

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-245-251>


ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ: ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Волков Д.В.^{*}, Габибов А.Г.

ФГБУН «Государственный научный центр Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Традиционные методы предтрансплантационного кондиционирования провоцируют острые повреждения органов. Более безопасны иммунотерапевтические препараты, нацеленные на различные маркеры клеток крови. Такой потенциал имеется у препаратов на основе цитотоксических иммунных клеток. Их использование позволит совместить два этапа терапии — удаление остаточного опухолевого клона и элиминацию гемопоэза, увеличив тем самым вероятность приживания трансплантата без развития реакции «трансплантат против хозяина».

Цель: систематизировать информацию о применении клеточной терапии у больных гемобластозами и оценить роль такой терапии при подготовке больных к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Основные сведения. Проведен анализ роли и существующих режимов кондиционирования. Обсуждены подходы к использованию иммунотерапевтических агентов на основе цитотоксических иммунных клеток для лечения больных гемобластозами, обозначена роль такой терапии при подготовке больных к ТГСК.

Ключевые слова: гемобластоз, Т-клетки, CAR T клетки, ViTE, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кондиционирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 23-44-00043).

Для цитирования: Волков Д.В., Габибов А.Г. Препараты на основе цитотоксических иммунных клеток при гемобластозах: индукция ремиссии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. 2025; 70(2):245–251. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-245-251>

CYTOTOXIC IMMUNE CELL-DERIVED AGENTS IN HEMATOLOGIC NEOPLASMS: PRE-TRANSPLANT REMISSION INDUCTION

Volkov D.V.^{*}, Gabibov A.G.

Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Traditional methods of pre-transplant conditioning provoke acute organ damage. Immunotherapeutic drugs that target various markers of blood cells are safer. This potential is possessed by drugs based on cytotoxic immune cells. Their use may concurrently address two treatment objectives — residual tumor clearance (induction of remission) and myeloablation — consequently improving graft acceptance while preventing graft-versus-host disease development.

Aim: to systematize information on the use of cell therapy in patients with hematologic malignancies and to evaluate the role of such therapy in preparing patients for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Main findings. Current conditioning regimens and their rationale were reviewed. Approaches to the use of immunotherapeutic agents based on cytotoxic immune cells for the treatment of patients with hematologic neoplasms are discussed, and the role of such therapy in preparing patients for HSCT is outlined.

Keywords: hematologic neoplasms, T cells, CAR T cells, BiTE, hematopoietic stem cell transplantation, conditioning

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-44-00043).

For citation: Volkov D.V., Gabibov A.G. Cytotoxic immune cell-derived agents in hematologic neoplasms: Pre-transplant remission induction. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(2):245–251. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-245-251>

Введение

Традиционные методы предтрансплантационного кондиционирования больных (химиотерапия и облучение в дозах, которые высокотоксичны для клеток крови и костного мозга) провоцируют острые повреждения других органов. Более безопасные иммунотерапевтические препараты, нацеленные на различные маркеры клеток крови, давно исследуют в качестве кондиционирующих агентов. Показана возможность элиминации гемопоэтических клеток этими препаратами. Такой потенциал имеется у препаратов на основе цитотоксических иммунных клеток. Их использование позволит частично совместить два этапа терапии — удаление остаточного опухолевого клона (индукцию ремиссии) и элиминацию гемопоэза, тем самым увеличив вероятность приживания трансплантата без развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Цель настоящего обзора — систематизировать информацию о применении клеточной терапии у боль-

ных гемобластозами и оценить роль такой терапии при подготовке больных к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Роль кондиционирования при подготовке к ТГСК

ТГСК применяют в качестве заключительного этапа лечения больных с нарушениями кроветворения, аутоиммунными заболеваниями или злокачественными новообразованиями [1]. После ТГСК донорские стволовые клетки восстанавливают кроветворную и иммунную системы реципиента. Благоприятный исход ТГСК зависит от многих факторов, включая совместимость по человеческим лейкоцитарным антигенам, своевременное предотвращение РТПХ и эффективную редукцию кроветворной и иммунной систем реципиента (кондиционирование) перед ТГСК [2]. В процессе кондиционирования организм больного подвергается воздействию высокотоксичных аген-

тов, которые повышают эффективность приживления трансплантата, но в то же время провоцируют сопутствующие нарушения в других органах и тканях, формируя локальные очаги воспаления и повышая риск генотоксичности [1].

