



Лекарственные препараты клеточной терапии: современное состояние исследований

Е.В. Галицына✉, Е.А. Куликова, Ю.А. Павельев, О.С. Кузнецова, А.С. Сенина,
А.Б. Гусев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Добролюбова, д. 11, Москва,
127254, Российская Федерация

✉ Галицына Елена Валерьевна; galitsynaev@mednet.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты клеточной терапии и тканевой инженерии ориентированы на пациентов с тяжелыми заболеваниями (генетические, нейродегенеративные, онкологические заболевания, травмы опорно-двигательного аппарата, ожоги и др.), при которых существует немного альтернативных вариантов лечения. Анализ данных о клинической эффективности препаратов этой группы важен для понимания перспектив развития данной области как одного из направлений персонализированной медицины.

ЦЕЛЬ. Обзор основных направлений клеточной терапии, анализ данных об одобренных лекарственных препаратах клеточной терапии и тканевой инженерии, оценка проблем и перспектив их использования.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ данных о составе препаратов клеточной терапии и тканевой инженерии, показаниях к применению, результатах клинических исследований. Клеточные продукты изготавливают на основе аутологических или аллогенных мезенхимальных и лимбальных стволовых клеток, эпителиальных клеток, хондроцитов, нативных или генетически модифицированных гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных лимфоцитов (CAR-T, CAR-NK) и др. Препараты на основе клеточных технологий получили одобрение во многих странах: США (около 30), странах Европейского союза (около 20), Японии (18), Южной Корее (15) и др. В Российской Федерации зарегистрировано два препарата на основе клеток — один на основе CAR-T-лимфоцитов (генотерапевтический препарат), другой на основе хондроцитов (биомедицинский клеточный продукт) — при этом последний является российской разработкой. Основными преимуществами препаратов клеточной терапии по сравнению со стандартными методами лечения являются их более высокая эффективность и меньшее количество вызываемых побочных эффектов. К проблемным аспектам клеточной терапии можно отнести риск формирования иммунных реакций, а также вероятность мутагенеза при использовании лентивирусных векторов или технологии CRISPR/Cas9; ограниченная эффективность CAR-T и CAR-NK клеток под иммуносупрессивным влиянием опухолевого микроокружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Подходы к лечению с использованием препаратов клеточной терапии и тканевой инженерии позволяют эффективно восполнить дефекты различных тканей организма, избежать высокоинвазивных хирургических вмешательств и значительно сократить сроки регенерации по сравнению со стандартными методами терапии. Создание аналогичных доступных российских препаратов является перспективной задачей для системы здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: клеточная терапия; препараты клеточной терапии; препараты тканевой инженерии; генотерапевтические лекарственные препараты; высокотехнологичные лекарственные препараты; мезенхимальные стволовые клетки; лимбальные стволовые клетки; гемопоэтические стволовые клетки; CAR-T терапия; CAR-NK терапия; клинические исследования

© Е.В. Галицына, Е.А. Куликова, Ю.А. Павельев, О.С. Кузнецова, А.С. Сенина, А.Б. Гусев, 2024

Для цитирования: Галицына Е.В., Куликова Е.А., Павельев Ю.А., Кузнецова О.С., Сенина А.С., Гусев А.Б. Лекарственные препараты клеточной терапии: современное состояние исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024;24(4):428–442. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-557>

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России, направленной на обеспечение деятельности координационного центра исследований и разработок в области медицинской науки ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России в рамках реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека».

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cell-based medicinal products: a review of current research

Elena V. Galitsyna✉, Ekaterina A. Kulikova, Yuriy A. Pavelyev, Olga S. Kuznetsova,
Anna S. Senina, Alexander B. Gusev

Russian Research Institute of Health, 11 Dobrolyubov St., Moscow 127254, Russian Federation

✉ Elena V. Galitsyna; galitsynaev@mednet.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Cell therapies and tissue-engineered products are aimed at patients with severe conditions (genetic and neurodegenerative disorders, cancers, musculoskeletal injuries, burns, etc.) that lack alternative treatment options. Analysis of clinical efficacy data on cell-based medicinal products is important for understanding their translational potential in personalised medicine.

AIM. This study aimed to review key trends in cell therapy, analyse data on approved cell therapies and tissue-engineered products, and assess challenges and prospects for their use.

DISCUSSION. This article analyses data on the composition of cell therapies and tissue-engineered products, indications for their use, and the results of clinical studies. Cell-based medicinal products are derived from autologous or allogeneic mesenchymal and limbal stem cells, epithelial cells, chondrocytes, native or genetically engineered haematopoietic stem cells, genetically engineered lymphocytes (CAR-T, CAR-NK), etc. Medicinal products based on cell technologies have been approved in many countries, including the USA (approximately 30), the European Union (approximately 20), Japan (18), South Korea (15), etc. As of today, two cell therapies have been granted marketing authorisation in the Russian Federation. The first is based on CAR-T cells (a gene therapy product), and the other is based on chondrocytes (a cell-based medicinal product); the latter has been developed in Russia. The main advantages of cell therapy products include higher efficacy and fewer adverse drug reactions in comparison with standard treatment modalities. The main challenges of cell therapy include the risks of immune reactions and mutagenesis associated with lentiviral vectors or CRISPR/Cas9 technology, as well as limited efficacy of CAR-T and CAR-NK cells due to immunosuppressive properties of tumour microenvironment.

CONCLUSION. In comparison with conventional treatment approaches, the use of cell therapies and tissue-engineered products can help effectively eliminate defects in various body tissues, avoid highly invasive surgical interventions, and reduce regeneration time. Thus, ensuring development of similar but at the same time more affordable Russian medicinal products can bring great benefits for the healthcare system of the Russian Federation.

Keywords: cell therapy; cell-based medicinal products; tissue-engineered products; gene therapy; advanced therapy medicinal products; ATMP; mesenchymal stem cells; limbal stem cells; haematopoietic stem cells; CAR-T cell therapy; CAR-NK cell therapy; clinical trials

For citation: Galitsyna E.V., Kulikova E.A., Pavelyev Yu.A., Kuznetsova O.S., Senina A.S., Gusev A.B. Cell-based medicinal products: a review of current research. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(4):428–442. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-557>

Funding. This study was funded by the Ministry of Health of Russia to support the activities of the Coordinating Centre for Research and Development in Medical Science of the Russian Research Institute of Health in coordinating the implementation of the federal project Medical Science for People.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты доклинических и клинических исследований препаратов клеточной терапии и тканевой инженерии подтверждают возможность эффективного лечения генетических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и онкологических заболеваний, травм опорно-двигательного аппарата, повреждений кожных покровов, роговицы глаза, спинного мозга и др. [1–3]. Аутологичные и аллогенные препараты клеточной терапии и тканевой инженерии могут содержать мезенхимальные стволовые клетки (МСК), лимбальные стволовые клетки (ЛСК), эпителиальные клетки, хондроциты, нативные или генетически модифицированные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и генетически модифицированные лимфоциты (CAR-T, CAR-NK).

В Российской Федерации согласно решению № 78 Евразийского экономического союза (ЕАЭС)¹ лекарственные препараты на основе соматических клеток, тканеинженерные лекарственные препараты (препараты тканевой инженерии) и генотерапевтические лекарственные препараты классифицируют как высокотехнологичные лекарственные препараты.

Терапия с использованием клеточных продуктов характеризуется более высокой эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению со стандартными методами лечения, особенно высокоинвазивными хирургическими вмешательствами, однако к недостаткам клеточной терапии можно отнести риск формирования иммунных реакций при применении аллогенных клеток или ксеногенных компонентов в составе продуктов, а также риск мутагенеза (в случае использования технологии CRISPR/Cas9 или лентивирусных векторов) [4–6]. Тем не менее при назначении препаратов клеточной терапии вероятность пользы, как правило, многократно превышает вероятность риска, в связи с чем клеточные продукты становятся препаратами выбора.

Большинство препаратов клеточной терапии и тканевой инженерии предназначены для персонализированного использования (должны быть индивидуально изготовлены для каждого пациента), что обуславливает длительный и трудозатратный процесс их изготовления с применением дорогостоящих реактивов, расходных материалов и оборудования, что, в свою очередь, является причиной высокой стоимости таких препаратов.

