

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

NEW TECHNOLOGIES

CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022

CAR-T Therapy of Multiple Myeloma, Based on the Congresses ASH-2021 and ASCO-2022

С.В. Семочкин^{1,2}

SV Semochkin^{1,2}

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

¹ PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Современное лечение множественной миеломы (ММ), основанное на применении ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов и моноклональных антител, в определенной степени достигло предела своих возможностей. Несмотря на значительный клинический прогресс, ММ по-прежнему относится к категории хронических неизлечимых заболеваний. Терапия опухоль-специфическими Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) представляет собой новый эволюционный шаг, направленный к излечению ММ. В качестве основной мишени CAR Т-клеточной терапии ММ в настоящее время рассматривается антиген созревания В-клеток (BCMA). Данный рецептор в основном экспрессируется на поверхности опухолевых плазматических клеток при ММ, а также на В-клетках поздних стадий дифференцировки и нормальных плазматических клетках. В 2021–2022 гг. в США и Европейском союзе были одобрены для клинического применения у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением ММ два препарата CAR Т-клеток: идекабтаген виклейсел (ide-cel) и цилтакабтаген аутолейсел (cilta-cel). Исследования этих препаратов показали весьма обнадеживающие клинические результаты. Клеточные препараты к другим антигенам (GPC5D, SLAMF7) находятся на ранних стадиях исследований. Настоящий обзор посвящен последним достижениям в сфере CAR Т-клеточной терапии ММ, представленным на недавних конгрессах ASH-2021 и ASCO-2022. Подробно освещаются результаты исследований KarMMa (ide-cel, II фаза) и CARTITUDE-1 (cilta-cel, IB–II фаза). В обзоре приводятся историческая справка по созданию CAR Т-клеток, данные доклинических и текущих клинических исследований в области ММ, освещаются вопросы возможных причин неудач и перспектив дальнейшего совершенствования данной технологии.

Current treatment of multiple myeloma (MM) based on proteasome inhibitors, immunomodulating drugs, and monoclonal antibodies has, to a certain extent, reached the limit of its potential. Despite considerable clinical advance, MM still remains a chronic incurable disease. Tumor-specific T-cell therapy with chimeric antigen receptor (CAR) is a new evolution step towards achieving MM cure. Today, B-cell maturation antigen (BCMA) is regarded as the primary target of CAR-T treatment of MM. This receptor is mainly expressed on the surface of tumor plasma cells in MM as well as in B-cells of late differentiation stages and normal plasma cells. In 2021–2022, two CAR-T drugs, idecabtagene vicleucel (ide-cel) and ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), were approved for clinical use in the USA and the European Union for patients with relapsed/refractory MM. The studies of these drugs yielded encouraging clinical results. Other antigen (GPC5D, SLAMF7) cell-based drugs are now in early stages of development. The present review is concerned with latest advances in CAR-T therapy for MM reported at the recent congresses ASH-2021 and ASCO-2022. The review comprehensively discusses the results of the KarMMa (ide-cel, stage II) and CARTITUDE-1 (cilta-cel, stage IB/II) studies. It also provides historical background of CAR-T cell generation as well as preclinical and on-going clinical trial data on MM. It outlines potential failure causes and prospects of further improvement of the new technology.

Ключевые слова: CAR Т-клеточная терапия, множественная миелома, химерный антигенный рецептор, антиген созревания В-клеток.

Keywords: CAR-T therapy, multiple myeloma, chimeric antigen receptor, B-cell maturation antigen.

Получено: 17 июня 2022 г.

Принято в печать: 2 декабря 2022 г.

Для переписки: Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Для цитирования: Семочкин С.В. CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):1–13.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13

Received: June 17, 2022

Accepted: December 2, 2022

For correspondence: Prof. Sergei Vyacheslavovich Semochkin, MD, PhD, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

For citation: Semochkin SV. CAR-T Therapy of Multiple Myeloma, Based on the of Congresses ASH-2021 and ASCO-2022. Clinical oncohematology. 2023;16(1):1–13. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — вторая по частоте злокачественная опухоль гемопоэтической и лимфоидной тканей у взрослых, которая, несмотря на существенный прогресс терапии последних десятилетий, по-прежнему остается неизлечимым заболеванием [1]. Современное лечение, основанное на применении ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов (IMiD) и моноклональных антител (МАТ), в определенной степени достигло предела своих возможностей [2]. Разработка технологии терапии опухоль-специфичными Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor, CAR) представляет собой новый перспективный подход к лечению ММ [3]. Структурно CAR представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из внешнего антигенраспознающего домена, трансмембранного домена, фиксирующего рецептор на мембране, внутриклеточных сигнального и костимулирующих доменов, непосредственно обеспечивающих активацию цитотоксической Т-клетки [4, 5].

Цитотоксический Т-лимфоцит (Т-киллер) представляет собой один из основных типов эффекторных клеток, относящихся к системе клеточного иммунитета. Маркерным антигеном цитотоксических Т-лимфоцитов является трансмембранный гликопротеин CD8, который выполняет функцию корецептора для Т-клеточного рецептора (TCR). Сам по себе CD8 специфично связан с белками главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) [6]. Благодаря этой особенности Т-клетки способны распознавать только те антигены, которые находятся на мембране клеток-мишеней в комплексе с молекулой МНС-I. Прежде чем соединиться с МНС-I, антиген подвергается процессингу антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками, макрофагами), в результате чего Т-клетки получают информацию как о поверхностных, так и внутренних эпитопах этого антигена. Гуморальный иммунный ответ работает по-другому. Антитело (иммуноглобулин) распознает только поверхностные антигены и не требует, чтобы антиген был представлен вместе с белками МНС-I [7].

В случае искусственного CAR для распознавания таргетного антигена используется одноцепочечный вариабельный фрагмент иммуноглобулина (scFv), а для активации эффекторных функций Т-клетки — константная часть TCR [5]. Таким образом, техно-

логия CAR позволяет *ex vivo* перепрограммировать собственные иммунные клетки пациента, реализуя преимущество, с одной стороны, МАТ с высокой аффинностью и без зависимости от белков МНС-I, а с другой — эффекторного Т-лимфоцита, способного к пролиферации и цитотоксическому действию. В соответствии с реализуемыми механизмами метод CAR T-клеточной терапии представляет собой один из вариантов адаптивной иммунотерапии [8].

В настоящее время известно пять поколений CAR T-клеток, различающихся в основном структурой внутриклеточного домена химерного рецептора (рис. 1) [5].

CAR 1-го поколения представляют собой гибридные рецепторы, содержащие внеклеточный домен для распознавания опухолевого антигена (scFv), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, ответственный за активацию Т-клеток (см. рис. 1). Структура CAR 2-го и 3-го поколений включает один или два дополнительных внутриклеточных костимулирующих домена соответственно. CAR 4-го поколения представляют собой модификацию CAR 2-го поколения, в который внесена группа дополнительных генов, кодирующих цитокины, например интерлейкины (IL-2, IL-12 или IL-15). Эти Т-клетки также называют Т-клетками, перенаправленными на универсальный цитокин-опосредованный киллинг (TRUCK). CAR 5-го поколения также построены на CAR 2-го поколения, но содержат дополнительный цитоплазматический домен, полученный из IL-2R β с мотивом для связывания STAT3/5.

РАННИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CAR T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ (1989–2014 гг.)

Начало генной инженерии Т-лимфоцитов было положено американским иммунологом Мишелем Садленом (Michel Sadelain) из Онкологического центра им. Слоуна и Кеттеринга в Нью-Йорке, применившего в 1992 г. для доставки новых генов в клетку ретровирусный вектор [9]. Первые инженерные CAR Т-клетки были разработаны в 1989–1993 гг. израильскими иммунологами Зелигом Эшхаром (Zelig Eshhar) и Гидеоном Гроссом (Gideon Gross), работавшими в отделе химической иммунологии Научного института Вейцмана в Реховоте (Израиль). В CAR Т-клетках 1-го поколения внутриклеточная часть химерного рецептора была представлена только сигнальной цепью

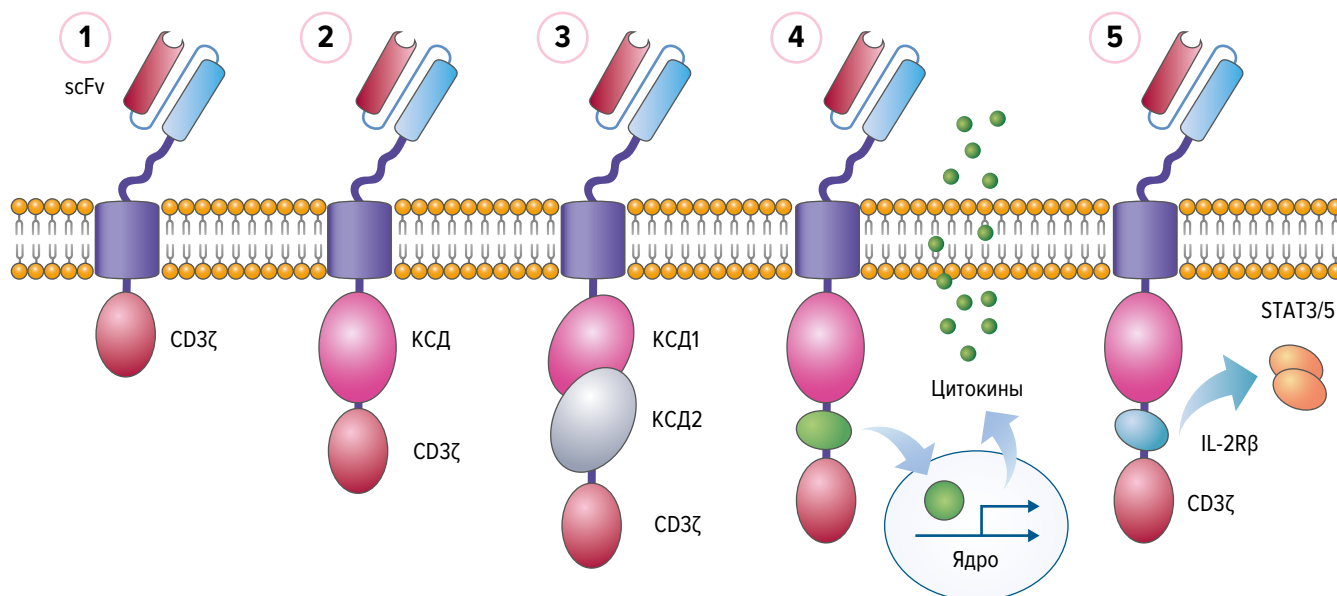


Рис. 1. Схематическое изображение структуры пяти (1–5) поколений CAR
IL-2R β — интерлейкин 2R β ; scFv — одноцепочечный вариабельный фрагмент иммуноглобулина; КСД — костимулирующий домен.

