним рецидивом [81]. В России по аналогичному показанию tisagenlecleucel зарегистрирован Минздравом в апреле 2023 г. [82].

Уже в октябре 2017 г. для терапии В-клеточных лимфом одобрение от FDA получает axicabtagene ciloleucel (аксикабтаген цилолейцел; KTE-C19; Yescarta®). KTE-C19 был создан в Национальном институте рака США. Костимулирующим доменом в axicabtagene ciloleucel служит CD28, а сигнальным — ζ -цепь CD3. Джеймс Кочендерфер (J.N. Kochenderfer) и соавт. показали перспективность использования анти-CD19-CD28 ζ в отношении как агрессивных вариантов В-клеточных неходжкинских лимфом, так и индолентных [83]. В международном многоцентро-

вом исследовании ZUMA-1 немногим более 100 высокопредлеченных пациентов с диагнозами диффузной В-крупноклеточной лимфомы, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы и трансформированной фолликулярной лимфомы получили инфузию axicabtagene ciloleucel. Общий ответ составил 82 %, полный — 54 %. Показатели 1-летней общей и беспрогрессивной выживаемости также были революционными для данной группы больных: 59 и 44 % соответственно [84]. Таким образом, в случае рефрактерности или рецидива лимфомы после как минимум 2 линий терапии у пациентов появилась возможность использовать axicabtagene ciloleucel [85].

В мае 2018 г. по тем же показаниям зарегистрирован tisagenlecleucel. В исследовании JULIET объективный ответ был зарегистрирован у 48 (52 %) из 93 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, полный — у 37 (40 %). Через 1 год наблюдения ни медиана длительности ответа, ни медиана общей выживаемости не были определены [86].

Lisocabtagene maraleucel (лисокабтаген маралейцел; JCAR017; Breyanzi®) стал 3-м анти-CD19 CAR-T, одобренным FDA в феврале 2021 г. для лечения вариантов В-крупноклеточной лимфомы в 3-й и последующих линиях. В основе структуры lisocabtagene maraleucel лежит 4-1BB ζ . Различия между tisagenlecleucel заключаются в использовании другого спейсерного и трансмембранного доменов. Кроме того, CD4⁺- и CD8⁺-субпопуляции Т-лимфоцитов проходят по отдельности процессы активации, трансдукции, пролиферации и введения в пациента. В исследовании TRANSCEND NHL 001 оценивалась эффективность lisocabtagene maraleucel у 256 пациентов. Общий и полный ответы наблюдались у 73 и 53 % больных, а годовичная общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были на уровне 58 и 44 % соответственно [87, 88].

Далее все 3 анти-CD19 CAR-T сравнивались в рандомизированных исследованиях со стандартом 2-й линии терапии В-крупноклеточных лимфом: высокодозной химиотерапией с последующей аутологичной ТКМ. Однако только axicabtagene ciloleucel (исследование ZUMA-7) и lisocabtagene maraleucel (исследование TRANSFORM), но не tisagenlecleucel (исследование BELINDA) продемонстрировали значимое преимущество в показателях бессобытийной выживаемости в сравнении с группой стандартного лечения, что послужило основанием выдачи в 2022 г. FDA разрешения для применения этих CAR-T во 2-й линии терапии [88–91].

Единственным одобренным препаратом для мантийноклеточной лимфомы является brexucabtagene autoleucel (брексукабтаген аутолейцел; KTE-X19; Tecartus®). KTE-X19 по структуре полностью соответствует KTE-C19. Различия обнаруживаются лишь на производственном этапе, так как активации подвергаются селектированные CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты, а не мононуклеарные клетки периферической

крови. В исследовании ZUMA-2 объективный ответ зафиксирован у 93 % больных, а полный — у 67 %. Через 12 мес после начала лечения общая выживаемость и ВБП составили 83 и 61 % соответственно. Результаты этого клинического испытания позволили регулятору в июле 2020 г. зарегистрировать brexucabtagene autoleucel для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой после 2 и более линий терапии, одна из которых включала ингибитор тирозинкиназы Брутона [92, 93].

В отношении фолликулярной лимфомы для 3-й и последующих линий терапии в марте 2021 г. появилась регистрация у axicabtagene ciloleucel (исследование ZUMA-5), а в мае 2022 г. — у tisagenlecleucel (исследование ELARA). Частота полных ответов находилась в диапазоне 60–79 %, а общих — 86–94 %. Через 1 год наблюдения медианы общей и беспрогрессивной выживаемости не были достигнуты [94, 95].

Более длительным был путь до регистрации CAR-T для терапии рефрактерного и рецидивирующего В-лимфобластного лейкоза у взрослых пациентов. Хотя клинические испытания начались еще в 2011 г., исторически сложилось, что нишу CAR-T для взрослых лейкозов занял именно вариант анти-CD19-CD28ζ. Впрочем, эффективность этого CAR-T оценивалась не только у взрослых, но и у детей. В исследовании ZUMA-3 brexucabtagene autoleucel продемонстрировал высокую частоту ответа у пациентов старше 25 лет с В-клеточным лейкозом — 71 %. Медиана общей выживаемости для общей когорты пациентов составила 18,2 мес, а медиана ВБП — 11,4 мес. Полученные данные привели к одобрению FDA в октябре 2021 г. brexucabtagene autoleucel для взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-ОЛЛ [74, 96–98].