В последние годы ряд препаратов на основе клеточных технологий получил одобрение

во многих странах: США (около 30), странах Европейского союза (около 20), Японии (18), Южной Кореи (15) и др. В Российской Федерации зарегистрировано только два препарата на основе клеток — один на основе CAR-T-лимфоцитов (генотерапевтический препарат), другой на основе хондроцитов (биомедицинский клеточный продукт) — при этом только последний является российской разработкой. В связи с этим создание безопасных и эффективных препаратов клеточной терапии является одной из важных задач системы здравоохранения Российской Федерации.

Цель работы — обзор основных направлений клеточной терапии, анализ данных об одобренных лекарственных препаратах клеточной терапии и тканевой инженерии, оценка проблем и перспектив их использования.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Лекарственные препараты на основе аутологичных и аллогенных клеток

Терапия на основе мезенхимальных стволовых клеток

Аутологичные МСК, полученные непосредственно от пациента, и аллогенные МСК, полученные от доноров, относятся к наиболее безопасным типам культур для изготовления препаратов клеточной терапии [6]. Основным преимуществом аутологичных клеток является отсутствие иммунного отторжения, помимо этого, культуры таких клеток легко выделить и масштабировать. Тем не менее в отношении аутологичных МСК требуется несколько недель для выделения и получения культуры *in vitro*. Преимуществами аллогенных МСК являются возможность выбора донора, как правило, более широкий диапазон тканей-источников забора клеточного материала и доступность в виде готового препарата. Однако аллогенные МСК могут индуцировать ответ иммунной системы реципиента, в том числе реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [7].

Боковой амиотрофический склероз. Это нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью двигательных нейронов и имеющее как аутоиммунную воспалительную, так и наследственную этиологию [8, 9], для лечения которого может применяться клеточная терапия.

Препарат Neuronata-R (Corestem), представляющий собой аутологичные МСК, полученные из костного мозга, предназначен для лечения бокового амиотрофического склероза. В 2014 г. препарат был зарегистрирован в Южной

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Корее. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2021 г. одобрило проведение клинического исследования (КИ) 3 фазы для регистрации препарата в США в случае достижения успешных результатов. Согласно данным разработчика через 6 мес. после терапии Neuronata-R состояние пациентов с боковым амиотрофическим склерозом функционально стабилизировалось в 63% случаев против 22% пациентов в контрольной группе (идентификационный номер КИ в системе ClinicalTrials.gov: NCT01363401) [10].

Травмы спинного мозга. В 2018 г. в Японии получил условное одобрение препарат Stemirac (Nipro Corporation) для лечения повреждений спинного мозга. Он выпускается в лекарственной форме, предназначенной для внутривенной инфузии аутологичных МСК, выделенных из костного мозга. Согласно данным КИ, у 12 из 13 пациентов с травмами спинного мозга через 6 мес. после инфузии препарата были отмечены неврологические улучшения [11].

Реакция «трансплантат против хозяина». РТПХ представляет собой мультисистемное алло/аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом и поражением внутренних органов.

В 2015 г. препарат Temcell HS (JCR Pharmaceuticals, лицензиат Mesoblast Ltd) был одобрен в Японии по итогам анализа результатов двух КИ, проведенных на территории США и Японии, как первый лекарственный препарат клеточной терапии на основе аллогенных клеток. Препарат Temcell HS состоит из МСК, полученных из клеток костного мозга, и предназначен для лечения острой алло- и аутоиммунной РТПХ после трансплантации ГСК² [12]. Следует отметить, что в 2023 г. FDA отказало компании Mesoblast Ltd в регистрации данного препарата под торговым названием Remestemcel-L в США для применения у детей по причине непредоставления дополнительно запрашиваемых FDA данных³.

Болезнь Крона. Применение препаратов клеточной терапии особенно востребовано при лечении перианальных свищей — одного из основных осложнений болезни Крона [13]. В 2012 г.

в Южной Корее был одобрен препарат Cupistem (Anterogen) для лечения данной нозологии, представляющий собой аутологичные МСК, полученные из жировой ткани. В КИ с участием пациентов со сложными перианальными свищами при болезни Крона было показано полное заживление у 82% пациентов на 8 нед. после введения препарата, а у 81% пациентов на 96 нед. сохранялся устойчивый ответ.

В 2018 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) был одобрен препарат на основе соматических клеток — Alofisel (Takeda Pharmaceutical), для лечения сложных перианальных свищей при люминальной (воспалительной) форме болезни Крона⁴. В 2021 г. компанией-разработчиком было получено разрешение на его производство и продажу в Японии. Основу препарата составляют МСК, полученные из аллогенной жировой ткани. По данным КИ число пациентов в группе препарата Alofisel, достигших первичной конечной точки (ремиссии) через 24 нед. наблюдения, составило 51,5% против 35,6% в контрольной группе, после чего ремиссия сохранялась в течение 52 нед. — 56,3% против 38,6% в контрольной группе⁵. В настоящий момент помимо ЕС и Японии препарат Alofisel одобрен в Великобритании, Израиле и Швейцарии⁶.

Остеоартрит. Лекарственный препарат клеточной терапии MesestroCell (Cell Tech Pharmed) был одобрен в 2018 г. в Иране для лечения остеоартрита коленного сустава. Препарат состоит из аутологичных МСК, выделенных из костного мозга, и однократно вводится в полость коленного сустава пациента путем инъекции. При проведении КИ препарата было показано, что положительный эффект терапии наступает примерно через 6 мес. после инъекции⁷ [13].

Терапия на основе лимбальных стволовых клеток и эпителиальных клеток

Ожоги 2–3 степени тяжести. Клеточные технологии особенно востребованы при лечении обширных и глубоких ожогов. В 2007 г. компания Japan Tissue Engineering Co. Ltd получила разрешение на продажу первого лекарственного препарата регенеративной медицины в Японии под торговым наименованием JACE, показанного к применению при глубоких ожогах. Препарат представляет собой «клеточный лист» на основе

² <https://www.marketscreener.com/quote/stock/JCR-PHARMACEUTICALS-CO--11551531/news/JCR-Pharmaceuticals-Announces-Discontinuation-of-Development-of-JR-031EB-Expanded-Indication-of-T-32629098/>

³ <https://www.targetedonc.com/view/fda-denies-approval-of-remestemcel-l-for-pediatric-sr-agvhd>

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel>

⁵ <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/takeda-receives-approval-to-manufacture-and-market-alofisel-darvadstrocel-in-japan-for-treatment-of-complex-perianal-fistulas-in-patients-with-non-active-or-mildly-active-luminal-crohns-disease/>

⁶ <https://www.bloomberg.com/press-releases/2022-02-18/alofisel-darvadstrocel-shows-clinical-remission-rate-at-six-months-in-the-real-world-inspire-study-interim-analysis>

⁷ <http://en.celltech.ir/mesestrocell-cell-therapy-for-osteoarthritis/>

эпидермальных клеток, выделенных из собственной эпидермальной ткани пациента (аутологичный культивируемый эпидермис). Такие листы пересаживают на раневую поверхность с сохраненной дермой для закрытия раны⁸. В 2016 г. было получено разрешение на расширение показаний к применению препарата JACE для лечения гигантского врожденного меланокитарного невуса, а в 2018 г. — для лечения дистрофического и узлового буллезного эпидермолиза (оба заболевания являются орфанными).

Препарат Holoderm (Tego Science Inc.) — первый коммерческий культивируемый аутоотрансплантат кожи, разработанный и одобренный в Южной Корее в 2002 г. Продукт показан для лечения глубоких и обширных ожогов 2 и 3 степени и представляет собой «клеточный лист», полученный из кератиноцитов пациента. Культивирование клеток из небольшого биоптата (1–3 см²) занимает 2–3 нед., в течение которых можно получить достаточное количество «клеточных листов» для проведения лечения даже в случае обширных ожогов (около 50% поверхности тела). В период КИ было продемонстрировано отсутствие иммунологического отторжения препарата в более чем 90% случаев. По данным компании-разработчика препарата положительный эффект терапии выявлен более чем в 700 случаях его применения с 2002 г.⁹

Препарат Kaloderm (Science Inc.) был одобрен в Южной Корее для лечения глубоких ожогов 2 степени в 2005 г. и диабетических язв стопы в 2010 г. Kaloderm представляет собой «клеточные листы» аллогенного происхождения, выращенные из кератиноцитов крайней плоти новорожденных, которые могут храниться при температуре минус 60 °С в течение 24 мес. По данным компании-разработчика с момента одобрения препарат был востребован в основном в ожоговых отделениях больниц (всего было использовано около 300000 «клеточных листов»)¹⁰.

