



V ОБЪЕДИНЕННЫЙ КОНГРЕСС РОДОГ

Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации-2024

Терапия донорскими CD56+ NK-клетками в рамках профилактики рецидива после аллогенной трансплантации костного мозга у пациентов педиатрического возраста с высоким риском острого миелоидного лейкоза: опыт отделения детской трансплантации костного мозга НИИ ДОиГ им. Л.А.Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина.

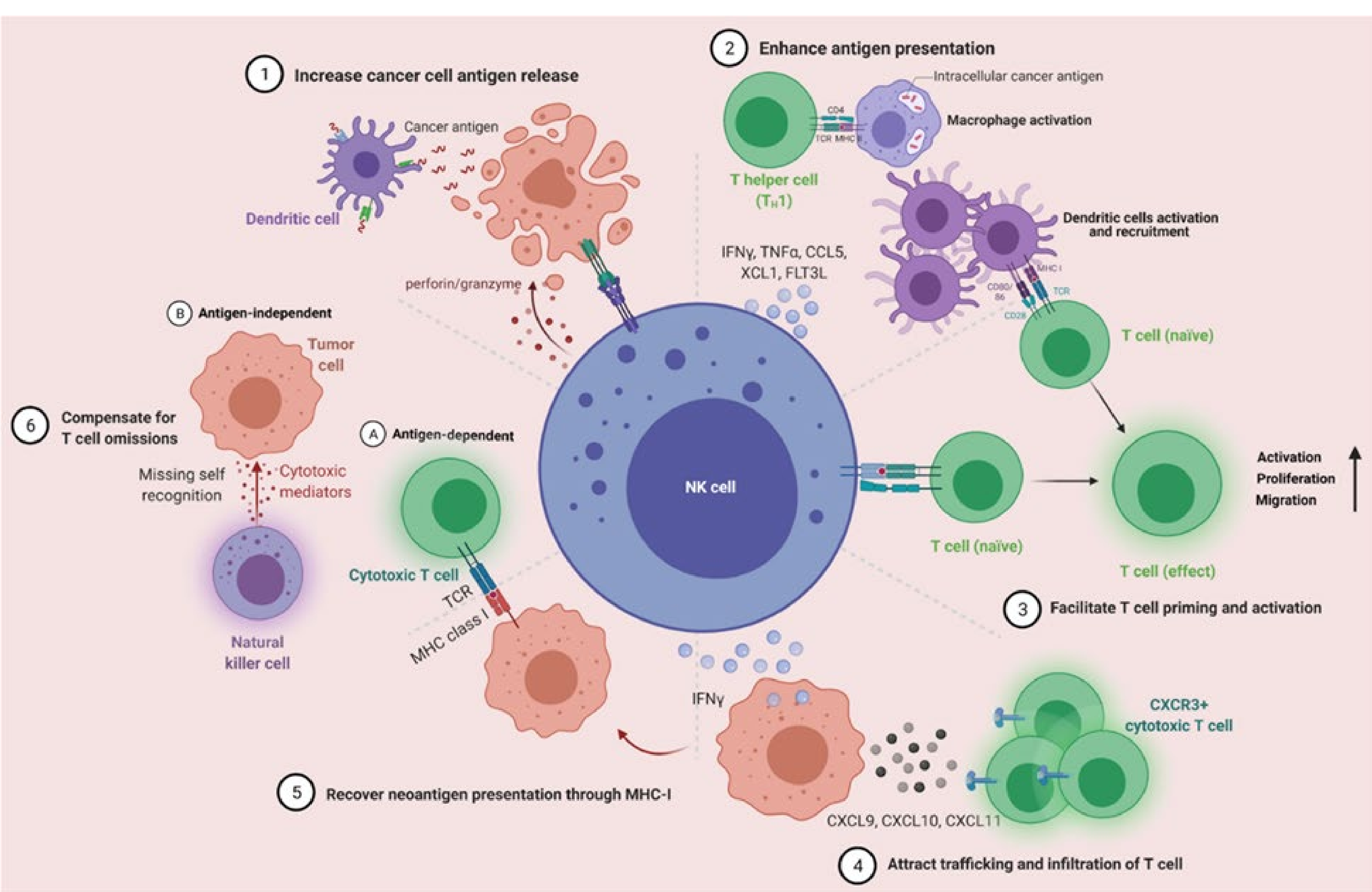
Н.Г. Степанян, К.И. Кургузов, Т.Т.Валиев, Р.Р. Фатхуллин, Т.З. Алиев, И.О. Костарева, А.П. Казанцев, Н.В. Матинян, В.В. Жогов, О.И.Илларионова, М.В. Рубанская, О.М. Романцова, Н.А. Батманова, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева (Москва)

ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РОССИИ, НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА РАМН Л.А.ДУРНОВА, 115478, Г. МОСКВА, КАШИРСКОЕ ШОССЕ, 23

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным и иногда единственным спасающим жизнь методом лечения различных гематологических заболеваний, как опухолевой, так и неопухолевой природы. Однако рецидивы и посттрансплантационные осложнения, такие как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекции, остаются значимыми и нерешенными проблемами. Терапия NK-клетками является многообещающим подходом не только для усиления противоопухолевого иммунного ответа, но и для улучшения результатов лечения после алло-ТГСК.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



Wang, M., Zhou, Z., Wang, X. et al. Natural killer cell awakening: unleash cancer immunity cycle against glioblastoma. Cell Death Dis 13, 588 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05041-y>

Рисунок 1: Натуральные киллеры (от англ. *natural killer cells, NK cells*) атакуют раковую клетку. Механизм действия: 1. Прикрепление NK-клетки к раковой клетке; 2. Движение «темных органелл» к наружной мембране; 3. Освобождение перфоринов; 4. Полимеризация в присутствии ионов Ca²⁺; 5. Встраивание перфоринов в оболочку раковой клетки; 6. Образование «перфориновых дыр»; 7. Проникновения внутрь раковой клетки солей, воды и гранзимов; 8. Апоптоз клетки

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инфузии аллогенных NK-клеток не сопровождались осложнениями и побочными эффектами. Были достигнуты цитологические ремиссии ОМЛ и ОЛЛ, а также отрицательный статус минимальной определяемой болезни. Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие системного введения ИЛ-2, после терапии аллогенными NK-клетками наблюдалось увеличение числа активированных клеток Ki-67+CD127-FoxP3+CD25hiCD4+ Treg у реципиентов. Результат клеточной селекции показал 12-кратное увеличение уровня CD56+ NK-клеток в двух клеточных продуктах. Исходный уровень CD56+ NK-клеток до селекции в периферической крови доноров составлял 5,6% (2,65x10⁹/л) и 5,4% (2,37x10⁹/л). После трансфузии NK-клеток наблюдалось увеличение в периферической крови NK-клеток у обоих пациентов в 1,5 раза, и эта персистенция сохранялась в течение 30 дней.

ЦЕЛЬ

Оценить безопасность и эффективность терапии на основе аллогенных NK-клеток у пациентов с рецидивирующими и рефрактерными острыми лейкозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Двум пациентам в возрасте до 1 года с диагнозами острый лимфобластный (ОЛЛ) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рефрактерными к терапии, была проведена алло-ТГСК от полностью совместимых доноров с последующей инфузией аллогенных NK-клеток в качестве иммунотерапии. Первичными конечными точками были безопасность и увеличение числа донорских NK-клеток, определяемое как >100 донорских NK-клеток/мкл периферической крови на 14-й день после инфузии NK-клеток [(абсолютное количество лимфоцитов/мкл) × (% лимфоцитов, которые являются CD56+/CD3- NK-клетками) × (% донорского химеризма с использованием стандартного короткого tandemного повторного тестирования)]. Вторичные конечные точки включали оценку ответа в соответствии с IWG 2006 ALL или IWG AML.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕПОЧКА

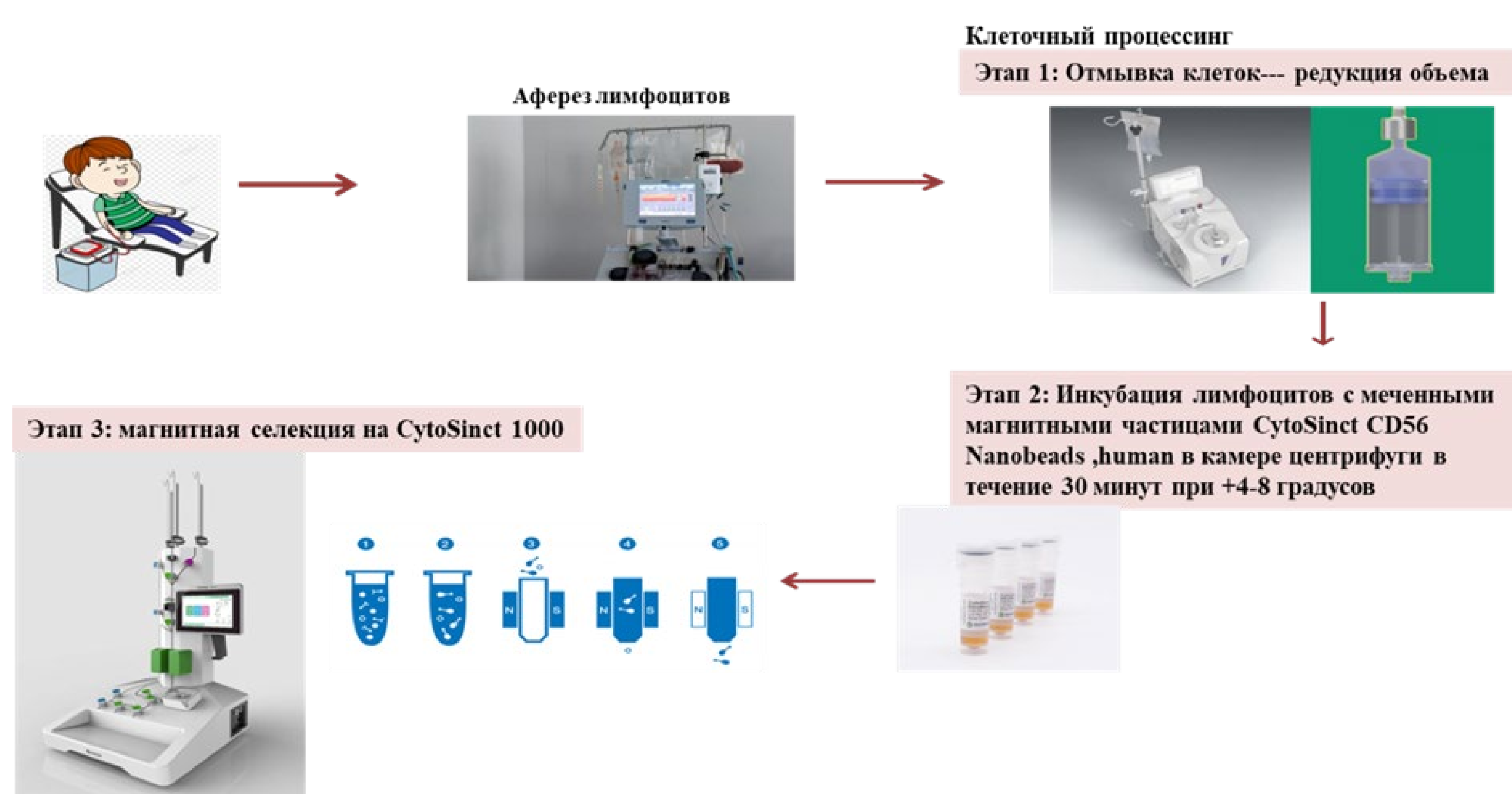


Рисунок 2: Технологическая цепочка производства NK-клеток в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина

Донорские MNC периферической крови собраны с помощью Spectra Optia Apheresis System (Terumo BCT). Далее проведен этап обработки в буферном растворе с редукцией объема и инкубацией мечеными магнитными частицами NK CD56+(CytoSinct CD56 Nanobeads, human) в системе Sepax C-Pro Cell Processing System.

Клеточный продукт проходит этап магнитной селекции от T- и B-клеток с помощью системы отбора клеток и полного набора CytoSinct™1000 (GenScript), обладающей активирующим действием.

Использовались следующие критерии выпуска: эндотоксинегативные клеточные продукты с содержанием менее 5,00 × 10⁵ донорских T-клеток на кг массы тела пациента, менее 3% донорских B-клеток от общего количества ядерных клеток и жизнеспособностью более 70% по данным проточного цитометра BD FACS Canto™ II.

Максимально допустимая доза клеток составляла 5 × 10⁷/кг. С учетом начала первой трансфузии в контрольный +30 день от аллогенной ТГСК, стартовой дозой было взято число 1×10⁶ клеток/кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение донорских NK-клеток после алло-ТГСК у больных с рецидивирующими и рефрактерными формами острого лейкоза позволяет активировать дополнительные функции противоопухолевого иммунного надзора и надеяться на повышение эффективности терапии неблагоприятных вариантов острого лейкоза за счет расширения возможностей стратегий клеточной терапии.