Кондиционирование является необходимым этапом подготовки для эффективной ТГСК. Во-первых, кондиционирование создает свободное пространство в нишах гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Такие ниши имеют сложную пространственную организацию со множеством различных типов клеток [3, 4]. Эти клетки продуцируют молекулярные сигналы, необходимые для восстановления ГСК и поддержания функционирования костного мозга (КМ). Кондиционирование позволяет донорским ГСК занять освободившиеся ниши, чтобы начать восстановление кроветворной системы [5]. Во-вторых, кондиционирование освобождает пространство в микроокружении КМ. Предшественники гранулоцитов и макрофагов заполняют его, формируя кластеры, которые вовлечены в миелопоэз [6, 7]. В-третьих, в случае злокачественных новообразований и аутоиммунных нарушений кондиционирование позволяет максимально удалить остаточный патологический росток КМ [8]. Дополнительное использование антилимфоцитарного глобулина, циклоспорина, такролимуса или сиролимуса индуцирует иммуносупрессию для уменьшения риска отторжения трансплантата и возникновения РТПХ [9, 10].

Режимы кондиционирования

Официальной классификации режимов кондиционирования не предложено. Применяют разные сочетания кондиционирующих агентов, которые обуславливают градацию интенсивности кондиционирования — миелоаблативное и сниженной интенсивности или немиелоаблативное [11] (рис. 1).

До сих пор используют традиционные методы кондиционирования — химиотерапию и облучение, которые обладают тяжелыми побочными эффектами, включая повышенную вероятность развития опухолей. Группой высокого риска в этом случае являются реципиенты с наследственными заболеваниями, связанными с нарушениями репарации ДНК (анемия Фанкони, синдром Ниймеген, синдром Блума, атаксия-телеангиоэктазия), дети, в анамнезе которых есть сопутствующие заболевания и другие факторы риска, и пожилые больные [13–16]. Существуют протоколы кондиционирования с использованием средних и низких доз химиотерапевтических препаратов и облучения, но низкие дозы не гарантируют полноценного удаления патологического ростка КМ, а также достаточной элиминации собственных иммунных клеток реципиента, что негативно отражается на эффективности терапии и приживлении трансплантата [17].

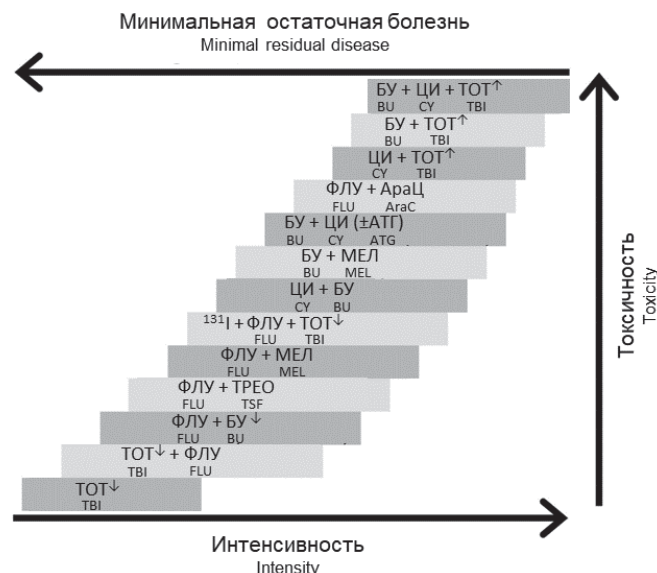


Рисунок 1. Режимы кондиционирования (адаптировано из [12]); TOT — тотальное облучение тела, ↓ — низкая доза; ↑ — высокая доза, ФЛУ — флударабин, БУ — бусульфид, ТРЕО — тресульфид, МЕЛ — мелфалан, 131I — конъюгированное с изотопом йод-131 антитело к рецептору CD45 (CD — cluster of differentiation), ЦИ — циклофосфамид, АТГ — антилимфоцитарный глобулин, АраС — цитарабин