В 2016 г. FDA был одобрен препарат Epicel (Vericel Corporation), представленный культивируемым эпидермальным аутоотрансплантатом в виде «клеточного листа», состоящего из аутологичных кератиноцитов выращенных *ex vivo* в присутствии неделящихся фибробластов мыши (фидерный слой). Препарат разрешен для применения у взрослых и детей с глубокими неполнослойными и полнослойными ожогами, площадь которых равна или превышает 30% от общей площади поверхности тела. По данным

КИ, показатели выживаемости после лечения препаратом Epicel через 3 мес. после проведения процедуры пересадки составляли более 80% для всех пациентов. Согласно сведениям о клиническом опыте применения препарата (2016 г.) — выживаемость пациентов (число пациентов в исследовании — 8870 человек) с ожогами общей площади поверхности тела от 30 до 90% составила 68%¹¹ [14].

Система ReCell System и усовершенствованная система ReCell Autologous Cell Harvesting Device (AVITA Medical, Великобритания) были одобрены FDA в 2018 и 2022 гг. Данные системы представляют собой устройства для сбора клеток пациента и приготовления из них аутологичной эпидермальной клеточной суспензии непосредственно в клинике. Суспензия содержит гетерогенную популяцию клеток, включающую кератиноциты, фибробласты и меланоциты, и распыляется на пораженный участок. Устройства предназначены для лечения острых термических ожогов площадью до 20% от общей площади поверхности тела у детей и взрослых [14]. По результатам КИ эффективность применения систем ReCell превосходила традиционно используемый сетчатый трансплантат кожи (идентификационный номер КИ в системе ClinicalTrials.gov: NCT04091672).

Повреждение эпителия роговицы. Эпителий роговицы способен к быстрому самообновлению благодаря ЛСК, расположенным в зоне лимба. Дефицит ЛСК проявляется комплексным нарушением процессов эпителизации и неоваскуляризации роговицы. Данная патология возникает при химических и термических повреждениях глаза; кератопатии, вызванной ношением контактных линз; хирургических вмешательствах в лимбальной области. «Золотым стандартом» лечения стромальных кератитов, дистрофических поражений роговицы, а также ее тяжелых травм является кератопластика — трансплантация донорской роговицы. Альтернативным методом лечения может выступать применение «клеточных листов», полученных из ЛСК и эпителиальных клеток роговицы пациента. В случае двухстороннего поражения глаз и невозможности получить клетки из тканей глаза альтернативным источником для получения таких листов могут служить эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта. «Клеточный лист» трансплантируют на открытую раневую поверхность роговицы или склеры после удаления фиброзной ткани.

⁸ <https://www.jppte.co.jp/sys/upload/save/170692808560558125976d0.pdf>

⁹ https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=71359&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

¹⁰ Там же.

¹¹ <https://www.epicel.com/>

Препарат Nepic (Japan Tissue Engineering Co. Ltd) стал первым в Японии продуктом регенеративной медицины в области офтальмологии. Он был одобрен в 2020 г. и представляет собой «клеточный лист» из аутологичных эпителиальных клеток роговицы и ЛСК, полученных из ткани лимба роговицы человека. Nepic предназначен для реконструкции эпителия роговицы у пациентов с дефицитом ЛСК и показан к применению у пациентов с синдромом Стивенса — Джонсона, глазным рубцующим пемфигоидом, РТПХ, аниридией или другой врожденной дисплазией эпителиальных стволовых клеток роговицы, рецидивирующим птериgiumом и идиопатическим дефицитом эпителиальных стволовых клеток роговицы¹².

Другим аналогичным препаратом является Ocular (Japan Tissue Engineering Co. Ltd), одобренный в 2021 г. в Японии. Это аутологичный лист эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта, показанный к применению при дефиците ЛСК для восстановления эпителия роговицы при ее обширных повреждениях. Применение препарата Ocular расширяет возможности терапии повреждений эпителия роговицы, для которых ранее не существовало эффективного метода лечения, и показано для пациентов, которым не подходит Nepic¹³.

Препарат Sakracy (Applicant Hirosaki Lifescience Innovation Inc.) для лечения заболеваний поверхности глаза, сопровождающихся дефицитом ЛСК, был разработан и одобрен в Японии в 2022 г. Он представляет собой «клеточный лист», полученный путем культивирования аутологичных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта с использованием амниотической мембраны человека в качестве субстрата. Препарат показан к применению при термических и химических ожогах, поражении глаз при синдроме Стивенса — Джонсона и рубцующем пемфигоиде конъюнктивы¹⁴.

Острая сердечная недостаточность. HeartSheet (Terumo Corporation) был одобрен в Японии в 2015 г. как первый препарат на основе клеток, предназначенный для лечения сердечно-сосудистого заболевания. Препарат в виде «клеточного листа» на основе аутологичных миоцитов, полученных из скелетных мышц, показан для лечения тяжелой сердечной

недостаточности, вызванной хронической ишемической болезнью сердца, не поддающейся стандартной терапии. В первом КИ препарата в Японии участвовало всего семь пациентов, и оценить его эффективность оказалось сложно из-за нерепрезентативности выборки. Однако компании-разработчику было разрешено учесть данные еще одного КИ с участием 19 пациентов [12]. В итоге объединенные данные двух исследований сочли достаточными для решения о безопасности и эффективности, и условное одобрение было получено. Препарат HeartSheet состоит из двух наборов: набора А для сбора клеток пациента и набора В для их культивирования и создания «клеточного листа». По оценкам Terumo Corporation продукт может быть использован для лечения от 20 до 30 пациентов в год¹⁵ [12, 15].

Терапия на основе гормонпродуцирующих (эндокринных) клеток

Сахарный диабет 1 типа. В 2023 г. FDA был одобрен первый препарат клеточной терапии для пациентов с диабетом — Lantidra (CellTrans Inc.). Данный продукт в виде аллогенных островковых клеток поджелудочной железы предназначен для лечения взрослых с диабетом 1 типа, у которых не достигается нормальный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) из-за регулярно повторяющихся эпизодов тяжелой гипогликемии, несмотря на интенсивное лечение. Препарат показан к применению совместно с иммуносупрессивной терапией для предотвращения иммунного ответа вследствие использования донорских клеток. Безопасность и эффективность Lantidra были подтверждены в двух КИ с участием 30 пациентов с диабетом 1 типа. Продемонстрировано, что после 1–3 инфузий препарата в воротную вену печени у 21 участника КИ не возникло необходимости в применении инсулина в течение года и более, при этом у 11 участников не возникла потребность в инсулине на протяжении длительного периода времени — от года до пяти лет, 10 участникам инсулин не требовался более пяти лет. Однако для 5 участников КИ терапия с помощью Lantidra была неэффективна¹⁶.

Следует отметить, что в Российской Федерации данный препарат относится к объектам трансплантации согласно Приказу Минздрава

¹² <https://www.jppte.co.jp/sys/upload/save/1781936322605580b159937.pdf>

¹³ <https://www.jppte.co.jp/sys/upload/save/87335219561415f1acd33e.pdf>

¹⁴ <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0004.html>

¹⁵ <https://www.pmda.go.jp/files/000247920.pdf>

¹⁶ <https://www.terumo.com/newsrelease/detail/20160606/299>

¹⁶ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lantidra>

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>

России и Российской академии наук № 306н/3 (пункт 25)¹⁷.

Терапия на основе клеток тимуса

Врожденная атимия — редкое иммунное заболевание, при котором ребенок рождается без тимуса — органа, играющего основную роль в формировании иммунитета. Дети с этой патологией обычно умирают в течение первых двух лет жизни¹⁸.

