



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C12N 5/0646 (2022.08); A61K 35/17 (2022.08); A61P 35/00 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022126240, 07.10.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.10.2022

Дата регистрации:
19.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.10.2022

(45) Опубликовано: 19.12.2022 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

115522, Москва, Каширское ш., 24, Федеральное
государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения
Российской Федерации, группа патентной и
изобретательской работы

(72) Автор(ы):

Киселевский Михаил Валентинович (RU),
Петкевич Алиса Антоновна (RU),
Липенгольд Алексей Андреевич (RU),
Чикилева Ирина Олеговна (RU),
Анисимова Наталья Юрьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина" Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU2728361 C1, 29.07.2020.
WO2020002104 A1, 02.01.2020. GAURAV
NAYYAR et al., Overcoming Resistance to
Natural Killer Cell Based Immunotherapies for
Solid Tumors, 2019, Front Oncol, v.9, art. 51, p.1-
28. EP3018200 A1, 11.05.2016. EA201791442 A1,
31.05.2018.

(54) Биомедицинский клеточный продукт со специфической противоопухолевой активностью, представленный популяциями лимфокин-активированных киллеров и анти-HER2 CAR-γδT-ОИЛ и анти-HER2 CAR-T-NK

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к биомедицинскому клеточному продукту со специфической противоопухолевой активностью, представленному двумя популяциями клеток: анти-HER2 CAR-T-NK и CAR-γδT-ОИЛ, чья эффективность сопровождается одновременной активацией врожденного и адаптивного иммунного ответов, предназначенному для

лечения пациентов с солидными опухолями, экспрессирующими рецептор эпидермального фактора роста (HER2). Заявляемый продукт получен из аутологичных моноклеарных лимфоцитов, активированных препаратом человеческого рекомбинантного цитокина и подвергнутых генетической модификации с целью экспрессии анти-HER2 CAR. 1 табл., 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C12N 5/0646 (2022.08); *A61K 35/17* (2022.08); *A61P 35/00* (2022.08)(21)(22) Application: **2022126240, 07.10.2022**(24) Effective date for property rights:
07.10.2022Registration date:
19.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: **07.10.2022**(45) Date of publication: **19.12.2022 Bull. № 35**

Mail address:

115522, Moskva, Kashirskoe sh., 24, Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr onkologii imeni N.N. Blokhina" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii, gruppа patentnoj i izobretatel'skoj raboty

(72) Inventor(s):

**Kiselevskij Mikhail Valentinovich (RU),
Petkevich Alisa Antonovna (RU),
Lipengolts Aleksej Andreevich (RU),
Chikileva Irina Olegovna (RU),
Anisimova Natalya Yurevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr onkologii imeni N.N. Blokhina" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (FGBU "NMITS onkologii im. N.N. Blokhina" Minzdrava Rossii) (RU)

(54) BIOMEDICAL CELL PRODUCT WITH SPECIFIC ANTITUMOR ACTIVITY, REPRESENTED BY POPULATIONS OF LYMPHOKINE-ACTIVATED KILLERS AND ANTI-HER2 CAR- γ T-OIL AND ANTI-HER2 CAR-T-NK

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to the field of biotechnology, specifically to a biomedical cell product with specific antitumor activity, represented by two cell populations: anti-HER2 CAR-T-NK and CAR- γ T-OIL, whose effectiveness is accompanied by simultaneous activation of innate and adoptive immune responses, intended for the treatment of patients with

solid tumors expressing the epidermal growth factor receptor (HER2).

EFFECT: product obtaining from autologous mononuclear lymphocytes activated with a human recombinant cytokine preparation and subjected to genetic modification in order to express anti-HER2 CAR.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области онкологии, иммунологии, клеточных технологий и биоинженерии и может быть использовано для терапии солидных опухолей, в частности, рака молочной железы (далее РМЖ), яичников и остеогенной саркомы.

