

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-53-64>

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА И АНТИ-ВСМА CAR-T-ТЕРАПИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде*ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1***Контакты:** Александр Павлович Фаенко a.fenko@mknc.ru

В настоящее время достигнут значительный прогресс в лечении множественной миеломы (ММ), что привело к улучшению клинических исходов заболевания. Однако, несмотря на успехи традиционных методов, таких как хирургия, радиотерапия и химиотерапия, проблема полного излечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ остается актуальной. Перспективным методом терапии является использование Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Метод продемонстрировал эффективность у пациентов с резистентными В-клеточными опухолями и активно исследуется для лечения ММ. Особое внимание уделяется антигену созревания В-клеток (BCMA) как перспективной мишени для CAR-T-терапии при ММ.

Цель работы — анализ современного состояния анти-BCMA CAR-T-терапии при ММ, включая аспекты производства, доклинические и клинические испытания, а также изучение связанных с терапией токсичности и рецидивов.

Проведен поиск данных в специализированных медицинских базах PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, Google Scholar за период с 1974 по 2024 г. Проанализированы современные достижения в области CAR-T-терапии ММ, производства и применения BCMA-CAR-T-клеток, а также ключевые проблемы, связанные с этой технологией. Полученные данные подтверждают значительный прогресс в оптимизации структуры CAR-T-клеток и совершенствовании производственных процессов, что делает терапию более доступной для клинического применения.

Ранние фазы исследований анти-BCMA CAR-T-терапии показывают обнадеживающие результаты, тем не менее остаются проблемы токсичности, недостаточного ответа у некоторых пациентов и др. Оптимизация структуры CAR и производственных технологий могут повысить эффективность и доступность CAR-T-клеточной терапии, что является ключевым направлением для дальнейших исследований.

Ключевые слова: CAR-T-терапия, BCMA, множественная миелома

Для цитирования: Фаенко А.П., Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К. Множественная миелома и анти-BCMA CAR-T-терапия: обзор литературы. MD-Оnco 2024;4(4):53–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-53-64>

MULTIPLE MYELOMA AND ANTI-BCMA CAR-T THERAPY: A LITERATURE REVIEW

A.P. Faenko, G.A. Dudina, C.K. Mabudzade*A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 1 Novogireevskaya, Moscow 111123, Russia***Contacts:** Alexander Pavlovich Faenko a.fenko@mknc.ru

Significant progress has been made in the treatment of multiple myeloma (MM), leading to improved clinical outcomes. However, despite the success of traditional methods such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy, the challenge of fully curing patients with relapsed and refractory MM remains pressing. A promising therapeutic approach is the use of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T), which has demonstrated efficacy in patients with resistant B-cell malignancies and is actively being studied for the treatment of MM. Special attention is being given to B-cell maturation antigen (BCMA) as a potential target for CAR-T therapy in MM.

The objective is to analyze the current state of anti-BCMA CAR-T therapy in MM, covering aspects of production, preclinical and clinical trials, as well as examining therapy-related toxicity and relapses.

Data analysis was conducted using specialized medical databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, and Google Scholar from 1974 to 2024. The article reviews latest achievements in CAR-T therapy for MM, current advances in the production and application of BCMA CAR T-cells, along with key challenges faced by this technology. The data obtained confirm significant progress in optimizing CAR T-cell structures and improving manufacturing processes, making the therapy more accessible for clinical use.

Although early-phase trials of anti-BCMA CAR-T therapy show promising results, challenges remain, such as toxicity and insufficient response in some patients. Optimization of CAR structure and manufacturing technologies may improve the efficacy and accessibility of CAR T-cell therapy, making it a key direction for future research.

Keywords: CAR-T therapy, BCMA, multiple myeloma

For citation: Faenko A.P., Dudina G.A., Mabudzade Ch.K. Multiple myeloma and anti-BCMA CAR-T therapy: a literature review. MD-Onco 2024;4(4):53–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-53-64>

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости и связанной с ней смертности от злокачественных новообразований продолжает оставаться одной из ключевых проблем системы здравоохранения. По уровню смертности злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. При этом за последние десятилетия наблюдается постоянное увеличение числа случаев таких заболеваний, что можно объяснить ростом средней продолжительности жизни, изменениями в образе жизни населения и воздействием неблагоприятных экологических факторов, несмотря на большие успехи в диагностике и терапии [1].

При развитии диссеминированного опухолевого процесса традиционные методы лечения, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию, показывают низкую эффективность. Дефекты или изменения в иммунной системе, возникающие в процессе канцерогенеза, давно стали предметом крупных исследований. Это привело к разработке новых терапевтических подходов (например, адоптивной клеточной иммунотерапии), которые повышают способность иммунной системы бороться с опухолевыми клетками, модулируя способность иммунных клеток [2]. Клеточная терапия химерным рецептором антигена (chimeric antigen receptor, CAR) как форма адоптивной клеточной терапии продемонстрировала значительные перспективы в лечении рака, что подтверждает ее одобрение Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA). CAR является искусственно созданным рецептором, который может быть генетически сконструирован и передан Т-клеткам (CAR-T-клетка), тем самым позволяя последним непосредственно идентифицировать специфические опухолеассоциированные антигены независимо от молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов [2, 3].

В настоящее время существует 6 коммерческих препаратов CAR-T, которые были одобрены FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения в США и Европе рецидивирующих или рефрактерных форм таких заболеваний, как В-клеточный острый лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, множественная миелома (ММ) и хронический лимфоцитарный лейкоз [4]. Так, одобрение CAR-

Т-терапии, нацеленной на антиген созревания В-клеток (В-cell maturation antigen, BCMA), с применением idecabtagene (ide-cel) и ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) привело к достижению общего ответа у 73–97 % пациентов с ММ и рефрактерностью к предыдущим линиям терапии [5].

