

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-60-68>

CAR-T- и CAR-NK-терапия в педиатрической онкологии: ВОЗМОЖНОСТИ И ВЫЗОВЫ

Ф.М. Аббасова¹, Р.Э. Алиева¹, К.З. Киталаев², О.В. Полякова³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1;

³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Контактные данные: Фидан Мусаевна Аббасова aspirant02@bk.ru

Злокачественные заболевания у детей остаются одной из наиболее сложных областей современной онкологии, где даже существенный прогресс в диагностике и стандартных методах лечения не всегда позволяет добиться стойкого контроля над болезнью. За последнее десятилетие особое внимание привлекли клеточные иммунные технологии — прежде всего методы терапии CAR-T- и CAR-NK-клетками, которые открыли возможности точечного воздействия на опухоль и продемонстрировали беспрецедентную эффективность при рецидивирующих В-клеточных лейкозах. CAR-T-клетки позволили изменить прогноз для пациентов, утративших чувствительность к традиционным схемам терапии, а CAR-NK-клетки представили перспективу более безопасной, потенциально универсальной платформы. Однако успешные результаты применения этих технологий при гематологических заболеваниях резко контрастируют с трудностями их использования при солидных опухолях и редких детских онкопатологиях. Гетерогенность антигенов, особенности опухолевой микросреды, низкая инфильтрация и недостаточная персистенция клеток остаются основными барьерами, ограничивающими расширение показаний. Дополнительные вызовы создают иммунотоксичность, вариабельность клинических исходов и сложности производства клеточных продуктов, особенно в педиатрии. В обзоре рассматриваются ключевые механизмы действия методов CAR-терапии, особенности их эффективности и безопасности у детей, а также современные стратегии повышения результативности — от мультиантигенных и тандемных конструкций до комбинированных подходов и методов персонализированного мониторинга. Особое внимание уделяется направлениям будущих исследований, включая биомаркеры ответа, мониторинг минимальной остаточной болезни и интеграцию клеточных технологий с другими видами терапии.

Ключевые слова: CAR-T-терапия, CAR-NK-клетки, педиатрическая онкогематология, иммунотоксичность, солидные опухоли, персонализированная иммунотерапия, биомаркеры ответа

Для цитирования: Аббасова Ф.М., Алиева Р.Э., Киталаев К.З., Полякова О.В. CAR-T- и CAR-NK-терапия в педиатрической онкологии: возможности и вызовы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):60–8.

Информация об авторах

Ф.М. Аббасова: студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: aspirant02@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1643-4265>

Р.Э. Алиева: студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: ruba.aliyeva.200@inbox.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8190-9658>

К.З. Киталаев: ординатор ДГМУ, e-mail: kitalaev.k@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-6983-5041>

О.В. Полякова: к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ, e-mail: olpolyakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>

Вклад авторов

Все авторы: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка данных, написание текста статьи, редактирование

CAR-T and CAR-NK therapies in pediatric oncology: opportunities and challenges

F.M. Abbasova¹, R.E. Aliyeva¹, K.Z. Kitalaev², O.V. Polyakova³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bldg. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; ²Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; ³Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Fallen Fighters Square, Volgograd, 400131, Russia

Malignant diseases in children remain one of the most difficult areas of modern oncology, where even significant progress in diagnosis and standard treatment methods does not always allow for stable disease control. Over the past decade, cellular immune technologies have attracted special attention, primarily CAR-T and CAR-NK therapies, which have opened up the possibilities of targeted effects on tumors and demonstrated unprecedented effectiveness in recurrent B-cell leukemias. CAR-T cells made it possible to change the prognosis for patients who have lost sensitivity to traditional therapy regimens, and CAR-NK presented the prospect of a safer, potentially universal platform. However, the successful results in hematological diseases contrast sharply with the difficulties of using these technologies in solid tumors and rare childhood oncopathologies. Heterogeneity of antigens, features of the tumor microenvironment, low infiltration and insufficient cell persistence remain the main barriers limiting the expansion of indications. Additional challenges include immunotoxicity, variability in clinical outcomes, and complexity in the production of cellular products, especially in pediatrics. The review examines the key mechanisms of action of CAR-therapies, the specifics of their effectiveness and safety in children, as well as modern strategies for improving effectiveness, from multiantigenic and tandem designs to combined approaches and methods of personalized monitoring. Particular attention is being paid to areas of future research, including response biomarkers, monitoring of minimal residual disease, and integration of cellular technologies with other therapies.

Key words: CAR-T therapy, CAR-NK cells, pediatric oncohematology, immunotoxicity, solid tumors, personalized immunotherapy, response biomarkers

For citation: Abbasova F.M., Alieva R.E., Kitalaev K.Z., Polyakova O.V. CAR-T and CAR-NK therapies in pediatric oncology: opportunities and challenges. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):60–8.

Information about the authors

F.M. Abbasova: Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, e-mail: aspirant02@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1643-4265>

R.E. Alieva: Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, e-mail: ruba.alieva.200@inbox.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8190-9658>

K.Z. Kitalaev: Resident, Dagestan State Medical University, e-mail: kitalaev.k@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-6983-5041>

O.V. Polyakova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of Pediatrics, Volgograd State Medical University, e-mail: olpolyakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>

Authors' contributions

All authors: concept and design of research, collection of material, data processing, writing the text of the article, editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

За последние 10 лет педиатрическая онкология пережила заметный сдвиг: если раньше основной упор делался на химиотерапию и трансплантацию костного мозга, то сегодня все чаще обсуждают клеточные иммунные технологии, включая CAR-T и CAR-NK, которые уже успели изменить судьбу ряда пациентов со злокачественными заболеваниями крови [1–4]. При этом распространенность детских онкогематологических заболеваний остается относительно стабильной: в России ежегодно регистрируется около 3,5–4,0 тыс. новых случаев злокачественных опухолей у детей [5], а в мире – примерно 400 тыс. [6]. Несмотря на развитие диагностики и улучшение поддерживающей терапии, часть заболеваний – особенно рефрактерные формы лейкозов и солидных опухолей – по-прежнему плохо поддаются стандартным подходам, что и вынудило исследователей искать новые пути [3].

Клеточная терапия оказалась одним из таких направлений: успехи применения CAR-T-клеток при В-линейном остром лимфобластном лейкозе сделали их символом современной иммуноонкологии, хотя в педиатрической практике все еще много вопросов о том, насколько устойчивы ответы и можно ли масштабировать такой успех на другие типы опухолей [7]. CAR-NK-клетки, в свою очередь, выглядят более безопасной альтернативой, но пока остаются в пределах экспериментальных платформ – их биология, выживаемость в организме и способность формировать долговременный противоопухолевый эффект до конца не изучены [4–10]. На этом фоне становится очевидно, что детская онкология сталкивается с уникальным парадоксом: технологии стремительно развиваются, но доказательная база в педиатрии все еще фрагментарна [11], а многие механизмы оценки эффективности и токсичности клеточных продуктов у детей отличаются от таковых у взрослых [12].