Fig. 1. Schematic illustration of the structure of five (1–5) CAR generations
IL-2R β — interleukin 2R β ; scFv — single-chain variable immunoglobulin fragment; КСД — co-stimulatory domain.

CD3 ζ , что оказалось недостаточным для обеспечения адекватного ответа [10]. Первые CAR T-клетки были клинически неэффективны [11].

Позднее, в конце 1990-х годов, возникло понимание необходимости введения в структуру внутреннего домена CAR специальных молекул, выполняющих функцию костимуляторов [12]. Новшество позволило длительно поддерживать активность и жизнеспособность инженерных T-клеток и легло в основу создания следующего, 2-го поколения CAR. CAR T-клетки 2-го поколения обладают высокой противоопухолевой активностью, лучшим пролиферативным потенциалом, устойчивостью к апоптозу, способностью к секреции цитокинов и длительной циркуляции *in vivo* [13]. В качестве костимуляторов обычно используют молекулы CD28, 4-1BB (CD137), CD27 и OX40 [14]. Первая публикация по CAR T-клеткам 2-го поколения вышла в 2003 г. [15]. Авторы показали, что анти-CD19 CAR T-клетки способны эффективно уничтожать лейкозные клетки у мышей.

Приоритет начала клинического применения CAR T-клеток (2011–2012 гг.) принадлежит группе исследователей из Университета Пенсильвании и Детской больницы в Филадельфии (США). Иммунолог Карл Джун (Carl June) непосредственно руководил разработкой технологии CAR T-клеток. Вместе с Дэвидом Портером (David Porter) он выполнил первые инфузии CAR T-клеток пациентам с хроническим лимфолейкозом [16], а со Стефаном Группом (Stephan Grupp) — детям с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [17]. Первый реальный прогресс CAR T-клеточной терапии наблюдался именно при ОЛЛ. Семилетняя Эмили Уайтхед (Emily Whitehead) с рефрактерным ОЛЛ должна была провести свои последние дни в детском хосписе после нескольких линий безуспешной терапии. Она стала первым ребенком, получившим

CAR T-клетки против CD19. Девочка пережила все осложнения этой терапии, но в конце концов была вылечена. Ремиссия лейкоза длится уже 10 лет [18]. Это замечательное событие стало в своем роде импульсом для последующих исследований. В частности, д-р Стивен Розенберг (Steven Rosenberg), применяя CAR T-клетки, продемонстрировал возможность получения длительных ремиссий у пациентов с солидной опухолью — рефрактерной метастатической меланомой [19]. Несколько месяцев спустя журнал «Science» назвал иммунотерапию злокачественных опухолей прорывом года [20].

В 2014 г. появилось 3-е поколение CAR T-клеток, в которых внутриклеточный домен CAR по-прежнему содержал сигнальную цепь CD3 ζ , но обладал одновременно двумя костимуляторами, а не одним, как CAR предыдущего поколения. На практике были реализованы комбинация CD28/4-1BB и CD28/OX40. В нескольких доклинических исследованиях CAR T-клеток 3-го поколения были получены сведения о большей пролиферативной активности и способности к продукции цитокинов по сравнению с химерными лимфоцитами 2-го поколения [21]. Однако клинические данные оказались противоречивыми [22].

TRUCK (4-Е ПОКОЛЕНИЕ CAR)

TRUCK (T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing — T-клетки, перенаправленные на универсальный цитокин-опосредованный киллинг), также называемые CAR T-клетками 4-го поколения, сочетают непосредственную противоопухолевую активность CAR T-клеток с иммуномодулирующими эффектами встроенного цитокина. Структурно они напоминают CAR 2-го поколения, но имеют группу



Слева направо:
лауреаты премии Дэна Дэвида 2021 г.
проф. Зелиг Эшхар, проф. Карл Джун
и д-р Стивен Розенберг (цит. по [27])

From left to right:
Dan David Prize laureates 2021
Prof. Zelig Eshhar, Prof. Carl June,
and Dr. Steven Rosenberg
(quoted from [27])

дополнительных генов, кодирующих цитокины (например, IL-2, IL-12 или IL-15), или лигандов для своих собственных костимуляторов (например, 4-1BBL) [23]. Результатом этого является локальная секреция иммуностимулирующих цитокинов, которые повышают толерантность CAR T-клеток к апоптозу и подавляют иммуносупрессивный эффект опухолевого микроокружения. Кроме того, цитокины могут активировать врожденный противоопухолевый иммунный ответ пациента [24].

ПЯТОЕ ПОКОЛЕНИЕ CAR

CAR T-клетки 5-го поколения содержат еще один внутриклеточный элемент, отсутствующий у предшественников. В качестве такового используют укороченные внутриклеточные домены цитокиновых ре-

цепторов (например, фрагмент цепи рецептора IL-2) с мотивом для связывания факторов транскрипции, таких как STAT3/5. Таким образом, секретлируемый сигнал не только заставляет CAR T-клетки оставаться активными в течение длительного времени и генерировать T-клетки памяти, но также реактивирует и стимулирует иммунную систему в целом [5]. В недавних работах технология CRISPR (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats — короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами) использовалась для точечного редактирования генома CAR T-клеток [25].

В 2017–2018 гг. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили применение 4 препаратов анти-CD19 CAR T-клеток для лечения детей и взрослых до 25 лет с рецидивами/рефрактерным ОЛЛ,

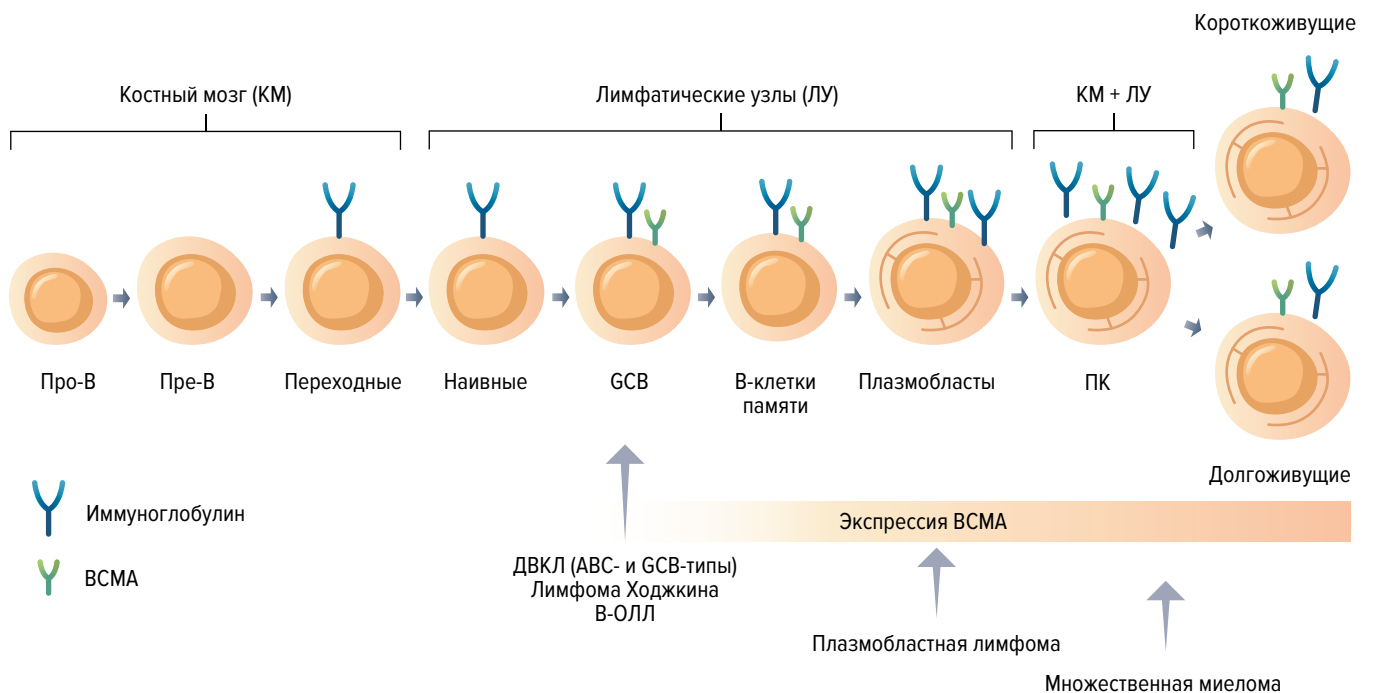


Рис. 2. Экспрессия BCMA в процессе дифференцировки нормальных и опухолевых В-клеток (цит. по [29]). В верхней части рисунка показано последовательное развитие нормальных В-клеток, начиная с про-В-клетки и заканчивая терминально дифференцированной плазматической клеткой. На каждой стадии дифференцировки продемонстрирована экспрессия рецепторов иммуноглобулина и BCMA. Нижняя часть рисунка иллюстрирует интенсивность экспрессии BCMA и соответствие субстрата зрелых В-клеточных опухолей нормальным клеткам-аналогам

В-ОЛЛ — В-линейный острый лимфобластный лейкоз; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПК — плазматические клетки.

