

УДК 571.27

## МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ВАРИАБЕЛЬНОМУ ФРАГМЕНТУ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА – НА СЛУЖБЕ У НАУКИ И КЛИНИКИ

© 2025 г. В. П. Хохлов

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия*

*e-mail: med9000@mail.ru*

Поступила в редакцию 23.12.2024 г.

После доработки 20.01.2025 г.

Принята к публикации 20.01.2025 г.

Обобщен недавний прогресс в разработке моноклональных антител, направленных на варибельный фрагмент Т-клеточного рецептора, с заданным способом воздействия на целевую субгруппу Т-лимфоцитов. Поскольку уникальные субгруппы Т-клеток ответственны за развитие и исход многих социально значимых заболеваний, способность моноклональных антител уничтожать или расширять патогенетически важные семейства Т-клеток представляет большой интерес в клинической практике. Также обсуждается роль уникальных семейств Т-клеток в патогенезе ряда аутоиммунных и инфекционных заболеваний, что создает предпосылки для разработки высокоэффективных таргетных препаратов на основе моноклональных антител к варибельному фрагменту Т-клеточного рецептора.

**Ключевые слова:** моноклональное антитело, Т-клеточный рецептор, варибельный фрагмент альфа/бета-цепи, комплемент-зависимая цитотоксичность, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность

**DOI:** 10.31857/S0042132425020012, **EDN:** GCYTFZ

Сокращения:

mAb – моноклональное антитело

TCR – Т-клеточный рецептор

V $\alpha$ / $\beta$  – варибельный фрагмент  $\alpha$ / $\beta$ -цепи

TRAV – варибельный фрагмент  $\alpha$ -цепи Т-клеточного рецептора

TRBV – варибельный фрагмент  $\beta$ -цепи Т-клеточного рецептора

CDC – комплемент-зависимая цитотоксичность

ADCC – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность

### ВВЕДЕНИЕ

mAbs к V $\alpha$ / $\beta$  TCR – это интересный и важный инструмент для изучения морфофункциональной компоненты механизма иммунного ответа. Они также имеют неоспоримый потенциал в здравоохранении как перспективные иммунопрепараты для терапии злокачественных опухолей, аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний. Интерес к анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs возник практически сразу же после открытия Т-клеточного рецептора в 1982 г. Одновременно несколько лабораторий показали, что при культивировании Т-лимфоцитов, гибридом и клеток лейкемии в присутствии растворимых или связанных с сефарозой анти-TCR mAbs развивается специфический пролиферативный ответ (Kappler et al., 1983; Posnett et al.,

1984). Обнаружено также, что mAbs реагируют лишь с небольшими субпопуляциями нормальных человеческих Т-лимфоцитов, вызывая их экспансию (Acuto et al., 1985; Bigler et al., 1985). В 1980–1990-е гг., когда начал активно изучаться репертуар TCR, основным методом получения моноклональных антител была гибридомная техника. Анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs дали возможность выделять TCRs из таргетных субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунопреципитации для дальнейшего их изучения. К этому времени уже были подробно изучены кодирующие гены для разных цепей TCR, включая их структуру, охватывающую отдельные V-, D-, J- и C-сегменты. Анализ аминокислотных последовательностей  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей TCR, выделенных с помощью моноклональных антител, показал

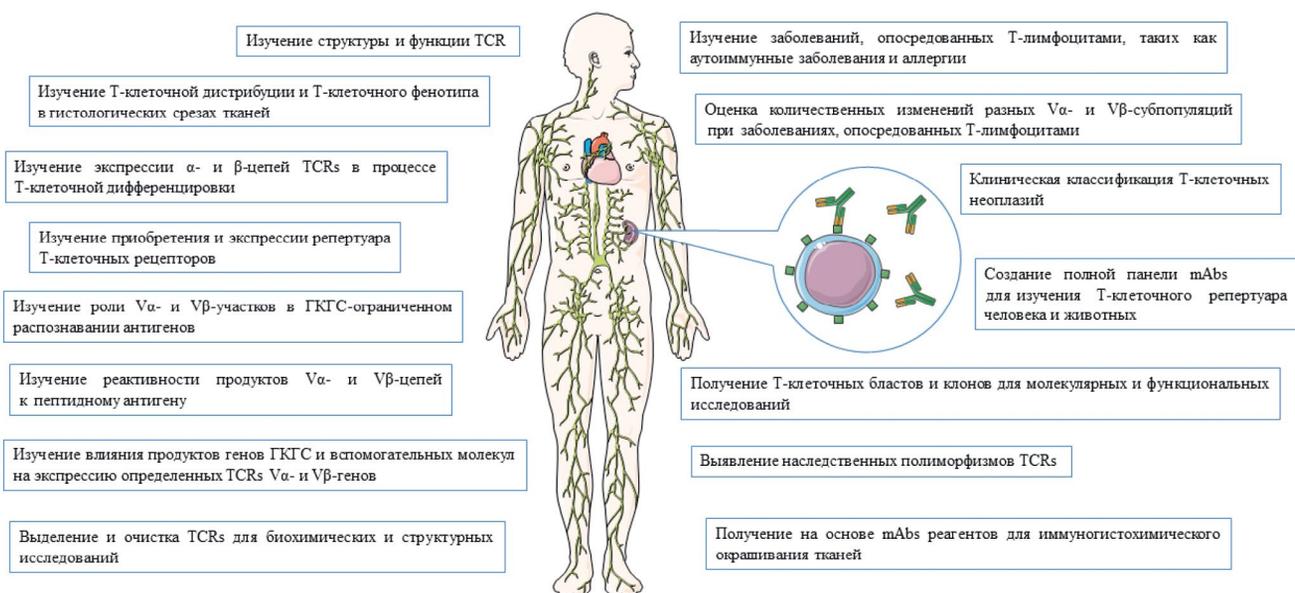
их соответствие описанным кодирующим генам (Acuto et al., 1984; Hannum et al., 1984). Более подробно стимулирующие эффекты моноклональных антител описаны в работе (Wang et al., 1986). Установлено, что исследуемое mAb С37 специфично к эпитопу именно вариабельного фрагмента TCR. Показано, что С37 является Т-клеточным митогеном, *in vitro* стимулирующим экспансию Т-лимфоцитов. В длительной культуре Т-лимфоцитов периферической крови, содержащей ИЛ-2 и С37, наблюдалась селективная пролиферация клона, несущего TCR, специфичный к С37. Его доля изначально составляла примерно 3.5% от общей клеточной популяции Т-лимфоцитов, а в процессе селекции возросла до 60%.

По мере накопления знаний о репертуаре TCRs множилось количество работ, описывающих методы получения анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs, а также их эффекты на Т-клетки. Практически во всех работах отмечалось, что полученные mAbs стимулировали экспансию лишь небольшого пула популяции периферических Т-лимфоцитов, к которому они были специфичны, обычно 1–5% от общей популяции. Оработка методов получения mAbs к вариабельному фрагменту TCR позволила создать панели антител для диагностических и исследовательских целей, охватывающих большую часть репертуара TCR человека и ряда животных, например мыши. В свою очередь, моноклональные антитела стали удобным инструментом для более глубокого изучения молекулярно-генетических и анатомо-морфологических аспектов приоб-

ретенного иммунитета, а также открыли окно широких возможностей для применения Т-клеточных технологий в лечении целого ряда нозологий. На рис. 1 представлены некоторые направления использования анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs в науке и клинической диагностике.

### Общие понятия о репертуаре TCRs

Для Т-клеточных рецепторов, роль которых состоит во взаимодействии с пептидными фрагментами антигенов, локализованных на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex), характерен широко диверсифицированный репертуар. У человека большинство Т-клеток (95%) экспрессируют TCR, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. Приблизительно 5% популяции Т-клеток экспрессируют TCR, состоящий из  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей. По аналогии с антителами цепи TCR состоят из вариабельного и константного фрагментов. Вариабельную часть каждой из цепей TCR кодирует объединенная последовательность сегментов V(D)J. Вариабельные участки  $\alpha$ - и  $\delta$ -цепей кодируются V- (variable) и J- (joining) генами. Вариабельные участки  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей кодируются дополнительно к V- и J- еще D- (diversity) генами. V, D и J являются герминативными генными сегментами и используются для создания репертуара Т-лимфоцитов. Вариабельные фрагменты каждой цепи TCR несут по три гипервариабельных участка – CDR (complementarity determining region): CDR1, CDR2, CDR3. Несмотря на то, что TCRs генерируют клональные ответы на раз-



**Рис. 1.** Использование анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs в научных исследованиях и клинической диагностике (изображение создано с помощью Servier Medical Art). ГКГС – главный комплекс гистосовместимости.

личные пептидные антигены преимущественно через гипервариабельные домены CDR3, основу разнообразия репертуара TCRs человека определяют полиморфные домены CDR1 и CDR2 в рамках репертуара V $\alpha$ - и V $\beta$ -генов.

Существует несколько номенклатур, описывающих репертуар TCRs (Wilson et al., 1988; Wei et al., 1994; Arden et al., 1995; Rowen et al., 1996), и международная номенклатура IMGT (the international ImMunoGenetics information system). В данном обзоре мы будем ориентироваться на международную номенклатуру. Так, для TRAV (вариабельный фрагмент  $\alpha$ -цепи TCR) человека идентифицирован 61 V-ген (функциональные, псевдогены, орфоны), из которых функциональными являются 42–45 генов (Lefranc, Lefranc, 2001). Для TRBV (вариабельный фрагмент  $\beta$ -цепи TCR) человека идентифициро-

вано 64–67 V-генов, из них функциональных (т.е. потенциальный репертуар) – 40–48 генов (Lefranc, Lefranc, 2001). Функциональные – это гены, кодирующая последовательность которых имеет открытую рамку считывания без стоп-кодона, не имеющие описанного дефекта в сайтах сплайсинга, сигналах рекомбинации и/или регуляторных элементах. Т-клеточный V $\alpha$ - и V $\beta$ -репертуар определяется количеством соответствующих функциональных генов. Остальные гены не являются функциональными – это псевдогены (имеют стоп-кодона и/или мутации сдвига рамки считывания) и гены-орфоны (игра слов: orphan – сирота, ORF – (open reading frame) – имеют открытую рамку считывания, но были описаны изменения в сайтах сплайсинга, сигналах рекомбинации и/или регуляторных элементах). Репертуар TRAV и TRBV человека описан в табл. 1.

**Таблица 1.** Функциональные гены, определяющие репертуар TRAV и TRBV, согласно IMGT, *Homo sapiens*

| №  | TRAV               |                 |                                   | TRBV               |               |                                   |
|----|--------------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------------|
|    | Название субгруппы | Название гена   | Количество функциональных аллелей | Название субгруппы | Название гена | Количество функциональных аллелей |
| 1  | TRAV1              | <i>TRAV1-1</i>  | 2                                 | TRBV2              | <i>TRBV2</i>  | 3                                 |
| 2  |                    | <i>TRAV1-2</i>  | 2                                 |                    | TRBV3         | <i>TRBV3-1</i>                    |
| 3  | TRAV2              | <i>TRAV2</i>    | 2                                 | TRBV4              |               | <i>TRBV4-1</i>                    |
| 4  | TRAV3              | <i>TRAV3</i>    | 1 +(1) <sup>p</sup>               |                    | TRBV4         | <i>TRBV4-2</i>                    |
| 5  | TRAV4              | <i>TRAV4</i>    | 1                                 | TRBV4              |               | <i>TRBV4-3</i>                    |
| 6  | TRAV5              | <i>TRAV5</i>    | 1                                 |                    | TRBV5         | <i>TRBV5-1</i>                    |
| 7  | TRAV6              | <i>TRAV6</i>    | 7                                 | TRBV5              |               | <i>TRBV5-4</i>                    |
| 8  | TRAV7              | <i>TRAV7</i>    | 1                                 |                    | TRBV5         | <i>TRBV5-5</i>                    |
| 9  |                    | <i>TRAV8-1</i>  | 2                                 | TRBV5              |               | <i>TRBV5-6</i>                    |
| 10 | TRAV8              | <i>TRAV8-2</i>  | 3                                 |                    | TRBV5         | <i>TRBV5-8</i>                    |
| 11 |                    | <i>TRAV8-3</i>  | 3                                 | TRBV6              |               | <i>TRBV6-1</i>                    |
| 12 | TRAV9              | <i>TRAV8-4</i>  | 7                                 |                    | TRBV6         | <i>TRBV6-2</i>                    |
| 13 |                    | <i>TRAV8-6</i>  | 2                                 | TRBV6              |               | <i>TRBV6-3</i>                    |
| 14 | TRAV9              | <i>TRAV9-1</i>  | 1                                 |                    | TRBV6         | <i>TRBV6-4</i>                    |
| 15 |                    | <i>TRAV9-2</i>  | 4                                 | TRBV6              |               | <i>TRBV6-5</i>                    |
| 16 | TRAV10             | <i>TRAV10</i>   | 2                                 |                    | TRBV6         | <i>TRBV6-6</i>                    |
| 17 | TRAV12             | <i>TRAV12-1</i> | 2                                 | TRBV6              |               | <i>TRBV6-8</i>                    |
| 18 |                    | <i>TRAV12-2</i> | 3                                 |                    | TRBV6         | <i>TRBV6-9</i>                    |
| 19 | TRAV13             | <i>TRAV12-3</i> | 2                                 | TRBV7              |               | <i>TRBV7-2</i>                    |
| 20 |                    | <i>TRAV13-1</i> | 3                                 |                    | TRBV7         | <i>TRBV7-3</i>                    |
| 21 | TRAV14             | <i>TRAV13-2</i> | 2                                 | TRBV7              |               | <i>TRBV7-4</i>                    |
| 22 |                    | <i>TRAV14</i>   | 4                                 |                    | TRBV7         | <i>TRBV7-6</i>                    |
| 23 | TRAV16             | <i>TRAV16</i>   | 1                                 | TRBV7              |               | <i>TRBV7-7</i>                    |
| 24 | TRAV17             | <i>TRAV17</i>   | 1                                 |                    | TRBV7         | <i>TRBV7-8</i>                    |
| 25 | TRAV18             | <i>TRAV18</i>   | 1                                 | TRBV7-9            |               | <i>TRBV7-9</i>                    |