BCMA

BCMA (также CD269, или TNFRFS17) относится к антигенам, широко экспрессирующимся на нормальных и клональных плазмобластах и плазматических клетках, причем экспрессия на клетках опухолевого происхождения более выражена [6–8]. Являясь одним из антигенов семейства факторов некроза опухоли, BCMA играет одну из ключевых ролей в дифференцировке и выживании клеток, в которых экспрессируется, а его более высокая экспрессия ассоциирована с прогрессированием плазмоклеточной дискразии и плохим прогнозом [9–11]. BCMA взаимодействует с 2 лигандовыми агонистами — лигандом, индуцирующим пролиферацию (proliferation-inducing ligand, APRIL), и фактором активации В-лимфоцитов (В cell activating factor, BAFF), которые преимущественно секретируются стромальными клетками костного мозга, остеокластами и макрофагами в паракринной манере. APRIL имеет гораздо более высокую аффинность к BCMA по сравнению с BAFF и связывается также с активационным трансмембранным модификатором кальция, интерактором лигандов циклофилина (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI), в то время как BAFF в большей степени связывается с BAFF-R [12]. Поэтому APRIL более специфичен к плазматическим клеткам и связан с более выраженными патофизиологическими эффектами. Клеточные линии ММ значительно снижали рост при ксенотрансплантации мышам с дефицитом APRIL [13]. У больных ММ уровни APRIL и BAFF в сыворотке в среднем в 5 раз выше по сравнению со здоровыми лицами контрольных групп, и концентрация лигандов возрастает с прогрессированием заболевания. Клетки ММ могут стимулировать остеокласты к выработке большего количества APRIL, что способствует образованию иммунодепрессивной микросреды костного мозга. Предполагается, что добавление моноклональных антител, блокирующих APRIL, к BCMA-ориентированным видам иммунотерапии может преодолеть иммунодепрессивное влияние клеток ММ и повысить эффективность антителозависимой клеточной цитотоксичности против клеток ММ [10, 14].

В настоящее время доступны 3 различные терапевтические стратегии анти-BCMA, которые используются в лечении MM: конъюгаты антитела с лекарственным средством, биспецифические активаторы Т-клеток (bispecific T cell engager, BiTE) и модифицированные CAR Т-клеточные варианты терапии [15].

ОРГАНИЗАЦИЯ ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА

Со структурной точки зрения CAR обычно делят на 4 ключевых домена, или компонента, каждый из которых играет определенную роль в идентификации целевого антигена (рис. 1) [16]:

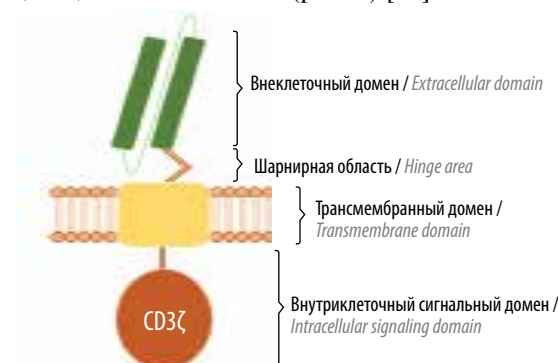


Рис. 1. Структура химерного антигенного рецептора

Fig. 1. The structure of the chimeric antigenic receptor

- внеклеточный домен, отвечающий за связывание с антигеном;
- шарнирная область, которая вместе с внеклеточным доменом образует эктодомен;
- трансмембранный домен;
- внутриклеточный сигнальный домен, также называемый эндодоменом.

Внеклеточный домен CAR предназначен для идентификации и связывания с целевым антигеном, что определяет основную специфичность рецептора. Чаще

всего этот домен образуется из вариабельных фрагментов тяжелых (VH) и легких (VL) цепей моноклональных антител, обычно мышиноного происхождения. Эти цепи соединяются гибким линкером, образуя вариабельный фрагмент одиночной цепи (scFv), который обеспечивает способность CAR распознавать внеклеточные антигены. В случае MM основным антигеном является BCMA, однако клетки миеломы экспрессируют и другие антигены, такие как GPCR5, CD38, FcRH5, что позволяет разработать CAR, нацеленные на эти структуры [16].

Шарнирная область, часто называемая «спейсером», играет роль соединителя между scFv-доменом и трансмембранной частью. Эта область придает гибкость рецептору, что облегчает доступ к антигену и обеспечивает эффективное взаимодействие с эпитопом. Длина шарнирной области напрямую влияет на подвижность CAR, повышая гибкость молекулы при более длинных шарнирах [17].

Трансмембранный домен фиксирует CAR в мембране Т-клеток, обеспечивая его структурную целостность и закрепление. Хотя эта часть рецептора менее изучена, она играет ключевую роль в стабильности CAR и его функциональной активности благодаря своей гидрофобной α -спирали [18].

Внутриклеточный сигнальный домен представляет собой завершающую часть CAR, которая обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки при взаимодействии с антигеном. Обычно он включает последовательности CD3 ζ , содержащие мотивы активации иммунорецепторов, основанные на тирозине (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM). При активации CAR эти мотивы фосфорилируются, что запускает внутриклеточный сигнальный каскад [19].

CAR-Т-клетки делят на 5 поколений в зависимости от наличия костимулирующих рецепторов на поверхности модифицированных Т-лимфоцитов (рис. 2).

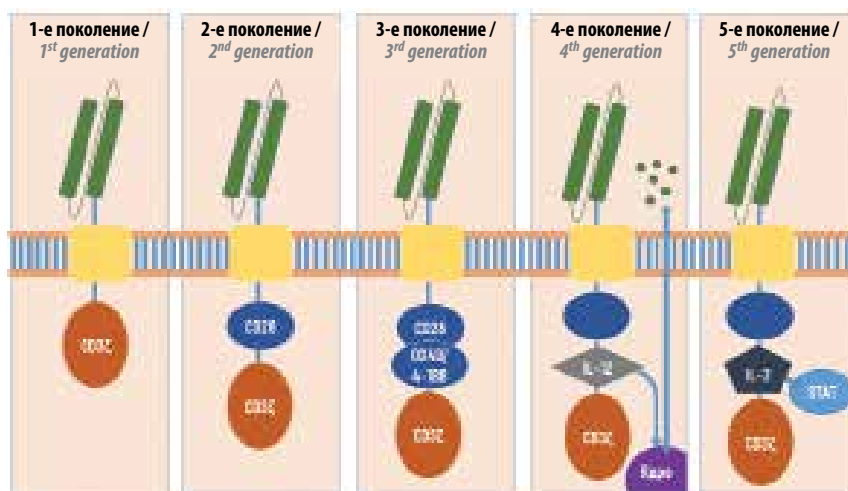


Рис. 2. Эволюция химерных антигенных рецепторов

Fig. 2. Evolution of chimeric antigenic receptors

CAR-T-клетки 1-го поколения имеют гибридные рецепторы, включающие внеклеточный одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, который отвечает за активацию Т-клеток, в настоящий момент не используются в связи с низкой способностью к экспансии. CAR-T-клетки 2-го и 3-го поколений включают 1 или 2 дополнительных внутриклеточных костимулирующих домена соответственно. Предполагают, что наличие 2 костимулирующих доменов способствует лучшей пролиферации CAR-T-клеток с дальнейшей их дифференцировкой в Т-клетки памяти. CAR-T-клетки 4-го поколения представляют собой усовершенствованную версию 2-го поколения и содержат дополнительные гены, кодирующие цитокины, такие как интерлейкины (IL) 2, IL-12 или IL-15. Данная модификация способствует дополнительному усилению пролиферации и функциональной активности CAR-T-клеток. CAR-T-клетки 5-го поколения также основаны на принципах 2-го поколения, однако имеют дополнительный цитоплазматический домен из IL-2R β с мотивом для связывания STAT3/5. Они разрабатываются с целью повышения безопасности и минимизации нежелательных эффектов, таких как внеопухолевая активность, за счет возможности отключения части их активности [5].

