

XIII R. Gorbacheva Memorial Symposium *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy. an Overview*

Boris V. Afanasyev

Editor-in Chief, *Cellular Therapy and Transplantation*

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Phone: +7 (812) 338 6265

E-mail: bvafan@gmail.com

Citation: Afanasyev BV. XIII R. Gorbacheva Memorial Symposium *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy: an Overview*. Cell Ther Transplant 2019; 8(3): 14-25.

XIII R. Gorbacheva Memorial Symposium proceeded in St. Petersburg (September 19-21, 2019) at the Sokos Olympia Garden Hotel, being attended by numerous well-known experts in hematopoietic stem cell transplantation, chemo- and immune therapy, mostly from European countries. The meeting has attracted over 300 participants from different regions of Russia, as well as Republic of Belarus, Kazakhstan.

After official welcome word by Prof. Boris Afanasyev, the XIII Symposium started with R. Gorbacheva memorial lecture *Can Immune Therapy Cure acute myeloid leukemia?* presented by Prof. Robert P. Gale (Los Angeles, USA), a known expert in leukemia, bone marrow transplantation and related fields of molecular biology. Previous trials of different immunotherapies in AML were mostly unsuccessful, and cytostatic drugs remain the main treatment option in this disorder. Therapy with MAbs is used, mainly, in lymphoid malignancies. Search for molecular targets in AML is underway. Graft-versus-leukemia effects in allo-HSCT are considered. Some MAbs to early myeloid antigens, especially, gemtuzumab, CAR-T cells, and immune control point inhibitors are now under trials.

Professor Axel Zander (Hamburg, Germany) has presented a lecture *Development of MSC Therapy* concerning the modern studies of mesenchymal stem cells (MSC). Immunomodulatory properties of this heterogenous population are of sufficient clinical importance. Antiinflammatory, antiapoptotic, angiogenic, and mitogenic mechanisms are considered. E.g., MSC therapy alleviates experimental acute kidney injury, as well as acute radiation syndrome. Some authors treat GVHD with MSC infusions. However, wide unproven indications for MSC therapy should be avoided.

Professor Nicolaus Kröger (Hamburg, Germany) reported about *Haplo-identical Stem Cell Transplantation* which is recently a quite popular type of HSCT, despite of high GVHD rates due to partial HLA-mismatch. However, *ex vivo* α/β T cell depletion, CD34+ cell enrichment, and usage of posttransplant cyclophosphamide may reduce these complications, while increasing the infection incidence.

Professor Gerard Wagemaker (Rotterdam, The Netherlands) continued the session with a lecture *Current clinical implementation of gene therapy in rare, inherited diseases*. Among thousands genetic disorders, the main success was

achieved with inborn immune deficiencies treated by allo-HSCT. Recent advances in gene therapy allow usage of the SIN lentiviral vectors with good safety profile in order to deliver normal genes to the target cells. At the present time, several clinical trials are performed with gene therapy for lysosomal enzyme deficiencies, hemophilia, and some other rare disorders by means of gene transfer to autologous stem cells using lentiviral and AAV-based vectors.

Professor Hans-Jochem Kolb (München, Germany) presented a lecture *Late effects after allogeneic stem cell transplantation* where he summarized clinical observations for the patients transplanted from 1975 to 2002. Chronic GVHD, infections and secondary cancers were the most remarkable complications, especially, in children who survived anticancer treatment. A sufficient role of radiation therapy was also shown to be an important risk factor of late carcinogenic effects.

Professor Michael Maschan (Moscow, Russia) held a report dedicated to *Evolution of approach to HSCT for pediatric leukemia: from haploidentical donors to CAR-T therapy* presenting different approaches to *ex vivo* graft manipulations, mainly, when treating lymphoblastic leukemia. He concluded that creative graft engineering (e.g., $\alpha\beta$ T cell depletion) is able to solve key historic problems of HSCT, and successful CAR-T therapy can be delivered effectively by local manufacturing.

A report by Dr. Sergey Bondarenko (St. Petersburg, Russia) concerned the *Choice of optimal time for allo-HSCT in AML: CR1 or CR2* based on clinical results of EBMT center CIC 725 of allo-HSCT performed in AML since 2005 to 2018. The main result showed that the patients with adverse-risk AML, as based on clinical and molecular signs, should receive allo-HSCT in the 1st complete remission, and the patients with favourable risk have been transplanted in 2nd remission.

Prof. Rüdiger Hehlmann (Heidelberg, Germany) presented a report *Recognition and management perspectives of refractory end-phase CML* focused on the so-called high-risk additional chromosomal aberrations and some specific gene mutations as important prognostic factors for clinical outcomes in refractory CML cases.

A lecture by Prof. Pierre **Fenaux** (Paris, France) *When should MDS/CMML be transplanted? Should transplant be preceded by cytoreductive treatment?* argued for proper timing and risk stratification of myelodysplastic syndrome (MDS) for allo-HSCT. Severe pre-treatment and some gene mutations (e.g., p53) cause low survival post-transplant. Relative life-prolonging effects are compared for allo-HSCT and hypomethylating drugs.

Prof. Crzegorz **Basak** (Warsaw, Poland) presented a review *Transplantation in elderly – sky is the limit?* Based on current improvements in reduced-conditioning regimens, a strong rationale to perform allo-HSCT exists for elderly patients, even >75 years old, despite risk for GVHD and infections. One should recommend allo-HSCT in elderly taking into account early, well-controlled disease; absence of heavy pre-treatment, low cytogenetic risk, with good physical performance and mental status.

Dr. Ivan **Moiseev** (St. Petersburg, Russia) presented an essay entitled: *Evolution of graft-versus-host disease prophylaxis and treatment regimens: leaving the Seattle nest*. He briefly described history of GVHD prevention with methylprednisolone and calcineurin inhibitors, and later schedules including posttransplant cyclophosphamide, as well as novel immunosuppressors (monoclonal antibodies, JAK2 inhibitors etc.).

Dr. Mikhail **Drokov** (Moscow, Russia) continued this topic in their report *Reconstitution of immune system after different regimens of GVHD prophylaxis*. E.g., they showed comparable immunoablative effects of PT-CY and T cell $\alpha\beta$ -depletion which seems to be based on Tnv+scm depletion. The use of prophylactic infusion of selected lymphocytes (CMV-specific T-lymphocytes, CD45RA- fraction) can improve the reconstitution of antiviral immunity. Donor T-regulatory cells may provide a more effective GVHD protection.

Dr. Dmitry **Motorin** (St. Petersburg, Russia) told about *Allogeneic Stem Cell Transplantation in patients with blast crisis in chronic myeloid leukemia*. Their general approach includes combination of chemotherapy and TKIs; change of previous TKI to the 2nd-3rd -generation drug; HSCT from allogeneic donor after achieving 1st – 2nd chronic phase. Type of donor seemed not to influence clinical outcomes.

Dr. Elena **Morozova** (St. Petersburg, Russia) presented the data from R. Gorbacheva Institute concerning *The results of allogeneic hematopoietic stem cells transplant in patients with CML*. She concluded that allo-HSCT is a feasible option for treatment of advanced CML. The TKI drugs may be used as a bridge before allo-HSCT. TKIs are safe and effective in post-transplant settings, and donor lymphocyte infusions may provide additional control in high-risk cases

Prof. Tapani **Ruutu** (Helsinki, Finland) continued the discussion on GVHD in his report *Is there any role for corticosteroids in GVHD prophylaxis?* He based on previous controversial results obtained with corticosteroids added to cyclosporin and methotrexate-containing schedules. Most recent works, however, confirm preventive effect of methylprednisolone addition to the GVHD prophylaxis protocols.

Prof. Belinda **Pinto-Simoes** (Sao Paulo, Brazil) concerned the topic of auto-HSCT in non-malignant diseases. In her report *SCT in multiple sclerosis*, a number of studies worldwide is summarized, with long-term progression-free sur-

vival rates of 60-80% among the transplanted patients. Critical questions in treatment of this disorder are: when should be HSCT optimally used, and what conditioning regimen is used. Comparative data with other innovative therapies are required in future.

Prof. Laurant **Garderet** (Paris, France) presented a lecture: *Will autologous stem cell transplantation remain a treatment for multiple myeloma?* Effective myeloma therapy, following induction treatment, is based on auto-HSCT, but now competes with new drugs, specific monoclonal antibodies and CAR-T cells. Auto-HSCT remains, however, the most efficient approach with respect to clinical response in standard-risk disease.

