

Роль моноклональных антител в терапии лимфопролиферативных заболеваний (обзор литературы)

A.von Stackelberg¹, К.И.Романова²

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Берлин, Германия;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Разработка моноклональных антител (МАТ) для лечения гемобластозов является одной из наиболее быстро развивающихся областей науки. В настоящее время известно несколько антител (АТ), эффективных в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. В то время как неконъюгированные гуманизированные АТ хорошо переносятся и могут применяться в сочетании с химиотерапией, иммуноконъюгаты (АТ, связанные со вторичной молекулой – токсином, радиоизотопом или меткой), доставляющие токсичные соединения непосредственно в клетки-мишени, обладают более серьезными нежелательными явлениями. Антигены (АГ), обладающие высокой избирательной экспрессией на патологических клетках, являются идеальными мишенями для АТ, их использование в настоящее время изучается в ходе I/II и III фаз клинических исследований при ОЛЛ у детей. АГ, стабильно экспрессируемые на мембране клетки (CD19, CD52), являются субстратом для биспецифических Т-клеточных АТ (bi-specific T-cell engagers – BiTEs) или для неконъюгированных АТ, реализующих свой механизм действия через АТ-зависимую клеточную (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC) и комплемент-зависимую цитотоксичность (complement-dependent cytotoxicity – CDC). АГ, подвергающиеся быстрой интернализации (CD22, CD5 и CD7), являются подходящими мишенями для иммуноконъюгатов, которые доставляют токсические вещества непосредственно в клетки-мишени путем специфического связывания. Для различных АГ, экспрессируемых только в определенных подгруппах ОЛЛ (CD20, CD33, CD2, CD3, CD4), существуют эффективные соединения, которые могут быть использованы в лечении пациентов с рефрактерными формами лейкоза. МАТ обладают совершенно иным механизмом антилейкемического действия по сравнению с обычной химиотерапией и, конечно, существенно изменяют стратегию лечения детей с ОЛЛ в будущем.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лимфома, моноклональные антитела, терапия

Role of monoclonal antibodies in therapy of lymphoproliferative disorders (Review of literature)

A.von Stackelberg¹, K.I.Romanova²

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

The development of monoclonal antibodies (mAbs) for the treatment of hematological malignancies is in the focus of modern research. Several antibodies (Abs) effective in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children are used at present. Nonconjugated humanized Abs are well tolerated and can be combined with chemotherapy, while immunoconjugates (with a second molecule – toxin, radioisotope, or label), delivering toxic compounds directly to the target cells, are fraught with serious side effects. Antigens with high selective expression on pathological cells are the ideal targets for Abs, their clinical trials (phases I/II and III) in children with ALL are now in progress. Antigens with stable expression on cell membrane (CD19, CD52) serve as substrates for bi-specific T-cell engagers (BiTEs) or for nonconjugated Abs realizing their mechanism of action through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC). Antigens subjected to rapid internalization (CD22, CD5, CD7) are suitable targets for immunoconjugates delivering toxic substances directly to target cells by specific binding. Effective compounds, corresponding to various antigens expressed in only certain ALL subgroups (CD20, CD33, CD2, CD3, CD4), can be used for therapy of patients with refractory leukemias. The mechanism of antileukemic activity of mAbs is quite different in comparison with chemotherapy; this approach is expected to modify significantly the therapeutic strategy in childhood ALL.

Key words: acute lymphocytic leukemia, lymphoma, monoclonal antibodies, therapy

Для корреспонденции:

Романова Ксения Игоревна, научный сотрудник отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5529
E-mail: romanovaksen@gmail.com

Статья поступила 01.03.2015 г., принята к печати 22.06.2015 г.

История создания моноклональных антител

В 1975 г. G.Köhler и C.Milstein [1] впервые экспериментально получили моноклональные антитела (МАТ) путем слияния клеток миеломы с В-клетками, продуцирующими антитела (АТ). Таким образом они объединили неограниченный потенциал роста клеток миеломы с заданной специфич-

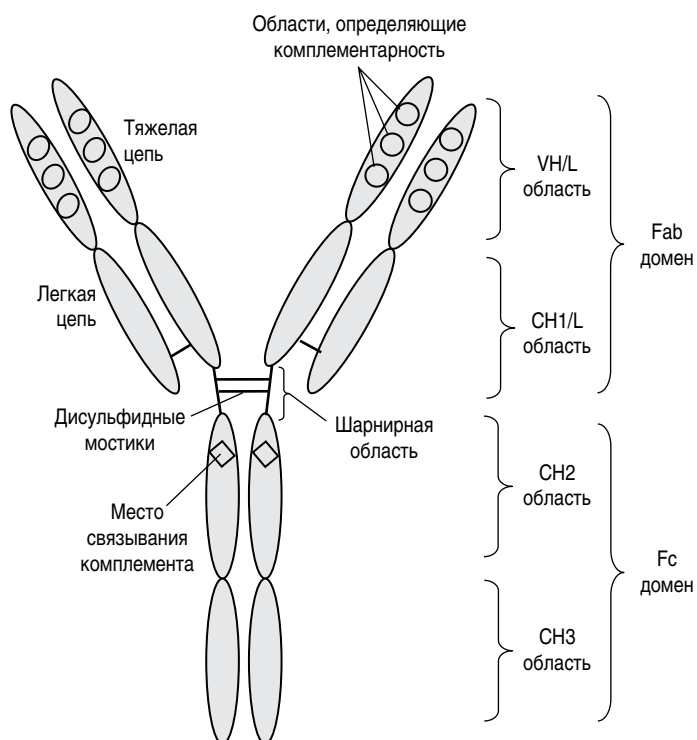


Рис. 1. **Структура IgG.** Легкая цепь состоит из вариационной (VL) и константной (CL) области. Тяжелая цепь состоит из вариационной области (VH) и 3 константных областей (C1–3). C2-область включает в себя участки, взаимодействующие с комплементом. C2- и C3-домены двух тяжелых цепей образуют Fc-домен. Вариационные участки содержат АГ-специфические области, определяющие комплементарность (CDRs), и также называются гипервариационными. Области V- и CL/C1 образуют Fab-домен, который связан с Fc-доме- ном с помощью гибкой шарнирной области. Две пары тяжелых и легких цепей связаны друг с другом дисульфидными мостиками.

ностью АТ нормальных клеток селезенки от иммунизированной мыши. Такая техника получила название «соматическая гибридизация», а конечный продукт был назван «гибридо- ма» [1]. Люди, получавшие мышиные МАТ в терапевтичес- ких целях, вырабатывали человеческие АТ против мыши, что приводило к инактивации МАТ и развитию аллергичес- ких реакций. Химеризация или гуманизация МАТ с помощью инновационной технологии рекомбинантной ДНК улучшила их переносимость и позволила уничтожать патологические клетки с помощью естественных эффекторных механизмов [2]. В то время как в химерных МАТ антиген (АГ)-связывающая (вариационная, Fv) часть представлена АТ мыши, а эффек- торная (константная, Fc) является частью человеческого АТ, в гуманизированных соединениях полученный от мыши участок сохраняется только в АГ-связывающей (гипервариа- бельной) области. Методология создания МАТ является об- ширной и интенсивно развивающейся областью науки [3].

Структура МАТ

Нормальный иммуноглобулин G (IgG) состоит из 4 поли- пептидных цепей: двух одинаковых тяжелых и двух легких, которые ковалентно связаны дисульфидными мостиками. Цепи имеют переменную (V) и константную (C) области. Кон- стантная область легкой цепи состоит из одного C-домена, тяжелые цепи имеют два C-домена, которые образуют вместе с двумя другими C-доменами димерной тяжелой цепи Fc-до- мен. Четыре V-области, каждая из которых связана с одним C-доменом, образуют Fab-домен. Fab- и Fc-фрагменты связа- ны между собой гибким участком. Fc-домен взаимодействует с соответствующим Fc-рецептором иммунных эффекторных клеток, индуцируя цитотоксическое действие, направленное

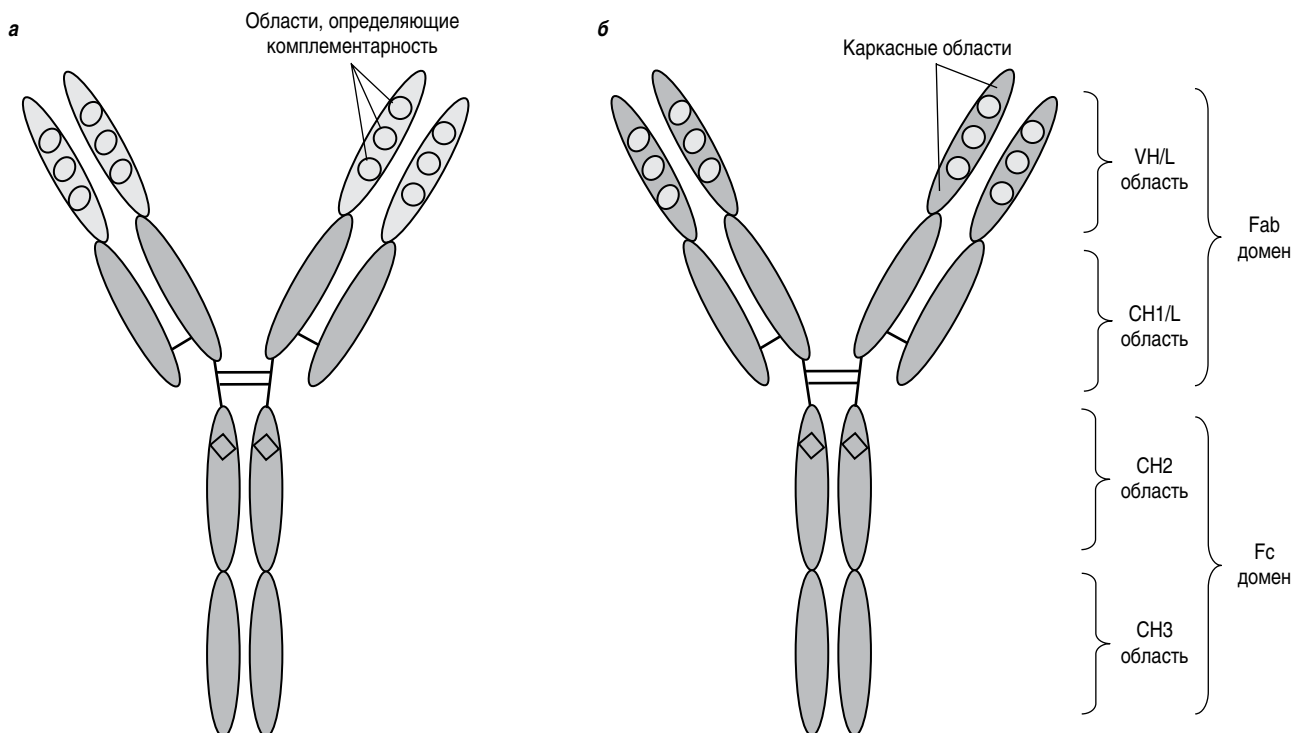


Рис. 2. **Структура МАТ:** **а** – химерное АТ, константные регионы имеют человеческое происхождение (выделены темно-серым), вариацион- ные области заимствованы из мышиного АТ (выделены светло-серым); **б** – гуманизированное АТ, константные области и каркасные области вариационной области человеческого происхождения; мышиными остаются только гипервариационные области, определяющие комплементарность (CDRs).

против клетки-мишени. Кроме того, имеются области, взаимодействующие с системой комплемента и запускающие комплемент-зависимую цитотоксичность (complement-dependent cytotoxicity – CDC). V-область включает в себя гипервариабельные участки (области, определяющие комплементарность – complementarity-determining regions или CDRs), которые обеспечивают специфическое распознавание АГ. В химерных МАТ константные области мышиного АТ заменены человеческими С-фрагментами. При гуманизации дополнительно V-фрагмент замещается человеческой полипептидной цепью, за исключением гипервариабельной области. При этом специфичность в отношении человеческих АГ достигается с помощью рекомбинантных технологий [4] (рис. 1, 2).

Клиническое использование МАТ

МАТ могут использоваться в терапии лейкозов и солидных опухолей как в виде неконъюгированных соединений, так и в качестве иммуноконъюгатов. В обоих случаях АТ связываются с АГ, в случае острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) – с АГ предшественников В-клеток (B-cell precursors – BCPs) или Т-клеточными АГ. При использовании неконъюгированных АТ активируются естественные АТ-опосредованные иммунные механизмы, обеспечивающие антилейкемическую активность. Иммуноконъюгаты доставляют токсические соединения непосредственно к АГ-экспрессирующим клеткам. Для создания иммуноконъюгатов были опробованы различные токсические вещества, например, цитостатические препараты, бактериальные токсины и радионуклиды [5].

Очевидно, что оптимальная активность неконъюгированного АТ достигается, если комплекс АГ–АТ длительно остается на клеточной поверхности и участвует в иммунных эффекторных процессах, в то время как активность иммуноконъюгатов выше, если комплекс, наоборот, быстро усваивается клеткой, обеспечивая максимальное действие токсина непосредственно внутри нее. Это было доказано экспериментально при сравнении цитотоксического действия анти-CD19 и анти-CD22 иммуноконъюгатов. Анти-CD22 иммуноконъюгат усваивается в гораздо большей степени и обладает более высокой цитотоксичностью. Следовательно, CD22 является более подходящей мишенью для иммуноконъюгатов, в то время как CD19 является лучшей мишенью для неконъюгированных АТ, активирующих физиологические механизмы иммунной защиты [6, 7].

Кроме того, выбор соответствующей АГ-мишени зависит от скорости, селективности и интенсивности экспрессии АГ в клетке-мишени и от его экспрессии другими клетками и тканями организма.

Среди подвидов АТ IgG1 и IgG3 обладают лучшей способностью к активации АТ-зависимой клеточной токсичности (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC) и CDC, и поэтому более предпочтительны для производства неконъюгированных цитотоксических МАТ. В отличие от них, IgG2 и IgG4 больше подходят для блокирования участков связывания, вызывая интернализацию [4].

