

Деплеционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний.

Часть 2. Перспективы применения биспецифических антител

Маслянский А.Л.¹⁻³, Дибров Д.А.¹, Лиля А.М.^{1,4}, Торгашина А.В.¹, Зоткин Е.Г.¹,
Самсонов М.Ю.⁵, Тогизбаев Г.А.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁵АО «Р-ФАРМ», Москва; ⁶НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

³Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁵Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111;

⁶Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94

Одним из наиболее многообещающих подходов для деплеционно-реституционной терапии представляется разработка и применение лекарственных препаратов, созданных на основе биспецифических моноклональных антител (БМА). Терапевтические БМА — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), сконструированные на основе молекул иммуноглобулинов, способные одновременно селективно связываться с несколькими разными антигенами и, таким образом, являющиеся перспективным инструментом для создания новых лекарственных препаратов. Основанные на подобном принципе лекарства, содержащие в структуре одной молекулы иммуноглобулина несколько (минимум 2) антигенраспознающих (Fab) фрагментов, один из которых специфичен для целевых рецепторов клеток-мишеней, а другой связывает и активирует CD3ε-домен молекулы CD3, компонента Т-клеточного рецептора, получили название биспецифических энгейджеров Т-клеток (bispecific t-cell engager, BiTE).

В настоящее время наиболее перспективным и многочисленным семейством терапевтических БМА являются BiTE, взаимодействующие с клетками-эффекторами гуморального звена иммунитета. Их способность вызывать деплецию клеток-мишеней в периферической крови и тканях ранее убедительно продемонстрирована при лечении резистентных вариантов онкогематологических заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-лимфоцитов, некоторые лимфопролиферативные заболевания и плазмноклеточные дискразии. В последние годы с учетом острой потребности в разработке новых методов лечения резистентных, прогностически неблагоприятных вариантов системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ), наличия убедительной теоретической и экспериментальной базы, а также опубликованных позитивных результатов применения сходного по механизму действия метода CAR-T клеточной терапии было предпринято несколько попыток использования существующих препаратов БМА для лечения ревматических заболеваний.

Помимо BiTE, технология БМА позволяет создавать и другие варианты ГИБП с уникальными свойствами: оптимизированной (продленной) фармакокинетикой, способностью одновременно нейтрализовать несколько цитокинов, достигая синергического эффекта, а также модулировать функциональную активность заданных популяций клеток посредством селективного воздействия на рецепторы, контролирующие процессы клеточной активации (checkpoints).

Легкость стандартизации препаратов, созданных на основе БМА, отсутствие необходимости *de novo* изготавливать препарат для каждого пациента, возможность немедленного их применения, предсказуемая фармакокинетика (известный и ограниченный период полувыведения), гибкость режимов дозирования, допускающих медленную эскалацию дозы, возможность индивидуализации длительности лечения и кратности курсов, доступность проведения повторных циклов лечения, возможность отмены препарата в случае возникновения осложнений, существенно более низкая по сравнению с CAR-T клеточной терапией стоимость коротких циклов низкодозовой терапии, — все это делает данную технологию приоритетной для создания на ее основе новых лекарственных препаратов для деплеционно-реституционной терапии САРЗ.

Ключевые слова: деплеционная терапия; деплеционно-реституционная терапия; В-клетки; плазматические клетки; биспецифические антитела; моноклональные антитела.

Контакты: Данил Алексеевич Дибров; dibrov995@gmail.com

Для ссылки: Маслянский АЛ, Дибров ДА, Лилля АМ, Торгашина АВ, Зоткин ЕГ, Самсонов МЮ, Тогизбаев ГА. Деплеционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 2. Перспективы применения биспецифических антител Современная ревматология. 2025;19(3):7–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-7-18

*Depletion-restitution therapy of autoimmune rheumatic diseases.**Part 2. Perspectives on bispecific antibodies*

**Maslyanskiy A.L.¹⁻³, Dibrov D.A.¹, Lila A.M.^{1,4}, Torgashina A.V.¹, Zotkin E.G.¹,
Samsonov M.Yu.⁵, Togizbayev G.A.⁶**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³St Petersburg State University, Saint-Petersburg;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵R-Pharm JSC, Moscow; ⁶Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia;

³7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁵111, Leninsky Prospect, Moscow 119421, Russia;

⁶94, Tole Bi Street, Almaty 720040, Kazakhstan

One of the most promising approaches to depletion-restitution therapy is the development and use of drugs based on bispecific monoclonal antibodies (bsAbs). Therapeutic bsAbs are genetically engineered biological products (biologics) based on immunoglobulin molecules capable of simultaneously binding multiple antigens, making them a promising platform for novel drugs. A specific type of such agent, which incorporates at least two antigen-binding (Fab) fragments within a single immunoglobulin molecule — one targeting a specific cell-surface receptor and the other binding and activating to the CD3 ϵ domain of CD3 molecule of the T-cell receptor complex — has been termed a bispecific T-cell engager (BiTE).

Currently, BiTE molecules that engage effector cells of the humoral immune system are the most clinically advanced subclass of bsAbs. Their ability to deplete target cells in peripheral blood and tissues has been clearly demonstrated in the treatment of resistant hematological malignancies such as B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, various lymphoproliferative disorders, and plasma cell dyscrasias. Recent years have seen attempts to repurpose bsAbs for the treatment of refractory, prognostically unfavorable forms of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs), supported by theoretical rationale, experimental evidence, and parallels with successful CAR-T cell therapy.

Beyond BiTEs, the bsAb platform also enables development of biologics with extended pharmacokinetics, multi-cytokine targeting potential for synergistic suppression of inflammation, and checkpoint-directed modulation of targeted cell functional activity.

Advantages such as standardized manufacturing, off-the-shelf availability, predictable pharmacokinetics (with a known and limited half-life), flexible dosing regimens enabling slow escalation of the dose, the possibility of individualizing treatment duration and dosing frequency, the feasibility of repeated treatment cycles, the option to discontinue therapy in case of adverse events, and the significantly lower cost of short low-dose treatment cycles compared to CAR-T cell therapy — all these make bsAb-based strategies a highly attractive priority for next-generation depletion-restitution therapies for SARDs.

Keywords: depletion therapy; depletion-restitution therapy; B-cells; plasma cells; bispecific antibodies; monoclonal antibodies.

Contact: Danil Alekseevich Dibrov; dibrovd995@gmail.com

For reference: Maslyanskiy AL, Dibrov DA, Lila AM, Torgashina AV, Zotkin EG, Samsonov MYu, Togizbayev GA. Depletion-restitution therapy of autoimmune rheumatic diseases. Part 2. Perspectives on bispecific antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):7–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-7-18

Эта статья продолжает цикл публикаций о возможностях достижения ремиссии аутоиммунных заболеваний посредством глубокой деплеции аутореактивных клеток. Напомним, что к деплеционно-реституционной терапии относятся методы, основанные на массивном кратковременном цитотоксическом воздействии, приводящем к глубокой редукции патогенных аутореактивных клеточных клонов с последующей репопуляцией за счет «наивных» клеточных элементов и, соответственно, восстановлению механизмов толерантности и формированию безлекарственной ремиссии [1]. Один из наиболее многообещающих подходов для деплеционно-реституционной терапии — разработка и применение лекарственных препаратов на основе биспецифических моноклональных антител (БМА).

Характеристика биспецифических антител.

Биспецифические энгейджеры Т-клеток (bispecific t-cell engager, BiTE)

Терапевтические БМА представляют собой генно-инженерные препараты (ГИБП), сконструированные на основе

молекул иммуноглобулинов, способные одновременно селективно связываться с несколькими разными антигенами и, таким образом, являющиеся перспективным инструментом для создания новых лекарственных препаратов [2]. Предполагается, что БМА являются естественным, нормальным компонентом гуморального иммунного ответа. Поскольку молекулы IgG4-субкласса IgG способны к обмену Fab-фрагментами, в организме человека в естественных условиях присутствуют антитела, которые могут связывать два разных антигена [3, 4]. Хотя их значение и механизмы регуляции в настоящее время окончательно не выяснены, предполагается, что естественные БМА оказывают противовоспалительное действие.