Fig. 2. BCMA expression during differentiation of normal and tumor B-cells (quoted from [29]). The upper panel shows consistent development of normal B-cells, from pro-B cell to terminally differentiated plasma cell. In every differentiation stage, immunoglobulin receptor and BCMA expressions are shown. The bottom panel illustrates BCMA expression intensity and the substrate of mature B-cell tumors corresponding to normal cell analogs

В-ОЛЛ — B-lineage acute lymphoblastic leukemia; ДВКЛ — diffuse large B-cell lymphoma; ПК — plasma cells.

взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы, с фолликулярной, мантийноклеточной, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомами и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности (high grade) [26].

В 2021 г. пионеры противораковой иммунотерапии — проф. Зелиг Эшхар из Израильского научного института Вейцмана, проф. Карл Джун из Университета Пенсильвании и д-р Стивен Розенберг из Национального института рака (США) — были награждены престижной Международной премией Дэна Дэвида в категории «Будущее». Размер награды в каждой номинации составляет 1 млн долларов США. По традиции лауреаты 10 % своей награды перечисляют в виде стипендий выдающимся молодым исследователям в своей области знаний. Церемония награждения проводится ежегодно в Тель-Авивском университете [27].

BCMA

Антиген созревания В-клеток (B cell maturation antigen, BCMA) в настоящее время рассматривается в качестве основной мишени CAR T-клеточной терапии ММ. Структурно BCMA представляет собой трансмембранный рецепторный белок, относящийся к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухолей (TNFRS) [28]. Экспрессия BCMA появляется на поздних этапах дифференцировки В-клеток, когда они уже

коммитированы в сторону антителогенеза [29] (рис. 2). Плотность экспрессии BCMA на миеломных клетках существенно выше, чем на нормальных плазматоцитах, что делает этот антиген привлекательным для таргетной иммунотерапии.

Для BCMA идентифицировано два лиганда: BAFF и APRIL, обладающих функцией агонистов данного рецептора (рис. 3). Обе молекулы секретируются паракринно стромальными клетками костного мозга, остеокластами и макрофагами. Аффинность APRIL к BCMA выше, чем у BAFF. BCMA наряду с двумя родственными рецепторами BAFF-R и TACI является критически важным регулятором пролиферации и долгосрочного выживания В-клеток на разных стадиях развития. Ко времени трансформации В-лимфоцита в плазматическую клетку экспрессия BCMA увеличивается, а BAFF-R, наоборот, снижается [31].

Под действием γ -секретаз плазмы мембранная форма BCMA расщепляется, что приводит к образованию растворимой формы BCMA (sBCMA) [32]. Определение данной молекулы в сыворотке может служить биомаркером опухолевой нагрузки при ММ, а также использоваться для ранней косвенной оценки эффективности BCMA-направленной терапии [33]. sBCMA может связывать APRIL и BAFF, что препятствует дальнейшей активации сигнальных путей BCMA. Предполагается, что sBCMA может реагировать с препаратами, нацеленными на BCMA, и таким образом снижать их эффективность. Однако клинического подтверждения этому нет.

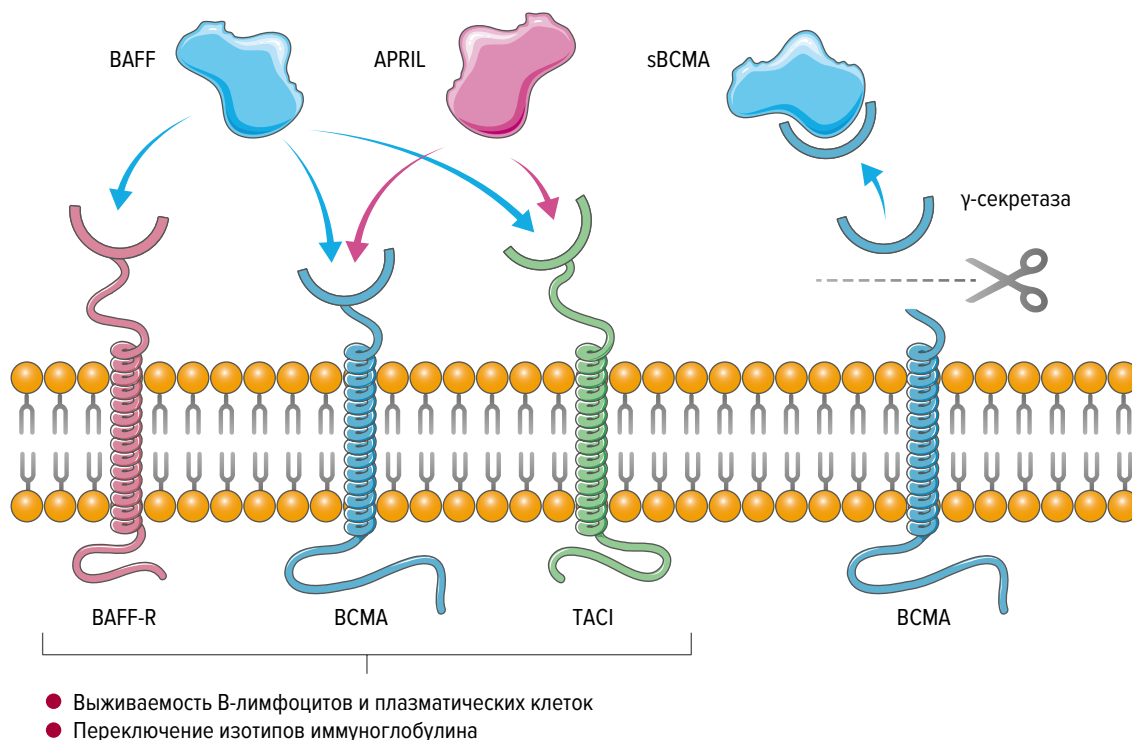


Рис. 3. Сигнальный путь BCMA (цит. по [30])

APRIL — лиганд, индуцирующий пролиферацию; BAFF — фактор, активирующий В-клетки; BAFF-R — рецептор BAFF; BCMA — антиген созревания В-клеток; sBCMA — растворимая форма BCMA, образуется в результате расщепления γ -секретазой мембранного рецептора BCMA; TACI — трансмембранный активатор и взаимодействующий лиганд циклофилина, модулирующего кальций.

Fig. 3. BCMA signaling pathway (quoted from [30])

APRIL — proliferation inducing ligand; BAFF — B-cell activating factor; BAFF-R — BAFF receptor; BCMA — B-cell maturation antigen; sBCMA — soluble BCMA resulting from BCMA membrane receptor cleavage by γ -secretase; TACI — transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor.

САР Т-КЛЕТОЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ОДОБРЕННЫЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Самым первым препаратом САР Т-клеток для лечения рецидивов/рефрактерной множественной миеломы (р/р ММ) стал идекабтаген виклейсел (Abecma®; Bristol Myers Squibb), получивший одобрение FDA и EMA в 2021 г. Через несколько месяцев, уже в начале 2022 г., разрешение регуляторных органов получил еще один препарат — цилтакабтаген аутолейсел (Carvykti®; Janssen Biotech, Inc./Legend Biotech). Оба препарата в качестве мишени на миеломных клетках используют рецептор ВСМА.

Идекабтаген виклейсел (ide-cel)

Ide-cel (bb2121) — это САР 2-го поколения, структурно включающий внешний эпитоп scFv для распознавания ВСМА, внутриклеточный домен активации Т-клеток CD3 ζ и костимулятор 4-1BB [34].

Ide-cel был зарегистрирован по результатам протокола II фазы КарММа, в котором оценивали безопасность и эффективность трех доз САР Т-клеток: 150, 300 и 450 $\times 10^6$ [35]. САР Т-клетки были реинфузированы 128 из 140 пациентов, принявших участие в исследовании. При медиане 6 линий (диапазон 3–16 линий) предшествующего лечения 84 % больных были одновременно устойчивы к трем классам препаратов, включая ингибиторы протеасом, IMiD и MAT против CD38. Все пациенты были рефрактерными к последней линии терапии.

Во всей группе общий ответ (ОО) составил 73 %, включая 33 % случаев достижения полного и строго полного ответов (ПО/сПО). Минимальную остаточную болезнь (МОБ) оценивали с помощью секвенирования нового поколения (NGS). МОБ-отрицательный ответ (10^{-5}) был подтвержден у 26 % больных. Наилучшие результаты отмечались в подгруппе пациентов, получивших максимальную дозу 450 $\times 10^6$ САР Т-клеток: ОО — 82 %, ПО/сПО — 39 %. Глубина ответа коррелировала со снижением концентрации sBCMA в сыворотке.

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) во всей группе составила 8,8 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 5,6–11,6 мес.) и 12,1 мес. (95% ДИ 8,8–12,3 мес.) для когорты пациентов с дозой 450 $\times 10^6$ САР Т-клеток. Продолжительность ответа коррелировала с его глубиной: ПО/сПО — 19 мес., очень хороший частичный ответ (охЧО) — 10,4 мес. и частичный ответ (ЧО) — 4,5 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 19,4 мес.

Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были проявления миелосупрессии, что в значительной степени могло быть связано с применением флударабина и циклофосфида с целью лимфодеплеции перед введением ide-cel. Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) имел место у 84 % пациентов (I–II степени — 78 %, \geq III степени — 6 %). В большинстве случаев осложнение возникало через сутки (диапазон 1–12 дней) после инфузии ide-cel и продолжалось 5 дней (диапазон 1–63 дня). Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated

neurotoxicity syndrome, ICANS), возник у 18 % пациентов (I–II степени — 15 %, III степени — 3 %). В большинстве случаев ICANS развился одновременно с СВЦ или на несколько дней позже. Все пациенты с ICANS III степени были старше 65 лет.

Пик пролиферативной активности САР Т-клеток *in vivo* в исследовании КарММа был зарегистрирован на 11-й день после инфузии ide-cel [35]. В подгруппе из 36 % пациентов, у которых через 12 мес. можно было получить образцы крови, циркулирующие САР Т-клетки были обнаружены во всех случаях, однако это не было гарантией защиты от рецидива. В другом препарате, получившем название bb21217, реализована та же самая молекула САР, что и в ide-cel (bb2121) [36]. Отличие заключается в том, что bb21217 перед инфузией пациенту дополнительно культивировали со специфическим ингибитором PI3K (bb007) с целью удалить высококодифференцированные Т-клетки и относительно увеличить долю хорошо пролиферирующих лимфоцитов с фенотипом, близким к Т-клеткам памяти. В исследовании I фазы препарат bb21217 получали 72 пациента в дозах 150, 300 или 450 $\times 10^6$ САР Т-клеток [37]. Анализ образцов периферической крови, собранных через 15 дней после инфузии bb21217, показал, что у пациентов с ответом на препарат пролиферативная активность САР Т-клеток *in vivo* была существенно выше, чем у не ответивших на него (рис. 4, А). Через 6 мес. САР Т-клетки определялись в крови у 81 % пациентов, спустя 12 мес. — у 60 %, а через 24 мес. их, как правило, уже невозможно было обнаружить (рис. 4, Б).

На конгрессе ASCO-2022 десять академических центров США представили свои данные по применению ide-cel в условиях реальной клинической практики [38]. Инфузия препарата была выполнена в общей сложности 108 пациентам. В силу особенностей набранной когорты 67 % пациентов не соответствовали бы критериям включения в исследование КарММа. Препятствиями могли стать сопутствующие заболевания (28 %), цитопении (22 %), предшествующая трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) или иммунотерапия, направленная на ВСМА (19 %), поражение ЦНС, неизмеряемое заболевание или ММ с картиной лейкоза (13 %) и общее истощение пациента (12 %). В 22 % случаев у больных было сразу несколько причин для несоответствия. Токсичность терапии не отличалась от таковой в исследовании. Ответ на 30-й день был оценен у 104 пациентов (\geq ЧО 83 %, \geq охЧО 64 % и \geq ПО 34 %). Ко времени подготовки доклада умерло 12 (10 %) пациентов, в т. ч. 7 — непосредственно в исходе ММ, 2 — из-за COVID-19 и по 1 случаю в результате СВЦ, неврологической токсичности и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Авторы сделали вывод о воспроизводимости результатов исследования КарММа при применении ide-cel в условиях реальной клинической практики.

Цилтакабтаген аутолейсел (cilta-cel)

Cilta-cel представляет собой следующий аутологичный препарат САР Т-клеток 2-го поколения, также содержащий внешний домен scFv для распознавания ВСМА, внутренний сигнальный домен CD3 ζ и костиму-

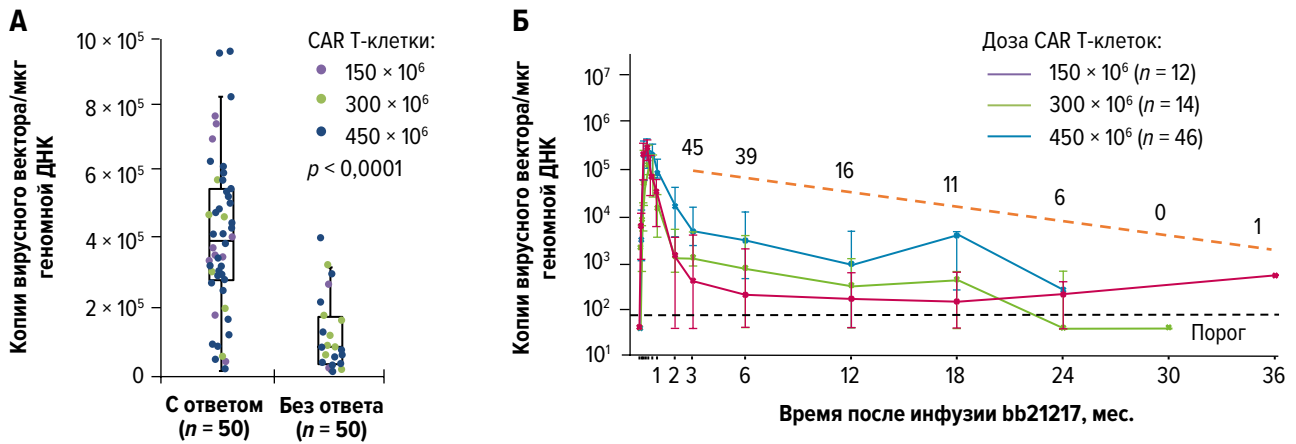


Рис. 4. (А) Пик пролиферативной активности bb21217 у пациентов с или без ответа на лечение и (Б) динамика персистенции CAR T-клеток в крови (цит. по [37]). Оранжевая пунктирная линия отражает тренд на уменьшение количества пациентов с определяемыми в крови CAR T-клетками; черная пунктирная линия обозначает нижний порог определения CAR T-клеток в крови

Fig. 4. (A) The proliferation activity peak of bb21217 in patients with and without treatment response and (Б) CAR-T cell persistence dynamics (quoted from [37]). The orange dashed line shows a downward trend in the number of patients with detectable CAR-T cells; the black dashed line marks the lower CAR-T cell identification threshold

лятор 4-1BB [34]. Особенностью cilta-cel является конструкция химерного рецептора, предусматривающая два ВСМА-связывающих эпитопа scFv для повышения avidности (рис. 5).

В исследование Ib-II фазы CARTITUDE-1 включено 113 пациентов, из которых 97 получали cilta-cel [39, 40]. Это была когорта больных MM с медианой 6 линий (диапазон 3–18 линий) реализованной терапии, с рефрактерностью к последней линии в 99 % случаев и к трем классам препаратов — в 88 %. Медиана количества введенных живых CAR T-клеток на 1 человека составила 0,71 × 10⁶/кг.

ОО составил 98 %, включая 82,5 % случаев достижения сПО (рис. 6, А). Частота сПО выросла с 67 % при сроке наблюдения 12 мес. до 83 % к 24 мес. Медиана времени до наилучшего ответа составила 2,6 мес. (диапазон 0,9–17,8 мес.). МОБ-отрицательный ответ (10⁻⁵) получен у 92 % больных и сохранялся 12 мес. и более в 18 % случаев.

При сроке наблюдения около 2 лет медиана ВБП и ОВ не достигнута. Во всей группе 2-летняя ВБП составила 60,5 (95% ДИ 48,5–70,4 %) и 71,0 % (95% ДИ 57,6–80,9 %) у пациентов, достигших сПО (рис. 6, Б); 2-летняя ОВ — 74 % (95% ДИ 61,9–82,7 %). У пациентов со стойким (≥ 12 мес.) МОБ-отрицательным ответом 2-летние ВБП и ОВ сохранились на показателе 100 %. 1 пациент при прогрессировании MM повторно получил cilta-cel без особого успеха. В настоящее время трудно судить, выйдет ли кривая ВБП на плато при большем сроке наблюдения или нет, но определенные надежды на это есть.

Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (95 %), анемия (68 %), тромбоцитопения (60 %) и лимфопения (49,5 %). Среднее время до разрешения нейтропении и тромбоцитопении до II или меньшей степени составило 2 и 4 нед. соответственно. СВЦ развился у 95 % больных, включая 5 % случаев III–IV степени. В среднем СВЦ начинался через 7 дней (диапазон 1–12 дней) после инфузии cilta-cel и длился 4 дня (диапазон 1–97 дней).

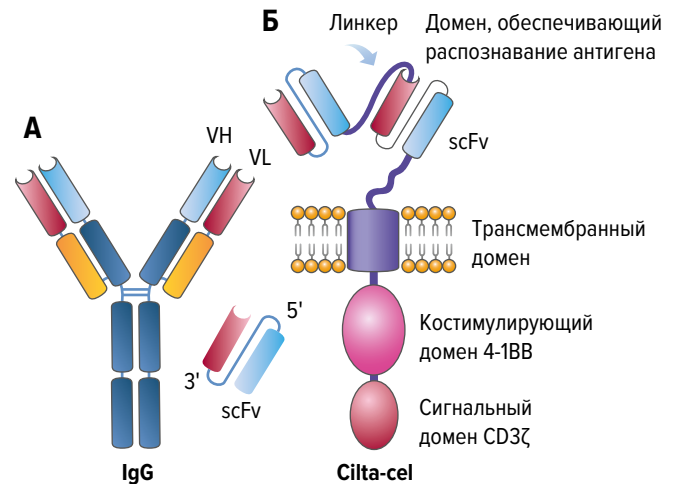


Рис. 5. Структурная характеристика (А) антитела класса IgG, рекомбинантного антитела scFv и (Б) препарата cilta-cel

Fig. 5. Structural characterization of (A) IgG antibody, recombinant scFv antibody, and (Б) cilta-cel

ICANS развился в 17 % случаев (все степени), включая 2 % с III–IV степенью тяжести.