Prof. Dietger **Niederwieser** (Leipzig, Germany) discussed a quite actual topic in his report: *The role of stem cell transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia*. HSCT is typical in high-risk AML, however, gene and chromosome mutations should be made to choose HSCT in the intermediate-risk cases. In older patients, an option of demethylating therapy is considered.

Several short presentations were presented by young specialists in the field. Dr. Anastasia **Beynarovich** dealt with local experience of haploidentical transplantation at the R. Gorbacheva Institute. The study confirmed haplo-HSCT to be a feasible option for high-risk hematological malignancies. However, haplo-HSCT is still associated with higher non-relapse mortality due to graft failure and GVHD.

Dr. Kirill **Kirgizov** (Moscow, Russia) told about *Hematopoietic stem cell transplantation for children with multiple sclerosis* based on their own studies at D. Rogachev Pediatric Research Center in Moscow. Auto-HSCT seems to be rather effective for children with severe disorder, by stopping progression of the disease. ASCT should be performed earlier, using less toxic conditioning regimens.

Dr. Maria **Dovydenko** (Moscow, Russia) presented data on *Haploidentical stem cell transplantation with previous TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in adults*. The study confirmed high efficiency of haplo-HSCT. Severe GVHD is prevented by depletion of TCR $\alpha\beta$ /CD19 cells from the graft. However, this ex vivo graft manipulation causes immune deficiency and resistant infectious complications in adult patients.

Focus on lymphomas: Hodgkin Lymphoma

Prof. Anna **Sureda** (Barcelona, Spain) held a lecture *To allograft or not to allograft patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in the era of new drugs*. Indeed, she concluded that HLA-compatible allo-HSCT and haploidentical HSCT may be considered after failing auto-HSCT. However, the new drugs, e.g., nivolumab pre-transplant, may increase efficiency of subsequent HSCT.

Prof. Manuel **Abecasis** (Lisboa, Portugal) shared his experience in *Stem cell transplantation as consolidation in peripheral T-cell lymphomas*. This subtype of non-Hodgkin's lymphoma may show early relapse/progression. Allo-HSCT is more effective than auto-HSCT in terms of overall and relapse-free survival. The data from ECHELON-2 trial has, generally, confirmed these results.

Prof. Boris **Afanasyev** (St. Petersburg, Russia) has reported own results in a lecture *Allo-HSCT in relapsed/refractory R/R Hodgkin lymphoma: focus on immunotherapy*, con-

cluding that the development of reduced-toxicity conditioning regimes, new approaches to GVHD prophylaxis, bridge therapy with anti-CD30 immunoconjugates and immune checkpoints inhibitors have led to a significant improvement in the results of allo-HSCT.

Prof. Andreas **Engert** (Köln, Germany) presented with an overview entitled *Hodgkin lymphoma including the latest aspects on checkpoint inhibition*. His report was based on stage-specific strategies in HL therapy. He mentioned organ damage after preceding chemo/radiation therapy, higher efficiency of combined treatment at earlier terms, high response rates with Brentuximab and especially, Nivolumab in refractory HL cases.

Dr. Vladislav **Sarzhhevskiy** (Moscow, Russia) presented a report *The role and place of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of Hodgkin's lymphoma* which confirms good efficiency of autologous HSCT in R/R Hodgkin lymphoma. The pre-transplant therapy may include Brentuximab Vedotine or Nivolumab to reach better survival. These drugs show increasing importance as a treatment option in R/R HL.

In two short communications on the topic, the data from the R. Gorbacheva Institute (St. Petersburg, Russia) about Nivolumab treatment of R/R Hodgkin lymphoma were reported, including heterogeneity of clinical response and sufficient efficiency of the drug upon repeated treatment (Dr. Ludmila **Fedorova**). Dr. Kirill **Lepik** (St. Petersburg, Russia) has shown similar positive clinical effects in HL, when using sufficiently lower Nivolumab doses (40 mg) than at a standard dosage.

Pediatric session

Prof. Alfried **Kohlschütter** (Hamburg, Germany) presented a lecture on *Intrathecal enzyme replacement therapy for CLN2 disease*, an inherited disorder caused by deposition of ceroid-lipofuscin in brain. The deficient Tripeptidyl Peptidase 1 preparation was delivered through a subcutaneous port to inject the solution to lateral brain ventricle. Motor and mental deterioration was stopped by this treatment.

Prof. Olga **Aleynikova** (Minsk, Republic of Belarus) reported *The results of HSCT for pediatric acute leukemias in Republic of Belarus* based on 377 patients with acute leukemias (AML and ALL) transplanted over 20 years. The results were compatible with general EBMT statistics on allo-HSCT. Mesenchymal stem cell treatment seemed to decrease the GVHD-related mortality.

Prof. Stefan **Bielack** (Stuttgart, Germany) discussed the topic *What is the evidence for auto-HSCT in children with pediatric malignancies?* focusing on extracranial solid tumors in children and adolescents, mostly, high-risk neuroblastoma which still is the hard-to-treat tumor. However, high-dose therapy + auto-SCT improves event-free survival to some degree. Efficiency of Ewing sarcoma therapy depends on presence and extension of metastatic lesions.

Dr. Inna **Markova** (St. Petersburg, Russia) told about *Allogeneic hematopoietic stem cells transplant in children and adults with relapsed/refractory B-ALL: focus on anti-CD19, anti-CD22 monoclonal antibodies*. Pre-transplant state is a significant factor of allo-HSCT efficiency. Treatment with Blinatumomab or Inotuzumab ozogamicin causes high survival of the patients.

Dr. Tatiana **Bykova** (St. Petersburg, Russia) discussed *Graft failure and poor graft function in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Nowadays, the graft failure is not common after pediatric allo-HSCT occurring due to multiple donor and recipient factors. DLL, BOOST infusions, second transplants can be used as effective method of PGF treatment.

Dr. Andrey **Kozlov** (St. Petersburg, Russia) reported about *Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with lymphomas* analyzing a single-centre, 25-year experience of non-Hodgkin's lymphomas with BEAM conditioning followed by auto-HSCT which can cure approximately half of children with relapsed/refractory lymphomas.

Bone marrow failure

A detailed report by Prof. Galina **Novichkova** (Moscow, Russia) summarized their early results concerning *Immuno-suppressive therapy and/or Elthrombopag in children and adolescents with acquired aplastic anemia*. The comprehensive study did not show gross increase in overall rates of hematological responses with this drug, however, the response occurred sooner, being more pronounced.

A lecture by Prof. Robert P. **Gale** (Los Angeles, USA) *Are Aplastic Anaemia, MDS and AML 1, 2 or 3 Diseases?* concerned common features and fundamental differences in aplastic anaemia, MDS and AML. Despite partial overlap of etiological factors, spectrum of chromosomal aberrations and gene mutations, these disorders are, generally, regarded as distinct diseases, thus enabling distinct strategies for their diagnosis and specific treatment. Appropriate pre-malignant clones may have similar cytogenetics and mutations, then evolving to more malignant phenotype.

Prof. Alexander **Kulagin** (St. Petersburg, Russia) discussed *Current management of aplastic anemia: focus on older patients* (over 60 years). The main clinical problem is insufficient diagnostics that must include search for PNH clones and cytogenetic studies. Cyclosporin + ATG seem to be effective in this condition, however, with high rates of treatment failures.

Dr. Tatiana **Rudakova** (St. Petersburg, Russia) also presented a report on *Risk factors, outcomes and therapeutic options for severe poor graft function (PGF) after allogeneic HSCT in adults*. The hazards are associated with evolving MDS, haploidentical donors, bacterial and viral infections. Boost infusions, or re-transplantation of hematopoietic stem cells might be beneficial for the patient survival in these cases.

Dr. Vera **Vasilieva** (Moscow, Russia) has summarized their data on *Clinical efficacy and immune effects of extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with chronic GVHD*. ECP of blood cells is effective and low-toxic option of therapy of chronic GVHD, with overall response rate is 63%.

Basic research in HSCT

Dr. Katia **Beider** (Tel Hashomer, Israel) discussed *The role of microenvironment in multiple myeloma: potential therapeutic implications*. In particular, the author discussed a possibly central role of CXCR4 in multiple myeloma which allows to explain clinical effects of everolimus and HDAC inhibitor panobinostat in myeloma treatment.