Figure 1. Conditioning regimens (adapted from [12]); TBI — total body irradiation, ↓ — low dose, ↑ — high dose, FLU — fludarabine, BU — busulfan, TRS — treosulfan, MEL — melphalan, 131I — Iode-131 isotope conjugated CD45 antibody (CD — cluster of differentiation), CY — cyclophosphamide, ATG — Anti-thymocyte globulin, AraC — Cytarabine

Кроме того, даже высокоинтенсивные режимы кондиционирования часто не обеспечивают требуемую редукцию кроветворной и иммунной систем реципиента, что способствует проявлению основных факторов посттрансплантационной смертности — отторжению трансплантата и развитию РТПХ. Для более эффективной и безопасной ТГСК необходимо дополнительно использовать более направленные и эффективные препараты.

В настоящее время для элиминации злокачественных клеток крови применяют иммунотерапевтические агенты, такие как моноклональные антитела, специфичные к маркерам клеток лимфоидного и миелоидного происхождения (CD52 (здесь и далее по тексту CD — cluster of differentiation) [18, 19]; CD20 [20, 21]; интегрин $\alpha\beta 7$ [22], клиническое исследование #NCT03657160; CD117 [23–25]; CD47 [23, 25]; CD4; CD8; CD40L; CD122 [26] и др.), а также химио- (CD45 [27]; CD117 [28]; CD33 [29]; CD300f [30] и др.) и радио-конъюгаты антител (CD45 — клиническое исследование #NCT02665065; CD20 [31], CD25 — клиническое исследование #NCT04871607; CD66 — клиническое исследование #NCT04082286 и др.). Схожим потенциалом обладают иммунотерапевтические агенты на основе цитотоксических иммунных клеток. Кроме того, с их помощью возможна эффективная элиминация опухолевых клеток, часто обладающих лекарственной устойчивостью, что обеспечивает устойчивую ремиссию при гемобластозах.

Терапевтические агенты на основе Т-клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором (Chimeric antigen receptor, CAR)

Введение CAR Т-клеток для лечения агрессивных злокачественных заболеваний и удаления остаточного опухолевого клона при миелоидных новообразованиях обеспечивает в то же время миелотоксический эффект и предполагает в дальнейшем ТГСК. Это свойство позволяет рассматривать терапию CAR Т-клетками как дополнение к кондиционированию, которое повышает эффективность ТГСК.

CD117

В исследованиях CAR Т-клеток, направленных на CD117, показан потенциал иммунотерапевтических клеточных агентов для повышения эффективности ТГСК. В экспериментах *in vitro* показали эффективный лизис мышиных CD117-позитивных ГСК и клеток-предшественников. Оценивая эффективность анти-CD117 CAR Т-клеточной терапии на животных, обнаружили, что в КМ к 8 дню терапии значительно уменьшалось количество ГСК и клеток-предшественников. В экспериментах [32] с трансплантацией аллогенных клеток КМ мышам показали, что введение циклофосфида, применяемого для кондиционирования у людей, само по себе не способствовало приживлению трансплантата, однако при введении циклофосфида и анти-CD117 CAR Т-клеток донорский химеризм составил 26,9%, и к 12 неделям наблюдали 20–30% донорских В-клеток, Т-клеток, гранулоцитов в периферической крови животных. В случае мышинной модели хронического гранулематозного заболевания режим кондиционирования циклофосфидом, дополненный введением анти-CD117 CAR Т-клеток, с последующей трансплантацией клеток КМ позволил провести фенотипическую коррекцию заболевания.

Другая исследовательская группа, использовавшая анти-CD117 CAR Т-клетки, также установила специфический лизис CD117-позитивных бластных клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) *in vitro* и *in vivo* [33]. Всего 98% CD117-позитивных клеток были элиминированы CAR Т-клетками, что привело к заметному снижению общего количества клеток КМ. Хотя исследование не включало модель трансплантации клеток КМ у животных, элиминация не только бластных клеток ОМЛ, но и ГСК и клеток-предшественников анти-CD117 CAR Т-клетками подчеркивает их потенциал к такому использованию.