Первым ГИБП, созданным на основе молекулы БМА, был катумаксмаб, одобренный к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2009 г. Данный препарат содержал два различных Fab-фрагмента, один из которых связывал компонент Т-клеточного рецептора CD3, второй — молекулу адгезии эпителия EpcAM, которая

является опухолевым антигеном, гиперэкспрессируемым клетками ряда опухолей [5]. Катумаксмаб предназначался для терапии рефрактерного асцита у пациентов с онкологическими заболеваниями. Из-за особенностей структуры Fc-фрагмента введение катумаксмаба внутривенно сопровождалось интенсивной нецелевой (off-target) активацией купферовских клеток, что вызывало гепатотоксические реакции и могло привести к фатальным последствиям [6, 7]. Из-за этого применение препарата было возможно только интраперитонеально, и в 2017 г. его производство было прекращено по экономическим причинам. Тем не менее эта разработка продемонстрировала принципиальную возможность создания лекарственных препаратов на основе БМА, что и было в дальнейшем успешно реализовано.

Основанные на подобном принципе препараты, содержащие в структуре одной молекулы иммуноглобулина несколько (минимум 2) антигенраспознающих (Fab) фрагментов, один из которых специфичен для целевых рецепторов клеток-мишеней (в роли которых могут выступать в том числе и антигены В-клеток или плазматических клеток), а другой связывает и активирует CD3 ϵ -домен молекулы CD3 — компонента Т-клеточного рецептора, — получили название биспецифических энгейджеров Т-клеток (BiTE). Механизм действия препаратов данного семейства заключается в физическом связывании клетки-мишени, содержащей соответствующий антиген, и Т-лимфоцита за счет экспрессии на поверхности последнего CD3 и их физического сближения. Активация Т-лимфоцита, опосредованная взаимодействием BiTE и CD3 ϵ -домена Т-клеточного рецептора, не зависит ни от МНС-рестрикции (Major Histocompatibility Complex), ни от специфичности Т-клеточного рецептора (модуляция Т-клеток *in vivo*) [8]. Таким образом, между клеткой мишенью и Т-лимфоцитом, связанными молекулой BiTE, происходит формирование иммунного синапса, который обеспечивает высокоизбирательный цитотоксический цитотоксическими механизмами Т-лимфоцита [9]. Данный процесс характеризуется очень высокой эффективностью (амплификация цитотоксического сигнала), которая в силу механизма действия может быть реализована в присутствии очень низких концентраций BiTE.

Классическим представителем нового поколения BiTE, первым вошедшим в широкую клиническую практику, стал блинатумомаб, который был разрешен к клиническому применению в 2014 г. для лечения острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-лимфоцитов. Он представляет собой молекулу, сконструированную на основе небольших фрагментов антител с молекулярной массой ~55 кДа, которая одновременно связывается с CD3 ϵ и CD1910. В структуре этой молекулы отсутствует Fc-фрагмент, в связи с чем препарат не вызывает избыточной активации макрофагов и активации системы комплемента. Однако по этой же причине он не защищен от катаболизма рецептором FcRn, поэтому имеет короткий период полураспада в плазме ($1,25 \pm 0,63$ ч) *in vivo* и требует введения путем длительной непрерывной инфузии [10, 11]. Установлена высокая эффективность блинатумомаба у пациентов с рецидивирующими онкогематологическими заболеваниями, рефрактерными к предшествующей анти-В-клеточной терапии [12–14].

Механизм действия BiTE и CAR-T клеточной терапии принципиально сходен, что объясняет как сравнимую их эффективность, так и близкий спектр неблагоприятных ре-

акций (НР). К основным проявлениям токсичности биспецифических энгейджеров Т-клеток относятся также синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), а в более отдаленные сроки — цитопенический синдром, гипо- или агаммаглобулинемия, а также инфекции. Особенности BiTE как стандартизированных лекарственных препаратов определяют предсказуемость фармакокинетики, лучшую «управляемость» терапии, возможность плавного титрования дозы, прерывания введения при необходимости, что принципиально невозможно при использовании «живого» лекарства — CAR-T-клеток. Таким образом, сконструированные на основе БМА энгейджеры Т-клетки имеют лучший профиль безопасности. Необходимо отметить, что, в отличие от CAR-T клеточной терапии, применение BiTE не требует предварительного назначения цитостатических лимфопролиферирующих препаратов и не связано с риском озлокачивания трансфицированного клона. Подобно CAR-T-клеткам и в противоположность препаратам, созданным на основе структуры моновалентных моноклональных антител, использование BiTE позволяет достичь более эффективной деплеции клеток-мишеней не только в кровотоке, но и, что особенно важно, в тканях [15].

По данным регистрационных клинических исследований, проведенных у пациентов острым лейкозом из предшественников В-лимфоцитов, частота СВЦ при использовании блинатумомаба достигала 16%, при этом тяжелая степень (3–4-я) данного осложнения наблюдалась лишь у 2–6% больных. Аналогично и проявления ICANS (нейротоксичность) встречались достаточно часто (в 61% случаев), однако в основном они оставались нетяжелыми. Тяжелые НР фиксировались значительно реже (7–17%), а инфекции на разных этапах терапии развивались у 25% больных [14]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что данные о частоте и характере НР были получены при использовании препарата у крайне тяжелой когорты резистентных больных острым лейкозом, уже получивших несколько циклов высокоагрессивной полихимиотерапии. Они не могут быть экстраполированы на пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями (CAR3), у которых, как правило, отмечаются лучшая сохранность гемопоэза, и, что особенно важно, меньший объем популяции В-клеток, подлежащих деплеции. Как показал опыт применения CAR-T клеточной терапии, в этой ситуации снижаются риск развития и потенциальная тяжесть как СВЦ, так и ICANS.

Доказанная в рандомизированных контролируемых исследованиях и затем подтвержденная данными клинической практики высокая эффективность блинатумомаба у крайне тяжелой когорты больных острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-лимфоцитов, резистентных к терапии, близкая к таковой при использовании CAR-T клеточной терапии, вызвала интерес к разработке новых концептов БМА. После 2020 г. был зафиксирован взрывной рост числа БМА, на основании которых было создано более 10 новых лекарственных препаратов, предназначенных для использования в онкологической, ревматологической и офтальмологической практике (рис. 1). На различных этапах клинических исследований в настоящее время находится более 100 молекул подобной структуры, что отражает перспективность данного подхода [16].

