

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.5.17>

## **CAR-T клеточная терапия – перспективный метод лечения системной красной волчанки (обзор литературы)**

**Е.С. Луцкович, А.Н. Мелешко, Д.В. Луцкович**

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны, Минская область, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №5. – С. 17-29.

## **CAR-T cell therapy as a promising treatment for systemic lupus erythematosus (literature review)**

**K.S. Lutskovich, A.N. Meleshko, D.V. Lutskovich**

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany village, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(5):17-29.

---

### **Резюме.**

Системная красная волчанка (СКВ) – сложное аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией аутореактивных В- и Т-клеток, а также цитокинов, что приводит к хроническому воспалению, поражающему многие органы. Кожные и суставные клинические симптомы СКВ являются типичным проявлением. Также у пациентов наблюдается тяжелый волчаночный нефрит, аутоиммунная цитопения, поражение сердца, легких или центральной нервной системы, что может привести к опасным для жизни осложнениям и смерти. На сегодняшний день общая десятилетняя выживаемость пациентов с СКВ составляет от 83% до 93%, 15-летняя снижается до 76–80%. Терапия химерными антигенными рецепторами Т-клеток (CAR-T), в настоящее время обычно применяемая для лечения злокачественных новообразований В-клеток, стала новаторским подходом к лечению тяжелых аутоиммунных заболеваний, особенно системной красной волчанки (СКВ). Традиционные методы лечения СКВ часто имеют серьезные побочные эффекты и ограниченную эффективность, что обуславливает необходимость поиска новых терапевтических стратегий. Иммунологическое обоснование таргетной терапии антителами при аутоиммунных заболеваниях хорошо известно и демонстрирует успех в течение нескольких лет. Однако этот подход часто оказывается неэффективным при лечении СКВ. Последние данные об использовании CAR-T при СКВ показали многообещающие результаты, выраженные в долгосрочной ремиссии. В этой статье представлен обзор CAR-T терапии используемой для СКВ, включая перечень клинических испытаний и характеристику мишеней, пригодных для таргетирования CAR-T клетками. Мы также обобщаем клинические данные о безопасности и эффективности CAR-T-клеток, специфичных к CD19 и антигену созревания В-клеток (BCMA), при воздействии на В-клетки при системной красной волчанке.

*Ключевые слова:* CAR-T терапия, системная красная волчанка, CD19, BCMA, аутоиммунные заболевания.

### **Abstract.**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disorder characterized by the production of autoreactive B and T cells and cytokines, leading to chronic inflammation affecting multiple organs. The typical manifestation is the skin and joint clinical signs of SLE, also patients may have severe lupus nephritis, autoimmune cytopenia, and damage to the heart, lungs, or central nervous system, which can lead to life-threatening complications and death. At present the overall ten-year survival rate of patients with SLE ranges from 83% to 93%, while the 15-year survival rate drops to 76–80%. CAR-T therapy used to treat B-cell malignancies has become an innovative approach to treat severe autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE). Conventional treatment methods for SLE often cause significant side effects and limited efficacy, necessitating the search for novel therapeutic strategies. The immunological justification for treating B-cell autoimmune diseases with targeting antibodies is well established and has been demonstrating its efficacy for several years.

---

However, this approach is often ineffective in SLE. Recent data from the use of CAR-T therapy have shown promising results in terms of long-term remission. This article provides an overview of CAR-T therapies used for SLE including the list of clinical trials and a description of targets suitable for CAR-T cell targeting. We also summarize clinical data on the safety and efficacy of anti-CD19 and anti-B cell maturation antigen (BCMA) CAR-T cells in targeting B-cells in SLE.

*Keywords:* CAR-T therapy, systemic lupus erythematosus, CD19, BCMA, autoimmune diseases.

## Введение

На сегодняшний день не существует эффективных методов лечения аутоиммунных заболеваний. К стандартным методам лечения можно отнести противовоспалительные препараты, кортикостероиды, иммунодепрессанты и др. [1]. Несмотря на пожизненное лечение данными препаратами, вспышки активности заболевания и рецидивов могут повторяться и требовать усиление лечения с более мощным режимом иммуносупрессии [2]. В связи с этим, все чаще рассматриваются новые подходы к терапии аутоиммунных заболеваний, в частности можно отнести таргетную терапию малыми молекулами и иммунотерапию. Иммунотерапия является одной из наиболее быстро развивающихся сфер с отделением все новых направлений и накоплением успешного опыта в клинике. Прогрессу иммунотерапии способствует бурный рост научных данных о функционировании иммунной системы, развитие биотехнологии, генетической, белковой и клеточной инженерии, открывающими новые возможности манипулирования иммунной системой и оказание влияния на ее эффекторные механизмы.

На сегодняшний день наиболее известными формами иммунотерапии являются моноклональные антитела (нативные или конъюгированные), аллогенная и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Другие подходы, находящиеся на разных стадиях разработки, включают ингибиторы контрольных точек, цитокиновую терапию, использование таргетных препаратов.

Системная красная волчанка (СКВ) – сложное аутоиммунное заболевание, характеризующиеся выработкой аутореактивных В- и Т-клеток, а также ряда специфических цитокинов, что приводит к хроническому воспалению, и поражению многих органов. Частота встречаемости СКВ колеблется в пределах от 20-150 случаев на 100 000 населения в год, в зависимости от страны, этнической принадлежности, пола и возраста. СКВ характеризуется последовательными периодами обострений и ремиссий, которые различаются по продолжительности и тяжести [3]. Кожные и суставные

клинические симптомы СКВ являются типичным проявлением, также у пациентов наблюдается тяжелый волчаночный нефрит [4], аутоиммунная цитопения, поражение сердца, легких или центральной нервной системы [3], что может привести к опасным для жизни осложнениям и смерти. На сегодняшний день общая десятилетняя выживаемость пациентов с СКВ составляет от 83% до 93%, 15-летняя снижается до 76-80% [5, 6].

Несмотря на обширные усилия по разработке новых методов лечения СКВ, пациенты с рефрактерной формой заболевания и те, кому требуется пожизненное лечение, страдают от кумулятивной острой и долгосрочной токсичности, связанной с терапией [3]. Для пациентов с СКВ, устойчивых к традиционному лечению 1-й и 2-й линии, необходимы более эффективные методы лечения с меньшим количеством долгосрочных побочных эффектов. Первой таргетной иммунотерапией СКВ стало применение моноклональных антител. Белимумаб, антитело к фактору активации В-клеток (BAFF), принадлежащему к семейству факторов некроза опухоли, было первым биологическим препаратом, одобренным для лечения СКВ [7]. Несмотря на наличие побочных эффектов и резистентности у части пациентов, этот вид иммунотерапии обеспечил улучшение общей и безобъёмной выживаемости пациентов с СКВ [8]. Моноклональное антитело к CD19 было использовано в качестве первой мишени для применения CAR-T клеточной терапии при СКВ. В ранних клинических испытаниях CAR-T терапии СКВ оказалась безопасной и выполнимой, но остаются значительные препятствия на пути к эффективности.

В этом обзоре мы обобщаем генно-инженерные варианты дизайна химерных антигенных рецепторов и рассматриваем возможные стратегии улучшения CAR-T-клеточной терапии для пациентов с системной красной волчанкой.

## Виды терапии при системной красной волчанке

Противомалярийные препараты в настоящее время рекомендуются всем пациентам, если нет

противопоказаний, для поддержания низкой активности заболевания. Кортикостероиды широко используются из-за их противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств, назначаются в зависимости от типа и тяжести поражения органов. Иммунодепрессанты используются для подавления гиперактивного иммунного ответа, типичного для пациентов с СКВ. Эти классические методы лечения не обладают специфичностью в воздействии на патогенные клетки, что может привести к неспецифическому подавлению иммунитета и повышенному риску побочных эффектов. Прекращение этих методов лечения может спровоцировать рецидив заболевания. С углублением понимания механизмов заболевания были разработаны более точные методы лечения, нацеленные на конкретные пути патогенеза СКВ [9].