Гамма-дельта Т-клетки (далее $\gamma\delta$ Т-клетки) являются Т-лимфоцитами неклассического типа, основное отличие которых от классических альфа-бета Т-клеток ($\alpha\beta$ Т-клетки), помимо очевидного в типе составляющих их цепей, заключается в различных механизмах активации: $\gamma\delta$ Т-клетки способны активироваться вне зависимости от присутствия рецепторов МНС, они реагируют активацией на некоторые фосфорилированные формы метаболитов, включая изопентинила пирофосфат, более интенсивное образование которого характерно для метаболизма злокачественных клеток. [Yazdanifar M, Barbarito G, Bertaina A, Airoidi I. $\gamma\delta$ T Cells: The Ideal Tool for Cancer Immunotherapy. *Cells*. 2020;9(5):1305. Published 2020 May 24. doi:10.3390/cells9051305] Данная особенность $\gamma\delta$ Т-клеток, наряду с другими, сделала их одним из перспективных направлений развития противоопухолевой терапии на основе клеточных технологий. [Kabelitz D, Serrano R, Kouakanou L, Peters C, Kalyan S. Cancer immunotherapy with $\gamma\delta$ T cells: many paths ahead of us [published correction appears in *Cell Mol Immunol*. 2020;17(9):925-939. doi:10.1038/s41423-020-0504-x].

Из уровня техники известен биомедицинский клеточный продукт (далее БМКП), аналогичный заявляемому, описанный в статьях «Обладающие противоопухолевой активностью $\gamma\delta$ Т клеточные рецепторы дериваты из опухоли инфильтрирующих лимфоцитов рака молочной железы» [Janssen A, Villacorta Hidalgo J, Beringer DX, et al. $\gamma\delta$ T-cell Receptors Derived from Breast Cancer-Infiltrating T Lymphocytes Mediate Antitumor Reactivity. *Cancer Immunol Res*. 2020; 8(4): 530-543. doi:10.1158/2326-6066.CIR-19-0513]. Описан способ получения белка, составляющего $\gamma\delta$ Т-клеточный рецептор, из опухоли инфильтрирующих Т-лимфоцитов (далее ОИЛ), присутствующих в структуре и/или рядом с массой злокачественных клеток при раке РМЖ, также секвенирование мРНК, отвечающего за экспрессию данного рецептора на поверхности клеток. Основным недостатком способа является отсутствие концепции применения цельных $\gamma\delta$ Т-клеток из пула ОИЛ наряду с натуральными киллерами (далее НК) и лимфокин-активированными клетками (далее ЛАКи) в качестве технологии терапии онкологических заболеваний, в частности, РМЖ, рака яичников и остеогенной саркомы.

Другой известный подход к клеточной терапии на основании $\gamma\delta$ Т-клеток освещен в публикациях «Новая роль $\gamma\delta$ Т-клеток в иммунотерапии злокачественных опухолей» [Nussbaumer O, Koslowski M. The emerging role of $\gamma\delta$ T cells in cancer immunotherapy. *Immunology Technology*, 2019;1:3-10, doi:10.1016/j.iotech.2019.06.002] и «Реактивность V{delta}2(neg) {gamma} {delta} Т-клеток в отношении клеток, инфицированных цитомегаловирусом, и эпителиальных клеток опухолей толстого отдела кишечника» [Halary F, Pitard V, Dlubek D, et al. Shared reactivity of V{delta}2(neg) {gamma} {delta} T cells against cytomegalovirus-infected cells and tumor intestinal epithelial cells. *J Exp Med*. 2005; 201 (10): 1567-1578. doi:10.1084/jem.20041851]. В приведенных публикациях отображаются пути получения и применения $\gamma\delta$ Т-клеток при терапии злокачественных опухолей. Основным недостатком аналога является отсутствие среди пула эффекторных клеток следующих популяций: ОИЛ, лимфокин-активированных киллеров и CAR-T-NK клеток.

Прототипом заявляемого изобретения является БМКП, описанный в патенте «Лечебные препараты на основе гамма-дельта Т-клеток и натуральных киллеров и методы их получения и применения» («Therapeutic preparations of gamma-delta t cells and natural killer cells and methods for manufacture and use», WO 202002104, 26.07.2018). Прототип описывает получение БМКП, состоящего из различных соотношений фракций $\gamma\delta$ Т-