Особенно остро стоит вопрос воспроизводимости результатов: разные клиники демонстрируют существенно отличающиеся исходы даже при использовании сходных CAR-T-продуктов, что говорит о еще неучтенных биологических и иммунных факторах

[13–15]. К тому же значительная часть данных касается отдельных серий случаев или небольших когорт, тогда как крупные рандомизированные исследования в педиатрической популяции почти отсутствуют. Нельзя забывать и о токсичности: хотя у детей иммунная система зачастую реагирует ярче и быстрее, это же повышает риски тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) или синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), а значит, требует отдельных подходов к мониторингу и ведению таких пациентов [16].

Тем не менее именно в таких «неполных» знаниях и кроется актуальность темы: сегодня мы стоим на этапе, когда клеточная терапия обещает изменить ландшафт педиатрической онкологии, но, прежде чем это произойдет, необходимо понять, какие барьеры мешают ее широкому внедрению [17].

Цель данного обзора – систематизировать имеющиеся данные о CAR-T- и CAR-NK-терапии при детских онкологических заболеваниях, проанализировать их возможности, риски и нерешенные вопросы, а также очертить направления, которые требуют дальнейшего исследования, чтобы клеточная терапия стала не экспериментом, а рутинной и безопасной частью детской онкологической практики.

История развития и принципы CAR-T- и CAR-NK-терапии

Несмотря на то, что классические методы борьбы с раком долгое время оставались основой терапии, именно появление первых идей о создании химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR) задало новый вектор, предложив способ буквально «перепрограммировать» иммунные клетки так, чтобы они распознавали опухоль не по косвенным признакам, а напрямую [18, 19]. Постепенное развитие конструкции CAR – от простых рецепторов первого поколения с одним сигнальным доменом до более сложных версий, включающих костимуляцию и даже встроенную передачу цитокиновых сигналов, – показало, что можно управлять силой и качеством

иммунного отклика почти так же, как инженеры настраивают работу электронных схем [20–23]. CAR-T-терапия стала первым крупным доказательством этого подхода: модифицированные Т-клетки получили возможность узнавать специфический антиген на опухолевых клетках, активироваться при контакте с ним и разворачивать мощный цитотоксический ответ, хотя именно эта сила и приводила к известным проявлениям токсичности вроде CRS [24]. Но параллельно стало ясно, что Т-клетки – не единственная платформа, и появление CAR-NK-терапии открыло новое направление, где врожденная цитотоксичность НК-клеток и их способность действовать без распознавания главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex) позволили по-новому взглянуть на баланс эффективности и безопасности [25]. CAR-NK-клетки, сохраняя структуру CAR с теми же ключевыми частями – scFv-доменом, шарниром, трансмембранным фрагментом и внутриклеточными сигнальными элементами – работают мягче, не вызывая выраженной цитокиновой бури, и при этом обходятся без риска реакции «трансплантат против хозяина» [19], что делает их привлекательными для аллогенных технологий “off-the-shelf” («готовые к использованию») [26, 27].

Одновременно с этим стало понятнее, почему CAR-подход выделяется среди другой иммунотерапии: он не просто усиливает иммунный ответ, а создает новый путь активации клеток, минуя сложные физиологические механизмы презентации антигена, из-за которых опухоли часто избегают иммунного надзора [28]. И сейчас, когда накапливается опыт работы с разными платформами – от Т- до НК-клеток – становится очевидно, что история развития CAR-технологий – это не просто эволюция конструкций, а постепенное сближение биологии и инженерии, где каждая новая модификация приближает нас к более точным и безопасным способам подавления опухолевого роста.

Состояние применения технологий CAR-T и CAR-NK в педиатрической онкологии и онкогематологии

Несмотря на то, что методы терапии CAR-T- и CAR-NK-клетками уже успели зарекомендовать себя как одни из самых перспективных направлений современной педиатрической онкологии и онкогематологии, реальная картина их применения остается крайне неоднородной [29, 30]. У детей с В-клеточными лейкозами именно CAR-T-клетки стали тем терапевтическим инструментом, который впервые позволил добиться устойчивых ремиссий даже у пациентов со множеством предшествующих линий терапии, и этот успех уже подтвержден регистрационными удостоверениями препаратов и большим массивом клинических данных [31]. Но как только речь заходит о солидных опухолях или более редких вариантах лимфом, картина заметно меняется: здесь удачные случаи скорее выглядят как единичные демонстрации тех-

нической реализуемости, чем как воспроизводимое решение, и большинство ответов остаются кратковременными даже при сложных инженерных подходах.

CAR-NK-клетки на этом фоне воспринимаются как более безопасная альтернатива: у них ниже риск CRS и ICANS, они потенциально подходят для применения “off-the-shelf” и демонстрируют первые признаки эффективности при рецидивирующих гематологических заболеваниях [32]. Тем не менее их клинический опыт пока ограничен небольшими когортами, а устойчивость и способность закреплять длительный эффект все еще далеки от того уровня, который показали CAR-T-клетки при лейкозах [33]. В итоге складывается парадоксальная ситуация: одни заболевания уже имеют почти зрелую терапевтическую платформу, тогда как другие все еще находятся в стадии ранних исследований, и эта асимметрия подчеркивает, насколько важны дальнейшие усилия в оптимизации конструкций, поиске новых мишеней и изучении биологии ответа [34, 35]. Именно эта динамика – от устойчивого применения к экспериментальной зоне – лучше всего отражает текущее состояние CAR-T- и CAR-NK-терапии в педиатрии и подводит к необходимости системного анализа достигнутых результатов и сохраняющихся вызовов (табл. 1).

Рассмотрев эти данные, становится ясно, что даже при впечатляющем прогрессе обе технологии пока далеки от идеального баланса эффективности и безопасности, особенно в педиатрии, где требования к терапии намного строже. Поэтому дальше стоит рассмотреть вопрос о самой уязвимой стороне этих методов – иммунотоксичности – и тех способах, которые помогают хотя бы частично держать ее под контролем.