Таргетные АГ для МАТ на лейкемических клетках

Различные АГ, экспрессируемые на поверхности и в цитоплазме клеток при ОЛЛ, определяют иммунологические ха-

рактеристики лейкоза [8]. Среди специфических АГ В-клеток CD79a, CD19 и CD22 активно экспрессируются (более 95%) на всех BCPs, в то время как CD10 и CD21 присутствуют более чем в 95% случаев common- и пре-В-варианта лейкоза, но не при про-В-варианте лейкоза, в то время как CD20 присутствует только в 10–35% случаев лейкозов из BCPs. Среди Т-линейных АГ CD2, CD5 и CD7 рассматривают как пан-Т-линейные АГ, которые экспрессируются в течение всего процесса созревания – от костномозговых про-Т-клеток вплоть до «необученных» (naïve) зрелых Т-лимфоцитов. АГ CD3 в процессе созревания Т-клеток присутствует в цитоплазме как часть комплекса Т-клеточного рецептора (T-cell receptor – TCR) и только в зрелых Т-клетках экспрессируется на поверхности. При Т-клеточных ОЛЛ (Т-ОЛЛ) CD7 и цитоплазматический CD3 можно рассматривать как достоверно экспрессируемые АГ при всех подтипах лейкоза, тогда как CD1, CD2, CD5, CD4, CD8, CD25 вариабельно экспрессируются на различных подтипах и клонах лейкемических клеток и, следовательно, менее пригодны для иммунотерапии. CD3, CD5, CD7 и CD25 быстро интернализируются после связывания с АТ и поэтому являются хорошими мишенями для иммунотоксинов [9]. CD4, CD8 и частично CD2 интернализируются с трудом и, следовательно, более пригодны для неконъюгированных АТ, вызывающих ADCC и CDC [10]. CD52, CD45 и HLA-DR высоко экспрессируются почти на всех клетках при ОЛЛ. Они также экспрессируются на многих других гемопоэтических клетках, и, таким образом, не являются селективными для антилейкемической терапии. Известно также, что при некоторых подтипах ОЛЛ определяются аберрантные миелоидные АГ. При этом CD33 может быть использован в качестве мишени для терапии отдельных пациентов с рефрактерными CD33-позитивными ОЛЛ.

Механизмы активации иммунных эффекторных клеток

К иммунным эффекторным клеткам, экспрессирующим Fcγ-рецепторы, также способным индуцировать АТ-зависимое противоопухолевое воздействие, относятся натуральные киллеры (natural killer cells – NK-клетки), моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки (ДК). Эти клетки осуществляют противоопухолевое действие с помощью различных АТ-зависимых механизмов: напрямую уничтожают клетки-мишени путем лизиса, апоптоза и фагоцитоза или воздействуют косвенно с помощью цитокинов/хемокинов, запускающих иммунный ответ [11]. Рецепторы FcγRIIIa и FcγRIIa обладают активирующим эффектом, тогда как FcγRIIb-рецептор экспрессируется на нейтрофилах и моноцитах, ингибируя их активность. Высокий коэффициент FcγRIIa/b имеет важное значение для функционирования АТ [12, 13]. Существует много доказательств, полученных на экспериментальных моделях, что цитокины могут модулировать FcγR-опосредованную противоопухолевую активность [14].

НК-клетки. НК-клетки имеют наибольшее значение среди противоопухолевых эффекторов. НК-клетки имеют уникальную особенность: они, как правило, экспрессируют активирующий FcγRIIIa-рецептор и не регулируются тормозным FcγRIIb-рецептором. НК-клетки главным образом осуществляют FcγR-опосредованный цитоллиз клеток-мишеней путем

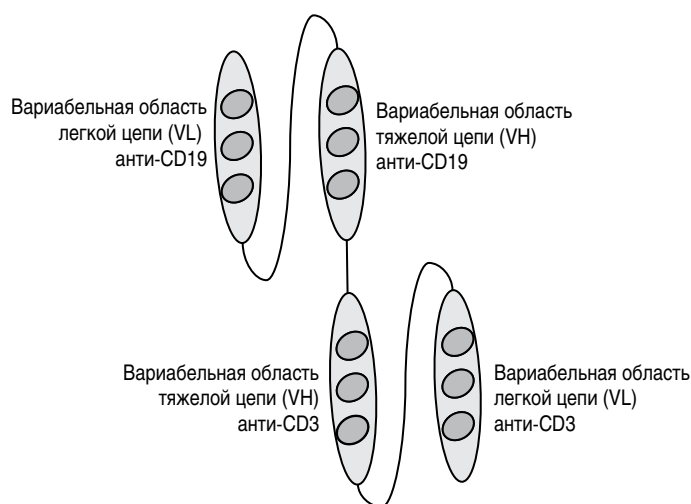


Рис. 3. **BiTE MT103 (блинатумомаб)**. Соединение состоит из одноцепочечного AT Fv и двух вариабельных областей легкой (VL) и тяжелой (VH) цепей, специфичных для CD19 и CD3, которые связаны Gly-Ser мостиком.

выделения литических гранул или путем апоптоза через секрецию TNF-лигандов (например, фактор некроза опухоли или tumor necrosis factor – TNF, Fas-лиганд) [15]. Они также вырабатывают другие цитокины, такие как интерферон- γ . Регуляция NK-клеток осуществляется серией активирующих (NKG2D) и ингибирующих рецепторов (иммуноглобулин-подобных рецепторов клеток-киллеров или killer-cell immunoglobulin-like receptors – KIRs). KIRs подавляют киллерную активность NK-клеток при их взаимодействии с молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – MHC) I класса на нормальных клетках организма. Клетки-мишени, лишенные совпадающего MHC, атакуются NK-клетками посредством связывания и последующей активации NK-рецепторов. Наличие активирующего Fc γ RIIIa-рецептора (CD16a) на опсонизированных клетках-мишенях может частично отменять тормозное действие KIRs, в результате чего уничтожаются и собственные клетки организма [11].

Макрофаги, нейтрофилы и ДК. Все клетки миелоидного происхождения, включая моноциты/макрофаги, нейтрофилы и ДК, экспрессируют Fc γ RIIa-рецептор и, по меньшей мере, один вариант ингибирующего Fc γ RIIIb-рецептора. Моноциты/макрофаги и ДК также экспрессируют рецепторы Fc γ RI и Fc γ RIIIa в зависимости от состояния их активации [13, 16]. Нейтрофилы экспрессируют Fc γ RIIIb-рецептор, а не рецепторы Fc γ RIIIa и Fc γ RI при активации гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (Г-КСФ) [17–19]. Макрофаги и нейтрофилы – классические фагоциты и могут фагоцитировать опсонизированные клетки-мишени при взаимодействии с Fc γ R-рецептором. Они могут также индуцировать апоптоз клеток-мишеней посредством высвобождения активного азота и кислорода или их лизис через секрецию цитолитических гранул. Кроме того, макрофаги и ДК действуют как АГ-презентирующие клетки. Также Fc γ R-опосредованный фагоцитоз может способствовать возникновению потенциально более надежного противоопухолевого эффекта, известного как “cross-priming”, в процессе которого макрофаги и ДК презентуют опухолевые АГ в комплексе с молекулами MHC I класса, тем самым активируя Т-клетки.

Cross-priming может активировать цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), которые распознают комплекс MHC–опухолевый АГ, что, в конечном счете, приводит к атаке опухолевых клеток. Этот эффект, усиливающийся противоопухолевыми АТ, теоретически может привести к формированию длительного адаптивного иммунитета против опухоли и длительной ремиссии. В действительности, это механизм, которым иногда объясняют длительный ответ, наблюдаемый у пациентов с лимфомой после терапии анти-CD20 АТ (ритуксимабом) [20, 21].

ЦТЛ. ЦТЛ очень важны для контроля опухолевого роста эффекторными клетками иммунной системы. Они могут распознавать чужеродные АГ, представленные молекулами MHC I класса, и вызывать лизис клетки-мишени через выработку перфорина и экспрессию проапоптотического Fas-лиганда и TNF- α . Тем не менее они не участвуют в АТ-опосредованных иммунных реакциях, так как они не имеют Fc-рецептора. Биспецифические Т-клеточные АТ (bi-specific T-cell engagers – BiTEs), направленные против специфического АГ Т-клеток (CD3) и таргетного специфического АГ CD19, связывают Т-клетки с клетками-мишенями и, таким образом, могут индуцировать Т-клеточно-опосредованную гибель клеток и, возможно, Т-клеточно-опосредованный опухолевый иммунитет (рис. 3).

Механизм действия неконъюгированных АТ

Сами АТ, как правило, не способны к уничтожению клеток-мишеней, а маркируют клетки, которые должны атаковать другие компоненты или эффекторные клетки иммунной системы организма, или активируют сигнальные механизмы, приводящие к саморазрушению клетки-мишени. Первые два механизма атаки называют АТ-опосредованной CDC, ADCC и АТ-зависимым клеточно-опосредованным фагоцитозом (antibody-dependent cell-mediated phagocytosis – ADCP). ADCC включает в себя распознавание АТ иммунными клетками и уничтожение меченых клеток либо через прямое воздействие, либо путем привлечения других типов клеток. Эффективность ADCC и ADCP зависит от иммунного статуса реципиента и наличия макрофагов и NK-клеток.

CDC представляет собой процесс активации компонентов комплемента, начинающийся, когда несколько IgG находятся в непосредственной близости друг от друга. Он реализуется либо в виде прямого цитотоксического действия мембрано-атакующего комплекса, либо косвенно при привлечении в эту область других иммунных эффекторных клеток [22, 23].

Актуальными являются работы по модификации Fc-домена с целью повышения сродства АТ к Fc γ -рецепторам эффекторных клеток иммунной системы, чтобы улучшить противоопухолевое действие неконъюгированных МАТ [11, 24]. Большее сродство к специфическому Fc γ RIIIa-рецептору NK-клеток (CD16) ведет к повышению NK-опосредованной цитотоксичности, а большее сродство к специфическому Fc γ RIIa-рецептору макрофагов (CD32) – к усилению активации АГ-презентирующих клеток и, возможно, адаптивного Т-клеточного иммунитета [25, 26]. Например, анти-CD20 МАТ с повышенной аффинностью к CD16 индуцируют ADCC при более низких концентрациях, ADCC и активацию NK-клеток при более низком насыщении АТ, чем немодифицированные АТ (ритуксимаб) [27].

Иммуноконъюгаты, радиоиммунотерапия

МАТ, способные доставлять токсичные соединения непосредственно в клетки, получили название иммуноконъюгатов. Клинические и доклинические исследования выявили несколько факторов, определяющих эффективность иммуноконъюгатов: специфичность АТ, плотность экспрессии АГ, объем опухоли, скорость интернализации АТ и метаболизм клеток-мишеней [28, 29]. В качестве токсических субстанций используют фрагменты бактериальных токсинов (синегнойной палочки или дифтерийные) [5]. Установлена эффективность высокотоксичного антибиотика калихеамицина в подавлении клеточных линий ОЛЛ и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [30].

При альтернативном методе иммуноконъюгат представляет собой комплекс МАТ с ферментом, который после связывания с АГ активирует превращение пролекарства в цитотоксическое соединение, которое уничтожает клетки-мишени без ущерба для клеток, не экспрессирующих таргетный АГ [31].

Радиоиммунотерапия была разработана для доставки вещества в клетку-мишень путем связывания радионуклида со специфическим АТ. Для создания комплексов применяли различные радионуклиды. Чаще всего для этих целей использовали ^{131}I (йод ^{131}I) из-за его сравнительно легкой доступности, однако он имел недостатки, связанные с малой энергией β -излучения, дополнительной γ -эмиссией и сравнительно длительным периодом полувыведения. ^{90}Y (иттрий ^{90}Y) не имеет γ -излучения, а достаточно высокая энергия β -излучения с проникающим расстоянием до 11 мм делает его пригодным для терапии солидных опухолей.

Радионуклиды с малой проникающей способностью, такие как α -эмитенты ^{213}Bi (висмут ^{213}Bi), ^{211}At (астат ^{211}At), или с очень малым проникающим расстоянием (менее 100 нм), такие как ^{111}In (индий ^{111}In), ^{125}I (йод ^{125}I), идеально подходят для терапии небольших опухолей или лейкоза. Они проникают в клетку-мишень путем эндоцитоза, в результате чего их излучение действует более целенаправленно [32, 33].

Биспецифические АТ

Биспецифические АТ – это искусственно созданные соединения с переменными областями двух различных АГ. Такие АТ построены из комбинаций фрагментов МАТ, включающих переменные и константные части легких и тяжелых цепей. В частности, перспективным является применение BiTEs. Эти АТ связывают ЦТЛ с помощью анти-CD3 фрагмента с опухоль-специфическим АГ и индуцируют цитотоксическую активность против клетки-мишени [34, 35]. BiTE против CD19 и CD3 было способно связать CD3⁺-Т-клетки с CD19⁺-клетками неходжкинской лимфомы (НХЛ) или лейкоэмическими клетками, активируя цитотоксическое действие и Т-клеточный противоопухолевый иммунитет [36, 37] (см. рис. 3).

Было показано, что биспецифическое АТ против двух В-клеточных АГ клеток НХЛ/лейкоза (CD19/CD22) обладало более высокой реакционной способностью против В-клеток опухоли, чем каждое МАТ в отдельности [38].

Номенклатура МАТ

Номенклатура МАТ была определена Специальным советом в США (United States Adopted Name Council – USAN;

<http://www.ama-assn.org>). Все названия МАТ начинаются с переменного префикса, определяющего индивидуальность каждого препарата, например, ri- (ритуксимаб) или epr- (эпратузамаб), последующий аффикс определяет клиническую цель препарата: -tu(m) – для опухолей, -li(m) – для иммунной или -ci(r) – для сердечно-сосудистой системы; затем следует аффикс, определяющий происхождение АТ: -o – для мышиных, -h – для человеческих, -x – для химерных и -zu – для гуманизированных АТ; конечный суффикс -mab означает МАТ. Конъюгат (токсин или радионуклид) добавляют в качестве второго слова, например, озогамицин для токсина калихеамицина (гемтузумаб озогамицин – Mylotarg®, «Пфайзер») или тиуксетан – хелатор для ^{90}Y (^{90}Y -ибритумаб тиуксетан – Зевалин®, «Байер Шеринг Фарма АГ», Германия) [39].

Независимые АГ

CD52

Биологические характеристики АГ. CD52 представляет собой гликозилфосфатидилинозитол – якорный белок, функция которого до конца не изучена. Он экспрессируется на зрелых лимфоцитах, моноцитах, ДК и клетках мужских половых путей и не экспрессируется на поверхности стволовых клеток. CD52 экспрессируется на поверхности большинства В-клеток при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ), на опухолевых клетках при Т-клеточных лейкозах и лимфомах и лейкозах из BCPs. В отличие от этого, все клетки про-В-ОЛЛ, большинства хронических Т-клеточных лимфом и около половины пре-Т-ОЛЛ не несут на своей поверхности CD52 [40, 41]. CD52 экспрессируется на поверхности клеток достаточно плотно. Анти-CD52 МАТ не используется для массовой терапии пациентов с ОЛЛ. Одной из причин является истощение всего лимфоцитарного пула при его использовании, приводящее к иммунодефицитам, повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям и дефициту иммуноглобулинов.