Иронично сложилась ситуация с ХЛЛ. Несмотря на первоначальные успехи новой технологии, до 2024 г. не было ни одного зарегистрированного продукта CAR-T для лечения ХЛЛ. Причиной тому служит низкая эффективность анти-CD19 CAR-T при ХЛЛ в сравнении с другими В-клеточными злокачественными новообразованиями. В ряде работ, включавших описание серии клинических случаев или небольшие когорты пациентов, частота полного ответа превышала 50 % [83, 99, 100]. Результаты крупных исследований были существенно менее оптимистичными. Так, в исследовании TRANSCEND CLL 004 только 20 % ($n = 13$) пациентов, получивших lisocabtagene maraleucel, достигли полной ремиссии, а объективный ответ наблюдался у 45 % ($n = 27$). Медиана длительности ответа составила 35,3 мес. Тем не менее на основании данных TRANSCEND CLL 004 в марте 2024 г. к моменту публикации этой работы получает одобрение FDA lisocabtagene maraleucel к применению у пациентов с рефрактерным и/или рецидивирующим ХЛЛ, которые получили как минимум 2 линии терапии, включавшие ингибитор брутоновской тирозинкиназы и ингибитор BCL-2 [101, 102].

Второй мишенью в разработке и регистрации продуктов CAR-T являлся BCMA (B-cell maturation antigen) — мембранный рецептор, распознающий фактор активации В-клеток, который практически исключительно в высокой степени экспрессируется на плазмобластах и плазмочитах [103]. Первый CAR-T против множественной миеломы был разработан группой Роберта Карпентера (R.O. Carpenter) и Джеймса Кочендерфера (J.N. Kochenderfer) в 2013 г. Антигенраспознающая область данного CAR-T была аффинна к BCMA [104]. Первым же зарегистрированным CAR-T стал idecabtagene vicleucel (идекабтаген виклейцел; bb2121; Abecma®). В марте 2021 г. FDA одобрило idecabtagene vicleucel для взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой после 4 и более линий терапии, включающих иммуномодулирующий агент, ингибитор протеасом и анти-CD38-антитело. В исследовании KarMMa у 85 и 45 % включенных больных после инфузии idecabtagene vicleucel получен объективный и полный ответ соответственно. Медиана ВБП составила практически 12 мес [105].

Затем в октябре 2022 г. одобрение FDA к применению по тем же показаниям получает ciltacabtagene autoleucel (JNJ-68284528; Carvykti®). Ciltacabtagene autoleucel, как и idecabtagene vicleucel, в качестве костимулирующего и сигнального доменов имеет 4-1BB и ζ-цепь CD3, но его антигенраспознающая часть состоит из 2 переменных фрагментов тяжелых цепей иммуноглобулинов, аффинных к 2 различным эпитопам BCMA. В испытании CARTITUDE-1 общий ответ и полная ремиссия были зарегистрированы в 98 и 82,5 % случаев. Через 27 мес наблюдения медиана ни общей, ни беспрогрессивной выживаемости не была достигнута [106]. Уже в марте 2024 г. FDA расширяет показания для ciltacabtagene autoleucel, регистрируя данный CAR-T для пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой во 2-й линии терапии. По данным рандомизированного исследования III фазы CARTITUDE-4, в котором ciltacabtagene autoleucel сравнивался со стандартной терапией (помалидомидом в комбинации с дексаметазоном и бортезомибом или даратумумабом у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду), анти-BCMA CAR-T-терапия продемонстрировала преимущества в увеличении ВБП и частоте достижения общих и полных ответов. В группе ciltacabtagene autoleucel медиана ВБП не была достигнута в сравнении с 11,8 мес в группе стандартной терапии, через 12 мес ВБП составила 75,9 и 48,6 % соответственно. Общий и полный ответы наблюдались у 84,6 и 73,1 % пациентов после CAR-T по сравнению с 67,3 и 21,8 % в группе стандартного лечения [107, 108].

Таким образом, множественная миелома после В-клеточных лимфом/лейкозов стала вторым заболеванием, подтвердившим противоопухолевую ликвидность CAR-T с потенциалом к излечению. Хронология ключевых событий в развитии CAR-T-терапии отражена