Prof. Hans-Jochem **Kolb** (München, Germany) discussed the topic of *Immunotolerance by chimerism* obtained after allogeneic HSCT. The cellular tolerance mechanisms include: depletion of T cell populations, e.g., due to ATG, cyclophosphamide treatment, activity of regulatory T lymphocytes, dendritic cells, mesenchymal stem cells, etc. A role of mixed chimerism in the development of tolerance is also suggested.

A practically significant aspect was discussed by Prof. Magne **Borset** (Trondheim, Norway) in his report *Immune checkpoint (ICP) inhibition in the treatment of multiple myeloma*. First clinical trials on ICP in multiple myeloma did not resolve the efficiency and safety issues. Several myeloma-specific antibodies are tried in myeloma treatment. Some metabolites, e.g., adenosine, may modulate immune response to myeloma cells, as shown in animal and cellular models.

Prof. Dr. Boris **Fehse** (Hamburg, Germany) has provided important data on *Usage of digital quantitative PCR for posttransplant diagnostics*, mostly, for analysis of mixed donor chimerism, and diagnostics of minimal residual disease, as exemplified by residual disease in myeloid proliferative neoplasia. Digital PCR diagnostics seems to be more effective when searching for several target genes.

Brief report by Larisa **Kuzmina** (Moscow, Russia) concerned, mostly, successful usage of mesenchymal stem cells (MSCs) in treatment of steroid refractory acute GVHD. The authors did not find any specific markers of MSCs predicting good clinical response.

Dr. Grigory **Efimov** (Moscow, Russia) reported preliminary experimental data on usage of some minor-HLA-specific CD8+ T cells obtained by transfection of initial T cells by a lentivirus-based vector encoding polymorphic variant of ARHGAP45 gene, generally, overexpressed in AML.

Gene Therapy

As previously, the present meeting included a special symposium dedicated to gene therapy, especially, genetically modified immune cells. Prof. Gerard **Wagemaker** (Rotterdam, The Netherlands) in his *State-of-the-Art Gene Therapy* has given an introduction to current approaches in gene therapy based on transfer of virus-based and non-viral vectors. Most attention is now drawn to *in vitro* gene editing by CRISPR/Cas9 technology and production of chimeric antigen receptor (CAR) T cells for immunotherapy of cancer. Meanwhile, the report mainly concerned gene correction of inherited disorders, e.g., Hurler Disease, Gaucher disease, beta thalassemia, Fanconi anemia etc. as well as advanced closed-type equipment for reliable gene transfer and infusion to the patients.

Dr. Zoltan **Ivics** (Langen, Germany) has presented his view of *Non-viral therapeutic gene engineering* developing a platform for transduction of the required gene fragments to the target cells based on the so-called *Sleeping Beauty* technology for gene transfer which could be used in context of specific CAR-T cell production, as well molecular technique for the mini-circle-based delivery of genetic material, e.g., to the CD34+ hematopoietic cells.

Dr. Eric **Ehrke-Schulz** (Witten, Germany) has reported about new adenoviral and adeno-associated virus-based vectors which enable more efficient gene editing by delivering

the CRISPR/Cas9 components to different cell populations, thus causing potential correction of mutations in some muscular disorders, hemophilia, elimination of hepatitis B virus, etc.

Dr. Alyona **Shakirova** (St.Petersburg, Russia) presented her own data on the *in vitro* TALEN-mediated gene editing in hematopoietic stem cells taking into account possible toxicity to the target cells, and incidence of on- and off-target effects after the CCR5 gene transfection. She has demonstrated sufficient rates of biallelic CCR5 knockout events, thus making a step to future treatment of HIV infection.

Dr. Alexander **Timin** (St. Petersburg, Russia) has reported on *bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics* exploiting various adaptable properties of nanoparticles and other microcarriers which may be used for loading, *in vivo* transport and controlled release in the tissues of interest by different physical or chemical factors (magnetic fields, thermal changes, ultrasonic effects etc.). Some versatile polymer-based platforms are proposed to the aims of controlled local release from the drug-containing nanoparticles.

Dr. Albert **Muslimov** (St. Petersburg, Russia) has presented own data concerning *Polymeric micro- and nano-carriers as a universal platform for delivery of biomolecules to the relevant cells*. Such carrier microparticles may consist of complex multilayers. These particles based on carbonate and magnetic admixtures are shown to capture biological molecules, and were tested for effective interactions with some target cells, especially those with active endocytosis.

A special session concerned current regulations in the field of cellular therapy. Dr. Mikhail **Samsonov** (Moscow, Russia) has presented his opinion about Russian legislative acts concerning implementation of cell and gene therapy methods. Huge research efforts in this area abroad has already lead to development and accelerated review for some potential useful commercial products (new drugs, CAR-T cells) which now are subject to numerous clinical studies as immunotherapeutic drugs.

Mr. Vadim **Merkulov** (Moscow, Russia) told about some problems with expertise and approval of medicinal cellular products already enacted in Russia since 2015 and discussed some practical details of applications the new products from academic researchers presented for review procedures, as based on the Federal Law No.180 and amended documents.

Prof. Michael **Maschan** (Moscow, Russia) has described in brief his own experience with application of CAR-T cells against CD19, a new cellular product for treatment of acute lymphoblastic leukemia as well as closed system for their production.

Dr. Sergey **Kulemzin** (Novosibirsk, Russia) has reported about regulatory controversies and hurdles that encounter for academic institutions trying to register and perform clinical trials with novel cellular products (e.g., CAR-T cells) at the level of federal authorities responsible for their approval.

Dr. Zoltan **Ivics** (Langen, Germany) has summarized European regulations concerning approval of new cellular products and compared them with appropriate legislation in USA, showing sufficient controversies, however, suggesting improvements in this field, taking into account certain flexibility with reviewing terms and understanding social value of distinct medicinal products to be implemented.

Dr. Michael **Zaiac** (Basel, Switzerland) provided some examples of successful implementation and official European approval of several biological drugs and cell products for immunotherapy including laboratory facilities for separation, gene transfection and further production of therapeutic cell-based preparations directly at the transplantation clinics.

CAR-T cells

Professor Hans-Jochem **Kolb** (München, Germany) in his lecture *State-of-art cell therapy* discussed modern toolset for cellular and gene therapy aimed for boosting immune response to malignant cells in leukemias and lymphomas. To this purpose, CAR-T cells and monoclonal antibodies of appropriate specificity could be used in various combined schedules of cancer treatment, first of all, in B cell leukemias and some lymphomas.

An impressive presentation by Dr. Boro **Dropulic** (Gaithersburg, USA): *CAR-T: hematology and beyond* concerned, in particular, current issues of CAR-T cells which are now implemented not only for immune therapy of malignancies, but also for reduction of HIV-1 burden in infected humans. He shared his experience with lentiviral vectors providing CARs targeting against conserved sites on the HIV-1 envelope, thus causing sharp decrease in cellular HIV infection.

Dr. Sergey **Kulemzin** (Novosibirsk, Russia) has argued for natural killer cells as a plausible cytotoxic cell population which could be genetically manipulated and used for targeted treatment of cancer pathologies.

Dr. Alexey **Petukhov** (St. Petersburg, Russia) has described their initial experience in clinical implementation of CAR-T cell technologies at the V. Almazov center using local laboratory facilities for clinical-scale production of CD19-specific CAR-T cells for autologous infusion. CAR-T cell characteristics from several production cycles were presented showing good quality and reproducibility of gene-modifying procedures.

Dr. Tatiana **Belovezhets** (Novosibirsk, Russia) discussed some benefits and challenges associated with development of CD20-specific CAR-T cells which contained gene sequences ofatumumab, an anti-CD20 monoclonal antibody. Dr. Anton **Chikaev** (both – Novosibirsk) presented the conventional version of CD19-specific CAR-T cell design using both previously known gene transduction cassettes, as well as original modifications of these constructs.

Prof. Boris **Fehse** (Hamburg, Germany) has also presented his experience in a report on cell therapy with CAR-T cells specific for CD19, in the Hamburg clinic. He presented some results of Axi-cel (Yescarta) implementation, as a part of ZUMA-1 trial in lymphoma. Toxicities may include neurological complications, cytokine release syndrome. CAR-T cell kinetics *in vivo* was monitored using digital PCR, thus allowing long-term outcome evaluation.