Доклинические и клинические испытания анти-CD52 МАТ. Алемтузумаб (Кэмпас®, «Байер Шеринг Фарма АГ», Германия) является гуманизированным МАТ против CD52, которое было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения рефрактерных форм хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Цитотоксическое действие алемтузумаба осуществляется через CDC и ADCC, а также с помощью индукции каспаза-независимого апоптоза [42–44].

Была показана эффективность алемтузумаба в лечении рецидивов/рефрактерных форм ХЛЛ в сочетании с химиотерапией (ХТ). Кроме того, алемтузумаб применяли у пациентов с различными Т-клеточными НХЛ и как элемент режима кондиционирования перед аллогенной и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжения трансплантата.

Ряд исследователей сообщили о применении алемтузумаба в режимах кондиционирования для аллогенной ТГСК при ОЛЛ у детей [45–48]. По сравнению с антилимфоцитарным глобулином (АТГ) при использовании алемтузумаба отмечена более высокая частота развития аденовирусных инфек-

ций [46]. В другом исследовании было зарегистрировано удлинение времени иммунной реконституции после применения алемтузумаба по сравнению с АТГ [47]. Частота развития посттрансплантационного лимфопролиферативного синдрома была меньше после применения алемтузумаба по сравнению с другими режимами Т-деплеции благодаря его дополнительной цитотоксической активности в отношении В-лимфоцитов [48].

Иммуноконъюгаты с CD52. Алемтузумаб был связан с ^{188}Re рением (^{188}Re). *In vitro* продемонстрирована стабильность соединения и оценено его биораспределение, что может рассматриваться как предпосылка для его дальнейшего доклинического исследования [49].

HLA-DR

HLA-DR является мономером человеческого лейкоцитарного АГ (human leucocyte antigen – HLA) II класса. HLA-DR экспрессируется на поверхности АГ-презентирующих клеток (В-лимфоцитов, моноцитов, ДК) и играет ключевую роль в презентации АГ и индукции АГ-специфического иммунного ответа. HLA-DR также экспрессируется на поверхности лейкоцитарных клеток и клеток В-клеточных лимфом, а, следовательно, может быть хорошей мишенью для иммунотерапии МАТ. Молекула HLA-DR чрезвычайно полиморфна из-за высокой вариативности своей β -цепи; в настоящее время известно более 500 различных аллелей HLA-DR [50]. Таким образом, конкретный вид МАТ может распознать только соответствующий HLA-DR АГ и, следовательно, не может воздействовать на другие HLA-DR-позитивные опухолевые клетки. Гуманизированное МАТ 1D10 (аполизумаб, Remitogen®), направленное против полиморфных эпитопов β -цепи HLA-АГ II класса, оказалось эффективно против половины HLA-DR-позитивных злокачественных новообразований [54, 55]. В последних исследованиях, проведенных *in vitro* на мышах, вновь синтезированное полностью человеческое HLA-DR АТ – HD8, активирующее ADCC и CDC и индуцирующее апоптоз через HLA-DR-сигнальные пути, оказалось активным в отношении почти всех HLA-DR-позитивных клеточных линий и человеческих опухолевых клеток [53, 54].

Специфические В-линейные АГ

CD10

CD10 является цинк-зависимой металлопротеазой – ферментом, разрушающим ряд олигопептидов. Одним из них является β -амилоид, патологическое накопление которого в нервной ткани рассматривается как причина болезни Альцгеймера. CD10 синтезируется в виде мембранного белка, эктодомен которого транспортируется из аппарата Гольджи на поверхность клетки. АГ экспрессируется в различных органах и тканях, включая почки, легкие, нервные и стромальные клетки. Поэтому он не подходит в качестве мишени для специфической антилейкемической терапии. Некоторые исследователи использовали анти-CD10 АТ для очистки *ex vivo* аутологичных клеток перед ТГСК [55].

CD19

Биологические характеристики АГ. CD19 представляет собой трансмембранный гликопротеин суперсемейства им-

муноглобулинов, содержащий два внеклеточных иммуноглобулин-подобных домена и цитоплазматический «хвост». CD19 экспрессируется на мембране В-клеток, ДК и фолликулярных клеток. В В-клеточной линии CD19 определяется на ранних пре-В-клетках от момента реаранжировки гена тяжелых цепей до дифференцировки в плазматические клетки и исчезает на стадии зрелых плазматических клеток. CD19 взаимодействует с CD77 и играет роль в образовании герминативных центров, хоуминге В-клеток и апоптозе. CD19 специфичен для В-линии и вместе с CD21 и CD81 выполняет роль позитивного регулятора передачи сигналов В-клеточного рецептора (В-cell receptor – BCR). CD19 является молекулой сигнальной трансдукции, которая регулирует развитие лимфоцитов, их активацию и дифференцировку. Сигнальный комплекс, состоящий из АГ CD19/CD21/CD81/CD225 (Leu-13), модулирует пороговое значение BCR АГ. CD21 с помощью активации комплемента позволяет CD19 перекрестно связываться с BCR после предварительного распознавания иммуногена системой комплемента, таким образом уменьшая количество молекул BCR, которые должны быть связаны для активации В-клеток. Следовательно, CD19 действует как ко-рецептор BCR.

Интернализация CD19 после связывания АТ не уменьшает подавление опухолевых клеток эффекторными [56–59].

Доклиническое и клиническое использование

анти-CD19 МАТ. Из-за своей высокой экспрессии на большинстве (более 90%) клеток ОЛЛ из BCPs и НХЛ CD19 является мишенью для их терапии. Экспрессия CD19 на мембране клеток ниже по сравнению с CD20, но в процессе созревания В-клеток начинается раньше и сохраняется дольше [60]. На протяжении более 20 лет CD19 изучали в качестве мишени для иммунотерапии, и несколько CD19-специфических АТ были опробованы для лечения В-линейных злокачественных опухолей *in vitro*, как на мышинных моделях, так и в ходе клинических исследований.

Неконъюгированные анти-CD19 МАТ. В исследованиях на трансгенных мышинных моделях была показана активность немодифицированных анти-CD19 АТ против клеток CD19-позитивных В-клеточных лимфом/лейкозов. Механизм подавления заключался в FcR γ -опосредованной активации макрофагов (ADCP). При этом подавление В-клеток было в два раза сильнее, чем при использовании анти-CD20 МАТ, однако приводило к более значимому дефициту иммуноглобулинов [61, 62]. Было предпринято несколько попыток улучшения ADCC и ADCP путем модификации Fc-домена CD19, которая позволила бы повысить клеточную цитотоксичность в 100–1000 раз по сравнению с исходными АТ [57]. Гуманизированное МАТ с модифицированным Fc-доменом XmAb®5574 разработано компанией “Xencor” и находится в стадии доклинических исследований.

Лекарственные конъюгаты CD19-АТ. CD19 используется в качестве мишени для комплекса АТ–лекарственное средство. Использование мышинного анти-CD19 МАТ, связанного с ингибитором синтеза белка рибосом, оказалось эффективным в I фазе клинических исследований у пациентов с CD19-позитивными рецидивирующими/рефрактерными НХЛ, ХЛЛ и ОЛЛ как при болюсном, так и при капельном введении. Тем не менее во II фазе клинических исследований этот эффект не наблюдался. Это объясняется

использованием чистого мышинового АТ и формированием человеческих антимышиных АТ у значительной части пациентов [63, 64].

Кроме того, на мышинных моделях продемонстрировано, что липосомальная форма даунорубина (DNR) проявляет более высокую антилейкемическую активность при конъюгации с анти-CD19 АТ по сравнению с анти-CD20 АТ. Это связано с более быстрой интернализацией CD19 и высвобождением препарата внутри клетки [7]. Однако этот эффект не характерен для липосомального винкристина (Vcr). Таким образом, комбинация липосомального DNR + анти-CD19 АТ с липосомальным Vcr + анти-CD20 АТ имеет наилучший антилейкемический эффект [65].

В другом доклиническом исследовании использовали комплекс одноцепочечного Fv-фрагмента анти-CD19 АТ с производным экзотоксина А синегнойной палочки, что позволило добиться значительного противоопухолевого эффекта при В-клеточных новообразованиях на мышинных моделях *in vitro* [66]. С целью инициировать выборочный апоптоз в CD19-позитивных клетках-мишенях TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TNF-related apoptosis-inducing ligand – TRAIL) был скомбинирован с одноцепочечным Fv-фрагментом анти-CD19 АТ. Полученное соединение (scFvCD19: sTRAIL) вызывало апоптоз в нескольких CD19-позитивных линиях опухолевых клеток, не затрагивая нормальные клетки крови. Эффект может быть усилен за счет одновременного применения вальпроевой кислоты или циклоспорина А [67].

Однако внутриклеточная доставка токсических соединений с помощью CD22 является гораздо более эффективной, чем с помощью CD19. Таким образом, приоритетным стало развитие неконъюгированных анти-CD19 АТ, тогда как CD22 был выбран в качестве более подходящей мишени для иммунотоксиканов [6].

Биспецифические АТ, связанные с анти-CD19 АТ. Биспецифические анти-CD19/анти-CD22 АТ, связанные с дифтерийным токсином (DT2219), более эффективны в терапии В-клеточного лейкоза/лимфомы на мышинной модели по сравнению с воздействием каждого АТ, связанного с токсином, по отдельности [38].

Биспецифическое анти-CD19/анти-CD3 АТ МТ103 (блинатумомаб, “Micromet Inc.”) обладает высокой анти-В-клеточной активностью в клетках лимфомы/лейкоза при использовании в низких дозах *in vitro* и *in vivo* [68]. Соединение состоит из одной цепи АТ, двух Fv-доменов, связанных Gly-Ser мостиком (см. рис. 3). При его применении противоопухолевый эффект был больше, чем при использовании ритуксимаба и не уменьшался при добавлении дексаметазона (Dexa) [69, 70]. Кроме того, блинатумомаб вызывал редукцию остаточных лейкемических клеток меньше того количества, которое обнаруживали у взрослых пациентов с ОЛЛ с минимальной резидуальной (остаточной) болезнью (МРБ) после ХТ [71]. В настоящее время проводится I/II фаза клинических исследований препарата у детей с ОЛЛ. В I фазе исследований была определена терапевтическая доза препарата, составившая 5 мг/м² в сутки.

По аналогии с блинатумомабом было разработано АТ, взаимодействующее с NK-клетками, на основе цепи, связанной с двумя анти-CD19 доменами и одним центральным

анти-CD16 доменом. Авидность к CD19 была в 3 раза больше; сопоставимая ADCC была достигнута при концентрации АТ в 10–40 раз меньше, чем при применении биспецифического анти-CD19/анти-CD16 АТ, содержащего только один анти-CD19 домен [72].

CD20

Биологические характеристики АГ. CD20 – негликозилированный интегральный мембранный фосфопротеин В-лимфоцитов из семейства трансмембранных генов 4A (MS4A). CD20 высоко экспрессируется на зрелых нормальных и злокачественных В-клетках и вариационно экспрессируется на нормальных и злокачественных ВСП. Аберрантная экспрессия CD20 иногда наблюдается на злокачественных Т-клетках. CD20 не имеет известных лигандов и его функция изучена не до конца. Известно, что он участвует в регуляции трансмембранного переноса кальция. После связывания с BCR CD20 образует олигомеры с липидами и, функционируя как кальциевый канал, увеличивает поступление кальция, что приводит к изменению стадии клеточного цикла и пролиферации В-лимфоцитов [73, 74].

Доклинические и клинические исследования анти-CD20 МАТ. В начале 80-х годов XX века были разработаны и изучены МАТ против CD20 (B1) [75]. АТ, связывающиеся с CD20, активируют сигнальные молекулы апоптоза [76]. Анти-CD20 МАТ имеют 2 типа активности. Первый тип индуцирует ADCC и потенцирует CDC, в то время как 2-й тип оказывает меньшее влияние на CDC. Тем не менее, МАТ со 2-м типом активности (тозитумомаб) более эффективно в подавлении популяции В-клеток, чем МАТ 1-го типа (ритуксимаб) [77].

В 1997 г. химерное АТ 1-го типа против CD20 (ритуксимаб) было одобрено FDA в качестве первого противоопухолевого МАТ. В 2003 г. В.Coiffier и соавт. [78] продемонстрировали противоопухолевую активность ритуксимаба в комбинации с ХТ при В-НХЛ.

CD20 экспрессируется менее чем в 50% клонов злокачественных ВСП. Тем не менее было показано, что экспрессия АГ CD20 при ОЛЛ активируется во время индукции ремиссии под действием глюкокортикостероидов [79, 80]. Хотя этот АГ является менее подходящей мишенью для широкого использования при лечении ОЛЛ, он был использован в качестве терапевтической мишени у пациентов, рефрактерных к обычной терапии [81–83].

Неконъюгированные анти-CD20 МАТ. Химерное анти-CD20 МАТ – ритуксимаб (Rituxan®, “Biogen Idec”/“Genentech Inc.”, в России зарегистрирован под названием Мабтера®, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) стало стандартом терапии В-клеточных злокачественных новообразований. Ритуксимаб был разработан для монотерапии, но оказался особенно эффективным в сочетании с химиотерапевтическими агентами, такими как циклофосфамид, доксорубин, Vcr, преднизолон [78, 84]. Применение ритуксимаба в терапии ОЛЛ ограничено в связи с низкой экспрессией АГ на ВСП. Опубликовано несколько клинических примеров терапии рефрактерных или многократно рецидивирующих ОЛЛ у детей с помощью ритуксимаба как в виде монотерапии, так и в комбинации с ХТ, с подтвержденным стойким антилейкемическим эффектом [83, 85–87].

Хотя неконъюгированные МАТ обладают достаточно благоприятным профилем токсичности и поэтому идеально подходят для комбинации с ХТ, в редких случаях наблюдались серьезные осложнения, вплоть до летальных исходов, связанные с синдромом высвобождения цитокинов [88]. С целью улучшения противоопухолевой активности были разработаны другие неконъюгированные МАТ против CD20. Среди гуманизированных АТ, прошедших доклинические исследования, велтузумаб достиг стадий клинической разработки. Препарат обладает антигенной специфичностью, почти идентичной с ритуксимабом. В доклинических исследованиях обнаружена лучшая противоопухолевая активность, связанная с изменением одной аминокислоты в вариационной области тяжелой цепи [89].