Имунотоксичность и безопасность: проблемы и пути управления

Несмотря на то, что CAR-T- и CAR-NK-клетки произвели настоящий переворот в педиатрической онкологии, их использование быстро показало, что усиленная иммунная система может обернуться не только мощным противоопухолевым эффектом, но и серьезной токсичностью, которую приходится постоянно держать под контролем [36, 37]. Одной из главных проблем остается CRS: когда клетки начинают слишком активно «атаковать», организм ребенка буквально захлестывает волна воспалительных сигналов, поднимая температуру, нарушая давление и иногда требуя неотложной помощи [38, 39]. Почти так же непредсказуемо развивается и ICANS, когда на фоне воспаления страдает нервная система, ребенок становится заторможенным, не может связно говорить или даже впадает в судорожный эпизод, и врачи должны реагировать почти мгновенно [40, 41]. Дополнительные сложности создают эффекты “on-target”/“off-tumor”, когда клетки терапии распознают антиген не только на опухоли, но и на здоровых тканях, что в педиатрии особенно критично из-за незрелости

Таблица 1. Текущее состояние применения CAR-T- и CAR-NK-клеток в педиатрической онкологии и онкогематологии
Table 1. Current status of CAR-T and CAR-NK cells use in pediatric oncology and oncohematology

Категория <i>Category</i>	CAR-T-клетки <i>CAR-T cells</i>	CAR-NK-клетки <i>CAR-NK cells</i>	Примеры клинических данных <i>Examples of clinical data</i>	Ключевые ограничения <i>Key constraints</i>
Основные области применения <i>Main application areas</i>	Преимущественно при В-клеточных лейкозах <i>Mainly for B-cell leukemia</i>	Ранние клинические исследования при гематологических опухолях <i>Early clinical studies in hematological tumors</i>	Устойчивые ремиссии у пациентов с рецидивирующим/резистентным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, первые клинические исследования при лимфомах <i>Sustained remissions in patients with recurrent/resistant B-cell acute lymphoblastic leukemia, the first clinical trials in lymphomas</i>	Ограниченная эффективность при солидных опухолях, вариабельность клинического ответа <i>Limited efficacy in solid tumors, variability of clinical response</i>
Эффективность при солидных опухолях <i>Efficacy in solid tumors</i>	Низкая воспроизводимость, преимущественно кратковременные ответы <i>Low reproducibility, predominantly short-term responses</i>	Экспериментальные данные, отдельные признаки активности <i>Experimental data, individual signs of activity</i>	Пилотные исследования при глиобластоме и нейробластоме <i>Pilot studies in glioblastoma and neuroblastoma</i>	Проблемы инфильтрации опухоли и антигенная гетерогенность <i>Problems of tumor infiltration and antigenic heterogeneity</i>
Профиль безопасности <i>Security profile</i>	Высокий риск CRS и ICANS <i>High risk of CRS and ICANS</i>	Низкий риск CRS и ICANS, благоприятный профиль безопасности <i>Low risk of CRS and ICANS, favorable security profile</i>	CAR-T: необходимость интенсивного мониторинга. CAR-NK: отсутствие тяжелых токсических реакций <i>CAR-T: the need for intensive monitoring. CAR-NK: no severe toxic reactions</i>	Ограничения дозирования и необходимость строгого контроля при CAR-T <i>Dosage limitations and the need for strict monitoring in CAR-T</i>
Производство и доступность <i>Production and availability</i>	Аутологичные продукты, длительный и дорогостоящий производственный цикл <i>Autologous products, long and expensive production cycle</i>	Аллогенные платформы, потенциал “off-the-shelf”-терапии <i>Allogeneic platforms, the potential of “off-the-shelf” therapy</i>	CAR-T: индивидуальное изготовление. CAR-NK: одна партия (например, из пуповинной крови) → десятки–сотни доз <i>CAR-T: customized production. CAR-NK: one batch (for example, from cord blood) → tens to hundreds of doses</i>	Высокая стоимость CAR-T, сложности стабильной трансдукции NK-клеток <i>High cost of CAR-T, difficulties of stable NK cell transduction</i>
Устойчивость и персистенция <i>in vivo</i> <i>In vivo stability and persistence</i>	Длительная персистенция, ответы могут сохраняться годами <i>Long-term persistence, responses can persist for years</i>	Ограниченная продолжительность жизни NK-клеток <i>in vivo</i> <i>Limited lifetime of NK cells in vivo</i>	CAR-T: длительные ремиссии. CAR-NK: первые данные о персистенции >1 года при экспрессии или экзогенной поддержке IL-15 <i>CAR-T: long-term remissions. CAR-NK: first data on persistence >1 year with expression or exogenous support of IL-15</i>	Необходимость дополнительной инженерии CAR-NK для усиления персистенции <i>The need for additional CAR-NK engineering to enhance persistence</i>
Технологические особенности CAR <i>Technological features of the CAR</i>	Развитые конструкции CAR (2–5-го поколения) с CD3 ζ и костимуляторными доменами Developed CAR constructs (2 nd –5 th generation) with CD3 ζ and costimulatory domains	CAR-конструкции, адаптированные под сигнальные пути NK-клеток <i>CAR-constructs adapted to NK cell signaling pathways</i>	CAR-T: многокомпонентные сигнальные домены. CAR-NK: использование DAP10/DAP12 как внутриклеточных адаптеров <i>CAR-T: multicomponent signaling domains. CAR-NK: using DAP10/DAP12 as intracellular adapters</i>	Недостаточная оптимизация CAR-сигналинга под биологию NK-клеток <i>Insufficient optimization of CAR signaling for NK cell biology</i>

Note. CRS – cytokine release syndrome; ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

органов и низкого физиологического резерва [42]. К тому же дети зачастую реагируют сильнее взрослых: их иммунная система активнее, а значит, и риск бурного CRS или тяжелой токсичности выше, поэтому мониторинг здесь приходится проводить буквально по часам. Все это заставляет клиницистов заранее продумывать меры предосторожности – от корректировки дозы до профилактического введения противосудорожных препаратов и готовности в любой момент применить тоцилизумаб или стероиды [43–45].

Важной частью безопасности становится и тщательное наблюдение за лабораторными показателями – ферритин, С-реактивный белок, цитокины, коагулограмма – эти данные позволяют уловить первые намеки на начинающийся криз. При этом даже на фоне всех рисков терапия остается крайне ценной, и задача специалистов – не отменять ее из-за страхов, а научиться управлять ее силой так, чтобы польза значительно превышала опасность [46, 47]. Именно

поэтому сегодня так много усилий направлено на создание более «поислушных» клеток: с переключателями, генетическими предохранителями и возможностью временно ослаблять активность в моменты опасной иммуноактивации. В конечном счете вся работа вокруг безопасности CAR-T и CAR-NK у детей сводится к поиску баланса между мощностью терапии и хрупкостью маленького пациента – баланса, который становится все реальнее по мере того, как накапливается опыт и совершенствуются методы контроля [48].

Барьеры для применения технологий CAR-T и CAR-NK при солидных опухолях и редких детских онкопатологиях

Несмотря на огромный интерес к клеточным технологиям, именно солидные опухоли и редкие детские онкопатологии чаще всего становятся тем полем, где CAR-T и CAR-NK сталкиваются с наибольшим количеством препятствий: в этих опухолях редко суще-

стует единый антиген, равномерно выраженный всеми клетками, и эта гетерогенность буквально лишает терапию четкой точки приложения. Даже когда подходящая мишень найдена, оказывается, что уровень ее экспрессии слишком низкий или нестабильный, и модифицированные клетки просто не могут удерживать устойчивый противоопухолевый сигнал [32]. При этом сама опухолевая микросреда работает против терапии: плотный стромальный матрикс, гипоксия, обилие подавляющих иммунных клеток – все это создает среду, в которой CAR-T- и CAR-NK-клетки быстро теряют активность. Не легче и вопрос проникновения: T- и NK-клетки физически с трудом добиваются до очагов в глубине новообразования, особенно в детских опухолях, где тканевые барьеры выражены даже сильнее [48].

