

ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ



Институт онкологии и гематологии был организован в 2009 году как Институт гематологии под руководством проф. А. Ю. Зарицкого — одного из ведущих ученых в области изучения биологии лейкемических клеток, корифея российской клинической гематологии. За долгие годы работы он воспитал плеяду учеников, которые продолжают лечебную, исследовательскую и педагогическую работу в НМИЦ им В. А. Алмазова. После кончины Андрея Юрьевича Зарицкого в 2021 году директором Института являлся д.б.н. М. А. Шевцов, известный своими работами по изучению белков теплового шока при онкологических заболеваниях.

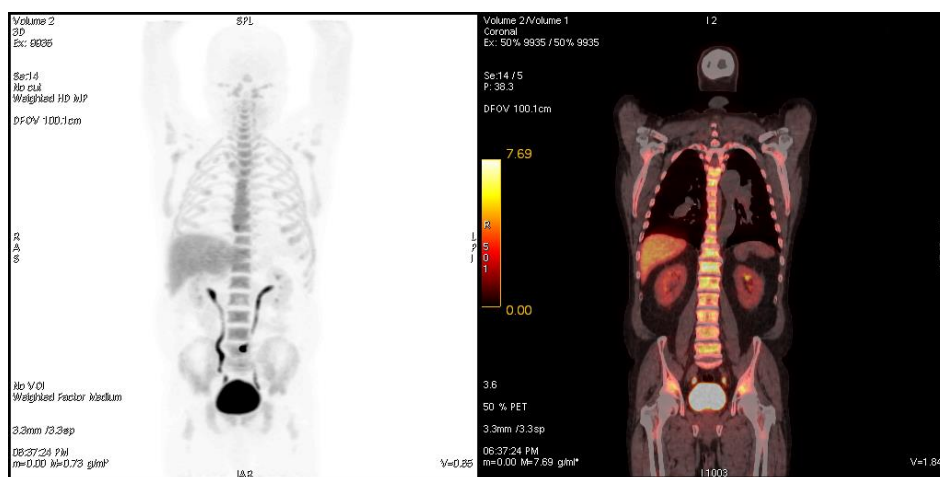
В структуру Института онкологии и гематологии входят 3 научно-исследовательских отдела с 5 научно-исследовательских лабораторий и 2 научными группами. Научную, образовательную и клиническую деятельность ведут 6 докторов наук (из них 3 профессора) и 7 кандидатов наук.

За 2022 год сотрудники института провели исследования и получили результаты по следующим государственным заданиям:

1. Прогнозирование эффективности специфической терапии с помощью позитронной эмиссионной томографии с 3'-дезоксидеокси-3'-[18F]фтор-л-тимидин при миелоидных новообразованиях (121031100301-1)

Выявлено, что степень захвата 18F-ФЛТ коррелирует с объемом опухолевой массы и пролиферативной активностью злокачественных гемопоэтических клеток. Так, при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) активный захват 18F-ФЛТ в костном мозге был выявлен в дебюте болезни, при его рецидиве или рефрактерном течении.

Все параметры ПЭТ-КТ 18F-ФЛТ были сопоставлены с показателями захвата тимидина у пациента без онкологической патологии.

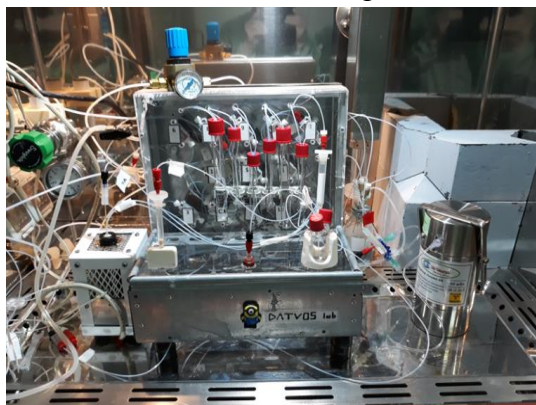


ПЭТ-КТ с 18F-ФЛТ в норме с физиологическим накоплением РФП в печени и КМ

При хронических миелоидных новообразованиях активность тимидина в костном мозге была существенно выше у пациентов с трансформацией в бластный криз. У последних этот показатель был сравним с уровнем захвата тимидина у пациентов с ОМЛ. На данном этапе продолжается анализ данных для выявления роли исследования в оценке пролиферативной активности печени и селезенки при хронических миелоидных новообразованиях.