ЦИКЛ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ CAR-T-КЛЕТОК

Существуют 2 подхода к CAR-T-терапии *ex vivo*: аутологичный и аллогенный. При аутологичной терапии используют собственные Т-клетки пациента для обнаружения опухолеассоциированных антигенов на поверхности неопластических клеток, что позволяет осуществлять прицельную атаку на опухоль. При аллогенном подходе применяют Т-клетки от здоровых доноров, что устраняет необходимость в клеточном материале пациента, однако возникает риск развития реакции «трансплантат против хозяина» из-за использования донорских модифицированных клеток.

Несмотря на различия в конструкции и опухоле-специфичных внеклеточных доменах, общий процесс производства CAR-T-клеток остается стандартным и представляет собой многоступенчатый процесс, который занимает от 1 до 3 нед [20].

На 1-м этапе происходит сбор и выделение мононуклеарных клеток периферической крови, что может быть выполнено либо через лейкоцитаферез на аппаратах для сепарации компонентов крови, либо с использованием центрифугирования цельной крови в градиенте плотности с помощью раствора фиколла [20]. Затем клеточный продукт афереза может быть подвергнут криоконсервации или сразу использован для создания CAR-T-клеток. Криоконсервация позволяет более гибко планировать проведение терапии, что часто используется в промышленных продуктах

CAR-T, однако она может сопровождаться снижением клеточной массы вследствие процедуры заморозки.

Вторым этапом является активация Т-клеток. Экспансия Т-лимфоцитов *ex vivo* требует непрерывной и адекватной активации в течение 48 ч. Для активации Т-клеток необходим специфический первичный сигнал через Т-клеточный рецептор (первый коактивационный путь), а также костимулирующие сигналы, такие как CD28, 4-1BB или OX40 (2-й коактивационный путь). Активацию чаще всего проводят с использованием пластинчатых, наноматричных или связанных с гранулами активирующих анти-CD3 и анти-CD28-антител [21].

На 3-м этапе активированные Т-клетки подвергаются генетической модификации для введения CAR (трансдукции), что может быть выполнено с использованием вирусных или невирусных методов. Обычно конструкция CAR кодируется ДНК и интегрируется в геном Т-клеток, что обеспечивает стабильную и длительную экспрессию. В ряде случаев применяются РНК-конструкции, которые обеспечивают временную экспрессию, как правило до 1 нед, и могут быть использованы для снижения токсичности [20]. Вирусные методы, преимущественно с использованием лентивирусных [22, 23] или γ -ретровирусных векторов [24, 25], наиболее распространены в производстве CAR-T-клеток благодаря высокой эффективности трансдукции, хотя они и являются дорогостоящими. Невирусные векторы, такие как транспозонные плазмиды [26, 27], предлагают альтернативный подход с меньшими затратами, особенно в исследованиях массового производства CAR-T-клеток.

На 4-м этапе проводят дальнейшую экспансию клеток с целью увеличения количества CAR-T-клеток. Данный процесс осуществляется в закрытых культуральных системах, таких как культуральные пакеты (35 %), Т-колбы (22 %) или биореакторы (43 %), в течение 7–11 дней [28]. С течением времени методики перешли от ручного статического культивирования к использованию автоматизированных закрытых биореакторов, например CliniMACS Prodigy [29]. В процессе экспансии образуется смешанный продукт, содержащий как CAR-T-клетки, так и клетки без CAR с переменным соотношением CD4- и CD8-Т-клеток. Полученные клетки могут иметь эффекторный, недифференцированный фенотип или фенотип памяти в зависимости от исходного материала.

Наконец, на 5-м этапе производства выполняются соответствующие контрольные анализы (иммунологический, микробиологический и характеристический), чтобы классифицировать продукт как пригодный для клинического применения в соответствии с надлежащей производственной практикой (good manufacturing practice, GMP) [30], и после контрольной оценки клеточный продукт вводят пациенту.

В течение периода производства пациенту проводят лимфодеплецию с использованием химиотерапевтических агентов, таких как циклофосфамид и флударабин. Этот подход способствует увеличению продолжительности терапевтического ответа за счет улучшения экспансии вводимых CAR-T-клеток *in vivo*, а также устранения Т-регуляторных клеток, которые могут снижать эффективность лечения [31].

Существует 2 подхода к производству CAR-T-клеток: промышленный и академический. Промышленный подход подразумевает выделение лейкоцитов у пациента в медицинских учреждениях с последующей передачей клеточного материала на централизованные производственные площадки крупных фармацевтических компаний, например Bristol-Myers Squibb (ide-cel) или Legend Biotech (cilta-cel). После завершения производства готовый CAR-T-продукт возвращается в медицинское учреждение для инфузии пациенту.

В академической модели весь процесс, включая сбор клеток и их производство, осуществляется в рамках одного медицинского учреждения. Это требует наличия сертифицированной лаборатории и позволяет создавать персонифицированные клеточные продукты после проведения всех необходимых регулирующих органов.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ CAR-T-ТЕРАПИИ

Одними из ранних и специфических осложнений, связанных с терапией CAR-T-клетками, являются синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) и нейротоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Синдром высвобождения цитокинов развивается в результате активации CAR-T-клеток, которые, взаимодействуя с целевым антигеном, начинают активно размножаться и продуцировать цитокины и цитотоксические молекулы, вызывающие уничтожение опухолевых клеток. Разрушенные клетки высвобождают цитокины в кровотоке, включая интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL-10 и IL-6 [32]. Высокие уровни цитокинов вызывают системное воспаление, известное как «цитокиновый шторм», приводящее к повышенной проницаемости сосудов, задержке жидкости, вазодилатации и снижению сердечного выброса [33]. В редких случаях тяжелый CRS может перерасти в гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов.

Основные симптомы CRS включают лихорадку, гипотензию и гипоксию. Лихорадка является первым сигналом начала CRS, и пациентам необходимо срочно обратиться в больницу при ее появлении, так как другие симптомы могут быстро прогрессировать. CRS может имитировать сепсис, поэтому важно учитывать

возможность инфекции, особенно у пациентов с нейтропенией после химиотерапии [34]. Для стандартизации оценки тяжести CRS во всех учреждениях как для клинических испытаний, так и для оценки токсичности у пациентов, получающих коммерческие препараты, Американское общество трансплантации крови и костного мозга (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASBMT) опубликовало согласованную оценку CRS (табл. 1) и ICANS (табл. 2) [35].