клеток и НК различного фенотипа по экспрессии поверхностных маркеров CD16, CD57, CD4 и CD8, полученных из периферической крови, пуповинной крови, костного мозга, эпителиальной ткани или ткани печени любым методом, подразумевающим взаимодействие по типу антиген-антитело, включающим в себя инкубирование в целях активации и/или дифференцировки с любыми из полипептидов, взаимодействующих в том числе с рецепторами NKp30, NKp44, NKp46, KIR5, SIGLEC-7, KIR3D51, KIR2DL1, NKG2D, DNAM1, NTB4, CD2, KIR3DS1, CD3, PD1, ОКТ-3 и другими, а также с любыми из полипептидов, представляющих собой ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-15, также полученных в присутствии фидерных клеток или при инкубировании с бифосфонатами, или полученных методом генетической модификации посредством системы CRISPR/cas9, или инкубирования с векторами на основании лентивирусов, или ретровирусов и несущих конструкцию одного или нескольких перечисленных далее в круглых скобках рецепторов: (а-фетопротеин (AFP), а-актинин-4, А3, специфическое к антигену А33 антитело, ART-4, В7, В7-Н3, Ва 733, BAGE, BrE3-антиген, CA125, CAMEL, CAP-1, карбоангидраза IX, CASP-8/m, CCL19, CCL21, CD1, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11A, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD29, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD44, CD45, CD46, CD52, CD54, CD55, CD59, CD64, CD66a-e, CD67, CD70, CD70L, CD74, CD79a, CD79b, CD80, CD83, CD95, CD123, CD126, CD132, CD133, CD138, CD147, CD154, CDC27, CDK-4/m, CDKN2A, CTLA4, CXCR4, CXCR7, CXCL12. HIF-1a, колон-специфический антиген-р (CSAp), CEA (CEACAM-5), CEACAM-6, c-Met, DAM, EGFR, EGFRv111, EGP-1 (TROP-2), EG P-2, ELF2-M, Ep-CAM, фактор роста фибробластов (FGF), Flt-1, Flt-3, рецептор фолата, G250 антиген, GAGE, gp100, GRO-b, HLA-DR, HM1.24, человеческий хорионический гонадотропин (HCG) и его субъединицы, HER2/neu, HMGB-1, гипоксия индуцибельный фактор (HIF-1), HSP70-2M, HST-2, Ia, IGF-1R, IFN-g, IFN-a, IFN-b, IFN-1, IL-4R, IL-6R, IL-13R, IL-15R, IL-17R, IL-18R, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IL-25, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), KC4-антиген, KS-1-антиген, KS1-4, Le-Y, LDR/FUT, ингибирующий миграцию макрофагов фактор (MIF), GD2 (экспрессирующийся на поверхности опухолей нейроэктодермального происхождения дисиаialogанглиозид), MAGE, MAGE-3, MART-1, MART-2, NY-ESO-1, T RAG-3, mCRP, MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, MIF, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5ac, MUC13, MUC16, MUM-1/2, MUM-3, NCA66, NCA95, NCA90, муцин опухолей поджелудочной железы, PD1 рецептор, плацентарный фактор роста, p53, PLAGL2, фосфатаза простатической кислоты (prostatic acid phosphatase), PSA, PRAME, PSMA, PIGF, ILGF, ILGF-R, L-6, IL-25, RS5, RANTES, T101, SAGE, S100, сурвивин, сурвивин-2 В, TAC, TAG-72, тенасцин, TRAIL рецепторы, TNF-ct, Tn антиген, антигены Томсона-Фриденриха, антигены некроза опухоли, VEGFR, ED-B фибронектин, WT-1, 17-1A-антиген, факторы комплемента C3, C3a, C3b, C5a, C5, маркеры ангиогенеза. bcl-2, bcl-6, и Kras) для терапии широкого круга солидных опухолей и/или злокачественных новообразований кроветворной ткани.

Недостатком метода является выбор биологического материала-источника получения таргетных клеток: указанная в качестве источника получения таргетных клеток периферическая кровь не обладает таким же богатым пулом лейкоцитов для получения максимально обогащенной популяции НК и $\gamma\delta$ Т-клеток, как отсутствующая в описании изобретения лейкомаасса. Другим существенным недостатком метода является необходимость применения ряда нефармакопейных препаратов для активации клеток. Недостатком изобретения является также отсутствие среди действующего пула клеток и одновременно источника получения $\gamma\delta$ Т клеток ОИЛ, которые обладают выраженной опухоль специфической цитотоксичностью [Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman

HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. Cell Mol Immunol. 2021;18(4): 842-859. doi:10.1038/s41423-020-00565-9]. Недостатком также является использование в качестве векторной конструкции для индукции экспрессии химерного антигенного рецептора (далее CAR) на поверхности клетки лентивирусной и/или ретровирусной конструкции, которая известна риском эктопической вставки в структуру ДНК, что может привести к неэффективности экспрессии CAR. Помимо этого, характер экспрессии антигенной структуры на подобного типа векторах не ограничен во времени и может передаваться дочерним клеткам при делении, что, в свою очередь, может привести к замещению клона нативных аутологичных клеток химерным пулом Т-лимфоцитов.

Целью представляемого изобретения является получение БМКП со специфической противоопухолевой активностью, который может быть использован для терапии РМЖ, рака яичников и остеогенной саркомы.