2. Разработка технологии производства и стандарта качества линейки радиофармацевтических препаратов для тераностики нейроэндокринных опухолей с целью персонализации противоопухолевого лечения (122041400269-9)

Была усовершенствована технология радиохимического синтеза радиофармацевтического препарата (РФП) - меченого агониста соматостатиновых рецепторов ^{68}Ga -ДОТА-ТОК на оригинальном модуле синтеза DATVOS, создана стандартная операционная процедура его изготовления, разработаны методики контроля качества и создана спецификация по основным показателям: подлинность, объемная активность, радиохимическая чистота, радионуклидные примеси, химические примеси, упаковка, маркировка, хранение, исследование микробиологических характеристик.

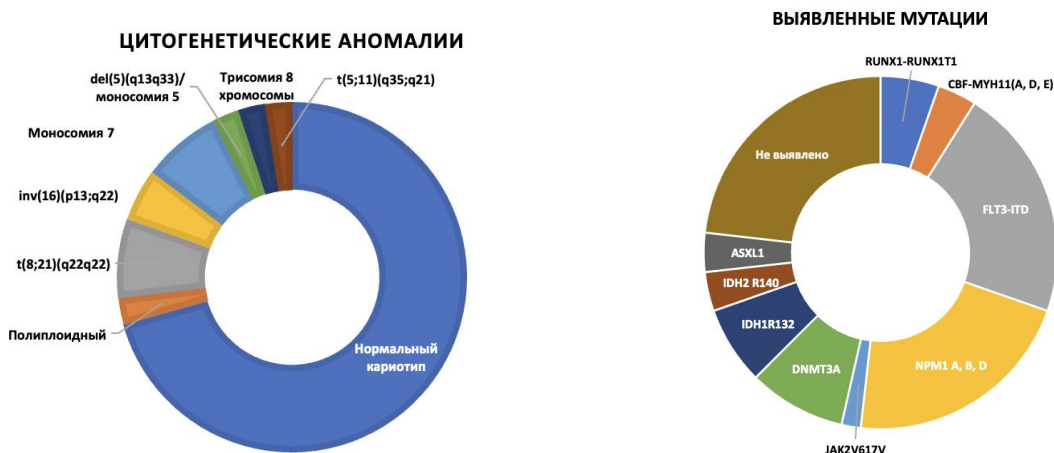


Внешний вид модуля "DATVOS" с генератором $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Разработанный процесс позволяет получать препарат с воспроизводимыми характеристиками, соответствующими европейской и американской фармакопеям. Полученные серии препарата были стабильны в течение 4 часов, что и определяет срок годности РФП.

3. Метод оценки уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом в постиндукционном периоде с помощью проточной цитофлуометрии (АААА-А20-120092490048-9)

В результате проведенного исследования определена значимость достижения уровня МОБ менее 0,01% после 1 курса терапии для прогнозирования развития раннего рецидива (в течение 6 месяцев) (61,5% против 14,3%, $p = 0,002$), снижения безрецидивной (5,9 месяцев против недостижения медианы, $p=0,019$) и общей (9,5 месяцев против недостижения медианы, $p=0,032$) выживаемости, в том числе группах низкого и промежуточного генетического риска: медиана БРВ 6,75 месяцев против недостижения медианы ($p=0,011$) и медиана КЧР 5,28 месяцев против недостижения медианы ($p=0,014$).



Генетические и молекулярные аномалии выявленные в анализируемой группе

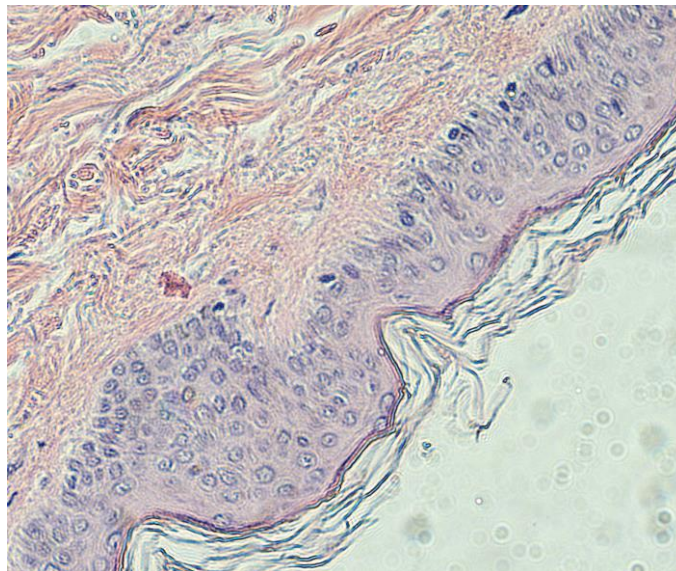
Применение разработанного метода прогнозирования течения заболевания и определения показаний к выполнению аллогенной ТГСК позволяет снизить частоту развития рецидива заболевания, оптимизировать программу терапии за счет сокращения количества курсов консолидации для пациентов с показаниями к аллоТКМ и отказаться от использования высокотоксичного дорогостоящего метода лечения (ТГСК) в группе пациентов низкого и промежуточного риска с МОБ-негативным статусом после 1 курса терапии.

