

А.Е. Друй<sup>1,2</sup>, С.А. Кулева<sup>3</sup>

## Современные методы иммунотерапии нейробластомы

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

В статье представлены сведения о механизмах реализации врожденного и приобретенного иммунитета против нейробластомы. Эра иммунотерапии нейробластомы началась с доказательства эффективности использования моноклональных антител к дисиаialogанглиозиду GD2, который экспрессируется на мембране опухолевых клеток. Сегодня данные антитела включаются в схемы поддерживающей терапии нейробластомы высокого риска. Перспективным направлением иммунотерапии нейробластомы является создание Т-клеток, несущих химерный антигенный рецептор к мембранным структурам опухоли (CAR-T клеток). Теоретические основания для иммунотерапии нейробластомы имеют и ингибиторы «иммунологических сверочных точек» — антитела, блокирующие рецептор PD1 и соответствующий лиганд PD-L1. Внедрение иммунотерапии в традиционное многокомпонентное лечение требует дальнейшего изучения с целью оптимизации использования данной технологии для пациентов с нейробластомой высокого риска.

**Ключевые слова:** дети, нейробластома, иммунотерапия, гуморальный и клеточный иммунитет

### Введение

Применение клеточных технологий в детской онкологии и гематологии занимает значительное место и продолжает развиваться и совершенствоваться. Высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками является стандартом лечения химиочувствительных опухолей (нейробластома, саркома Юинга, медуллобластома) [21]. В то же время, аллогенная трансплантация костного мозга и периферических гемопоэтических стволовых клеток произвела революцию в терапии агрессивных гемобластозов и продолжает оставаться предметом активных исследований. Манипуляции, направленные на изменение клеточного состава трансплантата и его биологических свойств (graft-engineering), перспективны с точки зрения снижения токсичности терапии (борьба с острой

и хронической реакцией трансплантат против хозяина) и потенцирования иммунотерапевтической составляющей (реакция трансплантат против опухоли).

В клинической практике используются свойства взаимодействия стволовых клеток с клетками микроокружения. Стромальные клетки принимают участие в регуляции дифференцировки, пролиферации и самоподдержания стволовых клеток, а также их защите от неблагоприятных воздействий. Используя в терапии мезенхимальные клетки и их модификации, возможно создание конкурентных взаимодействий между опухолевыми и нормальными стволовыми клетками [10].

Иммунотерапия опухолей как вариант клеточной терапии в общей и в детской онкологии переживает периоды расцвета и забвения. Первые связаны с открытиями в фундаментальной иммунологии и созданием потенциально эффективных механизмов активации иммунной системы против опухоли; вторые — с разочарованием, наступающим, когда в клинической практике многие иммунотерапевтические подходы оказываются недостаточно эффективными. В настоящее время иммуноонкология является бурно развивающейся областью медицины в первую очередь за счет интеграции достижений молекулярной биологии и биотехнологии (создание и производство модифицированных клеток и эффекторных молекул), иммунологической физиологии (понимание тонких механизмов регуляции иммунных функций) и клинической медицины (адекватная сопроводительная терапия, допускающая манипуляции с иммунной системой пациента).

Составляющие иммунной защиты организма подразделяются на врожденные (неспецифические) и приобретенные (специфические) факторы, среди которых присутствуют как клеточные, так и гуморальные компоненты. К клеточным элементам неспецифической защиты относятся гранулоциты, компоненты системы фагоцитирующих мононуклеаров и натуральные киллеры (NK — natural killer). Среди гуморальных факторов выделяют систему комплемента, лизоцим, С-реактивный белок, систему интерфе-

ронов. Специфические реакции защиты организма обеспечивает совокупность клеточных и гуморальных факторов приобретенного иммунитета, клеточными элементами которого являются антигенпрезентирующие клетки, Т и В лимфоциты, регуляторные клетки лимфоидного и мезенхимального происхождения; гуморальными — антитела и обширная сеть регуляторных сигнальных молекул — цитокинов. Все клеточные факторы, принимающие участие в формировании иммунных реакций, представлены в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы, селезенка, лимфатическая ткань органов и систем) органах иммуногенеза и берут начало из стволовой кровяной клетки [9].