Prof. Michael **Maschan** (Moscow, Russia) has reported their data concerning clinical implementation of CAR-T cells against CD19 processed according a GMP technology provided by the Miltenyi Prodigy system. Positive clinical effects of CAR-T cells were shown in several patients with B cell leukemias.

Dr. Michael **Zaiac** (Basel, Switzerland) addressed mostly practical usage and development of CAR-T cells for treat-

ment of non-Hodgkin's lymphomas, as a commercial product which is now available as, e.g., *Tisagenlecleuc el*. Different aspects of its efficiency and regulatory issues in different countries were discussed. Possible toxicities of CAR-T cells are also referred, including neurotoxic effects, cytopenias, infections etc.

HIV infection: place of gene therapy and HSCT

A special session was dedicated to better understanding of HIV infection. The broad discussion was opened by Dr. Denis **Gusev** (St. Petersburg, Russia) who described the main trends of HIV epidemiology in St. Petersburg as a typical situation in a big city.

Dr. Julian **Schulze von der Wiesch** (Hamburg, Germany) told about a European program (ICISTEM) aimed for better characterization of HIV reservoirs, as well as more exact molecular typing, and perspectives of hematopoietic transplantation as a tool of HIV infection cure.

Dr. Alexander **Taranin** (Novosibirsk, Russia) discussed some non-viral antigens as possible tools to enhance anti-HIV immunity upon potential vaccination.

Professor Boris **Fehse** (Hamburg, Germany) has presented history and current achievements in usage genome editing (mostly, targeting CCR5 receptor) aiming for achieving decreased susceptibility of HIV-infected patients to further transfer of the virus to CD4 lymphocytes and other target populations. The report by Dr. Boro **Dropulic** (Gaithersburg, USA) also concerned recently designed gene constructs aimed for prophylaxis and treatment of HIV-1 infection.

Dr. Kristina **Zakurdaeva** (Moscow, Russia) presented her viewpoint on the public aspects and regulatory problems associated with development of novel medicinal gene-modified cell products.

The XIII Symposium was concluded by special lecture by Professor Dieter **Hoelzer** (Frankfurt, Germany) *How do we proceed to frontline immunotherapy in ALL and what will be the place of HSCT?* The comprehensive review concerned a number of new therapeutic options in ALL which may improve clinical outcomes, in addition to allogeneic HSCT performed in high-risk and refractory cases. Targeted therapy includes monoclonal antibodies (Rituximab, Ofatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, Blinatumomab), as well as evolving CAR-T cell therapy, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors. It was concluded that the frontline immune therapy cannot yet replace allo-HSCT, because of many unresolved clinical issues.

Rehabilitation issues

A special session was dedicated to different issues of post-transplant rehabilitation. Dr. Evgeniy **Kulikov** (St. Petersburg, Russia) reported about self-control of analgesia in painful mucositis developing after severe chemotherapy. Dr. Andrey **Vashura** (Moscow, Russia) dealt with main principles and cautions when using low-microbial diet in pediatric patients post-transplant. Impact of physical activities upon better recovery of HSCT patients during early hospital period was discussed by Drs. Fedor **Terentiev** and Alla **Potapchuk** (St. Petersburg, Russia). Some aspects of parenteral nutrition in transplant patients using lipid emulsions were reported by Ilya **Leyderman** (Ekaterinburg, Russia). Psychological rehabilitation post-transplant was discussed, mainly,

in view of special educational programs for the patients subjected to HSCT (Alina **Khain**, Moscow, Russia), role of family members in physical and mental rehabilitation of children subjected to transplantation (Alisa **Volkova** and Tatiana **Ionova**, St. Petersburg, Russia). Specific sensomotor disturbances affecting postural stability post-HSCT were described by Dr. Serafima **Chechel'nitskaya** (Moscow, Russia). A simple technique of motor capacity evaluation post-transplant was proposed by Dr. Nikolay **Mitrakov** (Moscow, Russia) which should be, however, validated in further studies.

Nursing care

A separate session for medical nurses concerned their special skills and competencies in HSCT clinics. The topics included general approach to nursing care in pediatric oncohemato-

logy (Natalya **Khaletskaya**, Minsk, Republic of Belarus) epidemiological screening for antibiotic-resistant infections (Olga **Prokofieva**, St. Petersburg, Russia), standards of nurse care in cases of graft-versus-host disease (Anna **Apostolova**, St. Petersburg, Russia), efficiency of chlorhexidine solutions in catheter-associated infections (Svetlana **Grigorieva**, Kazakhstan), usage of implanted venous access in cancer patients (Svetlana **Seledtsova**, Irkutsk, Russia), professional problems and adaptation of nurses in pediatric oncology (Natalia **Klipinina**, Moscow, Russia).

Обзор докладов на XIII симпозиуме «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

Борис В. Афанасьев

Главный редактор, журнал «Клеточная Терапия и Трансплантация»

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р. М. Горбачевой; кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

XIII симпозиум памяти Р. М. Горбачевой проходил в Санкт-Петербурге, в отеле «СокоС Олимпия Гарден» с 19 по 21 сентября 2019 г. В нем участвовали многие известные эксперты в области трансплантации гемопоэтических клеток, химио- и иммунотерапии, главным образом, из европейских стран. Этот форум собрал более 300 участников из разных регионов России, а также из Республики Беларусь, Казахстана.

После приветственного слова проф. Бориса **Афанасьева**, XIII симпозиум открылся выступлением проф. Роберта **Гэйла** (Лос-Анжелес, США), известного специалиста по лечению лейкоemий, трансплантации костного мозга и смежных областях молекулярной биологии. Лекция памяти Р. М. Горбачевой «*Может ли иммунотерапия излечить острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)?*». Предыдущие испытания различных методов иммунотерапии ОМЛ были в основном безуспешными, и цитостатические препараты остаются основной лечебной опцией при этом заболевании. Терапия моноклональными антителами (МКАТ) применяется, главным образом, при лимфоидных новообразованиях. Продолжается поиск молекулярных мишеней для лечения ОМЛ. Рассматриваются эффекты «трансплантат против лейкоза» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В частности, проводятся клинические испытания гемтузумаба, CAR-T-клеток, и ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа.

Профессор Аксель **Цандер** (Гамбург, Германия) представил лекцию «*Развитие терапии мезенхимными стволовыми клетками (МСК)*», посвященную современным исследованиям МСК. Иммуномодулирующие свойства этой гетерогенной популяции имеют большое

клиническое значение. Рассматривались противовоспалительные, антиапоптозные, ангиогенные и митогенные механизмы их действия. В частности, терапия МСК ослабляет проявления острых повреждений почек, а также острого лучевого синдрома. Некоторые авторы предлагают лечение реакции «трансплантат против хозяина» путем инфузий МСК. Однако следует избегать недоказанного расширения показаний к терапии МСК.

Профессор Николаус **Крегер** (Гамбург, Германия) сделал обширный доклад о гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток, которые недавно стал весьма популярным типом ТГСК, несмотря на высокую частоту РТПХ в связи с частичной несовместимостью по HLA. Однако устранение α/β Т-лимфоцитов *ex vivo*, обогащение фракции CD34+ клеток применение циклофосфида (Цф) после ТГСК могут снизить эти осложнения, хотя и повышают частоту инфекций.

Профессор Герард **Вагемакер** (Роттердам, Нидерланды) продолжил сессию лекцией «*Внедрение в клинику генной терапии при редких врожденных заболеваниях*». Среди тысяч генетических болезней основные успехи достигнуты при врожденных иммунодефицитах, леченных аллогенной ТГСК. Нынешние достижения в генной терапии дают возможность применения лентивирусных SIN-векторов с хорошим уровнем безопасности для того, чтобы доставлять нормальные гены в клетки-мишени. В настоящее время проводятся несколько клинических испытаний по генной терапии дефицитов лизосомных ферментов, гемофилии и ряда других редких заболеваний с помощью переноса генов в аутологичные стволовые клетки с применением векторов на основе лентивирусов и адено-ассоциированных вирусов.