4. Разработка нового способа прогнозирования начала острой реакции трансплантата против хозяина и тяжести ее течения на основании динамики клеточных и гуморальных маркеров (121031100307-3)

Проведено иммуногистохимическое окрашивание биоптатов кожи у 12 пациентов, проведен анализ образцов кала методом латеральной иммунохроматографии для определения фекального кальпротектина у 74 пациентов, проведено исследование уровней фекального зонулина методом иммуноферментного анализа у 75 пациентов. Проанализированы основные таргетные события у исследуемой группы. Продолжено

создание банка биообразцов у пациентов после алло-ТГСК, а также биоптатов кожи при развитии клинической картины о.РТПХ с поражением кожи. Проведен анализ плазмы от 84 пациентов после аллоТГСК в рамках оценки уровней цитокинов (IL-6, sTNFR1) и маркеров клеточного повреждения (ST2, REG3-альфа).

При микроскопическом анализе выявлена повышенная экспрессия элафина (более 50% толщины эпидермиса) в образцах кожи у пациентов с клинической картиной РТПХ кожи.



Иммуногистохимическое окрашивание кожи на элафин при РТПХ

По результатам исследования выявлено статистически значимое повышение уровня кальпротектина и зонулина в кале у группы пациентов с развившейся РТПХ желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами без РТПХ ($p=0,05$). Выявлена повышенная экспрессия элафина в образцах кожи у пациентов с клинической картиной РТПХ кожи. Проводится статистическая обработка результатов анализа уровней цитокинов в плазме.

Полученные результаты позволяют предположить, что фекальный кальпротектин и фекальный зонулин могут являться диагностическими маркерами развития РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта, а повышенная экспрессия элафина в коже - диагностическим и прогностическим маркером течения острой РТПХ с поражением кожи.

Дальнейшее исследование этой темы, расширение размеров когорты смогут позволить подтвердить выявленные закономерности и разработать диагностического протокола, направленного на раннее выявление РТПХ и прогнозирование ее течения.

Результаты работы были представлены в виде устного и постерного докладов на Объединенном VI конгрессе гематологов России и III конгресс трансфузиологов России 2022г, апрель 2022г.



Доклад «Острая «реакция трансплантат против хозяина» при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» был представлен руководителем Моториным Д. В. на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященной 90-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии 30 июня–1 июля 2022 года.

Перечень выполняемых исследований

Институт онкологии и гематологии длительно сотрудничает с гематологическими подразделениями во многих регионах РФ, что позволило продолжить инициативные НИР в рамках многоцентровых наблюдательных исследований:

- Проспективное многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и переносимости препарата ибрутиниб у больных ХЛЛ в условиях отечественной клинической практики (IB-RU-SCOPE, NCT03633045). Участие в исследовании принимают врачи-гематологи в различных регионах РФ. Всего до 2023 года в исследование планируется включить 70 пациентов.
- Проспективное многоцентровое неинтервенционное, трансляционное исследование «Скрининг мутаций IDH1/IDH2 и сопутствующих мутаций у пациентов с впервые диагностированным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ)», в которое планируется включить 200 пациентов с данной нозологией.
- Ретроспективное исследование «Эффективность ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии терапии в 5 центрах Санкт-Петербурга и Ленинградской области». Собраны данные более 100 пациентов. Основная цель — выявить факторы прогноза эффективности ИТК в третьей линии терапии ХМЛ.