Даже если клеткам удастся пробиться внутрь, они не всегда способны долго там существовать: персистенция у CAR-T снижена из-за постоянной экспозиции подавляющих факторов, а CAR-NK, хотя и безопаснее, вообще склонны быстро исчезать из организма. Нередко опухоль активно «учится» сопротивляться терапии – меняет экспрессию антигенов, перестраивает сигнальные пути, вырабатывает факторы, блокирующие иммунный ответ, что превращает CAR-подходы в гонку, где опухоль делает новые шаги быстрее, чем терапия успевает адаптироваться. Особенно остро это проявляется при редких детских опухолях, где мутационная нагрузка низкая, антигены однообразны, а биология новообразования настолько своеобразна, что стандартные стратегии почти всегда требуют доработки [49]. В конечном итоге складывается ощущение, что проблема здесь не в самих CAR-технологиях, а в том, что солидные опухоли создают слишком много уровней защиты – и биологических, и структурных, и функциональных. Поэтому именно понимание этих барьеров, а не только совершенствование конструкций CAR становится ключом к тому, чтобы данные методы когда-нибудь стали по-настоящему рабочими в педиатрической онкологии.

Стратегии улучшения эффективности: мультиантигенные, тандемные, логические конструкции, комбинированные схемы

Понимание того, как устроена молекула CAR, стало основой для развития более сложных стратегий, и сегодня к базовой трехкомпонентной архитектуре – распознающей области, трансмембранному сегменту и внутриклеточному домену – добавляются элементы, позволяющие клеткам действовать точнее и гибче [50]. Постепенный переход от простых конструкций к мультиантигенным и тандемным CAR появился именно тогда, когда стало ясно, что одной мишени для устойчивого контроля над опухолью часто недостаточно [24]. На этом фоне получили развитие тандемные CAR и би- или мультиспецифические системы, которые способны удерживать давление на опухоль сразу по нескольким антигенам и тем самым

снижать риск ее «ухода». Параллельно формируются и логические конструкции, работающие по принципам “and”, “or” или “not”, позволяя клеткам активироваться только при нужной комбинации сигналов и избегать ненужной токсичности [41].

Дополнительно к инженерным решениям все большее внимание уделяется комбинированным стратегиям, где CAR-клетки сочетают с химио-, радиотерапией, таргетными препаратами или иммуномодуляторами, усиливающими их проникновение в агрессивную микросреду опухоли и выживаемость в ней [42]. Такие схемы рассматриваются как способ поддержать CAR-клетки там, где они обычно быстро истощаются, например, при солидных опухолях с плотной стромой и низкой экспрессией мишеней [43]. Отдельное направление – использование метаболических модуляторов, которые помогают клеткам сохранять функциональность в условиях гипоксии и иммунного давления [44]. Все это постепенно формирует новую логику терапии, где эффективность определяется не только конструкцией CAR, но и тем, насколько продуманно выстроено взаимодействие разных подходов внутри одного лечения.

Проблемы доступности, логистики и производства: от клиники до реальной жизни

Несмотря на то, что CAR-T-терапия стала символом прорыва в лечении тяжелых В-клеточных заболеваний, ее путь от клиники до реальной жизни оказался куда сложнее, чем ожидалось, прежде всего из-за отсутствия единой стандартизации и огромных различий между производственными площадками [44]. Масштабируемое производство до сих пор остается узким местом: каждая партия делается «под пациента», что увеличивает стоимость и делает процесс зависимым от логистики, сроков и качества исходных клеток. Появление аллогенных CAR-продуктов вселяет надежду на переход к формату “off-the-shelf”, но массовой реальностью эта технология станет только тогда, когда удастся решить вопросы иммунной совместимости и минимизировать риск отторжения [47]. Даже при всех технологических улучшениях терапия остается настолько дорогой, что доступ к ней определяется не столько медицинскими показаниями, сколько возможностями системы здравоохранения и самой семьи.

Проблема усугубляется тем, что проводить CAR-T-терапию могут лишь крупные медицинские центры с достаточным опытом, обученным персоналом и отработанными протоколами управления токсичностью, а это автоматически исключает множество регионов и целых стран [50]. В педиатрии эти сложности только усиливаются: дети часто нуждаются в более гибкой логистике, дополнительной поддержке и быстрых производственных циклах, потому что агрессивные опухоли у них прогрессируют быстрее. Даже если технология работает, в реальной практике нередко невозможно поймать «окно», когда ребенок

достаточно стабилен, чтобы дождаться выпуска клеточного продукта [46]. Все это делает очевидным, что без упрощения производственной цепочки, расширения сети подготовленных медицинских центров и реального удешевления клеточных технологий применение даже самых передовых CAR-T и CAR-NK останется терапией для избранных, а не для тех, кому они действительно необходимы.

Будущие направления и перспективы: клинические исследования, персонализация, интеграция с другими видами терапии, биомаркеры ответа и резистентности

Постепенно становится очевидным, что дальнейшее развитие CAR-T и CAR-NK опирается не только на инженерные решения, но и на умение тонко «читать» биологию пациента, и именно поэтому растет интерес к биомаркерам, которые могли бы заранее подсказать, как поведет себя терапия в каждом конкретном случае [15]. В своих работах исследователи все чаще пытаются понять, как связаны ранние иммунные сигнатуры, динамика цитокинов и профиль минимальной остаточной болезни (minimal residual disease, MRD) с длительностью ответа, потому что без надежных инструментов мониторинга невозможно ни вовремя вмешаться при угрозе рецидива, ни реально говорить о персонализированных схемах. Параллельно развивается другой пласт — комбинированные подходы, где CAR-клетки соединяют с антителами, молекулами, онколитическими вирусами или даже локальной радиотерапией, пытаясь прорвать устойчивость опухоли и ее агрессивное микроокружение, особенно при солидных новообразованиях [20]. Все чаще звучит мысль, что эффективность CAR-терапии упирается не в сам рецептор, а в способность клеток пережить давление опухолевой ниши и не «выгореть» раньше времени. Поэтому растет интерес к стратегиям, которые поддерживают долговечность CAR-популяций — от оптимизации костимуляции до поиска метаболических маркеров истощения [27].

На этом фоне клинические исследования постепенно смещаются от простой проверки «работает или нет» к более тонким вопросам: какие пациенты выигрывают сильнее, в каких точках вмешиваться, и как объединять данные иммунного мониторинга с молекулярным профилем опухоли [43]? Исследователи все активнее говорят о том, что нам нужны не просто новые конструкции, а система ранних предикторов, которая позволит предугадывать устойчивость ответа и своевременно корректировать терапию. Большой интерес вызывает и тема долгосрочных исходов: все больше пациентов живут после CAR-терапии годами, но мы пока плохо понимаем, какие иммунные следы остаются и что определяет стабильность ремиссии. В итоге происходит движение в сторону более «слоистого» понимания ответа, где учитывают и MRD, и состав иммунных клеток, и характеристики опухолевой среды, а терапевтический курс становится скорее адаптивным процессом, чем фиксированным

протоколом [48]. Именно поэтому в табл. 2 мы обобщили ключевые направления, которые уже формируют будущую логику развития CAR-терапии — от биомаркеров и персонализации до комбинированных подходов и изучения микроокружения.