CD123

Другой мишенью для CAR Т-клеточной терапии, потенциально способствующей повышению эффективности ТГСК, может быть CD123. α -цепь рецептора интерлейкина (ИЛ)-3 представлена в бластных

клетках ОМЛ и нормальных гемопоэтических клетках [34]. S. Gill и соавт. [34] получили CAR Т-клетки, направленные на CD123, и показали, что при введении этих клеток мышам с трансплантированными бластными клетками ОМЛ человека и здоровыми гемопоэтическими клетками происходит полноценная элиминация ксенотрансплантата. Кроме того, лечение анти-CD123 CAR Т-клетками также приводило к нарушению нормального кроветворения у мышей, которым трансплантировали здоровые человеческие CD34-позитивные клетки.

Другая группа, изучавшая применение анти-CD123 CAR Т-клеток, пришла к сходным результатам [35]. В исследованиях *in vitro* показали, что коинкубация с анти-CD123 CAR Т-клетками значительно снижает клоногенность CD34-позитивных клеток-предшественников. В экспериментах *in vivo* мышей облучали и трансплантировали им человеческие CD34-позитивные клетки-предшественники. Введение анти-CD123 CAR Т-клеток либо через 1 день, либо через 6 недель значительно ухудшало мультилинейное восстановление гемопоэза. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о потенциале применения анти-CD123 CAR Т-клеток в качестве дополнения к существующим режимам кондиционирования и одновременного уменьшения опухолевой нагрузки.

CD45

Еще одной перспективной мишенью для CAR Т-опосредованного кондиционирования является антиген CD45 — белковая тирозиновая фосфатаза, которая представлена на поверхности практически всех клеток крови за исключением зрелых тромбоцитов и эритроцитов, и отсутствует на клетках других тканей организма [36] (рис. 2).

Опухолевые клетки подавляющего большинства лейкозов и лимфом также несут CD45 на своей поверхности [38, 39]. Благодаря этому больше типов гемопоэтических и иммунных клеток будет подвергаться элиминации, что, возможно, обеспечит более полную редукцию гемопоэтических клеток больного и снижение риска сохранения остаточного заболевания или возникновения рецидива после трансплантации.

N. Wellhausen и соавт. [40] показали принципиальную возможность точечного редактирования (BE — base editing) гена PTPRC, кодирующего CD45 в Т-клетках, для создания устойчивых к кросс-цитотоксичности (фратрициду) анти-CD45 CAR Т-клеток. Авторы показали на моделях на мышах, что полученные ими анти-CD45 CAR Т-клетки лизируют широкий спектр CD45-позитивных опухолевых клеток, эффективно элиминируют гемопоэз и не мешают трансплантации отредактированных аналогичным образом CD34-позитивных клеток для восстановления кровеносной системы.

Две другие исследовательские группы [37, 41] использовали систему CRISPR/Cas9 для нокаута (KO — knock-out) гена *PTPRC* в Т клетках. Тем самым авторы получили устойчивые к фратрициду анти-CD45 CAR Т КО клетки и продемонстрировали эффективную элиминацию CD45-позитивных клеток крови человека, включая злокачественные, как *in vitro* [37, 41], так и на релевантных животных моделях [37].

Терапевтические агенты на основе биспецифических активаторов Т-клеток

Подход к элиминации опухолей с использованием биспецифических активаторов Т-клеток (BiTE) позволяет распознавать нативные антигены, но в то же время включает в себя физиологичный Т-клеточный ответ. Это возможно благодаря наличию двух распознающих доменов, один из которых специфичен к CD3ε на Т-клетках [42]. Если второй домен BiTE распознает различные маркеры ГСК, то этот метод можно использовать с целью достижения ремиссии при гемобластозах.