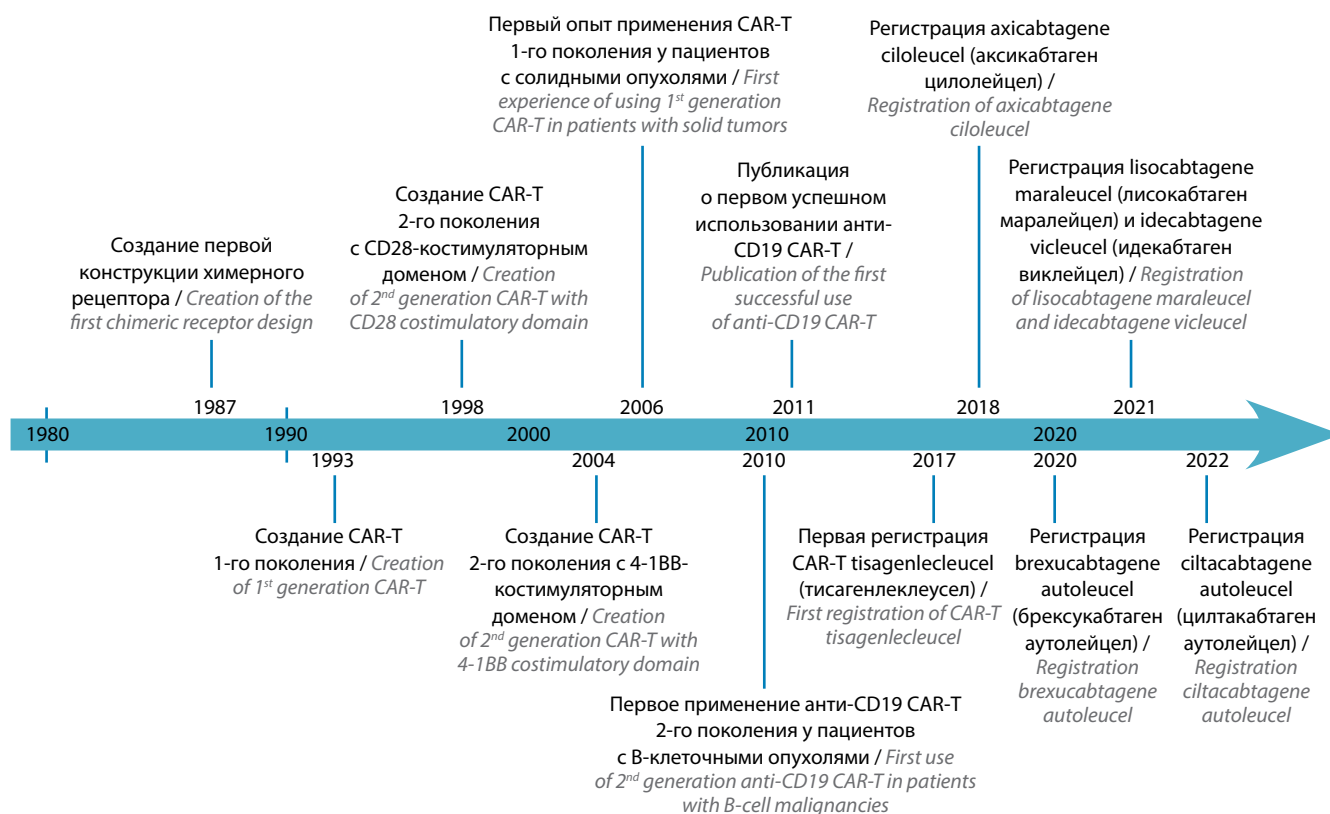


Рис. 3. Хронология ключевых событий в развитии терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)

Fig. 3. Timeline of key events in the development of CAR-T therapy

на рис. 3. Актуальные показания по применению зарегистрированных CAR-T приведены в табл. 1.

Дальнейшее развитие и перспективы технологии CAR-T

Результаты использования продуктов CAR-T явились толчком к разработке новых продуктов с другими мишенями. Так, в доклинических и клинических исследованиях тестируются новые мишени: CD30 — для терапии лимфомы Ходжкина, CD2, CD5, CD7, CD30 — для Т-клеточных лейкозов/лимфом, GPRC5D — для множественной миеломы [109–113].

Солидные новообразования всегда рассматривались как область с очень большим потенциалом технологии CAR-T, однако особенности патогенеза солидных злокачественных новообразований в значительной степени отличаются от гематологических опухолей, что не позволяет достичь подобного эффекта [114].

Исследования продолжаются, и оптимистичные результаты уже получены в рамках клинических исследований, очевидно, что в ближайшем будущем мы увидим успехи технологии в лечении солидных новообразований [115].

Технология CAR-T уже вышла за пределы онкологии, воодушевляющие результаты были получены при терапии анти-CD19 CAR-T в лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний [116].

Другое динамически развивающееся направление в области CAR-T ориентировано на модификацию производственного процесса, исследование альтернативных вирусным векторам способов доставки химерного гена («невирусные» CAR-T), совершенствование конструкции химерного антигенного рецептора, что позволяет сделать эту технологию более безопасной и эффективной [117].

Мы с оптимизмом смотрим в будущее технологии CAR-T в медицине в целом, особенно с учетом того, как значительно совершенствуется технология и быстро транслируются разработки в клиническую практику.

Также необходимо отметить закрепившийся тренд — академические CAR-T. В первую очередь речь идет о ситуации, когда производство CAR-T осуществляется не на фармацевтических заводах, а в условиях академического центра. В данном случае реализуется стратегия point of care (локальное производство, отвечающее требованиям качества GMP, GCP), когда CAR-T должны быть введены в том же медицинском учреждении, где и произведены. Чаще всего речь идет в том числе о конструкциях CAR, созданных академическими группами. Путь получения регистрационного одобрения для таких CAR-T окутан массой юридических деталей, но стандарты качества и безопасности сопоставимы с требованиями, предъявляемыми к промышленному производству. Регулирование таких

Таблица 1. Показания к использованию Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T)

Table 1. Indications for the use of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T)