По результатам ретроспективного исследования «Эффективность ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии терапии в 5 центрах Санкт-Петербурга и Ленинградской области» были выявлены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза достижения ПЦО на третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза ИТК 2-го поколения (отсутствие какого-либо ЦО на момент начала третьей линии, отсутствие какого-либо ЦО на 1й и 21 линиях терапии, возраст пациентов). С учетом данных факторов была создана шкала риска недостижения ПЦО на третьей линии терапии, в которую вошли: возраст на момент начала ИТК 3-й линии (для каждые 10 лет), отсутствие ЦГО на ИТК 1-й и ли 2-й линии, отсутствие ЦГО на момент начала ИТК 3-й линии. На основании балльной шкалы была разработана программа для ЭВМ.

В 2022г получен патент на программу ЭВМ и свидетельство на регистрацию базы данных в 2022 г.



Результаты работы были представлены на Всероссийских и международных конференциях: VI конгрессе гематологов и III конгрессе трансфузиологов России (Москва, 2022г), IV инновационном форуме (С-Петербург, 2021г), ELN 2022, также тезисы работ, с представленными результатами были поданы на SOHO 2022, ASH 2022. По результатам работы опубликована статья в журнале «Клиническая онкогематология».



В настоящее время совместно с коллегами из 5 учреждений Москвы и СПб ведется активная работа по оценке эффективности и безопасности препарата асциминиб у больных ХМЛ не имеющих альтернативных методов лечения по программе раннего доступа, создана база данных.

Известно, что ряд лекарственных препаратов направленного действия для лечения миелоидных новообразований и множественной миеломой способны реализовывать побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему, что ограничивает их использование и требует тщательного мониторинга.

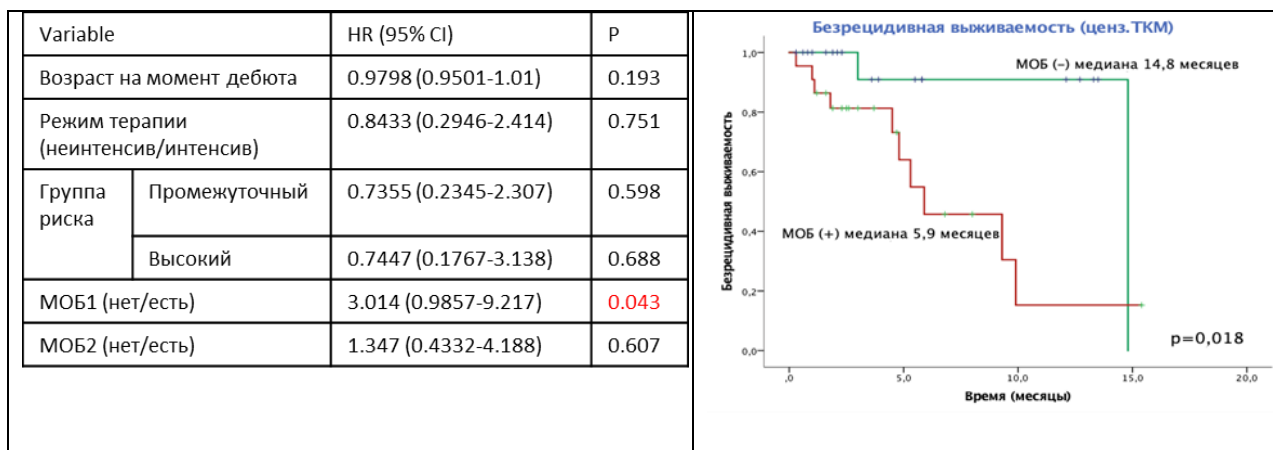
Продолжается ретроспективное исследование по оценке маркеров преклинического атеросклероза у пациентов, длительно получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). В исследование включены 130 пациентов в хронической фазе заболевания. По предварительным данным наибольшая частота сердечно-сосудистых событий отмечалась у тех пациентов, которые имели высокий / крайне высокий риск SCORE2 и не получали терапию с целью коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проводимая на регулярной основе оценка частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий, ОНМК, хроническая сердечная недостаточность, а также частота развития бессимптомной дисфункции левого желудочка направлены на поиск новых предикторов развития атеросклеротических и атеротромботических событий при применении ИТК.

Острые миелобластные лейкозы

На протяжении 2022 года продолжалась работа по изучению ОМЛ, сосредоточенная на наиболее актуальных направлениях, включающих анализ генетической гетерогенности заболевания, прогностической значимости уровня минимальной остаточной болезни, эффективности включения новых таргетных препаратов в программы терапии пациентов с ОМЛ, а также изучение редких, прогностически неблагоприятных вариантов ОМЛ с экстрамедуллярным поражением и миелоидной саркомы.