Таблица 1. Окончание

| №  | TRAV               |                 |                                   | TRBV               |                 |                                   |
|----|--------------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------------|
|    | Название субгруппы | Название гена   | Количество функциональных аллелей | Название субгруппы | Название гена   | Количество функциональных аллелей |
| 26 | TRAV19             | <i>TRAV19</i>   | 1                                 | TRBV9              | <i>TRBV9</i>    | 3                                 |
| 27 | TRAV20             | <i>TRAV20</i>   | 4                                 | TRBV10             | <i>TRBV10-1</i> | 2 +(1) <sup>p</sup>               |
| 28 | TRAV21             | <i>TRAV21</i>   | 2                                 |                    | <i>TRBV10-2</i> | 2                                 |
| 29 | TRAV22             | <i>TRAV22</i>   | 1                                 |                    | <i>TRBV10-3</i> | 4                                 |
| 30 | TRAV23             | <i>TRAV23</i>   | 5                                 | TRBV11             | <i>TRBV11-1</i> | 1                                 |
| 31 | TRAV24             | <i>TRAV24</i>   | 2                                 |                    | <i>TRBV11-2</i> | 3                                 |
| 32 | TRAV25             | <i>TRAV25</i>   | 1                                 |                    | <i>TRBV11-3</i> | 4                                 |
| 33 | TRAV26             | <i>TRAV26-1</i> | 3                                 |                    | <i>TRBV12-3</i> | 1                                 |
| 34 |                    | <i>TRAV26-2</i> | 2                                 | TRBV12             | <i>TRBV12-4</i> | 2                                 |
| 35 | TRAV27             | <i>TRAV27</i>   | 3                                 |                    | <i>TRBV12-5</i> | 1                                 |
| 36 | TRAV29             | <i>TRAV29</i>   | 3 +(1) <sup>p</sup>               | TRBV13             | <i>TRBV13</i>   | 2                                 |
| 37 | TRAV30             | <i>TRAV30</i>   | 5                                 | TRBV14             | <i>TRBV14</i>   | 2                                 |
| 38 | TRAV34             | <i>TRAV34</i>   | 1                                 | TRBV15             | <i>TRBV15</i>   | 3                                 |
| 39 | TRAV35             | <i>TRAV35</i>   | 2 +(1) <sup>p</sup>               | TRBV16             | <i>TRBV16</i>   | 2 +(1) <sup>p</sup>               |
| 40 | TRAV36             | <i>TRAV36</i>   | 5                                 | TRBV18             | <i>TRBV18</i>   | 1                                 |
| 41 | TRAV38             | <i>TRAV38-1</i> | 4                                 | TRBV19             | <i>TRBV19</i>   | 3                                 |
| 42 |                    | <i>TRAV38-2</i> | 1                                 | TRBV20             | <i>TRBV20-1</i> | 7                                 |
| 43 | TRAV39             | <i>TRAV39</i>   | 1                                 | TRBV24             | <i>TRBV24-1</i> | 2                                 |
| 44 | TRAV40             | <i>TRAV40</i>   | 1                                 | TRBV25             | <i>TRBV25-1</i> | 1                                 |
| 45 | TRAV41             | <i>TRAV41</i>   | 1                                 | TRBV27             | <i>TRBV27</i>   | 1                                 |
| 46 |                    |                 |                                   | TRBV28             | <i>TRBV28</i>   | 1                                 |
| 47 |                    | —               |                                   | TRBV29             | <i>TRBV29-1</i> | 3                                 |
| 48 |                    |                 |                                   | TRBV30             | <i>TRBV30</i>   | 4 +(1) <sup>p</sup>               |

Примечание: <sup>p</sup> – аллели-псевдогены, <sup>o</sup> – аллели-орфоны, <sup>d</sup> – аллели со вставками/делециями.

Как видно из табл. 1, гены варибельных фрагментов TCR объединены в субгруппы (семейства). В субгруппу объединяются гены, имеющие не менее 75% гомологии нуклеотидной последовательности (Lefranc, Lefranc, 2001).

Репертуар TRAV человека варьирует в диапазоне 42–45 субпопуляций TCR в связи с тем, что у трех генов (*TRAV3*, *TRAV29* и *TRAV35*) существует по 1 аллелю-псевдогену (в таблице обозначены <sup>p</sup>). Поэтому если в геноме индивида по данным генам попадает аллель-псевдоген – репертуар уменьшается.

TRBV-генов потенциально 30 субпопуляций, или семейств *TRBV1–TRBV30*. Но ряд семейств, не являются функциональными, поскольку относятся к псевдогенам (*TRBV1*, *TRBV8*, *TRBV21*, *TRBV22*, *TRBV26*) или орфонам (*TRBV17*,

*TRBV23*). Таким образом, TRBV-репертуар человека состоит из 23 семейств, содержащих 48 функциональных генов. При этом у разных индивидов функциональный TRBV-репертуар может составлять от 40 до 48 генов, так как для ряда генов обнаружены аллели-псевдогены (<sup>p</sup>) и аллели-орфоны (в таблице обозначены <sup>o</sup>). Каждый из TRBV экспрессируется на поверхности примерно 1–5% нормальных Т-лимфоцитов периферической крови человека (Kanagawa, 1989).

Интересно, что и TCRs, и антитела могут обладать свойством кросс-специфичности – это особенность, которая позволяет одной конфигурации рецептора или антитела узнавать эпитопы нескольких разных антигенов. Например, у носителей аллеля HLA-A\*0201 Т-клетки,

специфичные в отношении антигена меланомы MART-1, имеют фенотип TRAV12-2. У носителей этого же аллеля генерируется доминантный CD8<sup>+</sup>-Т-клеточный клон, несущий  $\alpha$ -цепь TCR TRAV12-2, в ответ на эпитоп вируса *Viscerophilus tropicus*, входящий в состав вакцины от желтой лихорадки YF-17D (Bovay et al., 2018). Инвариантные TCRs, несущие  $\alpha$ -цепь TRAV1-2/TRAJ33, могут узнавать как классические активаторы – прекурсоры рибофлавина 5-OP-RU и 5-OE-RU, так и синтетические лекарственные препараты, в частности диклофенак (Keller et al., 2017). Антитела к антигенам вируса Эпштейна–Барр также реагируют с белками миелина, например с MBP, а введение пептидного фрагмента антигена вируса Эпштейна–Барр EBNA<sub>411–426</sub> может вызывать у мышей симптомы, сходные с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом – аналогом рассеянного склероза у людей (Jog et al., 2020).

TCRs могут быть каноническими, когда  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи совместно распознают комплексы пептид–МНС, причем вклад обеих цепей в процесс распознавания равнозначен. Также обнаружены TCRs с неравнозначным вкладом цепей в распознавание, называемые цепе-центричными. У них одна цепь – либо  $\alpha$ , либо  $\beta$  – является доминирующей и определяет специфичность связывания рецептора с комплексом пептид–МНС (Nakatsugawa et al., 2015). Важным остается вопрос, каковы пропорции канонических и неканонических TCRs в норме и при различных нозологиях, а также какие функциональные субклассы Т-лимфоцитов (наивные, эффекторные, клетки памяти) могут экспрессировать цепецентричные рецепторы. В исследовании на мышах, где в качестве инфекционного агента использовалась *Salmonella typhimurium*, показано, что цепецентричные TCRs обнаруживаются в процессе иммунного ответа, и доля клонов Т-лимфоцитов, несущих доминантную антиген-специфичную  $\alpha$ -цепь, составляет примерно 20% от общего пула формируемых Т-клеток памяти (Kalinina et al., 2021).

#### *Anti-V $\alpha$ / $\beta$ TCR mAbs in vivo: реальность и перспективы*

Интригующей является способность анти-TCR mAbs управлять как всей совокупной популяцией Т-лимфоцитов, так и отдельными ее субпопуляциями: элиминировать их или, наоборот, вызывать экспансию, что в свою очередь открывает широчайшие возможности для применения таких антител в клинической практике. Анти-V $\alpha$ /V $\beta$  mAbs могут быть получены к любому семейству TCRs. В условиях *in vitro* такие антитела приводят к селективной экспансии

таргетного клона. *In vivo* ситуация может быть принципиально другой.

Главная функция антител – опсонизация, поэтому если структурно полноценное антитело попадает в кровотоки и присоединяется к таргетным Т-клеткам, его свободный Fc-конец становится мишенью для комплемента, NK-клеток, макрофагов, что в свою очередь приводит к комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) или к антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) с последующей элиминацией помеченных клеток. Таким образом, введение анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs в живой организм может приводить уже не к экспансии, а к элиминации таргетного клона.

Для того, чтобы антитело приводило к экспансии в условиях *in vivo*, его надо сделать невидимым для клеток-киллеров и белков системы комплемента, а именно лишить Fc-конца или внести мутации, блокирующие его эффекторную функцию. Более подробно мы поговорим об этом далее.

Еще один способ влияния на эффекторные свойства антител – это выбор типа иммуноглобулина, используемого в качестве основы mAb. Терапевтические моноклональные антитела классифицируются по их видовому происхождению и видовой гетерогенности или, иными словами, по степени их гуманизации. Здесь можно выделить четыре основных вида mAbs: мышинные, химерные, гуманизированные и человеческие (рис. 2).

Мыши являются самым удобным организмом для получения моноклональных антител в силу великолепно изученной генетики их иммунного ответа (Antibodies: a laboratory..., 1988). Изначально, на заре эры терапевтических моноклональных антител, именно мышинные mAbs предполагалось использовать для терапии различных заболеваний человека – от онкологических до аутоиммунных. Но выяснилось, что они обладают высокой иммуногенностью, поскольку быстро распознаются как чужеродные иммунной системой человека, которая в ответ вырабатывает человеческие антимышинные антитела НАМAs (human anti-mouse antibodies). Как следствие, введение повторных доз мышинных mAbs может приводить к нежелательным побочным эффектам – гиперчувствительности, аллергическим реакциям, тромбоцитопении, анемии, а также к уменьшению времени полужизни mAbs за счет их быстрого клиренса из организма под воздействием НАМAs (Chester, Hawkins, 1995). Более того, эффекторное звено иммунной системы человека недостаточно хорошо взаимодействует с мышинными антителами, следствием чего является отсутствие или ослабление ключе-

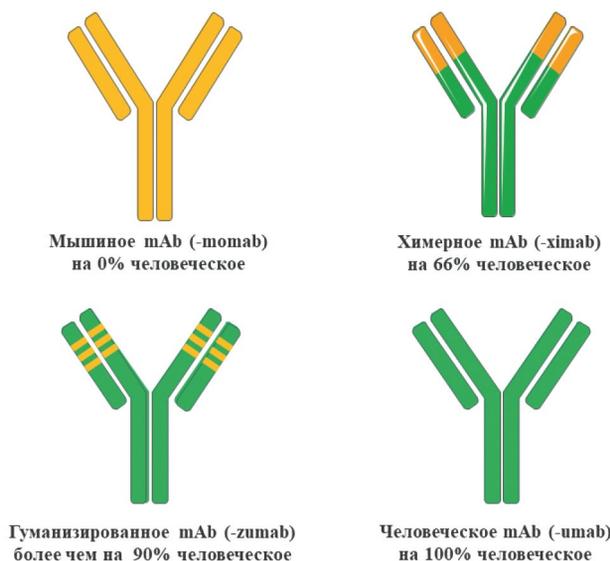


Рис. 2. Гуманизация молекулы IgG (изображение создано с помощью Servier Medical Art).

вых эффекторных функций ADCC и CDC, опосредованных Fc-фрагментом антител.

Проблема высокой иммуногенности мышиных антител была решена с помощью их гуманизации.

Первой попыткой гуманизации mAbs стали химерные антитела, у которых переменные участки являются мышиными, а константные — человеческими. Иммуногенность в химерных mAbs снижена, но не исключена. Их важное преимущество перед мышиными mAbs — то, что человеческие константные участки более эффективно взаимодействуют с эффекторным звеном иммунной системы, а значит, химерные mAbs обладают более высокими ADCC- и CDC-активностями.

Следующим шагом стало создание гуманизированных антител, имеющих еще более низкую иммуногенность. Для этого мышиные высокопеременные домены CDR1, CDR2 и CDR3 переносятся в каркасную часть переменных участков тяжелых и легких цепей человеческих антител. Таким образом, доля мышиных последовательностей сокращается с 30 до 5–10%. Одним из первых гуманизированных антител стал трастузумаб (герцептин), который предназначен для лечения метастатического рака молочной железы и не обладает детектируемой иммуногенностью. Тем не менее в силу присутствия мышиных последовательностей гуманизированные антитела могут быть иммуногенными.

Разработка технологии фагового дисплея позволила создать полностью человеческие ан-

титела, а также получать антитела к мишеням, не подходящим для иммунизации, например аутоантигенам, токсинам, широко распространенным соединениям.

Альтернативой фаговому дисплею являются трансгенные животные (мыши) с гуманизированным гуморальным иммунным ответом.

Объем рынка mAbs растет из года в год, в 2025 г. ожидается выход на уровень 300 млрд \$ (Lu et al., 2020). В отличие от вакцин, mAbs обеспечивают пассивную иммунизацию. Эффект развивается практически сразу после введения mAbs и длится от 1 до 6 месяцев.

Далее рассмотрим примеры разрабатываемых и уже одобренных для клинического применения анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs, а также перспективные направления их разработки.