Совокупность представленных данных показывает, что будущее CAR-терапии все больше определяется способностью точно учитывать биологию опухоли, состояние иммунной системы и динамику ответа в реальном времени. Такое направление развития уже сейчас задает новую траекторию — от универсальных схем к гибким персонализированным подходам, опирающимся на биомаркеры, мониторинг MRD и глубокое понимание иммунного микроокружения.

Заключение

За последние годы клеточные иммунные технологии перестали быть исключительно экспериментальными и постепенно превратились в один из ключевых инструментов современной педиатрической онкологии и онкогематологии. Наибольший прогресс достигнут в терапии рецидивирующих и рефрактерных В-клеточных лейкозов, где применение CAR-T уже позволило добиться высоких показателей полной ремиссии и долгосрочного контроля заболевания у детей, исчерпавших все другие возможности лечения. Параллельно формируются данные и о CAR-NK, которые подтверждают более мягкий профиль безопасности и потенциал для создания универсальных продуктов “off-the-shelf”, хотя устойчивость ответа у них пока заметно ниже.

Несмотря на эти успехи, остается очевидным, что обе технологии проходят стадию активного становления, а клиническая практика сталкивается с целым рядом нерешенных задач. Прежде всего речь идет о токсичности: CRS, нейровоспалительные осложнения, а также эффекты “on-target”/“off-tumor” требуют постоянного баланса между терапевтической силой и безопасностью, особенно в педиатрии, где иммунный ответ зачастую ярче, а физиологические резервы — меньше. Важным остается и вопрос стандартизации: разные медицинские центры демонстрируют неодинаковые результаты, что указывает на значительную роль иммунного профиля пациента, состава клеточного продукта и особенностей опухолевой биологии.

Еще более серьезные вызовы возникают при попытке перенести успехи CAR-терапии на солидные опухоли и редкие детские онкопатологии. Гетерогенность антигенов, плотная микросреда, низкая инфильтрация и быстрое истощение клеток — все это делает терапию нестабильной и мало прогнозируемой. Именно поэтому инженерные решения — мультиантигенные и тандемные конструкции, логические схемы активации, комбинированные подходы с иммуномодуляторами и таргетными агентами — стали одним из главных направлений развития, позволяя преодолевать механизмы уклонения опухоли и усиливать устойчивость CAR-клеток.

Таблица 2. Перспективные направления клинического развития и научных исследований CAR-T и CAR-NK

Table 2. Promising areas of clinical development and scientific research of CAR-T и CAR-NK

Направление <i>Direction</i>	Ключевые задачи <i>Key tasks</i>	Что необходимо исследовать <i>What needs to be investigated</i>	Перспективный эффект <i>Promising effect</i>
Биомаркеры ответа и резистентности <i>Biomarkers of response and resistance</i>	Определение надежных предикторов эффективности и токсичности <i>Identification of reliable predictors of efficacy and toxicity</i>	Генетические и эпигенетические сигнатуры, динамика цитокинов, маркеры истощения Т-клеток <i>Genetic and epigenetic signatures, cytokine dynamics, markers of T cell depletion</i>	Персонализированный подбор терапии, раннее выявление риска рецидива <i>Personalized selection of therapy, early detection of the risk of relapse</i>
Мониторинг MRD <i>MRD Monitoring</i>	Отслеживание глубины ответа и скрытых клонов <i>Tracking response depth and hidden clones</i>	Сверхчувствительные NGS методы, ctDNA, иммунные профили <i>Hypersensitive NGS methods, ctDNA, immune profiles</i>	Своевременная коррекция терапии, предотвращение поздних рецидивов <i>Timely correction of therapy, prevention of late relapses</i>
Интеграция с другими видами терапии <i>Integration with other types of therapy</i>	Повышение устойчивости и продолжительности ответа <i>Increased resilience and response time</i>	Комбинации с checkpoint-ингибиторами, таргетными препаратами, онколитическими вирусами <i>Combinations with checkpoint inhibitors, targeted drugs, oncolytic viruses</i>	Преодоление резистентности и усиление инфильтрации опухоли <i>Overcoming resistance and increasing tumor infiltration</i>
Оптимизация устойчивости CAR-клеток <i>Optimization of CAR cell resistance</i>	Продление жизни и функциональности CAR-популяций <i>Prolonging the life and functionality of CAR populations</i>	Метаболические маркеры истощения, улучшенная костимуляция, инженерия устойчивости <i>Metabolic markers of exhaustion, improved costimulation, resistance engineering</i>	Более стабильная ремиссия и снижение частоты повторных вмешательств <i>More stable remission and lower frequency of repeat interventions</i>
Иммунное микроокружение <i>The immune microenvironment</i>	Понимание влияния опухолевой ниши на активность клеток <i>Understanding the effect of the tumor niche on cell activity</i>	Интерфероновые сигнатуры, пути подавления, механизмы иммунного уклонения <i>Interferon signatures, ways of suppression, mechanisms of immune evasion</i>	Создание условий для успешной инфильтрации и активации CAR-клеток <i>Creating conditions for successful infiltration and activation of CAR cells</i>
Комбинированные подходы для солидных опухолей <i>Combined approaches for solid tumors</i>	Преодоление гетерогенности и низкой экспрессии мишеней <i>Overcoming heterogeneity and low expression of targets</i>	Мультиантигенные конструкции, тандемные CAR, логические схемы активации <i>Multiantigenic constructions, tandem cars, logical activation schemes</i>	Увеличение эффективности там, где стандартные методы мало работают <i>Increasing efficiency where standard methods don't work well</i>
Персонализация терапии <i>Personalization of therapy</i>	Сопоставление иммунного профиля с оптимальной стратегией лечения <i>Comparing the immune profile with the optimal treatment strategy</i>	Интеграция биомаркеров, MRD, генетики опухоли, клинических факторов <i>Integration of biomarkers, MRD, tumor genetics, and clinical factors</i>	Точные терапевтические решения для конкретного пациента <i>Precise therapeutic solutions for a specific patient</i>
Долгосрочные исходы <i>Long-term outcomes</i>	Изучение факторов стойкой ремиссии <i>Studying the factors of persistent remission</i>	Иммунная память, поздняя токсичность, устойчивость CAR-клеток <i>Immune memory, late toxicity, CAR cell resistance</i>	Улучшение стратегий длительного наблюдения <i>Improving long-term surveillance strategies</i>

Note. MRD – minimal residual disease.