Синдром высвобождения цитокинов обычно развивается в течение 1-й недели после инфузии CAR-T-клеток (в среднем на 2-й или 3-й день после старта терапии), средняя продолжительность — 7–8 дней. CRS при применении CAR-T-терапии к BCMA на примере ide-cel наблюдали у 84 % пациентов, в основном I или II степени (только у 5 % пациентов CRS был III или IV степени) [36], при использовании cilta-cel CRS встречался у 95 % пациентов и только в 4 % случаев был III–IV степени [37]. Для предотвращения осложнений важно информировать пациентов о возможных симптомах CRS и необходимости быть под наблюдением в течение 4 нед после терапии [38].

Раннее начало CRS и высокая опухолевая нагрузка являются факторами риска тяжелой нейротоксичности [34]. Прогностические биомаркеры, такие как уровни С-реактивного белка, ферритина и цитокинов, помогают выявить пациентов с высоким риском осложнений [39].

Неврологические осложнения (ICANS) при CAR-T-клеточной терапии могут проявляться спутанностью сознания, возбуждением, бредом, а в тяжелых случаях — афазией, судорогами и отеком мозга [34]. Ранние признаки включают нарушения речи, почерка и снижение внимания [32].

Начало неврологических осложнений варьирует: они могут возникнуть через 4–6 дней и длиться 14–17 дней. Нейротоксичность при применении ide-cel наблюдалась у 18 % пациентов и только у 3 % была III степени и выше [36], при cilta-cel имела место у 21 % пациентов, при этом у 9 % — III степени и выше [37]. Неврологические симптомы могут проявляться в 2 фазы. Первая фаза обычно совпадает с CRS, при этом часто наблюдается ответ на анти-IL-6 терапию. После окончания CRS неврологические симптомы не снимаются этой терапией, и их точная причина остается неизвестной.

Неврологические симптомы, обусловленные терапией иммунными эффекторными клетками, обозначаются как ICAN согласно рекомендациям ASBMT. Оценка ICAN включает: 1) шкалу энцефалопатии, схожую с CARTOX-10; 2) оценку уровня сознания; 3) наличие судорог; 4) двигательные нарушения или парепарез; 5) признаки повышенного внутричерепного давления или отека мозга. Окончательный балл ICANS определяется по самому тяжелому проявлению (см. табл. 2) [35].

Таблица 1. Оценка ASBMT синдрома высвобождения цитокинов^a (адаптировано из [35])Table 1. ASBMT cytokine release syndrome consensus grading^a (adapted from [35])

Симптом CRS CRS symptom	I степень Grade 1	II степень Grade 2	III степень Grade 3	IV степень Grade 4
Лихорадка ^b Fever ^b	≥38 °C	≥38 °C	≥38 °C	≥38 °C
и ^c and ^c				
Артериальная гипотензия Hypotension	Нет None	Не требует применения вазопрессоров Not requiring vasopressors	Требуется один вазопрессор с вазопрессином или без него Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Требуется применение нескольких вазопрессоров (исключая вазопрессин) Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
и/или ^c and/or ^c				
Гипоксия Hypoxia	Нет None	Требуется малопоточная назальная канюля ^d или продувка Requiring low-flow nasal cannula ^d or blow-by	Требуется высокотоочная назальная канюля, лицевая маска, маска без ребризера или маска Вентури Requiring high-flow nasal cannula, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Требуется положительное давление (например, СРАР, BiPAP, интубация и искусственная вентиляция легких) Requiring positive pressure (e. g., CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

^aОрганная токсичность, связанная с CRS, может быть классифицирована в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 5.0, но они не влияют на оценку CRS.

^bЛихорадка определяется как температура тела ≥38 °C, не связанная с какой-либо другой причиной. У пациентов, перенесших CRS, а затем получающих жаропонижающие средства или антицитокиновую терапию, такую как тоцилизумаб или стероиды, лихорадку больше не учитывают при оценке тяжести последующего CRS. В этом случае оценка CRS определяется артериальной гипотензией и/или гипоксией.

^cСтепень выраженности CRS определяется более тяжелым проявлением: артериальной гипотензией или гипоксией, не обусловленными какой-либо другой причиной. Например, при температуре 39,5 °C, артериальной гипотензии, требующей применения 1 вазопрессора, и гипоксии, требующей введения малопоточной назальной канюли, констатируют III степень CRS.

^dМалопоточная назальная канюля определяется как канюля с подачей кислорода со скоростью ≤6 л/мин. Малопоточная канюля также включает подачу кислорода вдвоем, иногда используемую в педиатрии. Высокоточная назальная канюля определяется как канюля с подачей кислорода со скоростью >6 л/мин.

Примечание. ASBMT — Американское общество трансплантации крови и костного мозга; CRS — синдром высвобождения цитокинов; СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях; BiPAP — двухуровневое положительное давление в дыхательных путях.

^aOrgan toxicities associated with CRS may be graded according to CTCAE v5.0 but they do not influence CRS grading.

^bFever is defined as temperature ≥38 °C not attributable to any other cause. In patients who have CRS then receive antipyretic or anticytokine therapy such as tocilizumab or steroids, fever is no longer required to grade subsequent CRS severity. In this case, CRS grading is driven by hypotension and/or hypoxia.

^cCRS grade is determined by the more severe event: hypotension or hypoxia not attributable to any other cause. For example, in case of temperature of 39.5 °C, hypotension requiring 1 vasopressor, and hypoxia requiring low-flow nasal cannula CRS classified as grade 3.

^dLow-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at ≤6 L/minute. Low flow also includes blow-by oxygen delivery, sometimes used in pediatrics. High-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at >6 L/minute.

Note. ASBMT — American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation; CRS — cytokine release syndrome; CPAP — constant positive airway pressure; BiPAP — two-level positive airway pressure.

Другие долгосрочные эффекты CAR-T-клеточной терапии включают В-клеточную аплазию с гипогаммаглобулинемией и цитопению, увеличивающие риск развития инфекций. Анти-BCMA CAR-T-клеточная терапия уничтожает как злокачественные, так и нормальные плазматические клетки, вызывает тяжелую гипогаммаглобулинемию. Пациентам может потребоваться ежемесячное введение иммуноглобулина G [40]. Также рекомендуется вакцинация против сезонного гриппа для обеспечения частичной защиты [41].

