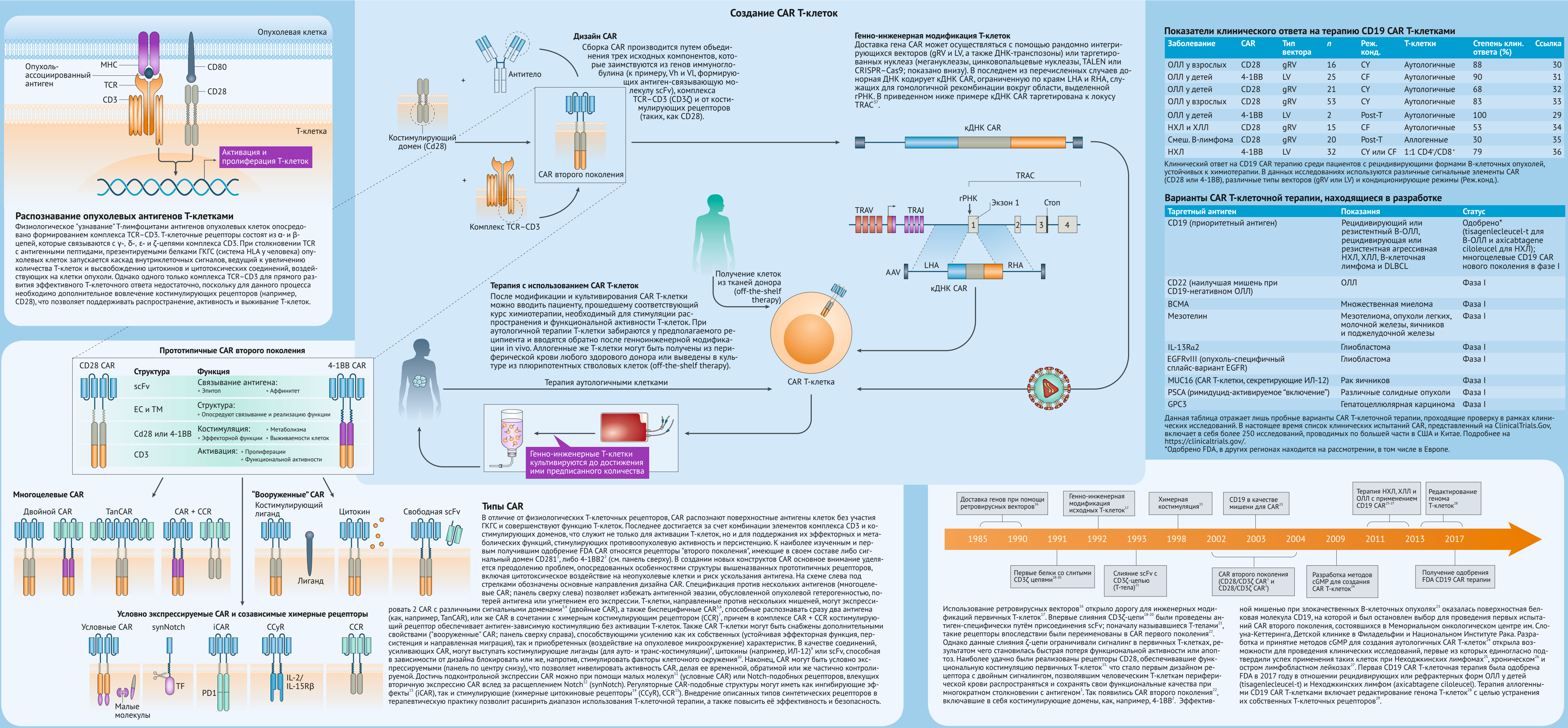


CAR представляют собой синтетические рецепторы, перепрограммирующие Т-клетки. Наличие сигнальных доменов в составе химерных антигенных рецепторов позволяет активировать эффекторные функции Т-клеток, модифицированных CAR, вследствие чего способность CAR Т-клеток распознавать антигены распространяется и на опухолевые клетки. Внешний домен CAR распознает поверхностные клеточные антигены и, чаще всего, состоит из одноцепочечного линкера, связывающего вариабельные участки тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина (scFv). Таким образом, CAR Т-клетки взаимодействуют с таргетными антигенами вне зависимости от молекул ГКГС, что отличает их от физиологических рецепторов Т-клеток. Генетическая модификация Т-клеток, обуславливающая экспрессию ими CAR, превращает данные иммунные клетки в специфическое оружие, направленное на элиминацию опухолевых клеток. К примеру, довольно яркий результат был получен при использовании CAR Т-клеток, специфичных к антигену CD19 – поверхностному белку, экспрессирующемуся большинством клеток при лимфомах и лейкозах – среди пациентов с рецидивирующими химиорезистентными

онкологическими заболеваниями, затрагивающими В-клетки, в особенности с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Уже в 2017-ом году ожидается получение одобрения от FDA для применения CAR Т-клеток в терапевтических целях при химиорезистентном ОЛЛ у детей и Неходжкинских лимфомах у взрослых. Направленность против антигена CD19 остается основной терапевтической модификацией генноинженерных Т-клеток, поскольку специфицированные таким образом Т-клетки обладают широким спектром применения, в том числе при солидных опухолях. Тем не менее, несмотря на положительные результаты, остается еще много проблем, которые только предстоит научиться преодолевать, как то иммуносупрессивное воздействие опухолевого микроокружения, иммунная эвазия и различные токсические эффекты (синдром выброса цитокинов, нейротоксичность). Постепенное расширение использования Т-клеточной терапии применительно как к опухолевым, так и к инфекционным и аутоиммунным заболеваниям, обеспечивает прогресс в дизайне CAR, генной инженерии, в производстве, создании и выделении Т-клеток с наиболее оптимальными свойствами.