CAR-T	Показания Indications
Тисагенлеклеусел Tisagenlecleucel	Рефрактерный В-ОЛЛ или ≥2 рецидивов В-ОЛЛ у детей и взрослых до 25 лет (включительно) Refractory B-ALL or ≥2 relapses of B-ALL in children and adults up to 25 years of age (inclusive)
	Р/р ДВКЛ, ВЛВСЗ, t-ФЛ после ≥2 линий системной терапии R/R DLBCL, HGBCL, t-FL after ≥2 lines of systemic therapy
	Р/р ФЛ после ≥2 линий системной терапии R/R FL after ≥2 lines of systemic therapy
Аксикабтаген цилолейсел Axicabtagene ciloleucel	Р/р ДВКЛ, ПМВКЛ, ВЛВСЗ, t-ФЛ после ≥1 линии системной терапии R/R DLBCL, PMBCL, HGBCL, t-FL after ≥1 lines of systemic therapy
	Р/р ФЛ после ≥2 линий системной терапии R/R FL after ≥2 lines of systemic therapy
Брексукабтаген аутолейсел Brexucabtagene autoleucel	Р/р мантийноклеточная лимфома после ≥2 линий системной терапии, включавших использование иБТК R/R mantle cell lymphoma after ≥2 lines of systemic therapy including the use of iBTK
	Р/р В-ОЛЛ взрослых R/R adults B-ALL
Лисокабтаген маралейсел Lisocabtagene maraleucel	Р/р ДВКЛ, ПМВКЛ, ВЛВСЗ, t-ФЛ после ≥1 линии системной терапии R/R DLBCL, PMBCL, HGBCL, t-FL after ≥1 lines of systemic therapy
	Р/р хронический лимфолейкоз после ≥2 линий системной терапии, включавших использование иБТК и ингибитор BCL-2 R/R chronic lymphocytic leukemia after ≥2 lines of systemic therapy, including the use of iBTK and a BCL-2 inhibitor
Идекабтаген виклейсел Idecabtagene vicleucel	Р/р ММ после ≥4 линий системной терапии, включавших иммуномодулирующий агент, ингибитор протеасом, анти-CD38-антитело R/R MM after ≥4 lines of systemic therapy, including an immunomodulatory agent, proteasome inhibitor, anti-CD38 antibody
Цилтакабтаген аутолейсел Ciltacabtagene autoleucel	ММ, рефрактерная к леналидомиду после ≥1 линии системной терапии MM refractory to lenalidomide after ≥1 line of systemic therapy

Примечание. В-ОЛЛ – В-клеточный острый лимфобластный лейкоз; р/р – рефрактерный/рецидивирующий; ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ВЛВСЗ – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности; ФЛ – фолликулярная лимфома; t-ФЛ – трансформированная фолликулярная лимфома; ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома; иБТК – ингибитор тирозинкиназы Брутона; ММ – множественная миелома.
Note. B-ALL – B-cell acute lymphoblastic leukemia; R/R – refractory/recurrent; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; HGBCL – high-grade B-cell lymphoma; FL – follicular lymphoma; t-FL – transformed follicular lymphoma; PMBCL – primary mediastinal large B-cell lymphoma; iBTK – Bruton's tyrosine kinase inhibitor; MM – multiple myeloma.

разработок в Европе осуществляется в соответствии с регламентом № 1394/2007 Европейского парламента и Совета от 13 ноября 2007 г. о лекарственных средствах передовой терапии [118].

Первым в мире академическим CAR-T, одобренным испанским регуляторным органом в 2021 г. в рамках госпитального исключения, стал varnimcabtagene autoleucel (ARI-0001, Клиническая больница Барселонны) для лечения рефрактерного/рецидивирующего В-ОЛЛ у пациентов в возрасте старше 25 лет. Varnimcabtagene autoleucel по своей структуре аналогичен tisagenlecleucel, но в качестве антигенраспозна-

ющего домена использована гибридома АЗВ1, а не FMC-63 [119].

В России первый клинический опыт по академическому производству и использованию CAR-T стал накапливаться в рамках инициативного международного исследования при поддержке немецкой компании Miltenyi Biotech. В НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева исследовательская группа во главе с Михаилом Александровичем Масчаном в партнерстве с зарубежными коллегами внедрила использование закрытых автоматизированных производственных

систем для создания анти-CD19 CAR-T (MB-CART 19.1). Это позволило в 2018 г. в России начать лечить детей с рефрактерном/рецидивирующим В-ОЛЛ с помощью CAR-T [120]. Компания Miltenyi Biotech поддерживает инициативные клинические исследования и локальное академическое производство по всему миру [120–122].

Однако не только Miltenyi Biotech разрабатывает технические решения и поддерживает академическую модель point of care. Так, компания Galapagos в сотрудничестве с CellPoint and AboundBio предлагает свою функционально закрытую автоматизированную производственную платформу для децентрализованной модели производства клеточной терапии [123, 124].

В нашей стране в 2023 г. появился регуляторный механизм академического производства и применения технологии CAR-T, который вступает в силу в 2024 г. [125], а также был зарегистрирован первый продукт tisagenlecleucel (CTL-019; Кимрайя) [126].

Технология CAR-T представляется весьма гибкой и успешно реализуемой, имеет большие перспективы в лечении как гематологических новообразований, со-

лидных опухолей, так и других тяжелых соматических заболеваний. И мы, гематологи, с нетерпением ждем реализации этой технологии и рады быть участниками этого движения.