Моноклональные антитела и другие биологические препараты воздействуют на определенные компоненты иммунной системы. Моноклональные антитела, используемые при терапии СКВ, такие как Ритуксимаб (анти-CD20), Офатумумаб (анти-CD20), Обинутузумаб (анти-CD20), Даратумумаб (анти-CD38) и Анифролумаб (анти-IFNAR), нацелены на поверхностные маркеры В-клеток. Кроме того, Белимумаб нацелен на BAFF, который экспрессируется на В-клетках и играет важную роль в пролиферации и дифференцировке. Биспецифические антитела, используемые при терапии СКВ, такие как Обекселимаб (анти-CD19xFcγRIIb) и Блинатумомаб (анти-CD19xCD3), предназначены для модуляции активности В- и/или плазматических клеток [10].

По сравнению с другими методами лечения СКВ, терапия CAR-T клетками имеет более широкий диапазон/спектр истощения В- и плазматических клеток, поскольку нацелена непосредственно на маркеры этих клеток (CD19, CD20, CD22, BAFF и т.д.), что приводит к более устойчивым ответам. Так же CAR T-клетки могут достигать более полного истощения В- и плазматических клеток в различных тканях благодаря своей высоко проникающей способности [11].

### **CAR-T терапия и строение химерного антигенного рецептора**

Распознавание антигена Т-лимфоцитов осуществляется гетеродимерным  $\alpha\beta$  Т-клеточным рецептором (TCR), ассоциированным на мембране клетки с белковым комплексом CD3, ответственным за передачу сигнала. TCR распознает

пептидные антигены, презентруемые в составе молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) антиген-презентирующими клетками (например, дендритные клетки). Кроме того, Т-лимфоцит получает от антиген-презентирующих клеток ряд других рецепторных сигналов, называемых в целом костимуляция. CAR-T – Т-лимфоциты с генетически сконструированными химерными антигенными рецепторами, полученные на основе антител и их производных с сигнальными доменами, воспроизводящими 1-ый сигнал комплекса TCR/CD3 (внутриклеточный домен CD3z цепи) и 2-ой сигнал от ряда костимуляторных молекул (CD28, 4-1BB, OX40 и т.п.) В отличие от естественного распознавания Т-клеточного рецептора, CAR-T клетки не ограничены ГКГ-рестрикцией и могут распознавать любые мишени непосредственно, и в меньшей степени зависят от костимуляции антиген-презентирующими клетками [12] (рис. 1).

CAR состоит из внеклеточного, распознающего домена, шарнирной области, трансмембранного домена и внутриклеточной сигнальной области, включающей один или несколько доменов от разных сигнальных белков. Внеклеточный домен обычно состоит из переменных фрагментов тяжелой и легкой цепи антитела, соединенных пептидным линкером с образованием одноцепочечного переменного фрагмента (scFv), который специфически распознает опухолеассоциированные антигены [13, 14]. Альтернативой scFv может выступать однодоменные антитела (VHH), присущие животным из семейства верблюдовые, по этой причине называемые также камелоидами [15]. Распознающий домен CAR может быть получен из неиммуноглобулиновой природы, а иного происхождения, в том числе синтетические белки с анкириновыми повторами [16], или природные рецепторы (физиологические CAR), но такие варианты используются пока исключительно редко. Первым и самым распространенным клиническим вариантом CAR-T является серия клеточных продуктов, таргетирующих мишень CD19, – маркера всех В-клеток, в том числе лейкоцитов и лимфом [17].

Шарнирная область рецептора находится над мембраной и отделяет от нее распознающий домен. Наиболее часто используемые мотивы шарнирной области происходят из белков IgG1, IgG4, CD28 и CD8. Происхождение шарнирной и трансмембранной области влияет на гибкость рецептора, уровень экспрессии рецептора и порог

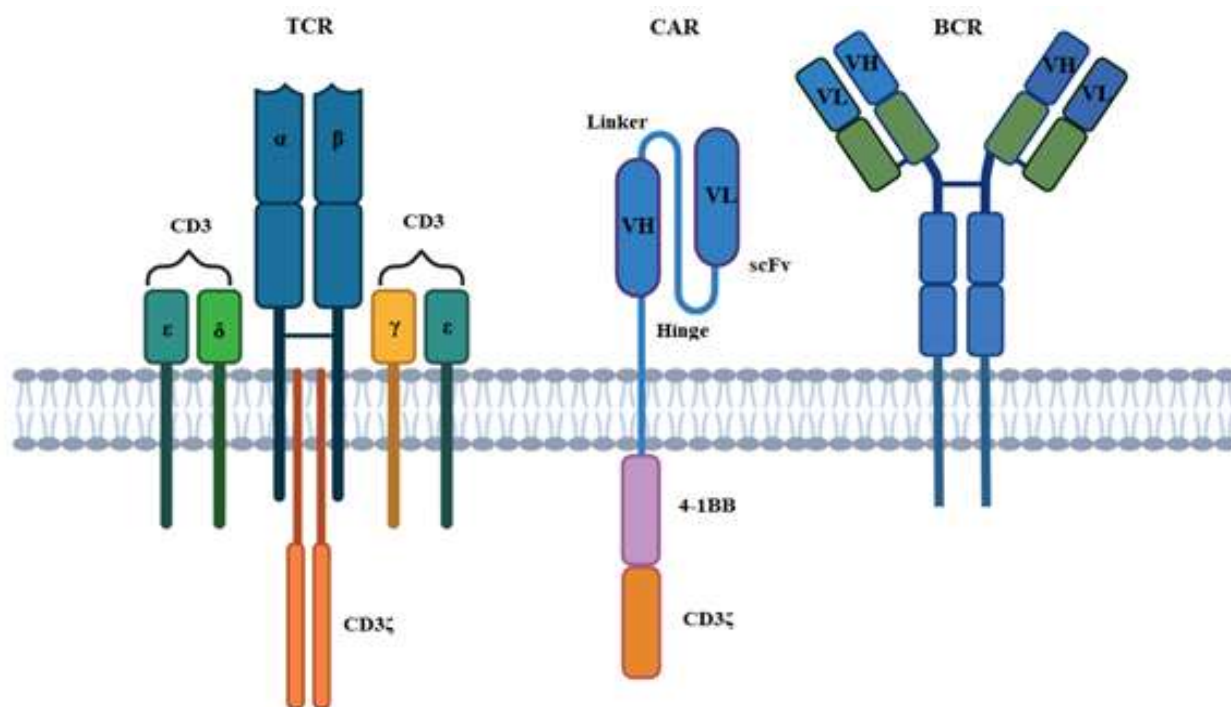


Рисунок 1 – Схема строения Т-клеточного, В-клеточного и химерного антигенного рецептора

его активации [18, 19]. Длина внеклеточной части рецептора влияет на распознавание мишеней, поэтому возможно использование вставочных иммуноглобулиновых константных доменов для увеличения длины рецептора [20, 21]. Трансмембранный домен обычно позаимствован из состава поверхностных белков, таких как CD3, CD8, CD28 или FcεRI, которые пересекают цитоплазматическую мембрану клетки и способствуют передаче сигнала при связывании лиганда [13, 22].

Внутриклеточная часть рецептора выполняет сигнальные функции и, как правило, включает внутриклеточную часть ζ-цепи CD3 (CD3z) одного из белков, осуществлявшего передачу сигнала Т-клеточного рецептора и активацию клеток. В составе CD3z белка содержится три активаторных мотива, позволяющих фосфорилирование тирозинов при прохождении «первого» сигнала [23]. CAR второго поколения и выше содержат один или два костимуляторных домена, в исходных вариантах CAR позаимствованные из внутриклеточных доменов рецепторов 4-1BB или CD28. Выбор домена костимуляции влияет на функциональные свойства CAR-T клеток. Сигналинг через CD28 домен более быстрый и интенсивный, что хорошо снижает порог активации рецептора [20], однако ведет к более быстрому вызреванию CAR-T клеток и сокращению срока их персистенции. Сигна-

линг через 4-1BB ведет к более медленной активации цитотоксической активности, увеличению доли CAR-T клеток памяти, следовательно, длительности персистенции [13].