**Показатели клинического ответа на терапию CD19 CAR Т-клетками**

Заболевание	CAR	Тип вектора	n	Реж. конд.	Т-клетки	Степень клин. ответа (%)	Ссылка
ОЛЛ у взрослых	CD28	gRV	16	CY	Аутологичные	88	30
ОЛЛ у детей	4-1BB	LV	25	CF	Аутологичные	90	31
ОЛЛ у детей	CD28	gRV	21	CY	Аутологичные	68	32
ОЛЛ у взрослых	CD28	gRV	53	CY	Аутологичные	83	33
ОЛЛ у детей	4-1BB	LV	2	Post-T	Аутологичные	100	29
НХЛ и ХЛЛ	CD28	gRV	15	CF	Аутологичные	53	34
Смеш. В-лимфома	CD28	gRV	20	Post-T	Аллогенные	70	35
НХЛ	4-1BB	LV	32	CY или CF	1:1 CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	39	36

Клинический ответ на CD19 CAR терапию среди пациентов с рецидивирующими формами В-клеточных опухолей, устойчивых к химиотерапии. В данных исследованиях используются различные сигнальные элементы CAR (CD28 или 4-1BB), различные типы векторов (gRV или LV) и кондиционирующие режимы (Реж.контд.).

**Варианты CAR Т-клеточной терапии, находящиеся в разработке**

Таргетный антиген	Показания	Статус
CD19 (приоритетный антиген)	Рецидивирующий или резистентный В-ОЛЛ, рецидивирующая или резистентная агрессивная НХЛ, ХЛЛ, В-клеточная лимфома и DLBCL	Одобрено* (tisagenlecleucel-t для В-ОЛЛ и axicabtagene ciloleucel для НХЛ); многоцелевые CD19 CAR нового поколения в фазе I
CD22 (наилучшая мишень при CD19-негативном ОЛЛ)	ОЛЛ	Фаза I
BCMA	Множественная миелома	Фаза I
Мезотелин	Мезотелиома, опухоли легких, молочной железы, яичников и поджелудочной железы	Фаза I
IL-13Ra2	Глиобластома	Фаза I
EGFRvIII (опухоль-специфичный сплайс-вариант EGFR)	Глиобластома	Фаза I
MUC16 (CAR Т-клетки, секретирующие ИЛ-12)	Рак яичников	Фаза I
PSCA (римидид-активируемое "включение")	Различные солидные опухоли	Фаза I
GPC3	Гепатоцеллюлярная карцинома	Фаза I