CD34

Авторы исследования [43] показали, что BiTE анти-CD34-анти-CD3ε эффективны в терапии ОМЛ на доклинических моделях. Т-клетки в присутствии BiTE анти-CD34-анти-CD3ε элиминировали CD34-позитивные опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, авторы также показали, что в присутствии BiTE Т клетки лизировали ГСК, выделенные из периферической крови после мобилизации. Хотя в исследовании не изучали элиминацию ГСК и CD34-позитивных клеток КМ *in vivo*, потенциал у данного подхода к такому использованию имеется.

CD117

J. D. Kiefer и соавт. [44] показали, что BiTE анти-CD117-анти-CD3ε способствует эффективному лизису CD117-позитивных опухолевых клеточных линий и первичных бластов ОМЛ *in vitro*. CD117-позитивные клетки-предшественники также были подвержены элиминации при коинкубации с аутологичными Т-клетками в присутствии BiTE анти-CD117-анти-CD3ε, что демонстрирует перспективы применения этого BiTE для повышения эффективности ТГСК.

FLT3

Сигнал от рецептора FLT3 способствует дифференцировке ГСК и клеток-предшественников. Однако этот рецептор экспонирован также на поверхности бластных клеток у большинства больных ОМЛ, где он обеспечивает выживаемость злокачественных клеток и их пролиферацию. Таким образом, FLT3 представляет собой мишень как для лечения ОМЛ, так и для специфичной элиминации ГСК.

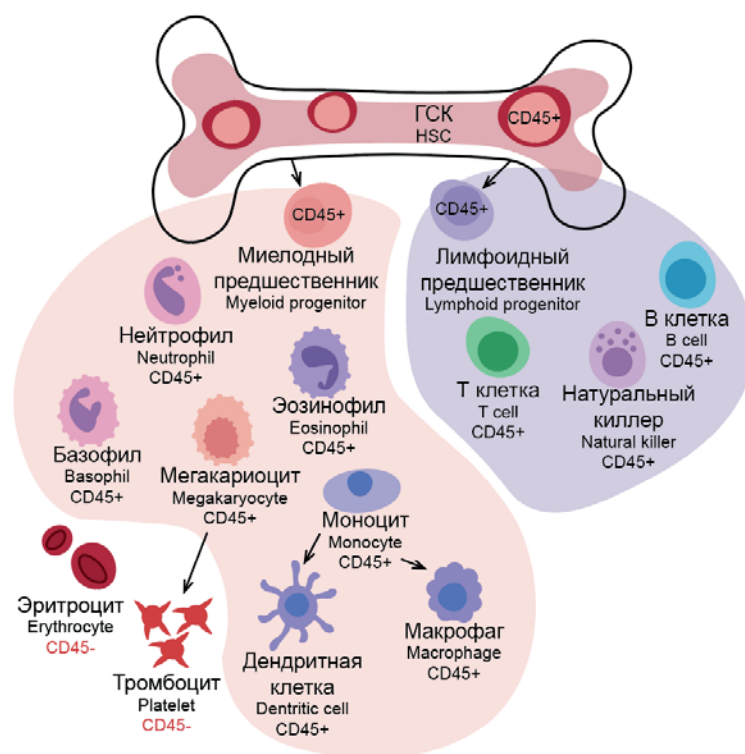


Рисунок 2. Представленность CD45 на клетках крови человека (адаптировано из [37]); ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка

Figure 2. CD45 on human blood cells (adapted from [37]); HSC — hematopoietic stem cell

C. Sirochinsky и соавт. [45] оценили эффективность BiTE анти-FLT3-анти-CD3ε на гуманизированных с помощью PBMC иммунодефицитных мышах с трансплантированными клетками ОМЛ. В результате такой терапии у животных наблюдали эффективное уничтожение ксенотрансплантата как опухоли, так и здоровых человеческих гемопоэтических клеток в КМ. Данное исследование показало, что BiTE анти-FLT3-анти-CD3ε можно использовать как для лечения ОМЛ, так и для повышения эффективности ТГСК.