Лимфодеплетирующая химиотерапия, включая применение циклофосфида и флударабина, может вызывать длительные цитопении. Иммуноопосредованная панцитопения и низкий уровень CD4 также повышают риск оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония и цитомегаловирусная инфекция, в связи с чем рекомендуется профилактика до нормализации уровня CD4, а также противомикробная профилактика, аналогичная той, что применяется у пациентов с ослабленным иммунитетом [41].

Таблица 2. Оценка неврологических осложнений (ICANS) ASBMT (адаптировано из [35])

Table 2. ASBMT ICANS consensus grading for adults (adapted from [35])

Область нейротоксичности Neurotoxicity domain	I степень Grade 1	II степень Grade 2	III степень Grade 3	IV степень Grade 4
Оценка ICE ^a ICE score ^a	7–9	3–6	0–2	0 (пациент не приходит в себя и не может выполнять ICE) 0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Пониженный уровень сознания ^b Depressed level of consciousness ^b	Пробуждается спонтанно Awakens spontaneously	Пробуждается на голос Awakens to voice	Пробуждается только от раздражителя Awakens only to tactile stimulus	Пациент не способен возбудиться или для пробуждения ему требуются энергичные или повторяющиеся тактильные стимулы; ступор или кома Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse; stupor or coma
Судороги Seizure	n. a.	n. a.	Любой клинический приступ, очаговый или генерализованный, который быстро проходит, или неконвульсивные приступы на ЭЭГ, которые проходят после вмешательства Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Опасные для жизни длительные припадки (>5 мин) или повторяющиеся клинические либо электрические припадки без возврата к исходному уровню в промежутках между ними Life-threatening prolonged seizure (>5 min), or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Двигательные показатели ^c Motor findings ^c	n. a.	n. a.	n. a.	Глубокая очаговая двигательная слабость, такая как гемипарез или парепарез Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Повышенное внутричерепное давление/отек головного мозга Elevated intracranial pressure/cerebral edema	n. a.	n. a.	Фокальный/локальный отек при нейровизуализации ^d Focal/local edema on neuroimaging ^d	Диффузный отек головного мозга при нейровизуализации; децеребрация или декорткация позы; или паралич VI черепного нерва; или отек сосочка; или триада Кушинга Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushings triad

^aПри оценке ICE 0 может быть установлена III степень ICAN, если пациент бодрствует с глобальной афазией. Но при оценке ICE 0 может быть установлена IV степень ICAN, если пациент не приходит в себя.

^bПодавленный уровень сознания не должен быть обусловлен никакими другими причинами (например, отсутствием седативных препаратов).

^cТремор и миоклонус, связанные с терапией иммунными эффекторными клетками, могут классифицироваться в соответствии с CTCAE версии 5.0, но они не влияют на оценку ICAN.

^dВнутричерепное кровоизлияние с сопутствующим отеком или без него не считается признаком нейротоксичности и исключается из классификации ICANS. Ее можно классифицировать в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 5.0.

Примечание. ASBMT — Американское общество трансплантации крови и костного мозга; ICANS — синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками; ICE — энцефалопатия, связанная с иммунными эффекторными клетками; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; n. a. — неприменимо. Степень ICANS определяется наиболее тяжелым событием (оценка ICE, уровень сознания, судороги, двигательные нарушения, повышенное внутричерепное давление/отек мозга), не связанным с какой-либо другой причиной. Например, при оценке ICE 3 и наличии у пациента генерализованного приступа устанавливают ICAN III степени.

^aWith an ICE score of 0, grade III ICANS may be identified if a patient awake with global aphasia, but in case of ICE score of 0 it may be classified as grade IC ICANS if a patient unarousable.

^bDepressed level of consciousness should be attributable to no other cause (e. g., no sedating medication).

^cTremors and myoclonus associated with immune effector cell therapies may be graded according to CTCAE v5.0, but they do not influence ICANS grading.

^dIntracranial hemorrhage with or without associated edema is not considered a neurotoxicity feature and is excluded from ICANS grading. It may be graded according to CTCAE v5.0.

Note. ASBMT — American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation; ICANS — immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE — immune effector cell-associated encephalopathy; EEG — electroencephalogram, n. a. — not applicable. ICANS grade is determined by the most severe event (ICE score, level of consciousness, seizure, motor findings, raised intracranial pressure /cerebral edema) not attributable to any other cause; for example, in case of ICE score of 3 who has a generalized seizure is classified as grade 3 ICANS.

ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ВСМА-CAR-T

В исследовании G. Jiang и соавт. [42] изучали активность ВСМА-CAR-T *in vitro*. Высвобождение цитокинов в клетках ВСМА-CAR-T после стимуляции ВСМА-положительными по сравнению с отрицательными линиями миеломных клеток (U266/HL60) оценивали с помощью внутриклеточного окрашивания и проточной цитометрии. Краткосрочную цитотоксическую активность клеток CAR-T оценивали по высвобождению хрома-51, тогда как долгосрочную активность использовали при совместном культивировании (3 дня/раунд) при соотношении эффекторных/целевых клеток 1:1 и 1:4. Для оценки активации и истощения клеток CAR-T маркеры истощения оценивали с помощью проточной цитометрии. Стабильность проверяли путем сравнения этих оценок в различные временные точки: день 0, а также дни +14, +90 и +365-й криоконсервации. В результате эффективность уничтожения клеток U266 коррелировала с дозой CAR-T-клеток в классическом 4-часовом анализе высвобождения хрома. Не было выявлено значительных различий после криоконсервации в разные временные точки. С точки зрения сохранности функции ВСМА-CAR-T-клеток установлено, что они сохранили свою способность убивать все опухолевые клетки в течение 6 раундов совместного культивирования. ВСМА-CAR-T-клетки высвобождали большое количество цитокинов при стимуляции опухолевыми клетками. Не обнаружено существенной разницы в высвобождении цитокинов после криоконсервации. Согласно полученным результатам, ВСМА-CAR-T-клетки, изготовленные в условиях надлежащей производственной практики, продемонстрировали надежное и специфическое уничтожение целевых опухолевых клеток с высоким уровнем высвобождения цитокинов. Даже после 1 года криоконсервации цитотоксические функции сохранялись на том же уровне.