ПРОБЛЕМЫ CAR T-КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Несмотря на ошеломляющую частоту глубоких ответов у пациентов с р/р MM, получивших большое количество предшествующих линий противоопухолевого лечения, текущая CAR T-клеточная терапия имеет определенные ограничения. К сожалению, даже у пациентов с МОБ-отрицательным ответом все равно развиваются рецидивы, а некоторые больные в процессе CAR T-клеточной терапии сталкиваются со специфической токсичностью (СВЦ, ICANS). Основные причины, лежащие в основе указанных процессов, и способы их решения представлены в табл. 1.

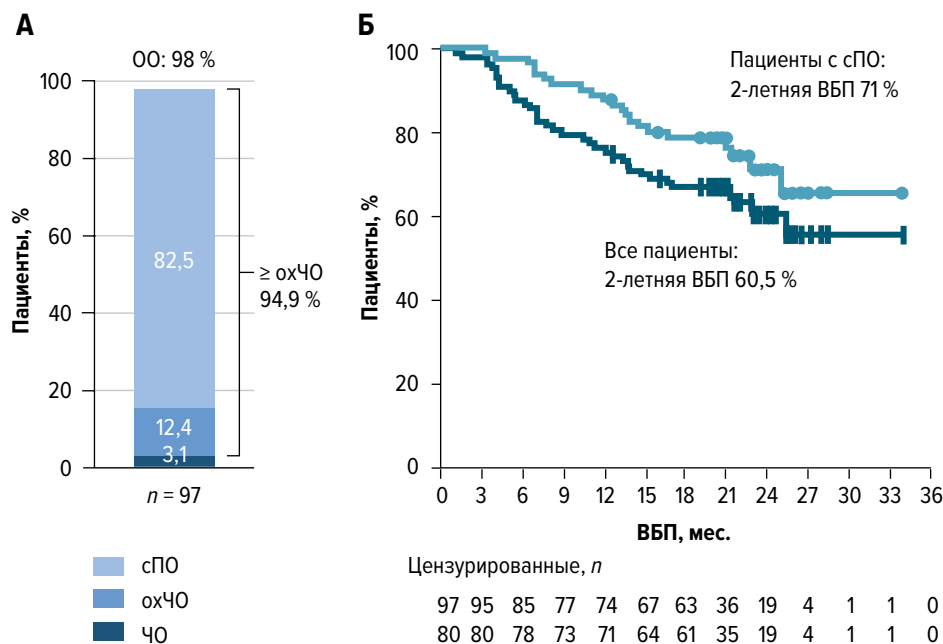


Рис. 6. (А) Ответ и (Б) выживаемость без прогрессирования пациентов с р/р ММ, получавших cilta-cel в исследовании CARTITUDE-1 (цит. по [40])

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОО — общий ответ; охЧО — очень хороший частичный ответ; сПО — строгий полный ответ; ЧО — частичный ответ.

Fig. 6. (A) Response and (B) progression-free survival of r/r MM patients treated with cilta-cel under the CARTITUDE-1 study (quoted from [40])
ВБП — progression-free survival; ОО — overall response; охЧО — very good partial response; сПО — stringent complete response; ЧО — partial response.

Таблица 1. Проблемы CAR Т-клеточной терапии множественной миеломы

Проблема	Возможное решение	Источник
Иммуногенность CAR	● Гуманизированные и полностью человеческие CAR	[41]
	● Транспозоны для доставки трансгена CAR в Т-клетку вместо вирусных векторов	[43]
Гетерогенность экспрессии BCMA на опухолевых клетках	● Двойные анти-BCMA/CD19 CAR Т-клетки	[44]
Длительный процесс производства аутологичных CAR Т-клеток	● Аллогенные CAR Т-клетки	[45]
Развитие резистентности и истощение пула стволовых Т-клеток памяти	● CAR Т-клетки в ранних линиях терапии ММ	[54, 55]
	● CAR Т-клетки против GPRC5D	[59]
	● CAR NK-клетки	[60, 61]

Иммуногенность CAR

Иммуногенность химерных антигенных рецепторов является естественным ограничением CAR Т-клеточной терапии. Ide-cel в качестве BCMA-распознающего домена использует мышинный scFv, а cilta-cel — белок ламы. Сам scFv представляет собой один из множества разработанных вариантов конструкций искусственных рекомбинантных антител. ScFv — это одиночный полипептид, который состоит из переменных областей тяжелой (VH) и легкой (VL) цепей иммуноглобулина, соединенных

гибким пептидным линкером таким образом, чтобы сохранить антигенсвязывающие свойства соответствующего полного антитела IgG (см. рис. 5, А). С целью повысить эффективность CAR Т-клеток разрабатываются гуманизированные и полностью человеческие CAR.

Zivo-cel (CT053) представляет собой аутологичный CAR Т-клеточный препарат 2-го поколения (CD3ζ/4-1BB) с полностью человеческим анти-BCMA scFv. В исследование I фазы LUMMICAR-1 включено 14 пациентов с р/р ММ с 6 линиями (диапазон 3–7 линий) терапии в анамнезе [41]. Исследование проводилось в Китае. По условиям протокола пациенты до CAR Т-клеток должны были получить хотя бы один ингибитор протеасом и IMiD. Zivo-cel 3 пациентам ввели в дозе 100×10^6 CAR Т-клеток, а 14 — в дозе 150×10^6 на 1 пациента. Ответ получен в 100 % случаев: 11 — сПО, 2 — охЧО и 1 — ЧО. Все пациенты, достигшие сПО, были МОБ-отрицательными. При медиане наблюдения 13,6 мес. 1-летняя ВБП составила 85,7 %. Клетки zivo-cel хорошо пролиферировали и длительно сохранялись в циркуляции. Иммуногенности у препарата не обнаружено. Гематологическая токсичность III–IV степени возникла у всех пациентов, но не было документировано ни одного случая СВЦ или нейротоксичности III степени и выше. О тяжелых инфекциях также не сообщалось, за исключением 1 случая пневмонии III степени.

В большинстве опубликованных исследований использовался технологический процесс производства CAR Т-клеток, основанный на доставке трансгена CAR с помощью относительно иммуногенных ретровирусных или лентивирусных векторов. Альтернативой вирусным векторам может стать применение системы

на основе транспозонов, получившей название *piggyBac*. Эта технология позволяет вводить в клетки более крупный геномный материал с потенциально меньшей иммуногенностью, чем вектор на основе вируса. Молекула *piggyBac* состоит из двух частей: гена транспозазы и ДНК-фрагмента, ограниченного с двух сторон инвертированными повторами. Такая структура *piggyBac* наряду с его способностью к переносу больших фрагментов ДНК, проведению точных процессов интеграции и удалению отдельных последовательностей делает данный метод очень удобным инструментом генетической инженерии [42].

P-BCMA-101 — первый аутологичный CAR T-клеточный препарат, полученный с использованием транспозона *piggyBac*. На конгрессе ASH-2021 были представлены результаты дозо-эскалационного исследования I–II фазы PRIME препарата P-BCMA-101 у пациентов с р/р MM [43]. В исследовании участвовало 90 пациентов с 6 линиями (диапазон 3–18 линий) терапии в анамнезе, включая применение ингибиторов протеасом (100 %), IMiD (100 %) и MAT против CD38 (74 %). Протестировано 5 доз CAR T-клеток — от 0,75 до 15×10^6 /кг. Дозолимитирующей токсичности не выявлено, в т. ч., что весьма интересно, при комбинировании P-BCMA-101 с леналидомидом. СВЦ возник у 25 % больных и был I–II степени тяжести. ICANS диагностировали у 7 % больных, включая 2 % случаев в пределах III степени тяжести. Летальных исходов, связанных с лечением, не отмечено. ОО при использовании комбинации P-BCMA-101 с леналидомидом составил 71 %. Благоприятный профиль нежелательных явлений позволил провести лечение амбулаторно у 25 % больных.

Гетерогенность экспрессии BCMA на клетках MM

Одним из ограничений иммунотерапии является потенциальная гетерогенность экспрессии таргетного антигена на опухолевых клетках. Проблема может быть решена, если помимо BCMA генно-инженерные T-клетки будут способны распознавать какой-нибудь дополнительный антиген. Препарат GC012F — это CAR T-клетки с направленностью одновременно против BCMA и CD19 [44]. В многоцентровое исследование этого препарата в Китае было включено 28 пациентов с р/р MM с 5 линиями (диапазон 2–9 линий) терапии в анамнезе. GC012F вводился однократно в дозе $1\text{--}3 \times 10^5$ /кг через 2–3 дня после лимфодеплеции. При медиане наблюдения 6,3 мес. (диапазон 1,8–29,9 мес.) у всех обследованных пациентов ($n = 27$; 100 %) достигнут МОБ-отрицательный ответ (10^{-4} – 10^{-6}). СВЦ I–II степени имел место у 82 % больных, III степени — у 7 %, а нейротоксичность отсутствовала.

Аллогенные CAR T-клетки для лечения MM

В хорошо организованных исследованиях в зависимости от варианта конкретных CAR T-клеток время производства занимало 17–28 дней. Это интервал от афереза лейкоцитов до возвращения из лаборатории в клинику готовых CAR T-клеток. В реальной практике сроки могут быть больше. Теоретически за это время можно провести очередной курс химиотерапии для сдерживания опухоли. К сожалению, часть пациентов перед CAR T-клеточной терапией находится уже в

состоянии полной рефрактерности, когда подобное лечение ничего не дает, кроме токсичности. Аллогенные CAR T-клетки решают логистические проблемы и повышают доступность терапии, включая ситуацию недостаточного выхода CAR T-клеток из-за малого исходного количества собранных лимфоцитов или нестабильного качества производства.