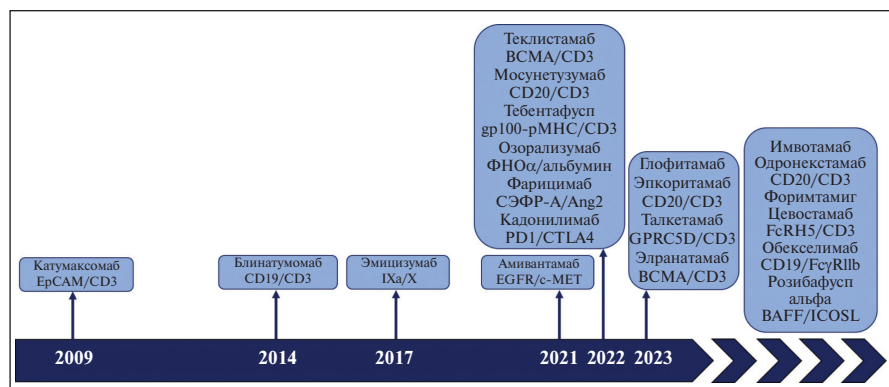


Рис. 1. Хронологический «конвейер» БМА. ФНОα — фактор некроза опухоли α; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста
Fig. 1. Chronological pipeline of bsAbs. ФНОα (TNFα) — tumor necrosis factor alpha; СЭФР (VEGF) — vascular endothelial growth factor

Особенности структуры БМА делают их уникальным инструментом для решения широкого спектра клинических задач и создают предпосылки для конструирования на их основе лекарственных препаратов с различными механизмами действия. Так, существует возможность изготовления BiTEs, Fab-фрагменты которых, будучи направлены на альтернативные CD19 антигены (например, рецептор фактора активации В-клеток — BAFF-R, — CD20, BCMA, GPRC5D), позволяют эффективно перенаправлять цитотоксическую активность Т-лимфоцитов в отношении соответствующих субпопуляций эффекторов гуморального звена иммунитета — субпопуляций В-клеток, плазмобластов и плазматических клеток. Сохранение в структуре таких молекул Fc-фрагмента может способствовать созданию препаратов с лучшими по сравнению с блинатумомабом фармакокинетическими параметрами. Подобные подходы уже были успешно реализованы при создании таких лекарственных препаратов, как глофитамаб, эпкоритамаб (анти-CD3/20), зарегистрированных для лечения лимфопролиферативных заболеваний, а также теклистамаб, элранатамаб (анти-CD3/BCMA), талкетамаб (анти-

CD3/GPRC5D), показавших высокую эффективность при лечении пациентов с резистентной к стандартной терапии множественной миеломой [17] (рис. 2). Представляется, что эти и подобные им по механизму действия лекарственных препараты имеют хороший потенциал внедрения в ревматологическую практику.

Соответствующий выбор мишеней определяет принципиальную возможность конструирования энгейджеров Т-клеток, селективно и высокоэффективно элиминирующих различные популяции клеток иммунной системы, включая активированные клоны иммунокомпетентных клеток (при использовании в качестве антигенов-мишеней маркеров активации) и непосредственно Т-клетки [18]. Наиболее интригующим подходом, находящимся на стадии экспериментальных разработок, является создание BiTE, направленных на аутореактивные лимфоидные клетки на уровне структур антигенраспознающих рецепторов, детектирующих соответствующие эпитопы аутоантигенов (bispecific autoantigen-T Cell Engagers, BaiTE) [19]. Реализация данного принципа может потенциально привести к созданию методов деплеционной терапии, клиническое применение которых позволит излечивать пациентов без развития иммунодефицитного состояния.

Помимо BiTE, с помощью технологии БМА можно создавать и другие варианты ГИБП с уникальными свойствами: оптимизированной (продленной) фармакокинетикой, возможностью одновременно нейтрализовать несколько цитокинов, достигая эффекта синергии, а также модулировать функциональную активность заданных популяций клеток, селективно взаимодействуя с рецепторами, контролируемыми процессы клеточной активации (checkpoints). Примеры успешной реализации подобных задач представлены ниже.

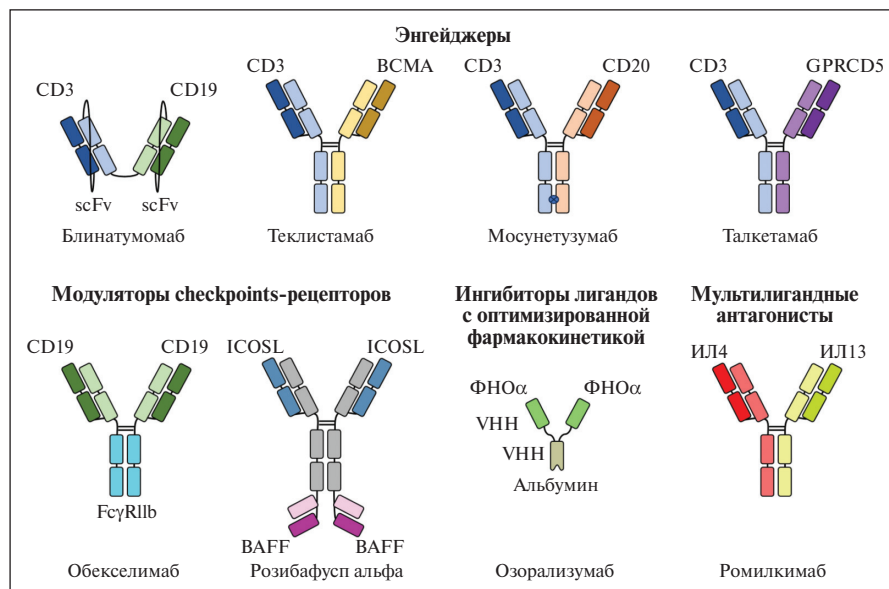


Рис. 2. Варианты БМА
Fig. 2. Variants of bispecific antibodies

Первым одобренным для применения у ревматологических пациентов ГИБП на основе БМА является озориализумаб, который был официально зарегистрирован в Японии в 2022 г. и разрешен к применению в этой стране для терапии ревматоидного артрита (РА). Молекула озориализумаба состоит из трех небольших фрагментов суммарной массой 38 кДа: двух вариабельных доменов тяжелых цепей, связывающих ФНОα, и одного, связывающего альбумин [20]. Благодаря такой структуре, низкой молекулярной массе и отсутствию Fc-фрагмента озориализумаб имеет ряд преимуществ перед обычными ингибиторами ФНОα [21]. Так, связывание с альбумином обеспечивает длительную циркуляцию препарата в крови и быстрое его распределение в воспаленных тканях (суставах), а компактность молекулы и отсутствие Fc-фраг-

мента существенно снижают иммуногенность и вероятность нецелевой активации нейтрофилов и макрофагов [22, 23]. В серии работ японских авторов показана высокая эффективность озорализумаба как в комбинации с метотрексатом, так и при монотерапии, а также возможность широко варьировать схемы его введения [24, 25].

Еще один препарат, розибафусп альфа, — ГИБП, сконструированный на основе БМА, обладающий способностью одновременно ингибировать ICOSL (Inducible Costimulator Ligand) и BAFF (B Cell Activating Factor) [26]. Свойства такой гибридной молекулы определяются входящими в ее структуру компонентами. Так, ICOSL является компонентом сигнализации между В- и Т-клетками, опосредующим костимуляцию и формирование герминативных центров и эктопической лимфоидной ткани [27], а BAFF — фактором выживания стимулированных В-клеток [28]. Двойное ингибирование ICOSL и BAFF с помощью розибафуспа альфа на экспериментальной модели CAP3 продемонстрировало большую эффективность, чем применение отдельных антител, которые связывались с ICOSL или BAFF [26]. Результаты первой фазы исследования розибафуспа альфа при РА, в которой участвовали 26 пациентов, указывают на удовлетворительную переносимость и эффективность препарата по сравнению с плацебо [29]. В настоящее время продолжаются исследования эффективности и безопасности розибафуспа альфа в терапии РА (NCT03156023) и системной красной волчанки — СКВ (NCT04058028).

Обекселимаб — моноклональное антитело, которое с высокой аффинностью связывается с CD19 и имеет модифицированный Fc-компонент [30], что значительно повышает степень его связывания с FcγRIIb (в 225 раз по сравнению с IgG1) и, таким образом, обеспечивает модуляцию рецептора. Благодаря подобной структуре, обекселимаб, имитируя комплексы антиген-антитело, селективно связывается с В-лимфоцитами, что приводит к снижению их активности без цитолитического эффекта [30]. Экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo* подтверждают способность обекселимаба блокировать В-клетки у здоровых добровольцев и пациентов с СКВ [31]. Клиническое исследование обекселимаба у пациентов с СКВ продемонстрировало его хорошую переносимость и безопасность [30].