В обзоре, выполненном G. Roeh и соавт. [43], проанализирована 61 публикация, включающая данные 27 исследований (640 пациентов суммарно), где первичными конечными точками были токсичность и эффективность CAR-T-терапии при ММ. Эффективность оценивали как сумму показателей полного ответа и очень хорошего частичного ответа по критериям Международной группы по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG) (эта сумма обозначена как частота объективного ответа), в то время как вторичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). По результатам оценки безопасности терапии (639 пациентов), в 80,3 % случаев имел место CRS, в 14,1 % случаев — III степени тяжести и выше. Время развития CRS варьировало от 1 до 9 дней, а сам синдром мог сохраняться вплоть до 2 мес. Совокупная частота проявлений нейротоксичности составила 10,5 % со значительными различиями между различными исследованиями. Например, при использовании ide-cel 20,4 % пациен-

тов испытывали какие-либо неврологические симптомы, тогда как только у 1,8 % пациентов, получавших лечение cilta-cel, отмечена нейротоксичность. Более низкая скорость развития нейротоксичности наблюдалась в исследованиях, в которых использовались только анти-CD3-моноклональные антитела вместо анти-CD3/CD28 для обогащения/активации Т-клеток (4,9 % против 15,9 %, $p = 0,028$). Аналогичное наблюдение было сделано в исследованиях, в которых в качестве костимулирующей основы использовали CD28 вместо 4-1BB (3,4 % против 12,9 %, $p = 0,018$). Более высокая частота нейротоксичности отмечена в исследованиях, в которых медиана возраста пациентов составляла ≥ 60 лет (20,5 % против 6,4 %, $p = 0,0043$), и в исследованиях с медианой количества предыдущих линий терапии ≥ 5 (19,1 % против 2,8 %, $p < 0,0001$). Суммарно данные 630 пациентов были оценены на предмет клинического ответа. Объединенный показатель частоты объективного ответа составил 80,5 % со строгим полным ответом у 44,8 % пациентов.

Ответы наступали быстро — обычно в течение 1-го месяца после инфузии CAR-T-клеток. Несмотря на более высокую вероятность достижения глубокого ответа в исследованиях с участием пациентов, получавших меньше предварительного лечения (полная ремиссия — 57,6 %, $p = 0,011$), показатель строгого полного ответа 32,9 % был достигнут в исследованиях с медианой предшествующих линий терапии ≥ 5 . Что касается переменных, связанных с лечением, то превосходный показатель полной ремиссии в 71,9 % случаев был отмечен в исследованиях с доменом распознавания ВСМА, полученным от альпак/лам ($p < 0,0001$ по сравнению с их человеческими и мышинными аналогами). Ответы были обычно глубже в исследованиях, в которых применяли конструкцию анти-ВСМА-CAR, полученных от альпак/лам. Частота полных ремиссий составила всего 18 % в исследованиях, в которых использовали ретровирусный вектор вместо лентивирусного (50,6 %) для трансдукции CAR-T-клеток ($p = 0,015$).

Показатели ВБП были проанализированы у 551 пациента. Медиана ВБП пациентов, получавших активные дозы ВСМА-CAR-T-клеток, составила 12,2 мес, что выгодно отличается от ВБП 1,9 мес, наблюдаемой у пациентов, получавших неактивные дозы в исследованиях с повышением дозы (NCT02658929, NCT02546167, NCT02215967 и NCT03070327; отношение рисков (ОР) 0,14, $p < 0,0001$). В соответствии с превосходным уровнем клинического ответа пациенты, получавшие лечение лентивирусно трансдуцированными CAR-T-клетками, имели значительно более длительную ВБП, чем те, кто получал лечение ретровирусными конструкциями (12,8 мес против 4,3 мес; ОР 0,48; $p = 0,0065$). Несмотря на то что не было выявлено никакой разницы с точки зрения частоты объективного ответа, отмечена более короткая ВБП среди пациентов, получавших лечение ВСМА-CAR-T-клетками, содержащими

костимулирующий остов на основе CD28 (8,0 мес против 12,2 мес с костимулирующим доменом на основе 4-1BB). Однако эта разница не была статистически значимой (ОР 0,63; $p = 0,061$). Медиана ВБП в исследовании bb2121 составила 12,1 (8,8–12,3) мес, в исследовании cilta-cel была зарегистрирована медиана ВБП 19,9 мес. Показатели самой длительной ВБП установлены в исследованиях, в которых использовали конструкцию анти-BCMA-CAR, полученную от альпаки/ламы ($p = 0,0005$) [43].

Ide-cel (bb2121) представляет собой продукт на основе анти-BCMA-T-клеток, который изготавливается из аутологических Т-лимфоцитов. Данные клетки трансфицированы с помощью лентивирусного вектора, который обеспечивает экспрессию фрагмента мышино-го анти-BCMA, костимулирующего домена 4-1BB и мотивов активации CD3. Ide-cel эффективно убивает *in vitro* неопластические плазмоциты независимо от уровней экспрессии BCMA. Многоцентровое исследование фазы I (NCT02658929), оценивающее различные дозы bb2121 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ, у которых не удалось провести хотя бы 3 линии терапии, показало частоту общего ответа 85 % с отрицательным статусом по минимальной остаточной болезни (МОБ) и медианой ВБП 11,8 мес. Профиль токсичности был аналогичен тому, что наблюдается при других видах CAR-T-клеточной терапии, и включал нейтропению, анемию, CRS и неврологическую токсичность [44]. Эти данные были подтверждены в клиническом исследовании фазы II KarMMa (NCT03361748) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, где были зафиксированы показатели частоты объективного ответа 73 и 81,5 %, а медианы продолжительности ВБП – 8,8 и 11,3 мес в зависимости от дозы инфузировавшихся клеток. Отрицательный статус R был достигнут у 26 % всех пролеченных пациентов. Экспансия CAR-T-клеток происходила в среднем на 11-й день, причем более интенсивное увеличение количества клеток ассоциировалось с более глубокими терапевтическими ответами. CAR-T-клетки могут быть обнаружены в организме в период до 12 мес после инфузии [35].

Исследование KARMMA-2 (NCT03601078) представляет собой продолжающееся многокогортное клиническое испытание фазы II, направленное на оценку эффективности bb2121 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ (когорты 1). В него включены группы пациентов с различным количеством предшествующих линий терапии и ухудшившимся прогнозом: раннее прогрессирование (в течение 18 мес) после предыдущего лечения (аутологичной трансплантации стволовых клеток (когорты 2a) или без таковой (когорты 2b)) либо неудовлетворительный ответ после аутологичной трансплантации (когорты 2c). В рамках фазы I исследования KARMMA-4 (NCT04196491) оценивается эффективность bb2121 у пациентов с высоким риском

по шкале R-ISS III и вновь диагностированной ММ после стандартной индукционной терапии. В клиническом испытании фазы III KARMMA-3 (NCT03651128) будет проводиться сравнение результатов лечения bb2121 с результатами стандартной терапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ.