Профессор Ханс-Йохем **Кольб** (Мюнхен, Германия) представил лекцию «*Поздние эффекты аллогенной трансплантации стволовых клеток*», где он суммировал клинические наблюдения пациентов, которым выполняли ТГСК с 1975 по 2002. Хроническая РТПХ, инфекции и вторичные новообразования являются наиболее заметными осложнениями, особенно у детей, в поздние сроки после цитостатической терапии. Существенная роль радиотерапии также отмечена в качестве важного фактора канцерогенеза в отдаленном периоде.

Профессор Михаил А. **Масчан** (Москва, Россия) сделал доклад на тему «*Эволюция подходов к ТГСК при лейкемии у детей – от гаплоидентичных доноров к терапии CAR-T-клетками*», где обсуждались различные виды манипуляции с трансплантатом *ex vivo*, в основном – при лечении лимфобластного лейкоза. Сделан вывод о том, что креативная обработка трансплантата (например удаление $\alpha\beta$ -Т-клеток) может решать основные исторические проблемы ТГСК, а успешная терапия CAR-T-клетками может эффективно осуществляться при их изготовлении на месте.

Доклад д-ра Сергея **Бондаренко** (Санкт-Петербург, Россия) касался темы «*Выбор оптимального срока для аллогенной ТГСК при остром миелобластном лейкозе: в первой или второй ремиссии?*», основанный на соответствующих клинических данных, полученных на базе центра EBMT CIC725 с 2005 по 2018 гг. Основные результаты говорят о том, что у больных с ОМЛ высокого риска (на основании клинических критериев и данных молекулярной диагностики) алло-ТГСК должна выполняться в первой полной клинической ремиссии, тогда как пациентам из более благоприятной группы риска следует проводить ТГСК на этапе 2-й ремиссии.

Профессор Рюдигер **Хельманн** (Гейдельберг, Германия) представил доклад «*Перспективы диагностики и ведения больных с рефрактерным хроническим миелоидным лейкозом в конечной фазе*», где особое внимание уделено т.н. дополнительным хромосомным aberrациям высокого риска и ряда специфических генных мутаций в качестве важных прогностических факторов клинического исхода в случаях рефрактерного течения ХМЛ.

Лекция профессора Пьера **Фено** (Париж, Франция) на тему «*Трансплантация гемопоэтических клеток при МДС/ХММЛ: нужно ли перед ней проводить циторедуктивную терапию?*» касалась вопросов выбора правильных сроков и стратификации риска миелодиспластического синдрома (МДС) для выполнения аллогенной ТГСК. Так, тяжелая предлеженность и некоторые генные мутации (например, в гене *p53*) ведут к снижению выживаемости после ТГСК. Приведены сравнительные данные о длительности жизни после аллогенной ТГСК и применения гипометилирующих препаратов.

Профессор Гжегож **Басак** (Варшава, Польша) выступил с обзором «*Трансплантация у пожилых лиц: предел – небеса?*». С применением усовершенствованных снижения интенсивности режимов кондиционирования появилась обоснованная возможность проведения аллогенной ТГСК у пациентов старших возрастов (даже

свыше 75 лет), несмотря на риск РТПХ и инфекций. Можно рекомендовать алло-ТГСК у пожилых больных при ранних фазах и хорошем контроле заболевания, при отсутствии тяжелой предшествующей терапии, низком цитогенетическом риске, при их хорошем физическом и психическом состоянии.

Д-р Иван **Моисеев** (Санкт-Петербург, Россия) представил доклад на тему: «*Эволюция профилактики и лечения РТПХ: покидая гнездо Сиэттла*», где он вкратце описал историю профилактики РТПХ с помощью метилпреднизолона и ингибиторов кальциневрина, а также более современные схемы с использованием циклофосамида (Цф) после ТГСК, а также новые иммуносупрессоры (МКАТ, ингибиторы JAK2 и др.).

Д-р Михаил Ю. **Дроков** (Москва, Россия) продолжил эту тему в своем докладе «*Восстановление иммунной системы после различных режимов профилактики РТПХ*». Так, авторы показали сопоставимые иммуноаблативные эффекты от истощения $\alpha\beta$ -субпопуляции Т-лимфоцитов, и применения циклофосамида после алло-ТГСК, что может быть связано с истощением популяции Tnv+scm. Профилактическое введение лимфоцитов отдельных видов (CMV-специфические Т-клетки, фракция CD45RA-) может улучшить восстановление противовирусного иммунитета. Донорские регуляторные Т-клетки могут обеспечить более эффективную защиту от РТПХ.

Д-р Дмитрий **Моторин** (Санкт-Петербург, Россия) изложил свои данные по теме «*Аллогенная ТГСК у больных с бластным кризом хронического миелоидного лейкоза*». Общий подход здесь состоял в сочетании химиотерапии и ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), а также переход от предыдущего ИТК к препаратам 2-3-го поколений, ТГСК от аллогенного донора после достижения 1-2-й хронической фазы заболевания. Тип донора не влиял на частоту клинических исходов.

Д-р Елена В. **Морозова** (Санкт-Петербург, Россия) представила данные из НИИ им. Р. Горбачевой в сообщении «*Результаты аллогенной ТГСК у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ)*». Сделан вывод о том, что алло-ТГСК является приемлемым вариантом лечения ХМЛ на продвинутых стадиях. Препараты ИТК могут использоваться в качестве «мостика» перед алло-ТГСК. ИТК безопасны и эффективны в ситуациях после трансплантации, а инфузии донорских лимфоцитов могут обеспечить дополнительный контроль в случаях заболевания высокого риска.

Проф. Тапани **Рууту** (Хельсинки, Финляндия) продолжил дискуссию об РТПХ в своем докладе «*Какова роль кортикостероидов в профилактике РТПХ?*». Он обсуждал предыдущие противоречивые результаты, полученные с кортикостероидами при их добавлении к циклоспорин- и метотрексат-содержащим схемам. Более современные работы подтверждают, однако, превентивный эффект от добавления метилпреднизолона к протоколам профилактики РТПХ.

Проф. Белинда **Пинто-Симоз** (Сан-Паулу, Бразилия) рассматривала тему аутологичной ТГСК при незлокачественных заболеваниях. В докладе «*ТГСК при множественном склерозе*» она обобщила многочисленные ра-

нее проведенные исследования, где показана длительная выживаемость (60-80%) в отсутствии прогрессии заболевания после ТГСК. Критическими проблемами в лечении этого заболевания является выбор оптимальных сроков проведения ТГСК, а также тип применяемого кондиционирующего режима. Необходимо получение сравнительных данных с другими видами инновационной терапии.

Проф. Лоран Гардерет (Париж, Франция) представил лекцию «*Будет ли ТГСК оставаться методом лечения множественной миеломы?*». Эффективная терапия миеломы после индукционного лечения основана на аутологичной ТГСК, но теперь она конкурирует с новыми препаратами, специфическими МКАТ и CAR-T-клетками. Ауто-ТГСК остается, однако, наиболее эффективным подходом в плане получения клинического ответа при заболевании в группах пациентов стандартного риска.

Проф. Дитгер Нидервизер (Лейпциг, Германия) обсудил весьма актуальную тему: «*Роль трансплантации стволовых клеток в лечении острого миелобластного лейкоза*». Аллогенная ТГСК-типичный метод лечения при ОМЛ высокого риска, хотя здесь необходимо определять генные и хромосомные мутации, чтобы выбрать пациентов для ТГСК для групп промежуточного риска. Для старших пациентов рассматривается опция деметилирующей терапии.

Несколько коротких презентаций по теме сделаны молодыми специалистами. Так, д-р Анастасия Бейнарочич из института Р. Горбачевой (Санкт-Петербург, Россия) описала локальный опыт гаплогенной ТГСК. Исследование подтвердило, что гаплогенная ТГСК является приемлемым вариантом лечения при гематологических новообразованиях высокого уровня риска. Однако проведение гаплогенной ТГСК все еще ассоциировано с более высокой безрецидивной смертностью из-за неприживления трансплантата и РТПХ.

Д-р Кирилл Киргизов (Москва, Россия) сообщил о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с множественным склерозом на основании собственных исследований в НМИЦ им. Д. Рогачева. Ауто-ТГСК представляется довольно эффективной у детей с тяжелыми формами заболевания, останавливая его прогрессию. Ауто-ТГСК должна проводиться раньше, с применением менее токсичных режимов кондиционирования.