Методы активации компонентов врожденного и приобретенного иммунитета позволяют преодолеть иммунологическую толерантность и, в ряде случаев, добиться развернутого противоопухолевого иммунного ответа. Из методов иммунотерапии опухолей можно выделить следующие:

- противоопухолевые вакцины;
- использование активированных антигенпрезентирующих клеток;
- применение активирующих цитокинов;
- моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, а также модифицированные, в том числе, несущие цитотоксический агент или радиоактивный изотоп);
- применение эффекторных клеток (в том числе, генетически модифицированных);
- использование ингибиторов сигнальных молекул.

#### **Взаимодействие клеток нейробластомы с иммунной системой пациента**

Злокачественные опухоли, развивающиеся в детском возрасте, характеризуются относительно небольшим уровнем генетической нестабильности и, как следствие, соматических мутаций по сравнению с новообразованиями «взрослых» типов [4, 5]. Это приводит к меньшей их иммунореактивности и ускользанию из-под иммунологического надзора. В то же время, при развитии нейробластомы, наиболее частой экстракраниальной солидной опухоли детского возраста, реакция иммунной системы может разворачиваться достаточно рано. Об этом свидетельствуют наблюдения возникновения синдрома опсоклонус-миоклонус, иммуноопосредованного паранеопластического синдрома, задолго до клинической манифестации нейробластомы или выявления объемного образования с использованием методов визуализации [3, 30, 31].

В процессе своего развития опухоль инфильтрируется иммунокомпетентными клетками и взаимодействует с факторами микроокружения, среди которых макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки, Т и В лейкоциты, тучные клетки, опухольассоциированные фибробласты, а также миелоидные предшественники и миелоидные иммуносупрессорные клетки. Данные клеточные элементы с одной стороны участвуют в реализации противоопухолевого иммунитета, а с другой поддерживают воспаление, стимулирующее развитие опухоли [22]. Инфильтрация ткани опухоли иммунокомпетентными клетками — процесс, сопровождающий прогрессию любой опухоли. Активно пролиферирующие клетки в условиях дефицита нутриентов и гипоксии подвергаются некротической гибели, что приводит к привлечению клеток врожденного иммунитета, а в последующем — лимфоцитов и производных миелопоэза (клеток, одновременно экспрессирующих маркеры макрофагов и нейтрофилов). Находясь в очаге воспаления, клетки продуцируют факторы ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеазы, гепараназа, катепсин-протеазы), в норме направленные на утилизацию некротического детрита, а также эффекторные молекулы, среди которых ростовые (HGF — hepatocyte growth factor — фактор роста гепатоцитов, EGF — epidermal growth factor — эпидермальный фактор роста), ангиогенные (VEGF — vascularendothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов, FGF2 — fibroblast growth factor 2 — фактор роста фибробластов — 2) факторы, провоспалительные цитокины и хемокины (IL-1 — interleukin-1 — интерлейкин-1, IL-6 — interleukin-6 — интерлейкин-6, IL-10 — interleukin-10 — интерлейкин-10, PGE2 — prostaglandin E2 — простагландин E2). Указанные факторы воздействуют не только на иммунокомпетентные клетки, приводя к поддержанию хронического воспаления, но и непосредственно на клетки опухоли. При этом само воспаление приводит к развитию опухолевых сосудов (неоангиогенезу), опухолевой стромы (за счет привлечения фибробластов и миофибробластов, способных продуцировать хемокины и поддерживать воспаление) и созданию условий для локальной экспансии опухоли и метастазирования (за счет разрушения внеклеточного матрикса и базальной мембраны эндотелиоцитов). В клетках нейробластомы под действием провоспалительных цитокинов активируется сигнальный путь STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 — переносчик сигнала и активаторы транскрипции 3), реализующийся в увеличении экспрессии онкогенов (*MYC*, *WAF1*), блокировании апоптоза, угнетении окислительного метаболизма и

индукции ангиогенной программы HIF1a-VEGF (hypoxia-inducible factor 1 – индуцируемый гипоксией фактор 1). Активные формы кислорода, которые продуцируются фагоцитами, приводят к повреждению ДНК и возрастанию генетической нестабильности опухолевых клеток [6-8, 14, 16, 19, 20, 22, 28, 31, 40, 43].