Таким образом, применение CAR Т-клеточных препаратов позволило совершить качественный скачок в лечении В-клеточных гемобластозов. Применение клеточных технологий для лечения миелоидных новообразований также демонстрирует высокий терапевтический потенциал таких препаратов, особенно в случаях устойчивости к химиотерапевтическим препаратам и облучению, а также в борьбе с рецидивами заболеваний. Аналогом таких препаратов являются BiTE, которые активно применяют в терапии злокачественных новообразований. Направляя иммунные клетки на миелоидные и лимфоидные маркеры, такие препараты способны эффективно дополнить существующие режимы кондиционирования и ТГСК для обеспечения надежного приживления трансплантата и снижения риска развития РТПХ и рецидива новообразований. Несмотря на достигнутые успехи, существует ряд проблем и вызовов, которые необходимо преодолеть. К ним относятся потенциальные побочные эффекты, харак-

терные для применения CAR Т-клеток — синдром выброса цитокинов и нейротоксичность, а также риски развития вторичных опухолей. Также необходимо учитывать индивидуальные особенности больных, включая возраст, сопутствующие заболевания и генетические предрасположенности. Остается актуальным выбор оптимального антигена для клеточного кондиционирования. Разработки в области применения одновременно

го коктейля из CAR Т-клеток или BiTE способствуют более тщательному учету разнообразных потенциальных мишеней. Дальнейшие исследования в этой области, особенно комплексного подхода с применением как CAR Т терапии, так и ТГСК, могут существенно изменить подходы к лечению, повысить эффективность трансплантации и улучшить качество жизни больных гемобластозами.

Литература / References

1. Tuthill M., Hatzimichael E. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning*. 2010;3:105. DOI: 10.2147/sccaa.s6815.
2. Rafiee M., Abbasi M., Rafieemehr H., et al. A concise review on factors influencing the hematopoietic stem cell transplantation main outcomes. *Health Sci Rep*. 2021;2:e282. DOI: 10.1002/hsr2.282.
3. Pinho S., Frenette P.S. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;5:303–20. DOI: 10.1038/s41580-019-0103-9.
4. Wei Q., Frenette P.S. Niches for hematopoietic stem cells and their progeny. *Immunity*. 2018;4:632–48. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.024.
5. Ugarte F., Forsberg E.C. Haematopoietic stem cell niches: new insights inspire new questions. *EMBO J*. 2013;19:2535–47. DOI: 10.1038/emboj.2013.201.
6. Héralut A., Binnewies M., Leong S., et al. Myeloid progenitor cluster formation drives emergency and leukaemic myelopoiesis. *Nature*. 2017;7648:53–8. DOI: 10.1038/nature21693.
7. Niederhorn M., Starczynowski D.T. GMP-ing to spatial conclusions about emergency and leukemic myelopoiesis. *Cell Stem Cell*. 2017;5:579–81. DOI: 10.1016/j.stem.2017.04.005.
8. Vriesendorp H.M. Aims of conditioning. *Exp Hematol*. 2003;10:844–54. DOI: 10.1016/s0301-472x(03)00229-7.
9. Bouchlaka M.N., Redelman D., Murphy W.J. Immunotherapy following hematopoietic stem cell transplantation: potential for synergistic effects. *Immunotherapy*. 2010;3:399–418. DOI: 10.2217/imt.10.20.
10. Chang Y.-J., Zhao X.-Y., Huang X.-J. Strategies for enhancing and preserving anti-leukemia effects without aggravating graft-versus-host disease. *Front Immunol*. 2018;3041. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03041.
11. Gyurkocza B., Sandmaier B.M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;3:344–53. DOI: 10.1182/blood-2014-02-514778.
12. Deeg H.J., Sandmaier B.M. Who is fit for allogeneic transplantation? *Blood*. 2010;23:4762–70. DOI: 10.1182/blood-2010-07-259358.
13. Ebens C.L., MacMillan M.L., Wagner J.E. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2017;1:81–97. DOI: 10.1080/17474086.2016.1268048.
14. Giardino S., de Latour R.P., Aljurf M., et al. Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis on behalf of EBMT group. *Am J Hematol*. 2020;7:809–16. DOI: 10.1002/ajh.25810.
15. Rialland F., Grain A., Labopin M., et al. Reduced-toxicity myeloablative conditioning regimen using fludarabine and full doses of intravenous busulfan in pediatric patients not eligible for standard myeloablative conditioning regimens: Results of a multicenter prospective phase 2 trial. *Bone Marrow Transplant*. 2022;11:1698–703. DOI: 10.1038/s41409-022-01769-5.
16. Brammer J.E., Stentz A., Gajewski J., et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for the treatment of patients with hematologic malignancies using busulfan, fludarabine, and total body irradiation conditioning

is effective in an elderly and infirm population. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;1:89–96. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.024.