С целью детекции мутаций в генах IDH1 R132 и IDH2 R140 внедрена методика цифровой каплевой ПЦР (droplet digital Polymerase Chain Reaction, ddPCR). В течение 2021 года проводился анализ полученных лабораторных и клинических данных. Выявлено преимущество в общей выживаемости в группе пациентов с мутированным статусом IDH1/2 ($p = 0.023$). Пациенты с мутациями IDH1/2 чаще достигали полной ремиссии ($p = 0.043$) и имели сниженный риск развития раннего (< 12 мес.) рецидива ($p = 0.041$). Пациенты с нормальным кариотипом и диким типом DNMT3A имели лучшие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с пациентами с мутацией гена DNMT3A ($p = 0.012$).

Разработка методики оценки МОБ методом проточной цитофлуориметрии может стать основой персонифицированного подхода к определению группы риска и основанием для выбора метода лечения, оптимального для каждого конкретного пациента. В рамках дальнейшего развития направления персонификации терапии ОМЛ проводится изучение оценки методом количественной ПЦР высокоспецифичных молекулярных маркеров (RUNX1-RUNX1T1, CBF-MYH11, мутации NPM1) в постиндукционном периоде и корреляция значений с результатами лечения.



Постерный доклад А. А. Шатиловой был награжден дипломом II степени. Дополненные данные были представлены в качестве постерного доклада на международной конференции The Society of Hematologic Oncology (SOHO) Virtual Annual Meeting (Хьюстон) в сентябре 2021 года.



В последние годы проводится большое число клинических исследований новых таргетных препаратов, многие из которых в настоящее время зарегистрированы для лечения ОМЛ. Одним из них является гемтузумаб озогамидин, представляющий собой гуманизированное моноклональное анти-CD33-антитело, ковалентно связанное с цитостатическим противоопухолевым агентом калихеамицином. В группе пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ, прогноз у которых остается неблагоприятным, гемтузумаб активно исследуется и применяется в монорежиме, а также в сочетании с высокодозной химиотерапией, гипометилирующими средствами и таргетными препаратами.

Хронический лимфолейкоз

В 2022 году продолжено наблюдательное исследование IB-RU-SCOPE, в котором изучается эффективность и безопасность ибрутиниба у больных ХЛЛ в условиях обычной клинической практики. Сбор данных позволит оценить частоту развития таких осложнений, как кровотечения, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия и др.

ORIGINAL ARTICLE



Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with AML unfit for first-line intensive chemotherapy*

Toshihiro Miyamoto^a, David Sanford^b, Ciprian Tomuleasa^c, Hui-Hua Hsiao^d, Leonardo José Enciso Olivera^e, Anoop Kumar Enjeti^f, Alberto Gimenez Conca^g, Teresa Bernal del Castillo^h, Larisa Girshovaⁱ, Maria Paola Martelli^j, Birol Guvenc^k, Alexander Delgado^l, Yinghui Duan^m, Belen Garbayo Guijarroⁿ, Cynthia Llamas^m and Je-Hwan Lee^o

^aMedicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan; ^bLeukemia/Bone Marrow Transplant Program of BC, Division of Hematology, The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ^cDepartment of Hematology – Medfuture Research Center for Advanced Medicine, Ion Chiricutu Clinical Cancer Center, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania; ^dDepartment of Internal Medicine, Division of Hematology-Oncology, Kaohsiung Medical University Hospital and Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan; ^eInstituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia; ^fCalvary Mater Newcastle, University of Newcastle and New South Wales Health Pathology, Waratah, Australia; ^gSection of Hematology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ^hServicio de Hematología y Hemoterapia, University Hospital Central de Asturias, ISPA, IUOPA, Oviedo, Spain; ⁱFederal State Budgetary Institution ‘Almazov National Medical Research Centre’ of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; ^jDepartment of Medicine and Surgery – Section of Hematology and Clinical Immunology, Perugia University, ‘Santa Maria della Misericordia’ Hospital, Perugia, Italy; ^kDepartment of Hematology, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Turkey; ^lAbbVie, Inc., Singapore, Singapore; ^mAbbVie, Inc., North Chicago, IL, USA; ⁿAbbVie, Inc., Madrid, Spain; ^oDepartment of Hematology, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