В 2021 г. FDA был одобрен первый продукт из аллогенной ткани тимуса — препарат Rethymic (Sumitomo Pharma Co. Ltd), применение которого показано для восстановления иммунитета у детей с врожденной атимией. Препарат в виде фрагментов ткани вводится хирургическим путем в четырехглавую мышцу бедра. Дозировка подбирается индивидуально и определяется площадью поверхности тела пациента. Результаты КИ с участием 105 пациентов с врожденной атимией или синдромом Ди Джорджи (аплазия тимуса и паращитовидных желез) показали, что применение терапии с помощью Rethymic может привести к восстановлению иммунитета и увеличить продолжительность жизни, однако при их проведении 29 пациентов умерли, в том числе 23 умерли в первый год после имплантации препарата, в основном вследствие инфекции и ее осложнений, а также сердечной или дыхательной недостаточности. Следует отметить, что из этих 29 случаев летального исхода только 3 сочли не связанными с введением препарата, что свидетельствует о высоком риске применения терапии. Кроме того, пациенты после введения препарата Rethymic подвергаются риску развития лимфопролиферативных заболеваний. При производстве препарата используют ксеногенные реактивы (полученные из организма свиньи и крупного рогатого скота), что может привести к передаче инфекционных заболеваний. Кроме этого, возможно развитие РТПХ. При проведении КИ было отмечено 11 таких случаев¹⁹.

Терапия на основе генетически модифицированных лимфоцитов

Лечение онкологических заболеваний с использованием CAR-T клеток. CAR-T терапия основана на применении Т-клеток с химерным антигенным

рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T), полученных при их генетической модификации *in vitro* (рис. 1). Эти рецепторы состоят из внеклеточного антигенсвязывающего домена и внутриклеточных сигнальных доменов, активирующих Т-клетки при связывании с соответствующим антигеном и иницирующих лизис опухолевых клеток-мишеней [16, 17]. CAR-T терапия демонстрирует высокую эффективность, в том числе положительные результаты у тех пациентов, которым не помогли один или несколько курсов стандартного лечения [18]. В настоящее время в США и Европе зарегистрировано шесть CAR-T препаратов для лечения злокачественных новообразований. В Российской Федерации их классифицируют как генотерапевтические лекарственные препараты согласно решению № 78 ЕАЭС²⁰.

В качестве основы для CAR-T препаратов могут быть использованы как аутологичные, так и аллогенные клетки [19], однако аутологичные клетки применяют намного чаще.

Препарат Kymriah (Novartis) был одобрен FDA в 2017, EMA — в 2018 г. Он предназначен для терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых, рефрактерного к терапии или рецидивировавшего по крайней мере 2 раза. Kymriah также показан для лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами: В-клеточной крупноклеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой при рецидиве или рефрактерности после проведения как минимум двух других видов терапии. Согласно результатам КИ применение препарата позволило достигнуть полной ремиссии (отсутствия каких-либо признаков заболевания) у 66% пациентов в течение 3 мес. после курса терапии, что было значительно выше по сравнению с показателями у пациентов, получавших стандартную терапию. Спустя 12 мес. после применения препарата Kymriah вероятность выживания пациентов первой группы составляла 70%²¹.

В 2023 г. в соответствии с требованиями ЕАЭС Минздрав России зарегистрировал лекарственный препарат Kymriah под наименованием «Кимрая». На момент подготовки данной статьи

¹⁷ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 04.06.2015 № 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации».

¹⁸ <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0004.html>

¹⁹ <https://rethymic.com/hcp/clinical-trial-results/>
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/rethymic>
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05329935>

²⁰ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

²¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
<https://www.us.kymriah.com/>

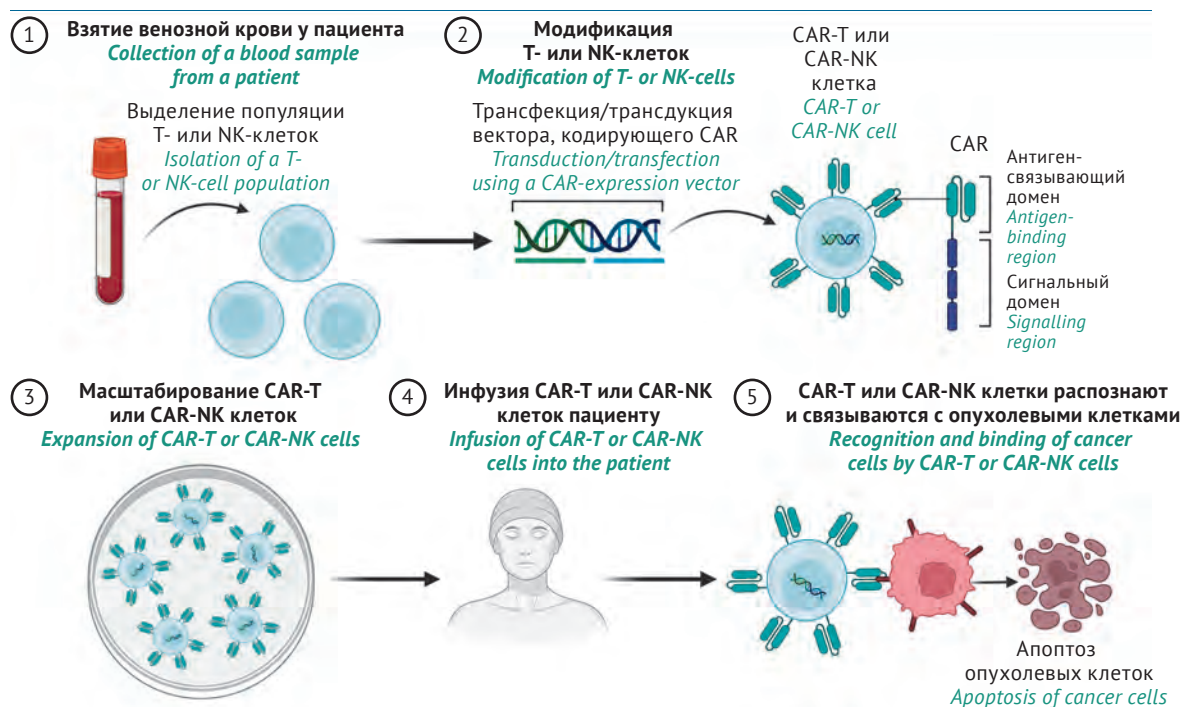


Рисунок подготовлен авторами с использованием шаблонов biorender.com / This figure is prepared by the authors using the templates from biorender.com

Рис. 1. Схема терапии, основанной на применении T- или NK-клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR) – CAR-T или CAR-NK.

Fig. 1. Flowchart of treatment based on chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) or NK-cells (CAR-NK).

данный препарат является первым и единственным CAR-T препаратом, зарегистрированным на территории Российской Федерации²².

Препарат Yescarta (Gilead Sciences Inc.), разработанный для терапии неходжкинских лимфом (В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома), был одобрен FDA в 2017 г., в EMA – в 2018 г.²³ При проведении КИ с участием пациентов с В-клеточной лимфомой, рефрактерной к стандартной химиотерапии, был достигнут полный ответ у 47% и частичный ответ у 66% пациентов. Клинические результаты были значимо выше по сравнению с таковыми для группы пациентов, получавших стандартную химиотерапию, у которых полный ответ достигался в 7% случаев и частичный ответ – в 26% случаев²⁴.

В 2021 г. FDA был одобрен препарат Breyanzi (Bristol-Myers Squibb) для лечения рецидивирующей и рефрактерной В-клеточной крупноклеточной лимфомы после двух или более линий системной терапии. В 2022 г. показания к применению препарата были расширены: Breyanzi

рекомендован для лечения рецидивирующей и рефрактерной В-клеточной крупноклеточной лимфомы после предшествующей терапии в случае, если первый курс лечения не был эффективным, или произошел рецидив заболевания сразу после терапии или в течение года, или если к пациенту неприменима трансплантация ГСК из-за состояния здоровья или возраста, а также в случае если два или более предшествующих вида терапии оказались неэффективными²⁵.

Препарат Tecartus (Kite Pharma, Gilead Sciences Inc.) был одобрен FDA в 2020 г., а затем в ЕС и Великобритании. Предназначен для лечения взрослых с мантийноклеточной лимфомой или острым лимфобластным лейкозом во время или после прогрессирования заболевания²⁶. В настоящее время данный препарат является первым и единственным терапевтическим средством на основе CAR-T клеток для взрослых пациентов, страдающих рецидивирующей и рефрактерной мантийноклеточной лимфомой. При проведении КИ было показано, что полная ремиссия была достигнута у 59% пациентов,

²² <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-zaregistrovali-pervyi-preparat-dlya-CAR-T-terapii.html/>

²³ <https://grls.rosminzdrav.ru>

²⁴ <https://www.yescarta.com/>

²⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>

²⁶ <https://www.breyanzi.com/>

²⁷ <https://media.celltherapy360.com/wp-content/uploads/Breyanzi-Codes-and-Sample-Claims.pdf>

²⁸ <https://www.tecartus.com/>

что превосходит полученные при использовании стандартной терапии результаты²⁷.