17. Atilla E., Ataca Atilla P., Demirel T. A review of myeloablative vs reduced intensity/non-myeloablative regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Balkan Med J*. 2017;1:1–9. DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0055.
18. Slatter M.A., Rao K., Abd Hamid I.J., et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;3:529–36. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.009.
19. Law J., Cowan M.J., Dvorak C.C., et al. Busulfan, fludarabine, and alemtuzumab as a reduced toxicity regimen for children with malignant and nonmalignant diseases improves engraftment and graft-versus-host disease without delaying immune reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;11:1656–63. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.05.006.
20. Jagadeesh D., Majhail N.S., He Y., et al. Outcomes of rituximab-BEAM versus BEAM conditioning regimen in patients with diffuse large B cell lymphoma undergoing autologous transplantation. *Cancer*. 2020;10:2279–87. DOI: 10.1002/cncr.32752.
21. Epperla N., Ahn K.W., Ahmed S., et al. Rituximab-containing reduced-intensity conditioning improves progression-free survival following allogeneic transplantation in B cell non-Hodgkin lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2017;1:???. DOI: 10.1186/s13045-017-0487-y.
22. Chen Y.-B., Shah N.N., Renteria A.S., et al. Vedolizumab for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2019;23:4136–46. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000893.
23. Marjon K.D., Chen J.Y., Duan J., et al. An all antibody approach for conditioning bone marrow for Hematopoietic stem cell transplantation with anti-ckIT and anti-CD47 in non-human primates. *Blood*. 2019;Supplement_1:4428. DOI: 10.1182/blood-2019-131490.
24. Kwon H.-S., Logan A.C., Chhabra A., et al. Anti-human CD117 antibody-mediated bone marrow niche clearance in nonhuman primates and humanized NSG mice. *Blood*. 2019;19:2104–8. DOI: 10.1182/blood-2018-06-853879.
25. Chhabra A., Ring A.M., Weiskopf K., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in immunocompetent hosts without radiation or chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2016;351:351ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.aae0501.
26. George B.M., Kao K.S., Kwon H.-S., et al. Antibody conditioning enables MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplants and organ graft tolerance. *Cell Stem Cell*. 2019;2:185–92.e3. DOI: 10.1016/j.stem.2019.05.018.
27. Palchaudhuri R., Saez B., Hoggatt J., et al. Non-genotoxic conditioning for hematopoietic stem cell transplantation using a hematopoietic-cell-specific internalizing immunotoxin. *Nat Biotechnol*. 2016;7:738–45. DOI: 10.1038/nbt.3584.
28. Li Z., Czechowicz A., Scheck A., et al. Hematopoietic chimerism and donor-specific skin allograft tolerance after non-genotoxic CD117 antibody-drug-conjugate conditioning in MHC-mismatched allotransplantation. *Nat Commun*. 2019;1:616. DOI: 10.1038/s41467-018-08202-w.
29. Wadleigh M., Richardson P.G., Zahrie D., et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in

patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;5:1578–82. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0255.

30. Abadir E., Silveira P.A., Gasiorowski R.E., et al. Targeting CD300f to enhance hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;7:1206–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001289.

31. Krishnan A., Palmer J.M., Tsai N.-C., et al. Matched-cohort analysis of autologous hematopoietic cell transplantation with radioimmunotherapy versus total body irradiation-based conditioning for poor-risk diffuse large cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;3:441–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.016.

32. Arai Y., Choi U., Corsino C.I., et al. Myeloid conditioning with c-kit-targeted CAR-T cells enables donor stem cell engraftment. *Mol Ther*. 2018;5:1181–97. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.03.003.