Более перспективным направлением применения обекселимаба оказалась терапия IgG4-связанного заболевания. По данным пилотного исследования, ответ на терапию обекселимабом наблюдался у 93% пациентов, а 80% из них достигли первичной конечной точки [32]. В настоящее время изучение эффективности и безопасности данного препарата при IgG4-связанном заболевании продолжается (NCT05662241).

Сочетание в одной молекуле терапевтического БМА нескольких Fab-фрагментов, связывающихся с разными антигенами, может повысить эффективность терапии. Например, используемый в офтальмологии фарицимаб блокирует одновременно СЭФР-А и ангиопоэтин 2, что более эффективно препятствует неоангиогенезу и развитию воспаления. Предпринимаются попытки разработки на основе БМА антицитокиновых препаратов нового поколения, одновременно блокирующих физиологические эффекты двух и более цитокинов для достижения синергического эффекта, которые, однако, в целом остаются менее успешными.

Ромилимаб — биспецифическое IgG4-антитело, Fab-фрагменты которого блокируют интерлейкин (ИЛ) 4 и ИЛ13,

оказывающие профибротическое действие посредством рекрутирования, активации и пролиферации фибробластов, макрофагов и миофибробластов [33, 34], а также путем повышения экспрессии периостина [35]. Однако надежды на использование данного препарата для лечения больных идиопатическим легочным фиброзом и системной склеродермией (ССД) не оправдались [36, 37].

Неоднократные попытки сконструировать БМА, способные одновременно ингибировать ФНОα и ИЛ17, также до настоящего времени не дали результата. Для этого были созданы такие молекулы, как COVA322, ABT-122 и JNJ61178104. Опубликованы данные о фармакокинетике и иммуногенности COVA322, однако, несмотря на проведенное исследование, результаты по безопасности и эффективности молекулы не публиковались, а ее разработка была остановлена [38]. Хотя ABT-122 и JNJ61178104 продемонстрировали удовлетворительные показатели безопасности [39], эффективность ABT-122 оказалась не выше, чем у моноспецифических ингибиторов ФНОα [40], а данные о JNJ61178104 так и не появились в печати. М.А. Kroenke и соавт. [41] было высказано предположение о существенном влиянии размера и сайтов связывания подобных биоконструктов на иммуногенность и фармакокинетику, что может способствовать образованию антител к препарату, последующему формированию иммунных комплексов и потенциальной неэффективности.

Опыт и перспективы клинического применения BiTE при CAP3

В настоящее время наиболее перспективным и многочисленным семейством терапевтических БМА остаются BiTE, взаимодействующие с клетками-эффекторами гуморального звена иммунитета. Их способность обеспечивать эффективную деплецию клеток-мишеней в периферической крови и тканях ранее уже была убедительно продемонстрирована при лечении резистентных вариантов ряда онкогематологических заболеваний.

В последние годы с учетом острой потребности в разработке новых методов лечения прогностически неблагоприятных вариантов CAP3, наличия убедительной теоретической и экспериментальной базы, а также опубликованных позитивных результатов применения сходного по механизму действия метода CAR-T клеточной терапии было предпринято несколько попыток использования существующих препаратов БМА для лечения ревматических заболеваний. В частности, в 2024 г. европейской группой исследователей впервые было представлено описание серии клинических случаев успешного применения блинатумомаба у 6 пациентов с трудно поддающимся лечению (*difficult-to-treat*, D2T) РА [42]. Основанием для применения блинатумомаба во всех случаях послужило сохранение неприемлемо высокой активности заболевания при исчерпании резервов доступной терапии. В частности, у всех 6 пациентов ранее имела место неэффективность метотрексата, лефлуномида, ингибиторов ФНОα и нескольких препаратов из группы ингибиторов Янус-киназ, при этом 5 из них также ранее проводилась терапия ингибиторами ИЛ6, а 3 — абатацептом и ритуксимабом.

Особенностью данных наблюдений было использование блинатумомаба в разовых дозах, существенно меньших по сравнению с рутинной гематологической практикой (9 vs 28 мкг/м²/сут), а также более короткими циклами (5 vs 28 дней). Так, пациентам было проведено только два

5-дневных цикла инфузий блинатумомаба с промежутком в 1 нед по сравнению с минимум пятью циклами, принятыми в онкогематологической практике. В результате такой терапии у всех пациентов наблюдалось быстрое снижение активности РА с достижением ремиссии к 12-й неделе (значение DAS28-СРБ — Disease Activity Score 28 по уровню СРБ — снижалось в среднем с 4,72 до 2,28 балла). Трем пациентам до и после терапии была выполнена биопсия синовиальной оболочки, результаты которой свидетельствовали о деплеции В-лимфоцитов синовии. Согласно данным проточной цитометрии, у всех пациентов была достигнута полная деплеция В-лимфоцитов в периферической крови, включая субпопуляцию активированных В-клеток памяти, с последующей репопуляцией за счет наивных В-лимфоцитов. На протяжении 24 нед наблюдения было зафиксировано стойкое снижение уровней ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, модифицированному цитруллинированному виментину и карбамилированным пептидам. Однако полной нормализации уровней указанных аутоантител не произошло. Отсутствие сероконверсии, вероятно, было связано с тем, что препарат не влиял на пул длительно живущих плазматических клеток, которые не экспрессируют CD19-антиген. Использование блинатумомаба характеризовалось хорошей переносимостью, тяжелых НР, потребовавших отмены препарата, не зафиксировано. Через 3 мес после последнего введения блинатумомаба у всех пациентов была продолжена стандартная терапия.

Немецкие авторы сообщили об успешном применении блинатумомаба у пациентки 35 лет, страдавшей диффузной формой ССД, позитивной по антителам к Scl70 [43]. Основными показаниями для проведения данной терапии послужили быстропрогрессирующее течение заболевания, нарастание тяжести индуративного поражения кожи, прогрессирование синдрома Рейно и вовлечение в патологический процесс сердца (нарушение ритма, сопровождавшееся усилением фиброза по данным магнитно-резонансной томографии сердечной мышцы), которые не контролировались стандартной терапией, включавшей средние дозы глюкокортикоидов (ГК) в сочетании с азатиоприном, с последующим переходом к использованию микофенолата мофетила. Важным фактором, повлиявшим на выбор лечения, было планирование пациенткой беременности. В связи с этим короткий период полувыведения блинатумомаба (часы), безусловно, являлся важным преимуществом. Пациентке были выполнены два 5-дневных цикла инфузий блинатумомаба в дозе 9 мг/м²/сут, один 5-дневный цикл по 28 мг/м²/сут и один 10-дневный по 28 мг/м² сут. Достижение деплеции В-клеток в периферической крови подтверждалось данными проточной цитометрии. В результате терапии в течение 4 мес было отмечено быстрое значимое и стойкое улучшение состояния с купированием кожной индурации, увеличением объема движений в суставах, снижением кожного счета с 21 до 12, уменьшением частоты и выраженности атак синдрома Рейно, стабилизацией поражения сердца на фоне быстрой деэскалации сопутствующей терапии. Лечение отличалось хорошей переносимостью. Как и в предыдущих случаях, значимых проявлений СВЦ и/или ICANS не наблюдалось.

Одновременно с использованием БМА-энгейджеров Т-клеток, взаимодействующих с CD19-антигеном, в 2024 г.

также были опубликованы первые результаты применения у пациентов с ревматическими заболеваниями анти-BCMA-терапии — теклистамаба. Он представляет собой анти-CD3/BCMA биспецифический энгейджер Т-клеток, который в 2022 г. впервые был зарегистрирован для лечения пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой [44]. Связывая маркер плазматических клеток, теклистамаб продемонстрировал беспрецедентную эффективность в лечении данного заболевания, его введение позволило добиться длительного ответа на терапию в 63% случаев. Препарат обеспечивал глубокую деплецию клеток-мишеней — у 27,6% больных после курса терапии теклистамабом не выявлялся резидуальный остаточный клон миеломных клеток. Фармакокинетические характеристики теклистамаба позволили использовать подкожный путь введения, для снижения частоты и тяжести НР применялся режим медленного титрования дозы.