Эволюция CAR-T насчитывает 4 поколения, каждое из которых подверглось структурным и функциональным изменениям (рис. 2). Внутриклеточный домен CAR первого поколения содержит только один сигнальный домен CD3z [24], образуя структуру scFv-CD3z. Из-за отсутствия костимулирующего сигнала эти CAR-T-клетки имели короткую персистенцию *in vivo*, и их терапевтическая эффективность была сильно ограничена [25]. CAR второго поколения включает сигнальный домен молекул костимуляции CD28 или 4-1BB (CD137), добавленную во внутриклеточную область перед CD3z. По сравнению с первым поколением антигенная специфичность CAR-T-клеток второго поколения не изменилась, но возможности пролиферации и секреции цитокинов значительно улучшились [26]. Все используемые в клинике зарегистрированные продукты CAR-T на данный момент относятся ко второму поколению.

Третье поколение CAR подразумевает включение в состав рецептора, кроме CD3z, двух доменов костимуляции от разных белков костимуляции, среди которых может быть CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD27, ICOS и др. [27]. Четких до-

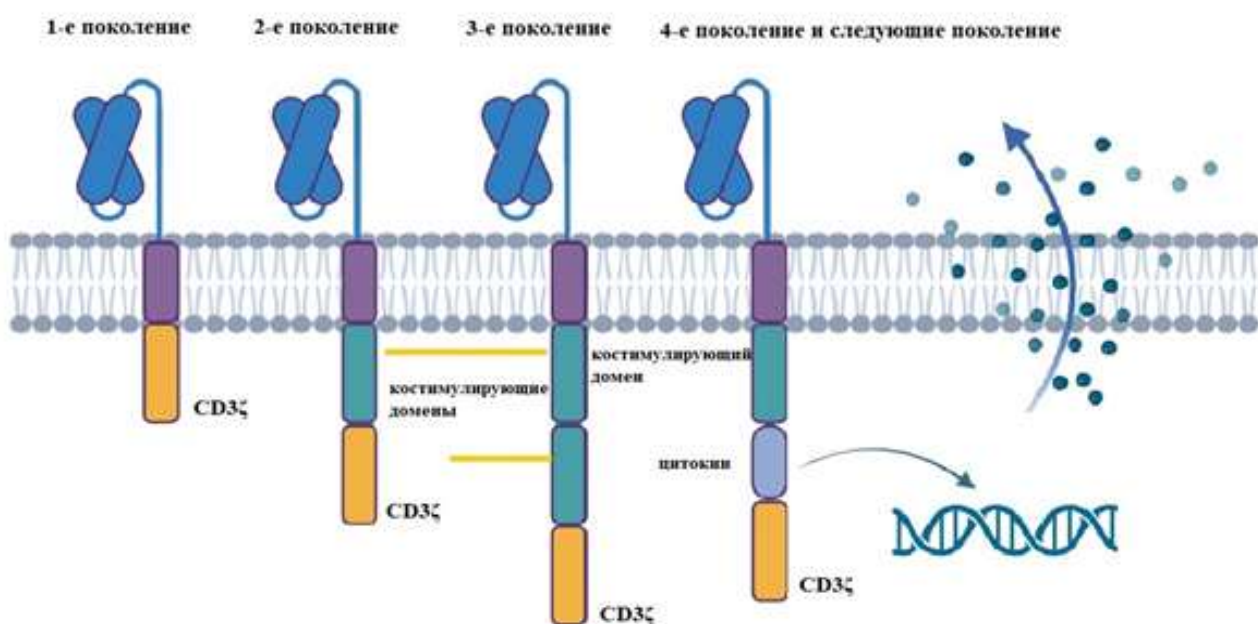


Рисунок 2 – Схема строения разных поколений CAR-T

казательств того, что CAR третьего поколения обладают существенным преимуществом, по сравнению с CAR второго поколения, пока не получено. Недавнее исследование показало, что только CAR второго поколения индуцируют экспрессию конститутивно фосфорилированной формы CD3 $\zeta$  и усиливают дальнейший сигналинг [28]. В дополнение к гену химерного антигенного рецептора, CAR рецепторы четвертого поколения включают последовательности для индукции экспрессии определённых цитокинов, влияющие на активность цитотоксических лимфоцитов и микроокружение опухоли, такие как IL-12, IL-15 или другие цитокины, для улучшения противоопухолевой активности CAR-T-клеток [29, 30]. В настоящее время исследуются CAR нового поколения, которые основаны на CAR второго поколения, но содержат укороченный цитоплазматический домен  $\beta$ -цепи рецептора IL-2 с сайтом связывания фактора транскрипции STAT3, или фрагмент рецептора другого рецептора цитокинов. Антиген-специфическая активация этого рецептора одновременно запускает TCR (через домены CD3 $\zeta$ ), костимуляторную (домен CD28 и др.) и цитокиновую (JAK-STAT3/5) передачу сигналов, который эффективно обеспечивает все три синергетических сигнала физиологически необходимых для полной активации и пролиферации T-клеток [31, 32].

Следующим шагом развития технологии становятся «универсальные» аллогенные CAR-T

клетки, получаемые из лимфоцитов здорового донора и используемые для любого из пациентов. Аллогенные T-лимфоциты создают крайне опасную ситуацию иммунологического конфликта в виде реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также отторжение самих CAR-T клеток. Для исключения этих осложнений, аллогенные CAR-T клетки требуют дополнительной процедуры редактирования генома с целью удаления из него (повреждения) локусов TCR и/или HLA класса I и II [33].

### CAR-T-клетки в лечении гематологических опухолей

Первые и наиболее убедительные клинические результаты были получены в исследованиях второго поколения аутологических CD19-специфических CAR-T-клеток. Впервые CAR-T терапия была применена для рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза [34]. Еще лучшие клинические результаты определили наибольшее развитие метода CAR-T применительно к лечению острого лимфобластного лейкоза [35], [36] и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме [37]. Успехи первых клинических испытаний привели к одобрению в 2017 FDA и EMA препарата Kymriah® (Tisagenlecleucel) производства Novartis (Швейцария) для лечения В-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Таблица 1 – Одобренные управлением по контролю качеством пищевых продуктов и лекарственных средств CAR-T-клеточные продукты (адаптировано из M. Boettcher [39])

Название	Целевой антиген	Бренд	Одобрение FDA	Показание
Tisagenlecleucel	CD19	Kymriah	Август 2017 г. Май 2018 г.	р/р В-клеточный предшественник острый лимфобластный лейкоз, р/р В-крупноклеточная лимфома
Axicabtagene ciloleucel	CD19	Yescarta	Октябрь 2017 г. Март 2021 г.	р/р крупноклеточная В-клеточная лимфома р/р фолликулярная лимфома
Brexucabtagene autoleucel	CD19	Tecartus	Июль 2020 Октябрь 2021	р/р неходжкинская лимфома (июль 2020 г.) р/р острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток (октябрь 2021 г.)
Lisocabtagene maraleucel	CD19	Breyanzi	Февраль 2021 г.	р/р крупноклеточная В-клеточная лимфома
Idecabtagene vicleucel	BCMA	Abecma	Март 2021	р/р Множественная миелома
Ciltacabtagene autoleucel	BCMA	Carvykti	Февраль 2022	р/р Множественная миелома

и Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel) производства Kite Pharma, США, для лечения агрессивной В-клеточной неходжкинской лимфомы. Немного позже в 2021 г. FDA был зарегистрирован препарат Breyanzi® (Lisocabtagene maraleucel) производства Juno Therapeutics, США, для лечения рефрактерных лимфом. Одной из особенностей этого продукта было раздельное получение CD4 и CD8 CAR-T и их одновременное применение в равной дозе [38]. Применение CAR-T позволило достигнуть очень хороших результатов лечения пациентов с рецидивом рефрактерного острого лимфобластного лейкоза – до 90% выхода в ремиссию и до 76% общей одногодичной выживаемости, но сопровождалось токсичными осложнениями в виде синдрома выброса цитокинов и нейротоксичностью у трети пациентов (табл. 1) [39].