Цель достигается тем, что получен БМКП со специфической противоопухолевой активностью, представленный двумя популяциями клеток: анти-HER2 CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ с фенотипом CD4-, CD8-, CD3+, V γ 9 V δ 1 V δ 2 TCR+ и CAR-T-NK с фенотипом анти-HER2+CD16+CD56+, чья эффективность сопровождается одновременной активацией врожденного и адаптивного иммунного ответов, которые получают путем выделения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов из биоптата опухоли с последующей деплецией, $\alpha\beta$ T и В клеток и изоляцией субпопуляции $\gamma\delta$ T клеток и выделением периферических мононуклеарных лимфоцитов из донорской лейкоцитомассы / крови с получением из них пула Т-NK и $\gamma\delta$ T клеток, последующей трансфекцией части клеток с целью экспрессии химерного антигенного рецептора HER2 для получения популяций анти-HER2 CAR-T-NK клеток и анти-HER2 CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ-клеток.

Сходство прототипа с заявляемым изобретением заключается в выборе аутологичного биологического материала как источника эффекторных клеток, включение популяции цитокин-активированных клеток (в том числе, генетически модифицированных), использование HER2 в качестве мишени для конструкции химерного антигенного рецептора.

Преимущества заявленного изобретения заключаются в следующем: 1) используется доступный и богатый таргетными популяциями клеток биоматериал - лейкомасса; 2) в состав предлагаемого БМКП входят 2 клеточные эффекторные популяции - CAR-T-NK и CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ - которые формируют состав заявляемого продукта, обеспечивая его эффективность посредством прямого специфического противоопухолевого воздействия в условиях аберрации сигналинга МНС системы и через активацию врожденного звена иммунитета; 3) отсутствие контаминации конечного продукта нефармакопейными препаратами (в частности, ОКТЗ, рекомбинантными цитокинами и т.д.); 4) отсутствие необходимости в дополнительном контроле качества получения конечного продукта в виде секвенирования продукта перед его использованием, что требует увеличенного объема продукта в сравнении с заявляемым, временных затрат и дополнительно наличия определенного оборудования, реагентов и специалистов.

Техническим результатом заявленного изобретения является получение биомедицинского клеточного продукта (БМКП) со специфической противоопухолевой активностью, представленного двумя популяциями клеток: анти-HER2 CAR-T-NK и CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ с ограниченным периодом экспрессии химерного антигенного рецептора (3-5 суток), чья эффективность сопровождается одновременной активацией врожденного и адаптивного иммунного ответов.

Заявляемый БМКП получают следующим образом: производят забор опухолевой ткани пациента методом биопсии, после чего выделяют ОИЛ, далее с помощью

магнитных бидсов производят изоляцию $\gamma\delta$ T клеток, параллельно с этим производят забор крови и/или лейкомассы с последующим получением пула NK и $\gamma\delta$ T клеток за счет деплеции $\alpha\beta$ T и B клеток, затем проводят инкубирование полученных клеток с препаратом ряда бифосфонатов и интерлейкином-2, далее осуществляют трансфекцию клеток вектором, несущим конструкцию химерного антигенного рецептора к HER2/неу.

Заявляемый способ иллюстрируется таблицей «Уровни цитокинов в крови в контрольной группе и группе, получавшей терапию анти-HER2 CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ и анти-HER2 CAR-T-NK»

В таблице приведены значения изменений уровня сывороточных цитокинов мышей инбредной линии BALB/nude в группе наблюдения (n=10), получавшей терапию анти-HER2 CAR-T-NK и CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ в сравнении с группой контроля (n=10), отражающие влияние полученных пулов клеток на состояние врожденного звена иммунитета.

Заявляемый способ проиллюстрирован следующими примерами.

Пример 1. Получение БМКП с заявленными характеристиками

Пациенту была проведена биопсия опухолевого узла.

Полученную ткань гомогенизировали, после чего провели изоляцию $\gamma\delta$ T клеток на магнитных бидсах. Из донорской лейкоцитомассы были выделены периферические мононуклеарные лимфоциты, на вторые сутки были получены лимфокин-

активированные киллеры, после чего была проведена деплеция $\alpha\beta$ T и B клеток и, таким образом, была получена обогащенная популяция T-NK. На третьи сутки с момента выделения провели трансфекцию лимфокин-активированных T-NK и $\gamma\delta$ T-ОИЛ вектором с химерным антигенным рецептором HER2.