Среди ряда мышиных АТ 1K1791 лучше ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует каспаза-независимый апоптоз [90]. На основе мышиного АТ были разработаны гуманизированные и человеческие формы 1K1791, обладающие *in vitro* более высокой CDC и ADCC по сравнению с ритуксимабом [91]. Офатумумаб, полностью человеческое анти-CD20 АТ, обладает большей CDC по сравнению с ритуксимабом [92]. В 2009 г. офатумумаб (Арзерпа®, ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг») был одобрен FDA и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency – EMEA) для лечения рефрактерных форм ХЛЛ.

Биспецифические АТ. Недавно были проведены доклинические исследования биспецифических гуманизированных АТ, построенных из велтузумаба и эпратузумаба. 6-Валентное АТ, представляющее собой 4 FАВ-фрагмента эпратузумаба (анти-CD22 АТ), связанных с анти-CD20 АТ велтузумабом, действует более специфично в отношении злокачественных В-клеток по сравнению с исходными АТ. Анти-CD20/анти-CD22 АТ имело более высокую ADCC, но не CDC по сравнению с исходными соединениями, но не обладало *in vitro* значительно большей противоопухолевой активностью [93, 94].

Были разработаны и исследованы *in vitro* биспецифические АТ против CD3 и CD20 [95, 96]. В пилотной фазе исследования соединение вызвало быстрый, но преходящий ответ у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ и высоко злокачественной лимфомой после аллогенной ТГСК в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов или повторной трансплантацией за счет активации реакции «трансплантат против лейкемии» и не вызывало РТПХ [97].

Иммуноконъюгаты с CD20. CD20 является менее привлекательным субстратом для создания иммунотоксинов из-за отсутствия интернализации комплекса АГ–АТ после связывания [7]. Несмотря на это, стабильная экспрессия на мембране клеток позволяет достичь эффекта при радиоиммунотерапии.

CD20 широко используется в качестве мишени для радиоиммунотерапии при В-НХЛ. Одним из разработанных для этого соединений является ¹³¹I-тозитумумаб (Вехха®, «ГлаксосмитКляйн») – мышиное МАТ против CD20, связанное с ¹³¹I. Второе хорошо известное анти-CD20 соединение – ⁹⁰Y-ибритумумаб тиуксетан (Зевалин®).

I фаза исследования Группы детских онкологов США (Children's Oncology Group – COG) дала первые результаты

по безопасности и переносимости комплекса ⁹⁰Y-ибритумумаб тиуксетан у детей с рецидивами/рефрактерными НХЛ, которые в настоящее время подтверждаются во II фазе исследования [98]. Другие данные об использовании радиоиммунотерапии у детей, в частности с ОЛЛ, отсутствуют. Тем не менее у пациентов с достаточной экспрессией CD20, CD20-ориентированная радиоиммунотерапия является привлекательным методом лечения, эффективность которого должна быть оценена в будущем.

CD22

Биологические характеристики АГ. CD22 представляет собой трансмембранный иммуноглобулин-подобный лектин, который специфически связывает сиаловую кислоту своим N-концом (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin – SICLEC). Наличие иммуноглобулиновых доменов позволяет отнести CD22 к суперсемейству иммуноглобулинов. CD22 действует в качестве дополнительного ко-рецептора, модулирующего сигналы связывания BCR. Независимо от связывания, BCR-ассоциированная Lyn-киназа фосфорилирует тирозин на цитоплазматическом участке CD22, что приводит к образованию иммунорецепторных тирозин-ингибирующих мотивов (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs – ITIMs). Последние подавляют сигналы BCR, что приводит к увеличению высвобождения кальция из клетки и к эндоцитозу [99]. Кроме того, CD22 участвует в регулировании CD19/21 и CD40 сигнальных путей, поддержании гомеостаза периферических В-клеток, активации BCR-индуцированного клеточного цикла [100]. CD22 экспрессируется на незрелых и созревающих В-клетках и не определяется на стволовых клетках, про-В- и плазматических клетках.

Доклинические и клинические исследования анти-CD22 МАТ. В качестве АГ В-клеток, экспрессируемого на большинстве BCPs при ОЛЛ, CD22 является наиболее подходящим для иммунотерапии. Быстрый эндоцитоз при связывании лиганда делает его идеальной мишенью для иммуноконъюгированных токсинов, которые могут осуществлять свое цитотоксическое действие внутри клетки [101].

Неконъюгированные анти-CD22 МАТ. Эпратузумаб является гуманизированным IgG1 анти-CD22 АТ, направленным против 3-го внеклеточного домена (эпитоп В) CD22. Несмотря на то, что эпратузумаб не оказывает прямого апоптотического действия и не активирует CDC против клеток лимфомы *in vitro* (по сравнению с ритуксимабом), была отмечена его способность активировать ADCC [102].

Хотя эпратузумаб индуцирует быструю интернализацию комплекса АГ–АТ, при определенных условиях Fc-рецептор эффекторных клеток имеет достаточную возможность связаться с комплексом и реализовать цитотоксическое действие. У детей с рецидивами ОЛЛ эпратузумаб использовали в виде монотерапии (360 мг/м² 2 раза в неделю) с интервалом 14 дней с последующей комбинацией с ХТ в течение 4 нед (360 мг/м² 1 раз в неделю). У одного из 15 пациентов отмечалось уменьшение количества бластных клеток в периферической крови, у 3 пациентов наблюдалась прогрессия заболевания, у остальных пациентов – стабилизация болезни в течение 2 нед монотерапии. Из 12 обследованных пациентов у 9 пациентов была достигнута полная ремиссия после комбинированной терапии, у 7 из них были отрица-

тельные результаты исследования МРБ после окончания индукционной терапии, у одного пациента был получен частичный ответ, у одного пациента отмечалась стабилизация болезни и у одного пациента – прогрессия болезни после комбинированной терапии. Хотя значительного антилейкемического эффекта при монотерапии не наблюдали, хороший ответ на комбинированную терапию и большой процент МРБ-отрицательных пациентов в группе высокого риска говорят о достаточной антилейкемической активности эпротумаба в сочетании с ХТ, что требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях [103].

Биспецифические АТ. Биспецифические анти-CD22/анти-CD3 мышиные МАТ, связанные с цепью А рибина, были разработаны для доставки цитотоксических агентов в CD22-позитивные клетки и одновременной активации Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа. Было показано, что Т-клетки, не подвергшиеся воздействию иммунотоксина, оказывают мощное цитотоксическое действие против В-клеток лимфомы *in vitro* и в мышиных моделях с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (severe combined immunodeficiency – SCID) [104]. Биспецифические анти-CD22/анти-CD28 АТ усиливали противоопухолевое действие Т-клеток путем ко-стимуляции через Т-клеточный АГ CD28 [105].

Иммуноконъюгаты с CD22. Инактивирующий рибосомы белок сапорин проявлял *in vitro* более выраженное цитотоксическое действие в отношении клеток В-НХЛ при связывании с анти-CD22 МАТ по сравнению с его соединениями с АТ против CD19 или CD37, что свидетельствует о более эффективной интернализации комплекса сапорин–CD22 [106].

BL22 [CAT (Cambridge Antibody Technology Group)-3888] – рекомбинантный иммунотоксин, содержащий участок экзотоксина А синегнойной палочки, присоединенный к Fv-фрагменту рекомбинантного человеческого анти-CD22 МАТ (рис. 4). После связывания с CD22 соединение быстро интернализируется, токсин вступает в реакции и приводит к гибели клеток путем каспаза-опосредованного апоптоза [107].

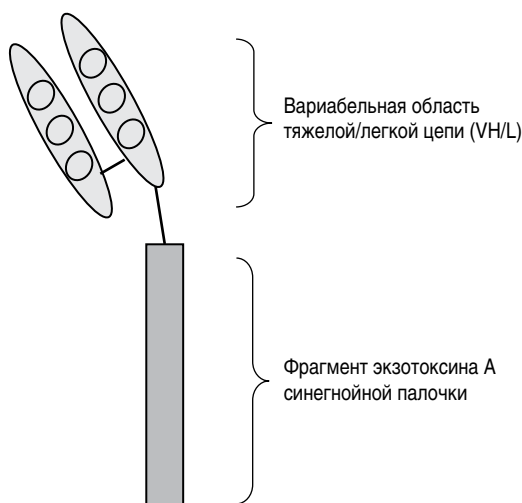


Рис. 4. Рекомбинантный иммунотоксин, содержащий фрагмент экзотоксина А синегнойной палочки, прикрепленный к Fv-фрагменту (вариабельной области легкой и тяжелой цепей) рекомбинантного человеческого МАТ. В анти-CD22 соединении BL22 (CAT-3888) V-области связаны дисульфидной связью, в анти-CD25 соединении Тас (Fv) -PE38 (LMB-2) V-области связаны пептидной связью (G4S).

Первый этап исследований у детей с рецидивами/рефрактерным течением ОЛЛ продемонстрировал терапевтические возможности соединения, приемлемую токсичность и транзитный антилейкемический эффект [108].

Представитель 2-го поколения рекомбинантных соединений – CAT-8015 с повышенной аффинностью к CD22 имеет улучшенную противоопухолевую активность *in vitro* и на животных моделях по сравнению с исходным соединением CAT-3888 [101]. В настоящее время проводится III фаза клинических исследований у взрослых пациентов.

После разработки и исследования, проведенного Национальным институтом рака США (National Cancer Institute – NCI), компания «АстраЗенека» приобрела для дальнейшей коммерческой разработки препарат СМС-544, инотузумаб озогамин, гуманизированное МАТ против CD22, связанное с калихеамицином. Сильное цитотоксическое действие инотузумаба озогаминина против RЕН-клеточной линии (клетки ОЛЛ) было продемонстрировано *in vitro* и на мышиных моделях [109, 110]. Препарат разрабатывается компанией «Вайет», в настоящее время проводится I/II фаза клинических исследований у взрослых пациентов, запланирована I фаза клинических исследований у детей.

CD79

CD79 представляет собой трансмембранный белок, состоящий из ковалентно связанных α- и β-субъединиц, и вместе с мембрано-ассоциированным иммуноглобулином, формирует BCR. Обе цепи CD79 в своих внутриклеточных участках содержат иммунорецепторные тирозин-активирующие мотивы (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs – ITAMs), которые передают сигнал от BCR.

CD79a экспрессируется как ранний специфический АГ В-клеток и сохраняется на протяжении созревания до плазматических клеток [9]. Он не экспрессируется ни на мембране стволовых клеток, ни на других клетках организма.

Как часть BCR CD79 интернализуется после связывания рецептора с АГ. Быстрая интернализация и высокоспецифичная экспрессия на поверхности нормальных и злокачественных В-клеток сделали CD79 подходящей мишенью для иммунотерапии.

Гуманизированные МАТ против CD79a и -b были исследованы *in vitro* и в моделях ксенотрансплантатов в отношении их потенциала в подавлении В-клеток и клеточных линий [111]. В то время как неконъюгированные АТ не обладали высокой активностью в отношении В-клеток, АТ, связанные с иммунотоксинами (малеимидометил-циклогексан-карбоновой кислотой) проявляли выраженную цитотоксичность в отношении клеток В-НХЛ. Эти данные подтверждают, что CD79 может быть подходящей мишенью для иммунотоксической терапии, что требует продолжения доклинических исследований в этой области [112].

Т-линейные специфические АГ

Возможности иммунотерапии Т-ОЛЛ гораздо менее изучены. Было разработано несколько специфических соединений, однако систематизированные клинические исследования их эффективности при ОЛЛ у детей до сих пор не проведены. Терапия АТ, направленными против Т-клеток, при-

водит к истощению клеточного пула и таким образом повышает риск развития фатальных вирусных инфекций.

CD2

CD2-рецептор является ко-стимулирующим трансмембранным гликопротеином с двумя внеклеточными иммуноглобулин-подобными доменами, предназначенными для АГ-специфической активации лимфоцитов. Он обнаруживается на поверхности Т-клеток, NK-клеток и тимоцитов. CD2 играет важную роль в адгезии активированных Т- или NK-клеток и клеток-мишеней и взаимодействии с АГ-презентирующими клетками или клетками-мишенями через CD58-лиганд. Интернализация CD2 при связывании с АТ менее выражена по сравнению с другими Т-линейными АГ, такими как CD3, CD5 или CD7 [113].

MEDI-507 (сиплизумаб) представляет собой гуманизированное МАТ, направленное против CD2. Препарат изначально разрабатывался для лечения РТПХ у пациентов после аллогенной ТГСК. Однако он оказался эффективным в отношении Т-клеточного лейкоза в мышиных SCID моделях [114]. Цитотоксический эффект осуществлялся преимущественно через NK-клеточно-опосредованную ADCC [115].

В I фазе исследования у детей с РТПХ II степени и более препарат был эффективен в отношении уменьшения проявлений РТПХ, но у части пациентов приводил к развитию тяжелых вирусных инфекций [116]. Отмечена эффективность сиплизумаба в I фазе исследований у взрослых пациентов с Т-клеточными злокачественными новообразованиями, но, кроме Т-деплеции, у 14% пациентов были зарегистрированы ЛПЗ, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Это осложнение было связано с дополнительной деплецией NK-клеток, что приводило к полной потере контроля над ВЭБ-инфицированными В-клетками [117].

CD3

CD3 представляет собой группу полипептидных цепей (CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ и CD3 ζ), тесно связанных с α - и β -субъединицами TCR, который распознает антигенные эпитопы, представленные молекулами МНС. Внутриклеточные участки CD3-субъединиц представляют собой сигнальные домены комплекса TCR, который опосредует активацию Т-клеток. CD3 экспрессируется на всех этапах созревания Т-клеток. Цитоплазматический CD3 экспрессируется всеми клетками Т-ОЛЛ, в то время как мембранная экспрессия АГ при Т-ОЛЛ встречается редко [118]. CD3 быстро интернализируется. После связывания с АГ обнаруживаются быстрый эндоцитоз и деградация анти-CD3 АТ. Хотя интернализация дает возможность использовать CD3 как мишень для иммуноконъюгатов, до сих пор были разработаны только неконъюгированные АТ [29, 119].