Данная таблица отражает лишь пробные варианты CAR Т-клеточной терапии, проходящие проверку в рамках клинических исследований. В настоящее время список клинических испытаний CAR, представленных на ClinicalTrials.gov, включает в себя более 250 исследований, проводимых по большей части в США и Китае. Подробнее на <https://clinicaltrials.gov/>. \*Одобрено FDA, в других регионах находится на рассмотрении, в том числе в Европе.

Lonza – your partner in immunotherapy research  
Lonza is committed to supporting your immunotherapy research by providing primary cells, media and both large- and small-volume transfection solutions to help you transition from research into therapy. If you're ready for the clinic, our cell therapy services might be the answer you need for development, manufacturing and testing of your cell-based therapeutics.  
Cells and media  
Whether you need a mixed population of PBMCs, purified natural killer cells or unprocessed bone marrow for setting up your application, Lonza has the optimal cell and media solution you're looking for. If you don't see the cells that you need in our catalogue, we can likely isolate them for you through our Cells on Demand Service.

Transfection  
Lonza's Nucleofector™ Technology enables efficient non-viral T cell modification, for example to generate CAR T cells. Transfections can now be scaled seamlessly from 100,000 to 1 billion cells using the established 4D-Nucleofector™ System including our latest addition, the Large Volume Unit.  
Clinical cell therapy services  
We partner with clients to develop client-specific custom protocols to meet each unique business need, from raw material requirements and process flow to storage and distribution.  
Please visit [www.lonza.com/immunotherapy](http://www.lonza.com/immunotherapy) for additional information or contact [scientific.support@lonza.com](mailto:scientific.support@lonza.com)

**Сокращения**  
AAV – Аденоассоциированный вирус; ALL – Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); B-ALL – В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ); BCMA – Антиген созреваия В-клеток; CAR – Химерный антигенный рецептор; CF – Циклофосфид; Флуорабин; cGMP – Надлежащая производственная практика; CNOP – Детская клиника Филадельфии; CLL – Хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ); CR gate – степень клинического ответа, процент случаев полной ремиссии; Cy – Циклофосфид; DLBCL – Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; EC – Эстрадиолсодержащий домен; EGFRCvIII – Рецептор эпидермального фактора роста III вариант; GPC3 – Гликан-3; gRV – r-ретровирусный вектор; HLA – Человеческие лейкоцитарные антигены; IL-13Ra2 – α2-рецептор ИЛ-15; IL-15Ra – β-рецептор ИЛ-15; LHA – Левый концевой фрагмент (или левая гомологичная плечо); MHC – Главный комплекс гистосовместимости (HLA); LV – Lentiviralный вектор; MHC15 – Мулин 15; NHL – Неходжкинские лимфомы; PD1 – Белок-1 программируемой клеточной смерти; PSCA – Антиген стволовых клеток предстательной железы; Post-T – Посттрансплантационный; RHA – Правый концевой фрагмент (или правое гомологичное плечо); TALEN – Эффекторная нуклеаза, подобная активатору транскрипции; TCR – Т-клеточный рецептор; TF – Фактор транскрипции; TM – Трансгендерный домен; TRAC – Постоянный регион TCR; TRAV – Вариабельный регион TCR; TRAJ – и регион TRCA.