Received: 8 March 2022 | Revised: 10 May 2022 | Accepted: 12 May 2022

DOI: 10.1002/ajh.26600

CORRESPONDENCE



Timing of response with venetoclax combination treatment in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia

Idasanutlin plus cytarabine in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: results of the MIRROS trial

Marina Y. Konopleva,^{1,*} Christoph Röllig,^{2,*} Jamie Cavenagh,³ Dries Deeren,⁴ Larisa Girshova,⁵ Jürgen Krauter,⁶ Giovanni Martinelli,⁷ Pau Montesinos,⁸ Jonas A. Schäfer,⁹ Oliver Ottmann,¹⁰ Mario Petrini,¹¹ Arnaud Pigneux,¹² Alessandro Rambaldi,¹³ Christian Recher,¹⁴ Rebeca Rodriguez-Veiga,⁸ David Taussig,¹⁵ Norbert Vey,¹⁶ Sung-Soo Yoon,¹⁷ Marion Ott,¹⁸ Susanne Muehlbauer,¹⁸ Benjamin M. Beckermann,¹⁸ Olivier Catalani,¹⁸ Magali Genevray,¹⁸ Kirsten Mundt,¹⁸ Candice Jamois,¹⁸ Pierre Fenaux,^{19,*} and Andrew H. Wei^{20,*}

¹University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Germany; ³Barts Health National Health Service Trust Hospital, London, United Kingdom; ⁴Algemeen Ziekenhuis Delta, Roeselare, Belgium; ⁵Almazov Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; ⁶Klinikum Braunschweig; Medizinische Klinik III; Klinik für Hämatologie und Onkologie, Braunschweig, Germany; ⁷Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Meldola, Italy; ⁸Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain; ⁹Universitätsklinikum Marburg, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Marburg, Germany; ¹⁰Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; ¹¹Hematology Unit Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, University of Pisa, Pisa, Italy; ¹²Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, Bordeaux, France; ¹³University of Milan and Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; ¹⁴Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; ¹⁵Royal Marsden National Health Service Foundation Trust, Marsden, United Kingdom; ¹⁶Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France; ¹⁷Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; ¹⁸F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Basel, Switzerland; ¹⁹Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France; and ²⁰The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Australia

Международное сотрудничество

Продолжается сотрудничество с Европейской ассоциацией по трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplantation — EBMT) в рамках ведения

онлайн-регистра данных по ТГСК Масро (ProMISE). Регулярно проводится сбор и предоставление данных по проводимым аллоТГСК, а также участие в дополнительных проектах по сбору данных регистра. Продолжалась просветительская работа среди пациентов как при поддержке ООО «Содействие». Активное участие гематологов Центра в международных исследованиях новейших препаратов было отмечено соавторством в публикациях в рейтинговых журналах.



Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study

Fredrik H Schjesvold, Meletios-Athanasios Dimopoulos, Sosana Delimpasi, Pawel Robak, Daniel Coriu, Wojciech Legiec, Luděk Pour, Ivan Špička, Tamas Masszi, Vadim Doronin, Jiri Minarik, Galina Salogub, Yulia Alekseeva, Antonio Lazzaro, Vladimir Maisnar, Gábor Mikala, Laura Rosiñol, Anna Marina Liberati, Argiris Symeonidis, Victoria Moody, Marcus Thuresson, Catriona Byrne, Johan Harmerberg, Nicolaas A Bakker, Roman Hájek, Maria-Victoria Mateos, Paul G Richardson, Pieter Sonneveld, on behalf of the OCEAN (OP-103) Investigators*

ARTICLE - Chronic Lymphocytic Leukemia

First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab *versus* chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial

Carol Moreno,^{1,2} Richard Greil,³ Fatih Demirkan,⁴ Alessandra Tedeschi,⁵ Bertrand Anz,⁶ Loree Larratt,⁷ Martin Simkovic,⁸ Jan Novak,⁹ Vladimir Strugov,¹⁰ Devinder Gill,¹¹ John G. Gribben,¹² Kevin Kwei,¹³ Sandra Dai,¹³ Emily Hsu,¹³ James P. Dean¹³ and Ian W. Flinn¹⁴

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain; ³3rd Medical Department, Paracelsus Medical University, Salzburg Cancer Research Institute-CCCIT, Salzburg, Austria; ⁴Dokuz Eylül University, Division of Hematology, Izmir, Turkey; ⁵Niguarda Ca Granda Hospital, Milan, Italy; ⁶Tennessee Oncology, Chattanooga, TN, USA; ⁷University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta, Canada; ⁸Department of Internal Medicine, Haematology, University Hospital and Medical School Hradec, Králové, Czech Republic; ⁹University Hospital Kralovske Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ¹⁰Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; ¹¹Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia; ¹²Barts Cancer Institute, London, UK; ¹³Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company, Sunnyvale, CA, USA and ¹⁴Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN, USA

Correspondence: C. Moreno
cmoreno@santpau.cat

Received: May 5, 2021.
Accepted: November 4, 2021.
Prepublished: January 13, 2022.