На 4-5 сутки после выделения периферических мононуклеарных клеток и $\gamma\delta$ T клеток провели иммунофенотипическое исследование полученных популяций клеток методом проточной цитофлюориметрии (BD FACSCanto II, США), согласно которому 25% клеток были HER2 позитивными, из них $\gamma\delta$ T клеток составили 15%, NK 85%. Фенотип CAR- $\gamma\delta$ T клеток и CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ был следующий: CD4-, CD8-, CD3+, V γ 9 V δ 1 V δ 2 TCR+; фенотип CAR-NK анти-HER2+CD16+CD56+. Повторно иммунофенотип клеток оценили спустя 5 суток после проведения трансфекции, при этом выявилось значительное снижение анти-HER2 CAR-T-NK и CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ клеток (анти-HER2 положительных клеток): с 25% до 3%. Цитотоксическая способность полученных пулов клеток оценивалась на вторые сутки после проведения трансфекции с помощью МТТ-теста (Labsystems Multiscan MS, США, длина волны 540 нм) на Saos-2 (остеосаркома) с индуцированной экспрессией HER2 и на HER2 позитивных культурах SKOV3 (рак яичника) и SkBr3 (рак молочной железы), клеточные линии остеогенная саркома. В соотношении клеток-эффекторов к опухолевым 5:1 цитотоксичность на культуре Saos-2 составила 86%, на SKOV3 составила 89%, на SkBr3 - 78%. Данный пример продемонстрировал наличие в продукте двух популяций клеток (анти-HER2 CAR-T-NK. CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ); ограниченный период экспрессии химерного антигенного рецептора анти-HER2 (5 суток); специфическую противоопухолевую активность на HER2 экспрессирующих опухолевых клеточных линиях (остеосаркома, РМЖ и рак яичников).

Пример 2. Влияние заявленного БМКП на показатели врожденного иммунитета у реципиента

Иммунодефицитные мыши модели инбредной линии BALB/nude с привитой опухолью SKOV3 (n=10) получали терапию анти-HER2 CAR-T-NK и CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ в течение 15 дней в режиме $5 \cdot 10^5$ клеток каждый 3й день с момента привития опухоли. В результате в сравнении с контрольной группой наблюдалось торможение роста опухоли (ТРО)

41%. Сывороточные цитокины в группе наблюдения были повышены в сравнении с контрольной группой. Результаты представлены в таблице: ФНО-альфа на 45% (среднее значение 10 пг/мл (интервал 7-11 пг/мл) в контрольной группе и 14 пг/мл (12-15 пг/мл) в группе наблюдения); ИЛ6 на 52% (среднее значение 7 пг/мл (интервал 5-8 пг/мл) и 12,6 пг/мл (8-13 пг/мл) соответственно) и ИЛ1 на 87% (среднее значение 4,7 пг/мл (интервал 4-6 пг/мл) и 9,8 пг/мл (7,1-10 пг/мл) соответственно). Данный пример продемонстрировал специфическую противоопухолевую активность в виде ТРО 41% у мышей с привитой HER-2 положительной опухолью и активацию врожденного иммунитета в виде повышения концентрации сывороточных цитокинов.

Таблица «Уровни цитокинов в крови в контрольной группе и группе, получавшей терапию анти-HER2 CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ и анти-HER2 CAR-T-NK»

Цитокин	Группа наблюдения, пг/мл		Группа контроля, пг/мл	
	Среднее значение	Интервал	Среднее значение	Интервал
ФНО-альфа	10	7-11	14	12-15
ИЛ-6	7	5-8	12,6	8-13
ИЛ-1	4,7	4-6	9,8	7,1-10

(57) Формула изобретения

Биомедицинский клеточный продукт со специфической противоопухолевой активностью, представленный двумя популяциями клеток: анти-HER2 CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ с фенотипом CD4-, CD8-, CD3+, V γ 9 V δ 1 V δ 2 TCR+ и CAR-T-NK с фенотипом анти-HER2+CD16+CD56+, которые получают путем выделения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) из биоптата опухоли с последующей деплецией $\alpha\beta$ T- и В-клеток и изоляцией субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток и выделением периферических мононуклеарных лимфоцитов из донорской лейкоцитомассы / крови с получением из них пула Т-NK- и $\gamma\delta$ T-клеток, последующей трансфекцией части клеток с целью экспрессии химерного антигенного рецептора HER2 для получения популяций анти-HER2 CAR-T-NK-клеток и анти-HER2 CAR- $\gamma\delta$ T-ОИЛ-клеток.