

УДК 616.155.392.8:615.849

## ПРИМЕНЕНИЕ CAR-T ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ласюков Е. А., Мелешко А. Н.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

e-mail: lasyukov@oncology.by

*Summary. Chimeric antigen receptor (CAR) modified T-cell therapy has revolutionized the treatment of relapsed and refractory lymphoid neoplasms. Despite impressive responses, malignant cells might evade CAR T-cells due to their ability to lose the CD19 antigen. Our novel strategy of multi-targeted CAR T-cells may help us overcome this obstacle.*

Исследования в области применения Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения лимфоидных новообразований достигли огромного прогресса за последние годы. Впечатляющих результаты были достигнуты в области лечения В-клеточных острых лимфобластных лейкозов и множественной миеломы. Кроме того, CAR Т-терапия показала свою эффективность и в отношении некоторых типов лимфом. На данный момент для клинического использования FDA одобрено 6 коммерческих продуктов. 4 из них анти-CD19, 2 – анти-BCMA. В настоящее время иммунотерапия Т-клетками широко распространена и является стандартным инструментом современной медицины. В Республике Беларусь РНПЦ ДОГИ и РНПЦ ОМР успешно применяет анти-CD19 CAR Т-терапию для лечения лейкозов и лимфом с 2020 года.

Несмотря на то, что терапия CAR Т-клетками позволила значительно увеличить выживаемость пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в некоторых случаях терапия не оказывала эффекта или же болезнь возвращалась в виде рецидива. Одной из основных причин подобных исходов служит потеря опухолью таргетного антигена. По последним клиническим данным 7–33 % ответивших на анти-CD19 CAR Т-терапии рецидивируют вследствие утраты CD19 клетками опухоли [1]. Кроме того, снижение количества таргетного антигена на поверхности клетки уменьшает эффективность лизиса и снижает продукцию цитокинов клетками-эффекторами [2].

Наиболее очевидным способом предотвращения рецидивов, связанных с потерей антигена это использование несколько мишеней одновременно. На основе данного подхода в настоящее время мы разрабатываем химерные антигенные рецепторы, способны распознавать сразу два антигена (CD19/CD20, CD19/CD22), а также анти-BCMA CAR-Т. Это позволит нам осуществлять терапию лимфоидных новообразований нечувствительных к анти-CD19 иммунотерапии, снизить количество рецидивов и расширить спектр нозологий, к которым данный метод терапии может быть применён.

#### Список использованных источников

1. Majzner RG, Mackall CL. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy. *Cancer Discov.* (2018) 8:1219–26.
2. Watanabe K, Terakura S, Martens AC, van Meerten T, Uchiyama S, Imai M, et al. Target antigen density governs the efficacy of anti-CD20-CD28-CD3 zeta chimeric antigen receptor-modified effector CD8+ T cells. *J Immunol.* (2015) 194:911–20.

УДК 612.017.11:616-008.87-092.4

### АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ МОДИФИКАЦИЙ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РЕСТИМУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИТАМИ МИКРОБИОТЫ *IN VITRO*

Назаренко Е. М.<sup>1,2</sup>, Нижегородова Д. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИИ экспериментальной и клинической медицины

Белорусского государственного медицинского университета,

<sup>2</sup>Международный государственный экологический институт

им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета

e-mail: el.m.nazarenko@gmail.com

**Summary.** *A potential mechanism for epigenetic and metabolic reprogramming of innate immune cells to form a memory phenotype is exposure to microbiota metabolites. This article presents an algorithm of assessing innate immune lymphoid cell modifications upon in vitro stimulation with short-chain fatty acids.*

В последнее десятилетие в области иммунологии активно развивается концепция тренированного иммунитета, предполагающая формирование фенотипа памяти у врожденных иммунных клеток с помощью эпигенетического перепрограммирования. Воздействие метаболитов микробиоты, в том числе короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), рассматривается в качестве возможного механизма модификации врожденных лимфоидных клеток (ILC), что может послужить основой для последующей разработки подходов к профилактике инфекционных заболеваний и терапии патологий инфекционного и неинфекционного генеза.

Цель работы: разработать алгоритм для *in vitro* характеристики перепрограммирования ILC в условиях культивирования с SCFA.

На основании проанализированных литературных данных выделены основные этапы оценки влияния SCFA на фенотипическую, эпигенетическую, функциональную и метаболическую модификацию ILC, что представлено в виде алгоритма на рисунке 1.