#### *Перспективы анти-V $\alpha$ / $\beta$ TCR mAbs в терапии солидных опухолей*

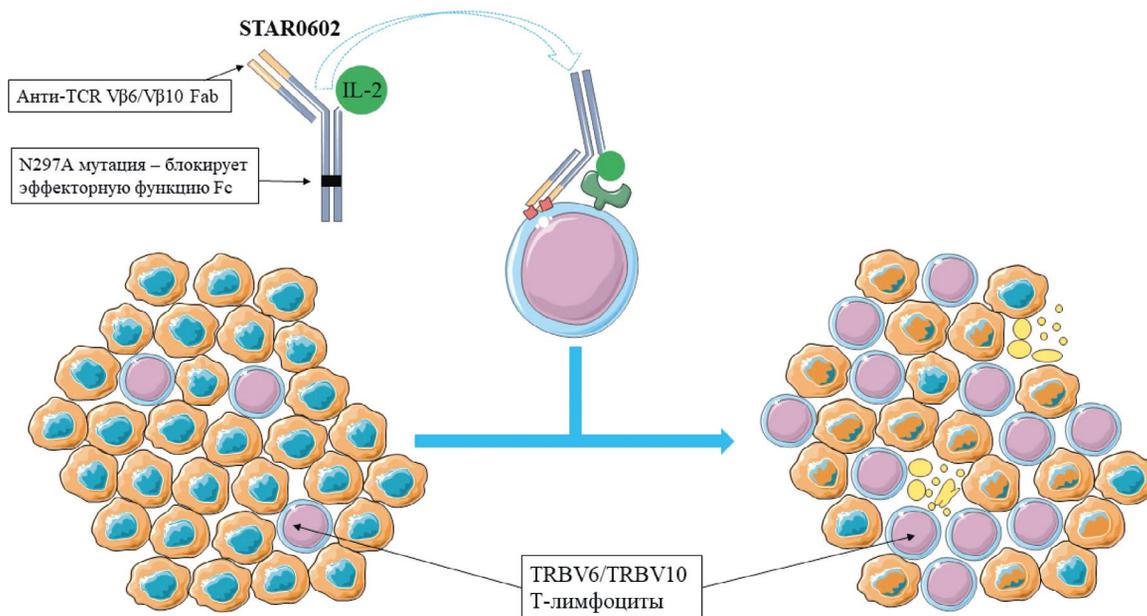
В случае развития в организме злокачественного опухолевого процесса лейкоциты выходят из кровяного русла и мигрируют в сторону опухоли. Такие клетки называются лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль, — TILs (tumor-infiltrating lymphocytes). Они часто обнаруживаются в опухолевой строме и в самой опухоли. TILs участвуют в уничтожении раковых клеток, и их присутствие связано с лучшими клиническими прогнозами после хирургического вмешательства или иммунотерапии. Т-клетки семейства V $\beta$ 6 преобладают в популяции TILs

при многих видах рака (Li et al., 2016; Hsu et al., 2023), их доля составляет примерно 10–12% TILs солидных опухолей (<https://marengotx.com/pipeline/>). В настоящее время проходит фазу 1/2 открытого мультицентрового клинического исследования биспецифичное mAb STAR0602, состоящее из двух ковалентно связанных фрагментов: один – это полностью человеческое антитело класса G1, специфичное к Vβ6-5 TCRs, второй – молекула человеческого ИЛ-2 (рис. 3). Fc-фрагмент STAR0602 содержит мутацию N297A (рис. 4), блокирующую его эффекторную функцию.

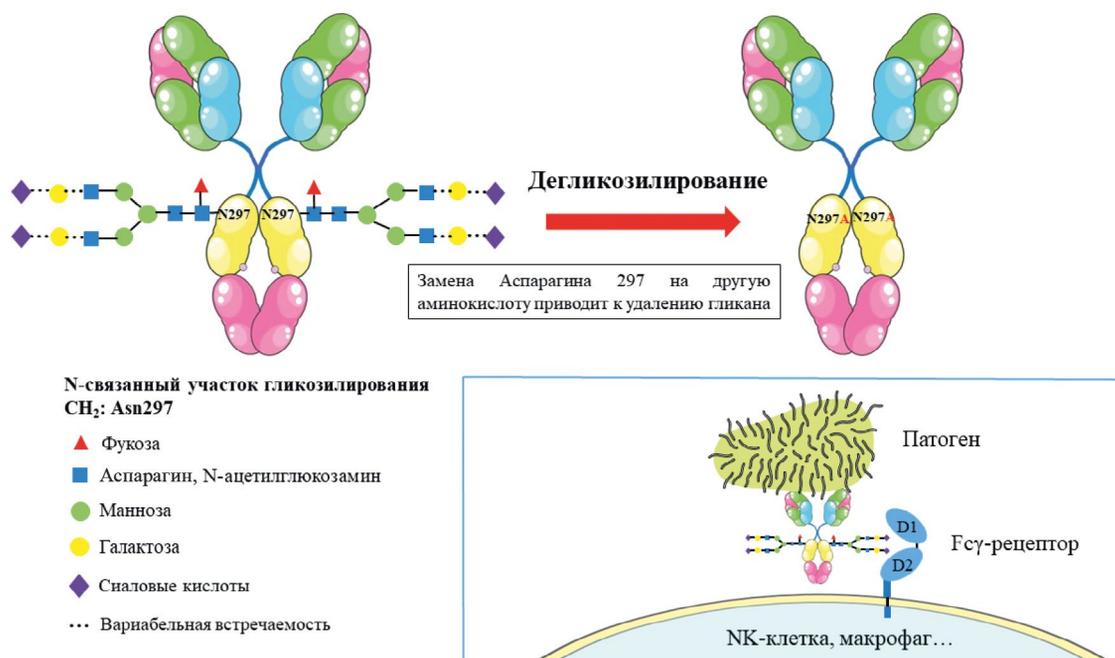
Присутствие фрагмента ИЛ-2 в бифункциональном формате mAb способствует снижению его биологической активности (в 100 раз, по сравнению с рекомбинантным ИЛ-2). В экспериментах *in vitro* на образцах клеток периферической крови, полученных от здоровых доноров и содержащих весь TRBV-репертуар, антитело STAR0602 стимулировало экспансию клонов семейства Vβ6 (*TRBV6-1*, *6-2*, *6-3*, *6-4* и *6-5*), а также ограниченную экспансию Vβ10 T-клеток (*TRBV10-1*, *10-2* и *10-3*), что отражает близкую гомологию этих двух семейств. Далее были проведены эксперименты *in vivo* на мышах и на яванских макаках *Macaca fascicularis*. Поскольку гомолога гена Vβ6 у мышей не существует, была разработана суррогатная молекула mSTAR1302, в которой по аналогии со STAR0602 человеческий ИЛ-2 был ковалентно связан с ан-

тителом, нацеленным на наиболее распространенную подгруппу мышинных T клеток – Vβ13. Противоопухолевую активность mSTAR1302 оценивали на шести моделях сингенных солидных опухолей. Ингибирование опухолевого роста и увеличение продолжительности жизни наблюдалось во всех шести моделях, а в модели рака молочной железы EMT6 произошла полная регрессия опухоли.

Чувствительными к mSTAR1302 оказались также модели, резистентные к анти-PD-1 терапии. В отличие от рекомбинантного человеческого ИЛ-2 введение mSTAR1302 не вызывало периваскулярного воспаления и изменения профиля экспрессии печеночных трансаминаз. Введение одной дозы STAR0602 яванским макакам стимулировало экспансию таргетных Vβ6 и Vβ10 CD8<sup>+</sup>-T-клеток (увеличение в 2–3 раза, по сравнению с исходным уровнем) и в меньшей степени стимулировало экспансию CD4<sup>+</sup>-T-клеток. Магнитуда увеличения количества Vβ6/Vβ10 T-клеток в крови обезьян соответствовала магнитуде увеличения количества Vβ13 T-клеток у мышей с модельными опухолями после введения mSTAR1302. После инфузии в крови обезьян наблюдался только умеренный выброс цитокинов. Не было зафиксировано сколь угодно значительного изменения уровня маркеров, ассоциированных с ИЛ-2-токсичностью. Также эффект STAR0602 тестировался на четырех культурах человеческих злокачественных



**Рис. 3.** Строение и механизм действия STAR0602. Под действием mAb STAR0602 Vβ6<sup>+</sup>/Vβ10<sup>+</sup>-TILs начинают активно пролиферировать и лизировать клетки опухоли (изображение создано с помощью Servier Medical Art).



**Рис. 4.** Схема мутации N297A. В области CH2 находится один N-связанный участок гликозилирования, содержащий углеводную группу, присоединенную к Аспарагину 297. Гликан N297 играет центральную роль в связывании антител с рецепторами фагоцитов FcγRs, а также с компонентом комплемента C1q. Замена Аспарагина 297 на другую аминокислоту приводит к удалению гликана, в результате чего блокируется связывание антител со всеми FcγRs и с C1q, за исключением высокоаффинного FcγRI, который сохраняет незначительную способность к связыванию после дегликозилирования. В результате происходит ослабление ключевых эффекторных функций ADCC и CDC (Liu et al., 2020; Damelang et al., 2024) (изображение создано с помощью Servier Medical Art).

опухолей. mAb продемонстрировало высокую эффективность в трех культурах, две из которых были резистентными к анти-PD-1 (пембролизумаб) (Hsu et al., 2023).

И, наконец, стоит отдельно выделить два очень интересных эффекта, продемонстрированных в данной работе (Hsu et al., 2023).

Во-первых, после стимуляции STAR0602 мононуклеарных клеток периферической крови человека начиналась экспансия CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов семейств Vβ6 и Vβ10 с атипичным фенотипом центральных клеток памяти.

Во-вторых, у мышей с модельным раком молочной железы, продемонстрировавших ремиссию после применения mAb mSTAR1302, не наблюдалось роста опухоли после повторного введения раковых клеток линии EMT6. При этом mAb mSTAR1302 уже не применялось.

Эти данные свидетельствуют о том, что mAb способствует и опосредованному Т-клетками иммунитету, и долгосрочной защите, специфичным для конкретной опухоли. Кстати, развитие долговременного противоопухолевого иммунитета после введения анти-Vβ TCR mAbs отмеча-

ется и в работах других исследовательских групп, о чем мы поговорим далее.

В проводимом в настоящее время открытом мультицентровом клиническом исследовании (NCT05592626) изучается эффективность STAR0602 на добровольцах с распространенными солидными опухолями, в том числе устойчивыми к ингибиторам PD-1.

#### *Перспективы анти-Vα/β TCR mAbs в терапии тимом*

Т-клеточный рак представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, которая включает около 15% неходжкинских лимфом и 20% острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). Прогнозы при Т-клеточных лимфомах и рецидивирующих Т-клеточных ОЛЛ хуже, чем при аналогичных В-клеточных злокачественных новообразованиях, а 5-летняя выживаемость составляет всего 32% при Т-клеточных лимфомах и 7% при рецидивирующем Т-клеточном ОЛЛ (Paul et al., 2021). TCRs экспрессируются как на нормальных Т-лимфоцитах, так и на клетках многих видов зрелых Т-клеточных опухолей. Клетки клонального Т-клеточного рака экспрес-

сируют только один TRBV, что дает потенциальную возможность избирательно уничтожать Т-клеточный раковый клон с помощью специфичных mAbs, сохраняя при этом большинство нормальных Т-лимфоцитов.

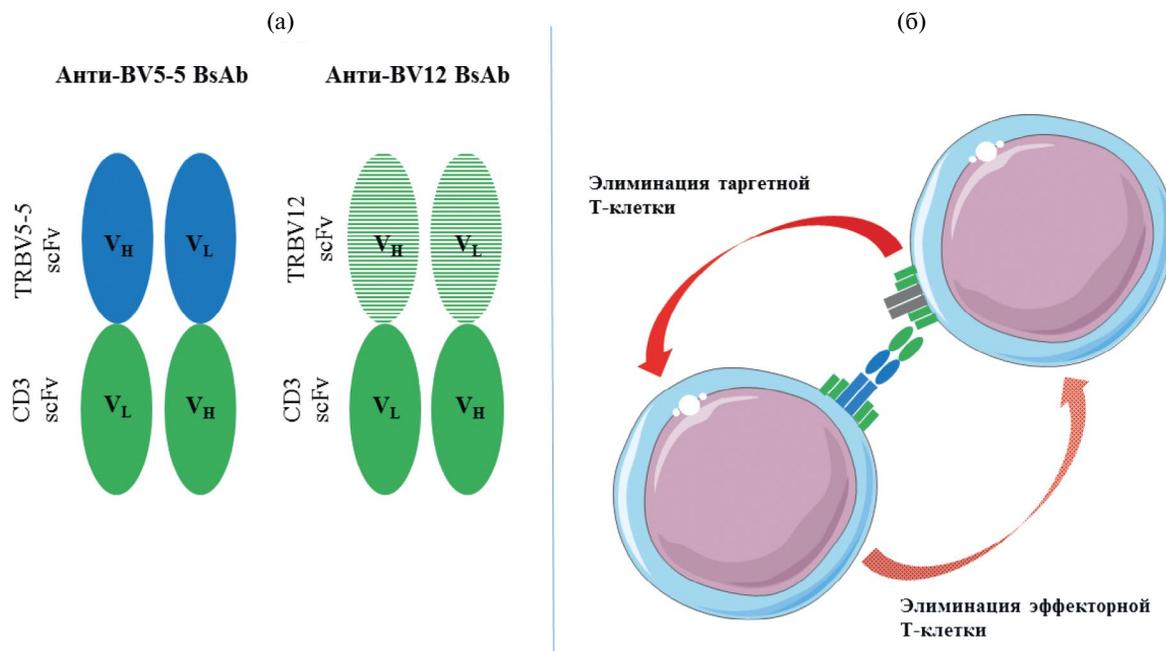
Впервые использовать анти-V $\beta$  TCR mAbs для элиминации тимом предложено в 1989 г. (Kanagawa, 1989). В экспериментах использовали две мышинные клеточные линии тимом: С6VL (TRBV6<sup>+</sup>) и EL4 (TRBV6<sup>-</sup>); а также два вида крысиных mAbs класса IgG2: анти-V $\beta$ 6 (RR4-7) и анти-V $\beta$ 8 (KJ16-133). Группе мышей C57BL/6 были введены внутривенно летальные количества (20×10<sup>4</sup>) клеток тимомы С6VL или EL4. Далее курсом из четырех внутрибрюшинных инъекций с 12-дневными интервалами мыши получили либо анти-V $\beta$ 6 mAb (150 мкг/инъекция), либо анти-V $\beta$ 8 mAb (150 мкг/инъекция), либо плацебо. Все мыши, которым были введены клетки тимомы EL4, погибли вне зависимости от того, какими mAbs они были пролечены. Напротив, в группе мышей с тимомой, экспрессирующей V $\beta$ 6 TCR, после курса анти-V $\beta$ 6 mAbs погибли только 3 из 10 животных, если же таким мышам вводили анти-V $\beta$ 8 mAbs или плацебо – погибали все. Стоит отметить, что три мыши с тимомой С6VL, погибшие после курса анти-V $\beta$ 6 mAbs, имели значительно увеличенное время выживания, по сравнению с другими группами. Проточная цитофлуориметрия показала, что у животных, пролеченных анти-V $\beta$ 6 антителами, были элиминированы как TRBV6<sup>+</sup>-опухолевые клетки, так и популяция нормальных TRBV6<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, составляющая примерно 8% от общего периферического Т-клеточного пула. Несмотря на это, мыши сохраняли нормальный иммунный статус. Более того, у животных развился иммунитет к тимоме С6VL: они демонстрировали резистентность при повторном введении опухолевых клеток без последующего лечения специфичными mAbs.