Помимо CD19 таргетирующих CAR-T, успешного применения достигли продукты, таргетирующие В-клеточный антиген созревания (BCMA) и используемые для терапии множественной миеломы. BCMA – поверхностный белок, рецептор, специфичный для плазматических клеток, является диагностическим и прогностическим маркером множественной миеломы. На сегодняшний день зарегистрировано два продукта – Abecma (idecabtagene vicleucel), классический CAR второго поколения [40], и биспецифичный рецептор (LCAR-B38M) продукта Carvykti (ciltacabtagene autoleucel), включающий два VHH

домена, распознающих два разных эпитопа в составе BCMA [41].

### CAR-T клетки в лечении системной красной волчанки

Системная красная волчанка характеризуется нарушением регуляции В- и плазматических клеток, которые играют важную роль в выработке антител, в том числе аутоантител, направленных против собственных антигенов организма. Применение CAR-T клеток обеспечивает истощение этих клеток, что приводит к индукции устойчивой безмедикаментозной ремиссии, особенно в рефрактерных случаях, когда обычные методы лечения неэффективны [42]. Таким образом, критерии включения для CAR-T терапии включают тяжелую и активную форму СКВ, которая не поддается лечению традиционными методами лечения [43].

В таблице 2 представлен обзор последних клинических результатов как в варианте моно-, так и в биспецифические CAR T-клетки для СКВ, уделяя особое внимание клиническим испытаниям, нацеленным на В- и плазматические клетки.

### Выбор мишеней для системной красной волчанки

Классические препараты значительно улучшили показатели выживаемости людей с СКВ.

Таблица 2 – Клинические испытания CAR-T клеточной терапии системной красной волчанки

Клинические испытания	Название	Мишень	Статус	Фаза испытаний	Спонсор
NCT03030976	Anti-CD19-CAR-T cells	CD19	Неизвестный	Фаза 1	Shanghai GeneChem Co., Ltd.
NCT05798117	YTB323	CD19	Набор	Фаза 1/2	Novartis Pharmaceuticals
NCT05765006	Relma-cel	CD19	Набор	Фаза 1	Shanghai Ming Ju Biotechnology Co., Ltd.
NCT06106906	UHCT230444	CD19	Набор	Фаза 1/2	Wuhan Union Hospital, China
NCT05930314	CNCT19 cell injection	CD19	Набор	Фаза 1	Peking Union Medical College Hospital
NCT06150651	CAR T-cell therapy	CD19	Пока не набирают	Фаза 1	Chulalongkorn University
NCT06121297	CABA-201	CD19	Набор	Фаза 1/2	Cabaletta Bio
NCT05869955	CC-97540	CD19	Набор	Фаза 1	Juno Therapeutics, Inc.
NCT05988216	BRL-301	CD19	Набор	Непригодный	Bioray Laboratories
NCT06189157	MB-CART19.1	CD19	Пока не набирают	Фаза 1/2	Miltenyi Biomedicine GmbH
NCT06222853	Anti-CD19-CAR-T cells	CD19	Набор	Фаза 1	The Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine
NCT06333483	Obe-cel	CD19	Набор	Фаза 1	Autolus Limited
NCT06340490	RJMty19	CD19	Пока не набирают	Фаза 1	Guangdong Ruishun Biotech Co., Ltd
NCT06373991	ATHENA CAR-T	CD19	Набор	Фаза 1	EdiGene Inc.
NCT06153095	IMPT-514	CD19/CD20	Набор	Фаза 1/2	ImmPACT Bio
NCT06249438	C-CAR168	CD20/BCMA	Набор	Фаза 1	RenJi Hospital
NCT06350110	CD19- BCMA CAR-T	CD19/BCMA	Пока не набирают	Фаза 1/2	Essen Biotech
NCT05474885	BCMA-CD19 cCAR T	CD19/BCMA	Набор	Фаза 1	iCell Gene Therapeutics
NCT05030779	CD19/BCMA-001	CD19/BCMA	Неизвестный	Фаза 1	Zhejiang University
NCT05858684	GC012F	CD19/BCMA	Набор	Фаза 1	RenJi Hospital
NCT05846347	GC012F	CD19/BCMA	Набор	Фаза 1	Zhejiang University

Тем не менее, эти методы лечения могут приводить к серьезным побочным эффектам и рецидиву заболевания после прекращения приема [44]. Моноклональные антитела, нацеленные на антигены В-клеток, такие как анти-CD20 типа I и типа II, продемонстрировали различную степень эффективности в лечении заболеваний, опосредованных В-клетками. Антитела типа I к CD20, такие как ритуксимаб, часто полагаются на антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и комплемент-опосредованную

цитотоксичность для истощения В-клеток, но этот подход может быть не таким эффективным, как ожидалось, из-за гетерогенности популяций В-клеток и способности некоторых В-клеток уклоняться от этих механизмов. Антитела типа II к CD20, такие как обинутузумаб, были связаны с более высокими показателями ответа из-за их повышенной способности вызывать прямой апоптоз В-клеток и их более длительного периода полураспада в сыворотке, что потенциально приводит к более устойчивому терапевтическому

эффекту. За последнее десятилетие методы лечения на основе Т-клеток привлекли внимание своим потенциалом в долгосрочном контроле СКВ и, возможно, в излечении [45]. Доклинические исследования CAR-T-клеток на мышинных моделях продемонстрировали многообещающие результаты против СКВ [46].

По сравнению с моноклональными антителами, клетки CAR-T демонстрируют повышенную способность мигрировать в опухолевые участки и находиться в микросреде опухоли, что потенциально усиливает их терапевтический потенциал. Разработка новых методов лечения с сопоставимой или более высокой эффективностью, меньшей токсичностью и меньшим количеством осложнений имеет важное значение.

Учитывая, что CAR-T-клетки преимущественно нацелены на линию В-клеток при лечении СКВ, в этом разделе представлены поверхностные антигены с целью улучшения понимания уникальной роли В-клеток в патогенезе заболевания и выборе антигена для терапии с использованием CAR-T-клеток [47].

В процессе дифференцировки В-клетки экспрессируют уникальные поверхностные молекулы, которые могут использоваться в качестве терапевтических мишеней. Например, CD20, который экспрессируется от пре-В-клеточного состояния до В-клеток памяти, но плазмобласты и плазматические клетки (ПК) не экспрессируют CD20. Экспрессия CD19 охватывает широкий спектр подгрупп В-клеток, от про-В-клеток до плазмобластов, и на короткоживущих ПК, в отличие от терминально дифференцированных долгоживущих ПК костного мозга. BCMA и CD138 (синдекан-1) индуцируются во время дифференцировки ПК и высоко экспрессируются на долгоживущих ПК. В итоге, терапевтические соединения связываются с этими отдельными рецепторами и нацеливаются на определенный спектр линии В-клеток [48].

Экспрессия CD19 поддерживается на высоком уровне на всех стадиях дифференцировки В-клеток. Таким образом, она считается хорошей целью для достижения более эффективных и длительных терапевтических ответов у пациентов с СКВ [49]. Антиген CD19, экспрессируемый злокачественными новообразованиями, происходящими из В-клеток, такими как лимфомы и лейкозы, был первой клинически применимой мишенью для иммунотерапии рака с использованием аутологичных CAR-T-клеток [50]. CD19-

таргетированные CAR Т-клетки были разработаны для устранения злокачественных В-клеток для лечения В-клеточного лейкоза и лимфомы [51]. Поскольку аутоиммунные В-клетки также экспрессируют CD19, они подвержены уничтожению специфическими CAR Т-клетками.

