

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-335-350>

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-3 И ЕГО РЕЦЕПТОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Бальжанова Я. Б.*, Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Интерлейкин-3 (ИЛ-3) является важным цитокином, регулирующим процесс нормального кроветворения. Часто лейкемические клетки экспрессируют α -цепь рецептора ИЛ-3 (CD123).

Цель: обобщить современное представление о значении ИЛ-3 и его рецептора CD123 в патогенезе острых лейкозов.

Основные сведения. ИЛ-3 регулирует пролиферацию и дифференцировку нормальных кроветворных клеток-предшественниц на ранних этапах гемопоэза. Рецептор ИЛ-3 (CD123) экспрессируется на нормальных кроветворных клетках. Подтверждена высокая экспрессия CD123 на бластных клетках острого миелоидного лейкоза, В-острого лимфобластного лейкоза и в популяции лейкоз-инициирующих клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻. ИЛ-3 препятствует апоптозу опухолевых клеток и способствует их автономному росту. В настоящий момент разрабатывают и исследуют различные терапевтические подходы блокирования ИЛ-3 опосредованного сигнала.

Ключевые слова: острый лейкоз, интерлейкин-3, CD123, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бальжанова Я.Б., Савченко В.Г. Роль интерлейкина-3 и его рецептора в патогенезе острых лейкозов. Гематология и трансфузиология. 2020; 65 (3): 335–350. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-335-350>

THE ROLE OF INTERLEUKIN-3 AND ITS RECEPTOR IN ACUTE LEUKEMIA PATHOGENESIS

Balzhanova Ya. B.^{*}, Savchenko V.G.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Interleukin-3 (IL-3) is the key cytokine involved in the regulation of normal haematopoiesis. Some leukemic cells demonstrate high expression of the α -subunit of the receptor for interleukin-3 (CD123).

Aim: to summarize the current understanding of IL-3 and its receptor CD123 in the pathogenesis of acute leukemia.

General findings: IL-3 regulates the proliferation and differentiation of normal hematopoietic progenitor cells in the early stages of hematopoiesis. The IL-3 receptor (CD123) is expressed on normal hematopoietic cells. High expression of CD123 was confirmed on blast cells of AML, B-ALL and on the leukemia-initiating CD34⁺CD38⁻ cells. IL-3 inhibits apoptosis and promotes the autonomous growth of blast cells. Currently, different approaches of blocking the IL-3 mediated signal are being investigated.

Keywords: acute leukemia, interleukin-3, CD123, treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Balzhanova Ya. B., Savchenko V.G. The role of interleukin-3 and its receptor in acute leukemia pathogenesis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(3): 335–350 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-335-350>

Введение

Результаты клинических исследований показали, что 5-летняя общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) составляет 33 %, острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) — 65 %, а острым промиелоцитарным лейкозом — 95 % [1]. Эффективность лечения острых лейкозов (ОЛ) зависит от выполнения трех условий: целенаправленности цитостатического или эпигенетического воздействия на опухоль, прецизионной сопроводительной терапии и адекватной трансфузионной поддержки [1]. Выбор терапевтического подхода для всех форм ОЛ основывается на определении линейной направленности опухолевых клеток, обнаружении аномалий кариотипа и молекулярных маркеров. Хромосомные aberrации и молекулярные аномалии, определяющие неблагоприятный прогноз и неудовлетворительные результаты терапии, требуют дифференцированного подхода к лечению больных ОМЛ. Такие аномалии кариотипа, как inv16 и t (8;21), ассоциированы с благоприятным прогнозом и 60–65 % 5-летней

общей выживаемости, а присутствие комплексного или моносомного кариотипа, аномалии хромосом 5, 7 и inv3 ассоциируется с неблагоприятным течением ОМЛ, при котором 5-летняя общая выживаемость составляет 20–25 % [2, 3]. В 30 % случаев у больных ОМЛ с нормальным кариотипом обнаруживают мутацию FLT3-ITD (fms-related tyrosine kinase 3 — internal tandem duplication), при которой происходят внутренние tandemные повторы в гене тирозинкиназы FLT3. Высокое аллельное соотношение такой мутации ассоциировано с высокой частотой рецидивов ОМЛ и короткой средней продолжительностью жизни [4]. В клинических рекомендациях European Leukemia Net при стратификации ОМЛ по группам риска в перечень неблагоприятных факторов прогноза включены мутации в генах TP53, RUNX1, ASXL1 (табл. 1) [4]. При ОЛЛ к неблагоприятным цитогенетическим аномалиям относят t (9;22), t (4;11), t (1;19) [5]. При обнаружении этих aberrаций следует рассматривать вопрос о трансплантации аллогенных

гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1]. При сравнении иммунологических вариантов В-ОЛЛ характеризуется худшим течением болезни, чем Т-ОЛЛ [6]. Существуют мнения о неблагоприятном прогностическом значении мутаций генов *IKZF1* (Ikaro family zinc finger 1) [7] и *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) [5].

Иммунофенотипические маркеры опухолевых клеток не входят в критерии стратификации риска для больных ОЛ. Однако проточная цитофлуориметрия в части случаев позволяет предполагать нарушения в геноме лейкоэмических клеток. Кроме того, отдельные белки,

экспрессируемые опухолевыми клетками, могут быть маркерами для терапевтического воздействия.

Молекулярно-генетическое разнообразие ОЛ является одной из причин терапевтических неудач при использовании протоколов лечения, базирующихся только на линейной, миелоидной или лимфоидной, дифференцировке опухолевых клеток. Достижения в изучении биологических свойств лейкоэмических клеток могут быть основой для создания препаратов, направленных на механизмы в клетке, ответственные за устойчивость к лекарственному воздействию. В результате расширяются возможности лечения ОЛ.

Таблица. Стратификация больных ОМЛ по группам риска в зависимости от геномных нарушений [4]

Table. Risk stratification by genetics of AML patients depending on genomic disorders [4]

Группа риска Risk category	Геномные нарушения Genetic abnormality
Благоприятная Favorable	Мутации NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD с низким аллельным соотношением (<0,5) Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD with low allelic ratio (<0,5) Биаллельная мутация CEBPA Biallelic mutated CEBPA t(8;21)(q22;q22); RUNX-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
Промежуточная Intermediate	Мутации NPM1 с FLT3-ITD с высоким аллельным соотношением (>0,5) Mutated NPM1 with FLT3-ITD with high allelic ratio (>0,5) «Дикий» тип NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD с низким аллельным соотношением (<0,5) (при отсутствии неблагоприятных генетических аномалий) Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD with low allelic ratio (<0,5) (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A (превалирует над другими редкими сопутствующими неблагоприятными генетическими аномалиями) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A (takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations) Цитогенетические аномалии, не классифицированные как благоприятные или неблагоприятные Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Неблагоприятная Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A (реаранжировка) t(v;11q23.3); KMT2A (rearranged) t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5 или del (5q); -7; -17/abn(17p) -5 or del (5q); -7; -17/abn(17p) Комплексный кариотип / моносомный кариотип Complex karyotype, monosomal karyotype «Дикий» тип NPM1 с FLT3-ITD с высоким аллельным соотношением (>0,5) Wild-type NPM1 with FLT3-ITD with high allelic ratio (>0,5) Мутированный RUNX1* Mutated RUNX1* Мутированный ASXL1* Mutated ASXL1* Мутированный TP53 Mutated TP53

* Мутации не следует использовать как неблагоприятные при их сочетании с благоприятными прогностическими маркерами ОМЛ.

* Markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

ASXL1 — additional sex combs like 1, CBFB-MYH11 — core binding factor β — myosin heavy chain 11, CEBPA — CCAAT enhancer binding protein alpha, DEK-NUP214 — DEK nucleoporin 214kDa, FLT3-ITD — fms-related tyrosine kinase 3 — internal tandem duplication, GATA2 — GATA-binding protein 1, MECOM(EVI1) — MDS1 and EVI1 complex locus (ecotropic viral integration site 1), MLLT3-KMT2A — mixed-lineage leukemia translocated to chromosome 3 — KMT2A, NPM1 — nucleophosmin 1, RUNX-RUNX1T1 — runt-related transcription factor; translocated to 1, RUNX1 — runt-related transcription factor 1, TP53 — tumor protein p53

Для целесообразного применения новых противоопухолевых агентов необходим комплексный диагностический подход к исследованию опухолевых клеток у отдельного пациента при ОЛ.

Цель обзора — обобщить современное представление о значении ИЛ-3 и его рецептора CD123 в патогенезе острых лейкозов.

Влияние цитокинов на лейкоэмические клетки

Признаками молекулярно-генетической гетерогенности опухолевых клеток ОЛ могут быть различия в чувствительности к цитокинам и факторам роста [8].

Пролиферация и дифференцировка нормальной кроветворной клетки определяются как внутриклеточными событиями, так и сигналами извне: цитокинами, клетками микроокружения и другими клетками крови [9]. Цитокины секретируются клетками многих тканей и регулируют гемопоэз, участвуют в передаче межклеточного сигнала, в воспалительных реакциях, хемотаксисе, иммуносупрессии, ангиогенезе [9]. Они характеризуются плеiotропностью, взаимозаменяемым биологическим эффектом и отсутствием антигенной специфичности [10]. В настоящее время номенклатура цитокинов содержит более 200 пептидов. Классифицируют цитокины по строению самих молекул, структуре рецепторов к ним и по функциональной активности [10]. Условно цитокины, регулирующие гемопоэз, можно разделить по времени воздействия на три категории: оказывающие влияние на клеточный цикл примитивных клеток-предшественников (раннедействующие), среднедействующие линейно неспецифические и поздно действующие, поддерживающие пролиферацию и созревание коммитированных клеток-предшественников [9]. Такая классификация цитокинов неоднозначна ввиду их плеiotропности, способности к взаимному аддитивному или подавляющему эффекту [9]. К раннедействующим цитокинам, регулирующим клеточный цикл и дифференцировку ранних этапов кроветворения, можно отнести такие факторы, как интерлейкин-3 (ИЛ-3), фактор роста стволовых клеток, лиганд FLT3, интерлейкин-6, интерлейкин-11, основной фактор роста фибробластов и др. [9, 10].

Злокачественные клетки характеризуются способностью к аутокринной регуляции либо посредством самостоятельной секреции необходимых факторов роста, либо путем увеличения экспрессии рецепторов для этих факторов [8]. Кроме того, в результате определенных генетических нарушений опухолевые клетки приобретают способность бесконтрольно, без воздействия внешних факторов, генерировать сигналы к пролиферации [8].