33. Myburgh R., Kiefer J.D., Russkamp N.F., et al. Anti-human CD117 CAR T-cells efficiently eliminate healthy and malignant CD117-expressing hematopoietic cells. *Leukemia*. 2020;10:2688–703. DOI: 10.1038/s41375-020-0818-9.

34. Gill S., Tasian S.K., Ruella M., et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood*. 2014;15:2343–54. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529537.

35. Baroni M.L., Sanchez Martinez D., Gutierrez Agüera F., et al. 41BB-based and CD28-based CD123-redirected T-cells ablate human normal hematopoiesis in vivo. *J Immunother Cancer*. 2020;1:e000845. DOI: 10.1136/jitc-2020-000845.

36. Dahlke M.H., Larsen S.R., Rasko J.E.J., et al. The biology of CD45 and its use as a therapeutic target. *Leuk Lymphoma*. 2004;2:229–36. DOI: 10.1080/1042819031000151932.

37. Stepanova V.M., Volkov D.V., Osipova D.S., et al. Targeting CD45 by gene-edited CAR T cells for leukemia eradication and hematopoietic stem cell transplantation preconditioning. *Molecular Therapy: Oncology*. 2024;3:200843. DOI: 10.1016/j.omton.2024.200843.

38. Hermiston M.L., Xu Z., Weiss A. CD45: a critical regulator of signaling thresholds in immune cells. *Annu Rev Immunol*. 2003;1:107–37. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.140946.

39. Volkov D.V., Stepanova V.M., Rubtsov Y.P., et al. Protein tyrosine phosphatase CD45 as an immunity regulator and a potential effector of CAR-T therapy. *Acta Naturae*. 2023;3:17–26. DOI: 10.32607/actanaturae.25438.

40. Wellhausen N., O'Connell R.P., Lesch S., et al. Epitope base editing CD45 in hematopoietic cells enables universal blood cancer immune therapy. *Sci Transl Med*. 2023;714:eadi1145. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi1145.

41. Harfmann M., Schröder T., Głow D., et al. CD45-directed CAR-T cells with CD45 knockout efficiently kill myeloid leukemia and lymphoma cells in vitro even after extended culture. *Cancers (Basel)*. 2024;2:???. DOI: 10.3390/cancers16020334.

42. Tian Z., Liu M., Zhang Y., et al. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021;1:75. DOI: 10.1186/s13045-021-01084-4.

43. Arruda L.C.M., Jin L., Lambert M., et al. A novel CD34-specific T-cell engager efficiently depletes stem cells and Acute myeloid leukemia cells in vitro and in vivo. *Blood*. 2021;Supplement 1:2861. DOI: 10.1182/blood-2021-145278.

44. Kiefer J.D., Myburgh R., Russkamp N.F., et al. A bispecific antibody targeting CD117 and CD3 enables T cell mediated killing of CD117-expressing healthy and malignant hematopoietic cells. *Blood*. 2021;Supplement 1:2354. DOI: 10.1182/blood-2021-147676.

45. Sirochinsky C., Liang R., Shrestha E., et al. FLT3-CD3 bispecific antibody specifically eliminates normal hematopoietic progenitors and AML in humanized mouse models. *Blood*. 2020;Supplement 1:20–1. DOI: 10.1182/blood-2020-142709.

Информация об авторах

Волков Дмитрий Васильевич*, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биокатализа ФГБУН «ГНЦ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук,
e-mail: ya.wolf.otl@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1800-999X>

Габиров Александр Габирович, доктор химических наук, академик РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией биокатализа ФГБУН «ГНЦ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук,
e-mail: gabibov@ibch.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-3288>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 13.12.2024

Принята к печати: 10.06.2025

Information about the authors

Dmitry V. Volkov*, Cand. Sci. (Biol.), Research associate, Biocatalysis Laboratory of Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
e-mail: ya.wolf.otl@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1800-999X>

Alexander G. Gabibov, Dr. Sci. (Chem.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Biocatalysis Laboratory of Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
e-mail: gabibov@ibch.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-3288>

* Corresponding author

Received 13 Dec 2024

Accepted 10 Jun 2025