Муромонаб-CD3 (ОКТ3®, "Janssen Pharmaceutica Inc.") является мышинным IgG2a МАТ, направленным против CD3 ζ субъединицы. Препарат широко используют в лечении острой РТПХ после аллогенной ТГСК. Деплеция Т-клеток индуцируется через CDC, ADCC и прямой апоптоз. Кроме того, связывание муромонаб-CD3 с CD3 ζ субъединицей и взаимодействие с Fc-рецептором эффекторных клеток приводит к активации сигнала Т-клеток и высвобождению цитокинов, что опосредует одно из главных нежелательных яв-

ний препарата. Существенное истощение пула Т-клеток приводит к развитию иммунодефицита и повышает риск оппортунистических инфекций и ВЭБ-ассоциированных ЛПЗ [120]. Опубликованы единичные сообщения об эффективности муромонаб-CD3 конъюгатов в терапии CD3-позитивных ОЛЛ [121].

Гуманизированное производное муромонаб-CD3, теплизумаб (hOKT3g1 [Ala-Ala]), с модифицированным Fc-фрагментом и заметно сниженной ADCC продемонстрировало сравнимую эффективность в модуляции Т-клеточной активности в смешанной культуре лимфоцитов [122]. Оно было разработано для иммуносупрессивной терапии сахарного диабета 1-го типа путем воздействия на Т-клетки, опыт его применения в лечении острой РТПХ и Т-клеточных злокачественных новообразований отсутствует [122].

CD4

CD4 представляет собой мембранный гликопротеин с 4 иммуноглобулин-подобными доменами, гидрофобным трансмембранным доменом и длинным цитоплазматическим «хвостом». CD4 действует в качестве ко-рецептора комплекса TCR. CD4 экспрессируется на Т-хелперах и регуляторных Т-клетках и распознает АГ, представленные молекулами МНС II класса, связанные с TCR [123].

Химерное соединение (CM-T412), основанное на мышинном анти-CD4 МАТ, оказалось активным в отношении кожной Т-клеточной лимфомы, при этом не отмечалось значимых нежелательных явлений [124]. Была показана активность полностью человеческого IgG1 κ анти-CD4 МАТ, занолумаба (HuMax-CD4, "Genmab Inc."), у пациентов с псориазом и с рефрактерной кожной Т-клеточной лимфомой [125].

CD5

CD5 (Leu-1) представляет собой гликопротеин семейства обогащенных цистеином рецепторов-«мусорщиков» (scavenger receptor cysteine-rich – SRCR), он экспрессируется на Т-клетках и В1а субпопуляции В-клеток [126]. CD5 действует как ко-рецептор и регулирует передачу сигнала TCR и иммунную толерантность [127]. CD5 интернализируется при связывании со специфическими АТ.

Мышиное анти-CD5 МАТ, меченное ^{90}Y , проявляло ограниченную активность у пациентов с рефрактерными CD5-позитивными злокачественными новообразованиями, но терапия сопровождалась высокой скоростью формирования антимышинных АТ, препятствующих дальнейшему использованию препарата [128]. Иммуноконъюгат из анти-CD5 МАТ и цепи Арицина (XZ-CD5) оказался неэффективен в отношении аллореактивных Т-клеток при лечении острой РТПХ [129].

CD7

CD7 – трансмембранный белок, член суперсемейства иммуноглобулинов, с одним N-концевым доменом, участвующий в регуляции продукции цитокинов. CD7 быстро интернализируется при связывании с АТ и поэтому является подходящей мишенью для терапии иммунотоксинами. CD7 экспрессируется на Т-клетках на всех этапах созревания и на клетках большинства Т-ОЛЛ [130]. На мышинной SCID модели ксенотрансплантата с Т-ОЛЛ была установлена значи-

тельная антилейкемическая активность комплекса анти-CD7–сапорин, который, кроме прямого цитотоксического эффекта, активировал также ADCC [131].

Лучшая антилейкемическая активность была зарегистрирована при объединении комплекса анти-CD7–сапорин с комплексом анти-CD38–сапорин [132].

CD25

CD25 представляет собой α -субъединицу рецептора интерлейкина-2 (IL-2) – IL2R α . Сам по себе CD25 обладает низким сродством к IL-2, но формирует высокоаффинный гетеродимер с β -(CD122) и γ -(CD132) субъединицами. Низкая экспрессия CD25 отмечается на нестимулированных Т-клетках, NK-клетках и макрофагах. CD25 высоко экспрессируется на активированных Т-клетках, на клетках многих Т- и некоторых В-клеточных злокачественных новообразований [123]. При Т-ОЛЛ у детей экспрессия CD25 обнаруживается примерно в 75% исследованных клонов [133].

Ингибирующее гуманизированное IgG2 АТ даклизумаб (Зенапакс®) было разработано для предотвращения IL-2-опосредованной активации Т-клеток с целью профилактики отторжения трансплантата [134]. Рекombинантный иммунотоксин, ориентированный на CD25, был сконструирован путем слияния CD25-специфичных Fv-фрагментов легкой и тяжелой цепей с фрагментом токсина синегнойной палочки, Тас (Fv) -PE38 (LCM-2). В настоящее время получены только доклинические данные, которые свидетельствуют о хорошей активности соединения в отношении CD25-позитивных злокачественных новообразований *in vitro* и в ксенотрансплантатах [5, 135, 136].

Миелоидные АГ

CD33

Биологические характеристики АГ. CD33 представляет собой трансмембранный иммуноглобулин-подобный лектин, который по аналогии с CD22 связывает сialовые кислоты на своем N-конце и, следовательно, принадлежит к семейству SIGLEC лектинов. CD33 содержит два Ig-домена и является членом суперсемейства иммуноглобулинов. CD33 преимущественно экспрессируется на клетках миелоидной линии, моноцитах, макрофагах и ДК, а также на некоторых лимфоидных клетках и злокачественных лимфобластных клонах [137]. С CD33 тесно связаны 9 других лектинов семейства SIGLEC (5–11, 14, 16), которые в различной степени экспрессированы на всех клетках иммунной системы, в том числе на моноцитах, макрофагах, ДК, нейтрофилах, эозинофилах, базофилах и тучных клетках. Эта группа АГ обладает ингибирующим действием, которое осуществляется по внутриклеточному пути или с помощью внеклеточной активации рецептора sialовой кислоты при взаимодействии иммунокомпетентных клеток с патогеном [138]. Следовательно, CD33 представляет собой АГ с быстрой интернализацией при связывании с АТ и поэтому, в частности, подходит для терапии иммунотоксинами [139].

Доклиническое и клиническое использование анти-CD33 МАТ. CD33 в качестве терапевтической мишени был исследован у больных ОМЛ, при котором отмечается высокая экспрессия этого АГ. У детей с ОЛЛ CD33 коэкспрес-

сируется в некоторых клонах и может быть подходящей мишенью для интервенционной терапии.

Неконъюгированные анти-CD33 МАТ. М195 – мышинное МАТ против CD33. В I фазе клинических исследований М195 у больных с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ не наблюдалось выраженного антилейкемического действия и отмечалось быстрое формирование антимышинных АТ [140]. Основываясь на данном опыте, было разработано гуманизированное производное, линтузумаб (HuM195), которое проявляло заметную активность у взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ в качестве монотерапии в I и II фазах клинических исследований [141, 142].

Биспецифические АТ. По сравнению с моноспецифичным CD33 АТ комбинированные биспецифические АТ против CD33 и CD64 *in vitro* быстрее оказывали ингибирующее действие и индуцировали более сильную ADCC [143].

Иммуноконъюгаты с CD33. Гемтузумаб озогамицин (Mylotarg®) является гуманизированным МАТ HuM195, направленным против CD33, связанным с калихеамицином. Препарат был испытан в I/II фазе клинических исследований у взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ. Опубликованы успешные результаты применения гемтузумаба озогамицина у немногочисленных пациентов с ОЛЛ и коэкспрессией CD33, включая детей [30, 144]. Известно одно дозозависимое нежелательное явление гемтузумаба озогамицина – гепатотоксичность и веноокклюзионная болезнь печени, связанная с аллогенной ТГСК. Одной из причин является экспрессия CD33 в клетках Купфера [145].

CD33 используют в качестве мишени для радиоиммунотерапии. АТ HuM195 были связаны с радионуклидами ^{131}I и ^{90}Y и проявляли заметную активность в отношении клеток ОМЛ, но их применение было ассоциировано с тяжелой миело- и гепатотоксичностью [146].

Применение МАТ представляет собой новый терапевтический метод лечения злокачественных опухолей. Механизм действия классической ХТ неспецифичен, антипролиферативный эффект или индукция апоптоза происходит не только в злокачественных, но и в нормальных клетках. Соответственно, должны быть приняты во внимание нежелательные явления. В отличие от этого, МАТ проявляют активность в отношении клеток, экспрессирующих специфический АГ. Чем более избирательно АГ экспрессируется на опухолевых клетках, тем более направленным является цитотоксический эффект. Нежелательные явления зависят от выраженности экспрессии АГ на здоровых клетках. АТ могут применяться для лечения значительной части детей с ОЛЛ. Предпочтительно, чтобы целевые АГ экспрессировались на всех клонах лейкемических клеток одной иммунологической линии. Другие АГ, экспрессирующиеся в отдельных подгруппах ОЛЛ, подходят для интервенционной терапии отдельных пациентов с рефрактерным течением заболевания. Поскольку в этих случаях выборка слишком мала, оценить роль МАТ в лечении таких пациентов не представляется возможным.

Наиболее значимые МАТ к BCPs и клеткам Т-ОЛЛ

Самые крупные разработки МАТ для терапии гемобластов были проведены в области лечения В-НХЛ у взрослых.

Соединения, разработанные для этой цели, были успешно применены и для лечения детей с ОЛЛ из BCPs.

Также исследуются и активно разрабатываются АТ против Т-клеточных АГ, в основном, для лечения острой РТПХ, а также периферической Т-клеточной лимфомы у взрослых. Многие из этих АГ также экспрессируются на клетках Т-ОЛЛ у детей.

МАТ индуцируют два цитотоксических механизма: физиологическое цитотоксическое действие иммунной системы и таргетное действие токсинов и радионуклидов, введенных с помощью иммуноконъюгатов. Классическая ADCC запускается при связывании неконъюгированного МАТ с АГ-мишенью и реакции FcR-позитивных эффекторных клеток, главным образом NK-клеток и гранулоцитов, против клеток-мишеней. Кроме физиологической, неконъюгированные АТ могут активировать CDC.

Неконъюгированные АТ. Идеальной мишенью для терапии ОЛЛ неконъюгированными МАТ был бы АГ, который селективно экспрессируется на большинстве лейкоэмических клонов и не обладает быстрой интернализацией. Лучше всего этим критериям соответствует CD19, высоко экспрессирующийся почти на всех В-линейных клонках при ОЛЛ и достаточно долго остающийся на поверхности клетки. Наиболее перспективным неконъюгированным анти-CD19 АТ является гуманизированное антитело XmAb[®]5574 с модифицированным Fc-доменом, разработанное компанией "Xencor". В настоящее время проведены его доклинические исследования, запланировано проведение I/II фазы исследования у взрослых пациентов [57].

В качестве альтернативного метода биспецифическое мышиное одноцепочечное анти-CD19/анти-CD3 АТ MT103 (блинатумаб) оказалось весьма эффективным в терапии В-НХЛ и В-линейных ОЛЛ у взрослых. Есть надежда, что в ближайшее время будут начаты клинические исследования препарата у детей с ОЛЛ. При монотерапии препарат способен индуцировать продолжительную полную ремиссию у пациентов с IV стадией В-НХЛ и МРБ-отрицательную ремиссию у больных ОЛЛ с наличием МРБ после обычных режимов ХТ [36, 71].

Хотя CD22 является АГ с быстрой интернализацией и, следовательно, лучше подходит для лечения иммунотоксинами, неконъюгированное гуманизированное анти-CD22 АТ эспратумаб в сочетании с ХТ оказалось высоко эффективным во II фазе клинических исследований в терапии рецидивов ОЛЛ у детей [103]. Клиническую эффективность эспратумаба продолжают оценивать в ходе рандомизированных проспективных исследований.

Гораздо сложнее оказалось найти подходящие иммунотерапевтические соединения для Т-линейных ОЛЛ. Сиплизумаб (гуманизированное анти-CD2 АТ) оказался эффективным в терапии Т-клеточной лимфомы у взрослых, но его применение сопровождалось развитием ВЭБ-ассоциированных ЛПЗ. Для минимизации риска этого осложнения в настоящее время проводится апробация его комбинации с ритуксимабом у взрослых пациентов с Т-клеточными лимфомами [147]; эта комбинация может рассматриваться в качестве одного из методов терапии рецидивов или рефрактерных форм Т-ОЛЛ у детей.

CD4 вариably экспрессируется на клетках Т-ОЛЛ у детей и, следовательно, не подходит для массовой тера-

пии, но может рассматриваться в качестве мишени у отдельных пациентов, рефрактерных к традиционной терапии.

Гуманизированное анти-CD4 АТ занолимуаb (HuMax-CD4) оказалось эффективным в лечении взрослых с Т-клеточными (в основном, кожными) лимфомами. Этот препарат может быть использован для лечения отдельных пациентов с CD4-позитивными Т-ОЛЛ в сочетании с традиционной ХТ.

CD3 избирательно экспрессируется Т-клетками при ОЛЛ у детей и поэтому более подходит для индивидуальной терапии, чем для проспективных исследований, хотя были описаны случаи успешного применения неконъюгированного АТ ОКТ3 в качестве терапии у отдельных пациентов с рефрактерным течением лейкоза.

АГ CD8 не исследовали в качестве мишени для терапевтических МАТ.

Недостатком АТ, направленных против независимых АГ, является редкое участие их мишеней в формировании лейкоэмического фенотипа клеток. Алемтузумаb (Кэмпас[®]), специфичный для CD52, может быть эффективен у детей с рефрактерными формами ОЛЛ при необходимости достижения ремиссии перед ТГСК с сохранением минимально возможного остаточного пула лейкоэмических клеток. Однако алемтузумаb, использованный для Т-деплеции в режимах кондиционирования перед ТГСК, не предотвращал развитие последующих рецидивов у пациентов с большим количеством остаточных лейкоэмических клеток до ТГСК [148]. Кроме того, стойкое и пролонгированное иммуносупрессивное действие алемтузумаба предотвращает развитие реакции «трансплантат против лейкоэмии», которая является значимым механизмом аллоиммунной борьбы с болезнью. Таким образом, в настоящее время другие схемы клеточной деплеции, в основном с применением АТГ, являются предпочтительными перед ТГСК при ОЛЛ.