Д-р Мария Довиденко (Москва) сделала сообщение «*Гаплогенная трансплантация стволовых клеток с предшествующей TCR α/β и CD19- деплецией у взрослых пациентов*». Это исследование подтвердило высокую эффективность гаплогенной ТГСК. Тяжелая РТПХ при этом предотвращается путем устранения TCR α/β /CD19-лимфоцитов из трансплантата. Однако эта обработка трансплантата *ex vivo* вызывает иммунодефицит и резистентные инфекционные осложнения у взрослых пациентов.

Проблемы лечения лимфом: болезнь Ходжкина

Проф. Анна Суредра (Барселона, Испания) прочла лекцию «*Проводить ли алло-ТГСК у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) лимфомой Ходжкина в*

эру новых препаратов?». Она сделала вывод о том, что HLA-совместимую алло-ТГСК или гаплогенную ТГСК можно рассматривать как вариант лечения после неудачной ауто-ТГСК. Однако применение новых препаратов, таких, как ниволумаб до трансплантации, могут повысить эффективность последующей ТГСК.

Проф. Мануэль Абекасис (Лиссабон, Португалия) поделился своим опытом в сообщении «*Трансплантация стволовых клеток как консолидация при периферических Т-клеточных лимфомах*». Этот подтип неходжкинских лимфом может проявлять раннее рецидивирование или прогрессию. Алло-ТГСК более эффективна, нежели ауто-ТГСК, в плане повышения общей и безрецидивной выживаемости. Эти результаты, в целом подтверждаются данными исследования ECHOLON-2.

Проф. Борис Афанасьев (Санкт-Петербург, Россия) сообщил о собственных результатах НИИ Р. Горбачевой в лекции «*Алло-ТГСК при рецидивирующей и рефрактерной (Р/Р) лимфоме Ходжкина: фокус на иммунотерапии*». Сделан вывод о том, что разработка кондиционирующих режимов сниженной интенсивности, новые подходы к профилактике РТПХ, терапия bridge-типа с применением иммуноконъюгатов против CD30 и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) привели к значительному улучшению результатов аллогенной ТГСК.

Проф. Андреас Энгерт (Кельн, Германия) представил обзор «*Лимфома Ходжкина, включая новые аспекты ингибирования контрольных точек*». Его доклад был основан на зависимости тактики лечения от стадии заболевания. Так, он отметил органную патологию вызванную предшествующей химио- и радиотерапией, большую эффективность комбинированного лечения на ранних сроках, высокую частоту клинического ответа при лечении брентуксимабом и, в особенности – ниволумабом в случаях рефрактерного течения лимфомы Ходжкина.

Д-р Владислав Саржевский (Москва, Россия) представил доклад «*Роль и место аутологичной ТГСК в лечении лимфомы Ходжкина*», где подтверждается хорошая эффективность аутологичной ТГСК при Р/Р лимфоме Ходжкина. Терапия до трансплантации может включать брентуксимаб ведотин или ниволумаб, чтобы достичь лучшей выживаемости. Показано, что эти препараты становятся все более важными в лечении Р/Р лимфомы Ходжкина.

В двух кратких сообщениях по этой теме приведены данные из института Р. Горбачевой (Санкт-Петербург, Россия) о лечении резистентных форм лимфомы Ходжкина ниволумабом, в том числе – о гетерогенности клинического ответа и значительной эффективности препарата при повторном применении (д-р Людмила Федорова). Д-р Кирилл Лепик показал позитивные клинические эффекты у больных с лимфомой Ходжкина при использовании значительно более низких доз ниволумаба (40 мг), нежели при его стандартной дозировке.

Педиатрическая сессия

Проф. Альфред Кольшюттер (Гамбург, Германия) представил лекцию «*Интрацелестральная заместительная терапия при болезни CLN2*», наследственном заболе-

вании с отложениями цероид-липофусцина в головном мозге из-за дефицита активности трипептидил-пептидазы 1. Раствор этого фермента доставлялся через подкожно введенный порт в латеральный желудочек головного мозга. Это лечение предотвращало нарастание моторного и когнитивного отставания ребенка.

Проф. Ольга **Алейникова** (Минск, Республика Беларусь) сделала доклад «*Результаты ТГСК при острых лейкозах у детей в Республике Беларусь*» по данным анализа 377 пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ и ОЛЛ), которым выполнены трансплантации за последние 20 лет. Эти результаты были сравнимыми с общеевропейской статистикой по аллогенным ТГСК. Применение мезенхимных стволовых клеток, по-видимому, приводит к снижению смертности, связанной с развитием РТПХ.

Проф. Штефан **Билак** (Штутгарт, Германия) выступил на тему «*Каковы доводы в пользу аутологичной ТГСК у детей со злокачественными опухолями?*», обращая особое внимание на экстракраниальные солидные опухоли у детей и подростков, в частности – нейробластома высокого риска, которая все еще с трудом поддается лечению, однако высокодозная терапия + аутологичная ТГСК несколько улучшает показатели бессобытийной выживаемости. Эффективность терапии саркомы Юинга зависит от наличия и распространенности метастатических очагов.

Д-р Инна **Маркова** (Санкт-Петербург, Россия) представила сообщение «*Аллогенная ТГСК у детей и взрослых с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным ОЛЛ с применением моноклональных антител к CD19 и CD22*». Существенным фактором эффективности лечения с аллогенной ТГСК был статус пациента перед трансплантацией. Лечение блинатумомабом или инотузумаб-озогамицином приводило к повышению выживаемости пациентов.

Д-р Татьяна **Быкова** (Санкт-Петербург, Россия) обсуждала тему «*Недостаточность и плохая функция трансплантата у детей после алло-ТГСК*». В настоящее время недостаточность гемопоэтического трансплантата (НПП) встречается нечасто после ТГСК у детей, она возникает в связи с многими факторами донора и реципиента. Инфузии донорских лимфоцитов, инфузии типа BOOST, повторные трансплантации могут применяться в качестве эффективных методов лечения РПП.

Д-р Андрей **Козлов** (Санкт-Петербург, Россия) сделал сообщение на тему «*Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков с лимфомами*» с одноцентровым анализом 25-летнего опыта лечения неходжкинских лимфом с кондиционированием по протоколу BEAM и последующей аутологичной ТГСК, что приводит к излечению половины детей с рецидивирующими или рефрактерными лимфомами.

Костномозговая недостаточность

В подробном докладе проф. Галины **Новичковой** (Москва, Россия) на тему «*Иммunosupрессивная терапия и/или Эльтромбопаг у детей и подростков с приобретенной апластической анемией*» обобщены ранние результаты по данному вопросу. Обстоятельное

исследование не показало значительного увеличения общей частоты гематологических ответов при использовании Эльтромбопага, но полученные клинические ответы развивались раньше и были более выраженными.

Лекция проф. Роберта П. **Гэйла** (Лос-Анжелес, США) «*Является ли апластическая анемия, миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз одной, двумя или тремя болезнями?*» касалась общих признаков и фундаментальных различий апластической анемии, МДС I и ОМЛ. Несмотря на частичное перекрытие этиологических факторов, спектра хромосомных aberrаций и генных мутаций, эти заболевания, в целом, рассматриваются как отдельные болезни, что позволяет применять различные стратегии их диагноза и специфического лечения. Соответствующие предрасполагающие клеточные клоны могут иметь сходные цитогенетические нарушения и мутации, и затем приобретать более злокачественный фенотип.

Проф. Александр **Кулагин** (Санкт-Петербург, Россия) сделал доклад на тему «*Современное лечение апластической анемии: особенности пожилых больных*». Основной клинической проблемой является недостаточная диагностика заболевания у лиц старше 60 лет, которая должна включать исследование клеточных клонов пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), а также цитогенетическое обследование. Схемы, содержащие циклоспорин+ антиtimoцитарный глобулин (АТГ) представляются эффективными при этих состояниях, но это лечение часто бывает неуспешным.

Д-р Татьяна **Рудакова** (Санкт-Петербург, Россия) также представила сообщение «*Факторы риска, исходы и терапевтические опции при тяжелой недостаточности функции трансплантата после аллогенной трансплантации у взрослых*». Факторы риска связаны с развитием МДС, гаплоидентичным донором, бактериальными и вирусными инфекциями. Инфузии типа boost или повторная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток могут быть полезными для выживания пациентов в этих случаях.