**Источники**  
1. Maher, J. et al. Nat. Biotechnol. 20, 70–75 (2002).  
2. Imai, C. et al. Leukemia, 676–84 (2004).  
3. Duong, C. P. et al. Immunotherapy, 33–48 (2011).  
4. Wikke, S. et al. J. Clin. Invest. 121, 1059–1070 (2011).  
5. Hegde, M. et al. Clin. Invest. 121, 3036–3052 (2011).  
6. Zhan, E. Cancer Immunol. Res. 639–641 (2016).  
7. Kloss, C. S. Nat. Biotechnol. 31, 71–73 (2013).  
8. Stephan, M. et al. Nat. Med. 13, 1440–1449 (2007).  
9. Chinaiyasingh, D. et al. Clin. Cancer Res. 18, 1672–1683 (2012).  
10. Jackson, H. et al. The New York Academy of Sciences (2016).  
11. Wu, C. Y. et al. Science 350, aab0077 (2015).  
12. Roybal, K. T. et al. Cell. 164, 770–779 (2016).  
13. Fedorov, V. D. et al. Sci. Transl. Med. 2, 15ra717 (2010).  
14. Witte, S. et al. J. Biol. Chem. 285, 25338–25344 (2010).  
15. Krause, A. et al. J. Exp. Med. 188, 619–626 (1998).  
16. Miller, A. D. Hum. Gene Ther. 5, 1–14 (1990).  
17. Sadelain, M. & Mulligan, R. C. in 8th International Congress of Immunology (ed International Congress of Immunology) (Springer-Verlag, 1992).  
18. Irving, B. A. & Weiss, A. Cell 64, 891–901 (1991).  
19. Romeo, C. & Seed, B. Cell 64, 1037–1046 (1991).  
20. Letourneau, F. & Klausner, R. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 8905–8909 (1991).  
21. Eshhar, Z. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 720–724 (1993).  
22. Sadelain, M. et al. Curr. Opin. Immunol. 21, 215–223 (2009).  
23. Brentjens, R. et al. Nat. Med. 9, 279–286 (2003).  
24. Hollman, D. et al. Immunotherapy 2, 169–180 (2010).  
25. Koehntinger, J. et al. Blood 116, 4099–4101 (2010).  
26. Kalos, M. et al. Sci. Transl. Med. 3, 59a73 (2011).  
27. Brentjens, R. et al. Sci. Transl. Med. 1, 77a1138 (2013).  
28. Portier, L. et al. Cancer Res. 73, 5833–5844 (2013).  
29. Qasim, W. et al. Sci. Transl. Med. 3, 59a73 (2011).  
30. Davila, M. et al. Sci. Transl. Med. 2, 24ra225 (2010).  
31. Maude, S. et al. N. Engl. J. Med. 364, 1507–1517 (2011).  
32. Lee, D. W. et al. Lancet Oncol. 12, 518–528 (2011).  
33. Park, C. et al. N. Engl. J. Med. 364, 1507–1517 (2011).  
34. Koehntinger, J. et al. J. Clin. Oncol. 23, 540–549 (2005).  
35. Brudno, J. et al. J. Clin. Oncol. 34, 1111–1121 (2016).  
36. Turtle, C. J. et al. Clin. Invest. 26, 2123–2138 (2016).  
37. Eyquem, J. et al. Nature 543, 113–117 (2017).

**Affiliations**  
Michel Sadelain is at the Center for Cell Engineering and Immunology Program, Sloan Kettering Institute, New York, New York 10065, USA.  
Isabelle Rivière is at the Center for Cell Engineering and Molecular Pharmacology Program, Sloan Kettering Institute, New York, New York 10065, USA.  
**Competing interests statement**  
M.S. and I.R. declare that they receive research support from Juno Therapeutics.  
**The poster content is peer reviewed, editorially independent and the sole responsibility of Macmillan Publishers Limited.**  
Edited by M. Teresa Villanueva; copyedited by Stephanie Willis; designed by Susanne Harris.  
© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved. <http://www.nature.com/nrd/posters/carc15>