

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

*Шман Т.В., Наумович М.Г., Вашкевич Е.П.,
Мигас А.А., Алейникова О.В.*

*ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»
Минск, Беларусь
shman@oncology.by*

Публикация посвящена применению гаплоидентичных естественных киллерных клеток для терапии пациентов с острыми лейкозами. Клеточная терапия была проведена десяти пациентам в возрасте от 1 года до 17 лет с первичной резистентностью к терапии или рецидивами острых лейкозов. Доза введенных ЕК клеток составила $70,2 (11,9-109,0) \times 10^6/\text{кг}$ с чистотой целевых клеток 97 (89,0–99,1)%. В публикации описываются наблюдаемые побочные эффекты и клиническая эффективность иммунотерапии. В заключении отмечено, что иммунотерапия экспансированными гаплоидентичными ЕК клетками выполнима, имеет хорошую переносимость и безопасна при динамическом наблюдении. Для достижения максимальной эффективности клеточной терапии необходима разработка оптимальных режимов введения клеток.

Ключевые слова: естественные киллерные клетки; иммунотерапия; острый лейкоз.

HAPLOIDENTICAL NATURAL KILLER CELL THERAPY FOR CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

*Shman T.V., Naumovich M. G., Vashkevich K.P.,
Migas A.A., Aleinikova O.V.*

*Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and
immunology
Minsk, Belarus*

The publication is devoted to the application of haploidentical natural killer cells for therapy of patients with acute leukemia. Cell therapy was performed for 10 patients with primary resistance to therapy or relapsed acute leukemia. Infused dose of NK cells was $70,2 (11,9-109,0) \times 10^6/\text{kg}$ with purity of target cells 97 (89,0–99,1)%. In the publication it is described the side effects and clinical efficacy of cell therapy. It was concluded that the immunotherapy with expanded haploidentical NK cells is feasible, well tolerated and safe with dynamic observation. It is necessary to develop the optimal regimes of cell administration for maximum effect of immunotherapy.

Key words: natural killer cells; immunotherapy; acute leukemia.

Клеточная терапия активно внедряется в схемы лечения онкологических заболеваний. Преимуществами использования естественных киллерных (ЕК) клеток в онкологии является их высокая врожденная противоопухолевая активность, а также безопасность для пациента даже при использовании аллогенных клеток. Основными направлениями применения аллогенных ЕК

клеток в онкогематологии являются: терапия пациентов с первичными острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ); терапия рецидивов острых лейкозов; профилактика рецидивирования лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Suen W, 2018].

Цель работы: оценка безопасности использования *ex vivo* экспансированных донорских ЕК клеток для пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы. В исследование было включено 10 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет с острым лейкозом (4 ОЛЛ, 6 ОМЛ). Критериями включения в исследование были наличие первичной резистентности к терапии или рецидив лейкоза. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (30/12/2019) и зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov (NCT04327037). ЕК клетки получали от гаплоидентичных доноров старше 18 лет, обследованных согласно всем требуемым процедурам. Клетки получали методом экспансии при совместном культивировании мононуклеарных клеток крови донора с клетками фидерной клеточной линии K562-mbIL-21-41BBL, полученной в нашей лаборатории [Vashkevich K.P., 2020]. В среднем длительность периода экспансии клеток составила 17 ± 3 дней. Оценка качества полученного продукта включал анализ стерильности и жизнеспособности клеток, субпопуляционного состава (содержание ЕК и Т клеток), контроль содержания фидерных клеток.

Для лучшей персистенции ЕК клеток инфузию клеток проводили после циторедуктивного блока химиотерапии при поддержке интерлейкином (ИЛ)-2 («Ронколейкин», ООО НПК БИОТЕХ, РФ) в дозе 1 миллион МЕ/м² через день, начиная с дня – 1. Токсичность клеточной терапии классифицировали согласно шкалам СТСАЕ v4.0.

Результаты и их обсуждение. Чистота ЕК клеток в используемом клеточном продукте составила 97% (89,0–99,1), доза введенных ЕК клеток достигала $70,2 (11,9–109,0) \times 10^6 / \text{кг}$, тогда как Т клеток – $0,9 (0,4–2,7) \times 10^6 / \text{кг}$.

В связи с подкожным введением ИЛ-2 у половины пациентов развились местные реакции (боль, гиперемия, отек), из-за чего они были переведены на в/в введение препарата, а также лихорадка (n=3). Среднее количество введений препарата ИЛ-2 составило 4 раза (1–6). Реакциями, связанными с введением ЕК клеток были: лихорадка (n=2, grade 2), периферическая нейротоксичность (n=2, grade 1), повышение АСТ/АЛТ (n=2, grade 1). У одного пациента через 30 минут после введения клеток развилась реакция подобная на цитокиновый шторм, которая была купирована глюкокортикоидами. Данная реакция объясняется нами тем, что пациент за 48 часов до введения клеток получил ритуксимаб, который индуцировал резкую активацию введенных ЕК клеток. У еще одного пациента через 8 часов после инфузии клеток развился эпизод гипотензии, который был скорригирован инфузионной терапией.

Клинический эффект терапии: снижение содержания опухолевых клеток по данным морфологического исследования или уровню минимальной остаточной болезни наблюдали в 8 случаях; достижение ремиссии – в 4 случаях; проведение последующей аллогенной ТГСК – 4 пациента; живы – 8 пациентов (медиана периода наблюдения после иммунотерапии – 260 дней).

Заключение. Иммунотерапия экспансированными гаплоидентичными ЕК клетками выполнима, имеет хорошую переносимость и безопасна при динамическом наблюдении. Для достижения максимальной эффективности такой клеточной терапии необходима разработка оптимальных режимов введения клеток.

Список литературы

1. Vashkevich, E.P. Expansion and Activation of Human Natural Killer Cells *ex vivo* in the Presence of Transgenic Feeder Cells / Migas, A.A., Meleshko, A.N., Matveyenka, M.A., Strushkevich, N.V., Shman, T.V. // *Cell Tiss. Biol.* 14, 365–371 (2020).
2. Wade Chun-Wai Suen. Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy: A Review on 10 Years Completed Clinical Trials / Wayne Yuk-Wai Lee, Kam-Tong Leung, Xiao-Hua Pan, Gang Li // *Cancer Investigation*, 36:8, 431-457 (2018).