Нейробластома (НБ) — самая распространенная экстракраниальная солидная опухоль у детей, 8-10% всех детских опухолей и частотой около 1-1,3 случая на 100 тыс. детей до 15 лет. Несмотря на использование интенсивного лечения с хирургическим вмешательством, высокодозной химиотерапией и радиотерапией, 5-летней бессобытийная выживаемость составляет 25-50%, после рецидива 10-40%. За последнее десятилетие стремительно развивается новый вид клеточной терапии с модификацией лимфоцитов химерным антигенным рецептором (CAR). Одним из основных известных антигенов для создания CAR-T терапии против нейробластомы является дисиалоганглиозид GD2, экспрессия которого характерна в 100% случаев этого заболевания. Большинство клинических вариантов анти-GD2 CAR основаны на scFv 14.G2, происходящем из химерного антитела 14.18 (денутуксимаб). В 2020 FDA утвердило новое анти-GD2 гуманизированное антитело, 3F8 (накситамаб) с лучшим профилем безопасности. Несмотря на частичный успех, результаты анти-GD2 CAR-T терапии остаются скромными. Одним из вариантов увеличения специфичности рецептора является таргетирование O-ацетил-GD2, производное дисиалоганглиозида в котором внешний остаток сиаловой кислоты модифицирован O-ацетиловым эфиром. Ацетилирование GD2 происходит только в опухолевых клетках и не встречается в периферических нервах. Известно антитело 8B6, таргетирующее O-ацетил-GD2. Таким образом, как минимум 3 терапевтических антитела, 14G2a, hu3F8 и 8B6 конкурируют друг с другом за таргетирование GD2 с помощью CAR-T клеток. Цель настоящего исследования получить химерные антигенные рецепторы 2ого поколения на основе трех антител, с различной длинной внеклеточного домена и оценить их функциональную активность в отношении ряда клеточных линий для обоснования дальнейших клинических испытаний.

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in children, 8-10% of all pediatric tumors and an incidence of about 1-1.3 cases per 100,000 children under 15 years of age. Despite the use of intensive treatment with surgery, high-dose chemotherapy and radiotherapy, the 5-year event-free survival rate is 25-50% and 10-40% after relapse. Over the past decade, a new type of cell therapy with chimeric antigen receptor (CAR) modification of lymphocytes has been rapidly developed. One of the main known antigens for the development of CAR-T therapy against neuroblastoma is the disialoganglioside GD2, the expression of which is characterized in 100% of cases of this disease. Most clinical anti-GD2 CAR variants are based on scFv 14.G2, originating from chimeric antibody 14.18 (denutuximab). In 2020, the FDA approved a new anti-GD2 humanized antibody, 3F8 (naxitamab) with a better safety profile. Despite partial success, the results of anti-GD2 CAR-T therapy remain modest. One option to increase receptor specificity is targeting O-acetyl-GD2, a disialoganglioside derivative in which the external sialic acid residue is modified with an O-acetyl ester. Acetylation of GD2 occurs only in tumor cells and is not found in peripheral nerves. An 8B6 antibody is known to target O-acetyl-GD2. Thus, at least 3 therapeutic antibodies, 14G2a, hu3F8 and 8B6 compete with each other for targeting GD2 with CAR-T cells. The aim of the present study was to obtain chimeric 2nd generation antigenic receptors based on three antibodies, with different extracellular domain lengths and to evaluate their functional activity against a number of cell lines to ground further clinical trials.