Одновременно с воспалительной реакцией, развивающейся в ткани опухоли, в ней реализуется противоопухолевый иммунный ответ. Врожденный компонент противоопухолевой иммунной защиты — NK-клетки, которые неспецифически уничтожают клетки, имеющие низкую экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС — major histocompatibility complex) I класса или вовсе лишенные их. Данные клетки воспринимаются как чужеродные организму и подлежат элиминации за счет индукции апоптоза, который реализуется через систему перфорина и гранзимов (протеаз). Перфорин, встраиваясь в цитоплазматическую мембрану клетки-мишени, образует пору, через которую протеолитические ферменты гранул NK-клетки (гранзимы) поступают в цитоплазму, где активируют эффекторные каспазы, приводя к гибели клетки путем апоптоза. Клетки нейробластомы, в первую очередь группы высокого риска, имеют низкую экспрессию молекул МНС I класса, что делает их потенциальными мишенями для уничтожения NK-клетками [13, 29, 31].

Приобретенный клеточный иммунитет против нейробластомы реализуется через реакцию антигензависимой цитотоксичности. Цитоплазматические белки подвергаются протеасомной деградации до пептидов и, связавшись с молекулой МНС I класса, презентуются на мембране всех ядродержащих клеток организма. В отношении клеток, презентующих нормальные клеточные белки, развивается иммунологическая толерантность за счет негативной селекции Т-лимфоцитов в тимусе. В результате мутационного процесса и нарастающей нестабильности генома опухолевой клетки на ее поверхности экспрессируются комплексы МНС I класса, содержащие aberrантные пептиды, к которым иммунологическая толерантность отсутствует и развивается клеточный иммунный ответ. В целом, клетки нейробластомы накапливают небольшое количество соматических мутаций, однако в ряде опухолей высокого риска наблюдается феномен хромотрипсиса [4, 31, 32]. Хромотрипсис — одномоментное катастрофическое повреждение генетического материала, приводящее к образованию сложных комплексных хромосомных aberrаций [35, 42]. Само по себе наличие данного феномена ухудшает прогноз у пациентов с нейробластомой высокого риска, однако его следствием яв-

ляется появление большого количества неоантигенов, увеличивающих иммунореактивность опухоли [32]. Эффекторным звеном клеточного иммунного ответа является цитотоксический Т-лимфоцит (CTL — cytotoxic T lymphocytes, CD8+), который распознает aberrантный пептид в комплексе с МНС I класса на поверхности клетки-мишени и после установления иммунологического синапса выделяет перфорин и гранзимы или воздействует на Fas-рецептор опухолевой клетки Fas-лигандом. Оба сценария приводят к запуску программы апоптоза клетки-мишени. Для завершения программы уничтожения опухолевой клетки CTL должен преодолеть «иммунологические сверочные точки»: взаимодействие между PD1-лигандом (PD1 — programmed death — лиганд I белка программируемой смерти клеток) на поверхности клетки-мишени и PD1-рецептором на Т-лимфоците должно быть минимальным. В противном случае, программа уничтожения клетки-мишени реализована не будет. В целом, клетки опухоли способны уходить из-под иммунологического надзора за счет продукции иммуносупрессорных факторов (TGFβ — transforming growth factor beta — трансформирующий ростовой фактор бета, IL1β — interleukin-1β — интерлейкин-1β), привлечения регуляторных Т-клеток и миелоидных иммуносупрессорных клеток, подавляющих иммунологические реакции [11, 18, 22].

### Иммунотерапия нейробластомы

Эра иммунотерапии нейробластомы началась с доказательства эффективности использования моноклональных антител к дисиаialogанглиозиду GD2 (ganglioside 2). Данный антиген экспрессируется на мембране клеток нейробластомы, меланомы, нейроэндокринных опухолей, десмопластической круглоклеточной опухоли, саркомы Юинга. При этом его экспрессия выявляется во всех случаях нейробластомы, а его количество на поверхности опухолевых клеток высоко. В норме дисиаialogанглиозид GD2 экспрессируется в ограниченном количестве на клеточных структурах, среди которых нейроны центральной нервной системы (ограниченные гематоэнцефалическим барьером) меланоциты и периферические сенсорные клетки. Эти факты указывают на возможность использования антигена GD2 для иммунной атаки на клетки нейробластомы. Эффективность применения различных моноклональных антител к GD2 была продемонстрирована в ряде доклинических исследований [12, 17, 42].