Другая работа по применению анти-V $\beta$  TCR mAbs в терапии тимом выполнена исследовательской группой из Университета Джона Хопкинса (Paul et al., 2021). Изучалась способность биспецифичных антител BsAbs (bispesific antibodies), таргетных к человеческим TRBV5-5 и TRBV12, запускать лизис экспрессирующих данные  $\beta$ -цепи TCR-линий тимом, а также опухолевых клеток, полученных от пациентов, страдающих Т-клеточными лейкозами. Эксперименты проводились как *in vitro*, так и *in vivo* на мышинных моделях. Антитела для данной работы были сконструированы путем слияния двух одноцепочечных переменных фрагментов (scFv), один из которых обладал специфичностью либо к TRBV5-5, либо к TRBV12, а второй – к  $\epsilon$ -субъединице пан-Т-клеточного маркера –

молекулы CD3. Механизм действия таких BsAbs состоит в том, что взаимное связывание раковой клетки и Т-клетки приводит к опосредованной Т-клетками гибели раковых клеток. *In vitro* и *in vivo* эксперименты продемонстрировали, что оба исследуемых BsAbs элиминируют раковые клетки, сохраняя большинство нормальных Т-лимфоцитов, что позволяет избежать опосредованной лечением иммуносупрессии. Также выяснилось, что данные антитела способствуют элиминации некоторого количества нецелевых Т-клеток (TRBV5-5<sup>-</sup>/TRBV12<sup>-</sup>). Предположительно, причиной этого эффекта является двунаправленное убийство (bidirectional killing), когда связывание двух клеток посредством BsAb индуцирует активацию как эффекторных, так и таргетных Т-лимфоцитов с последующим уничтожением эффекторных клеток (рис. 5).

Для демонстрации (Paul et al., 2021) цитотоксических свойств BsAbs в отношении опухолевых клеток *in vitro* осуществлялось ко-культивирование нормальных Т-лимфоцитов и Т-клеточных раковых линий, полученных на основе клеток острого лимфобластного лейкоза: линии Jurkat, экспрессирующей TRBV12, и линии HPB-ALL, экспрессирующей TRBV5-5. В клетки обеих раковых линий был предварительно введен ген люциферазы. При ко-культивировании клеток Jurkat и HPB-ALL с нормальными Т-лимфоцитами в присутствии соответствующих антител (анти-TRBV12 или анти-TRBV5-5) наблюдалось повышение уровня секреции интерферона- $\gamma$ , сопровождаемое выбросом и других цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-5, ГМКСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). При инкубации 5×10<sup>4</sup> нормальных человеческих Т-лимфоцитов с 5×10<sup>4</sup> клеток Jurkat в присутствии 0.01 нМ (0.57 нг/мл) анти-TRBV12 BsAb в течение 17 ч наблюдалось падение уровня люминесценции, отражающей количество живых раковых клеток. В результате все клетки Jurkat были элиминированы. Аналогично все клетки HPB-ALL были элиминированы в результате инкубации с нормальными Т-лимфоцитами в присутствии анти-TRBV5-5 BsAb.

Для оценки (Paul et al., 2021) эффективности противоракового действия антител *in vivo* мышам линии NSG были введены внутривенно экспрессирующие люциферазу клетки Jurkat или HPB-ALL, а также нормальные человеческие Т-лимфоциты. Через четыре дня мыши модели Jurkat стали получать при помощи внутрибрюшинной помпы анти-TRBV12 BsAbs и инфузии нормальных человеческих Т-клеток на фоне широкой диссеминации клеток Jurkat. Внутрибрюшинные помпы могли поддерживать постоянную сыровоточную концентрацию антител не менее двух недель после имплантации. Аналогичный экс-



**Рис. 5.** Строение и механизм действия анти-TRBV5-5 и анти-TRBV12 BsAbs.

(а) Антитела сконструированы путем слияния двух одноцепочечных переменных фрагментов (scFv), один из которых обладает специфичностью либо к TRBV5-5, либо к TRBV12, а второй – к ε-субъединице молекулы CD3. Последовательности scFv, специфичные к TRBV5-5 и к TRBV12, получены из первоначально разработанных антител к переменным фрагментам TCRs семейств TRBV5-5 и TRBV12.

(б) Двухнаправленное убийство – взаимное уничтожение таргетной и эффекторной клеток (изображение создано с помощью Servier Medical Art).

перимент был поставлен с моделью НРВ-ALL. Проведенная биолюминесцентная визуализация продемонстрировала заметное снижение опухолевой нагрузки. Через 19 дней после инокуляции раковых клеток (через 15 дней после начала BsAb-терапии) была проведена проточная цитометрия образцов крови, показавшая, что у всех пролеченных мышей сохранились нормальные человеческие Т-клетки на фоне резкого снижения количества циркулирующих лейкозных клеток. Также у пролеченных мышей увеличилась продолжительность жизни.

Интересно, что сопутствующим эффектом классических антител, использованных в работе (Kanagawa, 1989), являлось развитие иммунитета к таргетной опухоли. BsAbs, использованные во второй работе (Paul et al., 2021), не формировали пул опухолеспецифичных Т-клеток памяти, а значит, не формировали противоопухолевого иммунитета. По-видимому, причиной этого является то, что антигены распознавались эффекторными Т-клетками только косвенно, посредством CD3-фрагмента. Лейтмотивом обеих работ является разработка панели антител, специфичных ко всем Vβ-цепям, число которых ограничено, что приведет к созданию эффектив-

ного инструмента для борьбы с Т-клеточными неоплазиями.

#### *Перспективы анти-Vα/β TCR mAbs в терапии анкилозирующего спондилита*

Анкилозирующий спондилит (АС) – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. При отсутствии эффективного подавления воспалительного процесса приводит к анкилозу (нарушению подвижности) суставов, инвалидизации и стойкому снижению качества жизни. Заболевание сцеплено с МНС класса I – аллелью HLA-B\*27:05. Основную патогенетическую роль в развитии АС и поддержании хронического воспалительного процесса играют эффекторные CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, экспрессирующие TRBV9 (Britanova et al., 2023). В норме TRBV9 Т-лимфоциты составляют 4% от общей Т-клеточной популяции. У пациентов с АС их доля в периферической крови возрастает, они также обнаруживаются в большом количестве в синовиальной жидкости и принимают активное участие в суставном воспалительном процессе (Nasonov et al., 2024). Считается, что причиной заболева-

ния является мимикрия аутоантигена с микробным белком вследствие кросс-специфичности TRBV9. Таким образом, бактериальная инфекция является триггером воспалительного иммунного ответа, приводящего в дальнейшем к переключению на аутоантиген и к развитию АС (May et al., 2002; Britanova et al., 2023; Nasonov et al., 2024).

Существующие в настоящее время терапевтические подходы к лечению АС не позволяют достичь значимого клинического эффекта у части пациентов. Следствием прояснения главенствующей роли CD8<sup>+</sup>-TRBV9-Т-клеток в патогенезе заболевания стала разработка анти-TRBV9 mAb – BCD-180 (сенипрутуг). BCD-180 представляет собой mAb класса IgG1 с полнотью человеческим константным доменом и гуманизированными легкими и тяжелыми цепями варибельного домена. Поскольку это классическое антитело, в уничтожении клеток таргетного Т-клеточного клона задействованы механизмы ADCC и CDC. В международном мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (NCT05445076) сенипрутуг (Трибувиа®) продемонстрировал клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, а также низкую иммуногенность (Nasonov et al., 2024). Препарат вводится внутривенно, капельно, с помощью шприцевого насоса типа инфузomat в дозе 7 мг/кг. Первая инфузия вводится в половинной дозе, вторая – через 3 месяца в полной дозе, все последующие – с 6-месячным интервалом в полной дозе. Через 24 ч после однократного введения препарата отмечается деплеция TRBV9-Т-лимфоцитов, причем минимальное значение их относительной представленности достигается в течение 7 дней после инфузии во всех изученных дозах. Количество TRBV9-Т-лимфоцитов значимо нарастает спустя 8 мес. после однократного введения сенипрутуга в дозе 7 мг/кг, оставаясь значительно ниже исходных значений в течение года ([https://tribuvia.ru/01SPC\\_24042024.pdf](https://tribuvia.ru/01SPC_24042024.pdf)). Деплеция патологического Т-клеточного клона устраняет патогенетическую причину АС, что приводит к облегчению симптоматики вплоть до полной ремиссии заболевания.

#### *Перспективы анти-V $\alpha$ / $\beta$ TCR mAbs в терапии сахарного диабета 1-го типа*

Сахарный диабет 1-го типа (СД1Т) – это аутоиммунное заболевание, при котором происходит опосредованное Т-лимфоцитами разрушение инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. В 2021 г. число людей, живущих с СД1Т, во всем мире со-

ставило примерно 8.4 млн (Gregory et al., 2022). Предрасположенность к заболеванию сцеплена со специфическими аллелями МНС класса I и МНС класса II (Nakayama, Michels, 2021). Как правило, если заболевание сцеплено с МНС класса I, ключевую патогенетическую роль играют эффекторные CD8-Т-лимфоциты, если с МНС класса II – хелперные CD4-Т-лимфоциты. С одной стороны, результаты экспериментов на модельных животных дают основание предполагать, что ведущую роль в патогенезе СД1Т играют аутореактивные CD4-Т-лимфоциты, которые примиряются островковыми антигенами в панкреатических лимфоузлах (Marrero et al., 2018). С другой стороны, воспаленные островки Лангерганса человека при прогрессировании СД1Т насыщены Т-лимфоцитами, среди которых CD8 преобладают над CD4. Считается, что CD8-Т-лимфоциты играют основную роль в разрушении  $\beta$ -клеток (Roer et al., 2011). При этом у пациентов с СД1Т показана взаимосвязь между доминированием в поврежденных островках Лангерганса CD8-Т-клеток и гиперэкспрессией на  $\beta$ -клетках молекул МНС класса I (Coppeters et al., 2012).

Наиболее популярные модельные животные для изучения СД1Т – крысы и мыши линии NOD (non-obese diabetes). Проводилось изучение (Liu et al., 2012) роли анти-V $\beta$  TCR mAbs в предотвращении СД1Т у крыс. Аутоиммунный диабет относительно распространен среди инбредных линий крыс и сцеплен с гаплотипом МНС класса II высокого риска (RT1B/Du). Также в геноме у крыс идентифицирован не связанный с МНС локус *Iddm14*, играющий важную роль в развитии спонтанного и индуцированного СД1Т, по-видимому, кодирующий варибельный фрагмент *TRBV13*. SNP-анализ позволил идентифицировать аллель *Tcrb-V13S1A1*, продукт которой, обозначаемый V $\beta$ 13a, формирует  $\beta$ -цепь патологического TCR и присутствует в основном на CD4-, а не на CD8-клетках. Показано, что деплеция Т-клеточного клона V $\beta$ 13a предотвращает развитие диабета у крыс линий BBDR и LEW.1WR1, имеющих в геноме локусы предрасположенности *Iddm14* и *B/Du*. Данные результаты были подтверждены на трех моделях: спонтанное развитие СД1Т, заболевание в результате химической индукции врожденного иммунитета и вирус-индуцированный диабет. Известно, что у крыс линии BBDR диабет развивается спонтанно с частотой 60–90% в возрасте от 50 до 120 дней. У крыс линии LEW.1WR1 спонтанный диабет развивается с частотой около 2.5%, но при индукции с помощью полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (poly I:C) и/или с помощью диabetогенных вирусов (килхэмский крысиный вирус, относящийся

к семейству парвовирусов) частота развития диабета увеличивается до 30–100%.

В исследованиях по профилактике СД1Т использовалось мышинное антикрысиное антитело класса IgG2a против V $\beta$ 13, полученное с помощью гибридомной техники. mAbs вводили внутривенно в дозе 0.1 мг. Крысам линии LEW.1WR1 mAbs вводили три раза в неделю, а индукцию СД1Т с помощью инъекций poly I:C начинали через 48 ч после первого введения mAbs. Крысам линии BBDR mAbs вводили один раз в неделю, начиная с 45-дневного возраста. Т-клеточная деплеция оценивалась методом количественной RT-PCR с использованием специфичных праймеров. Диабет диагностировался при повышении уровня глюкозы в плазме крови более 250 мг/дл. В итоге были получены следующие результаты.