В ранних исследованиях *in vitro* опухолевые клетки ОМЛ демонстрировали гетерогенность в чувствительности к цитокинам. Пролиферация опухолевых клеток одних больных была цитокиннезависимой (автоном-

ной), тогда как рост клеток других больных происходил только при добавлении к ним интерлейкинов [11]. В экспериментах на мышах подтверждены различия в цитокиновой регуляции лейкоэмических клеток одних больных от других. Приживление опухолевых клеток наблюдали только у генетически модифицированных мышей, у которых вырабатывались цитокины человека [12]. При определении прогностического значения такой гетерогенности у больных ОМЛ выяснили, что свойство автономного роста лейкоэмических клеток *in vitro* четко ассоциируется с более низкой частотой достижения ремиссии и значительно большим риском развития рецидива в течение 5 лет в сравнении с больными, чьи образцы опухолевых клеток пролиферировали только в присутствии экзогенного фактора роста [13].

Немало работ сосредоточено на поисках терапевтического применения рекомбинантных цитокинов в терапии ОЛ. Клиническое применение таких ростовых факторов, как гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИЛ-3, основывалось на идее эффекта прайминга [11]. Под влиянием экзогенного фактора цитокинзависимые лейкоэмические клетки переходят в S-фазу, становясь чувствительными к циклоспецифическим препаратам [11]. Однако при клинических испытаниях такой метод не оказал убедительного эффекта: в единичных работах сообщают об эффективности применения ГМ-КСФ, проявляющейся увеличением частоты достижения полных ремиссий [14], в других исследованиях отсутствовал терапевтический эффект [15]. В литературе описаны спорадические случаи достижения ремиссии при применении рекомбинантного фактора роста без цитостатической терапии [16]. Такие противоречивые результаты свидетельствуют о разной чувствительности опухолевых клеток ОМЛ к цитокинам. Эти различия могут быть обусловлены изменениями профиля экспрессии рецепторов к цитокинам на поверхности опухолевых клеток и присутствием мутаций, модулирующих их чувствительность и специфичность.

При исследовании избирательного эффекта отдельных интерлейкинов R. Delwel и соавт. отметили, что ИЛ-3 и ГМ-КСФ, в сравнении с другими факторами, наиболее способны *in vitro* индуцировать пролиферацию опухолевых клеток [17]. В норме ИЛ-3 регулирует пролиферацию и дифференцировку нормальных кроветворных клеток-предшественниц на ранних этапах гемопоэза [18]. В экспериментальных моделях подтверждена немаловажная роль ИЛ-3 в лейкозогенезе, поскольку этот цитокин препятствует апоптозу опухолевых клеток и способствует их автономному росту [19]. Показано, что рецептор к этому цитокину экспрессируется на нормальных кроветворных клетках [20, 21]. Подтверждена высокая экспрессия рецептора ИЛ-3 на опухолевых клетках ОМЛ и В-ОЛЛ

и, что примечательно, в популяции лейкоэмических клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ [22]. В связи с этим необходимо более глубокое изучение биологических эффектов в лейкогенезе, реализуемых ИЛ-3 и опосредованных его рецептором.

Интерлейкин-3

ИЛ-3 — это мономер из 133 аминокислотных остатков, который образуется преимущественно активированными Т-лимфоцитами, а также натуральными киллерами, тучными клетками и мегакариоцитами [18]. Гены, кодирующие ИЛ-3 и ГМ-КСФ, располагаются на 5-й хромосоме в регионе 5q [18]. В одном из первых исследований D. Metcalf и соавт. [23] продемонстрировали *in vivo* «мультиколониестимулирующее» свойство ИЛ-3. При введении рекомбинантного ИЛ-3 мышам они наблюдали повышенное образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [23]. ИЛ-3 способствует выживанию и пролиферации мультипотентных кроветворных клеток [20]. На поздних стадиях кроветворения ИЛ-3 регулирует пролиферацию клеток гранулоцитарной и моноцитарной линий дифференцировки [21]. Кроме того, ИЛ-3 усиливает пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует их миграции, стимулирует ангиогенез [18].

Предполагали, что свойство ИЛ-3 индуцировать пролиферацию клеток гранулоцитарного роста может быть полезно при миелосупрессии [24]. Эта гипотеза была проверена в нескольких клинических исследованиях, в которые были включены больные ОМЛ [24], миелодиспластическими синдромами (МДС) и апластической анемией [25]. Однако убедительных данных, свидетельствующих о пользе применения рекомбинантного ИЛ-3, не получено. Кроме того, терапия рекомбинантным ИЛ-3 сопровождалась нежелательными явлениями [24], вплоть до фатальных [26], которые были обусловлены активацией моноцитарно-макрофагальной системы, массивным высвобождением фактора некроза опухоли α и других маркеров воспаления [26].

В настоящее время продолжают исследовать роль ИЛ-3 в патогенезе ОЛ. Проведено исследование, в котором показано, что ИЛ-3 формирует резистентность опухолевых клеток ОМЛ с мутацией *FLT3*-ITD к препаратам, ингибирующим тирозинкиназу *FLT3* [19], и активирует другие сигнальные пути JAK и STAT5, вследствие чего опухолевые клетки избегают апоптоза, индуцированного ингибированием *FLT3* [19]. Для полного клиренса мутированных клеток ОМЛ может быть необходимо одновременное ингибирование *FLT3* и JAK тирозинкиназ [19].

Таким образом, ИЛ-3 является одним из регуляторов кроветворения как в норме, так и при гемопоэтических опухолях. Биологический эффект ИЛ-3 осуществляется в результате его взаимодействия с высокоизбирательным мембранным рецептором.

Рецептор интерлейкина-3: строение и механизм передачи сигнала

Рецептор ИЛ-3 состоит из двух частей: α -цепи, предназначенной для связывания ИЛ-3, и β -цепи, ответственной за передачу сигнала внутрь клетки. β -субъединица является общей для α -цепей рецепторов ИЛ-3, ИЛ-5 и ГМ-КСФ, объединяя их в семейство рецепторов [27]. Рецептор ИЛ-3 относится к мембранным рецепторам 2-го типа, которые характеризуются отсутствием собственной тирозинкиназной активности [10]. Каждая часть рецептора состоит из трех типичных доменов: внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического (внутриклеточного) (рис. 1) [18]. Цитокинспецифичной α -цепи в номенклатуре кластеров дифференцировки присвоен маркер CD123. При поверхностной изолированной экспрессии CD123 (без β -субъединицы) интерлейкин связывается с рецептором с очень низкой аффинностью [18]. В результате связывания ИЛ-3 с α -цепью между α - и β -цепью образуется дисульфидный мостик, и формируется высокоаффинный гетеродимерный рецепторный комплекс [27]. Цитоплазматический домен β -цепи ассоциирован с нерецепторными тирозинкиназами семейства JAK, которые активируются путем аутофосфорилирования в ответ на опосредованную лигандом димеризацию рецептора [18]. Комплекс «JAK-рецептор» фосфорилирует транскрипционные факторы STAT (signal transduction and activators of transcription) по остаткам тирозина, которые в конечном этапе регулируют экспрессию

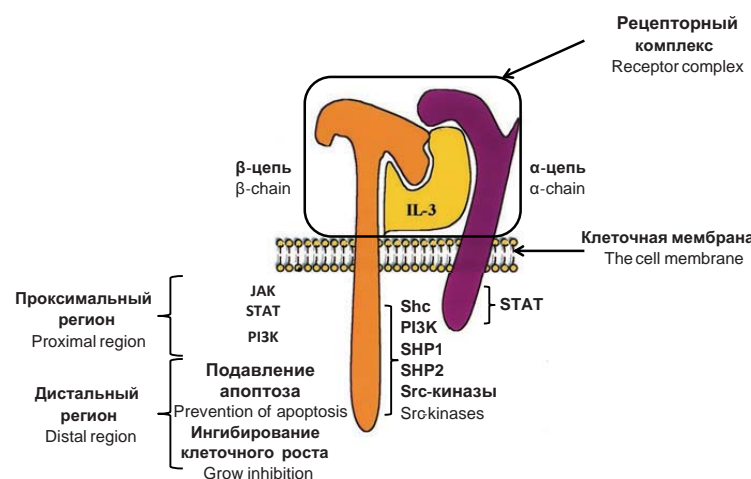


Рисунок 1. Строение рецептора интерлейкина-3 и пути передачи сигнала (рисунок адаптирован из [27]): JAK — янус-ассоциированная киназа, STAT — сигнальная трансдукция и активаторы транскрипции, PI3K — фосфатидилинозитол 3-киназа, SHP1 — SH2, содержащий фосфатазу-1 гемопоэтических клеток, SHP2 — SH2, содержащий фосфатазу-2 гемопоэтических клеток, Src-киназы — киназа клеточной саркомы

Figure 1. The structure of interleukin-3 (IL-3) receptor and IL-3-induced signal transduction pathways (adapted from [27]): JAK — Janus associated kinase, STAT — signal transduction and activators of transcription, PI3K — phosphatidylinositol 3-kinase, SHP1 — SH2 containing hematopoietic cell phosphatase-1, SHP2 — SH2 containing hematopoietic cell phosphatase-2, Src-kinases — cellular sarcoma kinase

генов, ответственных за процессы пролиферации, дифференцировки и блокирование апоптоза [18]. Кроме сигнального пути JAK/STAT ИЛ-3 реализует «запуск» других каскадных процессов, передающих сигналы от рецептора к ядру [27]. Внутриклеточный домен β -цепи состоит из двух функционально различных регионов: проксимального, протяженностью до 589 аминокислотного остатка, и дистального — с 589 до 881 (рис. 1) [18]. Проксимальный регион участвует в «запуске» сигнальных путей, последовательно вовлекающих белки JAK, c-Src (cellular sarcoma kinase), STAT, и PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase); регулирует связанные с пролиферацией гены *c-myc*, *pim-1* и ген онкостатина М [27]. Дистальный регион участвует в регуляции генов, ответственных за ингибирование клеточного роста и поддержание жизнеспособности кроветворных клеток [27]. Этот же регион домена взаимодействует с адаптерным белком SHC1, который не обладает собственной ферментной активностью, но опосредует белок-белковые взаимодействия в определенных сигнальных каскадах (Grb2, GTP exchange factor, mSos, Ras) [27].

Цитоплазматический домен α -цепи в несколько раз короче, чем у β -цепи, и состоит из 53 аминокислотных остатков [27]. α -цепь, связывающая лиганд, тоже обладает способностью к сигнальной трансдукции путем активации STAT5 и регуляции пролиферации [18]. Определена роль цитоплазматического домена α -цепи и в индукции транскрипции протоонкогенов *c-fos* и *c-jun* [27].