Гуморальный иммунный ответ в виде продукции антител к GD2 в естественных условиях не развивается, поскольку дисиаialogанглиозид

является аутоантигеном. Введение в организм пациента искусственно созданных моноклональных антител, чаще всего химерных, содержащих фрагменты человеческих и мышинных иммуноглобулинов, вызывает развитие реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Антитела связывают антиген GD2 на мембране клеток нейробластомы и активируют клетки, экспрессирующие рецепторы к константному фрагменту иммуноглобулинов (в первую очередь, NK-клетки и макрофаги). После формирования иммунологического синапса между NK-клеткой и клеткой опухоли реализуется уничтожение последней через систему перфорина и гранзимов. Функции макрофагов в данном сценарии не ограничиваются фагоцитозом опсонизированных клеток и их фрагментов, а также апоптотических телец, а включают одновременно с дендритными клетками внутриклеточный процессинг антигенов опухоли и презентацию их в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II классов CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитам (феномен кросс-презентации), что потенцирует цитотоксический противоопухолевый иммунный ответ [34]. Экзогенное введение аутологичных дендритных клеток, культивированных в присутствии антигенов опухоли (MAGE-A1 — melanoma-associated antigen A1, MAGE-A3 — melanoma-associated antigen A3, NY-ESO1 — New York esophageal squamous cell carcinoma 1 — антиген эзофагеального плоскоклеточного рака 1, GAGE1 — G antigen 1 — G антиген 1) и способных их презентировать, в ряде исследований продемонстрировало эффективность в отношении нейробластомы высокого риска, а также рецидивов и рефрактерных форм саркомы Юинга, остеогенной саркомы и рабдомиосаркомы [1, 2]. У некоторых пациентов эффективность дендритноклеточных вакцин может быть потенцирована использованием гипометилирующих агентов (децитабина) [23, 24, 29, 33].

Применение моноклональных антител к GD2 на сегодняшний день является стандартом поддерживающей терапии нейробластомы высокого риска в протоколах лечения, предложенных исследовательскими группами COG (Children's Oncology Group — группа изучения опухолей у детей) и SIOPEX (International Society of Paediatric Oncology — Europe Neuroblastoma Group — международное общество детской онкологии — Европейская группа изучения нейробластомы). Терапия антителами применяется после проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток параллельно с дифференци-

ровочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой [27, 37]. Группа COG продемонстрировала эффективность применения антител в комбинации с интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF — granulocyte-macrophage colony stimulating factor), проявляющуюся в значимом увеличении показателей общей и бессобытийной выживаемости пациентов при медиане времени наблюдения 2,1 года [44]. Дальнейшее наблюдение за данными пациентами выявило частичное нивелирование данного эффекта, однако выживаемость пациентов в группе, получавших иммунотерапию по-прежнему остается более высокой. Основными факторами токсичности применения антител к GD2 являются нейропатическая боль (52%), вызванная связыванием дисиалоганглиозида на мембране периферических сенсорных нейронов и требующая введения высоких доз наркотических анальгетиков, реакции гиперчувствительности (25%) и синдром повышенной проницаемости капилляров (23%) [39]. Европейское исследование SIOPEX HR-NBL1 (high risk neuroblastoma — группа высокого риска) не выявило доказательств эффективности применения IL-2 в комбинации с химерным антителом Ch14.18, однако профиль токсичности был более приемлемым при исключении IL-2 из схемы терапии [40, 41]. Само по себе применение антител к GD2 увеличивало показатели выживаемости пациентов по сравнению с применением только дифференцировочной терапии. Исследовательская группа из Memorial Sloan Kettering Cancer Center под руководством N.K. Cheung продемонстрировала отличный эффект сочетания мышинового антитела к GD2 3F8 с GM-CSF с 13-цис-ретиноевой кислотой у пациентов, достигших полной или очень хорошей частичной ремиссии в ответ на индукционную терапию [12]. Показатели выживаемости пациентов при проведении только иммунотерапии и дифференцировочной терапии не отличались от уровня выживаемости больных, получивших высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичными стволовыми клетками [26]. В 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA — Food and Drug Administration) одобрило препарат динутуксимаб (химерное антитело Ch14.18 к GD2) для лечения нейробластомы группы высокого риска [15].