МАТ против HLA-DR в настоящее время недостаточно изучены, чтобы их можно было рассматривать в плане лечения ОЛЛ у детей [52, 53].

Конъюгированные АТ. Наиболее подходящими мишенями для иммуноконъюгатов являются высоко и избирательно экспрессирующиеся АГ с быстрой интернализацией после связывания с АТ. Таким АГ при ОЛЛ из BCPs является CD22. В настоящее время известно два иммуноконъюгата, направленных против CD22, которые показали многообещающие результаты.

Инотумаб озогамицин («Вайет») – гуманизированное МАТ, связанное с мощным токсическим агентом калихеамицином, эффективным, в частности, в отношении клеток ОЛЛ [109]. CAT-3888 и его оптимизированная модификация CAT-8015 являются рекомбинантными анти-CD22 АТ, связанными с экзотоксином А синегнойной палочки. На I этапе исследования CAT-3888 давал временный антилейкемический эффект у детей с рецидивами/рефрактерным течением ОЛЛ [101].

Другой подходящей мишенью с высокой экспрессией на патологических клетках является CD79. Тем не менее до сих пор не были разработаны иммунотоксины на основе анти-CD79 АТ, пригодные для клинического использования.

CD5 и CD7 являются Т-линейными АГ с наиболее высокой частотой поверхностной экспрессии, они обладают способностью к быстрой интернализации. Однако в настоящее

время в достаточной мере не разработано эффективных способов воздействия на эти АГ. Эффективность мышинных МАТ, связанных с цепью А рибина, резко ограничена в связи с выработкой аллоиммунных АТ против АГ мыши, а также высокой частотой развития вирусных инфекций на фоне истощения пула Т-клеток.

Гуманизированные или даже полностью человеческие МАТ, связанные с сильными токсинами, например калихеамицином, для CD5 и CD7 не разработаны, поскольку популяция пациентов с CD5- или CD7-позитивными гемобластомами мала, и коммерческий интерес компаний в этом аспекте ограничен.

CD33 аберрантно экспрессируется при некоторых В- и Т-линейных ОЛЛ и ввиду своей способности к быстрой интернализации подходит для иммунотоксической терапии. Гемтузумаб озогомицин (Mylotarg®) показал свою активность при ОМЛ и CD33-позитивных ОЛЛ. Однако он, скорее всего, подходит для индивидуальной терапии детей с рефрактерным CD33-положительным ОЛЛ, чем для рутинного применения.

Радиоиммунотерапия мало изучена в качестве стратегии при ОЛЛ у детей. Существует единичный опыт применения комбинации ⁹⁰Y-ибритумомаба тиуксетана в режимах кондиционирования перед ТГСК.

Радиоиммунотерапия – самое перспективное направление, так как использование радиоиммунных комплексов позволит устранить многие нежелательные явления тотального облучения тела (ТОТ) как наиболее токсичного элемента классических схем кондиционирования. Предметом будущих исследований может быть полная замена ТОТ таргетными иммунорадиопрепаратами, что позволит целенаправленно действовать на патологические клетки, предотвращая поражение других органов, таких как легкие, глаза, мозг и т.д. Для этих целей при В-линейных ОЛЛ возможно использование следующих соединений: ⁹⁰Y-эпратузумаб (анти-CD22 АТ), ¹³¹I-тозитумомаб (Bexxar®) или ⁹⁰Y-ибритумомаб тиуксетан (Зевалин®) для CD20-положительных лейкозов, а для В- и Т-линейных ОЛЛ – комбинации ¹⁸⁸Re-алемтузумаб (анти-CD52 АТ) или Lym1-SA ⁹⁰Y-DOTA-биотин (анти-HLA-DR АТ).

Воздействие на лейкоэмические стволовые клетки

До настоящего времени отсутствует четкое определение лейкоэмической стволовой клетки. В экспериментах показана способность клеток на различных стадиях созревания вызывать лейкоз в моделях ксенотрансплантатов, в связи с этим в качестве альтернативы был предложен термин «клетки-индукторы лейкоэмии» [149].

Антилейкоэмическая терапия должна быть направлена на клетки, способные поддерживать генерацию лейкозных клонов, и не затрагивать клетки, лишённые этого потенциала. Недостаток таргетной терапии МАТ заключается в том, что уничтожается большая часть лейкоэмических клеток, в то время как индуцирующие клетки, не экспрессирующие АГ-мишень, сохраняются и вызывают рецидивы. Одним из ярких примеров является обнаружение одиночных CD19-отрицательных клеток-предшественников со способностью индуцировать лейкоз в модели ксенотрансплантата с CD19-положительным ОЛЛ [150].

Риск пропустить стволовые или другие опухолевые клетки может быть значительно снижен при использовании комбинации двух таргетных препаратов, которые будут эффективными, даже если один из АГ-мишеней экспрессируется недостаточно. В нескольких доклинических и клинических исследованиях была продемонстрирована большая эффективность комбинированной иммунотерапии [132].

Время начала, продолжительность лечения и ко-стимулирующие стратегии

Оптимальная продолжительность лечения с применением МАТ остается спорной. Большинство МАТ применяют для индукции ремиссии. У взрослых пациентов с различными В-НХЛ ритуксимаб используют для поддерживающей терапии.

У детей с ОЛЛ МАТ до сих пор используют только у пациентов с рефрактерными формами заболевания с целью повышения вероятности достижения ремиссии и последующей ТГСК.

Эта стратегия может измениться с учетом большой эффективности отдельных МАТ, таких как блинатумомаб, которые могут быть использованы в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивами ОЛЛ после ТГСК.

Последовательный анализ лейкоэмических клеток в процессе лечения показал, что различные АГ ведут себя по-разному: некоторые перестают экспрессироваться (CD10 и CD34), другие, наоборот, экспрессируются сильнее (CD19 и CD20). Этот факт имеет большое значение для АГ-направленной терапии, обычно планируемой на более поздних сроках лечения, так как первоначально хорошо экспрессируемые мишени в дальнейшем могут подавляться и наоборот [151]. Другой важный эффект, который необходимо учитывать при планировании исследований с МАТ, так называемый «опухолевый сброс»: на начальных этапах большое количество введенных АТ связывается с АГ, оставляя доступным для дальнейшей терапии минимальное количество АГ-мишеней в злокачественных клетках. Соответственно, нормальные клетки, экспрессирующие таргетный АГ, будут подвержены большему количеству нежелательных явлений [152]. Для определения приемлемой дозы АТ в различных клинических ситуациях необходимо проведение фармакокинетических исследований.

Для усиления цитотоксического действия МАТ были использованы различные ко-стимулирующие методы, заключающиеся в использовании факторов роста (Г-КСФ и гранулоцитарно-макрофагального КСФ) или IL-12, или IL-2 [52]. Иммуномодулирующее влияние этих комбинаций должно быть изучено в ходе доклинических исследований, а затем в ходе контролируемых клинических исследований.

Заключение

Разработка МАТ для лечения гемобластозов является быстро развивающейся областью науки в основном за счет их применения у взрослых с В-НХЛ или периферической Т-НХЛ. При этом многие соединения оказались эффективны также при ОЛЛ у детей. Неконъюгированные гуманизированные АТ обычно не вызывают тяжелых нежелательных явлений и их можно сочетать с ХТ. Терапия иммуноконъюга-

тами сопряжена с более серьезными осложнениями, и поэтому их предпочтительно применять в виде отдельных агентов или тщательно подбирая комбинации.

Наиболее перспективными соединениями для исследований в терапии ОЛЛ у детей являются: анти-CD19 BiTEs (блинатумаб), неконъюгированное анти-CD22 гуманизированное АТ (эпратузамаб) и неконъюгированное человеческое анти-CD19 АТ XmAb®5574, которое все еще находится в стадии доклинических исследований. Кроме того, внимания заслуживают иммунотоксин инотузамаб озогамидин (гуманизированное анти-CD22 АТ + калихеамицин), пока находящийся в фазе доклинических исследований, и CAT-8015 (рекомбинантное анти-CD22 АТ + фрагменты экзотоксина А синегнойной палочки), прошедший I фазу клинических исследований у взрослых.

Для лечения Т-ОЛЛ может рассматриваться алемтузамаб (анти-CD52 АТ), а для терапии CD2-положительных заболеваний – сиплизумаб (гуманизированное анти-CD2 АТ).

Доступен ряд эффективных МАТ для других АГ (CD3, CD4, CD20, и CD33), которые могут быть использованы у отдельных пациентов с рефрактерным течением заболевания.

Радиомунотерапия может применяться по индивидуальным показаниям у пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ; не исключено, что она станет потенциальной заменой ТОТ перед ТГСК в будущих исследованиях.

Для разработки панели МАТ, эффективных при ОЛЛ у детей, и исследования их значения в контексте современных мультимодальных подходов к лечению необходимо проведение хорошо организованных международных исследований I/II и III фаз. В ходе этих исследований предстоит определить оптимальные сроки, дозы и продолжительность лечения при использовании различных МАТ.

МАТ обладают совершенно иным механизмом антилейкемического действия по сравнению с обычной ХТ и, конечно, существенно изменяют стратегию лечения детей с ОЛЛ в будущем.

Литература/References

- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7.
- Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*. 1988;332(6162):323-7.
- Lazar GA, Desjarlais JR, Jacinto J, Karki S, Hammond PW. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. *Mol Immunol*. 2007;44(8):1986-98.
- Labrijn AF, Aalberse RC, Schuurman J. When binding is enough: nonactivating antibody formats. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):479-85.
- Kreitman RJ. Recombinant immunotoxins containing truncated bacterial toxins for the treatment of hematologic malignancies. *Bio Drugs*. 2009;23(1):1-13.
- Du X, Beers R, Fitzgerald DJ, Pastan I. Differential cellular internalization of anti-CD19 and -CD22 immunotoxins results in different cytotoxic activity. *Cancer Res*. 2008;68(15):6300-5.
- Sapra P, Allen TM. Internalizing antibodies are necessary for improved therapeutic efficacy of antibody-targeted liposomal drugs. *Cancer Res*. 2002;62(24):7190-4.
- Gudowius S, Recker K, Laws HJ, Dirksen U, Tröger A, Wiczorek U, et al. Identification of candidate target antigens for antibody-based immunotherapy in childhood B-cell precursor ALL. *Klin Padiatr*. 2006;218(6):327-33.
- Béné MC. Immunophenotyping of acute leukaemias. *Immunol Lett*. 2005;98(1):9-21.
- Preijers FW, Tax WJ, De Witte T, Janssen A, vd Heijden H, Vidal H, et al. Relationship between internalization and cytotoxicity of ricin A-chain immunotoxins. *Br J Haematol*. 1988;70(3):289-94.
- Desjarlais JR, Lazar GA, Zhukovsky EA, Chu SY. Optimizing engagement of the immune system by anti-tumor antibodies: an engineer's perspective. *Drug Discov Today*. 2007;12(21-22):898-910.
- van Mirre E, Breunis WB, Geissler J, Hack CE, de Boer M, Roos D, et al. Neutrophil responsiveness to IgG, as determined by fixed ratios of mRNA levels for activating and inhibitory FcγRIII (CD32), is stable over time and unaffected by cytokines. *Blood*. 2006;108(2):584-90.
- Priscop L, Redecha P, Teillaud JL, Frey J, Fridman WH, Sautès-Fridman C, et al. Differential modulation of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on human monocytes by Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol*. 2001;166(1):531-7.
- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(1):11-22.
- Kashii Y, Giorda R, Herberman RB, Whiteside TL, Vujanovic NL. Constitutive expression and role of the TNF family ligands in apoptotic killing of tumor cells by human NK cells. *J Immunol*. 1999;163(10):5358-66.
- Boruchov AM, Heller G, Veri MC, Bonvini E, Ravetch JV, Young JW. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J Clin Invest*. 2005;115(10):2914-23.
- Michon JM, Gey A, Moutel S, Tartour E, Meresse V, Fridman W, et al. In vivo induction of functional FcγRI (CD64) on neutrophils and modulation of blood cytokine mRNA levels in cancer patients treated with G-CSF (rMetHuG-CSF). *Br J Haematol*. 1998;100(3):550-6.
- Rech J, Repp R, Rech D, Stockmeyer B, Dechant M, Niedobitek G, et al. A humanized HLA-DR antibody (hu1D10, apolizumab) in combination with granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(10):2147-54.
- Dechant M, Bruenke J, Valerius T. HLA class II antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Semin Oncol*. 2003;30(4):465-75.
- Selenko N, Majdic O, Jäger U, Sillaber C, Stöckl J, Knapp W. Cross-priming of cytotoxic T cells promoted by apoptosis-inducing tumor cell reactive antibodies? *J Clin Immunol*. 2002;22(3):124-30.
- Selenko N, Majdic O, Draxler S, Berer A, Jäger U, Knapp W, et al. CD20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia*. 2001;15(10):1619-26.
- Idusogie EE, Wong PY, Presta LG, Gazzano-Santoro H, Totpal K, Ultsch M, et al. Engineered antibodies with increased activity to recruit complement. *J Immunol*. 2001;166(4):2571-5.
- Dall'Acqua WF, Cook KE, Damschroder MM, Woods RM, Wu H. Modulation of the effector functions of a human IgG1 through engineering of its hinge region. *J Immunol*. 2006;177(2):1129-38.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science*. 2005;310(5753):1510-2.
- Richards JO, Karki S, Lazar GA, Chen H, Dang W, Desjarlais JR. Optimization of antibody binding to FcγRIIIa enhances macrophage phagocytosis of tumor cells. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(8):2517-27.
- Lazar GA, Dang W, Karki S, Vafa O, Peng JS, Hyun L, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(11):4005-10.
- Bowles JA, Wang SY, Link BK, Allan B, Beuerlein G, Campbell MA, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody with enhanced affinity for CD16 activates NK cells at lower concentrations and more effectively than rituximab. *Blood*. 2006;108(8):2648-54.
- Press OW, Howell-Clark J, Anderson S, Bernstein I. Retention of B-cell-specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells. *Blood*. 1994;83(5):1390-7.
- Press OW, Hansen JA, Farr A, Martin PJ. Endocytosis and degradation of murine anti-human CD3 monoclonal antibodies by normal and malignant T-lymphocytes. *Cancer Res*. 1988;48(8):2249-57.