Заключение

В настоящее время технология CAR-T может считаться вершиной терапии Т-клетками, представляя собой симбиоз генной терапии и клеточных технологий. Несмотря на трудности и испытания, с которыми столкнулись ученые и врачи при разработке CAR-T, их работа транслировалась в колоссальные по своей эффективности результаты лечения у прогностически неблагоприятной группы пациентов с различными заболеваниями. Хотя по-прежнему остается много проблем и ограничений, активно разрабатываются подходы к их преодолению, включающие модификации производственного процесса, структуры химерного рецептора, числа антигенраспознающих доменов, регуляцию активности CAR-T и не только. Поэтому в ближайшем будущем стоит ожидать расширения показаний для использования CAR-T и улучшения результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология 2017;12(1):17–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
Pavlova A.A., Maschan M.A., Ponomarev V.B. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T lymphocytes modified to express chimeric antigen receptors. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(1):17–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
2. Razi S., Rezaei N. Introduction on cancer immunotherapy. In: Handbook of cancer and immunology. Ed. N. Rezaei. Springer, Cham, 2023. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-030-80962-1_180-1
3. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. Clin Orthop Relat Res 1991;(262):3–11.
4. Coley W.B. The Treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*). Proc R Soc Med 1910;3 (Surg Sect):1–48.
5. Pearl R. On the pathological relations between cancer and tuberculosis. Proc Soc Exp Biol Med 1928;26:73–5. DOI: 10.3181/00379727-26-4143
6. Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B. 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;143(910):58–80. DOI: 10.1098/rspb.1954.00
7. Mitchison N.A. Passive transfer of transplantation immunity. Nature 1953;171(4345):267–8. DOI: 10.1038/171267b0
8. Gorer P.A. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. J Pathol Bacteriol 1937;44:691–7.
9. Snell G.D. Some recollections of Peter Gorer and his work on this fiftieth anniversary of his discovery of H-2. Immunogenetics 1986;24(6):339–40. DOI: 10.1007/BF00377948
10. Dausset J. Iso-leuco-anticorps [Iso-leuko-antibodies]. Acta Haematol 1958;20(1–4):156–66. DOI: 10.1159/000205478
11. Edelman G.M. Dissociation of γ -globulin. J Am Chem Soc 1959;81:3155–6.
12. Porter R.R. The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. Biochem J 1959;73(1):119–26. DOI: 10.1042/bj0730119
13. Miller J.F. Immunological function of the thymus. Lancet 1961;2(7205):748–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(61)90693-6
14. Cooper M.D., Peterson R.D., Good R.A. Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. Nature 1965;205:143–6. DOI: 10.1038/205143a0
15. Thomas E.D., Lochte H.J., Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957;257(11):491–6. DOI: 10.1056/NEJM195709122571102
16. Appelbaum F.R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med 2007;357(15):1472–5. DOI: 10.1056/NEJMp078166
17. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/summary/>
18. Mathe G., Amiel J.L., Schwarzenberg L. et al. Haematopoietic chimera in man after allogeneic (homologous) bone-marrow transplantation (control of the secondary syndrome. specific tolerance due to the chimerism). Br Med J 1963;2(5373):1633–5. DOI: 10.1136/bmj.2.5373.1633
19. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. Nature 1974;248(5450):701–2. DOI: 10.1038/248701a0