Как и для блинатумомаба, основными НР для теклистамаба являлись СВЦ (у 61–72% больных в целом, 3-й степени — у 0,6%), ICANS (у 3%, во всех случаях нетяжелых градаций), цитопения, а также инфекции (у 76,4%, включая тяжелые у 44,8%) [44]. НР особого интереса, учитывая механизм действия препарата, представляется гипогаммаглобулинемия, которая была зафиксирована в 74,5% случаев, в связи с этим половине пациентов проводились инфузии внутривенного иммуноглобулина.

Первый клинический случай применения теклистамаба в ревматологии был описан у пациентки 23 лет, страдавшей рефрактерной СКВ с развитием жизнеугрожающих полиорганных поражений [45]. Активность патологического процесса не контролировалась комплексной терапией, включавшей средние и высокие дозы ГК, аминохинолиновые препараты, иммуносупрессанты (последовательное применение азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила и воклоспориана). Безуспешными оказались попытки использования ГИБП различного механизма действия (белимумаб и анифролумаб), а также внутривенного иммуноглобулина. Прогрессирование волчаночного нефрита, нарастание анемического синдрома в связи с неконтролируемым гемолизом определило необходимость применения «терапии спасения». Был проведен 5-недельный цикл терапии теклистамабом с использованием протокола титрования дозы. Перед началом терапии теклистамабом был отменен микофенолата мофетил. Уже в дебюте анти-BCMA-терапии отмечалось быстрое и выраженное улучшение состояния. На 2-й неделе введения препарата был достигнут регресс артрита, на 4-й неделе полностью купирован аутоиммунный гемолиз, наблюдалось разрешение кожной сыпи и язв на слизистой оболочке полости рта, на 5-й неделе нормализовались уровень антител к двуспиральной ДНК и активность системы комплемента, а к 6-й неделе была купирована протеинурия, индекс активности СКВ SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K) уменьшился с 20 до 0 баллов и не повышался до конца наблюдения. Развитие ремиссии позволило приступить к быстрому снижению дозы ГК, прием которых был полностью прекращен к 6-й неделе терапии. Введение теклистамаба сопровождалось развитием НР: СВЦ 2-й степени тяжести, который был купирован применением тоцилизумаба (2-я неделя), а также гипогаммаглобулинемии с развитием пневмонии и синусита, в связи с чем проводилось введение внутривенного иммуноглобулина.

Группа немецких исследователей [46] представила описание серии клинических случаев применения теклистамаба у 4 пациентов с РА, ССД, дерматомиозитом и болезнью Шегрена (БШ). Общим для данной группы пациентов была высокая степень резистентности более чем к пяти иммуносупрессивным препаратам, включая ритуксимаб, сохранение неприемлемо высокой активности заболевания и поражение внутренних органов. Введение теклистамаба у всех больных привело к быстрому и полному снижению активности заболевания, стабилизации или регрессу органных поражений. У всех пациентов была подтверждена деплеция В-клеток и плазмобластов в периферической крови, которая сопровождалась снижением концентраций свободных легких цепей, а также иммуноглобулинов основных классов. К 12-й неделе наблюдения отмечались признаки репопуляции В-клеточного роста: увеличивалось число наивных, IgD-позитивных (непереключенных) В-лимфоцитов при сохраняющейся деплеции В-клеток памяти. Стойкое снижение иммуновоспалительной активности в постдеплеционном периоде обеспечило возможность редукции объема фармакотерапии, у всех пациентов были отменены иммуносупрессивные препараты.

Таким образом, результаты клинических наблюдений подтверждают возможность проведения эффективной деплеционно-реституционной терапии САРЗ с использованием препаратов терапевтических БМА энгейджеров Т-клеток, связывающих CD19- и ВСМА-антигены В-лимфоцитов и плазматических клеток. Особенностью данной терапии у пациентов с ревматической патологией явилось назначение коротких циклов, что обусловило возможность быстрой реконституции эффекторного звена гуморального иммунитета, а также более низких разовых и кумулятивных доз препаратов, что способствовало лучшей переносимости и снижению стоимости лечения. Была предварительно подтверждена возможность эффективной деплеции основных клеток-мишеней не только в периферической крови, но и в тканях, что имеет важнейшее значение для формирования длительной безлекарственной ремиссии.

В настоящее время фармацевтическими компаниями начата разработка линейки новых БМА-энгейджеров Т-клеток, предназначенных для лечения САРЗ. Уже стартовали ранние фазы клинических испытаний, задача которых — изучение эффективности и безопасности БМА RO7507062 (анти-CD3/CD19), созданного для терапии СКВ [47], ведутся исследования имвотамаба, нового анти-CD3/CD20-BiTE, у больных РА (NCT06087406) и СКВ (NCT06041568). Возможным сценарием представляется также репозиционирование некоторых биспецифических энгейджеров Т-клеток, уже зарегистрированных для использования при онкогематологической патологии, в частности запущено исследование CD3/CD20 BiTE мосунетумаба у пациентов с СКВ (NCT05155345).

Учитывая широкий спектр представителей данного семейства лекарственных препаратов, как разрешенных к клиническому применению в последние годы, так и находящихся на фи-

нальных этапах клинических исследований, перспективы быстрого создания на их основе лекарственных средств для проведения деплеционно-реституционной терапии тяжелых форм ревматических заболеваний выглядят реальными и многообещающими. В частности, среди таких перспективных препаратов можно отметить молекулы, нацеленные на маркеры В-лимфоцитов (эпкоритамаб, глофитамаб, одронекстамаб) и на различные маркеры плазматических клеток — анти-ВСМА (эланатамаб), анти-GPRCD5 (талкетамаб и форимтамиг) и анти-FcRH5 (цевостамаб) [48].

Одним из ключевых моментов выбора ГИБП для терапии САРЗ является вариабельность экспрессии терапевтических мишеней на разных этапах развития В-клеток. Данные суммированы на рис. 3.

Сравнительная характеристика CAR-T клеточной терапии и BiTE

Испытанные технологии производства, возможность создания препаратов с практически неограниченным кругом мишеней, успешный опыт применения в гематологической практике, а также многообещающие результаты, продемонстрированные в пилотных исследованиях при лечении САРЗ, позволяют рассматривать БМА-энгейджеры Т-клеток и CAR-T, нацеленные на эффекторы гуморального звена иммунитета, в качестве наиболее перспективных кандидатов для разработки новых методов деплеционно-реституционной терапии САРЗ. Однако вопрос о преимуществах и недостатках обеих технологий до настоящего времени остается открытым, прежде всего в связи с тем, что указанные методы вошли в практику сравнительно недавно и первоначально были использованы у наиболее тяжелой, практически безнадежной категории пациентов в качестве «терапии спасения». Это наряду со сложной технологией получения препаратов CAR-T-клеток затрудняло проведение прямых сравнительных исследований. Таким образом, для сравнения эффективности и безопасности данных подходов в настоящее время можно полагаться лишь на результаты не прямых сопоставлений. Данные протоколов, оценивающих анти-CD19 CAR-T клеточную терапию и использование анти-CD19 биспецифических энгейджеров Т-клеток у больных В-клеточными лимфомами были представлены в ряде опубликованных в последние годы работ (рис. 4).