30. Zwaan CM, Reinhardt D, Jürgens H, Huismans DR, Hählen K, Smith OP, et al. Gemtuzumab ozogamicin in pediatric CD33-positive acute lymphoblastic leukemia: first clinical experiences and relation with cellular sensitivity to single agent calicheamicin. *Leukemia*. 2003;17(2):468-70.
31. Arditti FD, Rabinkov A, Miron T, Reisner Y, Berrebi A, Wilchek M, et al. Apoptotic killing of B-chronic lymphocytic leukemia tumor cells by allicin generated in situ using a rituximab-allylase conjugate. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(2):325-31.
32. Press OW, Shan D, Howell-Clark J, Eary J, Appelbaum FR, Matthews D, et al. Comparative metabolism and retention of iodine-125, yttrium-90, and indium-111 radioimmunoconjugates by cancer cells. *Cancer Res*. 1996;56(9):2123-9.
33. Sharkey RM, Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer: new prospects for antibodies and immunoconjugates. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(4):226-43.
34. Kufer P, Lutterbüse R, Baeuerle PA. A revival of bispecific antibodies. *Trends Biotechnol*. 2004;22(5):238-44.
35. Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, Kufer P, Baeuerle PA. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol Immunol*. 2006;43(6):763-71.
36. Bargou R, Leo E, Zugmaier G, Klinger M, Goebeler M, Knop S, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008;321(5891):974-7.
37. Löffler A, Kufer P, Lutterbüse R, Zettl F, Daniel PT, Schwenkenbecher JM, et al. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood*. 2000;95(6):2098-103.
38. Vallera DA, Todhunter DA, Kuroki DW, Shu Y, Sicheneder A, Chen H. A bispecific recombinant immunotoxin, DT219, targeting human CD19 and CD22 receptors in a mouse xenograft model of B-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11(10):3879-88.
39. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2008;1:138.
40. Rodig SJ, Abramson JS, Pinkus GS, Treon SP, Dorfman DM, Dong HY, et al. Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Clin Cancer Res*. 2006;12(23):7174-9.
41. Golay J, Cortiana C, Manganini M, Cazzaniga G, Salvi A, Spinelli O, et al. The sensitivity of acute lymphoblastic leukemia cells carrying the t(12;21) translocation to campath-1H-mediated cell lysis. *Haematologica*. 2006;91(3):322-30.
42. Nüchel H, Frey UH, Röth A, Dührsen U, Siffert W. Alemtuzumab induces enhanced apoptosis in vitro in B-cells from patients with chronic lymphocytic leukemia by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2005;514(2-3):217-24.
43. Mone AP, Cheney C, Banks AL, Tridandapani S, Mehter N, Guster S, et al. Alemtuzumab induces caspase-independent cell death in human chronic lymphocytic leukemia cells through a lipid raft-dependent mechanism. *Leukemia*. 2006;20(2):272-9.
44. Gribben JG, Hallek M. Rediscovering alemtuzumab: current and emerging therapeutic roles. *Br J Haematol*. 2009;144(6):818-31.
45. Kennedy-Nasser AA, Bollard CM, Myers GD, Leung KS, Gottschalk S, Zhang Y, et al. Comparable outcome of alternative donor and matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission using alemtuzumab in a myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1245-52.
46. Myers GD, Krance RA, Weiss H, Kuehnl I, Demmler G, Heslop HE, et al. Adenovirus infection rates in pediatric recipients of alternate donor allogeneic bone marrow transplants receiving either antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab (Campath). *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):1001-8.
47. Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, Weinberg KI, Azim HA, Killen R, et al. The effects of Campath 1H upon graft-versus-host disease, infection, relapse, and immune reconstitution in recipients of pediatric unrelated transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(5):584-93.
48. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1999;94(7):2208-16.
49. De Decker M, Bacher K, Thierens H, Slegers G, Dierckx RA, De Vos F. In vitro and in vivo evaluation of direct rhenium-188-labeled anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab for radioimmunotherapy of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Nucl Med Biol*. 2008;35(5):599-604.
50. Robinson J, Waller MJ, Parham P, de Groot N, Bontrop R, Kennedy LJ, et al. IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(1):311-4.
51. Kostelny SA, Link BK, Tso JY, Vasquez M, Jorgensen BH, Wang H, et al. Humanization and characterization of the anti-HLA-DR antibody 1D10. *Int J Cancer*. 2001;93(4):556-65.
52. Stockmeyer B, Schiller M, Repp R, Lorenz HM, Kalden JR, Gramatzki M, et al. Enhanced killing of B lymphoma cells by granulocyte colony-stimulating factor-primed effector cells and Hu1D10—a humanized human leucocyte antigen DR antibody. *Br J Haematol*. 2002;118(4):959-67.
53. Tawara T, Hasegawa K, Sugiura Y, Tahara T, Ishida I, Kataoka S. Fully human antibody exhibits pan-human leukocyte antigen-DR recognition and high in vitro/vivo efficacy against human leukocyte antigen-DR-positive lymphomas. *Cancer Sci*. 2007;98(6):921-8.
54. Pagel JM, Orgun N, Hamlin DK, Wilbur DS, Gooley TA, Gopal AK, et al. A comparative analysis of conventional and pretargeted radioimmunotherapy of B-cell lymphomas by targeting CD20, CD22, and HLA-DR singly and in combinations. *Blood*. 2009;113(20):4903-13.
55. Uckun FM, Kersey JH, Haake R, Weisdorf D, Ramsay NK. Autologous bone marrow transplantation in high-risk remission B-lineage acute lymphoblastic leukemia using a cocktail of three monoclonal antibodies (BA-1/CD24, BA-2/CD9, and BA-3/CD10) plus complement and 4-hydroperoxycyclophosphamide for ex vivo bone marrow purging. *Blood*. 1992;79(4):1094-104.
56. Hasegawa M, Fujimoto M, Poe JC, Steeber DA, Tedder TF. CD19 can regulate B lymphocyte signal transduction independent of complement activation. *J Immunol*. 2001;167(6):3190-200.
57. Horton HM, Bennett MJ, Pong E, Peipp M, Karki S, Chu SY, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res*. 2008;68(19):8049-57.
58. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*. 1984;63(6):1424-33.
59. Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, Fauci AS, Gajl-Peczalska K, Song CW, et al. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. *Blood*. 1988;71(1):13-29.
60. Tedder TF, Inaoki M, Sato S. The CD19-CD21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity. *Immunity*. 1997;6(2):107-18.
61. Yazawa N, Hamaguchi Y, Poe JC, Tedder TF. Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(42):15178-83.
62. Vlasveld LT, Hekman A, Vyth-Dreese FA, Melief CJ, Sein JJ, Voordouw AC, et al. Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with continuous infusion of low-dose recombinant interleukin-2 in combination with the B-cell-specific monoclonal antibody CLB-CD19. *Cancer Immunol Immunother*. 1995;40(1):37-47.
63. Grossbard ML, Lambert JM, Goldmacher VS, Spector NL, Kinsella J, Eliseo L, et al. Anti-B4-blocked ricin: a phase I trial of 7-day continuous infusion in patients with B-cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 1993;11(4):726-37.
64. Multani PS, O'Day S, Nadler LM, Grossbard ML. Phase II clinical trial of bolus infusion anti-B4 blocked ricin immunoconjugate in patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*. 1998;4(11):2599-604.

65. Sapra P, Allen TM. Improved outcome when B-cell lymphoma is treated with combinations of immunoliposomal anticancer drugs targeted to both the CD19 and CD20 epitopes. *Clin Cancer Res.* 2004;10(7):2530-7.
66. Schwemmlein M, Stieglmaier J, Kellner C, Peipp M, Saul D, Oduncu F, et al. A CD19-specific single-chain immunotoxin mediates potent apoptosis of B-lineage leukemic cells. *Leukemia.* 2007;21(7):1405-12.
67. Stieglmaier J, Bremer E, Kellner C, Liebig TM, ten Cate B, Peipp M, et al. Selective induction of apoptosis in leukemic B-lymphoid cells by a CD19-specific TRAIL fusion protein. *Cancer Immunol Immunother.* 2008;57(2):233-46.
68. Mølhøj M, Crommer S, Brischwein K, Rau D, Sriskandarajah M, Hoffmann P, et al. CD19-/CD3-bispecific antibody of the BiTE class is far superior to tandem diabody with respect to redirected tumor cell lysis. *Mol Immunol.* 2007;44(8):1935-43.
69. Brandl C, Haas C, d'Argouges S, Fisch T, Kufer P, Brischwein K, et al. The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(10):1551-63.
70. d'Argouges S, Wissing S, Brandl C, Prang N, Lutterbuese R, Kozhich A, et al. Combination of rituximab with blinatumomab (MT103/MEDI-538), a T cell-engaging CD19-/CD3-bispecific antibody, for highly efficient lysis of human B lymphoma cells. *Leuk Res.* 2009;33(3):465-73.
71. Topp M, Goekbuget N, Kufer P, Zugmaier G, Degenhard E, Neumann S, et al. Treatment with anti-CD19 BiTE antibody blinatumomab (MT103 / MEDI-538) is able to eliminate minimal residual disease (MRD) in patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): first results of an ongoing phase II study. *Blood* (50th ASH Annual Meeting and Exposition, 06.-09.12.2008. San Francisco, CA, USA. ASH Annual Meeting Abstracts). 2008;112(Suppl):672-3. abstr.1926.
72. Kellner C, Bruenke J, Stieglmaier J, Schwemmlein M, Schwenkert M, Singer H, et al. A novel CD19-directed recombinant bispecific antibody derivative with enhanced immune effector functions for human leukemic cells. *J Immunother.* 2008; 31(9):871-84.
73. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun.* 2005;8:140-74.
74. Walshe CA, Beers SA, French RR, Chan CH, Johnson PW, Packham GK, et al. Induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B cell antigen receptor signaling. *J Biol Chem.* 2008;283(25):16971-84.
75. Tedder TF, Forsgren A, Boyd AW, Nadler LM, Schlossman SF. Antibodies reactive with the B1 molecule inhibit cell cycle progression but not activation of human B lymphocytes. *Eur J Immunol.* 1986;16(8):881-7.
76. Janas E, Priest R, Wilde JL, White JH, Malhotra R. Rituxan (anti-CD20 antibody)-induced translocation of CD20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(3):439-46.
77. Beers SA, Chan CH, James S, French RR, Attfield KE, Brennan CM, et al. Type II (tositumomab) anti-CD20 monoclonal antibody out performs type I (rituximab-like) reagents in B-cell depletion regardless of complement activation. *Blood.* 2008;112(10):4170-7.
78. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.
79. Rhein P, Scheid S, Ratei R, Hagemeyer C, Seeger K, Kirschner-Schwabe R, et al. Gene expression shift towards normal B cells, decreased proliferative capacity and distinct surface receptors characterize leukemic blasts persisting during induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2007;21(5): 897-905.
80. Dworzak MN, Schumich A, Printz D, Pötschger U, Husak Z, Attarbaschi A, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood.* 2008;112(10):3982-8.
81. Corbacioglu S, Eber S, Gungor T, Hummerjohann J, Niggli F. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(4):327-9.
82. Claviez A, Eckert C, Seeger K, Schrauder A, Schrappe M, Henze G, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2006;91(2):272-3.
83. Morris ES, Vora A. Remission induction with single agent Rituximab in a child with multiply relapsed precursor-B ALL. *Br J Haematol.* 2007;139(2):344-5.
84. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825-33.
85. Gökbüget N, Hoelzer D. Novel antibody-based therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(4):701-13.
86. Kiss F, Buslig J, Szegedi I, Scholtz B, Kappelmayer J, Kiss C. Early relapse after rituximab chemoimmunotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):372-5.
87. Kraal K, Schalijs-Delfos N, van Buchem M, Egeler M, Ball L. Optic nerve relapse in a child with common acute lymphoblastic leukemia, treated with systemic anti-CD-20 (rituximab). *Haematologica.* 2005;90(Suppl.):ECR24.
88. Seifert G, Reindl T, Lobitz S, Seeger K, Henze G. Fatal course after administration of rituximab in a boy with relapsed ALL: a case report and review of literature. *Haematologica.* 2006;91(6, Suppl.):ECR23.
89. Goldenberg DM, Rossi EA, Stein R, Cardillo TM, Czuczman MS, Hernandez-Ilizaliturri FJ, et al. Properties and structure-function relationships of veltuzumab (hA20), a humanized anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood.* 2009;113(5): 1062-70.
90. Nishida M, Usuda S, Okabe M, Miyakoda H, Komatsu M, Hanaoka H, et al. Characterization of novel murine anti-CD20 monoclonal antibodies and their comparison to 2B8 and c2B8 (rituximab). *Int J Oncol.* 2007;31(1):29-40.
91. Nishida M, Teshigawara K, Niwa O, Usuda S, Nakamura T, Ralph P, et al. Novel humanized anti-CD20 monoclonal antibodies with unique germline VH and VL gene recruitment and potent effector functions. *Int J Oncol.* 2008;32(6): 1263-74.
92. Teeling JL, French RR, Cragg MS, van den Brakel J, Pluyter M, Huang H, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2004;104(6):1793-800.
93. Qu Z, Goldenberg DM, Cardillo TM, Shi V, Hansen HJ, Chang CH. Bispecific anti-CD20/22 antibodies inhibit B-cell lymphoma proliferation by a unique mechanism of action. *Blood.* 2008;111(4):2211-9.
94. Rossi EA, Goldenberg DM, Cardillo TM, Stein R, Chang CH. Hexavalent bispecific antibodies represent a new class of anticancer therapeutics: 1. Properties of anti-CD20/CD22 antibodies in lymphoma. *Blood.* 2009;113(24):6161-71.
95. Gall JM, Davol PA, Grabert RC, Deaver M, Lum LG. T cells armed with anti-CD3 x anti-CD20 bispecific antibody enhance killing of CD20+ malignant B cells and bypass complement-mediated rituximab resistance in vitro. *Exp Hematol.* 2005;33(4):452-9.
96. Xiong D, Xu Y, Liu H, Peng H, Shao X, Lai Z, et al. Efficient inhibition of human B-cell lymphoma xenografts with an anti-CD20 x anti-CD3 bispecific diabody. *Cancer Lett.* 2002;177(1):29-39.
97. Buhmann R, Simoes B, Stanglmaier M, Yang T, Faltin M, Bund D, et al. Immunotherapy of recurrent B-cell malignancies after allo-SCT with Bi20 (FBTA05), a trifunctional anti-CD3 x anti-CD20 antibody and donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(5):383-97.
98. Cooney-Qualter E, Krailo M, Angiolillo A, Fawwaz RA, Wiseman G, Harrison L, et al. A phase I study of 90yttrium-ibritumomab-tiuxetan in children and adolescents with relapsed/refractory CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res.* 2007;13(18, Pt 2): 5652s-60s.
99. Nitschke L. CD22 and Siglec-G: B-cell inhibitory receptors with distinct functions. *Immunol Rev.* 2009;230(1):128-43.
100. Tedder TF, Poe JC, Haas KM. CD22: a multifunctional receptor that regulates B lymphocyte survival and signal transduction. *Adv Immunol.* 2005;88:1-50.