20. Shimonkevitz R., Kappler J., Marrack P., Grey H. Antigen recognition by H-2-restricted T cells. I. Cell-free antigen processing. *J Exp Med* 1983;158(2):303–16. DOI: 10.1084/jem.158.2.303
21. Townsend A.R., Gotch F.M., Davey J. Cytotoxic T cells recognize fragments of the influenza nucleoprotein. *Cell* 1985;42(2):457–67. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90103-5
22. Reinherz E.L., Meuer S.C., Schlossman S.F. The human T cell receptor: analysis with cytotoxic T cell clones. *Immunol Rev* 1983;74:83–112. DOI: 10.1111/j.1600-065x.1983.tb01085.x
23. Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R. Selective *in vitro* growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* 1976;193(4257):1007–8. DOI: 10.1126/science.181845
24. Gillis S., Smith K.A. Long term culture of tumour-specific cytotoxic T cells. *Nature* 1977;268(5616):154–6. DOI: 10.1038/268154a0
25. Yron I., Wood T.A.J., Spiess P.J., Rosenberg S.A. *In vitro* growth of murine T cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors. *J Immunol* 1980;125(1):238–45.
26. Lotze M.T., Grimm E.A., Mazumder A. et al. Lysis of fresh and cultured autologous tumor by human lymphocytes cultured in T-cell growth factor. *Cancer Res* 1981;41(11 Pt 1):4420–5.
27. Grimm E.A., Mazumder A., Zhang H.Z., Rosenberg S.A. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1982;155(6):1823–41. DOI: 10.1084/jem.155.6.1823
28. Mulé J.J., Shu S., Schwarz S.L., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science* 1984;225(4669):1487–9. DOI: 10.1126/science.6332379
29. Mulé J.J., Shu S., Rosenberg S.A. The anti-tumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin 2 *in vivo*. *J Immunol* 1985;135(1):646–52.
30. Lafreniere R., Rosenberg S.A. Successful immunotherapy of murine experimental hepatic metastases with lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin 2. *Cancer Res* 1985;45(8):3735–41.
31. Rosenberg S.A., Mulé J.J., Spiess P.J. et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med* 1985;161(5):1169–88. DOI: 10.1084/jem.161.5.1169
32. Rosenberg S.A., Terry W.D. Passive immunotherapy of cancer in animals and man. *Adv Cancer Res* 1977;25:323–88. DOI: 10.1016/s0065-230x(08)60637-5
33. Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986;233(4770):1318–21. DOI: 10.1126/science.3489291
34. Fefer A. Immunotherapy and chemotherapy of Moloney sarcoma virus-induced tumors in mice. *Cancer Res* 1969;29(12):2177–83.
35. Glynn J.P., Halpern B.L., Fefer A. An immunochemotherapeutic system for the treatment of a transplanted Moloney virus-induced lymphoma in mice. *Cancer Res* 1969;29(3):515–20.
36. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313(23):1485–92. DOI: 10.1056/NEJM198512053132327
37. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319(25):1676–80. DOI: 10.1056/NEJM198812223192527
38. Topalian S.L., Solomon D., Avis F.P. et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study. *J Clin Oncol* 1988;6(5):839–53. DOI: 10.1200/JCO.1988.6.5.839
39. Weiden P.L., Flournoy N., Thomas E.D. et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300(19):1068–73. DOI: 10.1056/NEJM197905103001902
40. Kolb H.J., Mittermüller J., Clemm C. et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76(12):2462–5.
41. Kuwana Y., Asakura Y., Utsunomiya N. et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;149(3):960–8. DOI: 10.1016/0006-291x(87)90502-x
42. 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 USA* 1989;86(24):10024–8. DOI: 10.1073/pnas.86.24.10024
43. Weissman A.M., Baniyash M., Hou D. et al. Molecular cloning of the zeta chain of the T cell antigen receptor. *Science* 1988;239(4843):1018–21. DOI: 10.1126/science.3278377
44. Romeo C., Seed B. Cellular immunity to HIV activated by CD4 fused to T cell or Fc receptor polypeptides. *Cell* 1991;64(5):1037–46. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90327-u
45. Irving B.A., Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways. *Cell* 1991;64(5):891–901. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90314-o
46. Letourneur F., Klausner R.D. T-cell and basophil activation through the cytoplasmic tail of T-cell-receptor zeta family proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(20):8905–9. DOI: 10.1073/pnas.88.20.8905
47. Romeo C., Amiot M., Seed B. Sequence requirements for induction of cytotoxicity by the T cell antigen/Fc receptor zeta chain. *Cell* 1992;68(5):889–97. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90032-8
48. Huston J.S., Levinson D., Mudgett-Hunter M. et al. Protein engineering of antibody binding sites: recovery of specific activity in an anti-digoxin single-chain Fv analogue produced in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(16):5879–83. DOI: 10.1073/pnas.85.16.5879
49. Bird R.E., Hardman K.D., Jacobson J.W. et al. Single-chain antigen-binding proteins [published correction appears in *Science* 1989 Apr 28;244(4903):409]. *Science* 1988;242(4877):423–6. DOI: 10.1126/science.3140379
50. Eshhar Z., Waks T., Gross G., Schindler D.G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(2):720–4. DOI: 10.1073/pnas.90.2.720
51. Stancovski I., Schindler D.G., Waks T. et al. Targeting of T lymphocytes to Neu/HER2-expressing cells using chimeric single chain Fv receptors. *J Immunol* 1993;151(11):6577–82.
52. Brocker T., Peter A., Traunecker A., Karjalainen K. New simplified molecular design for functional T cell receptor. *Eur J Immunol* 1993;23(7):1435–9. DOI: 10.1002/eji.1830230705
53. Moritz D., Wels W., Mattern J., Groner B. Cytotoxic T lymphocytes with a grafted recognition specificity for ERBB2-expressing tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(10):4318–22. DOI: 10.1073/pnas.91.10.4318
54. Hwu P., Yang J.C., Cowherd R. et al. *In vivo* antitumor activity of T cells redirected with chimeric antibody/T-cell receptor genes. *Cancer Res* 1995;55(15):3369–73.
55. Wéijts M.E., Willemsen R.A., Valerio D. et al. Single chain Ig/ gamma gene-redredirected human T lymphocytes produce cytokines, specifically lyse tumor cells, and recycle lytic capacity. *J Immunol* 1996;157(2):836–43.
56. Gong M.C., Latouche J.B., Krause A. et al. Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia* 1999;1(2):123–7. DOI: 10.1038/sj.neo.7900018
57. Haynes N.M., Snook M.B., Trapani J.A. et al. Redirecting mouse CTL against colon carcinoma: superior signaling efficacy of single-chain variable domain chimeras containing TCR-zeta vs Fc epsilon RI-gamma. *J Immunol* 2001;166(1):182–7. DOI: 10.4049/jimmunol.166.1.182
58. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F. et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation

- with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298(5594):850–4. DOI: 10.1126/science.1076514
59. Kershaw M.H., Westwood J.A., Parker L.L. et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):6106–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183
 60. Lamers C.H., Sleijfer S., Vulto A.G. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience. *J Clin Oncol* 2006;24(13):e20–2. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.9964
 61. Park J.R., Digiusto D.L., Slovak M. et al. Adoptive transfer of chimeric antigen receptor re-directed cytolytic T lymphocyte clones in patients with neuroblastoma. *Mol Ther* 2007;15(4):825–33. DOI: 10.1038/sj.mt.6300104
 62. Till B.G., Jensen M.C., Wang J. et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood* 2008;112(6):2261–71. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128843
 63. Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R. et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314(5796):126–9. DOI: 10.1126/science.1129003
 64. Lenschow D.J., Walunas T.L., Bluestone J.A. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14:233–58. DOI: 10.1146/annurev.immunol.14.1.233
 65. Alvarez-Vallina L., Hawkins R.E. Antigen-specific targeting of CD28-mediated T cell co-stimulation using chimeric single-chain antibody variable fragment-CD28 receptors. *Eur J Immunol* 1996;26(10):2304–9. DOI: 10.1002/eji.1830261006
 66. Finney H.M., Lawson A.D., Bebbington C.R., Weir A.N. Chimeric receptors providing both primary and costimulatory signaling in T cells from a single gene product. *J Immunol* 1998;161(6):2791–7.
 67. Hombach A., Wiczarkowicz A., Marquardt T. et al. Tumor-specific T cell activation by recombinant immunoreceptors: CD3 zeta signaling and CD28 costimulation are simultaneously required for efficient IL-2 secretion and can be integrated into one combined CD28/CD3 zeta signaling receptor molecule [published correction appears in *J Immunol* 2004;173(1):695]. *J Immunol* 2001;167(11):6123–31. DOI: 10.4049/jimmunol.167.11.6123
 68. Maher J., Brentjens R.J., Gunset G. et al. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor. *Nat Biotechnol* 2002;20(1):70–5. DOI: 10.1038/nbt0102-70
 69. Finney H.M., Akbar A.N., Lawson A.D. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. *J Immunol* 2004;172(1):104–13. DOI: 10.4049/jimmunol.172.1.104
 70. 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
 71. Milone M.C., Fish J.D., Carpenito C. et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy *in vivo* [published correction appears in *Mol Ther* 2015;23(7):1278]. *Mol Ther* 2009;17(8):1453–64. DOI: 10.1038/mt.2009.83
 72. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E. et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 2010;116(20):4099–102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931
 73. Brentjens R., Yeh R., Bernal Y. et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial. *Mol Ther* 2010;18(4):666–8. DOI: 10.1038/mt.2010.31
 74. Brentjens R.J., Riviere I., Park J.H. et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 2011;118(18):4817–28. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348540
 75. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2016;374(10):998]. *N Engl J Med* 2011;365(8):725–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849
 76. Melenhorst J.J., Chen G.M., Wang M. et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+CAR T cells [published correction appears in *Nature* 2022;612(7941):E22]. *Nature* 2022;602(7897):503–9. DOI: 10.1038/s41586-021-04390-6
 77. Grupp S.A., Kalos M., Barrett D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2016;374(10):998]. *N Engl J Med* 2013;368(16):1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134
 78. Emily is alive today because of cancer research. Available at: <https://emilywhiteheadfoundation.org/our-journey/>
 79. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2016;374(10):998]. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222
 80. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
 81. O'Leary M.C., Lu X., Huang Y. et al. FDA approval summary: tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2019;25(4):1142–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2035
 82. Государственный реестр лекарственных цен. Регистрационное удостоверение препарата Кимрия. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44 State register of medicine prices. Registration certificate of the drug Kymriah. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44 (In Russ.).
 83. Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Kassim S.H. et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33(6):540–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2025
 84. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447
 85. FDA okays second CAR-T for Kite. *Nat Biotechnol* 2020;38(9):1012. DOI: 10.1038/s41587-020-0676-z
 86. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
 87. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
 88. Albanyan O., Chavez J., Munoz J. The role of CAR-T cell therapy as second line in diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221141511. DOI: 10.1177/20406207221141511
 89. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133
 90. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel *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 [published correction appears in *Lancet* 2022;400(10347):160]. *Lancet* 2022;399(10343):2294–308. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6
 91. Bishop M.R., Dickinson M., Purtill D. et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596