ALLO-715 — это генетически модифицированные аллогенные CAR T-клетки, направленные против BCMA [45]. Конструкция ALLO-715 предусматривает выключение в этих клетках гена константного α -рецептора T-клеток (TRAC) и гена, кодирующего CD52. Это позволяет использовать MAT против CD52 для селективной лимфодеплеции и снижает риск реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В исследовании I фазы UNIVERSAL участвовало 47 пациентов с р/р MM, из которых 42 получали лечение CAR T-клетками [45]. Все пациенты ранее обязательно получали хотя бы один ингибитор протеасом, IMiD и MAT против CD38 и были рефрактерными к последней линии терапии. Пента-рефрактерными были 43 % больных. Протестированы дозы от 40 до 480×10^6 CAR T-клеток. У 26 пациентов, которые получили максимальные дозы 320 и 480×10^6 , ОО составил 61,5 %, глубокие ответы (\geq охЧО) — 38,5 %. МОБ-отрицательный ответ достигнут у 30,7 % больных. Медиана длительности ответа составила 8,3 мес. СВЦ зарегистрирован в 52,4 % случаев. Нейротоксичность I степени имела место у 1 пациента. Проявлений РТПХ не отмечено.

Снижение экспрессии или полная утрата BCMA

Предполагается, что одним из механизмов развития резистентности к иммунотерапии, нацеленной против BCMA, может быть приобретенное выключение экспрессии данного рецептора на опухолевых клетках. Аналогию можно провести с утратой CD38 у пациентов с прогрессированием на фоне терапии даратумумабом [46]. Предполагается, что утрата экспрессии BCMA после CAR T-клеточной терапии является следствием двухаллельной делеции хромосомы 16, затрагивающей ген BCMA [47]. В исследовании KarMMa потеря BCMA при рецидиве после CAR T-клеточной терапии, однако, была обнаружена лишь у 1 из 16 пациентов [48]. Таким образом, утрата экспрессии этого таргетного рецептора в контексте рецидива после CAR T-клеточной терапии является относительно редким событием. По всей видимости, это связано с тем, что BCMA играет слишком важную роль в обеспечении пролиферации и жизнеспособности плазматических клеток, чтобы опухоль так легко могла обойти проблему.

Антитела к домену scFv CAR T-клеток

Все одобренные в настоящее время препараты CAR T-клеток в качестве домена для распознавания антигена используют scFv нечеловеческого типа (мыши — *ide-cel* и ламы — *cilta-cel*). Применение CAR T-клеток с scFv нечеловеческого типа способно индуцировать адаптивный иммунный ответ на чужеродный белок, что может ограничивать длительность циркуляции этих клеток. В одном из ранних исследований у 7 из 17 пациентов с MM, получавших *cilta-cel*, были обнаружены в достаточно высоком титре антитела против CAR T-клеток [49]. В пределах первых 6 мес. после инфузии

CAR T-клеток у 6 из 7 пациентов с аутоантителами имело место прогрессирование ММ. Частота рецидивов была явно выше, чем у пациентов без признаков иммуногенности. Как оказалось, у пациентов с антителами к scFv лимфодеплеция достигалась с помощью только циклофосамида без использования флударабина, что может объяснять риск иммуногенности CAR T-клеток.

Истощение пула стволовых Т-клеток памяти

Пролиферация миеломных клеток находится в строгой зависимости от микроокружения костного мозга, которое способствует «ускользанию» опухоли из-под иммунного контроля, играет значимую роль в прогрессировании заболевания и формировании лекарственной устойчивости [50]. Иммунные клетки (Т-клетки, макрофаги) являются важным компонентом микроокружения костного мозга. У пациентов с ММ был выявлен ряд функциональных и количественных дефектов отдельных субпопуляций Т-клеток. В частности, установлено, что в процессе эволюции ММ происходит уменьшение общего количества CD4⁺ и увеличение Т-клеток CD8⁺ [51].

Истощение пула Т-клеток рассматривается в качестве потенциального механизма возникновения рецидива после CAR T-клеточной терапии. В этой связи важным может оказаться время, когда выполняется лейкоферез для последующего производства CAR T-клеток. В одной из работ показано, что у пациентов с впервые диагностированной ММ в продукте лейкофереза, собранном непосредственно после индукционной химиотерапии, было существенно больше количество Т-клеток с фенотипом стволовых Т-клеток памяти (CD8⁺CD45RO⁺CD27⁺), чем у пациентов с р/р ММ после 7 линий (диапазон 3–13 линий) терапии (44 vs 29 %; $p < 0,001$), и выше соотношение CD4⁺/CD8⁺ (медиана 2,6 vs 0,87; $p < 0,0001$) [52]. В первом случае клетки обладали более высокой пролиферативной активностью *ex vivo* в процессе производства CAR T-клеток, а конечный продукт обеспечивал лучший клинический эффект. В одном из ранних исследований препарата cilta-cel противоопухолевый ответ и экспансия CAR T-клеток также были лучше у пациентов с высокими значениями индекса CD4⁺/CD8⁺ и большим количеством CD8⁺ Т-клеток памяти в лейкоконцентрате [53]. Приведенные выше факты дают основания полагать, что CAR T-клеточная терапия может быть существенно эффективнее в ранних линиях терапии ММ, когда иммунная система больных находится еще в относительно сохранном состоянии.

Применение cilta-cel в ранних линиях терапии ММ

CARTITUDE-2 — это многокогортное исследование II фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность препарата cilta-cel у больных ММ [54, 55].

В когорту А включено 20 больных ММ с подтвержденной рефрактерностью к леналидомиду, получивших 1–3 линии терапии. Предварительные данные были представлены на конгрессе ASCO-2022 [54]. Однократную инфузию cilta-cel провели 20 пациентам. Во всей когорте медиана линий предшествующей терапии была равна 2 (диапазон 1–3 линии), 95 % пациентов были рефрактерными к последней линии и 40 % — к трем классам препаратов. ОО со-

ставлял 95 %, включая 90 % ПО или сПО. При медиане наблюдения 17,1 мес. (диапазон 3,3–23,1 мес.) все 16 пациентов, оцененных к этому времени, были МОБ-отрицательными (10⁻⁵). 1-летняя ВБП составила 75 %. СВЦ имел место у 95 % пациентов, включая 10 % случаев III–IV степени тяжести. ICANS I–II степени возник у 3 пациентов. В исследовании 1 пациент умер в результате COVID-19, 2 — по причине прогрессирования ММ и еще 1 — от сепсиса. Пик максимального накопления CAR T-клеток пришелся на 11-й день, а медиана продолжительности их циркуляции в крови составила 155 дней.

В когорту В включали больных ММ, которые получили только 1 линию терапии и у которых заболевание прогрессировало в первые 12 мес. после выполнения аутоТГСК или 12 мес. от момента начала противоопухолевой терапии, если трансплантация не выполнялась [55]. Это, несомненно, пациенты с высоким риском, поскольку ранний рецидив всегда ассоциируется с плохим прогнозом. По состоянию на январь 2022 г. 19 пациентов получили однократную инфузию cilta-cel в таргетной дозе 0,75 × 10⁶ живых CAR T-клеток. При медиане наблюдения 13,4 мес. (диапазон 5,2–21,7 мес.) у 100 % больных достигнут ответ, включая 90 % ПО или сПО. Медиана времени до максимального ответа составила 5,1 мес. (диапазон 0,9–11,8 мес.). Из 15 оцененных пациентов у 14 (93 %) достигнут МОБ-отрицательный статус (10⁻⁵). 1-летняя ВБП составила 90 %. СВЦ возник у 16 (84,2 %) больных. В исследовании умер 1 пациент в результате прогрессирования ММ на 158-й день после введения CAR T-клеток. По предварительным данным, пик накопления CAR T-клеток наблюдался на 13-й день с медианой продолжительности их циркуляции около 77 дней.

CAR T-клетки к новым терапевтическим мишеням

Для пациентов с рецидивами после иммунотерапии, направленной против ВСМА, могут потребоваться новые опции лечения, включая альтернативные CAR T-клетки. Исследования ряда других антигенов, в т. ч. NKG2DL, CD19, CD38 и CD138, никаких обнадеживающих результатов не продемонстрировали [56]. В качестве потенциальной альтернативной мишени для CAR T-клеточной терапии ММ рассматривается орфанный рецептор GPRC5D (рецептор, связанный с G-белком, член D группы 5 класса C). С помощью иммуногистохимического анализа обнаружена высокая плотность экспрессии GPRC5D на опухолевых плазматических клетках костного мозга, в то время как в нормальных тканях определялась лишь слабая экспрессия в клетках волосных фолликулов [57]. Применение биспецифических MAT (talquetamab) против этого антигена при ММ оказалось весьма перспективным [58].