101. Alderson RF, Kreitman RJ, Chen T, Yeung P, Herbst R, Fox JA, et al. CAT-8015: a second-generation pseudomonas exotoxin A-based immunotherapy targeting CD22-expressing hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):832-9.
102. Carnahan J, Stein R, Qu Z, Hess K, Cesano A, Hansen HJ, et al. Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab. *Mol Immunol.* 2007;44(6):1331-41.
103. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, Blaney SM, Krailo MD, Leil TA, et al. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: a Children's Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3756-62.
104. Shen GL, Li JL, Vitetta ES. Bispecific anti-CD22/anti-CD3-ricin A chain immunotoxin is cytotoxic to Daudi lymphoma cells but not T cells in vitro and shows both A-chain-mediated and LAK-T-mediated killing. *J Immunol.* 1994;152(5):2368-76.
105. Bohlen H, Mancke O, Patel B, Moldenhauer G, Dörken B, von Fliedner V, et al. Cytotoxicity of leukemic B-cells by T-cells activated via two bispecific antibodies. *Cancer Res.* 1993;53(18):4310-4.
106. Bonardi MA, French RR, Amlot P, Gromo G, Modena D, Glennie MJ. Delivery of saporin to human B-cell lymphoma using bispecific antibody: targeting via CD22 but not CD19, CD37, or immunoglobulin results in efficient killing. *Cancer Res.* 1993;53(13):3015-21.
107. Decker T, Oelsner M, Kreitman RJ, Salvatore G, Wang QC, Pastan I, et al. Induction of caspase-dependent programmed cell death in B-cell chronic lymphocytic leukemia by anti-CD22 immunotoxins. *Blood.* 2004;103(7):2718-26.
108. Wayne A, Findley HW, Lew G, Ahuja Y, Gu L, Stetler-Stevenson M, et al. Pre-clinical studies and phase I clinical trial of the anti-CD22 immunotoxin CAT-3888 (BL22) for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Clin Oncol.* (Meeting Abstracts). 2007;25:9560.
109. DiJoseph JF, Dougher MM, Armellino DC, Evans DY, Damle NK. Therapeutic potential of CD22-specific antibody-targeted chemotherapy using inotuzumab ozogamicin (CMC-544) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2007;21(11):2240-5.
110. DiJoseph JF, Dougher MM, Kalyandrug LB, Armellino DC, Boghaert ER, Hamann PR, et al. Antitumor efficacy of a combination of CMC-544 (inotuzumab ozogamicin), a CD22-targeted cytotoxic immunoconjugate of calicheamicin, and rituximab against non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(1):242-9.
111. Li Y, Chen F, Putt M, Koo YK, Madaio M, Cambier JC, et al. B cell depletion with anti-CD79 mAbs ameliorates autoimmune disease in MRL/lpr mice. *J Immunol.* 2008;181(5):2961-72.
112. Polson AG, Yu SF, Elkins K, Zheng B, Clark S, Ingle GS, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;110(2):616-23.
113. Matthey KK, Abai AM, Cobb S, Hong K, Papahadjopoulos D, Straubinger RM. Role of ligand in antibody-directed endocytosis of liposomes by human T-leukemia cells. *Cancer Res.* 1989;49(17):4879-86.
114. Zhang Z, Zhang M, Ravetch JV, Goldman C, Waldmann TA. Effective therapy for a murine model of adult T-cell leukemia with the humanized anti-CD2 monoclonal antibody, MEDI-507. *Blood.* 2003;102(1):284-8.
115. Branco L, Barren P, Mao SY, Pfarr D, Kaplan R, Postema C, et al. Selective deletion of antigen-specific, activated T cells by a humanized MAB to CD2 (MEDI-507) is mediated by NK cells. *Transplantation.* 1999;68(10):1588-96.
116. Brochstein JA, Grupp S, Yang H, Pillemer SR, Geba GP. Phase-1 study of sipilizumab in the treatment of pediatric patients with at least grade II newly diagnosed acute graft-versus-host disease. *Pediatr Transplant.* 2010;14(2):233-41.
117. O'Mahony D, Morris JC, Stetler-Stevenson M, Matthews H, Brown MR, Fleisher T, et al. EBV-related lymphoproliferative disease complicating therapy with the anti-CD2 monoclonal antibody, sipilizumab, in patients with T-cell malignancies. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2514-22.
118. Ledbetter JA, Schieven GL, Kuebelbeck VM, Uckun FM. Accessory receptors regulate coupling of the T-cell receptor complex to tyrosine kinase activation and mobilization of cytoplasmic calcium in T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1991;77(6):1271-82.
119. Press OW, Vitetta ES, Farr AG, Hansen JA, Martin PJ. Evaluation of ricin A-chain immunotoxins directed against human T cells. *Cell Immunol.* 1986;102(1):10-20.
120. Chatenoud L, Bach JF. Resetting the functional capacity of regulatory T cells: a novel immunotherapeutic strategy to promote immune tolerance. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(Suppl.1):S73-81.
121. Gramatzki M, Burger R, Strobel G, Trautmann U, Bartram CR, Helm G, et al. Therapy with OKT3 monoclonal antibody in refractory T cell acute lymphoblastic leukemia induces interleukin-2 responsiveness. *Leukemia.* 1995;9(3):382-90.
122. Popma SH, Griswold DE, Li L. Anti-CD3 antibodies OKT3 and hOKT3gamma1 (Ala-Ala) induce proliferation of T cells but impair expansion of alloreactive T cells; aspecific T cell proliferation induced by anti-CD3 antibodies correlates with impaired expansion of alloreactive T cells. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(1):155-62.
123. Morris JC, Waldmann TA, Janik JE. Receptor-directed therapy of T-cell leukemias and lymphomas. *J Immunotoxicol.* 2008;5(2):235-48.
124. Knox S, Hoppe RT, Maloney D, Gibbs I, Fowler S, Marquez C, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Blood.* 1996;87(3):893-9.
125. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2007;109(11):4655-62.
126. Lozano F, Simarro M, Calvo J, Vilà JM, Padilla O, Bowen MA, et al. CD5 signal transduction: positive or negative modulation of antigen receptor signaling. *Crit Rev Immunol.* 2000;20(4):347-58.
127. Sieber T, Schoeler D, Ringel F, Pascu M, Schriever F. Selective internalization of monoclonal antibodies by B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol.* 2003;121(3):458-61.
128. Foss FM, Raubitschek A, Mulshine JL, Fleisher TA, Reynolds JC, Paik CH, et al. Phase I study of the pharmacokinetics of a radioimmunoconjugate, 90Y-T101, in patients with CD5-expressing leukemia and lymphoma. *Clin Cancer Res.* 1998;4(11):2691-700.
129. Olsen NJ, Brooks RH, Cush JJ, Lipsky PE, St Clair EW, Matteson EL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of anti-CD5 immunoconjugate in patients with rheumatoid arthritis. The Xoma RA Investigator Group. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1102-8.
130. Pauza ME, Doumbia SO, Pennell CA. Construction and characterization of human CD7-specific single-chain Fv immunotoxins. *J Immunol.* 1997;158(7):3259-69.
131. Flavell DJ, Warnes S, Noss A, Flavell SU. Host-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity contributes to the in vivo therapeutic efficacy of an anti-CD7-saporin immunotoxin in a severe combined immunodeficient mouse model of human T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 1998;58(24):5787-94.
132. Flavell DJ, Boehm DA, Noss A, Warnes SL, Flavell SU. Therapy of human T-cell acute lymphoblastic leukaemia with a combination of anti-CD7 and anti-CD38-SAPORIN immunotoxins is significantly better than therapy with each individual immunotoxin. *Br J Cancer.* 2001;84(4):571-8.
133. Karawajew L, Ruppert V, Wuchter C, Kösser A, Schrappe M, Dörken B, et al. Inhibition of in vitro spontaneous apoptosis by IL-7 correlates with bcl-2 up-regulation, cortical/mature immunophenotype, and better early cyto-reduction of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2000;96(1):297-306.
134. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation.* 1999;67(1):110-5.
135. Kreitman RJ, Bailon P, Chaudhary VK, FitzGerald DJ, Pastan I. Recombinant immunotoxins containing anti-Tac(Fv) and derivatives of Pseudomonas exotoxin produce complete regression in mice of an interleukin-2 receptor-expressing human carcinoma. *Blood.* 1994;83(2):426-34.
136. Foss FM. DAB(389)IL-2 (ONTAK): a novel fusion toxin therapy for lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2000;1(2):110-6.

137. Tanimoto M, Scheinberg DA, Cordon-Cardo C, Huie D, Clarkson BD, Old LJ. Restricted expression of an early myeloid and monocytic cell surface antigen defined by monoclonal antibody M195. *Leukemia*. 1989;3(3):339-48.
138. Crocker PR. Siglecs in innate immunity. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(4):431-7.
139. O'Reilly MK, Paulson JC. Siglecs as targets for therapy in immune-cell-mediated disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(5):240-8.
140. Scheinberg DA, Lovett D, Divgi CR, Graham MC, Berman E, Pentlow K, et al. A phase I trial of monoclonal antibody M195 in acute myelogenous leukemia: specific bone marrow targeting and internalization of radionuclide. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):478-90.
141. Caron PC, Dumont L, Scheinberg DA. Supersaturating infusional humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 1998;4(6):1421-8.
142. Feldman E, Kalaycio M, Weiner G, Frankel S, Schulman P, Schwartzberg L, et al. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia with humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195. *Leukemia*. 2003;17(2):314-8.
143. Balaian L, Ball ED. Inhibition of acute myeloid leukemia cell growth by mono-specific and bi-specific anti-CD33 x anti-CD64 antibodies. *Leuk Res*. 2004;28(8):821-9.
144. Chevallier P, Mahe B, Garand R, Talmant P, Harousseau JL, Delaunay J. Combination of chemotherapy and gemtuzumab ozogamicin in adult Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia patient harboring CD33 expression. *Int J Hematol*. 2008;88(2):209-11.
145. Chevallier P, Prebet T, Turlure P, Hunault M, Vigouroux S, Harousseau JL, et al. Prior treatment with gemtuzumab ozogamicin and the risk of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):165-70.
146. Burke JM, Jurcic JG, Scheinberg DA. Radioimmunotherapy for acute leukemia. *Cancer Control*. 2002;9(2):106-13.
147. Wilson WH, National Cancer Institute, US. Siplizumab, combination chemotherapy, and rituximab in treating patients with T-cell or natural killer-cell non-Hodgkin lymphoma. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). NLM identifier: NCT00832936 [cited 2009 Oct 16]; 2008.
148. Knechtli CJ, Goulden NJ, Hancock JP, Grandage VL, Harris EL, Garland RJ, et al. Minimal residual disease status before allogeneic bone marrow transplantation is an important determinant of successful outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998;92(11):4072-9.
149. le Viseur C, Hotfilder M, Bomken S, Wilson K, Röttgers S, Schrauder A, et al. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties. *Cancer Cell*. 2008;14(1):47-58.
150. Cox CV, Diamanti P, Evelyn RS, Kearns PR, Blair A. Expression of CD133 on leukemia-initiating cells in childhood ALL. *Blood*. 2009;113(14):3287-96.
151. Gaipa G, Basso G, Maglia O, Leoni V, Faini A, Cazzaniga G, et al. Drug-induced immunophenotypic modulation in childhood ALL: implications for minimal residual disease detection. *Leukemia*. 2005;19(1):49-56.
152. Koon HB, Severy P, Hagg DS, Butler K, Hill T, Jones AG, et al. Antileukemic effect of daclizumab in CD25 high-expressing leukemias and impact of tumor burden on antibody dosing. *Leuk Res*. 2006;30(2):190-203.

Информация о соавторе:

Von Stackelberg Arend, заведующий отделением детской онкологии/гематологии, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Адрес: Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Телефон: +49-30-450-666833
E-mail: arend.stackelberg@charite.de



Х Ежегодный Конгресс специалистов перинатальной медицины

Современная перинатология: организация, технологии, качество

Москва, 28–29 сентября 2015 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Научная программа

- Пренатальная профилактика заболеваний плода и новорожденного
- Беременность высокого риска
- Принципы организации деятельности перинатальных центров
- Вскармливание детей грудного возраста
- Технологии создания и показания к применению инновационных продуктов детского питания
- Организация ухода за детьми грудного и раннего возраста
- Скрининг новорожденных на наследственные заболевания и патологию обмена веществ
- Реанимация и интенсивная терапия новорожденных
- Нутритивная поддержка новорожденных детей различного срока гестации
- Организация хирургической помощи в неонатологии
- Перинатальная нейрохирургия: инсульты новорожденных
- Выхаживание и реабилитация новорожденных детей с экстремально низкой массой тела
- Перинатальные поражения нервной системы
- Основные направления совершенствования методов респираторной терапии недоношенных детей
- Совершенствование пре- и постнатальной помощи в кардиологии и кардиохирургии
- Перинатальная онкология, гематология и иммунология
- Проблемы перинатальной эндокринологии
- Организация офтальмологической помощи в перинатологии
- Современные методы нейровизуализации в практике неонатолога и педиатра
- Диагностика и лечение врожденных и перинатальных инфекций у детей
- Молекулярно-генетические, лабораторные и инструментальные методы диагностики в оценке и прогнозировании состояния плода и новорожденного
- Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний
- Лучевая диагностика в перинатологии
- Правовые и этические проблемы перинатологии

Заявки на участие в научной программе

E-mail: perinatal@mm-agency.ru
Сафронова Анна Николаевна

Спонсорское участие компаний в выставке и научной программе

Телефон: +7(495) 517-7055
Телефон/факс: +7(495) 660-6004
E-mail: mtv@mm-agency.ru
Макарова Татьяна Владимировна

Дополнительная информация на сайте www.congress-raspm.ru