Препарат Абесма (Bristol-Myers Squibb), предназначенный для терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, был одобрен в 2021 г. FDA и EMA. При проведении КИ с участием пациентов, рефрактерных к стандартной терапии, была достигнута полная ремиссия у 28–30% и частичный ответ у 67–72%²⁸.

Другой препарат для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы под торговым названием Carvykti (Janssen Pharmaceutical) был одобрен FDA в 2022 г. Carvykti показал высокую эффективность в КИ с участием пациентов, у которых не было ответа на три или более предыдущих курса лечения. Через 6 мес. терапии препаратом Carvykti около 84% пациентов (95 из 113) продемонстрировали хороший ответ на лечение, а у 69% (78 из 113) наблюдалась полная ремиссия. Результаты КИ в группе Carvykti превосходили по эффективности стандартную терапию²⁹.

Лечение онкологических и нейродегенеративных заболеваний с использованием NK и CAR-NK терапии. Естественные киллеры (natural killer, NK) могут быть генетически модифицированы для получения популяции клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor natural killer, CAR-NK), способных распознавать и уничтожать определенные типы клеток благодаря наличию специфических лигандов на поверхности клеток-мишеней (рис. 1). В настоящее время CAR-NK клетки применяют для лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний [20].

CAR-NK клетки имеют ряд преимуществ по сравнению с CAR-T клетками. NK-клетки обладают спонтанной цитотоксической активностью и могут вызывать гибель клеток-мишеней независимо от продуцируемых ими опухолевыми клетками иммунного обнаружения [21]. NK-клетки продуцируют цитокины (интерферон- γ , интерлейкин-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), которые отличаются от спектра провоспалительных

цитокинов, секретируемых Т-клетками, способных инициировать синдром высвобождения цитокинов. Кроме того, возможно использовать аллогенные NK-клетки здоровых доноров в качестве источника для получения культур и их хранения в криоконсервированном виде. Таким образом, считается, что линии CAR-NK клеток более эффективны и безопасны для терапии онкологических заболеваний, чем CAR-T клетки [21].

В 2020–2023 гг. FDA одобрило несколько заявок на проведение КИ лекарственных препаратов NK-терапии³⁰.

Компанией NKGen Biotech разработан продукт для инновационной клеточной иммунной терапии на основе NK-клеток для пациентов с нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями. В настоящее время проводятся КИ эффективности и безопасности NK-клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера (препарат SNK01, идентификационный номер КИ в системе ClinicalTrials.gov: NCT04678453) и рефрактерными солидными опухолями (препарат SNK02, идентификационный номер КИ в системе ClinicalTrials.gov: NCT05990920)³¹.

Компанией Syena разработан продукт на основе TCR-модифицированных NK-клеток (NY-ESO-1 TCR/IL-15 NK) для лечения рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы, синовиальной саркомы и миксоидной/круглоклеточной липосаркомы (идентификационные номера КИ в системе ClinicalTrials.gov: NCT06083883, NCT06066359).

Препарат CYNK-001 (Celularity Inc.) для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом, множественной миеломой и рецидивирующей мультиформной глиобластомой является единственным препаратом на основе криоконсервированных аллогенных клеток для проведения NK-клеточной терапии, который включает NK-клетки CD56⁺ и CD3⁺, полученные из ГСК CD34⁺ плаценты человека. Эти клетки не являются генетически модифицированными. КИ препарата проводились в том числе с участием пациентов с умеренными проявлениями коронавирусной инфекции в период пандемии COVID-19

²⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>

²⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
<https://www.abecma.com/abecma-treatment-outcomes/abecma-results/>

²⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>

³⁰ <https://nkgenbiotech.com/nkgen-biotech-announces-fda-clearance-of-investigational-new-drug-application-for-snk01-nk-cell-therapy-to-treat-alzheimers-disease/>

<https://www.onclive.com/view/fda-clears-investigational-new-drug-application-for-tcr-nk-cell-therapy-in-multiple-myeloma>
<https://www.cancernetwork.com/view/fda-grants-natural-killer-cell-therapy-cynk-001-fast-track-designation-for-acute-myeloid-leukemia>

<https://celularity.com/fda-clears-ind-application-for-natural-killer-cell-based-covid-19-therapy/>

³¹ <https://nkgenbiotech.com/clinical-trials/>

³² <https://www.susupport.com/knowledge/cell-gene-therapy/autologous-allogeneic-cell-therapy>

(идентификационные номера КИ в системе ClinicalTrials.gov: NCT04310592; NCT04365101; NCT04489420; NCT04309084; NCT05218408). В настоящее время препарат проходит 1 и 1/2а фазы клинических исследований.

Терапия на основе гемопоэтических стволовых клеток

Онкологические заболевания. Терапия аллогенными ГСК часто используется у пациентов, чьи собственные стволовые клетки не подходят для трансплантации, например у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, такими как лейкоз, или заболеваниями системы кровообращения, такими как миелодиспластический синдром³².

Препарат Omisirge (Gamida Cell Ltd) был одобрен в 2023 г. FDA и получил статус орфанного препарата. Фармацевтическая субстанция представляет собой никотинамид-модифицированные аллогенные ГСК, выделенные из пуповинной крови. Препарат предназначен для лечения гематологических злокачественных новообразований у взрослых и детей (12 лет и старше), которым планируется трансплантация клеток пуповинной крови после миелоаблативного кондиционирования с целью снизить риск возникновения инфекций. В отличие от зарегистрированных препаратов пуповинной крови Omisirge вводится в виде однократной внутривенной инфузии. Результаты КИ с участием 37 пациентов (17 – введение препарата Omisirge, 20 – введение пуповинной крови) показали, что Omisirge способствует более быстрому восстановлению иммунной системы, включая восстановление популяции NK-клеток и Т-хелперов, чем препарат пуповинной крови. Вследствие этого у пациентов, которым вводили Omisirge, наблюдалось снижение частоты вирусных инфекций по сравнению с пациентами, которым проводили инфузии препаратов пуповинной крови³³.

Серповидно-клеточная анемия и β-талассемия. В 2023 г. FDA было одобрено два препарата – Casgevy и Lyfgenia, представляющих собой первые препараты на основе генетически модифицированных клеток для лечения серповидно-клеточной анемии с рецидивирующими вазоокклюзивными кризами у пациентов, достигших возраста 12 лет и старше. Препарат Casgevy также показан для применения при трансфузионно-зависимой β-талассемии. В 2024 г.

он был одобрен EMA для лечения тех же нозологий. Casgevy является первым в мире зарегистрированным для медицинского применения продуктом, в котором используется технология редактирования генома CRISPR/Cas9.

При изготовлении препарата Casgevy аутологичные ГСК пациента модифицируют с помощью технологии CRISPR/Cas9 в области специфического энхансера гена *BCL11A* с целью снижения экспрессии данного гена в клетках эритроидного происхождения, что приводит к увеличению экспрессии γ-глобина и синтеза фетального гемоглобина (HbF), а также снижению внутриклеточной концентрации аномального гемоглобина S (HbS)³⁴. В ходе КИ у 29 из 31 пациента с серповидно-клеточной анемией наблюдалось значительное снижение рецидивов вазоокклюзивных кризов и не было зафиксировано инцидентов, которые привели к госпитализации (таких пациентов госпитализируют в среднем 2,7 раза в год)³⁵. При проведении КИ показана высокая эффективность препарата не только для лечения серповидно-клеточной анемии, но и для лечения β-талассемии [22] (идентификационные номера КИ в системе ClinicalTrials.gov: NCT03655678, NCT03745287).