Первые CAR T-клетки против GPRC5D (OriCAR-017) у пациентов с ММ были изучены в исследовании I фазы POLARIS [59]. Тестировались дозы OriCAR-017 1–6 × 10⁶ CAR T-клеток. Дозолимитирующей токсичности не обнаружено. Для оценки эффективности и нежелательных эффектов были доступны данные 8 пациентов, включая 4 человек, ранее получавших CAR T-клетки против ВСМА. Во всей группе больных медиана линий предшествующей терапии была равна 6 (диапазон 3–17 линий). При медиане наблюдения

Таблица 2. Текущие сведения по CAR T-клеточным препаратам ide-cel и cilta-cel

	Исследование (препарат, фаза)			
	KarMMa (ide-cel, II)	CARTITUDE-1 (cilta-cel, Ib-II)	CARTITUDE-2 (cilta-cel, II, когорта А)	CARTITUDE-2 (cilta-cel, II, когорта В)
Число пациентов, <i>n/N</i> *	128/140	97/113	20/20	19/19
Особенность популяции	р/р ММ, рефрактерность к последней линии	р/р ММ, рефрактерность к последней линии	р/р ММ с рефрактерностью к леналидомиду	Ранний рецидив (< 12 мес.) после 1 линии терапии
Медиана (диапазон) числа линий терапии	6 (3–16)	6 (3–18)	2 (1–3)	1
Рефрактерность к 3 классам препаратов, %	84	88	40	16
Ответ и ВБП, %				
ОО	73	99	95	100
ПО/сПО	33	83	90	90
МОБ-отрицательный	33	83	90	90
ВБП	Медиана 8,8 мес.	60,5 % (2 года)	75 % (12 мес.)	90 % (12 мес.)
Нежелательные явления, %				
СВЦ любой степени	84	95	95	84
СВЦ III–IV степени	6	5	10	5
Нейротоксичность любой степени	18	17	20	26
Нейротоксичность III–IV степени	3	2	0	5
Источник	[34]	[39, 40]	[54]	[55]

ВБП — выживаемость без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОО — общий ответ; ПО — полный ответ; р/р ММ — рецидивы/рефрактерная множественная миелома; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; сПО — строгий полный ответ.
* *n* — пациенты, которым были введены CAR T-клетки; *N* — общее число пациентов, включенных в исследование.

110 дней ответ получен у всех пациентов (ПО/сПО — 3, охЧО — 2, ЧО — 3). Все 8 пациентов стали МОБ-отрицательными по костному мозгу, оцененному с помощью проточной цитометрии (10^{-5}) на 28-й день после инфузии CAR T-клеток. СВЦ I–II степени развился у всех пациентов. Однако не сообщалось о неврологической токсичности, проблемах со стороны волос и ногтей.

Обобщающие данные по наиболее разработанным препаратам CAR T-клеток для лечения ММ представлены в табл. 2.

НК-клетки

В качестве альтернативы Т-лимфоцитам для реализации технологии CAR рассматриваются естественные киллеры (NK). Предполагается, что CAR-NK-клетки могут быть менее токсичными, не вызывающими столь выраженных реакций нейротоксичности и СВЦ. Более того, CAR NK-клетки потенциально могут стать индивидуальным препаратом, поскольку для них не требуется строгого соответствия по HLA-антигенам в отличие от CAR T-клеток. В 2 исследованиях показано, что CAR NK-клетки против NKG2D и BCMA эффективно уничтожали миеломные плазматические клетки [60, 61]. CAR NK-клеточная терапия в ближайшем будущем может стать одной из новых стратегий лечения ММ.

ПЕРСПЕКТИВЫ CAR T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Стремительное развитие CAR T-клеточной терапии злокачественных опухолей, приведшее к одобрению FDA и EMA за последний год сразу двух препаратов для лечения ММ, дает большие надежды на будущее.

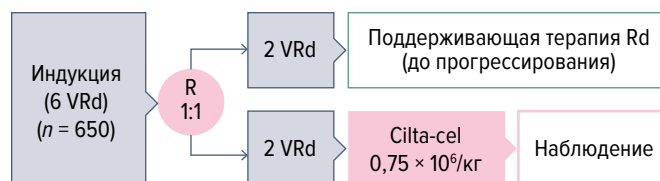


Рис. 7. Дизайн исследования CARTITUDE-5 (цит. по [63])

Fig. 7. Design of the CARTITUDE-5 study (quoted from [63])

CAR T-клетки, нацеленные на рецептор BCMA на опухолевых плазматических клетках, показали высокую эффективность у пациентов с р/р ММ. Проблемой лечения больных ММ, получивших большое количество предшествующих линий противоопухолевой терапии, является формирование клонов плазматических клеток с высокой резистентностью к доступным препаратам, которые накопили серию генетических мутаций и эпигенетических поломок, обеспечивающих устойчивость и жизнеспособность опухоли [62]. В ряде случаев у больных формируются опухолевые клоны, образующие изолированные от костного мозга «экосистемы» плазматических клеток (экстрамедуллярные плазмцитомы и др.). Ожидать в подобной ситуации достижения долгосрочного ответа было бы слишком самонадеянным. Перспективы CAR T-клеток, несомненно, связаны с применением этой технологии в ранних линиях терапии, включая первую линию у пациентов с впервые диагностированной ММ. В качестве иллюстрации современных тенденций можно представить дизайн недавно стартовавшего международного исследования CARTITUDE-5 (рис. 7) [63].

В протокол будет включено 650 пациентов с впервые диагностированной ММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов для аутоТГСК и получивших 6 индукционных циклов терапии по программе VRd. После рандомизации половине пациентов предусмотрено проведение еще 2 циклов VRd с последующей поддерживающей терапией леналидомидом вплоть до прогрессирования ММ. Пациенты в исследуемой группе после суммарно 8 циклов VRd получают однократную инфузию cilta-cel в стандартной дозе $0,75 \times 10^6$ /кг. Вполне возможно, что по результатам этого исследования наши представления о лечении ММ кардинально изменятся.

Работы по созданию оптимального CAR T-клеточного препарата для лечения ММ продолжаются. В идеале генно-модифицированный клеточный продукт должен быть нацелен на несколько разных опухоль-ассоциированных антигенов. Это требуется для того, чтобы избежать ситуации, когда резистентность к CAR T-клеткам формируется за счет утраты экспрессии таргетного рецептора. Кроме того, препарат должен содержать большое количество интенсивно пролиферирующих CAR T-лимфоцитов с фенотипом стволовых T-клеток памяти с целью избежать раннего истощения эффекторного пула. Еще одной задачей является повышение безопасности CAR T-клеточной терапии для того, чтобы в случае непредвиденной ситуации можно было бы быстро и безопасно вывести эти клетки из циркуляции. Достигается это посредством интеграции в геном CAR T-клеток «суицидальных» генов, например генов системы каспазы-9, с помощью искусственной активации которых можно индуцировать *in vivo* апоптоз этих клеток [64]. Перспективы применения CAR T-клеток представляются поистине фантастическими. Однако пока остаются неясными возможные сложности и проблемы, с которыми придется столкнуться на этом непростом пути.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология. 2020;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
2. Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Онкогематология. 2021;16(3):58–73. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73.
3. Semochkin SV. Treatment of double-refractory multiple myeloma. Oncohematology. 2021;16(3):58–73. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73. (In Russ)]
4. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. J Clin Invest. 2019;129(6):2210–21. doi: 10.1172/JCI126397.
5. Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Кузяева А.А. и др. Современные представления о CAR-T-клеточной терапии. Вестник гематологии. 2019;15(2):4–13.

[Kuvshinov AYU, Voloshin SV, Kuzyaeva AA, et al. Current views on CAR-T therapy. Vestnik gematologii. 2019;15(2):4–13. (In Russ)]

5. Abreu TR, Fonseca NA, Goncalves N, Moreira JN. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies. J Control Release. 2020;319:246–61. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.12.047.
6. Gao GF, Jakobsen BK. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor. Immunol Today. 2000;21(12):630–6. doi: 10.1016/S0167-5699(00)01750-3.
7. Tellier J, Nutt SL. Plasma cells: The programming of an antibody-secreting machine. Eur J Immunol. 2019;49(1):30–7. doi: 10.1002/eji.201847517.
8. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными T-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология. 2017;12(1):17–32. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32.
9. Pavlova AA, Maschan MA, Ponomarev VB. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T lymphocytes modified to express chimeric antigen receptors. Oncohematology. 2017;12(1):17–32. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32. (In Russ)]
9. Sadelain M, Riviere I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. Nature. 2017;545(7655):423–31. doi: 10.1038/nature22395.
10. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90(2):720–4. doi: 10.1073/pnas.90.2.720.
11. Gross G, Eshhar Z. Therapeutic Potential of T Cell Chimeric Antigen Receptors (CARs) in Cancer Treatment: Counteracting Off-Tumor Toxicities for Safe CAR T Cell Therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2016;56:59–83. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124844.
12. Styczynski J. A brief history of CAR-T cells: from laboratory to the bedside. Acta Haematol Pol. 2020;51(1):2–5. doi: 10.2478/ahp-2020-0002.
13. Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJC, et al. Structural Design of Engineered Costimulation Determines Tumor Rejection Kinetics and Persistence of CAR T Cells. Cancer Cell. 2015;28(4):415–28. doi: 10.1016/j.ccell.2015.09.004.
14. Finney HM, Akbar AN, Lawson AD. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. J Immunol. 2004;172(1):104–13. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.104.
15. Brentjens RJ, Latouche JB, Santos E, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. Nat Med. 2003;9(3):279–86. doi: 10.1038/nm827.
16. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2011;365(8):725–33. doi: 10.1056/NEJMoa103849.
17. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2013;368(16):1509–18. doi: 10.1056/NEJMoa1215134.
18. Newitt NV. The Incredible Story of Emily Whitehead & CAR T-Cell Therapy. Oncology Times. 2022;44(6):19–21. doi: 10.1097/O1.COT.0000824668.24475.b0.
19. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clin Cancer Res. 2011;17(13):4550–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
20. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 2013;342(6165):1432–3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
21. Karlsson H, Svensson E, Gigg C, et al. Evaluation of Intracellular Signaling Downstream Chimeric Antigen Receptors. PLoS One. 2015;10(12):e0144787. doi: 10.1371/journal.pone.0144787.
22. Ramos CA, Rouce R, Robertson CS, et al. In Vivo Fate and Activity of Second-versus Third-Generation CD19-Specific CAR-T Cells in B Cell Non-Hodgkin's Lymphomas. Mol Ther. 2018;26(12):2727–37. doi: 10.1016/j.jymthe.2018.09.009.
23. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. Expert Opin Biol Ther. 2015;15(8):1145–54. doi: 10.1517/14712598.2015.1046430.
24. El-Daly SM, Hussein J. Genetically engineered CAR T-immune cells for cancer therapy: recent clinical developments, challenges, and future directions. J Appl Biomed. 2019;17(1):11. doi: 10.32725/jab.2019.005.
25. Maganti HB, Kirkham AM, Bailey AJM, et al. Use of CRISPR/Cas9 gene editing to improve chimeric antigen-receptor T cell therapy: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. Cytotherapy. 2022;24(4):405–12. doi: 10.1016/j.jcyt.2021.10.010.
26. Gupta A, Gill S. CAR-T cell persistence in the treatment of leukemia and lymphoma. Leuk Lymphoma. 2021;62(11):2587–99. doi: 10.1080/10428194.2021.
27. David Prize celebrated laureates in 2021. [Internet] Available from: <https://davidprize.org/previous-laureates/> (accessed 16.06.2022).
28. Shah N, Chari A, Scott E, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020;34(4):985–1005. doi: 10.1038/s41375-020-0734-z.
29. Dogan A, Siegel D, Tran N, et al. B-cell maturation antigen expression across hematologic cancers: a systematic literature review. Blood Cancer J. 2020;10(6):73. doi: 10.1038/s41408-020-0337-y.
30. Yu B, Jiang T, Liu D, et al. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2020;13(1):125. doi: 10.1186/s13045-020-00962-7.
31. Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival. Blood. 2004;103(2):689–94. doi: 10.1182/blood-2003-06-2043.