Химическая индукция диабета: частота развития диабета у LEW.1WR1-крыс, которым вводили poly I:C и анти-V $\beta$ 13 mAbs, составила 10% (2 из 20); частота диабета в контрольной группе составила 85% (34 из 40). Гистологическое исследование показало, что у животных, получавших poly I:C на фоне анти-V $\beta$ 13 mAbs, было значительно меньше островков (воспаленные островки Лангерганса), чем у крыс в контрольной группе. Также у анти-V $\beta$ 13-пролеченных животных был значительно выше уровень инсулина. У животных с развившимся диабетом выявлялся активный инсулит, инсулин не обнаруживался. В группе вирус-индуцированного диабета у крыс LEW.1WR1 изучалась защитная эффективность анти-V $\beta$ 13 mAbs, после воздействия небольшой начальной дозы poly I:C с последующим заражением Килхэмским крысиным вирусом. Данная модель, являющаяся более физиологичной, индуцирует развитие СД1Т у 40–100% животных. Частота развития диабета у крыс из этой группы на фоне профилактического введения анти-V $\beta$ 13 mAbs составила 30% (3 из 10), в контрольной группе – 80% (8 из 10). Протективная роль антител при спонтанном аутоиммунном диабете у крыс линии BBDR должна была подтвердить, что их эффективность не ограничивается только линией LEW.1WR1 или индуцированным СД1Т. В результате оказалось, что профилактическое введение анти-V $\beta$ 13 mAbs до 115-дневного возраста полностью предотвращает развитие диабета. Напротив, в разных контрольных группах частота возникновения СД1Т составила от 40 до 70%.

В перечисленных трех моделях применение mAbs начиналось до индукции/манифестации заболевания. Терапия антителами, начатая после постановки диагноза СД1Т, не устраняла гипергликемию, что подчеркивает важность

патологических V $\beta$ 13-Т-лимфоцитов на ранних этапах патогенеза.

Классический объект для изучения СД1Т – мыши линии NOD. Сообщается о не менее 10 разных mAbs, испытанных на этих животных для профилактики аутоиммунного диабета. Очень интересный метод деплеции аутореактивных Т-клеток с помощью интраназальной вакцины был продемонстрирован в работе (Maggero et al., 2018), где подтверждена возможность использования данного подхода для профилактики развития СД1Т. Для мышей линии NOD характерно спонтанное развитие диабета в возрасте от 12 до 26 недель, показана ключевая патогенетическая роль CD4<sup>+</sup>-Т-клеток памяти, экспрессирующих V $\beta$ 8.2. В качестве основы для вакцины использовался пептидный фрагмент V $\beta$ 8.2-цепи TCR. Из пяти известных пептидных фрагментов для этой цепи профилактическую эффективность показал пептид B5, имеющий положение 76–101. Сначала было изучено, могут ли мышинные спленоциты стимулироваться пептидными фрагментами, полученными из V $\beta$ 8.2. Был протестирован иммуногенный потенциал пяти пептидов, состоящих из 26–30 аминокислот и перекрывающих весь варибельный участок цепи TCR V $\beta$ 8.2 в положениях: 1–30, 21–50, 41–70, 61–90, 76–101. Мышей-самок иммунизировали подкожно 7 нмоль пептидов, эмульгированных в CFA (полный адьювант Фрейнда). Через десять дней исследовали пролиферативные реакции Т-клеток, полученных из подколенных и паховых лимфатических узлов. Оказалось, что только пептид B5 индуцирует пролиферативные реакции. На другие четыре пептида пролиферативного ответа не наблюдалось. Пролиферация блокировалась анти-CD4 mAbs, в то время как анти-CD8 mAbs не оказывали существенного эффекта, – это говорит о том, что пептидом B5 активируются CD4-Т-клетки. Затем была исследована роль прайминга B5-реактивных CD4-Т-клеток на развитие СД1Т у мышей. Прайминг проводили с помощью интраназального введения пептида B5 и нескольких контрольных пептидов. Для этого 2-недельным самкам линии NOD, разделенным на несколько групп, вводилось методом нозальной инстилляций по 10 мг пептидов (B5 и контрольных), разведенных в PBS (фосфатно-солевой буфер). В качестве дополнительного контроля отдельной группе мышей вводили только PBS. Мониторинг за животными проводился до 32-недельного возраста. В результате в группе мышей, вакцинированных пептидом B5, диабет развился только у 24% (7 из 29). В группе, получившей PBS, частота диабета составила 83% (25 из 30). В группах, примированных контрольными пептидами, диабет был выявлен в диапазоне от 62 до 100%.

Диагностическим критерием диабета являлось повышение уровня глюкозы в крови более 250 мг/дл, зафиксированное дважды с интервалом в 1 день. Гистологическое исследование островков Лангерганса, полученных от мышей, вакцинированных пептидом B5, продемонстрировало значительно меньшую частоту инсулитов, по сравнению с контрольными группами. В основе протективного антидиабетогенного действия B5 лежит элиминация эффекторных CD4-T-клеток, несущих TCR V $\beta$ 8.2. Механизм пептид-опосредованной деплеции изучен в ряде работ (Kumar et al., 1995; Smith et al., 2010). Было показано, что прайминг пептидом B5 активирует специфичную к данному пептиду подгруппу регуляторных T-лимфоцитов CD4 Treg, которая в кооперации с популяцией CD8 Treg таргетно элиминирует эффекторные CD4-T-клетки, экспрессирующие V $\beta$ 8.2.

У человека в настоящее время идентифицировано не менее 18 аутоантигенов, связанных с развитием СД1Т: 1) IGRP; 2) инсулин; 3) PPI (препроинсулин); 4) IA-2; 5) IA-2beta; 6) GAD65; 7) ppIAPP; 8) GFAP; 9–14) HSPs (белки теплового шока: HSP10, HSP27, HSP60, HSP65, HSP70, HSP90); 15) ICA69; 16) Glma 38; 17) хромогранин A; 18) Zn T8. Данные антигены являются островковыми пептидами и активируют аутореактивные цитотоксические T-лимфоциты у пациентов с СД1Т. Таким образом, первоочередная задача – идентифицировать T-клеточные клоны, специфичные для каждого из этих антигенов. Имеются сообщения об обнаружении нескольких таких синапсов (T-клеточная субпопуляция–аутоантиген), характерных для аутоиммунного диабета. Так, показано (Nakayama et al., 2015), что TCRs, специфичные для  $\beta$ -цепи инсулина, как правило, используют TRAV38-1/38-2. Анализ кристаллической структуры TCRs, специфичных для гибридного инсулинового пептида, состоящего из проинсулина и островкового амилоидного полипептида (IAPP), показал (Tran et al., 2021), что мотивы в сегменте TRBV5-1 обычно взаимодействуют с аминокислотными остатками в IAPP, а реакция T-клеток на гибридные инсулиновые пептиды предшествует клиническому проявлению СД1Т (Mitchell et al., 2021). Таким образом, клоны TRAV38-1, TRAV38-2 и TRBV5-1 являются патогенетически значимыми в развитии СД1Т у человека.

Помимо СД1Т, животные модели используются для изучения протективного эффекта анти-V $\alpha/\beta$  TCR mAbs и при других аутоиммунных заболеваниях, например: экспериментальном аллергическом (аутоиммунном) энцефаломиелите (ЭАЭ) – аналоге рассеянного склероза (РС), коллаген II-индуцированном артрите – аналоге

ревматоидного артрита и т. д. Патогенетические механизмы этих нозологий, методы их изучения и полученные результаты достаточно сходны. Многочисленные исследования РС/ЭАЭ продемонстрировали, что и у модельных животных, и у человека патогенетически значимые антимиелиновые CD4<sup>+</sup>-T-клетки, ответственные за развитие заболевания, экспрессируют очень ограниченный набор “публичных” V $\alpha/\beta$ -TCRs: у мышей и крыс – это V $\beta$ 8.2 и V $\alpha$ 2.3, у человека, по некоторым данным, – VB5-2 и VB5-3 (Kotzin et al., 1991; Oksenberg et al., 1993). Опубликовано большое количество работ, подтверждающих эффективность как анти-V $\beta$ 8.2 mAbs (Urban et al., 1988; Zaller et al., 1990), так и пептидных фрагментов V $\beta$ 8.2-цепи TCR (Vandenbark et al., 1989; Kumar et al., 1995) в профилактике и лечении ЭАЭ у модельных животных. Хотя, что касается TCR-пептидов, существуют отдельные сообщения о том, что иммунизация V $\beta$ 8.2-пептидными фрагментами, наоборот, ускоряет манифестацию симптомов ЭАЭ у крыс и делает его течение более тяжелым (Desquenue-Clark et al., 1991), при том что протективный эффект анти-TCR mAbs эта же исследовательская группа подтвердила (Ohashi, Heber-Katz, 1988).

#### *Инвариантные T-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой*

Инвариантные T-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой MAITs (mucosal associated invariant T cells), относятся к семейству TRAV1-2. История изучения данного класса лимфоцитов началась в 1993 г., когда они были идентифицированы как популяция T-клеток, использующих каноническую  $\alpha$ -цепь V $\alpha$ 7.2/J $\alpha$ 33 (TRAV1-2/TRAJ33) в TCR (полуинвариантный TCR) (Porcelli et al., 1993). MAITs могут накапливаться практически в любых слизистых оболочках, включая ЖКТ, печень и легкие, где они способны активироваться через TCR в ответ на прекурсоры рибофлавина (витамина B2), являющиеся продуктами микробного метаболизма. Самые мощные активаторы эффекторной функции MAITs – метаболиты пириимидина 5-OP-RU (5-(2-оксопропилиден-амино)-6-d-рибитиламиноурацил) и 5-OE-RU (5-(2-оксоэтилиден-амино)-6-d-рибитиламиноурацил), для синтеза которых бактерии должны обладать функциональным ферментом ribD/G. В отличие от обычных CD8<sup>+</sup>-T-лимфоцитов, которые узнают пептидный антиген, представленный на молекулах МНС класса I, клетки MAITs через посредство TCR узнают антигенный лиганд, презентированный на белке MR1, связанном с МНС класса I. Сообщается, что, помимо прекурсоров рибофлавина, MR1 мо-

жет связывать синтетические лекарственные препараты, в частности диклофенак, что также приводит к активации МАИТs (Keller et al., 2017). Поскольку им не требуется помощь антиген-презентирующих клеток, ровно как не требуется внутриклеточный процессинг антигена, эффекторная функция инвариантных лимфоцитов запускается значительно быстрее, чем у обычных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, в связи с чем они обеспечивают первую линию защиты в ответ на инвазию патогенных микроорганизмов. В условиях бактериальной инфекции МАИТs мигрируют из кровотока в область поражения, вследствие чего уменьшается их доля в циркуляции, и, наоборот, наблюдаются инфильтрация и размножение в тканях и слизистых оболочках, являющихся очагами микробной инвазии.

Существует несколько способов активации инвариантных Т-лимфоцитов, и все они связаны с активацией различных транскрипционных программ.

Первый – это TCR-зависимый способ, суть которого заключается в следующем. Ряд микроорганизмов (бактерий и грибов) обладает полным набором генов для биосинтеза рибофлавина и, соответственно, способностью секретировать данный витамин в окружающую среду. Такие микроорганизмы могут активировать клетки МАИТs через TCR с помощью некоторых прекурсоров рибофлавина, например 5-OP-RU, являющихся продуктом одного из ферментов рибофлавин-синтезирующего каскада бактерий, а именно *ribD/G*. Следующие патогенные микроорганизмы содержат в своем геноме полный набор генов, кодирующих все ферменты рибофлавин-синтезирующего каскада (в том числе и ген, кодирующий *ribD/G*): *Francisella tularensis* (возбудитель туляремии), *Vibrio cholera* (возбудитель холеры), *Mycobacterium tuberculosis* (возбудитель туберкулеза), *Mycobacterium avium* (возбудитель туберкулеза), *Mycobacterium bovis* BCG (возбудитель туберкулеза), *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A (возбудитель паратифа А), *Neisseria gonorrhoeae* (возбудитель гонореи), *Nocardia asteroides* (возбудитель нокардиозов), а также *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium abscessus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Yersinia enterocolitica* и т.д. (Meermeier et al., 2018). Активированные МАИТs синтезируют цитотоксические молекулы – гранзим В, перфорин и гранулизин (Meermeier et al., 2018), которые способствуют быстрой гибели бактерий и инфицированных клеток. МАИТs активны также в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов, а значит, потенциально могут обеспечивать защиту против лекарственно-устойчивых штаммов бактерий (Leeansyah et al., 2021).

Второй – TCR-независимый способ активации с помощью цитокинов: ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 и ИФН I типа. Данный тип активации задействован в противовирусном ответе клеток МАИТs. Цитокин-зависимая активация МАИТs периферической крови была показана при ряде клинически значимых вирусных инфекций, включая лихорадку Денге, грипп А, гепатит С, ВИЧ, эндемичный хантавирус и т.д. (Hackstein, Klenerman, 2022). Количество периферических клеток МАИТs коррелирует с вероятностью выживания и быстрого выздоровления у пациентов, госпитализированных в связи с птичьим гриппом H7N9, что позволяет предположить, что МАИТs могут способствовать иммунному ответу против вируса гриппа (Loh et al., 2016). Показано (Rashu et al., 2023), что включение 5-OP-RU в протокол вакцинации против гриппа А в качестве адъюванта повысило эффективность сформированного противовирусного иммунитета у мышей, а также привело к пролиферации и накоплению клеток МАИТs в тканях.