Препарат Lyfgenia представляет собой аутологичные модифицированные ГСК с дополнительными функциональными копиями модифицированного гена β-глобина (треонин заменен на глутамин в положении 87 – T87Q или βA-T87Q-глобин), внесенных с помощью трансдукции лентивирусным вектором BB305 (BB305 LVV)³⁶. Синтезируемый такими клетками гемоглобин HbA T87Q функционирует аналогично HbA³⁷. Выбор данного типа вектора в составе препарата обусловлен наиболее эффективной интеграцией трансгена в хромосомную ДНК в отличие от плазмидных, аденоассоциированных и аденовирусных векторов [5].

Таким образом, представленные в разделе данные демонстрируют, что клетки организма человека могут быть выделены и масштабированы в условиях *in vitro* и применяться в виде аутологичных или аллогенных препаратов, в том числе после генетической модификации (данные с подготовленной авторами информацией о препаратах на основе аутологичных и аллогенных стволовых клеток – МСК и ЛСК, гемопоэтических стволовых клеток, препаратах

³³ <https://investors.gamida-cell.com/news-events/press-releases/news-release-details/data-published-transplantation-and-cellular-therapy/>

³⁴ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/omisirge>

³⁵ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/casgevy>

³⁶ <https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/107793>

³⁷ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lyfgenia>

³⁷ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>

CAR-T терапии находятся в открытом доступе в системе Mendeley Data³⁸).

Следует отметить, что для повышения эффективности генетически модифицированных клеточных препаратов необходимо преодолеть ряд трудностей, к которым относятся, в том числе, низкая эффективность трансфекции, а также проблемы, связанные с иммуносупрессивной активностью опухолевого микроокружения и неспособностью этих клеток (в случае противоопухолевых CAR-T и CAR-NK клеток) проникать в участки солидной опухоли. Низкая способность таких клеток к делению в условиях *in vivo* может привести к увеличению частоты инъекций и дозы препарата, что может негативно влиять на показатели безопасности терапии [21, 23].

Лекарственные препараты тканевой инженерии

Трансплантация клеток может быть не всегда эффективна в связи с их непродолжительной жизнеспособностью и ограниченной адгезией в зоне тканевого дефекта. Применение препаратов тканевой инженерии в виде клеточных продуктов, в том числе с использованием биологических или синтетических полимеров, перспективно для заполнения пустот в поврежденных тканях, обеспечения их структурной поддержки и эффективной регенерации [24].

Препараты на основе лимбальных стволовых клеток

В 2015 г. ЕМА был одобрен орфанный препарат³⁹ тканевой инженерии Holoclar, представленный матриксом из фибринового гидрогеля, который содержит популяцию аутологичных эпителиальных клеток роговицы и ЛСК, выделенных из лимба роговицы. Препарат Holoclar показан для применения у взрослых пациентов при термических и химических ожогах глаз, спровоцировавших умеренную или тяжелую недостаточность ЛСК. После имплантации препарата способные к делению, самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток роговицы ЛСК служат источником новых клеток [25]. По результатам КИ через год после имплантации препарата Holoclar у 72% пациентов (75 из 104) с умеренным или тяжелым дефицитом ЛСК, вызванным ожогами, процедура была признана успешной на основании состояния роговицы. У участников исследования наблюдалось

уменьшение воспаления глаз и боли, а также улучшение остроты зрения.

Препараты на основе эпителиальных клеток

В 2018 г. в США был зарегистрирован препарат тканевой инженерии Gintuit (Organogenesis Inc.) – первый одобренный лекарственный препарат клеточной терапии, изготовленный из аллогенных кератиноцитов и фибробластов человека, импрегнированных в матрикс из бычьего коллагена. Препарат предназначен для местного помещения на хирургически созданное ложе сосудистой раны при лечении поражений слизистой оболочки рта и десен у взрослых⁴⁰.

Препарат тканевой инженерии StrataGraft (Stratatech Corporation), одобренный в 2021 г. FDA, создан на основе аллогенных кератиноцитов и дермальных фибробластов, культивируемых на матрице из мышинного коллагена, и показан для лечения взрослых с термическими глубокими ожогами. При проведении КИ не было сообщений об отторжении Stratagraft⁴¹. Через 3 мес. после трансплантации препарата Stratagraft и аутоотрансплантатов (группа сравнения) пациентам с термическими ожогами (от 3 до 49% общей площади поверхности тела) в обеих группах наблюдалось снижение площади пораженных участков, однако данный показатель при терапии Stratagraft был на 96% выше по сравнению с группой с аутоотрансплантацией [26].

Препараты на основе мезенхимальных стволовых клеток и хондроцитов

МСК и хондроциты, а также биоматериалы, содержащие данные типы клеток, активно используются для регенерации тканей опорно-двигательного аппарата – костной, хрящевой ткани суставов, а также тканей мышц и сухожилий.

В исследовании 2021 г. описан коллагеновый имплантат, содержащий тромбин, фибриноген, хитозан и каркас на основе гиалуроновой кислоты, который инкубировали с аутологичным аспиратом костного мозга, содержащим МСК. Описанный продукт перспективен для восстановления хрящевой ткани и помогает избежать возможных осложнений в виде образования микротрещин и микропереломов донорского участка кости [27].

При трансплантации аутологичных хондроцитов на первом этапе проводится забор тканей пациента – из зоны сустава, не подвергающейся нагрузке, отбирают небольшие фрагменты хряща, из которых выделяют культуру хондроцитов.

³⁸ <https://data.mendeley.com/datasets/tndkgcbhttp/1>
<https://data.mendeley.com/datasets/t7s5jxm8r6/1>
<https://data.mendeley.com/datasets/vmkw5m84pb/1>
<https://data.mendeley.com/datasets/wnmcn4wdpc/1>

³⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>

⁴⁰ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/gintuit-questions-and-answers>

⁴¹ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/stratagraft>

Клетки масштабируют *in vitro* и высевают на биоматериал или смешивают с ним, а затем переносят в поврежденную область, после чего в месте дефекта происходит восстановление хрящевой ткани.

Препарат Cartigrow (Regrow Biosciences), предназначенный для восстановления хрящей коленного, плечевого, голеностопного, локтевого и лучезапястного суставов, содержит аутологичные хондроциты и фибриновый гель, что способствует равномерному распределению клеток при имплантации и помогает их прикреплению к тканям в области дефекта хряща. Согласно данным КИ препарата у всех участников с повреждениями хряща коленного сустава (14 пациентов) отмечалось улучшение состояния хряща согласно результатам магнитно-резонансной томографии⁴² [28].

В 2016 г. FDA был одобрен препарат тканевой инженерии MACI (Vericel Corporation) для лечения одиночных или множественных дефектов хряща коленного сустава у взрослых, представляющий собой аутологичные культивированные хондроциты на резорбируемой мембране из свиного коллагена I/III типа. По результатам КИ препарата у пациентов с очаговым дефектом хряща III или IV степени на медиальном мыщелке, латеральном мыщелке и/или блоке бедренной кости происходило улучшение состояния как минимум на 10 баллов по шкале оценки исхода травмы и остеоартроза коленного сустава (knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS). Показатели были выше в группе с применением препарата MACI – 87,5% относительно группы сравнения – 68,1%⁴³.

Novocart 3D (Aesculap Biologics) – тканеинженерный препарат, изготовленный на основе культивированных аутологичных хондроцитов, адгезированных на трехмерном коллагеновом каркасе. Согласно инструкции по применению, каркас с клетками имплантируется в суставной хрящ коленного сустава после удаления его поврежденной части⁴⁴. Препарат Novocart 3D был одобрен в ЕС в 2003 г. и с тех пор был использован для лечения более 18000 пациентов. В настоящее время продукт проходит КИ фазы 3 в США.

В декабре 2023 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый биомедицинский клеточный продукт Изитенс® (АО «ГЕНЕРИУМ»)⁴⁵, предназначенный для восстановления

повреждений хрящевой ткани коленного сустава площадью до 10 см². Продукт Изитенс® представлен сфероидными аутологичными хондроцитами, которые имплантируют в место дефекта хрящевой ткани, в результате чего хондроциты заполняют площадь дефекта компонентами гиалинового матрикса, оказывая регенеративный эффект. В проведенном КИ с участием 104 пациентов с повреждением хряща коленного сустава III или IV степени по классификации Международного общества по вопросам восстановления хрящевой ткани (International Cartilage Repair Society, ICRS) была выполнена трансплантация продукта Изитенс® с помощью артроскопии или мини-артротомии. Показаны высокая эффективность и безопасность использования препарата. Результаты контрольной артроскопии с биопсией, проведенной через 12 мес. после лечения препаратом, продемонстрировали значительное восстановление хряща у всех пациентов, которое соответствовало II степени по классификации ICRS (почти нормальное состояние).