Активация нескольких сигнальных путей, в особенности p38 и PI3K/АКТ, приводит к усилению экспрессии антиапоптотических генов, одним из которых является ген *Mcl-1* [28]. Этот ген относится к семейству генов *Bcl-2* и является одним из генов раннего ответа, отличающихся быстрой активацией в ответ на стимуляцию извне [28]. В результате сигнальной трансдукции, запускаемой ИЛ-3, происходит активация гена *Mcl-1*, что приводит к подавлению апоптоза и поддержанию жизнеспособности кроветворных клеток [28].

Ген, кодирующий α -цепь рецептора ИЛ-3, находится в псевдоаутосомной области ХУ на половых хромосомах Х и Y [18]. β -субъединица рецепторов к ИЛ-3/ИЛ-5/ГМ-КСФ у человека кодируется геном, располагающимся на 22-й хромосоме [18]. Мутации генов, кодирующих субъединицы рецептора ИЛ-3, встречаются очень редко, в т.ч. у больных с заболеваниями системы крови, вероятно, в связи с несовместимостью большинства таких мутаций с жизнью [18]. Известно лишь, что при редком заболевании — легочном альвеолярном протеинозе обнаруживают мутацию гена β -цепи [18]. Это заболевание характеризуется нарушением взаимодействия ГМ-КСФ с рецептором и накоплением в альвеолах сурфактантподобного липопротеинового вещества [18].

Экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 на нормальных клеточных популяциях

Подробно описан характер экспрессии α -цепи рецептора ИЛ-3 (CD123) на нормальных клеточных популяциях. Обнаружена экспрессия антигена на части CD34-позитивных клеток пуповинной крови [20], костного мозга и периферической крови [21]. Некоммитированные CD34⁺ кроветворные клетки характеризуются низкой экспрессией CD123 [29]. Нейтрализация α -цепи рецептора ИЛ-3 с использованием моноклональных антител (МКА) на CD34⁺ предшественниках приводила к весьма умеренному снижению репопулирующей способности кроветворных клеток у мышей с иммунодефицитом, что позволило заключить, что ранние кроветворные предшественники лишь частично экспрессируют CD123 [29].

По мере дифференцировки клетки-предшественницы экспрессия α -цепи рецептора к ИЛ-3 увеличивается на клетках миелоидного ростка и сохраняется до поздних стадий созревания [30]. Низкая экспрессия сохраняется на гранулоцитах, несколько выше она бывает на эозинофилах и моноцитах [30]. Базофилы и плазмоцитоидные дендритные клетки (ПДК) характеризуются наиболее высокой экспрессией CD123. Мембранная экспрессия рецептора на ПДК отличается самыми высокими значениями интенсивности флуоресценции, отражающей плотность экспрессии рецептора при иммунофенотипическом исследовании [30].

Предшественники В-клеток демонстрируют дискордантную экспрессию антигенов CD34 и CD123. На ранних CD34⁺ предшественниках В-клеток α -цепь рецептора к ИЛ-3 отсутствует, затем, по мере созревания и единовременно с потерей экспрессии антигена CD34, появляется умеренная экспрессия CD123 [31]. На зрелых лимфоидных клетках умеренная гетерогенная экспрессия присутствует на В-лимфоцитах, преимущественно зрелых, тогда как на Т-лимфоцитах этот рецептор чаще отсутствует [30].

Нормобласты, предшественники эритроидной линии, практически не экспрессируют CD123 [30], однако нельзя исключить экспрессию на самых ранних стадиях [21]. Подобный характер экспрессии наблюдается и на мегакариоцитах [21]. На рисунке 2 представлены значения интенсивности флуоресценции клеточных популяций, полученные при исследовании костного мозга здоровых доноров методом проточной цитофлуориметрии [30].

Экспрессия α -цепи рецептора интерлейкина-3 при острых миелоидных лейкозах

U. Testa и соавт. [32] сообщили об ассоциации экспрессии CD123 при ОЛ с некоторыми свойствами опухолевых клеток, обнаружив при исследовании методом проточной цитофлуориметрии экспрессию α -цепи

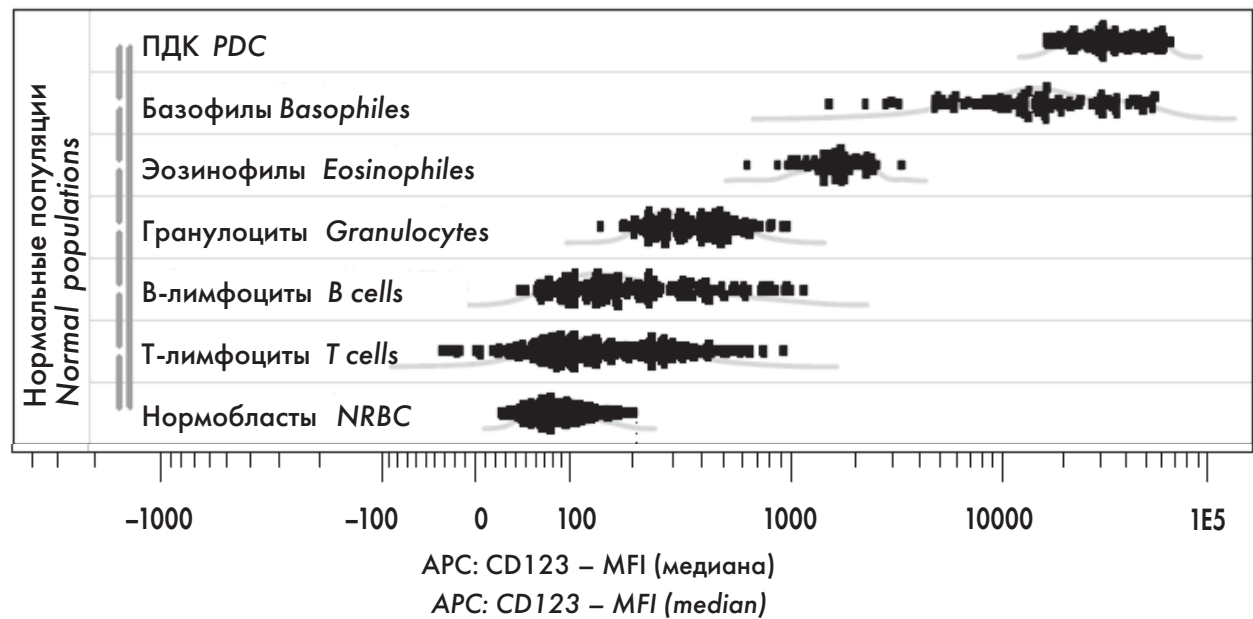


Рисунок 2. Интенсивность флуоресценции (MFI) CD123 на нормальных клеточных популяциях [30]: ПДК — плазмацитоидные дендритные клетки
Figure 2. Mean fluorescence intensity (MFI) for normal cells [30]: PDC — plasmacytoid dendritic cells, NRBC — nucleated red blood cells

рецептора ИЛ-3 у 45 % больных ОМЛ, другие исследователи сообщили о 50–77,9 % случаев у больных ОМЛ [22, 30, 33], при этом экспрессия сочеталась с большим процентным содержанием бластных клеток в крови и костном мозге и их высоким пролиферативным потенциалом [32]. В бластных клетках, экспрессирующих CD123, наблюдали повышенное фосфорилирование транскрипционного фактора STAT5 в сравнении с CD123-негативными бластными клетками [32]. При изучении прогностического значения CD123 при ОМЛ выявили обратную корреляцию экспрессии этого маркера с частотой достижения ремиссии [32]. Результаты этого исследования подтверждены в работах по изучению CD123. М. Rollins-Raval и соавт. [34] исследовали рецептор ИЛ-3 методом иммуногистохимического окрашивания трепанобиоптатов костного мозга больных ОМЛ. Экспрессия CD123 различной степени интенсивности была выявлена в 40 % случаев и коррелировала с содержанием бластных клеток в костном мозге, с их моноцитоидной дифференцировкой и с CD34-негативностью [34]. А. Е. Bras и соавт. [30] изучили экспрессию CD123 у больных ОЛ и подтвердили отсутствие экспрессии α -цепи рецептора ИЛ-3 на нормобластах, что позволяет рассматривать эту популяцию клеток как дополнительный негативный контроль при проведении иммунофенотипического анализа образцов опухолевых клеток [30]. Экспрессию CD123 обнаружили у половины больных ОМЛ, а при использовании классификации FAB (French-American-British) наименьшие значения экспрессии установили при эритробластном и мегакариобластном лейкозах [30].

Установлены особенности мутационного статуса опухолевых клеток ОМЛ с экспрессией α -цепи рецептора

ИЛ-3. А. Е. Bras и соавт. обнаружили, что мутация *FLT3*-ITD, являющаяся предиктором неблагоприятного течения ОМЛ, ассоциирована с высокой экспрессией CD123 [30]. При ОМЛ, протекающих с мутацией *FLT3*-ITD, выявляют более высокие значения как доли CD123⁺ опухолевых клеток, так и интенсивности флуоресценции антигена [30, 34]. Обнаружена закономерность сочетания высокой экспрессии CD123 с изолированной мутацией гена *нуклеофозмина 1* (*NPM1*) [30]. В норме этот ген вовлечен в синтез рибосом, процессы поддержания стабильности генома и регуляцию транскрипции. Ген *NPM1* находится на длинном плече хромосомы 5, а наиболее типичной мутацией является вставка четырех нуклеотидов в экзоне 12. Такую мутацию обнаруживают в 20–30 % случаев всех ОМЛ [4]. Определение мутации *NPM1* обычно ассоциируется с благоприятным прогнозом заболевания, но только при отсутствии мутации *FLT3*-ITD с высоким аллельным соотношением [4]. А. Е. Bras и соавт. отметили сочетание высокой экспрессии α -цепи рецептора ИЛ-3 с мутацией *NPM1* при ОМЛ [30], что подтвердили М. Rollins-Raval и соавт. [34] при проведении иммуногистохимического исследования, выявив ассоциацию экспрессии CD123 с промежуточным цитогенетическим риском.