Третья транскрипционная программа, называемая репарационной, способствует ускоренному заживлению ран за счет секретлируемого клетками МАИТs мощного репаранта ИЛ-17 (Constantinides et al., 2019; Leng et al., 2019). Поскольку инвариантные лимфоциты преимущественно локализируются в тканях, колонизированных комменсальными микроорганизмами, способность запускать репарацию поврежденных тканей, наряду с широкой антимикробной специфичностью, важна для восстановления гомеостаза и защиты от патогенной инвазии. Однако наличие данной программы делает двоякой и противоречивой роль МАИТs при онкологических заболеваниях, поскольку ИЛ-17 может способствовать пролиферации опухолевых клеток, ангиогенезу, метастазированию и инвазии, а также скрывать опухолевые клетки от иммунного надзора (Cogswell et al., 2021). Внутриопухолевая экспансия инвариантных лимфоцитов коррелирует с неблагоприятными прогнозами при целом ряде разновидностей рака (Cogswell et al., 2021). Установлено, что инфильтрирующие опухоль клетки МАИТs имеют искаженную функциональность – снижение секреции ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  на фоне гиперсекреции ИЛ-17, и данная программа регулируется опухолевым окружением через рецепторы PD-1 на поверхности инвариантных лимфоцитов. В исследованиях плоскоклеточной карциномы и базально-клеточной карциномы было обнаружено, что у инфильтрирующих опухоль МАИТs повышается экспрессия ИФН- $\gamma$ , а также гранзима К, гранзима А и гранзима М после блокады PD-1. Кроме того, недавно было показано, что более высокое содержание клеток МАИТs коррелирует

лирует с лучшим ответом на анти-PD-1 иммунотерапию, при этом полученные от респондентов МАИТs обладали более высокой цитотоксической способностью (Cogswell et al., 2021). Исследования выявили четкую взаимосвязь между ответом на ингибиторы чекпойнтов и видовым составом комменсальной микрофлоры, показав, что лица, отвечающие на анти-PD-1 терапию, имеют благоприятный состав микробиома. В качестве наиболее важного рибофлавин-продуцирующего представителя микрофлоры идентифицирована *Bifidobacterium longum* – единственный вид из семейства бифидобактерий, способный синтезировать витамин B2 (Cogswell et al., 2021). В исследованиях, посвященных изучению эффективности анти-PD-1 терапии, бифидобактерии были наиболее значимо связаны с противоопухолевыми эффектами и наиболее распространены у тех, кто реагировал на анти-PD-1 терапию.

Продолжающиеся исследования трансфера микробиома на людей позволяют определить влияние переноса микробиоты, специально обогащенной рибофлавин-продуцирующими видами, включая *B. longum*, на эффективность терапии ингибиторами чекпойнтов. В организме человека клетки МАИТs широко представлены в разных органах и тканях. Так, в кровотоке их доля составляет 1–10%, что коррелирует с уровнем представленности других семейств. В слизистой оболочке кишечника – 5–60%, в печени – 20–50%, в респираторном тракте и легких – 2–4% от локальной Т-клеточной популяции (Meermeier et al., 2018), а по некоторым данным, до 10%. С возрастом количество МАИТs в организме сокращается, к 70 годам они составляют менее 1% от общей Т-клеточной популяции (Walker et al., 2014).

Один из наиболее обсуждаемых в настоящее время подходов к стимуляции МАИТs – использование прекурсоров рибофлавина (5-OP-RU) как самостоятельно, например в форме ингаляционного аэрозоля (на фоне применения ингаляционных стероидов при хронической обструктивной болезни легких), так и в виде адъювантов. Вопрос разработки терапевтических анти-TRAV1-2 mAbs, стимулирующих экспансию МАИТs, по-видимому, тоже имеет перспективы, но требует взвешенного подхода и анализа всех возможных негативных последствий с целью их минимизации.

Таким образом, создание эффективных терапевтических анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs возможно в случае ключевого участия в патогенезе заболевания очень ограниченного количества доминантных семейств Т-лимфоцитов. Механизм действия терапевтического mAb должен заключаться в экспансии или элиминации доми-

нантного клона в зависимости от его патогенетической роли с последующим излечением или облегчением симптоматики.

Далее рассмотрим некоторые нозологии (табл. 2, 3), для которых показана ключевая роль небольшой выборки субпопуляций Т-лимфоцитов, выполняющих либо протективные, либо, наоборот, отягчающие патогенез функции.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание миокарда, характеризующееся развитием дилатации полостей сердца, с возникновением систолической дисфункции. Является ведущей причиной внезапной смерти у лиц младше 40 лет, порядка 50% пациентов с этим диагнозом направляются на трансплантацию сердца. Пятилетняя выживаемость пациентов с ДКМП составляет 50–60%. Исследование биоптатов эндомиокарда показало, что у значительной части пациентов с ДКМП выявляется хроническая инфильтрация Т-клетками, вызванная и поддерживаемая кардиотропными вирусными инфекциями, а также вторичными аутоиммунными путями (Elliott et al., 2008). Показано, что Т-клетки играют основную патогенетическую роль при миокардитах (Esfandiarei, McManus, 2008). Установлено, что репертуар инфильтрирующих эндомиокард лимфоцитов при ДКМП, ассоциированной с вирусной инфекцией, вызванной D19V, HHV6 и CVB, представлен ограниченным количеством “публичных” TCRs (Noutsias et al., 2011).

Синдром Лефгрена (СЛ) – это форма саркоидоза, встречающаяся преимущественно в Скандинавии. Большинство пациентов с СЛ экспрессируют HLA-DRB1\*03:01 (Grunewald, Eklund 2009). СЛ имеет, как правило, благоприятные прогнозы. В бронхоальвеолярном лаваже у пациентов наблюдается олигоклональная экспансия CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, экспрессирующих V $\alpha$ 2.3 (TRAV12-1) и количество этих клеток коррелирует с ремиссией заболевания. Увеличение количества TRAV12-1<sup>+</sup>-CD4<sup>+</sup>-Т-клеток наблюдается только у пациентов с активным течением заболевания, а после его разрешения количество таких клеток значительно уменьшается, что подчеркивает их важную роль в патогенезе заболевания (Grunewald et al., 1992; Greaves et al., 2020).

Хронический бериллиоз (ХБ) – это гранулематозное заболевание легких, развивающееся в результате воздействия щелочноземельного металла бериллия при вдыхании его частиц, как правило, на производстве. Гранулемы сходны с таковыми при саркоидозе, но могут быть несколько крупнее. При отсутствии лечения ХБ может прогрессировать до фиброза легких с развитием дыхательной недостаточности у трети пациентов (Newman et al., 1996). Заболевание характеризуется инфильтрацией активированных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в легкие. Эти Т-клетки распозна-

**Таблица 2.** Перспективы анти-V $\alpha$ / $\beta$  TCR mAbs в лечении вирус-ассоциированных, аутоиммунных и онкологических заболеваний

| Заболевание                                    | Патоген   | Патогенетически значимый TCR   | HLA-аллель предрасположенности  |
|--|---|--|---|
| Дилатационная кардиомиопатия                   | Парвовирус B19 (D19V)   | Биоптаты эндомиокарда:<br>TRBV11,<br>TRBV24  | Нет информации  |
|  | Вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)   | Биоптаты эндомиокарда:<br>TRBV4,<br>TRBV10,<br>TRBV28  |   |
|  | Вирус Коксаки В (CVB)   | Биоптаты эндомиокарда: TRBV14  |   |
| Синдром Лефгрена                               | —   | TRAV12-1   | HLA Class II:<br>DRB1*03:01   |
| Хронический бериллиоз                          | Бериллий  | TRBV5-1<br>(Bowerman et al., 2014)   | HLA Class II:<br>DPB1*02:01,<br>DPB1*17:01<br>(Richeldi et al., 1993)   |
| Гигантоклеточный артериит, или болезнь Хортона | <i>Mycoplasma pneumoniae</i><br><i>Chlamydia pneumoniae</i><br>Парвовирус B19<br>Вирус ветряной оспы<br>(Haugeberg et al., 2001;<br>Alvarez-Lafuente et al., 2005;<br>Helmick et al., 2008)   | TRBV5-5,<br>TRBV5-6<br>(Weyand et al., 1994;<br>Brack et al., 1997;<br>Lopez-Hoyos et al., 2004) | HLA Class II:<br>DRB1*0401,<br>DRB1*0404,<br>DQA1*0301,<br>DQB1*0302<br>(Helmick et al., 2008)  |
| Болезнь (синдром) Кавасаки                     | В настоящее время в качестве этиологической причины болезни Кавасаки предполагается неустановленная вирусная инфекция, проникающая в организм через респираторный тракт (Rowley et al., 2011)   | TRBV12-3,<br>TRBV20-1<br>(Abe et al., 1992)  | HLA Class II:<br>SNP rs2857151 находится в локусе 6p21.3 между HLA-DQA2 и HLA-DOB. Доказано устойчивое и воспроизводимое сопряжение rs2857151 с болезнью Кавасаки только для японского этноса (Fukazawa et al., 2020) |
| Рассеянный склероз                             | Вирус Эпштейна–Барр<br>Вирус кори<br>Вирус герпеса 6-го типа<br>Вирус ветряной оспы<br><i>Chlamydia pneumoniae</i><br><i>Helicobacter pylori</i><br><i>Mycobacterium avium</i> пара TBC<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i><br><i>Clostridium perfringens</i> B<br>Euryarchaeota<br>Firmicutes<br>Proteobacteria ( <i>Sutterella</i> )<br>(Cavallo, 2020) | TRBV5-5,<br>TRBV5-6<br>(Kotzin et al., 1991;<br>Oksenberg et al., 1993)                          | HLA Class II:<br>DRB1*15:01,<br>DRB1*08:01,<br>DRB1*03:01,<br>DRB1*13:03,<br>DRB1*15:03,<br>DRB1*04:05<br>(Cavallo, 2020)   |
| Меланома                                       | —   | TRAV12-2   | HLA Class I:<br>HLA-A*0201  |

ют бериллий, причем некоторые молекулы МНС класса II, в первую очередь HLA-DPB1, повышают восприимчивость к заболеванию (Richeldi et al., 1993; Greaves et al., 2020). Показано, что CD4<sup>+</sup>-Т-клетки бронхоальвеолярного лаважа узнают бериллий, презентированный на конкретных МНС-аллелях (Saltini et al., 1989). Причем эти патологические CD4<sup>+</sup>-Т-клетки экспрессируют “публичный” TCR, свойственный большинству HLA-DP2-пациентов с ХБ – TRBV5.1 (Bowerman et al., 2014). Таким образом, TRBV5.1 является бериллий-специфичным TCR.

Гигантоклеточный артериит (ГКА), или болезнь Хортона, – это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, поражающее крупные и средние сосуды – аорту, сонные и позвоночные артерии, височную артерию. ГКА – наиболее распространенная форма васкулита у людей старше 50 лет (Helmick et al., 2008), он часто ассоциирован с ревматической полимиалгией (1/3–1/2 пациентов). Распространенность зависит от региона. В США ГКА диагностирован у 228 000 человек (Helmick et al., 2008). Во Франции за 7 лет – 2013–2019 гг. – зарегистрировано 16 540 новых случаев ГКА (Guittet et al., 2022). Для заболевания характерна мононуклеарная инфильтрация всех слоев сосудистой стенки. В клеточных инфильтратах доминируют CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты и макрофаги. Сосудистые дендритные клетки в адвентиции реагируют на неизвестный антиген и активируют CD4<sup>+</sup>-Т-клетки. Вследствие воспалительного процесса происходит утолщение интимы и облитерация просвета сосуда (Isobe et al., 2020). Помимо CD4<sup>+</sup>-, сообщается также о вовлечении CD8<sup>+</sup>-Т-клеток в патогенез заболевания и об их инфильтрации в сосудистую стенку (Samson et al., 2016). ГКА может сопровождаться опасными для жизни осложнениями (аневризмами и расслоением аорты, инфарктами, инсультами), а также приводить к слепоте. Диагноз ставится на основании результатов биопсии височной артерии. Лечение – глюкокортикоиды (преднизолон). ГКА нередко сопутствует развитие тяжелых инфекций (Schmidt et al., 2016), поэтому целесообразна разработка таргетных иммуносупрессантов с более мягким влиянием на общий иммунитет, чем у глюкокортикоидов. Результаты ряда работ дают основание предполагать патогенетическую значимость в развитии ГКА клонотипов TRBV5-5 (Vβ5.3) и TRBV5-6 (Vβ5.2). Показано (Weyand et al., 1994), что в биоптатах височной артерии, полученных от пациентов с ГКА, определяется экспансия Т-лимфоцитов с уникальным клонотипом: Vβ5.3 у двух пациентов с HLA-DRB1\*0401 и Vβ7.2 у одного пациента с HLA-DRB1\*0403. Это означает, что локально присутствующий антиген рекрутирует в сосу-

дистую стенку Т-клетки определенной специфичности. В биоптатах височной артерии 17 пациентов с ГКА обнаружена (Brack et al., 1997) рестрикция Т-клеточного клонотипа BV5S2-BJ2S3. В работе (Lopez-Hoyos et al., 2004) проводилось исследование TCR-репертуара Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ГКА методом проточной цитометрии с использованием специфичных анти-TRBV mAbs. У 17 из 23 пациентов с активным ГКА обнаружена одновременная деплеция CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов по крайней мере в одном семействе TRBV. Наиболее часто встречалась деплеция семейства BV5S2/S3 (7 пациентов). Деплеция BV5S1 была обнаружена у 4 пациентов. Таким образом, у значительной когорты пациентов с ГКА наблюдается экспансия Т-клеток семейства BV5S2/S3 в сосудистой стенке крупных артерий. Также показана деплеция данного семейства в периферической крови.

Болезнь (синдром) Кавасаки (БК) – это острое лихорадочное заболевание неизвестной этиологии, которое наиболее часто встречается у детей раннего возраста (до 5 лет). Патологически БК является васкулитом мелких и средних артерий с преимущественным поражением коронарных артерий. Главные опасности заболевания – формирование изменений в коронарных артериях (аневризмы, дилатации, стеноз), а также поражение клапанного аппарата сердца, являющиеся факторами риска летального исхода и инфаркта в молодом возрасте. Коронарный артериит при БК начинается с клеточной инфильтрации через 6–8 дней после начала заболевания. Примерно на 10-й день начинается инфильтрация лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в артериальную стенку, что немедленно приводит к воспалению всех слоев артерии и, как следствие, повреждению ее структурных компонентов. Артерия начинает расширяться; при серьезном повреждении примерно через 12 дней после манифестации заболевания начинают развиваться аневризмы (Fukazawa et al., 2020). Внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина, начатое до 10-го дня от манифестации заболевания, позволяет сократить риск поражения коронарных артерий.