<https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279012>

©2022 Ferrata Storti Foundation
Published under a CC BY-NC license

Сотрудники Института онкологии и гематологии выступали в качестве докладчиков в большинстве крупных конференций, проводимых в России, включая Конгресс гематологов России.



Коллеги продолжали принимать активное участие в рабочих группах по подготовке клинических рекомендаций для разных онкогематологических нозологий.

Разработка эффективных подходов к терапии солидных опухолей

Разработка эффективных подходов к терапии солидных опухолей представляет собой одну из актуальных проблем онкологии. Успех адоптивной CAR-T-клеточной терапии относительно пациентов с лимфомами, множественной миеломой и регистрация клеточных продуктов CAR-T позволяют охарактеризовать данный подход как мощный инструмент, перспективы применения которого в онкологии значительны и многообещающи. Разработка эффективного подхода к элиминации солидных опухолей включает поиск и оптимизацию репертуара антигенов-мишеней, обеспечивающих эффективность терапии.

В работе, направленной на изучение эффективности цитотоксического эффекта CAR-T-клеточных продуктов относительно опухолей эпителиального происхождения, методами молекулярного клонирования, а также синтезом генов *de novo*, были получены конструкции химерных антигенных рецепторов. Верификация экспрессии лигандов на клеточных линиях солидных опухолей верифицировали с помощью проточной цитометрии, а специфическую эффективность CAR-T-клеток, полученных методом лентивирусной трансдукции Т-лимфоцитов, оценивали *in vitro* с помощью теста RTCA.

Проведенная работа позволила получить экспрессионные плазмидные векторы, несущие последовательности химерного антигенного рецептора к CD87 с участком MA и активационного домена CD28, внеклеточный домен белка PD-1 с активационным доменом CD28, полноразмерный рецептор NKG2D, слитый с участком CD3z-цепи и несущий вспомогательный активационный белок DAP-10. Клетки CAR-T с вышеупомянутыми химерными рецепторами проявляют специфическую цитотоксическую активность относительно линий-мишеней. В перспективе это даст возможность получить платформу для терапии спектра солидных новообразований.

Review

Knowns and Unknowns about CAR-T Cell Dysfunction

Aleksei Titov ^{1,2,†} , Yaroslav Kaminskiy ^{2,†}, Irina Ganeeva ¹, Ekaterina Zmievskaya ¹, Aygul Valiullina ¹, Aygul Rakhmatullina ¹, Alexey Petukhov ^{1,3}, Regina Miftakhova ¹, Albert Rizvanov ¹ and Emil Bulatov ^{1,4,*} 

¹ Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 420008 Kazan, Russia; titov.a@blood.ru (A.T.); iaganeeva@kpfu.ru (I.G.); eazmievskaya@kpfu.ru (E.Z.); ajghvaliullina@kpfu.ru (A.V.); ajgulrakhmatullina@kpfu.ru (A.R.); petukhov_av@almazovcentre.ru (A.P.); rermiftakhova@kpfu.ru (R.M.); albert.rizvanov@kpfu.ru (A.R.)

² Laboratory of Transplantation Immunology, National Research Centre for Hematology, 125167 Moscow, Russia; kaminskiy.i@blood.ru

³ Institute of Hematology, Almazov National Medical Research Center, 197341 Saint Petersburg, Russia

⁴ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 117997 Moscow, Russia

* Correspondence: erbulatov@kpfu.ru

† These authors contributed equally to this work.