N. L. Wittwer и соавт. [35] провели эксперименты с использованием колонии модифицированных опухолевых клеток TF-1 (клетки эритробластного лейкоза человека). Клетки, экспрессирующие CD123, пролиферировали и выживали при концентрациях ИЛ-3 в 10–100 раз меньше, чем требовались для контрольного образца клеток, которые были представлены теми же клетками эритробластного лейкоза, но не модифицированными по экспрессии CD123

путем применения лентивируса, кодирующего рецептор CD123. В CD123^{high} опухолевых клетках наблюдали активное фосфорилирование тирозинкиназ ERK, AKT и STAT5, при этом не было повышения экспрессии общей β -цепи [35], что косвенно подтверждает способность α -цепи рецептора ИЛ-3 самостоятельно, без β -цепи, участвовать в сигнальной трансдукции и регулировать пролиферацию и выживание лейкемических клеток [27]. В серии экспериментов на мышах выявили, что повышенный сигналинг ИЛ-3 препятствует приживлению нормальных гемопоэтических клеток, нарушая процесс адгезии [35]. При изучении этого явления в миелоидных опухолевых клетках увеличение количества α -цепи рецептора ИЛ-3 достоверно ассоциировалось со снижением на них экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4). Значимых изменений экспрессии других факторов адгезии не обнаружили. В норме сигналинг SDF-1 (stromal derived factor) — CXCR4 усиливает адгезию, способствует подвижности клеток, хемотаксису и миграции [35]. Повышенная экспрессия CD123, помимо усиления пролиферации, влияет на взаимодействие лейкемических клеток со стромальным микроокружением костного мозга и усиливает их способность к миграции и выходу в периферическую кровь.

Экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 на клетках с фенотипом CD34⁺CD38⁻ при ОМЛ

В исследованиях, посвященных изучению гетерогенности опухолевой популяции, обнаружили минорный субклон опухолевых клеток, отличающийся очень медленным делением [36]. При ОЛ существует фракция ранних лейкемических клеток — так называемых лейкоз-иницирующих клеток (ЛИК) — способных к неограниченному самоподдержанию [37]. Такие клетки определяются как популяция, способная инициировать лейкоз при трансплантации мышам с иммунодефицитом и продолжать образовывать колонии лейкемических клеток при серийных трансплантациях [37, 38]. Эти клетки характеризуются способностью к самообновлению, могут быть покоящимися, устойчивыми к индукции апоптоза и обладают механизмами вывода лекарственных средств из клетки [37]. Вышеперечисленные качества способствуют формированию резистентности этих клеток к химиотерапевтическому воздействию [37]. В 75 % случаев ОМЛ опухолевые клетки экспрессируют антиген CD34, в связи с чем поиски ЛИК сосредоточены в CD34⁺ популяции [37]. Иммунофенотип CD34⁺CD38⁻ описан как наиболее свойственный для ЛИК, поскольку такие клетки способны приживаться и образовывать колонии при трансплантации мышам с иммунодефицитом [38]. ЛИК могут находиться во фракции с фенотипом CD34⁺CD38⁺ и даже

в популяции, не экспрессирующей антиген CD34 [37]. Уникального маркера, идентифицирующего ЛИК даже среди субпопуляции CD34⁺CD38⁻, до сих пор не найдено, однако выделены некоторые наиболее характерные маркеры, например CD47, CD96, CLL-1, CD123 и др. [37]. Среди этих антигенов CD123 представляет особый интерес. С. Т. Jordan и соавт. [22] показали, что бластные клетки ОМЛ с фенотипом CD34⁺CD38⁻, которые инициируют развитие лейкемии у мышей с иммунодефицитом, характеризуются высокой экспрессией α -цепи рецептора ИЛ-3. В этом исследовании нормальные кроветворные клетки с фенотипом CD34⁺CD38⁻ практически не экспрессировали этот белок. Популяция клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻CD123⁺ при трансплантации мышам с иммунодефицитом образовывала и поддерживала лейкоз *in vivo* [22]. Однако в результатах этой работы не обнаружили активации фосфорилирования белков сигнальной трансдукции (STAT, MAPK и AKT) при воздействии ИЛ-3, что не согласуется с результатами N. L. Wittwer и соавт. [35]. Авторы заключили, что CD123 является высокоспецифичным маркером ЛИК, однако его повышенная экспрессия не усиливает передачу сигнала через ИЛ-3 опосредованные пути [22].

В исследовании на небольшой группе больных ОМЛ ($n = 34$) А. Al-Mawali и соавт. [39] из каждого образца опухолевых клеток ОМЛ CD123⁺, протекавших с мутацией FLT3-ITD ($n = 7$), выделили две субпопуляции CD34⁺CD38⁻ в зависимости от экспрессии CD123: одна с фенотипом CD34⁺CD38⁻CD123⁺, другая — CD34⁺CD38⁻CD123⁻. При повторном молекулярном исследовании этих субпопуляций выявили мутацию FLT3-ITD в каждом из образцов опухолевых клеток CD34⁺CD38⁻ с экспрессией CD123 (у 7 из 7), а во фракции CD34⁺CD38⁻CD123⁻ мутацию обнаружили лишь в одном случае (у 1 из 7) [39]. Авторы заключили, что мутация FLT3-ITD может возникать на ранних этапах лейкозогенеза как одно из первичных событий, присутствуя во фракции лейкемических клеток с иммунофенотипом CD34⁺CD38⁻CD123⁺, определяемой как ранние лейкемические клетки или ЛИК [39]. Такие клетки могут быть причиной развития рецидивов, протекавших с мутацией FLT3-ITD, не обнаруживавшейся в дебюте ОМЛ.

При изучении прогностического значения популяции CD34⁺CD38^{low/-}CD123⁺ высокое содержание субпопуляции опухолевых клеток с фенотипом CD34⁺CD38^{low/-}CD123⁺ в костном мозге в дебюте заболевания коррелировало с ответом на индукционное химиотерапевтическое воздействие и показателями общей выживаемости [40]. Наряду с неблагоприятными хромосомными aberrациями выявление популяции CD34⁺CD38^{low/-}CD123⁺ более чем 15 % от всей опухолевой популяции ассоциировалось с отсутстви-

ем у больных полной ремиссии. Наличие более 1 % такой популяции негативно сказалось на безрецидивной выживаемости [40].

Экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 при ОЛЛ

N. M. Hassanein и соавт. [31] выявили дискордантную экспрессию CD34 и CD123 на нормальных В-клеточных предшественниках: экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 появлялась одновременно с потерей антигена CD34. Однако опухолевые клетки В-ОЛЛ, напротив, в 91 % случаев характеризовались конкордантной экспрессией двух антигенов (в 41 образце опухолевых клеток из 45 исследованных образцов): в 80 % случаев наблюдали экспрессию обоих антигенов CD34 и CD123, а в 11 % — оба не обнаруживались [31].

Экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 при В-ОЛЛ встречалась в 30–89,6 % случаев [30, 41]. Высокие значения экспрессии CD123 сочетались с наличием гипердиплоидии [30], обнаружение которой у детей является благоприятным прогностическим фактором, а у взрослых сопряжено с высоким риском появления двух и более структурных аномалий кариотипа и имело неблагоприятное прогностическое значение [42]. Статистически значимые более высокие показатели экспрессии и интенсивности флуоресценции антигена CD123 выявлены при В-ОЛЛ с транслокацией (9;22) [41]. Из инициальных параметров отмечена негативная корреляция доли CD123⁺ опухолевых клеток с возрастом больных В-ОЛЛ [30]. Экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 при В-ОЛЛ не ассоциировалась ни с персистенцией минимальной остаточной болезни после индукционной химиотерапии, ни с отличиями в показателях безрецидивной выживаемости [41].

При изучении экспрессии CD123 у больных Т-ОЛЛ получены различные результаты. В отличие от ОМЛ и В-ОЛЛ, α -цепь рецептора ИЛ-3 практически не экспрессируется опухолевыми Т-лимфобластами, что согласуется с отсутствием этого рецептора на нормальных Т-лимфоидных предшественниках и Т-лимфоцитах [30]. По другим данным, в 42 % случаев бластные клетки Т-ОЛЛ у взрослых больных (реже у детей — 27 %) низко экспрессируют антиген [43]. Похожие данные (43,3 %) получили E. Angelova и соавт. [41], но они анализировали данные у взрослых и детей вместе. Частота экспрессии CD123 в подвариантах Т-ОЛЛ была обратно пропорциональна степени зрелости опухолевых клеток. Среди лейкозов из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) экспрессию α -цепи рецептора ИЛ-3 выявили в 83 % случаев, а среди зрелых Т-клеточных лейкозов значительно меньше — всего в 21 % [43]. Часто наблюдали коэкспрессию CD123 с миелоидными маркерами CD33 и CD117 [43]. Как и у больных В-ОЛЛ экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 не коррелировала с результатами эффективности терапии Т-ОЛЛ [43].

Опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток

В 2008 г. опухоль из бластных ПДК (ОБПДК) внесена в классификацию ОМЛ и родственных новообразований ВОЗ. В 2016 г. это заболевание выделено в отдельную нозологическую единицу в классификации миелоидных новообразований, учитывая уникальность клинического течения и биологические особенности этой опухоли [44]. ОБПДК — редкая агрессивная опухоль кроветворной ткани, субстратом которой являются бесконтрольно пролиферирующие ПДК. ОБПДК обычно манифестирует с поражения кожи, затем вовлекаются костный мозг, лимфатические узлы, происходит лейкемизация процесса и появляются экстрамедуллярные очаги [44]. Опухолевые ПДК имеют фенотип CD4⁺CD56⁺ и характеризуются высокой яркой, как и нормальный аналог ПДК, экспрессией CD123 [44]. Больные ОБПДК имеют очень плохой прогноз: при проведении стандартной химиотерапии медиана общей выживаемости составляет всего 8–14 мес [44].

При ОМЛ в 5 % случаев, помимо основной опухолевой популяции, обнаруживают небольшое количество клональных ПДК [45]. W. Xiao и соавт. [45] установили, что ОМЛ, протекающие с популяцией ПДК, преимущественно ассоциированы с миелодисплазией или с предшествующей химиотерапией, из 24 больных лишь у 3 были ОМЛ *de novo*. Кроме того, наличие популяции ПДК ассоциировалось с мутациями RUNX1 (обнаружена у 14 из 24 больных, 58 %) и с aberrантной экспрессией антигенов CD19, CD2 и CD7 на бластных миелоидных клетках (обнаружены у 17 из 24 больных, 71 %) [45]. Иммунофенотип популяции ПДК при ОМЛ характеризовался отсутствием экспрессии CD56, в отличие от ОБПДК. В результате молекулярного исследования авторы подтвердили клональное родство ПДК с миелоидными бластными клетками [45]. Больные ОМЛ с наличием популяции ПДК имели неблагоприятное течение заболевания, медиана общей выживаемости у них составила 20 мес [45].