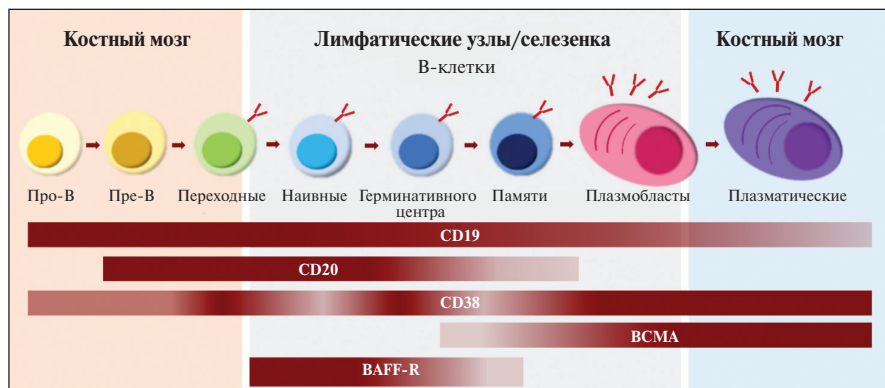


Рис. 3. Терапевтические структуры — мишени В-клеток (адаптировано из [49])
Fig. 3. Therapeutic structures — B-cell targets (adapted from [49])

Хотя непрямой характер сравнения не позволяет сделать окончательные выводы, имеющиеся данные указывают на

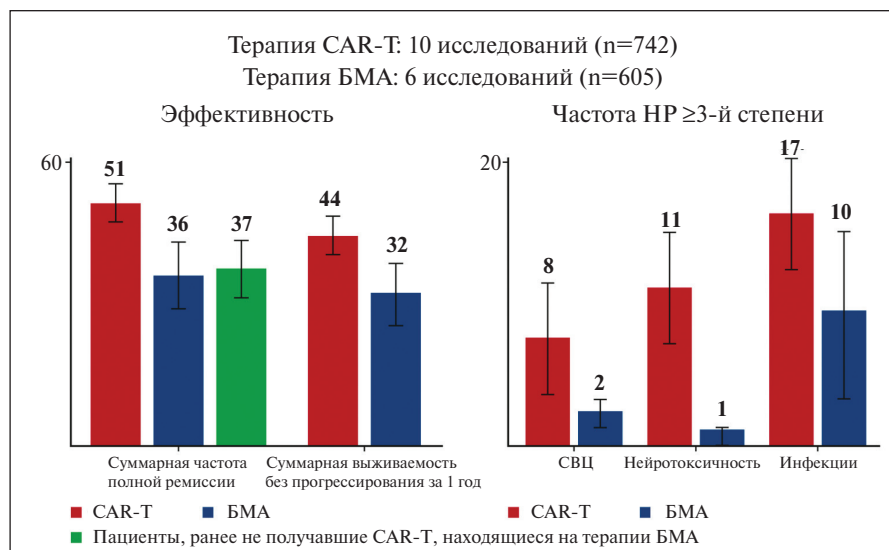


Рис. 4. Сопоставление эффективности и частоты НР при использовании анти-CD19 CAR-T клеточной терапии и BiTE (адаптировано из [50]), %

Fig. 4. Comparison of efficacy and adverse reaction frequency in anti-CD19 CAR-T therapy vs. BiTE (adapted from [50]), %

несколько более высокую эффективность CAR-T клеточной терапии по сравнению с применением BiTE, что, однако, сопровождалось существенно большей токсичностью, связанной с применением первой методики [51]. Вместе с тем эти данные носят предварительный характер и не могут быть экстраполированы как на применение альтернативных конструкций БМА-энгейджеров Т-клеток, в том числе другой антигенной специфичности, так и на использование таких подходов при лечении САРЗ. Тем не менее в случае применения этих методов в ревматологической практике низкая токсичность, вероятно, может стать определяющим преимуществом. Нами предпринята попытка сопоставить основные характеристики технологий CAR-T клеточной терапии и BiTE, определяющие перспективы их внедрения в ревматологическую практику (см. таблицу).

Таким образом, CAR-T клеточная терапия представляет собой перспективный инструмент в первую очередь противоопухолевой терапии, однако крайне высокая цена, а также риск развития осложнений будут потенциально сдерживать широкое использование данной методики в терапии аутоиммунных, в том числе ревматических, заболеваний. В то же время технология создания терапевтических БМА-энгейджеров Т-клеток открывает широкие возможности для разработки классических ГИБП, нацеленных на различные субпопуляции основных иммунокомпетентных клеток, прежде всего эффекторов гуморального звена иммунитета, которые могут быть с успехом использованы в терапии САРЗ. Легкость стандартизации препаратов, созданных на основе БМА, отсутствие необходимости *de novo* изготавливать препарат для каждого пациента, возможность немедленного их применения (отсутствие временного лага), предсказуемая фармакокинетика (известный и ограниченный период полувыведения), гибкость режимов дозирования, допускающая медленную эскалацию дозы, возможность индивидуализации длительности лечения и кратности курсов, при необходимости доступность и легкость проведения повторных циклов лечения, возможность отмены

препарата в случае возникновения НР, существенно более низкая по сравнению с CAR-T клеточной терапией стоимость коротких циклов низкодозовой терапии представляются определяющими преимуществами данной технологии для создания на ее основе новых препаратов для деpleционно-реституционной терапии САРЗ.

Обе технологии имеют большой потенциал развития. В качестве перспективных концептов для усовершенствования CAR-T клеточной терапии предложены альтернативные способы модификации донорских клеток, в том числе *in vivo*, что потенциально способно сократить лаг-период до начала терапии и преодолеть проблемы логистики. Другим подходом является тонкая молекулярная «настройка» рецепторов CAR-T-клеток на В-клетки-эффекторы, экспрессирующие определенные аутоантитела и рецепторы, в частности за счет включения аутоантигенных эпитопов непосредственно в структуру CAR или Т-клеточного рецептора, что определяет возможность селективной деpleции исключительно аутореактивных клеток (CAAR, CATCR) [54–56].

Схожий принцип был использован для создания прототипов новых молекул биспецифических энгейджеров Т-клеток, нацеленных исключительно на аутореактивные клоны В-лимфоцитов и плазматические клетки (BaiTE) [19]. Встраивание аутоантигенных эпитопов в структуру Fc-фрагмента подобной конструкции привело к созданию молекул, активирующих Т-клетки только в присутствии аутореактивных, патогенных клеток, идентифицируемых за счет заранее известных молекулярных характеристик их рецепторов. Данный подход позволит резко снизить вероятность наступления цитокин-опосредованных НР (СВЦ, ICANS) и выраженность иммуносупрессии. Первые экспериментальные данные, продемонстрировавшие возможность селективной деpleции эффекторов гуморального звена иммунитета, аутореактивных к β_2 -гликопротеину 1 В-клеток, а также к фосфолипазе A₂, имеющей ключевое значение в развитии мембранозной нефропатии, сконструированными на основании подобного принципа молекулами БМА-энгейджеров Т-клеток, уже получены [19, 57]. Это открывает широкие перспективы для лечения антифосфолипидного синдрома, мембранозной нефропатии, а в дальнейшем и широкого спектра других аутоиммунных заболеваний.