Не менее важной задачей становится понимание того, как предсказывать эффективность и токсичность. Биомаркеры раннего иммунного ответа, генетические сигнатуры, динамика MRD и характеристика опухолевой ниши постепенно формируют основу персонализированного подхода, позволяя не только оптимизировать выбор терапии, но и своевременно корректировать ее в зависимости от клинической динамики. Это особенно важно в условиях, когда долгосрочные исходы после клеточной терапии все еще изучены не в полной мере, а механизм стойкой ремиссии у детей остается предметом интенсивных исследований.

Наконец, существует и прикладная проблема – доступность. Производство CAR-клеток требует времени, ресурсов и сложной логистики, что ограничивает возможность широкого внедрения, особенно в педиатрии, где каждая неделя может оказаться

критичной. Развитие аллогенных платформ и удешевление процессов остаются ключом к тому, чтобы инновации стали реальной частью практики, а не привилегией отдельных медицинских центров.

В целом анализ показывает, что клеточная иммунная терапия уже стала важным инструментом в лечении детских злокачественных заболеваний, однако для ее полноценного интегрирования в клиническую практику необходимы дальнейшие усилия в области инженерии CAR-конструкций, стандартизации производства, поиска биомаркеров, оптимизации безопасности и разработки комбинированных подходов. Технологии CAR-T и CAR-NK продолжают развиваться в направлении все более точных, адаптивных и персонализированных систем лечения, и именно это позволяет рассматривать их как одно из наиболее перспективных направлений будущей педиатрической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шпакова Д.В. Преодоление рецидивов и токсичности: анализ клинического опыта применения CAR-T-терапии у детей с ОЛЛ. *Вестник науки*. 2025;5-1(6(87)):945–55. [Shpakova D.V. Overcoming relapses and toxicity: an analysis of the clinical experience of CAR-T therapy in children with ALL. *Vestnik nauki = Bulletin of Science*. 2025;5-1(6(87)):945–55. (In Russ.)].
2. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Фармакоэкономический анализ терапии CAR-T-клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и В-линейных острых лимфобластных лейкозах. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2022;15(2):205–12. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-205-212. [Gribkova I.V., Zavyalov A.A. Pharmacoeconomic analysis of CAR-T cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma and B-Lineage acute lymphoblastic leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2022;15(2):205–12. (In Russ.)].
3. Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.Р., Долгих В.Т., Сидорова Н.В., Валиев Т.Т., Ефимова М.М., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И., Киселевский М.В., Манасова З.Ш. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(2):84–95. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95. [Ershov A.V., Demyanov G.V., Nasrullayeva D.A., Radkevich E.R., Dolgikh V.T., Sidorova N.V., Valiev T.T., Efimova M.M., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Kiselevsky M.V., Manasova Z.Sh. The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(2):84–95. (In Russ.)].
4. Киселева Я.Ю., Шишкин А.М., Иванов А.В., Кулинич Т.М., Боженко В.К. CAR-терапия солидных опухолей: перспективные подходы к модулированию противоопухолевой активности CAR-T-лимфоцитов. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2019;(5):5–13. doi: 10.24075/vrgmu.2019.066. [Kiseleva Ya.Yu., Shishkin A.M., Ivanov A.V., Kulich T.M., Bozhenko V.K. CAR T-cell therapy of solid tumors: promising approaches to modulating antitumor activity of CAR T cells. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;(5):5–13. (In Russ.)].
5. Mednet. Available at: <https://mednet.ru/> (accessed 01.12.2025).
6. World Health Organization. Children: cancer (Fact sheet). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-cancer> (accessed 01.12.2025).
7. Wang T., He T., Ma L., Yang Y., Feng R., Ding Y., Shan Y., Bu B., Qi F., Wu F., Lu X.-A., Liu H. Clinical outcomes of BCMA CAR-T cells in a multiple myeloma patient with central nervous system invasion. *Front Oncol*. 2022;12:854448. doi: 10.3389/fonc.2022.854448.
8. Jetani H., Navarro-Bailón A., Maucher M., Frenz S., Verbruggen C., Yeguas A., Vidriales M.B., González M., Rial Sabrido J., Kraus S., Mestermann K., Thomas S., Bonig H., Luu M., Monjezi R., Mouggiakakos D., Sauer M., Einsele H., Hudecek M. Siglec-6 is a novel target for CAR T-cell therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;138(19):1830–42. doi: 10.1182/blood.202009192.
9. Pérez-Amill L., Armand-Ugón M., Peña S., Casals M., Santos C., Frigola G., Minguela Puras A., Bataller A., Casanovas B., Álamo J., Uribe M., Sanchez D., Tirado N., Bueno C., Romecín P., Menendez P., Martínez A., Rovira M., Esteve J., Klein-González N. CD84: a novel target for CAR T-cell therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2022;140(Suppl):7379–81. doi:10.1182/blood-2022-165339.