Перспективы лечения ОЛ при экспрессии α -цепи рецептора ИЛ-3

Поскольку мембранная экспрессия CD123 усиливает ИЛ-3-сигналинг и формирует повышенный пролиферативный потенциал, что дает преимущества в выживании лейкемическим клеткам, одни из первых работ были направлены на способы блокирования этого рецептора с использованием МКА [29, 46]. Использование *in vitro* рекомбинантных МКА к CD123 (CSL360) позволило нейтрализовать действие ИЛ-3 и продемонстрировало противоопухолевый эффект [29]. *Ex vivo* при применении МКА в дозе 3 мг/кг опухолевые клетки переставали пролиферировать при добавлении в образец ИЛ-3, что подтверждало

блокирование его рецептора [46]. По результатам I фазы клинического исследования применения агента CSL360 у 40 больных ОМЛ отмечена удовлетворительная переносимость препарата. Однако ответ был получен только у 2 больных, и лишь у одного из них достигнута полная ремиссия после 17 введений препарата [46]. Таким образом, блокирования α -цепи рецептора ИЛ-3 при помощи МКА недостаточно для достижения противоопухолевого эффекта [46].

Гуманизированное антитело CSL362 (талакотузумаб) к CD123 характеризуется высокой аффинностью Fc-фрагмента к рецептору натуральных киллеров CD16 (Fc γ RII) [47]. *In vitro* и в моделях на мышах показан хороший цитотоксический эффект препарата CSL362 на опухолевые клетки ОМЛ, в том числе на субпопуляцию с фенотипом CD34⁺CD38⁻CD123⁺ [47]. Однако, согласно результатам II фазы клинического исследования SAMBA (NCT 02992860), при применении талакотузумаба отмечены невысокая эффективность препарата (общий ответ составил всего 8,3%), и большая частота нежелательных явлений у пожилых больных ОМЛ и МДС из группы высокого риска после безуспешной терапии гипометилирующими препаратами [48]. Неутешительные результаты получены при применении талакотузумаба совместно с децитабином у больных, которым не показана высокодозная химиотерапия (NCT02472145) [48].

Перспективным методом лечения является применение МКА, конъюгированных с разнообразными лекарственными средствами. Первым МКА, одобренным Управлением по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) и успешно используемым для лечения ОМЛ, является гемтузумаб-озогамицин (Милотарг), антитело к CD33, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом калихеамицином. Антиген CD33 в 85–90% случаев экспрессируется миелоидными опухолевыми клетками, в связи с чем проведение стандартной химиотерапии с включением гемтузумаб-озогамицина позволяет добиться глубокого противоопухолевого ответа [49]. Подобным действием обладает молекула IMGN632, которая представляет собой антитело к CD123, связанное с новым алкилирующим ДНК цитотоксическим агентом IGN (псевдодимер индолинобензодиазепина) [50]. Е. Angelova и соавт. изучили эффективность IMGN632 в культуре опухолевых клеток В-ОЛЛ и показали, что при применении препарата в небольших концентрациях происходила элиминация более чем 90% опухолевых В-клеток, при этом нормальные лимфоциты оставались интактными [41]. В настоящее время проводятся исследования по оценке безопасности и эффективности препарата IMGN632 у больных с рефрактерными ОМЛ и рецидивами заболевания (Р/Р ОМЛ), а также с другими опухолями системы крови, протекающими

с экспрессией CD123 (В-ОЛЛ, ОБПДК, миелопролиферативные заболевания) [50].

В 2018 г. FDA был одобрен таграксофусп (Элзонрис, SL-401) — первый препарат, зарегистрированный для лечения детей и взрослых больных ОБПДК [44]. Таграксофусп представляет собой МКА, конъюгированное с усеченным (без связывающего рецептор домена) токсином дифтерии [51]. Механизм действия препарата заключается в доставке к опухолевой клетке, экспрессирующей CD123, токсина дифтерии, который после интернализации в клетку нарушает синтез белка и индуцирует гибель клетки [51]. На этапе доклинических исследований SL-401 продемонстрировал хороший цитотоксический эффект в отношении бластных ПДК, превосходящий по воздействию стандартные цитостатические препараты [51]. По результатам I фазы клинического исследования таграксофуспа, в которое были включены 11 больных ОБПДК, общий ответ составил 78%, а полный ответ достигнут у 55% больных [51]. В другом исследовании, включавшем 47 больных, которым проводили терапию SL-401 в качестве первой линии терапии, общий ответ составил 90%, из них у 45% больных выполнили алло-ТГСК, общая выживаемость через 18 и 24 месяца составила 59 и 52% соответственно [44]. В лечении ОМЛ с применением SL-401 подобные результаты не достигнуты. В I фазе клинического исследования, включавшего 45 больных с Р/Р ОМЛ, этот препарат в качестве монотерапии показал приемлемый профиль токсичности, но убедительных результатов не было: у одного больного достигнута полная ремиссия, у двух — частичная [52]. Показано, что применение гипометилирующих агентов увеличивает чувствительность опухолевых клеток к SL-401 [53]. Это объясняют тем, что в клетках, нечувствительных к агенту SL-401, подавлена функция фермента DPH1 (Diphthamide biosynthesis protein 1), необходимого для осуществления цитотоксического действия токсина дифтерии [53]. Применение гипометилирующих препаратов позволяет преодолеть эту резистентность и в сочетании с SL-401 демонстрирует хороший противоопухолевый эффект [53]. В связи с этим исследуют эффективность использования SL-401 совместно с азациитидином или венетоклаксом у больных Р/Р ОМЛ и МДС группы высокого риска, а также у больных, которым не показана стандартная индукционная терапия (NCT03113643) [54]. Возможно, SL-401 будет более эффективен в качестве консолидирующего лечения у больных с ремиссией ОМЛ, но с персистенцией минимальной остаточной болезни. Исследование по эффективности этого препарата у этих больных проводится в настоящее время, окончательные результаты еще не опубликованы (NCT02270463) [54].

Одним из важных направлений в создании противоопухолевых препаратов для лечения ОЛ являются

ся биспецифические МКА, которые характеризуются одновременным связыванием с двумя мишенями. Обычно один сегмент комплементарен антигену, экспрессирующемуся на поверхности опухолевой клетки, а другой связывается с эффекторной клеткой, наиболее часто это ε -субъединица Т-клеточного рецептора [6]. В результате формирования такого межклеточного синапса происходит активация Т-лимфоцита, индукция клеточного ответа, секреции различных цитокинов и цитотоксических белков, приводящих к лизису опухолевых клеток [6]. Одним из таких препаратов является флотетузимаб (MGD-006), который является биспецифическим антителом, разработанным по формату DART (dual-affinity retargeting) к CD3 и CD123 [55]. I фазу клинического исследования препарата MGD-006 проводят в настоящее время (NCT02152956). В исследование включили больных рефрактерными ОМЛ и МДС, протекающими с содержанием бластных клеток более 10% в костном мозге, и рефрактерными к терапии гипометилирующими препаратами [55]. Согласно опубликованным предварительным результатам лечения 14 больных, которым проведена терапия в максимально допустимой дозе ≥ 500 нг/кг/день, терапевтический эффект наблюдали у 57% больных, а у 28% достигнута полная ремиссия. Противоопухолевый эффект был получен даже у больных из группы высокого риска, длительность ответа при этом сохранялась в течение 1–5,8 мес [55]. Токсичность 3-й степени и выше наблюдали лишь у 15,8% больных, наиболее частыми побочными эффектами были реакции, связанные с инфузией, а также синдром высвобождения цитокинов [55]. Изучают эффективность других биспецифических антител: агента JNJ-63709178 (Janssen Pharmaceuticals) у больных рефрактерными ОМЛ и рецидивами заболевания (NCT02715011) и молекулы XmAb14045 (Xencor Inc., NCT02730312), особенностью которой является более длительная циркуляция препарата в кровотоке [54].

A. Ehninger и соавт. исследовали коэкспрессию белков CD33 и CD123 на бластных клетках ОМЛ и определили ее в 69,5% случаев [33]. На этапе разработок находятся рекомбинантные агенты с триспецифическим действием на оба антигена и на рецептор натуральных киллеров (CD16, Fc γ RIII), *in vitro* демонстрирующие хороший противоопухолевый эффект и развитие антитело-опосредованной клеточной токсичности [56].

В применении биспецифических антител наиболее заметный прогресс достигнут в лечении рефрактерных В-ОЛЛ и рецидивов заболевания (Р/Р В-ОЛЛ). Этот успех обусловлен появлением биспецифической молекулы — блинатумомаба — формата BiTE (bi-specific T-cell engager) [6]. Два одноцепочечных переменных фрагмента этого антитела специфичны к CD19, а ε -субъединица — к CD3, линейно-специфическому маркеру Т-лимфоцитов [6]. Принципом действия бли-

натумомаба является создание временных синапсов между цитотоксическими Т-клетками и клетками-мишенями с экспрессией антигена CD19, что приводит к активации Т-клеток, пролиферации, высвобождению гранул с перфорином и гранзимами и индукции лизиса CD19⁺ опухолевых клеток [6]. В российском многоцентровом исследовании по применению блинатумомаба у больных с рецидивами ОЛЛ или рефрактерными ОЛЛ и больных с наличием минимальной остаточной болезни (МОБ) показана эффективность блинатумомаба при применении его в обеих группах: полные ремиссии были достигнуты у 67% больных, в том числе у 84% — достигнута МОБ-негативность [57]. Применение блинатумомаба позволяет достичь ремиссии у большинства больных с рецидивами после алло-ТГСК [57]. Однако, несмотря на достигнутые результаты терапии блинатумомабом, в настоящее время возникает проблема CD19-негативных рецидивов, составляющих около 30% среди больных после CD19-направленной терапии [58]. Эти рецидивы сопровождаются потерей антигена под действием мощного селектирующего воздействия терапии, направленной на CD19, и возникают вследствие различных механизмов: альтернативного сплайсинга CD19 мРНК, дисфункции корцепторного комплекса CD81 или миелоидного переключения [59].

В исследовании M. Ruella и соавт. [58] показана высокая экспрессия α -субъединицы рецептора к ИЛ-3 на опухолевых клетках В-ОЛЛ, в том числе на клетках с фенотипом CD34⁺CD38⁻. При динамическом исследовании фенотипа опухолевых клеток выявили, что CD123 продолжает экспрессироваться при рецидиве после CD19-направленной CAR-T (chimeric antigen receptor T-lymphocyte) терапии, являясь стойким маркером опухолевых клеток [58]. Опираясь на это наблюдение, исследователи в экспериментальных моделях на мышах создали биспецифические CAR-T к антигенам CD19 и CD123. Такое синхронное воздействие на два антигена *in vivo* снижало клиренс лейкоэмических клеток и уменьшало риск развития CD19-негативных рецидивов [58].