92. Wang M., Munoz J., Goy A. et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382(14):1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347
93. Huang Z., Chavda V.P., Bezbaruah R. et al. CAR T-Cell therapy for the management of mantle cell lymphoma. *Mol Cancer* 2023;22(1):67. DOI: 10.1186/s12943-023-01755-5
94. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X
95. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
96. Brentjens R.J., Davila M.L., Riviere I. et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013;5(177):177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930
97. Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M. et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385(9967):517–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3
98. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O. 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. *Lancet* 2021;398(10299):491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8
99. Kalos M., Levine B.L., Porter D.L. et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011;3(95):95ra73. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842
100. Gill S., Vides V., Frey N.V. et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [published correction appears in *Blood Adv* 2023;7(21):6567]. *Blood Adv* 2022;6(21):5774–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007317
101. Siddiqi T., Maloney D.G., Kenderian S.S. et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet* 2023;402(10402):641–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01052-8
102. FDA Approves Lisocabtagene Maraleucel for Relapsed or Refractory CLL or SLL. Available at: <https://www.onclive.com/view/fda-approves-lisocabtagene-maraleucel-for-relapsed-or-refractory-cll-or-sll>
103. Yu B., Jiang T., Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):125. DOI: 10.1186/s13045-020-00962-7
104. Carpenter R.O., Evbuomwan M.O., Pittaluga S. et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2048–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422
105. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
106. Martin T., Usmani S.Z., Berdeja J.G. et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41(6):1265–74. DOI: 10.1200/JCO.2022.00842
107. San-Miguel J., Dhakal B., Yong K. et al. Cilta-cell or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023;389(4):335–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2303379
108. ODAC Casts 11 to 0 Vote in Favor of Cilta-Cel in R/R Multiple Myeloma. Available at: <https://www.cancernetwork.com/view/odac-casts-11-to-0-vote-in-favor-of-cilta-cel-in-r-r-multiple-myeloma>
109. Zhang S., Gu C., Huang L. et al. The third-generation anti-CD30 CAR T-cells specifically homing to the tumor and mediating powerful antitumor activity. *Sci Rep* 2022;12(1):10488. DOI: 10.1038/s41598-022-14523-0
110. Hill L.C., Rouce R.H., Wu M.J. et al. Antitumor efficacy and safety of unedited autologous CD5.CAR T cells in relapsed/refractory mature T-cell lymphomas. *Blood* 2024;143(13):1231–41. DOI: 10.1182/blood.2023022204
111. Zhang Y., Li C., Du M. et al. Allogenic and autologous anti-CD7 CAR-T cell therapies in relapsed or refractory T-cell malignancies. *Blood Cancer J* 2023;13(1):61. DOI: 10.1038/s41408-023-00822-w
112. Xiang J., Devenport J.M., Carter A.J. et al. An “off-the-shelf” CD2 universal CAR-T therapy for T-cell malignancies. *Leukemia* 2023;37(12):2448–56. DOI: 10.1038/s41375-023-02039-z
113. Zhang M., Wei G., Zhou L. et al. GPRC5D CAR T cells (OriCAR-017) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (POLARIS): a first-in-human, single-centre, single-arm, phase 1 trial. *Lancet Haematol* 2023;10(2):e107–16. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00372-6
114. Brown C.E., Hibbard J.C., Alizadeh D. et al. Locoregional delivery of IL-13Rα2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial [published correction appears in *Nat Med* 2024]. *Nat Med* 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1
115. Qi C., Gong J., Li J. et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results. *Nat Med* 2022;28(6):1189–98. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8
116. Müller F., Taubmann J., Bucci L. et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – a case series with follow-up. *N Engl J Med* 2024;390(8):687–700. DOI: 10.1056/NEJMoa2308917
117. Zheng Z., Li S., Liu M. et al. Fine-tuning through generations: advances in structure and production of CAR-T therapy. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3476. DOI: 10.3390/cancers15133476
118. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32007R1394>
119. Trias E., Juan M., Urbano-Ispizua A., Calvo G. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(2):156–9. DOI: 10.1038/s41409-021-01463-y
120. Maschan M., Caimi P.F., Reese-Koc J. et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun* 2021;12(1):7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6
121. Kekre N., Hay K.A., Webb J.R. et al. CLIC-01: manufacture and distribution of non-cryopreserved CAR-T cells for patients with CD19 positive hematologic malignancies. *Front Immunol* 2022;13:1074740. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1074740
122. Sergeev V.S., Emelyanova N.V., Markelov V.V. et al. Production of autologous T-lymphocytes with anti-CD19 chimeric antigen receptor using an automated, completely closed and serum-free technological process. *Cell Ther Transplant* 2023;12(4):50–7.
123. A Galapagos company CellPoint. Available at: <https://www.glp.com/about-us/cellpoint/>
124. Kersten M.J., Saevens K., Beguin Y. et al. Seven-day vein-to-vein point-of-care manufactured CD19 CAR T cells (GLPG5101) in relapsed/refractory NHL: results from the phase 1 Atlanta-1 trial. *Blood* 2023;142 (Suppl 1):2113.
125. Российская газета. Федеральный закон от 4 августа 2023 года № 466-ФЗ «О внесении изменений в статью 4 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О биомедицинских клеточных продуктах». Доступно по: <https://rg.ru/documents/2023/08/08/fz466-site-dok.html> Russian newspaper. Federal Law of August 4, 2023 No. 466-FZ “On Amendments to Article 4 of the Federal Law “On the Circulation of Medicines” and the Federal Law “On Biomedical Cell Products”. Available at: <https://rg.ru/documents/2023/08/08/fz466-site-dok.html> (In Russ.).
126. Российская газета. Минздрав зарегистрировал лекарство от рака за 39 млн рублей. Доступно по: <https://rg.ru/2023/04/19/minzdrav-zaregistriroval-lekarstvo-ot-raka-za-39-mln-rublej.html> Russian newspaper. The Ministry of Health has registered a cancer drug for 39 million rubles. Available at: <https://rg.ru/2023/04/19/minzdrav-zaregistriroval-lekarstvo-ot-raka-za-39-mln-rublej.html> (In Russ.).

Благодарность. Авторы выражают благодарность Лепику Кириллу Викторовичу и Сергееву Владиславу Сергеевичу за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Lepik Kirill Viktorovich and Sergeev Vladislav Sergeevich for scientific advice and corrections during the writing of the manuscript.

Вклад авторов

М.О. Попова, В.В. Маркелов: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.O. Popova, V.V. Markelov: research design development, review of publications on the article topic, provision of materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.О. Попова / M.O. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-8536-5495>

В.В. Маркелов / V.V. Markelov: <https://orcid.org/0009-0005-5537-6923>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.