10. Zhao X., Lv M., Wang Y., Ding Y.-Y., Zhou Z., Wang J., Zheng H.L., Zhao X., Lin X., Huang X.J. LILRB4 synthetic T-cell receptor and antigen receptor-T (STAR-T) for refractory/relapsed acute myeloid leukemia: first-in-human phase I clinical trial. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):4831. doi: 10.1182/blood-2024-207297.
11. Li Z., Deng M., Huang F., Jin C., Sun S., Chen H., Liu X., He L., Sadek A.H., Zhang C.C. LILRB4 ITIMs mediate the T cell suppression and infiltration of acute myeloid leukemia cells. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(3):272–82. doi: 10.1038/s41423-019-0321-2.
12. Wang J.-Y., Wang L. CAR T cell therapy: where are we now, and where are we heading? *Blood Sci*. 2023;5:237–48.
13. Zhu I., Liu R., Garcia J.M., Hyrenius-Wittsten A., Piraner D.I., Alavi J., Israni D.V., Liu B., Khalil A.S., Roybal K.T. Modular design of synthetic receptors for programmed gene regulation in cell therapies. *Cell*. 2022;185(8):1431–43.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.03.023.
14. Tousley A.M., Rotiroti M.C., Labanieh L., Rysavy L.W., Kim W.J., Lareau C., Sotillo E., Weber E.W., Rietberg S.P., Dalton G.N., Yin Y., Klysz D., Xu P., de la Serna E.L., Dunn A.R., Satpathy A.T., Mackall C.L., Majzner R.G. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells. *Nature*. 2023;615(7952):507–16. doi: 10.1038/s41586-023-05778-2.
15. Cui Y., Yuan T., Wang Y., Zheng D., Qin L., Li S., Jiang Z., Lin S., Guo W., Wang Z., Liang Z., Li Y., Yao Y., Liu X., Tang Q., Tu H.Y., Zhang X.C., Tang Z., Wong N., Zhang Z., Qin D., Thierry J.P., Xu K., Li P. T lymphocytes expressing the switchable chimeric Fc receptor CD64 exhibit augmented persistence and antitumor activity. *Cell Rep*. 2023;42(7):112797. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112797.
16. Cho J.H., Okuma A., Sofjan K., Lee S., Collins J.J., Wong W.W. Engineering advanced logic and distributed computing in human CAR immune cells. *Nat Commun*. 2021;12(1):792. doi: 10.1038/s41467-021-21078-7.
17. Huang D., Li Y., Rui W., Sun K., Zhou Z., Lv X., Yu L., Chen J., Zhou J., Liu V., Wang J., Lan X., Fu Y.X., Zhao X., Lin X. TCR-mimicking STAR conveys superior sensitivity over CAR in targeting tumors with low-density neoantigens. *Cell Rep*. 2024;43(11):114949. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114949.
18. Mansilla-Soto J., Eyquem J., Haubner S., Hamieh M., Feucht J., Pailon N., Zucchetti A.E., Li Z., Sjöstrand M., Lindenberg P.L., Saetersmoen M., Dobrin A., Maurin M., Iyer A., Garcia Angus A., Miele M.M., Zhao Z., Giavridis T., van der Stegen S.J.C., Tamzalit F., Rivière I., Huse M., Hendrickson R.C., Hivroz C., Sadelain M. HLA-independent T cell receptors for targeting tumors with low antigen density. *Nat Med*. 2022;28(2):345–52. doi: 10.1038/s41591-021-01621-1.
19. Abedin S., Murthy G.G.S., Szabo A., Hamadani M., Michaelis L., Carlson K.-S., Runaas L., Gauger K., Desai A., Chen M., Harrington A., Atallah E. Lintuzumab-Ac225 in combination with intensive chemotherapy yields high response rate and MRD negativity in relapsed/refractory AML with adverse features. *Blood*. 2022;140(Suppl):157–8. doi: 10.1182/blood-2022-157827.
20. Schiller G., Finn L., Roboz G., Orozco J., Lin T., Chen M., Hegazi M. Early clinical evaluation of potential synergy of targeted radiotherapy with lintuzumab-Ac225 and venetoclax in relapsed/refractory AML. *Blood*. 2021;138(Suppl):3412. doi: 10.1182/blood-2021-146018.
21. Montesinos P., Roboz G.J., Bulabois C.-E., Subklewe M., Platzbecker U., Ofran Y., Papayannidis C., Wierzbowska A., Shin H.J., Doronin V., Deneberg S., Yeh S.P., Ozcan M.A., Knapper S., Cortes J., Pollyea D.A., Ossenkoppele G., Giral S., Döhner H., Heuser M., Xiu L., Singh I., Huang F., Larsen J.S., Wei A.H. Safety and efficacy of talacotuzumab plus decitabine or decitabine alone in patients with acute myeloid leukemia not eligible for chemotherapy: results from a multicenter, randomized, phase 2/3 study. *Leukemia*. 2021;35(1):62–74. doi: 10.1038/s41375-020-0773-5.
22. Gong Y., Klein Wolterink R.G.J., Wang J., Bos G.M.J., Germeraad W.T.V. Chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell design and engineering for cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14:73. doi: 10.1186/s13045-021-01083-5.
23. Bishop D.C., Clancy L.E., Simms R., Burgess J., Mathew G., Moezzi L., Street J.A., Suttrave G., Atkins E., McGuire H.M., Gloss B.S., Lee K., Jiang W., Maddock K., McCaughan G., Avdic S., Antonen V., O'Brien T.A., Shaw P.J., Irving D.O., Gottlieb D.J., Blyth E., Micklethwaite K.P. Development of CAR T-cell lymphoma in 2 of 10 patients effectively treated with piggyBac-modified CD19 CAR T cells. *Blood*. 2021;138(16):1504–9. doi: 10.1182/blood.2021010813.
24. Silvestre R.N., Eitler J., de Azevedo J.T.C., Tirapelle M.C., Fantacini D.M.C., de Souza L.E.B., Swiech K., Covas D.T., Calado R.T., Montero P.O., Malmegrim K.C.R., Figueiredo M.L., Tonn T., Picanço-Castro V. Engineering NK-CAR-19 cells with the IL-15/IL-15Ra complex improved proliferation and anti-tumor effect *in vivo*. *Front Immunol*. 2023;14:1226518. doi: 10.3389/fimmu.2023.1226518.
25. Maalek K.M., Merhi M., Inchakalody V.P., Mestiri S., Alam M., Maccalli C., Cherif H., Uddin S., Steinhoff M., Marincola F.M.,