Д-р Вера **Васильева** (Москва, Россия) обобщила данные в докладе «*Клиническая эффективность и иммунные эффекты экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) у пациентов с хронической РТПХ*». Показано, что ЭКФ клеток крови является эффективной и низкотоксичной опцией в лечении хронической РТПХ при общей частоте клинического ответа 63%.

Фундаментальные исследования в области ТГСК

Д-р Катя **Бейдер** (Тель-Хашомер, Израиль) представила доклад на тему «*Роль микроокружения при множественной миеломе: потенциальные приложения в клинике*». В частности, автор обсуждала возможную центральную роль рецептора CXCR4 при миеломной болезни, что позволяет объяснить клинические эффекты эверолимуса и панобиностата – ингибитора HDAC в ее лечении.

Проф. Ханс Йохем **Кольб** (Мюнхен, Германия) сделал доклад на тему «*Иммунная толерантность при химеризме*» после аллогенной ТГСК. Механизмы клеточной

толерантности включают в себя: истощение Т-клеточных популяций, например, под влиянием АТГ, циклофосфида, активность регуляторных Т-лимфоцитов, дендритных клеток, мезенхимных стволовых клеток и др. Предполагается также роль смешанного химеризма в развитии толерантности.

Практически важный аспект обсуждался проф. Магне Борсетом (Трондхейм, Норвегия) в его докладе «*Ингибирование иммунных контрольных точек (ИКП) в лечении множественной миеломы*». Первые клинические испытания ИКП при миеломной болезни не выявили проблем с эффективностью и безопасностью. Несколько специфичных антител были испытаны в лечении миеломы. Некоторые метаболиты, например, аденозин, могут модулировать иммунный ответ к миеломным клеткам, как было показано на животных и клеточных моделях.

Проф. д-р Борис Фезе (Гамбург, Германия) представил важный доклад «*Использование цифровой количественной ПЦР для диагностики после трансплантации*», в основном – в плане анализа смешанного донорского химеризма и диагностики минимальной остаточной болезни на примере миелоидной пролиферативной неоплазии. Диагностика на основе цифровой ПЦР представляется более эффективной при поиске нескольких таргетных генов.

Краткое сообщение д-ра Ларисы Кузьминой (Москва, Россия) касалось, главным образом, успешного применения мезенхимных стволовых клеток (МСК) в лечении острой РТПХ, резистентной к терапии кортикостероидами. Авторы не обнаружили каких-либо специфических маркеров МСК, прогнозирующих хороший клинический ответ.

Д-р Григорий Ефимов (Москва, Россия) сообщил предварительные экспериментальные данные о применении некоторых минорных HLA-специфических CD8+ Т-клеток, полученных путем трансфекции исходных Т-клеток вектором на основе лентивируса, кодирующим полиморфный вариант гена *ARHGAP45*, который гиперэкспрессирован при остром миелобластном лейкозе.

Генная терапия

Как и ранее, в программе форума был специальный симпозиум по генной терапии, в частности – о применении генетически модифицированных иммунных клеток. Проф. Герард Вагемакер (Роттердам, Нидерланды) в своей лекции «*Состояние дел в генной терапии*» сделал введение по современным подходам в генной терапии на базе вирусных и невирусных векторов. Основное внимание сейчас уделяется редактированию генов *in vitro* с помощью технологий CRISPR/Cas9 и продукции Т-лимфоцитов с химерным антигеном (CAR-T-клеток) для иммунотерапии рака. Доклад также касался коррекции генов при наследственных заболеваниях, в т.ч. болезнью Гурлер, Гоше, бета-талассемии, анемии Фанкони и др., а также сложного оборудования закрытого цикла для надежного переноса генов и инфузий клеток пациентам.

Д-р Золтан Ивич (Ланген, Германия) в сообщении «*Невирусная терапевтическая генная инженерия*» представил свои данные о платформе по введению целевых

участков генов в клетки-мишени на основе так называемой технологии *Sleeping Beauty* для переноса генов, которая может быть использована в контексте продукции специфических CAR-T-клеток и молекулярной методики доставки мини-колец генетического материала, в частности, в CD34+ гемопоэтические клетки.

Д-р Эрик Эрке-Шульц (Виттен, Германия) сообщил о новых аденовирусных и адено-ассоциированных вирусных векторах, которые позволяют более эффективно редактирование генов путем доставки компонентов CRISPR/Cas9 в различные клеточные популяции, что ведет потенциальной коррекции мутаций при некоторых заболеваниях мышечной системы, гемофилии, а также элиминации вируса гепатита В и т.д..

Д-р Алена Шакирова (Санкт-Петербург, Россия) сообщила собственные данные о редактировании *in vitro* с помощью системы TALEN генов в гемопоэтических клетках, о вероятной токсичности данных манипуляций в отношении клеток-мишеней, и частоте эффектов on- и off-target (мутаций других генов) после трансфекции гена CCR5. Показаны частые события, связанные с биаллельной инактивацией гена CCR5, что является шагом вперед в дальнейшем лечении ВИЧ-инфекции.

Д-р Александр Тимин (Санкт-Петербург, Россия) сделал доклад «*Биоинженерные стратегии ускорения терапии стволовых клеток*» о различных адаптируемых свойствах наночастиц и других микроносителей, которые могут быть использованы для нагрузки и контролируемого выхода в целевых тканях посредством различных физических и химических воздействий (магнитные поля, температура, ультразвук и др.). Предложен ряд универсальных платформ, основанных на полимерах, для целей контролируемого локального выброса препарата из наночастиц.

Д-р Альберт Муслимов (Санкт-Петербург, Россия) представил оригинальное сообщение на тему «*Полимерные микро- и наноносители как универсальная платформа доставки биомолекул в целевые клетки*». Подобные микрочастицы-носители могут иметь сложное многослойное строение, в частности – на основе карбонатов и магнитных добавок. Показано, что они захватывают биомолекулы, и показаны их эффективные взаимодействия с некоторыми клетками-мишенями, особенно путем активного эндоцитоза.

Специальное заседание касалось существующих правил деятельности в области клеточной терапии. Д-р Михаил Самсонов (Москва, Россия) сообщил об основных законодательных актах в России, касающихся внедрения методов клеточной и генной терапии. Огромные усилия в этой области за рубежом уже привели к разработке и ускоренному рецензированию потенциально полезных коммерческих продуктов (новых препаратов, CAR-T-клеток), которые теперь проходят многочисленные клинические испытания в качестве новых средств иммунотерапии.

Д-р Вадим Меркулов (Москва, Россия) говорил о проблемах, связанных с правилами экспертизы и выдачи разрешений на медицинские клеточные продукты действующими в России с 2015 г. и обсуждал практические моменты подачи заявок на новые продукты от академи-

ческих разработчиков на основе на основе Федерально-го закона №180 и соответствующих подзаконных актов.

Проф. Михаил **Масчан** (Москва, Россия) вкратце изложил собственный опыт подачи и прохождения заявки на применение CAR-T-клеток против CD19 – нового клеточного продукта для лечения острого лимфобластного лейкоза и закрытой системы для их производства.

Д-р Сергей **Кулемзин** (Новосибирск, Россия) сообщил о противоречивых правилах и препятствиях, которые возникают у академических учреждений при регистрации и попытках проведения клинических испытаний новых клеточных продуктов (например, CAR-T-клеток) на уровне федеральных властей, ответственных за выдачу разрешений.

Д-р Золтан **Ивич** (Ланген, Германия) сделал краткий обзор европейских правил и законодательства по рассмотрению и принятию новых клеточных продуктов и сравнил их с аналогичными актами в США, указав на существенные противоречия в них. Однако предполагается улучшение в этой области, учитывая определенную гибкость сроков рассмотрения заявок и осознание социальной значимости от внедрения определенных медицинских продуктов.

Д-р Михаэль **Заиак** (Базель, Швейцария) показал некоторые примеры успешного внедрения и получения официального европейского на несколько биологических препаратов и клеточных продуктов для иммунотерапии с применением лабораторного оборудования для выделения, генной трансфекции и дальнейшей продукции терапевтических клеточных препаратов непосредственно в трансплантационных клиниках.