В исследовании (Abe et al., 1992) у пациентов в острой и восстановительной фазах БК, а также у разных контрольных групп был проанализирован Vβ-репертуар Т-клеток периферической крови методами количественной PCR и проточной цитофлуориметрии. У пациентов в острой фазе БК наблюдалось значительное повышение доли циркулирующих Т-лимфоцитов с фенотипами TRBV12-3 (Vβ8.1) и TRBV20-1 (Vβ2), по сравнению с контрольными группами. Во время фазы реконвалесценции произошло снижение ано-

мальных уровней данных клонотипов, что позволяет предполагать патогенетическую значимость Т-клеточных семейств TRBV12-3 и TRBV20-1 в острой фазе заболевания.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС. По данным ВОЗ, РС страдает более 1.8 млн чел. во всем мире. Центральная роль в патогенезе РС отводится CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитам. Накопленные данные свидетельствуют о том, что CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты могут играть значительную роль в развитии заболевания у человека. Так, именно CD8<sup>+</sup>- являются основными Т-клетками, обнаруживаемыми в ЦНС у пациентов с РС (Kaskow, Baecher-Allan, 2018). Заболевание ассоциировано с определенными гаплотипами МНС класса II (Cavallo, 2020). Активация неактивных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток происходит вне ЦНС путем взаимодействия TCRs и антигена, связанного с молекулами МНС класса II на антиген-презентирующих клетках, что приводит к пролиферации Т-клеток (Yong, 2002). Считается, что развитию РС способствует мимикрия между эпитопами вирусных (бактериальных) антигенов и аутоантигенов, к которым относятся белки миелиновой оболочки. К аутоантигенам, вовлеченным в патогенез РС, причисляют: основной белок миелина МБП (myelin basic protein), наиболее широко изученный и, по-видимому, наиболее патогенетически значимый; протеолипидный белок PLP (proteolipid protein); гликопротеин, ассоциированный с миелином MAG (myelin-associated glycoprotein); миелин-олигодендроцитарный гликопротеин MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein); основной белок олигодендроцитов, ассоциированный с миелином МОБП (myelin-associated oligodendrocytic basic protein) (Kaushansky et al., 2010; Cavallo, 2020). Анализ репертуара Т-клеток с использованием количественной PCR и окрашивания моноклональными антителами (mAbs)

показал, что VB5.2 (TRBV5-6) и/или VB5.3 (TRBV5-5) преимущественно используются МБП-специфичными Т-клетками, выделенными у пациентов с РС, по сравнению с контролем (Oksenberg et al., 1993). Также продемонстрировано (Kotzin et al., 1991) преимущественное использование VB5.2, и в меньшей степени VB6.1, среди МБП-специфичных клонов, полученных от пациентов с РС.

Меланома. MART-1/Melan-A (антиген дифференцировки меланоцитов) – мишень цитотоксичных Т-лимфоцитов, полученных от пациентов с меланомой. Показано, что MART-1-специфичные Т-клетки несут TRAV12-2 α-цепь TCRs и ассоциированы с аллелью HLA-A2 (HLA-A\*0201 по новой классификации) (Kawakami et al., 1994).

Тропическая малярия – трансмиссивное инфекционное заболевание, вызываемое простейшими паразитами рода *Plasmodium*. У человека выявляют 5 видов малярии в зависимости от возбудителя. Тропическая малярия (возбудитель *P. falciparum*) – самая опасная и устойчивая ко многим лекарственным препаратам. Плазмодии поражают эритроциты, вызывая гемолиз и анемию. Согласно данным ВОЗ, в 2021 г. малярией заболело 247 млн чел., летальный исход составил 619 тыс. чел.

В настоящее время не существует эффективных вакцин против малярии. Уровень иммунитета при малярии в значительной степени определяется активностью Т-клеток, которые играют центральную роль в иммунной защите (Perez-Mazliah, Langhorne, 2015). Таким образом, антигенспецифические Т-клетки при малярии могут играть решающую роль в определении статуса заболевания. Малярийная инфекция влияет на репертуар TCRs, что приводит к активации и экспансии респонсивных к *P. falciparum* Т-клеточных клонов. Репертуар TCRs корре-

**Таблица 3.** Перспективы анти-Vα/β TCR mAbs в лечении заболеваний, ассоциированных с бактериальной и протозойной инфекцией

| Заболевание         | Доминантный TCR  | HLA-аллель предрасположенности |
|---------------------|--|--------------------------------|
| Тропическая малярия | Инфицированные малярией (дети): TRBV20-1, TRBV5-1<br>Бессимптомное течение малярии (дети): преобладает TRBV5-1<br>Тяжелое течение малярии (дети): преобладают TRBV7-8, TRBV7-6 | Нет информации                 |
| Холера              | TRAV1-2, TRBV7-2   |                                |
| Желтая лихорадка    | TRAV12-2   | HLA Class I: HLA-A*0201        |

лирует с уровнем паразитемии (Frimpong et al., 2022): он шире при бессимптомном течении и уменьшается при неосложненном и тяжелом течении (табл. 3).

Холера — острое инфекционное диарейное заболевание, вызываемое бактериями вида *Vibrio cholerae*. Относится к особо опасным инфекциям. Ежегодно фиксируется около 3 млн случаев заболевания, из них около 100 тыс. — с летальным исходом только в эндемичных странах (Ali et al., 2015). По данным ВОЗ, зарегистрированный в 2021 г. среднемировой коэффициент летальности от холеры составил 1.9%. В совместной работе, проведенной несколькими научными коллективами, в том числе из Гарвардской медицинской школы, показана важная роль инвариантных Т-лимфоцитов, ассоциированных со слизистой оболочкой, в борьбе с холерным вибрионом. МАИТы, присутствующие в lamina propria 12-перстной кишки, значительно активируются в сравнении с клетками периферической крови при холерной инфекции. Доминантный клон МАИТы среди популяции лимфоцитов 12-перстной кишки в острый период экспрессирует TRAV1-2, TRAJ33, TRBV7-2, TRBJ2-2. Клон с таким фенотипом не обнаруживается в периферической крови (Bhuiyan et al., 2022).

Желтая лихорадка — это острое трансмиссивное геморрагическое заболевание, вызываемое арбовирусом *Viscerophilus tropicus*, относящимся к роду *Flavivirus*. Переносчики — комары родов *Aedes* и *Haemagogus*. Ежегодно фиксируется около 200 тыс. случаев заболевания, из них около 30 тыс. с летальным исходом (Tolle, 2009). Существует эффективная вакцина от желтой лихорадки. Одной дозы достаточно для формирования пожизненного иммунитета. На данный момент специфических препаратов для лечения желтой лихорадки не существует. Оказание помощи сводится к симптоматическому лечению. Установлено, что при вакцинации вакциной YF-17D на эпитоп вируса *Viscerophilus tropicus*, ассоциированный с аллелью HLA-A\*0201, генерируется иммунодоминантный CD8<sup>+</sup>-Т-клеточный клон с фенотипом TRAV12-2 (Vovay et al., 2018). В большинстве европейских стран носителями аллели HLA-A\*0201 являются не менее 20% населения. В странах Азии и Африки он встречается реже (Middleton et al., 2003).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство разрабатываемых в настоящее время mAbs для терапевтических целей являются гуманизированными либо человеческими. Чтобы придать антителам желаемые эффекторно-свойства, соответствующим образом выбираются или модифицируются их константные

домены. Например, изотипы человеческого IgG: IgG1 и IgG3 хорошо фиксируют комплемент и эффективно активируют ADCC и CDC, поэтому могут использоваться для деплеции таргетного Т-клеточного семейства. Изотип IgG2, наоборот, слабо активирует ADCC и CDC и поэтому используется преимущественно в препаратах, предназначенных для ингибирования взаимодействия рецептор–лиганд. Внесение в С-домен инактивирующей мутации N297A, наряду с соответствующими модификациями вариабельного домена, позволяет создавать mAbs, способствующие экспансии таргетной популяции Т-лимфоцитов. Гуманизация зарекомендовала себя как мощный инструмент переноса специфичности и аффинности mAbs грызунов в человеческий формат. Однако считается, что гуманизированные антитела постепенно будут заменены человеческими антителами, поскольку все большее развитие получают соответствующие технологии фагового дисплея и трансгенных животных (мышей), несущих гены человеческих иммуноглобулинов. Широкое внедрение данных методов в биофармацевтическую индустрию стоит на повестке ближайшего будущего.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю благодарность Дмитрию Борисовичу Казанскому за полезные советы при обсуждении концепции обзора.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья является обзорной. Люди и животные в качестве объектов исследования не привлекались.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abe J., Kotzin B., Jujo K. et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V $\beta$ 2 and V $\beta$ 8 in Kawasaki disease // PNAS USA. 1992. V. 89 (9). P. 4066–4070.
- Acuto O., Fabbi M., Smart J. et al. Purification and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequencing of the  $\beta$  subunit of a human T-cell antigen receptor // PNAS USA. 1984. V. 81 (12). P. 3851–3855.

- Acuto O., Campen T.J., Royer H.D. et al.* Molecular analysis of T cell receptor (Ti) variable region (V) gene expression. Evidence that a single Ti beta V gene family can be used in formation of V domains on phenotypically and functionally diverse T cell populations // *J. Exp. Med.* 1985. V. 161 (6). P. 1326–1343.
- Ali M., Nelson A., Lopez A., Sack D.* Updated global burden of cholera in endemic countries // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015. V. 9 (6). e0003832.
- Alvarez-Lafuente R., Fernandez-Gutierrez B., Jover J. et al.* Human parvovirus B19, varicella zoster virus and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. V. 64 (5). P. 780–782.
- Antibodies: a laboratory manual / Eds E. Harlow, D. Lane. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. 726 p.
- Arden B., Clark S.P., Kabelitz D., Mak T.W.* Human T-cell receptor variable gene segment families // *Immunogenetics.* 1995. V. 42 (6). P. 455–500.
- Bhuiyan T., Rahman M., Trivedi S. et al.* Mucosal associated invariant T (MAIT) cells are highly activated in duodenal tissue of humans with *Vibrio cholera* O1 infection: a preliminary report // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022. V. 16 (5). e0010411.
- Bigler R.D., Posnett D.N., Chiorazzi N. et al.* Stimulation of the subset of normal resting T lymphocytes by a monoclonal antibody to a crossreactive determinant of the human T cell antigen receptor // *J. Exp. Med.* 1985. V. 161 (6). P. 1450–1463.
- Bovay A., Zoete V., Dolton G. et al.* T cell receptor alpha variable 12-2 bias in the immunodominant response to Yellow fever virus // *Eur. J. Immunol.* 2018. V. 48 (2). P. 258–272.
- Bowerman N., Falta M., Mack D. et al.* Identification of multiple public TCR repertoires in chronic beryllium disease // *J. Immunol.* 2014. V. 192 (10). P. 4571–4580.
- Brack A., Geisler A., Martinez-Taboada V. et al.* Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease // *Mol. Med.* 1997. V. 3 (8). P. 530–543.
- Britanova O., Lupyr K., Staroverov D. et al.* Targeted depletion of TRBV9<sup>+</sup> T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis // *Nat. Med.* 2023. V. 29. P. 2731–2736.
- Cavallo S.* Immune-mediated genesis of multiple sclerosis // *J. Transl. Autoimmun.* 2020. V. 3. 100039.
- Chester K., Hawkins R.* Clinical issues in antibody design // *Tr. Biotechnol.* 1995. V. 13 (8). P. 294–300.
- Cogswell D., Gapin L., Tobin H. et al.* MAIT cells: partners or enemies in cancer immunotherapy? // *Cancers.* 2021. V. 13 (7). 1502.
- Constantinides M., Link V., Tamoutounour S.* MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair // *Science.* 2019. V. 366 (6464). eaax6624.
- Coppieters K., Dotta F., Amirian N. et al.* Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type I diabetes patients // *J. Exp. Med.* 2012. V. 209 (1). P. 51–60.
- Damelang T., Brinkhaus M., Osch T. et al.* Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions // *Front. Immunol.* 2024. V. 14. 1304365.
- Desquenne-Clark L., Esch T., Otvos Jr.L., Heber-Katz E.* T-cell receptor peptide immunization leads to enhanced and chronic experimental allergic encephalomyelitis // *PNAS USA.* 1991. V. 88 (16). P. 7219–7223.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29 (2). P. 270–276.
- Esfandiarei M., McManus B.* Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis // *Annu. Rev. Pathol.* 2008. V. 3. P. 127–155.
- Frimpong A., Ofori M., Degoot A. et al.* Perturbations in the T cell receptor  $\beta$  repertoire during malaria infection in children: a preliminary study // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. 971392.
- Fukazawa R., Kobayashi J., Ayusawa M. et al.* JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease // *Circ. J.* 2020. V. 84 (8). P. 1348–1407.
- Greaves S., Atif S., Fontenot A.* Adaptive immunity in pulmonary sarcoidosis and chronic beryllium disease // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. 474.
- Gregory G., Robinson T., Linklater S. et al.* Global incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modeling study // *Lancet.* 2022. V. 10 (10). P. 741–760.
- Grunewald J., Eklund A.* Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 179 (4). P. 307–312.
- Grunewald J., Janson C., Eklund A. et al.* Restricted V alpha 2.3 gene usage by CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3 // *Eur. J. Immunol.* 1992. V. 22 (1). P. 129–135.
- Guittet L., de Boysson H., Cerasuolo D. et al.* Whole-country and regional incidences of giant cell arteritis in French continental and overseas territories: a 7-year nationwide database analysis // *ACR Open Rheumatol.* 2022. V. 4 (9). P. 753–759.
- Hackstein C.P., Klenerman P.* Emerging features of MAIT cells and other unconventional T cell populations in human viral disease and vaccination // *Semin. Immunol.* 2022. V. 61–64. 101661.
- Hannum C., Kappler J., Trowbridge I. et al.* Immunoglobulin-like nature of the  $\alpha$ -chain of a human T-cell antigen/MHC receptor // *Nature.* 1984. V. 312 (5989). P. 65–67.
- Haugeberg G., Bie R., Nordbø S.* Temporal arteritis associated with *Chlamydia pneumoniae* DNA detected in an artery specimen // *J. Rheumatol.* 2001. V. 28 (7). P. 1738–1739.
- Hsu J., Donahue R., Katragadda M. et al.* A T cell receptor  $\beta$  chain-directed antibody fusion molecule activates and expands subsets of T cells to promote antitumor activity // *Sci. Transl. Med.* 2023. V. 15 (724). eadi0258.
- Ikuta K., Ogura T., Shimizu A., Honjo T.* Low frequency of somatic mutation in  $\beta$ -chain variable region genes of