Biochemical and Biophysical Research Communications 589 (2022) 29–34



Contents lists available at ScienceDirect

Biochemical and Biophysical Research Communications

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ybbrc



Zeb1-mediated autophagy enhances resistance of breast cancer cells to genotoxic drugs



Olga Fedorova ^{a,1}, Alexandra Daks ^{a,1}, Sergey Parfenyev ^a, Oleg Shuvalov ^a, Sofia Netsvetay ^a, Julia Vasileva ^a, Anastasia Gudovich ^a, Vasilii Golotin ^a, Oleg Semenov ^a, Alexey Petukhov ^{a,b}, Ekaterina Baiduik ^a, Nurken Berdigaliyev ^c, Eugene M. Tulchinsky ^c, Nikolai A. Barlev ^{a,d,*}

^a Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, 194064, St Petersburg, Russian Federation

^b Almazov National Medical Research Centre, Institute of Hematology, 197341, St Petersburg, Russian Federation

^c Department of Biomedical Sciences, Nazarbayev University School of Medicine, Nur-Sultan, 020000, Kazakhstan

^d Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 141700, Moscow Region, Russian Federation

Наиболее значимые публикации:

1. Murtazalieva Patimat, Ryzhkova Darya, Malev Eduard, Zhiduleva Ekaterina, Moiseeva Olga Prediction of aortic stenosis progression by 18F-FDG and 18F-NaF PET/CT in different aortic valve phenotypes Frontiers in Pharmacology 2022; 13: 909975 1-11 DOI:10.3389/fphar.2022.909975 **6,6**
2. Aleksei Titov, Yaroslav Kaminskiy, Irina Ganeeva, Ekaterina Zmievskaya, Aygul Valiullina, Aygul Rakhmatullina, Alexey Petukhov, Regina Miftakhova, Albert Rizvanov, Emil Bulatov Knowns and Unknowns about CAR-T Cell Dysfunction Cancers 2022; 14(4): 1078 1-24 DOI:10.3390/cancers14041078 **6,575**
3. Olga Fedorova, Alexandra Daks, Sergey Parfenyev, Oleg Shuvalov, Sofia Netsvetay, Julia Vasileva, Anastasia Gudovich, Vasilii Golotin, Oleg Semenov, Alexey Petukhov, Ekaterina Baiduik, Nurken Berdigaliyev, Eugene M. Tulchinsky, Nikolai A. Barlev Zeb1-mediated autophagy enhances resistance of breast cancer cells to genotoxic drugs Biochemical and Biophysical Research Communications 2022; 589: 29-34 DOI:10.1016/j.bbrc.2021.11.088 **6,5**

4. Alexander V. Fonin, Sergey A. Silonov, Anna S. Fefilova, Olesya V. Stepanenko, Anastasia A. Gavrilova, Alexey V. Petukhov, Anna E. Romanovich, Anna L. Modina, Tatiana S. Zueva, Evgeniy M. Nedelyaev, Nadejda M. Pleskach, Mirya L. Kuranova, Irina M. Kuznetsova, Vladimir N. Uversky, Konstantin K. Turoverov. New Evidence of the Importance of Weak Interactions in the Formation of PML-Bodies International Journal of Molecular Sciences 2022; 23(3): 1613 1-13 DOI:10.3390/ijms23031613 6,208
5. Daria Ryzhkova, Lubov Mitrofanova, Uliana Tsoy, Elena Grineva, Evgeny Schlyakhto Dual-tracer PET/CT imaging to determine tumor heterogeneity in a patient with metastatic ACTH-secreting neuroendocrine neoplasm: A case report and literature review Frontiers in Endocrinology 2022; 1-8 DOI:10.3389/fendo.2022.958442 6,055
6. Morgacheva D, Daks A, Smirnova A, Kim A, Ryzhkova D, Mitrofanova L, Staliarova A, Omelina E, Pindyurin A, Fedorova O, Shuvalov O, Petukhov A, Dinikina Y Case Report: Primary Leptomeningeal Medulloblastoma in a Child: Clinical Case Report and Literature Review Frontiers in Pediatrics2022; 1-7 DOI:10.3389/fped.2022.925340 3,569
7. Sergey V. Nesterov, Emmanuel Deshayes, Luis Eduardo Juarez-Orozco, Robert A. deKemp, Roberto Sciagrà, Simona Malaspina, Leonardo Settimo, Chunlei Han, Darja V. Ryzhkova, Irina S. Kostina, Kilem L. Gwet, John O. Prior, Juhani M. Knuuti Myocardial perfusion quantification with Rb-82 PET: good interobserver agreement of Carimas software on global, regional, and segmental levels Annals of Nuclear Medicine 2022; 1-8 DOI:10.1007/s12149-022-01729-5 2,668