Адоптивная клеточная терапия с использованием генетически модифицированных Т-лимфоцитов больного, несущих на себе химерный антигенный рецептор (CAR, chimeric antigen receptor) к специфическим опухолевым антигенам, является большим быстро развивающимся направлением в терапии онкогематологических заболеваний. В различных фазах находятся десятки исследований по применению терапии CAR-T клетками для больных миелоидными и лимфоидными вариантами ОЛ с химерными рецепторами к опухолевым антигенам CD19, CD33, CD123, CLL1 и др. [54]. При разработке CAR-T к α -цепи рецептора ИЛ-3 исследования *in vivo* показали хорошие результаты в редукции опухоли и меньшую степень цитотоксического

влияния на нормальные кроветворные клетки [60]. В настоящее время клиническое применение адоптивной терапии, направленной на CD123, изучается в 11 зарегистрированных исследованиях [54]. Одной из проблем терапии стала токсичность по отношению к эндотелиальным клеткам и моноцитам, которые тоже экспрессируют в небольшом количестве CD123. Модификация химерного рецептора определенным образом позволяет снизить чувствительность CAR T-клеток к низкой антигенной экспрессии, позволяя распознавать клетки, только высоко экспрессирующие CD123 [60].

Следовательно, ИЛ-3 выполняет важные функции в нормальных кроветворных клетках-предшественниках. Этот цитокин регулирует пролиферацию мультипотентных клеток-предшественников, гранулоцитарной и моноцитарной линий дифференцировки [20, 21]. В лейкемических клетках ИЛ-3 поддерживает пролиферативный потенциал и подавляет апоптоз [19, 35]. Высокая экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 опухолевыми клетками наблюдается у большинства больных ОМЛ и чаще коррелирует с неблагоприятными маркерами течения заболевания, такими как лейкоцитоз, величина массы опухоли, в некоторых работах показана взаимосвязь экспрессии CD123 с мутацией *FLT3*-ITD [30, 32]. В то же время показана ассоциация повышенной экспрессии CD123 с мутацией в гене *NPM1*, изолированное присутствие которой, напротив, позволяет отнести больных к прогностически благоприятной группе [30, 34]. При этом существуют неоднозначные результаты о корреляции экспрессии CD123 с результатами противоопухолевой терапии [32, 34]. ИЛ-3 формирует устойчивость к апоптозу, индуцированному лекарственным ингибированием тирозинкиназы *FLT3* при ОМЛ с мутацией *FLT3*-ITD [19]. Исследуют значение ИЛ-3 и его рецептора во взаимодействии лейкемических клеток с костномозговым микроокружением [35].

Литература

1. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов. Терапевтический архив. 2019; 91(7): 4–13.
2. Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. и др. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Терапевтический архив. 2018; 90(7): 14–22.
3. Гребенюк Л.А., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н. и др. Аномалии хромосом 5, 7, 11 и 17 в комплексном кариотипе при миелодиспластических синдромах и острых миелоидных лейкозах. Медицинская генетика. 2018; 17(6): 39–47.
4. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017; 129(4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
5. Пискунова И.С., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н. и др. Структура и значение цитогенетических перестроек у взрослых больных Ph-

У больных ОЛЛ экспрессия CD123 не ассоциировалась с частотой достижения ремиссии и долгосрочным прогнозом [30, 41, 43]. В то же время при В-линейном варианте наблюдали корреляцию доли CD123⁺ опухолевых клеток с такими неблагоприятными факторами, как гипердиплоидия и t (9;22) [30, 41].

Изучают биологическую роль α -цепи рецептора ИЛ-3 во фракции опухолевых клеток ОМЛ с фенотипом CD34⁺C38⁻ [22]. Популяция с фенотипом CD34⁺C38⁻CD123⁺ способна индуцировать и поддерживать опухолевый процесс в экспериментальных моделях на мышах, что может характеризовать ее как лейкоз-инициирующую популяцию [22]. Преобладание опухолевых клеток с таким фенотипом у больного ОМЛ достоверно ассоциируется с худшими результатами лечения и неудовлетворительными показателями выживаемости [40].

Большое значение сигналинга ИЛ-3 в опухолевой прогрессии в сочетании с высокой экспрессией α -цепи рецептора ИЛ-3 на лейкемических клетках миелоидной и В-линейной направленности предопределило создание препаратов направленного действия. Продолжаются исследования методов блокирования ИЛ-3-опосредованного сигнала, разрабатывают МКА к CD123, индуцирующие антитело-опосредованную клеточную токсичность или конъюгированные с различными цитотоксическими агентами, развивается адоптивная терапия [46, 48, 50, 55, 60]. Перспективным направлением является комбинация стандартной химиотерапии и новых биологических средств для углубления противоопухолевого ответа [49]. Таким образом, исследование сигналинга ИЛ-3 является важным направлением изучения лейкозогенеза. Высокая экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 на лейкемических клетках может быть фенотипическим проявлением их мутационного статуса. Исследование экспрессии CD123 на этапе первичной диагностики ОЛ позволит использовать препараты, направленные на этот антиген.

References

1. Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Russian multicenter clinical trials in acute leukemias. Terapevticheskiy arkhiv. 2019; 91(7): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000325. (In Russian).
2. Parovichnikova E.N., Luk'yanova I.A., Troitskaya V.V. et al. Results of program acute myeloid leukemia therapy use in National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russian Federation. Terapevticheskiy arkhiv. 2018; 90(7): 14–22. DOI: 10.26442/terarkh201890714-22. (In Russian).
3. Grebenyuk L.A., Obukhova T.N., Parovichnikova E.N. et al. Anomalies of chromosomes 5, 7, 11 and 17 with complex karyotype in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia patients. Meditsinskaya genetika. 2018; 17(6): 39–47. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.06.39-47. (In Russian).
4. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017; 129(4): 424–7. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
5. Piskunova I.S., Obukhova T.N., Parovichnikova E.N. et al. Structure and significance of cytogenetic abnormalities in adult patients with Ph-negative acute

- негативным острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив*. 2018; 90(7): 30–7.
6. Topp M.S., Gökbuget N., Stein A.S. et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 57–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
 7. Басхаева Г.А., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В. и др. Роль мутаций гена IKZF1 при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе у взрослых больных, получающих лечение по протоколам российского многоцентрового исследования. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(1): 16–30. DOI: 10.25837/HAT.2018.80..1..002.
 8. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5(3): 165–85.
 9. Дризе Н.И., Чертков И.Л. Цитокины и ростовые факторы в кроветворной системе. *Клиническая онкогематология*. Под ред. Волковой М.А. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2007; 81–8.
 10. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1(1): 9–16.
 11. Van der Lely N., De Witte T., Wessels J. et al. In vitro response of blasts to IL-3, GM-CSF, and G-CSF is different for individual AML patients: factors that stimulate leukemic clonogenic cells also enhance Ara-C cytotoxicity. *Ann Hematol*. 1994; 68(5): 225–232. DOI: 10.1007/bf01737421.
 12. Feuring-Buske M., Gerhard B., Cashman J. et al. Improved engraftment of human acute myeloid leukemia progenitor cells in beta 2-microglobulin-deficient NOD/SCID mice and in NOD/SCID mice transgenic for human growth factors. *Leukemia*. 2003; 17(4): 760–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2402882.
 13. Hunter A. E., Rogers S.Y., Roberts I.A. et al. Autonomous growth of blast cells is associated with reduced survival in acute myeloblastic leukemia. *Blood*. 1993; 82(3): 899–903. DOI: 10.1182/blood.V82.3.899.bloodjournal823899.
 14. Witz F., Sadoun A., Perrin M.C. et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte–macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM)*. *Blood*. 1998; 91: 2722–30. DOI: 10.1182/blood.V91.8.2722.2722_2722_2730.
 15. Rowe J.M., Neuberg D., Friedenberg W. et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004; 103: 479–85. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1686.
 16. Xavier L., Cunha M., Gonçalves C. et al. Hematological remission and long term hematological control of acute myeloblastic leukemia induced and maintained by granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) therapy. *Leuk lymphoma*. 2003; 44(12): 2137–42. DOI: 10.1080/1042819031000111053.
 17. Delwel R., Salem M., Pellens C. et al. Growth regulation of human acute myeloid leukemia: effects of five recombinant hematopoietic factors in a serum-free culture system. *Blood*. 1988; 72(6): 1944–49.
 18. Blalock W. L., Weinstein-Opppenheimer C., Chang F. et al. Signal transduction, cell cycle regulatory, and anti-apoptotic pathways regulated by IL-3 in hematopoietic cells: possible sites for intervention with anti-neoplastic drugs. *Leukemia*. 1999; 13(8): 1109–66. DOI: 10.1038/sj.leu.2401493.
 19. Sung P.J., Sugita M., Koblish H. et al. Hematopoietic cytokines mediate resistance to targeted therapy in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2019; 3(7): 1061–72. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018029850.
 20. Sato N., Caux C., Kitamura T. et al. Expression and factor-dependent modulation of the interleukin-3 receptor subunits on human hematopoietic cells. *Blood*. 1993; 82(3): 752–61. DOI: 10.1182/blood.V82.3.752.bloodjournal823752.
 - lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90(7): 30–7 DOI: 10.26442/terarkh201890730-37. (In Russian).
 6. Topp M.S., Gökbuget N., Stein A.S. et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 57–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
 7. Baskhaeva G.A., Parovichnikova E.N., Biderman B.V. et al. The role of IKZF1 deletions in adult Ph-negative and Ph-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia patients treated in Russian Acute Lymphoblastic Leukemia study. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018; 63(1): 16–30. DOI: 10.25837/HAT.2018.80..1..002. (In Russian).
 8. Kopnin B.P. Modern concepts of the mechanisms of tumor growth: similarities and differences between solid tumors and leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2012; 5(3): 165–85. (In Russian).
 9. Drize N.I., Chertkov I.L. Cytokines and growth factors in the hematopoietic system. *Klinicheskaya onkogematologiya*. Volkova M.A., ed: 2nd edition, updated. Moscow: Meditsina Publishers; 2007: 81–8. (In Russian).
 10. Simbirtsev A. S. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002; 1(1): 9–16. (In Russian).
 11. Van der Lely N., De Witte T., Wessels J. et al. In vitro response of blasts to IL-3, GM-CSF, and G-CSF is different for individual AML patients: factors that stimulate leukemic clonogenic cells also enhance Ara-C cytotoxicity. *Ann Hematol*. 1994; 68(5): 225–32. DOI: 10.1007/bf01737421.
 12. Feuring-Buske M., Gerhard B., Cashman J. et al. Improved engraftment of human acute myeloid leukemia progenitor cells in beta 2-microglobulin-deficient NOD/SCID mice and in NOD/SCID mice transgenic for human growth factors. *Leukemia*. 2003; 17(4): 760–63. DOI: 10.1038/sj.leu.2402882.
 13. Hunter A. E., Rogers S.Y., Roberts I.A. et al. Autonomous growth of blast cells is associated with reduced survival in acute myeloblastic leukemia. *Blood*. 1993; 82(3): 899–903. DOI: 10.1182/blood.V82.3.899.bloodjournal823899.
 14. Witz F., Sadoun A., Perrin M.C. et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte–macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM)*. *Blood*. 1998; 91: 2722–30. DOI: 10.1182/blood.V91.8.2722.2722_2722_2730.
 15. Rowe J.M., Neuberg D., Friedenberg W. et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004; 103: 479–85. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1686.
 16. Xavier L., Cunha M., Gonçalves C. et al. Hematological remission and long term hematological control of acute myeloblastic leukemia induced and maintained by granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) therapy. *Leuk lymphoma*. 2003; 44(12): 2137–42. DOI: 10.1080/1042819031000111053.
 17. Delwel R., Salem M., Pellens C. et al. Growth regulation of human acute myeloid leukemia: effects of five recombinant hematopoietic factors in a serum-free culture system. *Blood*. 1988; 72(6): 1944–49.
 18. Blalock W. L., Weinstein-Opppenheimer C., Chang F. et al. Signal transduction, cell cycle regulatory, and anti-apoptotic pathways regulated by IL-3 in hematopoietic cells: possible sites for intervention with anti-neoplastic drugs. *Leukemia*. 1999; 13(8): 1109–66. DOI: 10.1038/sj.leu.2401493.
 19. Sung P.J., Sugita M., Koblish H. et al. Hematopoietic cytokines mediate resistance to targeted therapy in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2019; 3(7): 1061–72. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018029850.
 20. Sato N., Caux C., Kitamura T. et al. Expression and factor-dependent modulation of the interleukin-3 receptor subunits on human hematopoietic cells. *Blood*. 1993; 82(3): 752–61. DOI: 10.1182/blood.V82.3.752.bloodjournal823752.