Таким образом, появившиеся за последнее время на рынке многочисленные препараты клеточной терапии и тканевой инженерии и их высокая эффективность свидетельствуют о значительном потенциале данного направления.

Большое место среди данных препаратов занимают препараты на основе МСК, что обусловлено высоким регенеративным потенциалом данного типа клеток. В поврежденных тканях МСК секретируют цитокины для их восстановления, включая антиапоптотические, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антифиброзные и ангиогенные агенты. Характерными свойствами МСК, определяющими их терапевтический эффект, являются способность к самообновлению и потенциал к многолинейной дифференциации. Помимо мезодермальных клеток (адипоциты, фибробласты, миоциты, остеокиты, хондроциты) МСК могут дифференцироваться в клетки эктодермального и энтодермального происхождения (нейрональные клетки, кардиомиоциты, гепатоциты, эндокринные панкреатические и эпителиальные клетки), что обуславливает разработку целого спектра препаратов для лечения различных нозологий: остеоартрит, болезнь Крона, боковой амиотрофический склероз, повреждения спинного мозга и др. [29, 30].

⁴² <https://www.regrow.in/cartigrow-for-cartilage-damage>

⁴³ <https://www.fda.gov/media/101914/download?attachment>

⁴⁴ <https://bonezonepub.com/2019/03/06/aesculap-biologics-announces-novocart-3d-trial-enrollment-milestone/>
<https://www.aesculapbiologics.com/en/patients/novocart-3d.html>

⁴⁵ <https://www.generium.ru/products/izitens/?ysclid=lwkh9in46k33459331>

В настоящее время проводится множество доклинических и клинических исследований МСК, предназначенных для лечения различных патологий, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, костной и хрящевой ткани, диабет, последствия инсульта и нейродегенеративные заболевания, а также нозологии, опосредованные иммунными и воспалительными механизмами. Следует отметить, что терапевтический потенциал МСК в лечении онкологических заболеваний до конца не изучен — в проведенных исследованиях показано, что МСК могут как способствовать онкогенезу, так и подавлять развитие опухоли [13, 18, 31].

В настоящее время одобрено несколько препаратов МСК, полученных из пуповинной крови, для лечения ряда онкогематологических заболеваний: острый лейкоз (острый лимфобластный и острый миелобластный лейкозы), хронический лейкоз (хронический лимфоцитарный лейкоз и хронический миелоидный лейкоз), лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома Беркитта, а также для лечения миелодиспластических синдромов и нарушений пролиферации клеток крови (различные типы анемий, в том числе серповидно-клеточная анемия и синдром Ди Джорджи; наследственные заболевания иммунной системы, в том числе нейтропения)⁴⁶.

Для лечения гематологических заболеваний неонкогенной природы (серповидно-клеточная анемия и β -талассемия) наиболее перспективным является применение препаратов на основе ГСК пациента, генетически модифицированных с помощью технологии CRISPR/Cas9 (таких как Casgevy) [25]. Аспекты безопасности при использовании препаратов, модифицированных с помощью технологии редактирования генома, интенсивно исследуются в настоящее время в связи с возможностью обнаружения ряда нежелательных эффектов, в том числе «нецелевого редактирования», которое может привести к онкогенезу [32]. При рассмотрении FDA регистрационного досье на препарат Casgevy одним из основных проблемных вопросов было изучение вероятности «нецелевого редактирования» генов и риска онкогенности. Итоговое заключение FDA подтвердило соответствие терапии стандартам эффективности и безопасности, тем не менее компании-разработчику рекомендована долгосрочная тщательная оценка безопасности препарата, в связи с чем это включено в долгосрочный план мониторинга пациентов в течение следующих 15 лет для изучения

побочных эффектов разработанного препарата и поиска путей решения описанных проблем⁴⁷.

Для препаратов на основе лентивирусного вектора возможен риск инсерционного мутагенеза. Так, в инструкции по применению препарата Lyfgenia указано, что основные риски лечения включают гематологические злокачественные новообразования и инсерционный мутагенез. Однако проведенные исследования показали низкий мутагенный потенциал используемой в составе препарата конструкции BB305 по сравнению с лентивирусными векторами положительного контроля, кроме того, не было выявлено повышения риска клонально-го гемопоэза и появления лейкозных клеток⁴⁸.

При лечении ряда гематологических злокачественных новообразований основным инструментом клеточной терапии являются генетически модифицированные лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T и CAR-NK), способные избирательно распознавать антигены опухоли и уничтожать злокачественные клетки [19, 23]. Однако возможности применения данных клеточных продуктов при лечении солидных опухолей ограничены. Следует выделить значимые проблемы при использовании этого вида терапии, заключающиеся в сниженном уровне экспрессии опухолевых антигенов-мишеней и ингибировании функциональной активности CAR-T и CAR-NK клеток под влиянием иммуносупрессивного эффекта опухолевых клеток. Для решения этих проблем перспективными являются следующие подходы: создание универсальных рецепторов CAR, способных в ходе иммунотерапии к распознаванию различных таргетных антигенов; повышение функциональной активности CAR-T и CAR-NK клеток в условиях иммуносупрессивных эффектов опухолевого микроокружения [23, 31].

Разработанные к настоящему времени препараты клеточной терапии на основе ЛСК для лечения повреждений эпидермиса (ожоги и травмы) и роговицы глаза (ожоги, травмы, дистрофические поражения), а также препараты тканевой инженерии, направленные, главным образом, на регенерацию тканей опорно-двигательного аппарата (поражения костной ткани и хрящевой ткани суставов) позволили создать принципиально новый класс лекарственных средств для персонализированной терапии, имеющих значительные преимущества по сравнению с применением высокоинвазивных хирургических методов лечения, в том числе за счет

⁴⁶ <https://www.cordforlife.com/list-of-fda-approved-treatments/>

⁴⁷ <https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/107793>

⁴⁸ <https://www.fda.gov/media/175250/download?attachment>

снижения послеоперационных рисков и осложнений, что значительно сокращает период восстановления пациентов и улучшает прогноз течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ сведений об одобренных лекарственных препаратах клеточной терапии и тканевой инженерии в Российской Федерации и мире. Данные аутологичные и аллогенные клеточные продукты могут содержать мезенхимальные стволовые клетки, лимбальные стволовые клетки, эпителиальные клетки, хондроциты, нативные или генетически модифицированные гемопоэтические стволовые клетки, генетически модифицированные лимфоциты (CAR-T, CAR-NK клетки) и другие типы клеток. В целом, наиболее интенсивно развиваются клеточные технологии, направленные на лечение онкологических, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также повреждений хрящевой ткани, кожных покровов, спинного мозга и роговицы глаза.

Применение препаратов тканевой инженерии, в том числе с использованием биологических или синтетических полимеров, перспективно для заполнения пустот в поврежденных тканях, обеспечения их структурной поддержки и эффективной регенерации.

Представленный анализ данных продемонстрировал, что современные подходы к лечению с использованием препаратов клеточной терапии и тканевой инженерии позволяют избежать высокоинвазивных хирургических вмешательств, более эффективно восполнить дефекты различных тканей организма, сократить сроки регенерации по сравнению с хирургическими методами терапии.

Большинство одобренных препаратов клеточной терапии являются импортными. В связи с этим разработка аналогичных отечественных препаратов выступает приоритетной задачей российской системы здравоохранения, что будет способствовать повышению их доступности для пациентов с тяжелыми заболеваниями.

