

Наиболее важная проблема после аллогенных трансплантаций костного мозга – возникновение рецидивов. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является использование иммуноадоптивной терапии.

В мировой практике ее активное внедрение в клиническую практику лечения онкогематологических заболеваний началось с 2014 года. В терапии В-клеточных опухолей исключительный эффект продемонстрировало новое направление иммуноадоптивной терапии – CAR-T-клетки. CAR-T представляет собой Т-лимфоцит, в геном которого внедрен ген CAR (химерного антигенного рецептора). Внеклеточный домен данного рецептора обеспечивает распознавание мишени (например, CD19), а внутриклеточный – активирует CAR-T, что ведет к уничтожению злокачественной клетки. Чтобы увеличить доступность данной терапии и в будущем организовать сходное производство в Российской Федерации, Центр Алмазова совместно с отечественной биофармацевтической компанией "Биокад" разрабатывает новые подходы к CAR-терапии.

На текущий момент сотрудниками Института гематологии Центра Алмазова уже получены anti-CD19 CAR-T, которые потенциально терапевтически применимы в лечении В-клеточных неоплазий, исследована их цитотоксичность. Для внедрения в геном Т-клеток здорового донора гена CAR данные клетки подвергались лентивирусной трансдукции. Жизнеспособность Т-лимфоцитов на 3-й день после проведения трансдукции достигала 91,87%. Экспрессия репортерного белка GFP, с помощью которого оценивалась эффективность трансдукции, в жизнеспособных Т-лимфоцитах составляла 50,87%. Таким образом, трансдукция осуществлялась с достаточной эффективностью и не была токсичной для клеток.

Для оценки цитотоксических свойств CAR-T проводилось совместное культивирование данных клеток со специально созданной генноинженерной линией клеток-мишеней K562-CD19+ (экспрессирующих антиген-мишень CD19).

Также была оценена концентрация цитокинов (IL2, IL4, IL6, IL10, TNF и IFN γ) в культуральной среде при совместном культивировании CAR-T с CD19+/- клетками-мишенями. При культивировании CAR-T с CD19+ клеточной линией по сравнению с контрольной группой (CD19-отрицательной) значительно увеличивалась концентрация IL-2, TNF, IFN γ , в то же время концентрация IL-6, IL-10, IL-4 изменялась незначительно. Данный факт также подтверждает активацию CAR-T в присутствии антигена-мишени и отражает спектр цитокинов, продуцируемых данными клетками. При этом важно заметить, что различия в концентрации IL-6 между контрольной и экспериментальной группой заметно меньше различий в концентрации других цитокинов между этими группами (IFN γ , IL-2, TNF).

Получение потенциально клинически применимых CAR-T – первый шаг к развитию технологии адоптивной иммунотерапии в Российской Федера-

Разработанные
в Центре Алмазова
методики уменьшения
интраоперационного
повреждения
миокарда
способствуют
улучшению
ближайших
и отдаленных
результатов
хирургических
вмешательств на
сердце в условиях
экстракорпорального
кровообращения
и кардиолегии.

ции. В настоящее время в Центре Алмазова также реализуется стратегия, направленная на снижение токсичности САЯ-терапии и получение аллогенного off-the-shelf препарата, производство которого значительно увеличит экономическую эффективность данной терапии.