Заключение

Хотя методы деpleционно-реституционной терапии находятся на ранних этапах разработки и нуждаются в совершенствовании, представляется очевидным, что их применение способно принципиально повлиять на парадигму лечения, смещая акценты с использования недостаточно эффективных, не позволяющих кардинально изменить траекторию развития патологического процесса методов лечения в пользу модификации фундаментальных механизмов патогенеза САРЗ. Препараты на основе терапевтических БМА представляются

Сопоставление характеристик BiTE и CAR-T для клинической практики
Comparison of BiTE and CAR-T characteristics in clinical practice

Технология деpleционно-реституционной терапии	BiTE	Аутологичные CAR-T-клетки
Способность эффективно элиминировать кровяной и тканевой пулы клеток-мишеней	+++	++++
Нюансы производства и особенности применения	Стандартные технологии производства моноклональных антител. Препараты немедленно доступны в готовом виде	Индивидуальное производство для каждого пациента. Лечение отсрочено на 4–6 нед необходимостью изготовления препарата. Сложность логистики
Стандартизация	Возможна	Сложна, для каждого отдельно взятого пациента используется уникальный препарат
Способ реализации цитолитического действия	Потенциально в процесс цитолиза клеток-мишеней могут быть вовлечены все Т-клетки пациента	Цитолитический эффект лимитирован численностью трансфицированного клона
Фармакокинетика	Стандартная, предсказуемая, существует возможность индивидуализации протокола лечения, медленной эскалации дозы	Труднопредсказуема, неуправляема («живой препарат»). На численность клона CAR-T-клеток в организме реципиента будут влиять эффективность их пролиферации <i>in vivo</i> и длительность персистенции
Способ введения	Внутривенное и подкожное. Возможно амбулаторное введение, потенциально — самовведение. Кратковременное цикловое лечение	Только внутривенное. Однократное лечение
Необходимость применения в протоколе терапии лимфодеплеции	Нет	Да
Безопасность	СВЦ и нейротоксичность (обычно низкой градации). Токсичность может быть лимитирована медленной эскалацией дозы	СВЦ и нейротоксичность (возможно высокой градации). Генотоксичность режимов лимфодеплеции. Риск злокачественной трансформации трансфицированного клона
Методы фармакологической коррекции СВЦ и ICANS	ГК, ингибиторы ИЛ1 и ИЛ6	ГК, ингибиторы ИЛ1 и ИЛ6
Риск необратимой иммуносупрессии	Низкий при краткосрочном применении	Более высокий, может быть связан с длительной персистенцией клона CAR-T-клеток
Наличие зарегистрированных препаратов	Да	Да
Стоимость (основываясь на данных применения по зарегистрированным показаниям) [52, 53]	Блинатумомаб — 89 000 \$ за цикл, элкоритамаб — 37 500 \$ за цикл, глофитамаб — 41 176 \$ за цикл, теклистамаб — 464 128 \$ за год терапии и 38 300 \$ за один цикл (5 нед)	350 000–500 000 \$
Перспективы создания препаратов, избирательно нацеленных на аутореактивные клоны	Да. BaiTE	Да. CAAR, CATCR

Примечание. CAAR (chimeric autoantibody receptor) — химерный рецептор к аутоантителам; CATCR (chimeric autoantigen T-cell receptor) — химерный Т-клеточный рецептор к аутоантигену.

наиболее перспективным инструментом для быстрой реализации подобного подхода. Кроме того, принципы, лежащие в основе структуры БМА, могут быть с успехом применены

и для совершенствования уже существующих классов ГИБП, включая антицитокиновые препараты и ингибиторы костимуляционных молекул.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ramirez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov.* 2024 Jul;23(7):501-524. doi: 10.1038/s41573-024-00959-8. Epub 2024 Jun 5.
2. Shah K, Leandro M, Cragg M, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol.* 2024 Jun 20;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031.
3. Van der Neut Kolfshoten M, Schuurman J, Losen M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007 Sep 14;317(5844):1554-7. doi: 10.1126/science.1144603.
4. Rispens T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2023 Nov;23(11):763-778. doi: 10.1038/s41577-023-00871-z. Epub 2023 Apr 24.
5. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer.* 2010 Nov 1;127(9):2209-21. doi: 10.1002/ijc.25423.
6. Seimetz D, Lindhofer H, Bokemeyer C. Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2010 Oct;36(6):458-67. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.03.001. Epub 2010 Mar 27.
7. Borlak J, Langer F, Spanel R, et al. Immune-mediated liver injury of the cancer therapeutic antibody catumaxomab targeting EpCAM, CD3 and Fcγ receptors. *Oncotarget* 2016;7(19):28059-74. doi: 10.18632/oncotarget.8574.
8. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren P. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Aug;18(8):585-608. doi: 10.1038/s41573-019-0028-1.
9. Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, et al. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol Immunol.* 2006 Feb;43(6):763-71. doi: 10.1016/j.molimm.2005.03.007. Epub 2005 Apr 26.
10. Löffler A, Kufer P, Lutterbuse R, et al. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood.* 2000 Mar 15;95(6):2098-103.
11. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2016 Mar 17;127(11):1410-6. doi: 10.1182/blood-2015-06-651380. Epub 2016 Jan 11.
12. Boissel N, Chiaretti S, Papayannidis C, et al. Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study. *Blood Cancer J.* 2023 Jan 4;13(1):2. doi: 10.1038/s41408-022-00766-7.
13. Thompson PA, Jiang X, Banerjee P, et al. A phase two study of high dose blinatumomab in Richter's syndrome. *Leukemia.* 2022 Sep;36(9):2228-2232. doi: 10.1038/s41375-022-01649-3. Epub 2022 Aug 8.
14. Lantz J, Pham N, Jones C, et al. Blinatumomab in Practice. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024 Feb;19(1):1-8. doi: 10.1007/s11899-023-00714-7. Epub 2023 Dec 7.
15. Blair HA. Odronexamab: First Approval. *Drugs.* 2024 Dec;84(12):1651-1658. doi: 10.1007/s40265-024-02112-6. Epub 2024 Nov 19.
16. Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *Mabs.* 2024 Jan-Dec;16(1):2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635. Epub 2024 Mar 11.
17. Strohl WR. Structure and function of therapeutic antibodies approved by the US FDA in 2023. *Antib Ther.* 2024 Mar 19;7(2):132-156. doi: 10.1093/abt/tbae007. eCollection 2024 Apr.
18. Caracciolo D, Mancuso A, Polera N, et al. The emerging scenario of immunotherapy for T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: advances, challenges and future perspectives. *Exp Hematol Oncol.* 2023 Jan 9;12(1):5. doi: 10.1186/s40164-022-00368-w.
19. Xia Y, Liu J, Pearlman A, et al. Bispecific Autoantigen-T Cell Engagers (BaiTE) to Selectively Target Autoreactive B Cells in Antiphospholipid Syndrome [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(suppl 9):0837.
20. Tsumoto K, Takeuchi T. Next-Generation Anti-TNFα Agents: The Example of Ozoralizumab. *BioDrugs.* 2024 May;38(3):341-351. doi: 10.1007/s40259-024-00648-3. Epub 2024 Apr 8.
21. Ishiwatari-Ogata C, Kyuuma M, Ogata H, et al. Ozoralizumab, a Humanized Anti-TNF-α NANOBODY((R)) Compound, Exhibits Efficacy Not Only at the Onset of Arthritis in a Human TNF Transgenic Mouse but Also During Secondary Failure of Administration of an Anti-TNFα IgG. *Front Immunol.* 2022 Feb 22;13:853008. doi: 10.3389/fimmu.2022.853008. eCollection 2022.
22. Oyama S, Ebina K, Etani Y, et al. A novel anti-TNF-α drug ozoralizumab rapidly distributes to inflamed joint tissues in a mouse model of collagen induced arthritis. *Sci Rep.* 2022 Oct 27;12(1):18102. doi: 10.1038/s41598-022-23152-6.
23. Kyuuma M, Kaku A, Mishima-Tsumagari C, et al. Unique structure of ozoralizumab, a trivalent anti-TNFα NANOBODY((R)) compound, offers the potential advantage of mitigating the risk of immune complex-induced inflammation. *Front Immunol.* 2023 Apr 14;14:1149874. doi: 10.3389/fimmu.2023.1149874. eCollection 2023.
24. Tanaka Y, Miyazaki Y, Kawanishi M, et al. Long-term safety and efficacy of anti-TNF multivalent VHH antibodies ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024 Aug 22;10(3):e004480. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004480.
25. Takeuchi T, Nakanishi M, Kawanishi M, et al. Effect of the extended dosing interval of anti-TNF-α NANOBODY(R) compound ozoralizumab in patients with low disease activity rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2024 Jul 6;34(4):678-685. doi: 10.1093/mr/road097.
26. Zhang M, Lee F, Knize A, et al. Development of an ICOSL and BAFF bispecific inhibitor AMG 570 for systemic lupus erythematosus treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Nov-Dec;37(6):906-914. Epub 2019 Feb 15.
27. Stefanski AL, Dorner T. Immune checkpoints and the multiple faces of B cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Nov 1;33(6):592-597. doi: 10.1097/BOR.0000000000000825.
28. Ferraccioli G, Gremese E. B cell activating factor (BAFF) and BAFF receptors: fakes and facts. *Clin Exp Immunol.* 2017 Dec;190(3):291-292. doi: 10.1111/cei.13039. Epub 2017 Sep 28.
29. Abuqayyas L, Cheng LE, Teixeira Dos Santos M, et al. Safety and Biological Activity of Rozibafusp alfa, a Bispecific Inhibitor of Inducible Costimulator Ligand and B Cell Activating Factor, in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results of a Phase Ib, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study. *ACR Open Rheumatol.* 2022 Oct;4(10):903-911. doi: 10.1002/acr2.11487. Epub 2022 Jul 27.
30. Chu SY, Vostiar I, Karki S, et al. Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies. *Mol Immunol.* 2008 Sep;45(15):3926-33. doi: 10.1016/j.molimm.2008.06.027. Epub 2008 Aug 8.
31. Horton HM, Chu SY, Ortiz EC, et al. Antibody-mediated coengagement of Fcγm-