Литература/References

1. El-Kadiry AE, Rafei M, Shammaa R. Cell therapy: types, regulation, and clinical benefits. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:756029. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.756029>
2. Han F, Wang J, Ding L, Hu Y, Li W, Yuan Z, et al. Tissue engineering and regenerative medicine: achievements, future, and sustainability in Asia. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:83. <https://doi.org/10.3389/fbioe>
3. O'Brien FJ, Duffy GP. Form and function in regenerative medicine: introduction. *J Anat*. 2015;227(6):705–6. <https://doi.org/10.1111/joa.12401>
4. Shumega AR, Pavlov YI, Chirinskaite AV, Rubel AA, Inge-Vechtomov SG, Stepchenkova EI. CRISPR/Cas9 as a mutagenic factor. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):823. <https://doi.org/10.3390/ijms25020823>
5. Гринев ВВ, Посредник ДВ, Северин ИН, Потапнев МП. Генетическая модификация клеток человека с помощью лентивирусной трансдукции *in vitro* и *ex vivo*. Минск: БГУ; 2010. Grinev VV, Posrednik DV, Severin IN, Potapnev MP. *Genetic modification of human cells using lentiviral transduction in vitro and ex vivo*. Minsk: BSU; 2010 (In Russ.).
6. Wang Y, Yi H, Song Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):545. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02609-x>
7. Li C, Zhao H, Cheng L, Wang B. Allogeneic vs. autologous mesenchymal stem/stromal cells in their medication practice. *Cell Biosci*. 2021;11(1):187. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00698-y>
8. Conwit RA. Preventing familial ALS: a clinical trial may be feasible but is an efficacy trial warranted? *J Neurol Sci*. 2006;251(1–2):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.07.009>
9. Al-Chalabi A, Leigh PN. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2000;13(4):397–405. <https://doi.org/10.1097/00019052-200008000-00006>
10. Oh KW, Noh MY, Kwon MS, Kim HY, Oh SI, Park J, et al. Repeated intrathecal mesenchymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;84(3):361–73. <https://doi.org/10.1002/ana.25302>
11. Honmou O, Yamashita T, Morita T, Oshigiri T, Hirota R, Iyama S, et al. Intravenous infusion of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;203:106565. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106565>
12. Sakai D, Schol J, Foldager CB, Sato M, Watanabe M. Regenerative technologies to bed side: evolving the regulatory framework. *J Orthop Translat*. 2017;9:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2017.02.001>
13. Najjar M, Melki R, Khalife F, Lagneaux L, Bouhtit F, Moussa Agha D, et al. Therapeutic mesenchymal stem/stromal cells: value, challenges and optimization. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:716853. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.716853>
14. Brockmann I, Ehrenpfordt J, Sturmheit T, Brandenburger M, Kruse C, Zille M, et al. Skin-derived stem cells for wound treatment using cultured epidermal autografts: clinical applications and challenges. *Stem Cells Int*. 2018;2018:4623615. <https://doi.org/10.1155/2018/4623615>
15. Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Меркулов ВА. Клинические исследования препаратов клеточной терапии: опыт рассмотрения зарубежными регуляторными органами. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(2):139–50. Melnikova EV, Merkulova OV, Merkulov VA. Clinical trials for cellular therapy products: conclusions reached by foreign regulatory bodies. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(2):139–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-139-150>
16. Павлова ВЮ, Ливадный ЕС. Биотехнология CAR-T и новые возможности лечения опухолевых заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):149–56. Pavlova VYu, Livadnyi ES. CAR-T technology and new opportunities for tumor treatment. *Clinical Oncohematology*. 2021;14(1):149–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-1-149-156>
17. Grissenberger S, Salzer B, Pascoal S, Wenninger-Weinzierl A, Lehner M, Distel M. Chapter 8 — Preclinical testing of CAR T cells in zebrafish xenografts. *Method Cell Biol*. 2022;167:133–47. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2021.07.002>
18. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11(4):69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
19. Гаврилина ОА, Галстян ГМ, Щекина АЕ, Котова ЕС,

- Масчан МА, Троицкая ВВ и др. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(1):8–28. Gavrilina OA, Galstyan GM, Shchekina AE, Kotova ES, Maschan MA, Troitskaya VV, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(1):8–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28>
20. Gong Y, Klein Wolterink RGJ, Wang J, Bos GMJ, Germeeraad WTV. Chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell design and engineering for cancer therapy. *J Hemat Oncol*. 2021;14(1):73. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01083-5>
21. Habib S, Tariq SM, Tariq M. Chimeric antigen receptor-natural killer cells: the future of cancer immunotherapy. *Ochsner J*. 2019;19(3):186–7. <https://doi.org/10.31486/toj.19.0033>
22. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384(3):252–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
23. Киселева ЯЮ, Шишкин АМ, Иванов АВ, Кулинич ТМ, Боженко ВК. CAR-терапия солидных опухолей: перспективные подходы к модулированию противоопухолевой активности CAR-T-лимфоцитов. *Вестник РГМУ*. 2019;(5):5–13. Kiseleva YaYu, Shishkin AM, Ivanov AV, Kulich TM, Bozhenko VK. CAR T-cell therapy of solid tumors: promising approaches to modulating antitumor activity of CAR T cells. *Bulletin of RSMU*. 2019;(5):5–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.066>
24. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, Park GT, Kim JH. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. *Biomater Res*. 2018;22:36. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0148-4>
25. Паштаев НП, ред. *Современные методы диагностики и хирургического лечения кератоконуса*. Чебоксары; 2017. Pashtaev NP, ed. *Modern methods of diagnosis and surgical treatment of keratoconus*. Cheboksary; 2017 (In Russ.). EDN: IXHREG
26. Gibson ALF, Holmes JH 4th, Shupp JW, Smith D, Joe V, Carson J, et al. A phase 3, open-label, controlled, randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of StrataGraft® construct in patients with deep partial-thickness thermal burns. *Burns*. 2021;47(5):1024–37. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.04.021>
27. Heng CHY, Snow M, Dave LYH. Single-stage arthroscopic cartilage repair with injectable scaffold and BMAC. *Arthrosc Tech*. 2021;10(3):e751–6. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2020.10.065>
28. Pathak S, Chaudhary D, Reddy KR, Acharya KKV, Desai SM. Efficacy and safety of CARTIGROW® in patients with articular cartilage defects of the knee joint: a four year prospective study. *Int Orthop*. 2022;46(6):1313–21. <https://doi.org/10.1007/s00264-022-0536>
29. Hmadcha A, Martin-Montalvo A, Gauthier BR, Soria B, Capilla-Gonzalez V. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:43. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00043>
30. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2014;100(9):1249–60. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000265074.83288.09>
31. Howard D, BATTERY LD, Shakesheff KM, Roberts SJ. Tissue engineering: strategies, stem cells and scaffolds. *J Anat*. 2008;213(1):66–72. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00878.x>
32. Рачинская ОА, Мельникова ЕВ, Меркулов ВА. Актуальные направления и риски применения препаратов на основе технологий редактирования генома. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(3):247–61. Rachinskaya OA, Melnikova EV, Merkulov VA. Current trends and risks associated with the use of therapies based on genome editing. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3):247–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-247-261>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Е.В. Галицына** – сбор, анализ и интерпретация данных литературы; формулировка выводов исследования; написание и критический пересмотр текста рукописи; **Е.А. Куликова** – формулировка концепции и выводов исследования; **Ю.А. Павельев, О.С. Кузнецова, А.С. Сенина** – сбор и анализ данных литературы; **А.Б. Гусев** – обоснование теоретической и практической значимости работы; утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **E.V. Galitsyna** collected, analysed, and interpreted literature; formulated the conclusions; drafted and critically revised the manuscript. **E.A. Kulikova** conceptualised the study and formulated the conclusions. **Yu.A. Pavelyev, O.S. Kuznetsova, A.S. Senina** collected and analysed literature. **A.B. Gusev** justified the theoretical and practical significance of the scientific work and approved the final version of the manuscript for publication.

Об авторах / Authors

Галицына Елена Валерьевна, канд. биол. наук / **Elena V. Galitsyna**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2305-4936>

Куликова Екатерина Александровна / **Ekaterina A. Kulikova**

Павельев Юрий Александрович / **Yuriy A. Pavelyev**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2364-1137>

Кузнецова Ольга Сергеевна, канд. биол. наук / **Olga S. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6319-6360>

Сенина Анна Сергеевна, канд. фарм. наук / **Anna S. Senina**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-4331>

Гусев Александр Борисович, канд. экон. наук / **Alexander B. Gusev**, Cand. Sci. (Econ.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9063-0601>

Поступила 16.11.2023

После доработки 29.05.2024

Принята к публикации 21.06.2024

Online first 05.07.2024

Received 16 November 2023

Revised 29 May 2024

Accepted 21 June 2024

Online first 5 July 2024