

5. Jones E., Dahm-Vicker M., Golgher D., Gallimore A. CD25⁺ regulatory T cells and tumor immunity. *Immunol. Lett.* 2003; 85:141–3.
6. Jones E., Dahm-Vicker M., Simon A. et al. Depletion of CD25⁺ regulatory cells results in suppression of melanoma growth and induction of autoreactivity in mice. *Cancer Immun.* 2002; 2: 1.
7. Turk M., Guevara-Patino J., Rizzuto G. et al. Concomitant tumor immunity to a poorly immunogenic melanoma is prevented by regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2004; 200: 771–82.
8. Onizuka S., Tawara I., Shimizu J. et al. Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. *Cancer Res.* 1999; 59: 3128–33.
9. Shimizu J., Yamazaki S., Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25⁺CD4⁺ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J. Immunol.* 1999; 163: 5211–8.
10. Gattinoni L., Finkelstein S., Klebanoff C. et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8⁺ T cells. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 907–12.

11. Dudley M., Wunderlich J., Yang J. et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 10: 2346–57.

12. Frankel A., Surendranathan A., Black J. et al. Phase II clinical studies of denileukin diftotox diphtheria toxin fusion protein in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2006, 106: 2158–64.

13. Therasse P., Eisenhauer E., Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur. J. Cancer.* 2006; 42: 1031–9.

14. Attia P., Maker A., Haworth L., Rogers-Freezer L., Rosenberg S. Inability of a fusion protein of IL-2 and diphtheria toxin (Denileukin Diftotox, DAB389IL-2, ONTAK) to eliminate regulatory T lymphocytes in patients with melanoma. *J. Immunother.* 2005; 28: 582–92.

15. Dannull J., Su Z., Rizzieri D. et al. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* 2005, 115: 3623–33.

Подготовил В.С. Сергеев

По материалам: Rasku M., Clem A., Chesney J. et al. *Transient T cell depletion causes regression of melanoma metastases. J. Translat. Med.* 2008; 6: 12

Технология АСІ или ССІ: рандомизированное клиническое исследование трансплантации аутогенных хондроцитов при травмах коленного сустава

Несмотря на то, что клинический опыт применения аутохондробластов по технологии АСІ (autologous chondrocytes implantation) скоро отметит 15-летний юбилей, споры об эффективности метода не утихают, хотя проведено более 22 различных рандомизированных клинических исследований [12 000 пациентов], показавших большую эффективность данного метода по сравнению с традиционными методами лечения [1–4]. Ряд биотехнологических компаний разработали и уже более 13 лет эффективно применяют данную технологию для лечения суставных повреждений и дегенеративных заболеваний хрящевой ткани. Тем не менее, каждый новый коммерческий продукт проходит все этапы тестирования, прежде чем получит широкое применение. Увеличение количества научных данных о безопасности и эффективности данной технологии приводит к появлению на рынке новых продуктов, что усиливает конкурентную борьбу между биотехнологическими компаниями.

Одной из модификаций АСІ является технология ССІ – Characterized Chondrocyte Implantation (TiGenix). Отличие этого технологического процесса заключается в генетическом контроле фенотипа клеточной культуры на выходе. Компания TiGenix (Бельгия) под эгидой Американского общества спортивной медицины провела мультицентровое исследование эффективности и безопасности клеточного продукта ChondroSelect, созданного для технологии АСІ.

В международном мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании приняло участие 118 человек с травматическими повреждениями суставной поверхности бедренной или большеберцовой костей (Б1 – стандартное лечение, 57 – АСІ). Во время артроскопии производилась первичная обработка места повреждения хряща, получение тканевого материала, после чего пациенты распределялись

в случайном порядке в одну из групп. Через месяц проводились трансплантации.

Обе группы пациентов в течение первых двух недель воздерживались от противовоспалительных средств. Конечность иммобилизовалась на 8 недель с разгрузкой сустава, а после биопсии еще на 6 недель. Под контролем физиотерапевта пациенты проходили курс реабилитации.

Через 12 мес. проводилось гистологическое исследование тканей в области трансплантации с определением гистологической структуры и иммуногистохимическое исследование внеклеточного матрикса. Безопасность оценивалась по клиническому и лабораторному мониторингу функционирования основных систем организма.

В результате скорость реабилитации и наступления выздоровления были быстрее в группе трансплантации. Ни у одного пациента не было отмечено серьезных осложнений, требующих дополнительных вмешательств и исключения из исследования. Были получены статистически достоверные данные об отсутствии гиперплазии хрящевой ткани в месте трансплантации, тогда как в группе сравнения она наблюдалась. Гистоморфологическое исследование продемонстрировало наличие типичной зрелой хрящевой ткани в месте трансплантации и отсутствие признаков фиброза в группе с ССІ в отличие от группы сравнения. Анализ данных других рандомизированных клинических исследований технологии АСІ также демонстрирует недостаточность данных по гистологической характеристике хрящевой ткани, полученной после трансплантации, что, по мнению авторов, представляет данное исследование более выигрышным, а результат прогнозируемым.

Таким образом, проведенное исследование показало, что новое поколение ауто трансплантатов для восстановления целостности хрящевой ткани, так же безопасно и эффективно как и технология АСІ. Ее появление на рынке высоких био-



технологических продуктов и технологий неминуемо приведет к улучшению качества трансплантатов, а продолжающиеся клинические исследования в скором времени

поставят точку в спорах о безопасности и эффективности клеточных технологий, по крайней мере, для технологий точной хондропластики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A. et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 33: 889–95.
2. Chen F.S., Frenkel S.R., Di Cesare P.E. Chondrocyte transplantation and experimental treatment options for articular cartilage defects. *Am. J. Orthop.* 1997; 26(6): 396–406.

3. Fu F.H., Zurakowski D., Browne J.E. et al. Autologous chondrocyte implantation versus debridement for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: an observational cohort study with 3-year follow-up. *Am. J. Sports Med.* 2005; 33(11): 1658–66.

4. Bentley G., Biant L.C., Carrington R.W. et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2003; 85(2): 223–30.

Подготовил А.В. Волков

По материалам: Saris D., Vanlauwe J., Victor J. et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. Am. J. Sports Med. 2008; 36: 235–46