Было показано, что дополнительными факторами, определяющими успех иммунотерапии антителами к GD2, являются полиморфизм гена Fcγ-рецептора FcγR2A-131 Н/Н, приводящий к его большей аффинности к константному фрагменту молекулы иммуноглобулина, а также несовпадение KIR-рецептора (KIR —

killer cell immunoglobulin-like receptors — иммуноглобулин-подобный рецептор NK-клеток) и KIR-лиганда после проведения реинфузии гемопоэтических стволовых клеток. Иммуноглобулин-подобный рецептор NK-клеток неспецифически распознает молекулы МНС I класса. При соответствии KIR-МНС I клетка не воспринимается как чужеродная и избегает уничтожения. В случае несоответствия KIR-МНС I и формирования иммунологического синапса путем образования комплекса антиген (GD2) — антитело — Fc-рецептор NK-клетка уничтожает опухолевую. Поскольку гены, кодирующие KIR-рецепторы и молекулы МНС I, наследуются независимо, несовпадение по системе KIR может возникнуть внутри одного организма. Данный сценарий рассматривается как благоприятный фактор прогноза при детских солидных опухолях после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [13, 39].

Перспективным направлением иммунотерапии нейробластомы является создание Т-клеток, несущих химерный антигенный рецептор (CAR — chimeric antigen receptor) к мембранным структурам опухоли. В качестве таких антигенов могут выступать GD2, CD171 (L1-CAM), DNAM1. Химерный антигенный рецептор представляет собой искусственно созданную конструкцию, состоящую из легкой и тяжелой цепей варибельного фрагмента иммуноглобулина и фрагмента корцептора CD3 $\zeta$ , которая вводится в аутологичные Т-клетки с помощью лентивирусного вектора. CAR второго и третьего поколений также содержат один или два костимуляторных домена (4-1BB, CD27, CD28, ICOS или OX40). Т-клетка, несущая CAR, не требует антигенной презентации для собственной активации, а взаимодействует с антигеном на поверхности клетки-мишени за счет фрагмента иммуноглобулина, формирует иммунологический синапс и реализует программу клеточной цитотоксичности [25, 34].

Ингибиторы «иммунологических сверхточек» — антитела, блокирующие рецептор PD1 и соответствующий лиганд PD-L1, имеют теоретические основания, чтобы найти применение в иммунотерапии нейробластомы. PD1 экспрессируется на Т-лимфоцитах, тогда как PD-L1 — на антигенпрезентирующих и клетках-мишенях. Данная система выполняет роль корепрессора, т.е. ингибирует иммунный ответ, вступая в антагонистические взаимоотношения с костимуляторной системой (B7-CD28). Если после распознавания комплекса антигенного пептида и МНС I Т-клетка получает больше активирующих сигналов (через рецепторные молекулы CD28) — запускается программа клеточной цитотоксичности, если больше ингибирующих

сигналов (через рецептор PD1) — наступает ее анархия [11, 18]. Нейробластома характеризуется небольшим количеством соматических мутаций и, соответственно, неоантигенов, образующихся при синтезе белка с мутировавших генов. Однако при развитии феномена хромотрипсиса количество неоантигенов в клетках нейробластомы резко возрастает, и они становятся доступны для распознавания собственными Т-лимфоцитами [4, 32]. При этом выключение корепрессорного каскада PD1–PD-L1 за счет применения блокирующих антител к соответствующим молекулам смещает баланс сигнализирования в сторону коактивационных факторов и приводит к запуску экзогенной программы апоптоза опухолевой клетки. Выявление хромотрипсиса может стать предиктивным биологическим маркером для прогнозирования эффективности применения ингибиторов «иммунологических сверхточек» у пациентов с нейробластомой.

Таким образом, нейробластома, одна из наиболее иммуногенных опухолей детского возраста, рассматривается как потенциально удачная модель применения различных иммунотерапевтических подходов в педиатрической онкологии. В создаваемых в настоящее время исследовательских протоколах и стандартах лечения данной опухоли иммунотерапии будет отведена ведущая роль в поддерживающей терапии пациентов группы высокого риска.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Новик А.В. и др. Дендритные клетки, активированные раковотестикулярными антигенами (РТА+), в лечении метастатических сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. — 2014. — № 6. — С. 700-706.
2. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В. и др. Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток // Природа. — 2018. — № 6 (1234). — С. 14-19.
3. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Малевич О.Б., Варфоломеева С.Р. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы) // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). — 2014. — № 1. — С. 62-69.
4. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer // Nature. — 2013. — № 500 (7463). — P. 415-421. — doi: 10.1038.
5. Alexandrov L.B., Stratton M.R. Mutational signatures: the patterns of somatic mutations hidden in cancer genomes // Curr. Opin Genet Dev. — 2014. — № 24. — P. 52-60.
6. Ara T., Song L., Shimada H. et al. Interleukin-6 in the bone marrow microenvironment promotes the growth and survival of neuroblastoma cells // Cancer Res. — 2009. — № 69. — Vol. 1. — P. 329-337.
7. Ara T.R., Nakata R., Sheard M.A. et al. Critical role of STAT3 in IL-6-mediated drug resistance in human neuroblastoma // Cancer Res. — 2013. — № 73. — Vol. 13. — P. 3852-3864.