Cilta-cel (JNJ-68284528, или JNJ-4528, ранее называвшиеся LCARB38M) являются специфическим продуктом CAR-T 2-го поколения из-за наличия 2 различных вариабельных доменов тяжелой цепи, распознающих отдельные эпитопы антигенов BCMA [45]. В однокрупном открытом клиническом исследовании фазы I/II LEGEND-2 (NCT03090659) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ зафиксирован общий уровень объективного ответа 88 %, МОБ-отрицательный статус – в 63 % случаев, а медиана ВБП составила 20 мес для всех участников и 28 мес – для пациентов с МОБ-отрицательным статусом. В исследовании фазы Ib/II CARTITUDE-1 (NCT03548207) при применении однократной дозы JNJ-4528 ($0,75 \times 10^6$ клеток/кг) через 5–7 дней после лимфодеплеции продемонстрирована частота общего ответа 97 %, 12-месячная ВБП и общая выживаемость – 77 и 89 % соответственно. В этом исследовании в 95 % случаев наблюдалась CRS (III–V степени – 4 %) и в 21 % случаев – неврологическая токсичность (III–IV степени – 9 %) [36, 37, 44]. Первоначальные результаты исследования фазы II CARTITUDE-2 показали частоту общего ответа 88,9 % у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ и МОБ-отрицательный статус – в 100 % случаев [37]. В настоящее время проводится исследование фазы III CARTITUDE-4 (NCT04181827), целью которого является сравнение JNJ-4528 с традиционными методами лечения – Pvd (помалидомид + бортезомиб + дексаметазон) или DPd (даратумумаб + помалидомид + дексаметазон) – при рецидивирующей или рефрактерной ММ. Также продолжаются исследования CARTITUDE-5 (NCT04923893) и CARTITUDE-6 (NCT05257083), которые предоставят данные о применении JNJ-4528 после индукционной терапии VRd (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон) для лечения «наивных» пациентов с ММ, не планирующих аутологичную трансплантацию стволовых клеток, и сравнят эффективность и безопасность этой стратегии с индукцией VRd, а также с индукцией даратумумабом-VRd с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток [46].

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ CAR-T-ТЕРАПИИ

Несмотря на то что использование *ex vivo* CAR-T-клеток продемонстрировало многообещающие результаты в лечении различных опухолей, существует ряд ограничений, влияющих на их эффективность и безопасность. Во-первых, терапия может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как CRS и ICONS, что

требует усиленного клинического мониторинга и коррекции побочных реакций [35]. Во-вторых, опухолевые клетки могут развивать механизмы, позволяющие избегать распознавания CAR-T-клетками, что может привести к рецидиву заболевания [3, 47]. В-третьих, при применении аллогенных CAR-T-клеток существует риск отторжения трансплантата, когда иммунная система пациента атакует донорские клетки [48]. Наконец, потенциальным ограничением CAR-T-терапии является риск развития вторичных злокачественных новообразований. По данным FDA, к концу декабря 2023 г. препараты CAR-T были применены 34 тыс. раз в США, и зарегистрировано 22 случая T-клеточных злокачественных новообразований, возникших после терапии CAR-T. В 3 из этих случаев были обнаружены CAR-трансгены [49].

Еще одним вызовом является ограниченная эффективность CAR-T-клеток при лечении солидных опухолей, что сдерживает их применение при различных типах опухолей. Помимо клинических сложностей, существенными остаются проблемы расширения производства CAR-T-клеток. Процесс выделения, модификации и экспансии клеток занимает несколько недель, что может быть неприемлемо для пациентов с быстро прогрессирующими опухолями [50]. Кроме того, этот процесс требует сложной логистики, включая транспортировку клеток на специализированные предприятия и обратно, что увеличивает стоимость и ограничивает доступность терапии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к лечению рецидивирующей и рефрактерной ММ продолжают развиваться благодаря обнаружению новых мишеней и разработке инновационных методов терапии. Внедрение CAR-T-клеток ide-cel и cilta-cel в терапевтическую практику существенно улучшило результаты лечения пациентов с ММ. CAR-T-клетки наряду с другими методами адоптивной клеточной иммунотерапии были созданы для удовлетворения насущной потребности в более эффективных и мощных вариантах терапии у пациентов, прошедших множество предшествующих линий лечения и имеющих рецидивы. Хотя терапия CAR-T-клетками существенно увеличила частоту ответов на лечение (в 2–3 раза), заболевание все же неизбежно рецидивирует, так как появляются устойчивые к терапии клоны. Кроме того, у некоторых пациентов развиваются специфические токсические реакции, связанные с CAR-T-клеточной терапией, в частности CRS и ICANS.

CAR-T-клеточная терапия должна проводиться исключительно в специализированных центрах в связи с необходимостью участия высококвалифицированного персонала и наличия значительных ресурсов. Для эффективного управления терапией важны тщательный мониторинг и контроль побочных эффектов, что может потребовать участия мультидисциплинарной команды, включая неврологов, специалистов по инфекционным заболеваниям и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
Malignancies in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
2. Baker D.J., Arany Z., Baur J.A. et al. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. *Nature* 2023;619(7971):707–15. DOI: 10.1038/s41586-023-06243-w
3. Sterner R.C., Sterner R.M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J* 2021;11(4):69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7
4. Goyco V.D., Waghela H., Nuh M. et al. Approved CAR-T therapies have reproducible efficacy and safety in clinical practice. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20(1):2378543. DOI: 10.1080/21645515.2024.2378543
5. Hamadeh I.S., Friend R., Mailankody S., Atrash S. Chimeric antigen receptor T-cells: a review on current status and future directions for relapsed/refractory multiple myeloma. *Front Oncol* 2024;14:1455464. DOI: 10.3389/fonc.2024.1455464
6. Wei J., Han X., Bo J., Han W. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):62. DOI: 10.1186/s13045-019-0758-x
7. Avery D.T., Kalled S.L., Ellyard J.I. et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest* 2003;12(2):286–97. DOI: 10.1172/JCI118025
8. O'Connor B.P., Raman V.S., Erickson L.D. et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med* 2004;199(1):91–8. DOI: 10.1084/jem.20031330
9. Lee L., Bounds D., Paterson J. et al. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2016;174(6):911–22. DOI: 10.1111/bjh.14145
10. Coquery C.M., Erickson L.D. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA. *Crit Rev Immunol* 2012;32(4):287–305. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v32.i4.10
11. Gross J.A., Johnston J., Mudri S. et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* 2000;404(6781):995–9. DOI: 10.1038/35010115
12. Day E.S., Cachero T.G., Qian F. et al. Selectivity of BAFF/BLyS and APRIL for binding to the TNF family receptors BAFFR/BR3 and BCMA. *Biochemistry* 2005;44(6):1919–31. DOI: 10.1021/bi048227k
13. Matthes T., McKee T., Dunand-Sauthier I. et al. Myelopoiesis dysregulation associated to sustained APRIL production in multiple myeloma-infiltrated bone marrow. *Leukemia* 2015;29(9):1901–8. DOI: 10.1038/leu.2015.68
14. Thompson J.S., Schneider P., Kalled S.L. et al. BAFF binds to the tumor necrosis factor receptor-like molecule B cell maturation antigen and is important for maintaining the peripheral B cell population. *J Exp Med* 2000;192(1):129–35. DOI: 10.1084/jem.192.1.129