- maRIIB and B cell receptor complex suppresses humoral immunity in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011 Apr 1;186(7):4223-33. doi: 10.4049/jimmunol.1003412. Epub 2011 Feb 28.
32. Perugino CA, Wallace ZS, Zack DJ, et al. Evaluation of the safety, efficacy, and mechanism of action of obexelimab for the treatment of patients with IgG4-related disease: an open-label, single-arm, single centre, phase 2 pilot trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug; 5(8):e442-e450. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00157-1. Epub 2023 Jul 24.
33. Jakubczik C, Choi ES, Joshi BH, et al. Therapeutic attenuation of pulmonary fibrosis via targeting of IL-4- and IL-13-responsive cells. *J Immunol.* 2003 Sep 1;171(5):2684-93. doi: 10.4049/jimmunol.171.5.2684.
34. Rafii R, Juarez MM, Albertson TE, Chan AL. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis.* 2013 Feb;5(1):48-73. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.12.07.
35. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 1; 193(9):949-56. doi: 10.1164/rccm.201510-2032PP.
36. Raghu G, Richeldi L, Crestani B, et al. SAR156597 in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 placebo-controlled study (DRI11772). *Eur Respir J.* 2018 Dec 13;52(6):1801130. doi: 10.1183/13993003.01130-2018. Print 2018 Dec.
37. Allanore Y, Wung P, Soubrane C, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 24-week, phase II, proof-of-concept study of romilkimab (SAR156597) in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12):1600-1607. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218447. Epub 2020 Sep 22.
38. Silacci M, Lembke W, Woods R, et al. Discovery and characterization of COVA322, a clinical-stage bispecific TNF/IL-17A inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. *MAbs.* 2016;8(1):141-9. doi: 10.1080/19420862.2015.1093266. Epub 2015 Sep 22.
39. Khatri A, Othman AA. Population Pharmacokinetics of the TNF-alpha and IL-17A Dual-Variable Domain Antibody ABT-122 in Healthy Volunteers and Subjects With Psoriatic or Rheumatoid Arthritis: Analysis of Phase 1 and 2 Clinical Trials. *J Clin Pharmacol.* 2018 Jun;58(6):803-813. doi: 10.1002/jcph.1068. Epub 2018 Jan 24.
40. Khatri A, Klunder B, Peloso PM, Othman AA. Exposure-response analyses demonstrate no evidence of interleukin 17A contribution to efficacy of ABT-122 in rheumatoid or psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(2):352-360. doi: 10.1093/rheumatology/key312.
41. Kroenke MA, Milton MN, Kumar S, et al. Immunogenicity Risk Assessment for Multi-specific Therapeutics. *AAPS J.* 2021 Nov 5;23(6):115. doi: 10.1208/s12248-021-00642-5.
42. Bucci L, Hagen M, Rothe T, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2024 Jun; 30(6):1593-1601. doi: 10.1038/s41591-024-02964-1. Epub 2024 Apr 26.
43. Subklewe M, Magno G, Gebhardt C, et al. Application of blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T-cell engager, in treating severe systemic sclerosis: A case study. *Eur J Cancer.* 2024 Jun;204:114071. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114071. Epub 2024 Apr 22.
44. Guo Y, Quijano Carde NA, Kang L, et al. Teclistamab: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024 Jan;17(1):e13717. doi: 10.1111/cts.13717.
45. Alexander T, Kronke J, Cheng Q, et al. Teclistamab-Induced Remission in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2024 Sep 5;391(9):864-866. doi: 10.1056/NEJMc2407150.
46. Hagen M, Bucci L, Boltz S, et al. BCMA-Targeted T-Cell-Engager Therapy for Autoimmune Disease. *N Engl J Med.* 2024 Sep 5;391(9):867-869. doi: 10.1056/NEJMc2408786.
47. Kollert F, Regenass F, Hallet R, et al. AB1034 Characterization of RO7507062, A CD19-targeting T-cell bispecific antibody (CD19TCB), and design of a phase I trial in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(Suppl 1):1837-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1802.
48. Van de Donk N, O'Neill C, de Ruijter MEM, Verkleij CPM, Zweegman S. T-cell redirecting bispecific and trispecific antibodies in multiple myeloma beyond BCMA. *Curr Opin Oncol.* 2023 Nov 1;35(6):601-611. doi: 10.1097/CCO.0000000000000983. Epub 2023 Jul 24.
49. Robinson WH, Fiorentino D, Chung L, et al. Cutting-edge approaches to B-cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2024 Oct 9;15:1454747. doi: 10.3389/fimmu.2024.1454747. eCollection 2024.
50. Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecifics vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023 Oct 10; 7(19):5713-5716. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009066.
51. Kim J, Cho J, Lee MH, et al. CAR T cells vs bispecific antibody as third- or later-line large B-cell lymphoma therapy: a meta-analysis. *Blood.* 2024 Aug 8;144(6):629-638. doi: 10.1182/blood.2023023419.
52. Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2024 Feb 8;14(1):27. doi: 10.1038/s41408-024-00997-w.
53. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. Научно-практическая ревматология. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR-T cells: 20 years later. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2024;62(3):262-279. (In Russ.)].
54. Schett G, Muller F, Taubmann J, et al. Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Sep;20(9):531-544. doi: 10.1038/s41584-024-01139-z. Epub 2024 Aug 6.
55. Mog B, Shaw E, Hwang M, et al. Chimeric Autoantigen-T Cell Receptor (CATCR)-T Cell Therapies to Selectively Target Autoreactive B Cells [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(suppl 9):1677.
56. Del Bufalo F, Becilli M, Rosignoli C, et al. Allogeneic, donor-derived, second-generation, CD19-directed CAR-T cells for the treatment of pediatric relapsed/refractory BCP-ALL. *Blood.* 2023 Jul 13;142(2):146-157. doi: 10.1182/blood.2023020023.
57. Perico L, Casiraghi F, Sonogo F, et al. Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2024 Feb 26;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998. eCollection 2024.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2025/27.05.2025/30.05.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы РК 125020501434-1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This work was conducted within the framework of the basic research project №125020501434-1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Самсонов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>

Тогизбаев Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>