- Dermime S. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances. *Mol Cancer*. 2023;22(1):20. doi: 10.1186/s12943-023-01723-z.
26. Burger M.C., Forster M.T., Romanski A., Straßheimer F., Macas J., Zeiner P.S., Steidl E., Herkt S., Weber K.J., Schupp J., Lun J.H., Strecker M.I., Wlotzka K., Cakmak P., Opitz C., George R., Mildenerger I.C., Nowakowska P., Zhang C., Röder J., Müller E., Ihrig K., Langen K.J., Rieger M.A., Herrmann E., Bonig H., Harter P.N., Reiss Y., Hattungen E., Rödel F., Plate K.H., Tonn T., Senft C., Steinbach J.P., Wels W.S. Intracranial injection of natural killer cells engineered with a HER2-targeted chimeric antigen receptor in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2023;25(11):2058–71. doi: 10.1093/neuonc/noad087.
 27. Huang X., Qiu M., Wang T., Li B., Zhang S., Zhang T., Liu P., Wang Q., Qian Z.R., Zhu C., Wu M., Zhao J. Carrier-free multifunctional nanomedicine for intraperitoneal disseminated ovarian cancer therapy. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):93. doi: 10.1186/s12951-022-01300-4.
 28. Balkhi S., Zuccolotto G., Di Spirito A., Rosato A., Mortara L. CAR-NK cell therapy: promise and challenges in solid tumors. *Front Immunol*. 2025;16:1574742. doi: 10.3389/fimmu.2025.1574742.
 29. Peng L., Sferruzza G., Yang L., Zhou L., Chen S. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. *Cell Mol Immunol*. 2024;21(10):1089–108. doi: 10.1038/s41423-024-01207-0.
 30. Laskowski T.J., Biederstädt A., Rezvani K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2022;22:557–75.
 31. Daher M., Basar R., Gokdemir E., Baran N., Uprety N., Nunez Cortes A.K., Mendt M., Kerbauy L.N., Banerjee P.P., Shanley M., Imahashi N., Li L., Lim F.L.W.I., Fathi M., Rezvan A., Mohanty V., Shen Y., Shaim H., Lu J., Ozcan G., Ensley E., Kaplan M., Nandivada V., Bdiwi M., Acharya S., Xi Y., Wan X., Mak D., Liu E., Jiang X.R., Ang S., Muniz-Feliciano L., Li Y., Wang J., Kordasti S., Petrov N., Varadarajan N., Marin D., Brunetti L., Skinner R.J., Lyu S., Silva L., Turk R., Schubert M.S., Rettig G.R., McNeill M.S., Kurgan G., Behlke M.A., Li H., Fowlkes N.W., Chen K., Konopleva M., Champlin R.E., Shpall E.J., Rezvani K. Targeting a cytokine checkpoint enhances the fitness of armored cord blood CAR-NK cells. *Blood*. 2021;137(5):624–36. doi: 10.1182/blood.2020007748.
 32. Mansour A.G., Teng K.Y., Li Z., Zhu Z., Chen H., Tian L., Ali A., Zhang J., Lu T., Ma S., Lin C.M., Caligiuri M.A., Yu J. Off-the-shelf CAR-engineered natural killer cells targeting FLT3 enhance killing of acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2023;7(20):6225–39. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007405.
 33. Teng K.Y., Mansour A.G., Zhu Z., Li Z., Tian L., Ma S., Xu B., Lu T., Chen H., Hou D., Zhang J., Priceman S.J., Caligiuri M.A., Yu J. Off-the-shelf prostate stem cell antigen-directed chimeric antigen receptor natural killer cell therapy to treat pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1319–33. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.281.
 34. Dong H., Ham J.D., Hu G., Xie G., Vergara J., Liang Y., Ali A., Tarannum M., Donner H., Baginska J., Abdulhamid Y., Dinh K., Soiffer R.J., Ritz J., Glimcher L.H., Chen J., Romee R. Memory-like NK cells armed with a neopeptide-specific CAR exhibit potent activity against NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(25):e2122379119. doi: 10.1073/pnas.2122379119.
 35. Zhu H., Blum R.H., Bjordahl R., Gaidarova S., Rogers P., Lee T.T., Abujarour R., Bonello G.B., Wu J., Tsai P.F., Miller J.S., Walcheck B., Valamehr B., Kaufman D.S. Pluripotent stem cell-derived NK cells with high-affinity noncleavable CD16a mediate improved antitumor activity. *Blood*. 2020;135(6):399–410. doi: 10.1182/blood.2019000621.
 36. Myers J.A., Miller J.S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:85–100.
 37. Zhu H., Blum R.H., Bernareggi D., Ask E.H., Wu Z., Hoel H.J., Meng Z., Wu C., Guan K.L., Malmberg K.J., Kaufman D.S. Metabolic reprogramming via deletion of CISH in human iPSC-derived NK cells promotes *in vivo* persistence and enhances anti-tumor activity. *Cell Stem Cell*. 2020;27(2):224–37.e6. doi: 10.1016/j.stem.2020.05.008.
 38. Sayitoglu E.C., Georgoudaki A.M., Chrobok M., Ozkazanc D., Josey B.J., Arif M., Kusser K., Hartman M., Chinn T.M., Potens R., Pamukcu C., Krueger R., Zhang C., Mardinoglu A., Alici E., Temple H.T., Sutlu T., Duru A.D. Boosting natural killer cell-mediated targeting of sarcoma through DNAM-1 and NKG2D. *Front Immunol*. 2020;11:40. doi: 10.3389/fimmu.2020.00040.
 39. Yan T., Zhu L., Chen J. Current advances and challenges in CAR T-cell therapy for solid tumors: tumor-associated antigens and the tumor microenvironment. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12:18. doi: 10.1186/s40164-023-00373-7.
 40. Ong S.Y., Chen Y., Tan M.S.Y., Ho A.Y.L., Hwang W.Y.K., Lim F.L.W.I. Current perspectives on resistance to chimeric antigen receptor T-cell therapy and strategies to improve efficacy in B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2024;112:144–52. doi: 10.1111/ejh.13964.
 41. Kang L., Zhang J., Li M., Xu N., Qi W., Tan J., Lou X., Yu Z., Sun J., Wang Z., Fu C., Tang X., Dai H., Chen J., Wu D., Yu L. Characterization of novel dual tandem CD19/BCMA chimeric antigen receptor T cells to potentially treat multiple myeloma. *Biomark Res*. 2020;8:14. doi: 10.1186/s40364-020-00192-6.
 42. Li H., Song W., Wu J., Shi Z., Gao Y., Li J., Han L., Zhang J., Li Z., Li Y., Zhang M. CAR-T cells targeting CD38 and LMP1 exhibit robust antitumor activity against NK/T cell lymphoma. *BMC Med*. 2023;21(1):330. doi: 10.1186/s12916-023-03040-0.
 43. Wang X.Y., Bian M.R., Lin G.Q., Yu L., Zhang Y.M., Wu D.P. Tandem bispecific CD123/CLL-1 CAR-T cells exhibit specific cytolytic effector functions against human acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol*. 2024;112:83–93. doi: 10.1111/ejh.14104.
 44. Leung I., Templeton M.L., Lo Y., Rajan A., Stull S.M., Garrison S.M., Salter A.I., Smythe K.S., Correnti C.E., Srivastava S., Yeung C.C.S., Riddell S.R. Compromised antigen binding and signaling interfere with bispecific CD19 and CD79a chimeric antigen receptor function. *Blood Adv*. 2023;7(12):2718–30. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008559.
 45. Xu H., Li W., Lv H., Gu D., Wei X., Dai H. Tandem CAR-T cells targeting CLDN18.2 and NKG2DL for treatment of gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl 16):4030. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_SUPPL.4030.
 46. Hou A.J., Shih R.M., Uy B.R., Shafer A., Chang Z.L., Comin-Anduix B., Guemes M., Galic Z., Phyu S., Okada H., Grausam K.B., Breunig J.J., Brown C.E., Nathanson D.A., Prins R.M., Chen Y.Y. IL-13R α 2/TGF- β bispecific CAR-T cells counter TGF- β -mediated immune suppression and potentiate anti-tumor responses in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2024;26(10):1850–66. doi: 10.1093/neuonc/noae126.
 47. Li C., Xu J., Luo W., Liao D., Xie W., Wei Q., Zhang Y., Wang X., Wu Z., Kang Y., Zheng J., Xiong W., Deng J., Hu Y., Mei H. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2024;38(1):149–59. doi: 10.1038/s41375-023-02065-x.
 48. Zurko J.C., Fenske T.S., Johnson B.D., Bucklan D., Szabo A., Xu H., Chaney K., Hamadani M., Hari P., Shah N.N. Long-term outcomes and predictors of early response, late relapse, and survival for patients treated with bispecific LV20.19 CAR T-cells. *Am J Hematol*. 2022;97(12):1580–8. doi: 10.1002/ajh.26718.
 49. Shah N.N., Atallah E.L., Abedin S., Murthy G.G.S., Runaas L., Michaelis L.C., Longo W., Furqan F., Bucklan D., Szabo A., Kearn T., Schneider D., Palen K., Johnson B.D., Hematti P., Fenske T.S., Hamadani M. Phase I trial of LV20.19 CAR T-cells for relapsed/refractory CLL and Richter's transformation. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(2 Suppl):S35–6. doi: 10.1016/j.jct.2023.12.052.
 50. Zhang Y., Wang Y., Liu Y., Tong C., Wang C., Guo Y., Ti D., Yang Q., Qiao S., Wu Z., Han W. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1–2 trial. *Leukemia*. 2022;36(1):189–96. doi: 10.1038/s41375-021-01345-8.