15. De Novellis D., Fontana R., Giudice V. et al. Innovative Anti-CD38 and anti-BCMA targeted therapies in multiple myeloma: mechanisms of action and resistance. *Int J Mol Sci* 2022;24(1):645. DOI: 10.3390/ijms24010645
16. Dagar G., Gupta A., Masoodi T. et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med* 2023;21(1):449. DOI: 10.1186/s12967-023-04292-3
17. Guest R.D., Hawkins R.E., Kirillova N. et al. The role of extracellular spacer regions in the optimal design of chimeric immune receptors: evaluation of four different scFvs and antigens. *J Immunother* 2005;28(3):203–11. DOI: 10.1097/01.cji.0000161397.96582.59
18. Guedan S., Posey A.D. Jr, Shaw C. et al. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. *JCI Insight* 2018;3(1):e96976. DOI: 10.1172/jci.insight.96976
19. Rafiq S., Hackett C.S., Brentjens R.J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(3):147–67. DOI: 10.1038/s41571-019-0297-y
20. De Marco R.C., Monzo H.J., Ojala P.M. CAR T cell therapy: a versatile living drug. *Int J Mol Sci* 2023;24(7):6300. DOI: 10.3390/ijms24076300
21. Watanabe N., Mo F., McKenna M.K. Impact of manufacturing procedures on CAR T cell functionality. *Front Immunol* 2022;13:876339. DOI: 10.3389/fimmu.2022.876339
22. Poorebrahim M., Quiros-Fernandez I., Fakhr E., Cid-Arregui A. Generation of CAR-T cells using lentiviral vectors. *Methods Cell Biol* 2022;167:39–69. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.07.001
23. Moço P.D., de Abreu Neto M.S., Fantacini D.M.C., Picanço-Castro V. Optimized production of lentiviral vectors for CAR-T cell. *Methods Mol Biol* 2020;2086:69–76. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_5
24. Watanabe N., McKenna M.K. Generation of CAR T-cells using γ -retroviral vector. *Methods Cell Biol* 2022;167:171–83. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.06.014
25. Mo F., Mamonkin M. Generation of chimeric antigen receptor T cells using gammaretroviral vectors. *Methods Mol Biol* 2020;2086:119–30. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_8
26. Chicaybam L., Abdo L., Bonamino M.H. Generation of CAR+ T lymphocytes using the sleeping beauty transposon system. *Methods Mol Biol* 2020;2086:131–7. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_9
27. Miliotou A.N., Papadopolou L.C. *In vitro*-transcribed (IVT)-mRNA CAR therapy development. *Methods Mol Biol* 2020;2086:87–117. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_7
28. Ercilla-Rodríguez P., Sánchez-Díez M., Alegría-Aravena N. et al. CAR-T lymphocyte-based cell therapies; mechanistic substantiation, applications and biosafety enhancement with suicide genes: new opportunities to melt side effects. *Front Immunol* 2024;15:1333150. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1333150
29. Zhang W., Jordan K.R., Schulte B., Purev E. Characterization of clinical grade CD19 chimeric antigen receptor T cells produced using automated CliniMACS Prodigy system. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:3343–56. DOI: 10.2147/DDDT.S175113
30. Wang X., Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16015. DOI: 10.1038/mto.2016.15
31. Amini L., Silbert S.K., Maude S.L. et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):342–55. DOI: 10.1038/s41571-022-00607-3
32. Bonifant C.L., Jackson H.J., Brentjens R.J., Curran K.J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16011. DOI: 10.1038/mto.2016.11
33. Jhaveri K.D., Rosner M.H. Chimeric antigen receptor T cell therapy and the kidney: what the nephrologist needs to know. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(5):796–8. DOI: 10.2215/CJN.12871117
34. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148
35. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L. et al. ASTCT Consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625–38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
36. Munshi N.C., Anderson L.D. Jr, Shah N. et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384(8):705–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850
37. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398(10297):314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8
38. Adkins S. CAR T-cell therapy: adverse events and management. *J Adv Pract Oncol* 2019;10(Suppl 3):21–8. DOI: 10.6004/jadpro.2019.10.4.11
39. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040
40. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127(26):3321–30. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751
41. Ljungman P., Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(10):637–41. DOI: 10.1038/bmt.2008.264
42. Jiang G., Neuber B., Hückelhoven-Krauss A. et al. *In vitro* functionality and endurance of GMP-compliant point-of-care BCMA. CAR-T cells at different timepoints of cryopreservation. *Int J Mol Sci* 2024;25(3):1394. DOI: 10.3390/ijms25031394
43. Roex G., Timmers M., Wouters K. et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):164. DOI: 10.1186/s13045-020-01001-1
44. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
45. Zhao W.H., Liu J., Wang B.Y. et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):141. DOI: 10.1186/s13045-018-0681-6
46. San-Miguel J., Dhakal B., Yong K. et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023;389(4):335–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2303379
47. Семочкин С.В. CAR-T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2023;16(1):1–13. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13
48. Semochkin S.V. CAR-T therapy of multiple myeloma, based on the congresses ASH-2021 and ASCO-2022. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalniye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2023;16(1):1–13. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13
49. Biernacki M.A., Sheth V.S., Bleakley M. T cell optimization for graft-versus-leukemia responses. *JCI Insight* 2020;5(9):e134939. DOI: 10.1172/jci.insight.134939
50. Zhou Z., Zhang G., Xu Y. et al. The underlying mechanism of chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy triggering secondary T-cell cancers: mystery of the Sphinx? *Cancer Lett* 2024;597:217083. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217083
51. Levine B.L., Miskin J., Wonnacott K., Keir C. Global manufacturing of CAR T cell therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016;4:92–101. DOI: 10.1016/j.omtm.2016.12.006

Вклад авторов

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде: разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

A.P. Faenko, G.A. Dudina, Ch.K. Mabudzada: research design development, collecting material, review of publications on the article topic, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Фаенко / A.P. Faenko: <https://orcid.org/0000-0001-6158-233X>

Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>

Ч.К. Мабудзаде / Ch.K. Mabudzada: <https://orcid.org/0000-0002-2789-4791>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.09.2024. Принята к публикации: 11.10.2024. Опубликована онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 06.09.2024. Accepted for publication: 11.10.2024. Published online: 00.00.0000.