21. Militi S., Riccioni R., Parolini I. et al. Expression of interleukin 3 and granulocyte–macrophage colony-stimulating factor receptor common chain β_c , β_{IT} in normal haematopoiesis: lineage specificity and proliferation-independent induction. *Brit J Haematol.* 2000; 111(2): 441–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2000.02348.x.
22. Jordan C.T., Upchurch D., Szilvassy S.J. et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia.* 2000; 14(10): 1777–84. DOI: 10.1038/sj.leu.2401903.
23. Metcalf D. The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood.* 1986; 67(2): 257–267. DOI: 10.1182/blood.V67.2.257.257.
24. Wielenga J.J., Vellenga E., Groenewegen A. et al. Recombinant human interleukin-3 (rh IL-3) in combination with remission induction chemotherapy in patients with relapsed acute myelogenous leukemia (AML): a phase I/II study. *Leukemia.* 1996; 10: 43–47.
25. Nimer S.D., Pacquette L., Ireland P. et al. A phase II study of interleukin-3 in patients with aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp Hematol.* 1994; 22(9): 875–80.
26. Hurwitz N., Probst A., Zufferey G. et al. Fatal vascular leak syndrome with extensive hemorrhage, peripheral neuropathy and reactive erythrophagocytosis: an unusual complication of recombinant IL-3 therapy. *Leuk lymphoma.* 1996; 20(3–4): 337–40. DOI: 10.3109/10428199609051628.
27. Reddy E.P., Korapati A., Chaturvedi P., Rane S. IL-3 signaling and the role of Src kinases, JAKs and STATs: a covert liaison unveiled. *Oncogene.* 2000; 19(21): 2532–47. DOI: 10.1038/sj.onc.1203594.
28. Wang J.M., Lai M.Z., Yang-Yen H.F. Interleukin-3 stimulation of mcl-1 gene transcription involves activation of the PU. 1 transcription factor through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *Mol Cell Biol.* 2003; 23(6): 1896–909. DOI: 10.1128/MCB.23.6.1896-1909.2003.
29. Jin L., Lee E.M., Ramshaw H.S. et al. Monoclonal antibody-mediated targeting of CD123, IL-3 receptor α chain, eliminates human acute myeloid leukemic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2009; 5(1): 31–42. DOI: 10.1016/j.stem.2009.04.018.
30. Bras A.E., de Haas V., van Stigt A. et al. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* 2019; 96(2): 134–42. DOI: 10.1002/cyto.b.21745.
31. Hassanein N.M., Alcantara F., Perkinson K.R. et al. Distinct expression patterns of CD123 and CD34 on normal bone marrow B-cell precursors (“hematogones”) and B lymphoblastic leukemia blasts. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132(4): 573–80. DOI: 10.1309/AJCPO4DSOGTISOEI.
32. Testa U., Riccioni R., Militi S. et al. Elevated expression of IL-3R α in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis. *Blood.* 2002; 100(8): 2980–88. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0852.
33. Ehninger A., Kramer M., Röllig C. et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2014; 4(6): e218. DOI: 10.1038/bcj.2014.39.
34. Rollins-Raval M., Pillai R., Warita K. et al. CD123 immunohistochemical expression in acute myeloid leukemia is associated with underlying FLT3-ITD and NPM1 mutations. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013; 21(3): 212–217. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318261a342.
35. Wittwer N. L., Brumatti G., Marchant C. et al. High CD123 levels enhance proliferation in response to IL-3, but reduce chemotaxis by downregulating CXCR4 expression. *Blood Adv.* 2017; 1(15): 1067–79. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016002931.
36. Clarkson B., Ohkita T., Ota K., Fried J. Studies of cellular proliferation in human leukemia. I. Estimation of growth rates of leukemic and normal hematopoietic cells in two adults with acute leukemia given single injections of tritiated thymidine. *J Clin Invest.* 1967; 46(4): 506–29. DOI: 10.1172/JCI105553.
21. Militi S., Riccioni R., Parolini I. et al. Expression of interleukin 3 and granulocyte–macrophage colony-stimulating factor receptor common chain β_c , β_{IT} in normal haematopoiesis: lineage specificity and proliferation-independent induction. *Brit J Haematol.* 2000; 111(2): 441–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2000.02348.x.
22. Jordan C.T., Upchurch D., Szilvassy S.J. et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia.* 2000; 14(10): 1777–84. DOI: 10.1038/sj.leu.2401903.
23. Metcalf D. The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood.* 1986; 67(2): 257–67. DOI: 10.1182/blood.V67.2.257.257.
24. Wielenga J.J., Vellenga E., Groenewegen A. et al. Recombinant human interleukin-3 (rh IL-3) in combination with remission induction chemotherapy in patients with relapsed acute myelogenous leukemia (AML): a phase I/II study. *Leukemia.* 1996; 10: 43–7.
25. Nimer S.D., Pacquette L., Ireland P. et al. A phase II study of interleukin-3 in patients with aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp Hematol.* 1994; 22(9): 875–80.
26. Hurwitz N., Probst A., Zufferey G. et al. Fatal vascular leak syndrome with extensive hemorrhage, peripheral neuropathy and reactive erythrophagocytosis: an unusual complication of recombinant IL-3 therapy. *Leuk lymphoma.* 1996; 20(3–4): 337–40. DOI: 10.3109/10428199609051628.
27. Reddy E.P., Korapati A., Chaturvedi P., Rane S. IL-3 signaling and the role of Src kinases, JAKs and STATs: a covert liaison unveiled. *Oncogene.* 2000; 19(21): 2532–47. DOI: 10.1038/sj.onc.1203594.
28. Wang J.M., Lai M.Z., Yang-Yen H.F. Interleukin-3 stimulation of mcl-1 gene transcription involves activation of the PU. 1 transcription factor through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *Mol Cell Biol.* 2003; 23(6): 1896–909. DOI: 10.1128/MCB.23.6.1896-1909.2003.
29. Jin L., Lee E.M., Ramshaw H.S. et al. Monoclonal antibody-mediated targeting of CD123, IL-3 receptor α chain, eliminates human acute myeloid leukemic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2009; 5(1): 31–42. DOI: 10.1016/j.stem.2009.04.018.
30. Bras A.E., de Haas V., van Stigt A. et al. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* 2019; 96(2): 134–42. DOI: 10.1002/cyto.b.21745.
31. Hassanein N.M., Alcantara F., Perkinson K.R. et al. Distinct expression patterns of CD123 and CD34 on normal bone marrow B-cell precursors (“hematogones”) and B lymphoblastic leukemia blasts. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132(4): 573–80. DOI: 10.1309/AJCPO4DSOGTISOEI.
32. Testa U., Riccioni R., Militi S. et al. Elevated expression of IL-3R α in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis. *Blood.* 2002; 100(8): 2980–8. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0852.
33. Ehninger A., Kramer M., Röllig C. et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2014; 4(6): e218. DOI: 10.1038/bcj.2014.39.
34. Rollins-Raval M., Pillai R., Warita K. et al. CD123 immunohistochemical expression in acute myeloid leukemia is associated with underlying FLT3-ITD and NPM1 mutations. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013; 21(3): 212–7. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318261a342.
35. Wittwer N. L., Brumatti G., Marchant C. et al. High CD123 levels enhance proliferation in response to IL-3, but reduce chemotaxis by downregulating CXCR4 expression. *Blood Adv.* 2017; 1(15): 1067–79. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016002931.
36. Clarkson B., Ohkita T., Ota K., Fried J. Studies of cellular proliferation in human leukemia. I. Estimation of growth rates of leukemic and normal hematopoietic cells in two adults with acute leukemia given single injections of tritiated thymidine. *J Clin Invest.* 1967; 46(4): 506–29. DOI: 10.1172/JCI105553.