8. Asgharzadeh S., Salo J.A., Ji L. et al. Clinical significance of tumor-associated inflammatory cells in metastatic neuroblastoma // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — № 30. — Vol. 28. — P. 3525-3532.
9. Banyer J.L., Hamilton N.H., Ramshaw I.A., Ramshaw A.J. Cytokine in innate and adaptive immunity // *Rev. Immunogenet.* — 2000. — Vol. 2. — P. 359-373.
10. Batlle E., Clevers H. Cancer stem cells revisited // *Nat. Med.* — 2017. — № 6. — Vol. 23(10). — P. 1124-1134.
11. Berghoff A.S., Ricken G., Widhalm G. et al. PD1 (CD279) and PD-L1 (CD274, B7H1) expression in primary central nervous system lymphomas (PCNSL) // *Clin Neuro-pathol.* — 2014. — № 33. — Vol. 1. — P. 42-49.
12. Cheung N.K., Lazarus H., Miraldi F.D. et al. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* — 1987. — № 5. — Vol. 9. — P. 1430-1440.
13. Delgado D.C., Hank J.A., Kolesar J. et al. Genotypes of NK cell KIR receptors, their ligands, and Fcγ receptors in the response of neuroblastoma patients to Hu14.18-IL2 immunotherapy // *Cancer Res.* — 2010. — № 70. — Vol. 23. — P. 9554-9561.
14. DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E. et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy // *Cancer Discov.* — 2011. — № 1. — P. 54-67.
15. Dhillon S. Dinutuximab: first global approval // *Drugs.* — 2015. — № 75. — Vol. 8. — P. 923-927.
16. Egler R.A., Burlingame S.M., Nuchtern J.G., Russell H.V. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor levels as markers of disease extent and prognosis in neuroblastoma // *Clin Cancer Res.* — 2008. — № 14. — Vol. 21. — P. 7028-7034.
17. Fischer J.P., Flutter B., Wesemann F. et al. Effective combination treatment of GD2-expressing neuroblastoma and Ewing's sarcoma using anti-GD2 ch14.18/CHO antibody with Vγ9Vδ2+ γδT cells // *Oncoimmunology.* — 2015. — № 5. — Vol. 1. — e1025194.
18. Fu J., Malm I.J., Kadayakkara D.K. et al. Preclinical evidence that PD1 blockade cooperates with cancer vaccine TEGVAX to elicit regression of established tumors // *Cancer Res.* — 2014. — № 74. — Vol. 15. — P. 4042-4052.
19. Galluzzi L., Kroemer G. Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis // *Cell.* — 2008. — № 135. — Vol. 7. — P. 1161-1163.
20. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer // *Cell.* — 2010. — № 140. — Vol. 6. — P. 883-899.
21. Hale G.A. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* — 2005. — Vol. 5(5). — P. 835-846.
22. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* — 2011. — № 144. — Vol. 5. — P. 646-674.
23. Krishnadas D.K., Shapiro T., Lucas K. Complete remission following decitabine/dendritic cell vaccine for relapsed neuroblastoma // *Pediatrics.* — 2013. — № 131. — Vol. 1. — P. 336-341.
24. Krishnadas D.K., Shusterman S., Bai F. et al. A phase I trial combining decitabine/dendritic cell vaccine targeting MAGE-A1, MAGE-A3 and NY-ESO-1 for children with relapsed or therapy-refractory neuroblastoma and sarcoma // *Cancer Immunol Immunother.* — 2015. — № 64. — Vol. 10. — P. 1251-1260.
25. Künkele A., Taraseviciute A., Finn L.S. et al. Preclinical Assessment of CD171-Directed CAR T-cell Adoptive Therapy for Childhood Neuroblastoma: CE7 Epitope Target Safety and Product Manufacturing Feasibility // *Clin Cancer Res.* — 2017. — № 23. — Vol. 2. — P. 466-477.
26. Kushner B.H., Ostrovskaya I., Cheung I.Y. et al. Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin // *Oncotarget.* — 2016. — № 7. — Vol. 4. — P. 4155-4166.
27. Ladenstein R., Weixler S., Baykan B. et al. Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEX Phase 1 study // *MAbs.* — 2013. — № 5. — Vol. 5. — P. 801-809.
28. Larsson K., Kock A., Idborg H. et al. COX/mPGES-1/PGE2 pathway depicts an inflammatory-dependent high-risk neuroblastoma subset // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2015. — № 112. — Vol. 26. — P. 8070-8075.
29. Liu Y., Wu H.W., Sheard M.A. et al. Growth and activation of natural killer cells ex vivo from children with neuroblastoma for adoptive cell therapy // *Clin Cancer Res.* — 2013. — № 19. — Vol. 8. — P. 2132-2143.
30. Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma // *Lancet.* — 2007. — № 369. — P. 2106-2120.
31. Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G. et al. Neuroblastoma // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2016. — № 2. — P. 1-9.
32. Molenaar J.J., Koster J., Zwijnenburg D.A. et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neuriteogenesis genes // *Nature.* — 2012. — № 483. — Vol. 7391. — P. 589-593.
33. Navid F., Armstrong M., Barfield R.C. Immune therapies for neuroblastoma // *Cancer Biol. Ther.* — 2009. — № 8. — Vol. 10. — P. 874-882.
34. Prapa M., Calderer S., Spano C. et al. A novel anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor triggers neuroblastoma cell killing // *Oncotarget.* — 2015. — № 6. — Vol. 28. — P. 24884-24894.
35. Rode A., Maass K.K., Willmund K.V. et al. Chromothripsis in cancer cells: An update // *Int. J. Cancer.* — 2016. — № 138. — Vol. 10. — P. 2322-2333.
36. Scott A.M., Wolchok J.D., Old L.J. Antibody therapy of cancer // *Nat Rev Cancer.* — 2012. — № 12. — P. 278-287.
37. Shusterman S., London W.B., Gillies S.D. et al. Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — № 28. — Vol. 33. — P. 4969-4975.
38. Siebert N., Eger C., Seidel D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2 // *MAbs.* — 2016. — № 8. — Vol. 3. — P. 604-616.
39. Siebert N., Jensen C., Troschke-Meurer S. et al. Neuroblastoma patients with high-affinity FCGR2A, -3A and stimulatory KIR 2DS2 treated by long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO show higher ADCC levels and improved event-free survival // *Oncoimmunology.* — 2016. — № 5. — Vol. 11. — e1235108.
40. Song L., Asgharzadeh S., Salo J. Valpha24-invariant NKT cells mediate antitumor activity via killing of tumor-associated macrophages // *J. Clin. Invest.* — 2009. — № 119. — Vol. 6. — P. 1524-1536.