CAR-T-клетки в клинике

Проф. Ханс Йохем **Кольб** (Мюнхен, Германия) в своей лекции «*Состояние дел в клеточной терапии*» обсудил современный арсенал клеточной и генной терапии направленной на усиление иммунного ответа против злокачественных клеток при лейкозах и лимфомах. С этой целью можно использовать CAR-T-клетки и моноклональные антитела соответствующей специфичности в различных комбинированных схемах лечения заболеваний, прежде всего – В-клеточных лейкозов и некоторых лимфом.

Впечатляющее выступление д-ра Боро **Дропулика** (Гейтерсберг, США) «*CAR-T-клетки в гематологии и за ее пределами*» касалось, в частности, современных проблем CAR-T-клеток, которые сейчас внедряют не только в иммунотерапию злокачественных новообразований, но также и для снижения вирусной нагрузки ВИЧ-1 у инфицированных лиц. Автор поделился опытом работы с лентивирусными векторами, которые обеспечивают специфичность CAR-T-клеток против стабильных сайтов генов белков оболочки ВИЧ-1, что ведет к резкому снижению инфицирования клеток этим вирусом.

Д-р Сергей **Кулемзин** (Новосибирск, Россия) привел доводы в пользу применения НК-клеток в качестве эффективной цитотоксической клеточной популяции, которая может быть генетически модифицирована и использована для таргетной терапии злокачественных новообразований.

Д-р Алексей **Петухов** (Санкт-Петербург, Россия) изложил свой начальный опыт клинического внедрения CAR-T-клеток в федеральном центре им. В. Алмазова с применением локальных лабораторных мощностей для производства аутологичных CD19-специфичных CAR-T-клеток в необходимых количествах для введения пациентам в клинику. Представлены сравнимые характеристики CAR-T-клеток от нескольких производственных циклов, показаны хорошее качество продукта и воспроизводимость генно-модифицирующих процедур.

Д-р Татьяна **Беловежец** (Новосибирск, Россия) обсудила некоторые выгоды и проблемы, связанные с разработкой CD20-специфичных CAR-T-клеток содержащих генные фрагменты, кодирующие офатумумаб – МКАТ против CD20. Д-р Антон **Чикаев** (Новосибирск, Россия) представил версию конструирования CD19-специфичных CAR-T-клеток с применением обеих ранее известных трансдукционных каскад, а также оригинальные изменения в этих генных конструктах.

Проф. д-р Борис **Фезе** (Гамбург, Германия) также описал свой опыт применения CAR-T-клеток, специфичных к CD19, в клинике Гамбурга. Он представил некоторые результаты внедрения продукта Axi-cel (Yescarta) как часть испытаний ZUMA-1 у пациентов с лимфомами. Токсичность продукта может включать неврологические осложнения и синдром выброса цитокинов. Кинетику CAR-T-клеток *in vivo* отслеживали с помощью цифровой ПЦР, что позволяет проводить долгосрочные наблюдения.

Проф. Михаил **Масчан** (Москва, Россия) сообщил свои данные о клиническом внедрении CAR-T-клеток против CD19, произведенных по GMP-технологии, предоставленной Miltenyi (Prodigy system). Позитивные клинические эффекты CAR-T-клеток были показаны у нескольких пациентов с В-клеточными лейкозами.

Д-р Михаэль **Заиак** (Базель, Швейцария) коснулся, в основном, практического применения и разработки CAR-T-клеток для лечения неходжкинских лимфом в качестве коммерческого продукта, который сейчас доступен под маркой *Tisagenlecleuc el*. Обсуждаются разные аспекты его эффективности и вопросы законодательного регулирования в отдельных странах. Упоминаются возможные токсические эффекты CAR-T-клеток, в т.ч. нейротоксичность, цитопении, инфекции и др.

ВИЧ-инфекция: место генной терапии и ТГСК

Отдельная сессия была посвящена исследованиям в области ВИЧ-инфекции. Дискуссию по широкому кругу вопросов открыл д-р Денис **Гусев** (Санкт-Петербург, Россия), который описал основные тенденции в эпидемиологии ВИЧ-инфекции на примере Санкт-Петербурга в качестве ситуации, типичной для большого города.

Д-р Юлиан **Шульце фон дер Виш** (Гамбург, Германия) рассказал о европейской программе ICISTEM, направленной на установление резервуаров ВИЧ, более точное молекулярное типирование и оценку перспектив гемопоэтической трансплантации как средства излечения ВИЧ-инфекции.

Д-р Александр **Таранин** (Новосибирск, Россия) описал некоторые невирусные антигены как возможное сред-

ство усиления иммунитета против ВИЧ при потенциальной вакцинации.

Проф. д-р Борис **Фезе** (Гамбург, Германия) представил историю вопроса и современные достижения в применении геномного редактирования (главным образом – рецептора CCR5) с целью снижения восприимчивости ВИЧ-инфицированных пациентов к дальнейшей передаче вируса на CD4+ лимфоциты и другие целевые популяции. Доклад Боро **Дропулика** (Гейтерсберг, США) также касался генных конструктов, создаваемых с целью профилактики ВИЧ-инфекции.

Д-р Кристина **Закурдаева** (Москва, Россия) изложила свою точку зрения на общественные аспекты и вопросы юридического регулирования, связанные с разработкой новых медицинских генно-модифицированных клеточных продуктов.

Программа XIII симпозиума завершилась специальной лекцией проф. Дитера **Хельцера** (Франкфурт, Германия) «*Как следует подходить к терапии первой линии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и какое место здесь занимает ТГСК?*». Обстоятельный обзор касался многих новых терапевтических средств при ОЛЛ, которые могут улучшить клинические исходы, в дополнение к аллогенной ТГСК, которая выполняется в случаях высокого риска и при резистентности к терапии. Таргетная терапия включает МКАТ (ритуксимаб, офатумомаб, инотузумаб озогамин, блинатумомаб), а также развивающуюся терапию CAR-T-клетками, ингибиторы иммунных контрольных точек и тирозинкиназ. Делается вывод о том, что терапия первой линии не может пока заменить аллогенную ТГСК из-за множества нерешенных клинических вопросов.

Проблемы реабилитации

Специальная сессия была посвящена различным проблемам посттрансплантационной реабилитации. Д-р Евгений **Куликов** (Санкт-Петербург, Россия) сообщил о методике самоконтроля анальгезии при болезненном мукозите, развивающемся после интенсивной химиотерапии. Д-р Андрей **Вашура** (Москва, Россия) рассказал об основных принципах и предосторожностях при использовании низкомикробной диеты у больных детей после трансплантации. Вклад физической активности в лучшее восстановление пациентов в раннем периоде после ТГСК обсуждали д-р Федор **Терентьев** и Алла **Потапчук** (Санкт-Петербург, Россия). Некоторые аспекты парэнтерального питания липидными эмульсиями у трансплантационных больных обсудил Илья **Лейдерман** (Екатеринбург, Россия).

Психологическая реабилитация после трансплантации обсуждалась, главным образом, в плане специальных образовательных программ для пациентов после ТГСК (Алина **Хаин**, Москва, Россия), роли членов семьи в физической и психической реабилитации детей после трансплантации (Алиса **Волкова** и Татьяна **Ионова**, Санкт-Петербург, Россия). Специфические сенсомоторные нарушения, влияющие на постуральную устойчивость после ТГСК описала д-р Серафима **Чечельницкая** (Москва, Россия). Д-р Николай **Митраков** (Москва, Россия) предложил простую методику оценки двигательной активности больных после трансплантации,

которая должна быть, однако, валидирована в дальнейших исследованиях.

Вопросы сестринского ухода

Отдельная сессия для медицинских сестер касалась обсуждения необходимых специальных навыков и компетенций в условиях клиники ТГСК. Темы докладов касались общего подхода к сестринскому уходу в педиатрической онкогематологии (Наталья **Халецкая**, Минск, Республика Беларусь) эпидемиологического скрининга инфекций, резистентных к антибиотикам (Ольга **Прокофьева**, Санкт-Петербург, Россия), стандартов сестринского ухода в случаях реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов (Анна **Апостолова**, Санкт-Петербург, Россия), эффективности хлоргексидина и других дезинфектантов при катетер-ассоциированных инфекциях (Светлана **Григорьева**, Усть-Каменогорск, Казахстан), применения имплантированных портов для венозного доступа у онкологических больных (Светлана **Селедцова**, Иркутск, Россия), профессиональных проблем и адаптации медсестер в педиатрической онкологии (Наталья **Клипинина**, Москва, Россия).