- human T cell receptors // PNAS USA. 1985. V. 82 (22). P. 7701–7705.
- Isobe M., Amano K., Arimura Y. et al. JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome – digest version // Circ. J. 2020. V. 84 (2). P. 299–359.
- Jog N., McClain M., Heinlen L. et al. Epstein–Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) peptides recognized by adult multiple sclerosis patient sera induce neurologic symptoms in a murine model // J. Autoimmun. 2020. V. 106. 102332.
- Kalinina A., Bruter A., Nesterenko L. et al. Generation of TCR  $\alpha$ -transduced T cells for adoptive transfer therapy of salmonellosis in mice // STAR Protoc. 2021. V. 2 (1). 100368.
- Kanagawa O. *In vivo* T cell tumor therapy with monoclonal antibody directed to the V $\beta$  chain of T cell antigen receptor // J. Exp. Med. 1989. V. 170 (5). P. 1513–1519.
- Kappler J., Kubo R., Haskins J. et al. The mouse T cell receptor: comparison of MHC-restricted receptors on two T cell hybridomas // Cell. 1983. V. 34 (3). P. 727–737.
- Kaskow B., Baecher-Allan C. Effector T cells in multiple sclerosis // Cold Spring Harbor Perspect. Med. 2018. V. 8 (4). a029025.
- Kaushansky N., Eisenstein M., Zilkha-Falb R., Ben-Nun A. The myelin-associated oligodendrocytic basic protein (MOBP) as a relevant primary target autoantigen in multiple sclerosis // Autoimmun. Rev. 2010. V. 9 (4). P. 233–236.
- Kawakami Y., Elyahu S., Delgado C.H. Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor // PNAS USA. 1994. V. 91 (9). P. 3515–3519.
- Keller A., Eckle S., Xu W. et al. Drugs and drug-like molecules can modulate the function of mucosal-associated invariant T cells // Nat. Immunol. 2017. V. 18. P. 402–411.
- Kotzin B., Karuturi S., Chou Y. et al. Preferential T cell receptor beta-chain variable gene use in myelin basic protein-reactive T cell clones from patients with multiple sclerosis // PNAS USA. 1991. V. 88 (20). P. 9161–9165.
- Kumar V., Tabibiazar R., Geysen H., Sercarz E. Immunodominant framework region 3 peptide from TCR V $\beta$ 8.2 chain controls murine experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Immunol. 1995. V. 154 (4). P. 1941–1950.
- Helmick C., Felson D., Lawrence R. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States // Arthritis Rheum. 2008. V. 58 (1). P. 26–35.
- Leeansyah E., Boulouis C., Kwa A., Sandberg J. Emerging role for MAIT cells in control of antimicrobial resistance // Tr. Microbiol. 2021. V. 29 (6). P. 504–516.
- Lefranc M.-P., Lefranc G. T Cell Receptor FactsBook. San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Acad. Press, 2001. 398 p.
- Leng T., Akther H., Hackstein C.P. et al. TCR and inflammatory signals tune human MAIT cells to exert specific tissue repair and effector functions // Cell Rep. 2019. V. 28 (12). P. 3077–3091.e5
- Li B., Li T., Pignon J.C. et al. Landscape of tumor-infiltrating T cell repertoire of human cancers // Nat. Genet. 2016. V. 48 (7). P. 725–732.
- Liu R., Oldham R., Teal E. et al. Fc-engineering for modulated effector functions – improving antibodies for cancer treatment // Antibodies. 2020. V. 9 (4). 64.
- Liu Z., Cort L., Eberwine R. et al. Prevention of type 1 diabetes in the rat with an allele-specific anti-T-cell receptor antibody // Diabetes. 2012. V. 61 (5). P. 1160–1168.
- Loh L., Wang Z., Sant S. et al. Human mucosal-associated invariant T cells contribute to antiviral influenza immunity via IL-18-dependent activation // PNAS USA. 2016. V. 113 (36). P. 10133–10138.
- Lopez-Hoyos M., Bartolome-Pacheco M., Blanco R. et al. Selective T cell receptor decrease in peripheral blood T lymphocytes of patients with polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis // Ann. Rheum. Dis. 2004. V. 63 (1). P. 54–60.
- Lu R.M., Hwang Y.C., Liu I.J. et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases // J. Biomed. Sci. 2020. V. 27 (1). 1.
- Marrero I., Aguilera C., Hamm D. et al. High-throughput sequencing reveals restricted TCR V $\beta$  usage and public TCR $\beta$  clonotypes among pancreatic lymph node memory CD4<sup>+</sup> T cells and their involvement in autoimmune diabetes // Mol. Immunol. 2018. V. 74. P. 82–95.
- May E., Dilphy N., Frauendorf E. et al. Conserved TCR beta chain usage in reactive arthritis; evidence for selection by a putative HLA-B-27-associated autoantigen // Tiss. Antigens. 2002. V. 60 (4). P. 299–308.
- Meermeier E., Harriff M., Karamooz E., Lewinsohn D. MAIT cells and microbial immunity // Immunol. Cell Biol. 2018. V. 96 (6). P. 607–617.
- Middleton D., Menchaca L., Rood H., Komerofsky R. New allele frequency database: <http://www.allelefreqencies.net> // Tiss. Antigens. 2003. V. 61. P. 403–407.
- Mitchell A., Alkanani A., McDaniel K. et al. T cell responses to hybrid insulin peptides prior to type I diabetes development // PNAS USA. 2021. V. 118 (6). e2019129118.
- Nakatsugawa M., Yamashita Y., Ochi T. et al. Specific roles of each TCR hemichain in generating functional chain-centric TCR // J. Immunol. 2015. V. 194 (7). P. 3487–3500.
- Nakayama M., Michels A. Using the T cell receptor as a biomarker in type 1 diabetes // Front. Immunol. 2021. V. 12. 777788.
- Nakayama M., McDaniel K., Fitzgerald-Miller L. et al. Regulatory vs inflammatory cytokine T-cell responses to mutated insulin peptides in healthy and type I diabetic subjects // PNAS USA. 2015. V. 112 (14). P. 4429–4434.
- Nasonov E., Mazurov V., Lila A. et al. Effectiveness and safety of BCD-180, anti-TRBV9<sup>+</sup> T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA // Rheumatol. Sci. Pract. 2024. V. 62 (1). P. 65–80.

- Newman L., Lloyd J., Daniloff E. The natural history of beryllium sensitization and chronic beryllium disease // *Environ. Health Perspect.* 1996. V. 104 (Suppl. 5). P. 937–943.
- Noutsias M., Rohde M., Göldner K. et al. Expression of functional T-cell markers and T-cell receptor Vbeta repertoire in endomyocardial biopsies from patients presenting with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. V. 13 (6). P. 611–618.
- Oksenberg J., Panzara M., Begovich A. et al. Selection for T-cell receptor V $\beta$ -D $\beta$ -J $\beta$  gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis // *Nature.* 1993. V. 362. P. 68–70.
- Owhashi M., Heber-Katz E. Protection from experimental allergic encephalomyelitis conferred by a monoclonal antibody directed against a shared idiotype on rat T cell receptors specific for myelin basic protein // *J. Exp. Med.* 1988. V. 168 (6). P. 2153–2164.
- Paul S., Pearlman A., Douglass J. et al. TCR beta chain-directed bispecific antibodies for the treatment of T-cell cancers // *Sci. Transl. Med.* 2021. V. 13 (584). eabd3595.
- Perez-Mazliah D., Langhorne J. CD4 T-cell subsets in malaria: TH1/TH2 revisited // *Front. Immunol.* 2015. V. 5. 671.
- Porcelli S., Yockey C., Brenner M., Balk S. Analysis of T cell antigen receptor (TCR) expression by human peripheral blood CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> alpha/beta T cells demonstrates preferential use of several V beta genes and an invariant TCR alpha chain // *J. Exp. Med.* 1993. V. 178 (1). P. 1–16.
- Posnett D.N., Bigler R.D., Bushkin Y. et al. T cell antiidiotypic antibodies reveal differences between two human leukemias // *J. Exp. Med.* 1984. V. 160 (2). P. 494–505.
- Rashu R., Ninkov M., Wardell C. et al. Targeting the MR1-MAIT cell axis improves vaccine efficacy and affords protection against viral pathogens // *PLoS Pathog.* 2023. V. 19 (6). e1011485.
- Richeldi L., Sorrentino R., Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium diseases // *Science.* 1993. V. 262 (5131). P. 242–244.
- Roep B., Peakman M. Diabetogenic T lymphocytes in human type 1 diabetes // *Curr. Opin. Immunol.* 2011. V. 23 (6). P. 746–753.
- Rowen L., Koop B.F., Hood L. The complete 685-kilobase DNA sequence of the human beta T cell receptor locus // *Science.* 1996. V. 272 (5269). P. 1755–1762.
- Rowley A., Baker S., Shulman S. et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a “new” virus associated with Kawasaki disease // *J. Infect. Dis.* 2011. V. 203 (7). P. 1021–1030.
- Saltini C., Winestock K., Kirby M. et al. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific helper T cells // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320(17). P. 1103–1109.
- Samson M., Ly K., Tournier B. et al. Involvement and prognosis value of CD8<sup>+</sup> T cells in giant cell arteritis // *J. Autoimmun.* 2016. V. 72. P. 73–83.
- Schmidt J., Smail A., Roche B. et al. Incidence of severe infections and infection-related mortality during the course of giant cell arteritis: a multicenter, prospective, double-cohort study // *Arthritis Rheumatol.* 2016. V. 68 (6). P. 1477–1482.
- Smith T., Maricic I., Ria F. et al. CD8alpha<sup>+</sup> dendritic cells prime TCR-peptide-reactive regulatory CD4<sup>+</sup>FOXP3-T cells // *Eur. J. Immunol.* 2010. V. 40 (7). P. 1906–1915.
- Tolle M. Mosquito-borne diseases // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2009. V. 39 (4). P. 97–140.
- Tran M., Faridi P., Lim J. et al. T cell receptor recognition of hybrid insulin peptides bound to HLA-Dq8 // *Nat. Commun.* 2021. V. 12 (1). P. 1–13.
- Urban J., Kumar V., Kono D. et al. Restricted use of T cell receptor V genes in murine autoimmune encephalomyelitis raises possibilities for antibody therapy // *Cell.* 1988. V. 54 (4). P. 577–592.
- Vandenbark A., Hashim G., Offner H. Immunization with a synthetic T cell receptor V region peptide protects against experimental autoimmune encephalomyelitis // *Nature.* 1989. V. 341 (6242). P. 541–544.
- Walker L., Tharmalingam H., Klenerman P. The rise and fall of MAIT cells with age // *Scand. J. Immunol.* 2014. V. 80 (6). P. 462–463.
- Wang C.Y., Bushkin Y., Pica R. et al. Stimulation and expansion of a human T-cell subpopulation by a monoclonal antibody to T-cell receptor molecule // *Hybridoma.* 1986. V. 5 (3). P. 179–190.
- Wei S., Charmley P., Robinson M.A., Concannon P. The extent of the human germline T-cell receptor V beta gene segment repertoire // *Immunogenetics.* 1994. V. 40 (1). P. 27–36.
- Weyand C., Schönberger J., Oppitz U. et al. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes // *J. Exp. Med.* 1994. V. 179 (3). P. 951–960.
- Wilson R.K., Lai E., Concannon P. et al. Structure, organization and polymorphism of murine and human T-cell receptor alpha and beta chain gene families // *Immunol. Rev.* 1988. V. 101. P. 149–172.
- Yong V. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS // *Neurology.* 2002. V. 59 (6). P. 802–808.
- Zaller D., Osman G., Kanagawa O., Hood L. Prevention and treatment of murine experimental allergic encephalomyelitis with T cell receptor V $\beta$ -specific antibodies // *J. Exp. Med.* 1990. V. 171 (6). P. 1943–1955.

## **Monoclonal Antibodies to a Variable Fragment of the T Cell Receptor – at the Service of Science and Medicine**

**V. P. Khokhlov**

*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

*e-mail: med9000@mail.ru*

This review summarizes recent progress in the engineering of monoclonal antibodies directed to a variable fragment of the T cell receptor with a given mode of action on the targeted subset of T lymphocytes. Since the unique T cell subsets are responsible for the development and outcome of many socially significant diseases the ability of monoclonal antibodies to deplete or expand pathogenetically important T cell families is of a great interest in clinical practice. The review also discusses the role of the unique T cell families in the pathogenesis of a number of autoimmune and infectious diseases, which provides the prerequisites for the creation of highly effective targeted drugs based on monoclonal antibodies to a variable fragment of the T cell receptor.

*Keywords:* monoclonal antibody, T-cell receptor, the  $\alpha/\beta$ -chain variable region, the  $\alpha$ -chain variable region of the T-cell, the  $\beta$ -chain variable region of the T-cell receptor, complement-dependent cytotoxicity, antibody-dependent cellular cytotoxicity