41. Stephens P.J., Greenman C.D., Fu B. et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development // *Cell*. — 2011. — № 144. — Vol. 1. — P. 27-40.
42. Suzuki M., Cheung N.K. Disialoganglioside GD2 as a therapeutic target for human diseases // *Expert Opin Ther Targets*. — 2015. — № 19. — Vol. 3. — P. 349-362.
43. White E., Karp C., Strohecker A.M. et al. Role of autophagy in suppression of inflammation and cancer // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 2010. — № 22. — Vol. 2. — P. 212-217.
44. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F. et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — № 363. — Vol. 14. — P. 1324-1334.

Поступила в редакцию 16.01.2018 г.

*A.E. Druy<sup>1,2</sup>, S.A. Kulyova<sup>3</sup>*

### **Neuroblastoma immunotherapy**

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

<sup>3</sup>N.N. Petrov National Research Center of Oncology, St-Petersburg

The recent data about innate and adaptive immunity against neuroblastoma are described in the article. The era of neuroblastoma immunotherapy started since the evidence of anti-GD2 monoclonal antibodies efficiency. Nowadays monoclonal antibodies against GD2 are introduced into schemes of maintenance therapy for high-risk neuroblastoma patients. Developing of T-cells expressing chimeric antigen receptor (CAR-T cells) directed to membrane antigens is the perspective of neuroblastoma immunotherapy. PD1/PD-L1 blocking antibodies as immune checkpoint inhibitors have the theoretical evidence of potential effectiveness. Application of immunotherapeutic approaches in high-risk neuroblastoma patients together with conventional multimodal therapies requires further investigation.

Key words: children, neuroblastoma, immunotherapy, humoral and cellular immunity