37. Thomas D., Majeti R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 2017; 129(12): 1577–85. DOI: 10.1182/blood-2016-10-696054.
38. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997; 3(7): 730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
39. Al-Mawali A., Gillis D., Lewis I. Immunoprofiling of leukemic stem cells CD34+/CD38–/CD123+ delineate FLT3/ITD-positive clones. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1): 61. DOI: 10.1186/s13045-016-0292-z.
40. Vergez F., Green A.S., Tamburini J. et al. High levels of CD34+ CD38low/–CD123+ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a Groupe Ouest-Est des Leucémies Aigües et Maladies du Sang (GOELAMS) study. *Haematologica*. 2011; 96(12): 1792–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.047894.
41. Angelova E., Audette C., Kovtun Y. et al. CD123 expression patterns and selective targeting with a CD123-targeted antibody-drug conjugate (IMGN632) in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019; 104(4): 749–55. DOI: 10.3324/haematol.2018.205252.
42. Chen Z., Sun Y., Xie W. et al. Is hyperdiploidy a favorable cytogenetics in adults with B-lymphoblastic leukemia? *Cancer medicine*. 2019; 8(9): 4093–4099. DOI: 10.1002/cam4.2255.
43. Du W., Li J., Liu W. et al. Interleukin-3 receptor α chain (CD123) is preferentially expressed in immature T-ALL and may not associate with outcomes of chemotherapy. *Tumor Biol*. 2016; 37(3): 3817–21. DOI: 10.1007/s13277-015-3272-y.
44. Pemmaraju N., Lane A.A., Sweet K.L. et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 2019; 380(17): 1628–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1815105.
45. Xiao W., Goldberg A.D., Famulare C. et al. Acute Myeloid Leukemia with Plasmacytoid Dendritic Cell Differentiation: Predominantly Secondary AML, Enriched for RUNX1 Mutations, Frequent Cross-Lineage Antigen Expression and Poor Prognosis. *Blood*. 2018; 132(Suppl. 1): 2789. DOI: 10.1182/blood-2018-99-119081.
46. He S.Z., Busfield S., Ritchie D.S. et al. A Phase 1 study of the safety, pharmacokinetics and anti-leukemic activity of the anti-CD123 monoclonal antibody CSL360 in relapsed, refractory or high-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(5): 1406–15. DOI: 10.3109/10428194.2014.956316.
47. Busfield S.J., Biondo M., Wong M. et al. Targeting of acute myeloid leukemia in vitro and in vivo with an anti-CD123 mAb engineered for optimal ADCC. *Leukemia*. 2014; 28(11): 2213–21. DOI: 10.1038/leu.2014.128.
48. Kubasch A.S., Schulze F., Götze K.S. et al. Anti-CD123 targeted therapy with Talacotuzumab in advanced MDS and AML after failing hypomethylating agents—final results of the Samba trial. *Blood*. 2018; 132(Suppl. 1): 4045. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113112.
49. Hills R.K., Castaigne S., Appelbaum F.R. et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): 986–96. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70281-5.
50. Daver N.G., Erba H.P., Papadantonakis N. et al. A phase I first-in-human study evaluating the safety and preliminary antileukemia activity of IMGN632, a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate, in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and other CD123-positive hematologic malignancies. *Blood*. 2018; 132 (Suppl 1): 27. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112955.
51. Frankel A.E., Woo J.H., Ahn C. et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood*. 2014; 124(3): 385–92. DOI: 10.1182/blood-2014-04-566737.
52. Frankel A., Liu J.S., Rizzieri D., Hogge D. Phase I clinical study of diphtheria toxin-interleukin 3 fusion protein in patients with acute myeloid leu-
37. Thomas D., Majeti R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 2017; 129(12): 1577–85. DOI: 10.1182/blood-2016-10-696054.
38. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997; 3(7): 730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
39. Al-Mawali A., Gillis D., Lewis I. Immunoprofiling of leukemic stem cells CD34+/CD38–/CD123+ delineate FLT3/ITD-positive clones. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1): 61. DOI: 10.1186/s13045-016-0292-z.
40. Vergez F., Green A.S., Tamburini J. et al. High levels of CD34+ CD38low/–CD123+ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a Groupe Ouest-Est des Leucémies Aigües et Maladies du Sang (GOELAMS) study. *Haematologica*. 2011; 96(12): 1792–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.047894.
41. Angelova E., Audette C., Kovtun Y. et al. CD123 expression patterns and selective targeting with a CD123-targeted antibody-drug conjugate (IMGN632) in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019; 104(4): 749–55. DOI: 10.3324/haematol.2018.205252.
42. Chen Z., Sun Y., Xie W. et al. Is hyperdiploidy a favorable cytogenetics in adults with B-lymphoblastic leukemia? *Cancer medicine*. 2019; 8(9): 4093–99. DOI: 10.1002/cam4.2255.
43. Du W., Li J., Liu W. et al. Interleukin-3 receptor α chain (CD123) is preferentially expressed in immature T-ALL and may not associate with outcomes of chemotherapy. *Tumor Biol*. 2016; 37(3): 3817–21. DOI: 10.1007/s13277-015-3272-y.
44. Pemmaraju N., Lane A.A., Sweet K.L. et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 2019; 380(17): 1628–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1815105.
45. Xiao W., Goldberg A.D., Famulare C. et al. Acute Myeloid Leukemia with Plasmacytoid Dendritic Cell Differentiation: Predominantly Secondary AML, Enriched for RUNX1 Mutations, Frequent Cross-Lineage Antigen Expression and Poor Prognosis. *Blood*. 2018; 132(Suppl. 1): 2789. DOI: 10.1182/blood-2018-99-119081.
46. He S.Z., Busfield S., Ritchie D.S. et al. A Phase 1 study of the safety, pharmacokinetics and anti-leukemic activity of the anti-CD123 monoclonal antibody CSL360 in relapsed, refractory or high-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(5): 1406–15. DOI: 10.3109/10428194.2014.956316.
47. Busfield S.J., Biondo M., Wong M. et al. Targeting of acute myeloid leukemia in vitro and in vivo with an anti-CD123 mAb engineered for optimal ADCC. *Leukemia*. 2014; 28(11): 2213–21. DOI: 10.1038/leu.2014.128.
48. Kubasch A.S., Schulze F., Götze K.S. et al. Anti-CD123 targeted therapy with Talacotuzumab in advanced MDS and AML after failing hypomethylating agents—final results of the Samba trial. *Blood*. 2018; 132(Suppl. 1): 4045. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113112.
49. Hills R.K., Castaigne S., Appelbaum F.R. et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): 986–96. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70281-5.
50. Daver N.G., Erba H.P., Papadantonakis N. et al. A phase I first-in-human study evaluating the safety and preliminary antileukemia activity of IMGN632, a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate, in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and other CD123-positive hematologic malignancies. *Blood*. 2018; 132 (Suppl 1): 27. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112955.
51. Frankel A.E., Woo J.H., Ahn C. et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood*. 2014; 124(3): 385–92. DOI: 10.1182/blood-2014-04-566737.
52. Frankel A., Liu J.S., Rizzieri D., Hogge D. Phase I clinical study of diphtheria toxin-interleukin 3 fusion protein in patients with acute myeloid leu-

- kemia and myelodysplasia. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(3): 543–53. DOI: 10.1080/10428190701799035.
53. Stephansky J., Togami K., Ghandi M. et al. Resistance to SL-401 in AML and BPDCN is associated with loss of the diphthamide synthesis pathway enzyme DPH1 and is reversible by azacitidine. *Blood*. 2017; 130(Suppl. 1): 797. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.797.797
54. <https://clinicaltrials.gov/>.
55. Uy G.L., Rettig M.P., Vey N. et al. Phase 1 cohort expansion of flotetuzumab, a CD123× CD3 bispecific DART® protein in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2018; 132(Suppl. 1): 764. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117085.
56. Kügler M., Stein C., Kellner C. et al. A recombinant trispecific single-chain Fv derivative directed against CD123 and CD33 mediates effective elimination of acute myeloid leukaemia cells by dual targeting. *Br J Haematol*. 2010; 150(5): 574–86. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08300.x.
57. Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А. и др. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019; 12(2): 45–53.
58. Ruella M., Barrett D.M., Kenderian S.S. et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest*. 2016; 126(10): 3814–26. DOI: 10.1172/JCI87366.
59. Глуханюк Е.В., Степанов А.В., Попов А.М., Масчан М.А. Механизмы резистентности В-линейного острого лимфобластного лейкоза при применении CD19-направленной иммунотерапии. *Онкогематология*. 2018; 13(4): 27–36.
60. Arcangeli S., Rotiroli M.C., Bardelli M. et al. Balance of anti-CD123 chimeric antigen receptor binding affinity and density for the targeting of acute myeloid leukemia. *Mol Therapy*. 2017; 25(8): 1933–1945. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.04.017.

Информация об авторах

Бальжанова Янжима Базаровна*, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ybalzh11@gmail.com, тел.: 8 (915) 387-13-40
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8973-9407>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 07.03.2020

Принята к печати: 27.07.2020

kemia and myelodysplasia. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(3): 543–53. DOI: 10.1080/10428190701799035.

53. Stephansky J., Togami K., Ghandi M. et al. Resistance to SL-401 in AML and BPDCN is associated with loss of the diphthamide synthesis pathway enzyme DPH1 and is reversible by azacitidine. *Blood*. 2017; 130(Suppl. 1): 797. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.797.797.

54. <https://clinicaltrials.gov/>.

55. Uy G.L., Rettig M.P., Vey N. et al. Phase 1 cohort expansion of flotetuzumab, a CD123× CD3 bispecific DART® protein in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2018; 132(Suppl. 1): 764. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117085.

56. Kügler M., Stein C., Kellner C. et al. A recombinant trispecific single-chain Fv derivative directed against CD123 and CD33 mediates effective elimination of acute myeloid leukaemia cells by dual targeting. *Br J Haematol*. 2010; 150(5): 574–86. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08300.x.

57. Bondarenko S.N., Parovichnikova E.N., Maschan A.A. et al. Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Multicenter Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2019; 12(2): 45–53. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153. (In Russian).

58. Ruella M., Barrett D.M., Kenderian S.S. et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest*. 2016; 126(10): 3814–26. DOI: 10.1172/JCI87366.

59. Glukhanyuk E.V., Stepanov A.V., Popov A.M., Maschan M.A. CD-19-directed immunotherapy resistance mechanisms of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya*. 2018; 13(4): 27–36. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-27-36. (In Russian).

60. Arcangeli S., Rotiroli M.C., Bardelli M. et al. Balance of anti-CD123 chimeric antigen receptor binding affinity and density for the targeting of acute myeloid leukemia. *Mol Therapy*. 2017; 25(8): 1933–45. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.04.017.

Information about the authors

Yanzhima B. Balzhanova*, hematologist in the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Hematological Diseases With Round-the-clock and Day Hospitals, National Research Center for Hematology,
e-mail: ybalzh11@gmail.com, tel.: 8 (915) 387-13-40
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8973-9407>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Hematology Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation, RAS Academician, Head of the National Research Center for Hematology,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Corresponding author

Received 07 Mar 2020

Accepted 27 Jul 2020