BAFF, типичная костимуляторная молекула В-клеток, экспрессируется на поверхности дендритных клеток и макрофагов. Вырабатывается в виде растворимого BAFF. Связываясь с рецептором BAFF, трансмембранным активатором и лиганд-интерактором циклофилина и антигеном созревания В-клеток, вызывает ингибирование апоптоза аутореактивных В-клеток, переключение класса и дифференциацию в клетки, продуцирующие антитела. У пациентов с СКВ высокий уровень сывороточно-растворимого BAFF и сывороточных антител к двухцепочечной ДНК коррелируют с активностью заболевания и тесно связаны с патогенезом [52]. Следует отметить, что CAR Т-клетки, нацеленные на рецептор BAFF (BAFF-R), доказали свою эффективность в доклинических моделях лимфомы и лейкемии [53]. Учитывая обнадеживающие результаты современной анти-BAFF-терапии при СКВ, CAR Т-клетки, нацеленные на BAFF-R, могут стать новым многообещающим терапевтическим подходом для пациентов, страдающих СКВ [54].

BCMA экспрессируется на мембранах зрелых В-лимфоцитов, плазмобластов и плазматических клеток. Он относится к надсемейству рецепторов фактора некроза опухоли. Физиологической функцией белка BCMA является преобразование основных факторов роста, регулирующих процессы выживания и пролиферации В-лимфоцитов, плазмобластов и плазматических клеток – фактора, активирующего В-клетки (В-cell activating factor, BAFF) и лиганда, индуцирующего пролиферацию А (А proliferation inducing ligand, APRIL), что является необходимым условием клеточного выживания [55]. Экспрессия BCMA неразрывно связана с процессами активации В-клеток, поэтому данный антиген локализован преимущественно на мембранах В-лимфоцитов, находящихся на поздних стадиях дифференцировки, включая субпопуляции В-клеток памяти, а также долгоживущих плазматических клеток, для которых опосредованный данным рецептором сигнальный механизм является ключевым, определяющим их дифференцировку и выживание. На сегодняшний день имеются доказательства участия BCMA в патогенезе СКВ. Так, у пациентов с СКВ экспрессия BCMA плаз-

матическими клетками оказалась значимо выше, чем у лиц контрольной группы, а концентрация растворимой формы данной молекулы прямо коррелировала с активностью заболевания [56].

### Одновременное нацеливание на несколько антигенов

Такой подход как нацеливание на несколько антигенов изучается и используется при рефрактерной СКВ. Составной CAR CD19-BCMA (сCAR) представляет собой 2-единичный CAR, состоящий из полного BCMA-CAR, слитого с полным CD19-CAR с помощью пептида P2A, что позволяет осуществлять независимую экспрессию обоих рецепторов CAR по отдельности на поверхности Т-клеток. Этот подход предполагает, что сCAR может значительно снизить уровни антител путем двойного нацеливания на CD19 на В-клетках и BCMA (CD269). Первый зарегистрированный пациент, включенный в первое открытое клиническое исследование фазы I с использованием сCAR (NCT04162353), имел 20-летнюю историю СКВ и недавно диагностированную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому IV стадии. После отмены преднизолона были введены флударабин и циклофосфамид, прежде чем пациенту было введено  $5,3 \times 10^6$  сCAR Т-клеток / кг. После этого уровень комплемента у пациента оставался в пределах нормы, титры антиядерных антител (ANA), которые были сильно повышены до терапии сCAR, оставались неопределяемыми до 37 недель наблюдения без преднизолона. Аспирация костного мозга и последующая проточная цитометрия подтвердили истощение клеток [57]. В настоящее время одно из текущих клинических испытаний оценивает безопасность и эффективность CAR Т-клеток, нацеленных на CD19, при рефрактерной СКВ у детей (NCT06222853), а одно испытание оценивает терапию CAR Т-клетками CD19/BCMA как у детей, так и у взрослых пациентов с СКВ (NCT05030779).

### Заключение

Системная красная волчанка является сложным аутоиммунным заболеванием с разнообразными мультисистемными проявлениями. Классические препараты значительно улучшили выживаемость пациентов, но заболевание прогрессирует.

Терапия CAR-Т-клетками, которая уже несколько лет используется при гематологических заболеваниях, открывает перспективную область в иммунологии для лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний, о чем свидетельствуют впечатляющие результаты, полученные при некоторых формах системной красной волчанки. В настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания, некоторые из которых активно включают пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями, что прокладывает путь для использования терапии CAR-Т-клеток в области ревматологии.

### Литература

1. Current cell therapies for systemic lupus erythematosus / L. T. M. Dao, T. T. Vu, Q. T. Nguyen [et al.] // *Stem cells translational medicine*. 2024 Sep. Vol. 13, № 9. P. 859–872. DOI: 10.1093/stcltm/szae044
2. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. 2019 Jun. Vol. 78, № 6. P. 736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
3. Abdalhadi, H. M. CAR-T-Cell Therapy for Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Overview / H. M. Abdalhadi, W. W. Chatham, F. K. Alduraibi // *International journal of molecular sciences*. 2024 Sep. Vol. 25, № 19. Art. 10511. DOI: 10.3390/ijms251910511
4. Davidson, A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? / A. Davidson // *Nature reviews. Rheumatology*. 2016 Mar;12(3):143–153. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.159
5. All-Cause and Cause-Specific Mortality Trends of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis From 1995 to 2014 / A. Jorge, Z. S. Wallace, Y. Zhang [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. 2019 Mar. Vol. 71, № 3. P. 403–410. DOI: 10.1002/art.40729
6. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study / M. Zen, L. Salmaso, C. B. Amidei [et al.] // *European journal of internal medicine*. 2023 Jun. Vol. 112. P. 45–51. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.02.004
7. Tanaka, Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus / Y. Tanaka // *International journal of rheumatic diseases*. 2020 Apr. Vol. 23, № 4. P. 465–471. DOI: 10.1111/1756-185X.13817
8. Canny, S. P. B Cells in Systemic Lupus Erythematosus: From Disease Mechanisms to Targeted Therapies / S. P. Canny, S. W. Jackson // *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2021 Aug. Vol. 47, № 3. P. 395–413. DOI: 10.1016/j.rdc.2021.04.006
9. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration / A. M. Marmont, M. T. van Lint, F. Gualandi, A. Bacigalupo // *Lupus*. 1997. Vol. 6, № 6. P. 545–548. DOI: 10.1177/096120339700600613
10. CAR T-cell therapy for systemic lupus erythematosus: current status and future perspectives / J. Zhou, B. Lei, F. Shi [et al.] // *Frontiers in immunology*. 2024 Dec. Vol. 15. Art. 1476859. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1476859
11. Alexander, T. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working

- Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / T. Alexander, R. Greco // Bone marrow transplantation. 2022 Jul. Vol. 57, № 7. P. 1055–1062. DOI: 10.1038/s41409-022-01702-w
12. CAR T Cell Immunotherapy for Human Cancer / C. H. June, R. S. O'Connor, O. U. Kawalekar [et al.] // Science. 2018 Mar. Vol. 359, № 6382. P. 1361–1365. DOI: 10.1126/science.aar6711
  13. CAR-T design: Elements and their synergistic function / J. Jayaraman, M. P. Mellody, A. J. Hou [et al.] // EBioMedicine. 2020 Aug. Vol. 58. Art. 102931. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102931
  14. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions / A. Alnefaie, S. Albogami, Y. Asiri [et al.] // Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2022 June. Vol. 10. Art. 797440. DOI: 10.3389/fbioe.2022.797440
  15. Arbabi-Ghahroudi, M. Camelid Single-Domain Antibodies: Promises and Challenges as Lifesaving Treatments / M. Arbabi-Ghahroudi // International journal of molecular sciences. 2022 Apr. Vol. 23, № 9. Art. 5009. DOI: 10.3390/ijms23095009
  16. Recent Advances on Affibody- and DARPin-Conjugated Nanomaterials in Cancer Therapy / F. Gabriele, M. Palerma, R. Ippoliti [et al.] // International journal of molecular sciences. 2023. Vol. 24, № 10. Art. 8680. DOI: 10.3390/ijms24108680
  17. Turtle, C. J. CD19-Targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy for B-cell malignancies / C. J. Turtle, S. R. Riddell, D. G. Maloney // Clinical pharmacology and therapeutics. 2016 Sep. Vol. 100, № 3. P. 252–258. DOI: 10.1002/cpt.392
  18. Incorporation of a hinge domain improves the expansion of chimeric antigen receptor T cells / L. Qin, Y. Lai, R. Zhao [et al.] // Journal of hematology and oncology. 2017 Mar. Vol. 10, № 1. P. 68. DOI: 10.1186/s13045-017-0437-8
  19. Hinge and Transmembrane Domains of Chimeric Antigen Receptor Regulate Receptor Expression and Signaling Threshold / K. Fujiwara, A. Tsunei, H. Kusabuka [et al.] // Cells. 2020 May. Vol. 9, № 5. P. 1182. DOI: 10.3390/cells9051182
  20. The Nonsignaling Extracellular Spacer Domain of Chimeric Antigen Receptors Is Decisive for In Vivo Antitumor Activity / M. Hudecek, D. Sommermeyer, P. L. Kosasih [et al.] // Cancer immunology research. 2015 Feb. Vol. 3, № 2. P. 125–135. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0127
  21. Hombach, A. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T cells: Modification of the IgG1 Fc spacer domain in the extracellular moiety of chimeric antigen receptors avoids off-target activation and unintended initiation of an innate immune response / A. Hombach, A. A. Hombach, H. Abken // Gene therapy. 2010 Oct. Vol. 17, № 10. P. 1206–1213. DOI: 10.1038/gt.2010.91
  22. The CD28-Transmembrane Domain Mediates Chimeric Antigen Receptor Heterodimerization With CD28 / Y. D. Muller, D. P. Nguyen, L. M. R. Ferreira [et al.] // Frontiers in immunology. 2021 Mar. Vol. 12. Art. 639818. DOI: 10.3389/fimmu.2021.639818
  23. Bezbradica, J. S. Role of ITAM signaling module in signal integration / J. S. Bezbradica, R. Medzhitov // Current opinion in immunology. 2012 Feb. Vol. 24, № 1. P. 58–66. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.010
  24. Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy / T. A. Dejenie, M. Tiruneh G/Medhin, G. D. Terefe [et al.] // Human vaccines and immunotherapeutics. 2022 Nov. Vol. 18, № 6. Art. 2114254. DOI: 10.1080/21645515.2022.2114254
  25. Lutskovich, D. State of the art and perspectives of chimeric antigen receptor T cells cell therapy for neuroblastoma / D. Lutskovich, A. Meleshko, M. Katsin // Cytotherapy. 2024 Oct. Vol. 26, № 10. P. 1122–1131. DOI: 10.1016/j.jcyt.2024.05.011
  26. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor–modified T cells in lymphoma patients / B. Savoldo, C. A. Ramos, E. Liu [et al.] // The journal of clinical investigation. 2011 May. Vol. 121, № 5. P. 1822–1826. DOI: 10.1172/JCI46110
  27. Gandhi, M. Optimizing tumor-targeting chimeric antigen receptor T cells in B-cell lymphoma patients / M. Gandhi, K. Jones // Immunotherapy. 2011 Dec. Vol. 3, № 12. P. 1441–1443. DOI: 10.2217/imt.11.135
  28. An immunoproteomic approach to characterize the CAR interactome and signalosome / M. C. Ramello, I. Benzaid, B. M. Kuenzi [et al.] // Science signaling. 2019 Feb. Vol. 12, № 568. Art. eaap9777. DOI: 10.1126/scisignal.aap9777
  29. Transgenic Expression of IL15 Improves Antiglioma Activity of IL13Rα2-CAR T Cells but Results in Antigen Loss Variants / G. Krenciute, B. L. Prinzing, Z. Yi [et al.] // Cancer immunology research. 2017 Jul. Vol. 5, № 7. P. 571–581. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0376
  30. Chmielewski, M. TRUCKs: The fourth generation of CARs / M. Chmielewski, H. Abken // Expert opinion on biological therapy. 2015. Vol. 15, № 8. P. 1145–1154. DOI: 10.1517/14712598.2015.1046430
  31. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects / Y. Kagoya, S. Tanaka, T. Guo [et al.] // Nature medicine. 2018. Vol. 24, № 3. P. 352–359.
  32. Functional Improvement of Chimeric Antigen Receptor Through Intrinsic Interleukin-15Rα Signaling / S. Nair, J. B. Wang, S. T. Tsao [et al.] // Current gene therapy. 2019. Vol. 19, № 1. P. 40–53. DOI: 10.2174/1566523218666181116093857
  33. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells / J. Zhao, Q. Lin, Y. Song, D. Liu // Journal of hematology and oncology. 2018 Nov. Vol. 11, № 1. P. 132. DOI: 10.1186/s13045-018-0677-2
  34. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias / R. J. Brentjens, I. Riviere, J. H. Park [et al.] // Blood. 2011 Nov. Vol. 118, № 18. P. 4817–4828. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348540
  35. CTL019 (Tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia / S. Vairy, J. L. Garcia, P. Teira, H. Bittencourt // Drug design, development and therapy. 2018 Nov. Vol. 12. P. 3885–3898. DOI: 10.2147/DDDT.S138765
  36. A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia / M. Martino, C. Alati, F. A. Canale [et al.] // International journal of molecular sciences. 2021 Feb. Vol. 22, № 4. Art. 2150. DOI: 10.3390/ijms22042150
  37. Hopfinger, G. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope / G. Hopfinger, U. Jäger, N. Worel // HemaSphere. 2019 Mar. Vol. 3, № 2. P. e185. DOI: 10.1097/HS9.000000000000185
  38. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study / J. S. Abramson, M. L. Palomba, L. I. Gordon [et al.] // Lancet. 2020 Sep. Vol. 396, Art. 10254. P. 839–852. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
  39. Development of CAR T Cell Therapy in Children-A Comprehensive Overview / M. Boettcher, A. Joehner, Z. Li [et al.] // Journal of clinical medicine. 2022 Apr. Vol. 11, № 8. Art. 2158. DOI: 10.3390/jcm11082158
  40. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple

- Myeloma / N. C. Munshi, L. D. Anderson, N. Shah [et al.] // The New England journal of medicine. 2021 Feb. Vol. 384, № 8. P. 705–716. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850
41. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma / C. E. Abebe, M. Y. Shiferaw, F. T. Admasu, T. A. Dejenie // *Frontiers in immunology*. 2022 Sep. Vol. 13. Art. 991092. DOI: 10.3389/fimmu.2022.991092
  42. Kambayana, G. Autologous CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells as the Future of Systemic Lupus Erythematosus Treatment / G. Kambayana, S. S. Rini // *Current rheumatology reviews*. 2023 Jun. Vol. 19, № 3. P. 260–269. DOI: 10.2174/1573397119666230214103044
  43. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus / D. Mougiakakos, G. Kronke, S. Volk [et al.] // *The New England journal of medicine*. 2021 Aug. Vol. 385, № 6. P. 567–569. DOI: 10.1056/NEJMc2107725
  44. Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician's perspective / P. B. Katarzyna, S. Wiktor, D. Ewa, L. Piotr // *Rheumatology international*. 2023 Aug. Vol. 43, № 8. P. 1395–1407. DOI: 10.1007/s00296-023-05306-5
  45. Cell-based therapies for systemic lupus erythematosus / J. Liao, C. Chang, H. Wu, Q. Lu // *Autoimmunity reviews*. 2015 Jan. Vol. 14, № 1. P. 43–48. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.001
  46. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus / X. Jin, Q. Xu, C. Pu [et al.] // *Cellular and molecular immunology*. 2021 Aug. Vol. 18, № 8. P. 1896–1903. DOI: 10.1038/s41423-020-0472-1
  47. CD19 chimeric antigen receptor T cell treatment: unraveling the role of B cells in systemic lupus erythematosus / J. Taubmann, F. Müller, M. Y. Mutlu [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. 2024 Apr. Vol. 76, № 4. P. 497–504. DOI: 10.1002/art.42784
  48. Mei, H. E. Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity / H. E. Mei, S. Schmidt, T. Dörner // *Arthritis research and therapy*. 2012. Vol. 14, suppl 5. P. S1. DOI: 10.1186/ar3909
  49. Labanieh, L. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation / L. Labanieh, C. L. Mackall // *Nature*. 2023 Feb. Vol. 614, № 7949. P. 635–648. DOI: 10.1038/s41586-023-05707-3
  50. Cappell, K. M. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far / K. M. Cappell, J. N. Kochenderfer // *Nature reviews. Clinical oncology*. 2023 Jun. Vol. 20, № 6. P. 359–371. DOI: 10.1038/s41571-023-00754-1
  51. Tanaka, Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus / Y. Tanaka // *International journal of rheumatic diseases*. 2020 Apr. Vol. 23, № 4. P. 465–471. DOI: 10.1111/1756-185X.1381.
  52. CAR T cells targeting BAFF-R can overcome CD19 antigen loss in B cell malignancies / H. Qin, Z. Dong, X. Wang [et al.] // *Science translational medicine*. 2019 Sep. Vol. 11, № 511. Art. eaaw9414. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw9414
  53. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New / F. Basta, F. Fasola, K. Triantafyllias, A. Schwarzing // *Rheumatology and therapy*. 2020 Sep. Vol. 7, № 3. P. 433–446. DOI: 10.1007/s40744-020-00212-9
  54. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma / R. O. Carpenter, M. O. Evbuomwan, S. Pittaluga [et al.] // *Clinical cancer research*. 2013 Apr. Vol. 19, № 8. P. 2048–2060. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422
  55. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients / D. C. Salazar-Camarena, C. A. Palafox-Sánchez, A. Cruz [et al.] // *Scientific Reports*. 2020 Apr. Vol. 10, № 1. Art. 6236. DOI: 10.1038/s41598-020-63390-0
  56. Anti-BCMA/CD19 CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for multiple myeloma responding to initial or later-line therapy / A. L. Garfall, A. D. Cohen, S. P. Susanibar-Adaniya [et al.] // *Blood cancer discovery*. 2023 Mar. Vol. 4, № 2. P. 118–133. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0074
  57. Treatment of systemic lupus erythematosus using BCMA-CD19 compound CAR / W. Zhang, J. Feng, A. Cinquina [et al.] // *Stem cell reviews and reports*. 2021 Dec. Vol. 17, № 6. P. 2120–2123. DOI: 10.1007/s12015-021-10251-6

Поступила 01.08.2025 г.

Принята в печать 21.10.2025 г.

## References

1. Dao LTM, Vu TT, Nguyen QT, Hoang VT, Nguyen TL. Current cell therapies for systemic lupus erythematosus. *Stem Cells Translational Medicine*. 2024 Sep;13(9):859-872. doi: 10.1093/stcltm/szae044
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
3. Abdalhadi HM, Chatham WW, Alduraibi FK. CAR-T-Cell Therapy for Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Sep;25(19):10511. doi: 10.3390/ijms251910511
4. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nature Reviews Rheumatology*. 2016 Mar;12(3):143-53. doi: 10.1038/nrrheum.2015.159
5. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. All-Cause and Cause-Specific Mortality Trends of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis From 1995 to 2014. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Mar;71(3):403-410. doi: 10.1002/art.40729
6. Zen M, Salmaso L, C. Amidei B, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *European Journal of Internal Medicine*. 2023 Jun;112:45-51. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.004
7. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020 Apr;23(4):465-471. doi: 10.1111/1756-185X.13817
8. Canny SP, Jackson SW. B Cells in Systemic Lupus Erythematosus: From Disease Mechanisms to Targeted Therapies. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2021 Aug;47(3):395-413. doi: 10.1016/j.rdc.2021.04.006
9. Marmont AM, van Lint MT, Gualandi F, Bacigalupo A. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus*. 1997;6(6):545-8. doi: 10.1177/096120339700600613
10. Zhou J, Lei B, Shi F, Luo X, Wu K, Xu Y, et al. CAR T-cell therapy for systemic lupus erythematosus: current status and future perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2024 Dec 19;15:1476859. doi: 10.3389/fimmu.2024.1476859
11. Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 2022 Jul;57(7):1055-1062. doi: 10.1038/s41409-022-01702-w
12. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone

- MC. CAR T Cell Immunotherapy for Human Cancer. *Science*. 2018 Mar;359(6382):1361-1365. doi: 10.1126/science.aar6711
13. Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, Desai RP, Fung AW, Thuy Pham AH, et al. CAR-T design: Elements and their synergistic function. *EBioMedicine*. 2020 Aug;58:102931. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102931
  14. Alnefaie A, Albogami S, Asiri Y, Ahmad T, Alotaibi SS, Al-Sanea MM, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022 Jun;10:797440. doi: 10.3389/fbioe.2022.797440
  15. Arbabi-Ghahroudi M. Camelid Single-Domain Antibodies: Promises and Challenges as Lifesaving Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Apr;23(9):5009. doi: 10.3390/ijms23095009
  16. Gabriele F, Palermo M, Ippoliti R, Angelucci F, Pitari G, Ardini M. Recent Advances on Affibody- and DARPin-Conjugated Nanomaterials in Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(10):8680. doi: 10.3390/ijms24108680
  17. Turtle CJ, Riddell SR, Maloney DG. CD19-Targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy for B-cell malignancies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2016 Sep;100(3):252-8. doi: 10.1002/cpt.392
  18. Qin L, Lai Y, Zhao R, Wei X, Weng J, Lai P, et al. Incorporation of a hinge domain improves the expansion of chimeric antigen receptor T cells. *Journal of Hematology and Oncology*. 2017 Mar;10(1):68. doi: 10.1186/s13045-017-0437-8
  19. Fujiwara K, Tsunei A, Kusabuka H, Ogaki E, Tachibana M, Okada N. Hinge and Transmembrane Domains of Chimeric Antigen Receptor Regulate Receptor Expression and Signaling Threshold. *Cells*. 2020 May;9(5):1182. doi: 10.3390/cells9051182
  20. Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL, Silva-Benedict A, Liu L, Rader C, et al. The Nonsignaling Extracellular Spacer Domain of Chimeric Antigen Receptors Is Decisive for In Vivo Antitumor Activity. *Cancer Immunology Research*. 2015 Feb;3(2):125-135. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0127
  21. Hombach A, Hombach AA, Abken H. Adoptive immunotherapy with genetically engineered T cells: Modification of the IgG1 Fc spacer domain in the extracellular moiety of chimeric antigen receptors avoids off-target activation and unintended initiation of an innate immune response. *Gene Therapy*. 2010 Oct;17(10):1206-1213. doi: 10.1038/gt.2010.91
  22. Muller YD, Nguyen DP, Ferreira LMR, Ho P, Raffin C, Valencia RVB, et al. The CD28-Transmembrane Domain Mediates Chimeric Antigen Receptor Heterodimerization With CD28. *Frontiers in Immunology*. 2021 Mar;12:639818. doi: 10.3389/fimmu.2021.639818
  23. Bezbradica JS, Medzhitov R. Role of ITAM signaling module in signal integration. *Current Opinion in Immunology*. 2012 Feb;24(1):58-66. doi: 10.1016/j.coi.2011.12.010
  24. Dejenie TA, Tiruneh G/Medhin M, Terefe GD, Admasu FT, Tesega WW, Abebe EC. Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2022 Nov 30;18(6):2114254. doi: 10.1080/21645515.2022.2114254
  25. Lutskovich D, Meleshko A, Katsin M. State of the art and perspectives of chimeric antigen receptor T cells cell therapy for neuroblastoma. *Cytotherapy*. 2024 Oct;26(10):1122-1131. doi: 10.1016/j.jcyt.2024.05.011
  26. Savoldo B, Ramos CA, Liu E, Mims MP, Keating MJ, Carrum G, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011 May;121(5):1822-1826. doi: 10.1172/JCI46110
  27. Gandhi M, Jones K. Optimizing tumor-targeting chimeric antigen receptor T cells in B-cell lymphoma patients. *Immunotherapy*. 2011 Dec;3(12):1441-1443. doi: 10.2217/imt.11.135
  28. Ramello MC, Benzaïd I, Kuenzi BM, Lienlaf-Moreno M, Kandell WM, Santiago DN, et al. An immunoproteomic approach to characterize the CAR interactome and signalosome. *Science Signaling*. 2019 Feb;12(568):eaap9777. doi: 10.1126/scisignal.aap9777
  29. Krenciute G, Prinzing BL, Yi Z, Wu MF, Liu H, Dotti G, et al. Transgenic Expression of IL15 Improves Antiglioma Activity of IL13Ra2-CAR T Cells but Results in Antigen Loss Variants. *Cancer Immunology Research*. 2017 Jul;5(7):571-581. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0376
  30. Chmielewski M, Abken H. TRUCKS: The fourth generation of CARs. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015;15(8):1145-1154. doi: 10.1517/14712598.2015.1046430
  31. Kagoya Y, Tanaka S, Guo T, Anczurowski M, Wang CH, Saso K, et al. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nature Medicine*. 2018;24(3):352-359.
  32. Nair S, Wang JB, Tsao ST, Liu Y, Zhu W, Slayton WB, et al. Functional Improvement of Chimeric Antigen Receptor Through Intrinsic Interleukin-15R $\alpha$  Signaling. *Current Gene Therapy*. 2019;19(1):40-53. doi: 10.2174/1566523218666181116093857
  33. Zhao J, Lin Q, Song Y, Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *Journal of Hematology and Oncology*. 2018 Nov;11(1):132. doi: 10.1186/s13045-018-0677-2
  34. Brentjens RJ, Rivière I, Park JH, Davila ML, Wang X, Stefanski J, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011 Nov;118(18):4817-4828. doi: 10.1182/blood-2011-04-348540
  35. Vairy S, Garcia JL, Teira P, Bittencourt H. CTL019 (Tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Design Development and Therapy*. 2018 Nov;12:3885-3898. doi: 10.2147/DDDT.S138765
  36. Martino M, Alati C, Canale FA, Musuraca G, Martinelli G, Cerchione C. A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Feb;22(4):2150. doi: 10.3390/ijms22042150
  37. Hopfinger G, Jäger U, Worel N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. *HemaSphere*. 2019 Mar;3(2):e185. doi: 10.1097/HS9.0000000000000185
  38. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020 Sep;396(10254):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
  39. Boettcher M, Joechner A, Li Z, Yang SF, Schlegel P. Development of CAR T Cell Therapy in Children-A Comprehensive Overview. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Apr;11(8):2158. doi: 10.3390/jcm11082158
  40. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2021 Feb;384(8):705-716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850
  41. Abebe CE, Shiferaw MY, Admasu FT, Dejenie TA. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Frontiers in Immunology*. 2022 Sep;13:991092. doi: 10.3389/fimmu.2022.991092

42. Kambayana G, Rini SS. Autologous CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR)T-Cells as the Future of Systemic Lupus Erythematosus Treatment. *Current Rheumatology Reviews*. 2023 Jun;19(3):260-269. doi: 10.2174/1573397119666230214103044
43. Mougiakakos D, Kronke G, Volkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharbouthli S, et al. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. 2021 Aug;385(6):567-569. doi: 10.1056/NEJMc2107725
44. Katarzyna PB, Wiktor S, Ewa D, Piotr L. Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician's perspective. *Rheumatology International*. 2023 Aug;43(8):1395-1407. doi: 10.1007/s00296-023-05306-5
45. Liao J, Chang C, Wu H, Lu Q. Cell-based therapies for systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2015 Jan;14(1):43-48. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.001
46. Jin X, Xu Q, Pu C, Zhu K, Lu C, Jiang Y, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cellular and Molecular Immunology*. 2021 Aug;18(8):1896-1903. doi: 10.1038/s41423-020-0472-1
47. Taubmann J, Müller F, Mutlu MY, Völkl S, Aigner M, Bozec A, et al. CD19 chimeric antigen receptor T cell treatment: unraveling the role of B cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*. 2024 Apr;76(4):497-504. doi: 10.1002/art.42784
48. Mei HE, Schmidt S, Dörmer T. Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity. *Arthritis Research and Therapy*. 2012;14 Suppl 5:S1. doi: 10.1186/ar3909
49. Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. *Nature*. 2023 Feb;614(7949):635-648. doi: 10.1038/s41586-023-05707-3
50. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nature reviews. Clinical Oncology*. 2023 Jun;20(6):359-371. doi: 10.1038/s41571-023-00754-1
51. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020 Apr;23(4):465-471. doi: 10.1111/1756-185X.13817
52. Qin H, Dong Z, Wang X, Cheng WA, Wen F, Xue W, et al. CAR T cells targeting BAFF-R can overcome CD19 antigen loss in B cell malignancies. *Science Translational Medicine*. 2019 Sep;11(511):eaaw9414. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw9414
53. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatology and Therapy*. 2020 Sep;7(3):433-446. doi: 10.1007/s40744-020-00212-9
54. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, Rose JJ, Raffeld M, Yang S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2013 Apr;19(8):2048-2060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422
55. Salazar-Camarena DC, Palafox-Sánchez CA, Cruz A, Marín-Rosales M, Muñoz-Valle JF. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Scientific Reports*. 2020 Apr;10(1):6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0
56. Garfall AL, Cohen AD, Susaniba-Adaniya S, Hwang WT, Vogl DT, Waxman AJ, et al. Anti-BCMA/CD19 CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for multiple myeloma responding to initial or later-line therapy. *Blood Cancer Discovery*. 2023 Mar;4(2):118-133. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0074
57. Zhang W, Feng J, Cinquina A, Wang Q, Xu H, Zhang Q, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus using BCMA-CD19 compound CAR. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2021 Dec;17(6):2120-2123. doi: 10.1007/s12015-021-10251-6

Submitted 01.08.2025

Accepted 21.10.2025

#### Сведения об авторах:

Луцкович Екатерина Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории генетических биотехнологий, РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, <https://orcid.org/0009-0000-1820-6806>, e-mail: [ekaterinaluckovic@gmail.com](mailto:ekaterinaluckovic@gmail.com);

А.Н. Мелешко – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетических биотехнологий, РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, <https://orcid.org/0000-0001-6964-3635>;

Д.В. Луцкович – научный сотрудник лаборатории генетических биотехнологий, РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, <https://orcid.org/0000-0002-3998-8023>.

#### Information about authors:

Ekaterina S. Lutskevich – Junior Researcher of the Laboratory of Genetic Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, <https://orcid.org/0009-0000-1820-6806>, e-mail: [ekaterinaluckovic@gmail.com](mailto:ekaterinaluckovic@gmail.com);

A.N. Meleshko – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Genetic Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, <https://orcid.org/0000-0001-6964-3635>;

D.V. Lutskevich – Researcher of the Laboratory of Genetic Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, <https://orcid.org/0000-0002-3998-8023>.