32. Pont MJ, Hill T, Cole GO, et al. γ -Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(19):1585–97. doi: 10.1182/blood.2019000050.
33. Jew S, Chang T, Bujarski S, et al. Normalization of serum B-cell maturation antigen levels predicts overall survival among multiple myeloma patients starting treatment. *Br J Haematol*. 2021;192(2):272–80. doi: 10.1111/bjh.16752.
34. Roex G, Timmers M, Wouters K, et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):164. doi: 10.1186/s13045-020-01001-1.
35. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucef in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705–16. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
36. Friedman KM, Garrett TE, Evans JW, et al. Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Hum Gene Ther*. 2018;29(5):585–601. doi: 10.1089/hum.2018.001.
37. Raje NS, Shah N, Jagannath S, et al. Updated Clinical and Correlative Results from the Phase I CRB-402 Study of the BCMA-Targeted CAR T Cell Therapy bb21217 in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):548. doi: 10.1182/blood-2021-146518.
38. Hansén DK, Sidana S, Peres L, et al. Idecabtagene vicleucef (Idec-cel) chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Real-world experience. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):8042. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8042.
39. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Updated results from CARTITUDE-1: Phase 1B/2 study of Ciltacabtagene Autoleucef, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):549. doi: 10.1182/blood-2021-146060.
40. Usmani SZ, Martin TG, Berdeja JG, et al. Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucef, a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): Two years post-LPI. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):8028. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8028.
41. Chen W, Fu C, Cai Z, et al. Sustainable Efficacy and Safety Results from Lummicar Study 1: A Phase 1/2 Study of Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT053) in Chinese Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):2821. doi: 10.1182/blood-2021-150124.
42. Лалтев И.А., Раевская Н.М., Филимонова Н.А., Синецкий С.П. Транспозон piggyBac как инструмент для генетической инженерии. *Биотехнология*. 2016;32(6):35–44. doi: 10.1016/0234-2758-2016-32-6-35-44. [Lapteev IA, Raevskaya NM, Filimonova NA, Sinecky SP. The piggyBac Transposon as a Tool in Genetic Engineering. *Biotechnology*. 2016;32(6):35–44. doi: 10.1016/0234-2758-2016-32-6-35-44. (In Russ)]
43. Costello C, Derman BA, Kocoglu MH, et al. Clinical Trials of BCMA-Targeted CAR-T Cells Utilizing a Novel Non-Viral Transposon System. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):3858. doi: 10.1182/blood-2021-151672.
44. Du J, Jiang H, Dong B, et al. Updated Results of a Multicenter First-in-Human Study of BCMA/CD19 Dual-targeting FasT CAR-T GC012F for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Abstract book of EHA2022 Hybrid Congress Edition. *HemaSphere*. 2022;6(S3): Abstract S186.
45. Mailankody S, Liedtke M, Sidana S, et al. Universal Updated Phase 1 Data Validates the Feasibility of Allogeneic Anti-BCMA ALLO-715 Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):651. doi: 10.1182/blood-2021-145572.
46. Nijhof IS, Casneuf T, van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood*. 2016;128(7):959–70. doi: 10.1182/blood-2016-03-703439.
47. Samur MK, Fulciniti M, Samur AA, et al. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nat Commun*. 2021;12(1):868. doi: 10.1038/s41467-021-21177-5.
48. Martin N, Thompson EG, Brown W, et al. Idecabtagene Vicleucef (Idec-cel, bb2121) Responses Are Characterized By Early and Temporally Consistent Activation and Expansion of CAR T Cells with a T Effector Phenotype. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):17–8. doi: 10.1182/blood-2020-134378.
49. Xu J, Chen L, Yang S, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(19):9543–51. doi: 10.1073/pnas.1819745116.
50. Семенова Н.Ю., Чубарь А.В., Енукашвили Н.И. и др. Перестройка ключевых элементов стромального микроокружения костного мозга при множественной миеломе. *Вестник гематологии*. 2020;16(1):15–21. [Semenova NYU, Chubar AV, Enuakashvili NI, et al. Reconstruction of key elements of the stromal microenvironment of the bone marrow in multiple myeloma. *Vestnik gematologii*. 2020;16(1):15–21. (In Russ)]
51. Митина Т.А., Голенков А.К., Митин А.Н. и др. Значение Т-клеточного звена иммунитета при множественной миеломе. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2015;1:90–104. doi: 10.14427/jipai.2015.1.90. [Mitina TA, Golenkov AK, Mitin AN, et al. Significance of T-cell immunity in multiple myeloma. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2015;1:90–104. doi: 10.14427/jipai.2015.1.90. (In Russ)]
52. Garfall AL, Dancy EK, Cohen AD, et al. T-cell phenotypes associated with effective CAR T-cell therapy in postinduction vs relapsed multiple myeloma. *Blood Adv*. 2019;3(19):2812–5. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000600.
53. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2210–21. doi: 10.1172/JCI126397.
54. Einsele H, Cohen AD, Delforge M, et al. Biological correlative analyses and updated clinical data of ciltacabtagene autoleucef (cilta-cel), a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in lenalidomide (len)-refractory patients (pts) with progressive multiple myeloma (MM) after 1–3 prior lines of therapy (LOT): CARTITUDE-2, cohort A. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):8020. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8020.
55. Agha ME, van de Donk NWCJ, Cohen AD, et al. CARTITUDE-2 cohort B: updated clinical data and biological correlative analyses of ciltacabtagene autoleucef in patients with multiple myeloma and early relapse after initial therapy. Abstract book of EHA2022 Hybrid Congress Edition. *HemaSphere*. 2022;6(S3):178–9.
56. Cho SF, Xing L, Anderson KC, Tai YT. Promising Antigens for the New Frontier of Targeted Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):6136. doi: 10.3390/cancers13236136.
57. Smith EL, Harrington K, Staehr M, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells. *Sci Transl Med*. 2019;11(485):eaau7746. doi: 10.1126/scitranslmed.aau7746.
58. Minnema MC, Krishnan AY, Berdeja JG, et al. Efficacy and safety of talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated results from MonumentAL-1. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):8015. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8015.
59. Huang H, Hu Y, Zhang M, et al. Phase I open-label single arm study of GPRC5D CAR T-cells (OriCAR-017) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (POLARIS). *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):8004. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8004.
60. Leivas A, Valeri A, Cordoba L, et al. NKG2D-CAR-transduced natural killer cells efficiently target multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):146. doi: 10.1038/s41408-021-00537-w.
61. Ng YY, Du Z, Zhang X, et al. CXCR4 and anti-BCMA CAR co-modified natural killer cells suppress multiple myeloma progression in a xenograft mouse model. *Cancer Gene Ther*. 2022;29(5):475–83. doi: 10.1038/s41417-021-00365-x.
62. Wall MA, Turkarslan S, Wu WJ, et al. Genetic program activity delineates risk, relapse, and therapy responsiveness in multiple myeloma. *NPJ Precis Oncol*. 2021;5(1):60. doi: 10.1038/s41698-021-00185-0.
63. Dytfeld D, Dhakal B, Agha M, et al. Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed By Ciltacabtagene Autoleucef Versus Vrd Followed By Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Intended for Transplant: A Randomized, Phase 3 Study (CARTITUDE-5). *Blood*. 2021;138(Suppl 1):1835. doi: 10.1182/blood-2021-146210.
64. Amatya C, Pegues MA, Lam N, et al. Development of CAR T Cells Expressing a Suicide Gene Plus a Chimeric Antigen Receptor Targeting Signaling Lymphocytic-Activation Molecule F7. *Mol Ther*. 2021;29(2):702–17. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.10.008.