

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139



Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза

Т.Т. Валиев

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Современная терапия острого лимфобластного лейкоза невозможна без препаратов L-аспарагиназы, обладающих выраженным антилейкемическим эффектом за счет разрушения аспарагина во внеклеточной среде и таким образом предотвращения его поступления в лейкемическую клетку. Помимо выраженного противоопухолевого действия препаратам L-аспарагиназы свойственны побочные и токсические эффекты, центральное место среди которых занимают реакции гиперчувствительности, тромбозы, панкреатиты/панкреонекрозы, гепатотоксичность. В целях повышения профиля безопасности L-аспарагиназы была предложена технология пегилирования и создан препарат ПЕГ-аспаргаза, который обладает менее выраженными токсическими эффектами и рекомендован для 1-й линии терапии острого лимфобластного лейкоза. Для оценки эффективности терапии препаратами L-аспарагиназы оптимальным является определение активности аспарагиназы в сыворотке крови. Подобная индивидуализация терапии помогает эффективно подобрать дозу L-аспарагиназы, уменьшить частоту и степень выраженности побочных и токсических эффектов.

Ключевые слова: L-аспарагиназа, ПЕГ-аспарагиназа, токсичность, острый лимфобластный лейкоз**Для цитирования:** Валиев Т.Т. Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза. Онкогематология 2023;18(3):134–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139

Toxicity of L-asparaginase drugs in acute lymphoblastic leukemia treatment

T. T. Valiev

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Currently no therapy of acute lymphoblastic leukemia is conceivable without L-asparaginase drugs, with its antileukemic effect by extracellular asparagine depletion, thus preventing its admission to leukemic cell. Besides high antitumor effect, L-asparaginase drugs have side and toxic effects, such as hypersensitivity reactions, thrombosis, pancreatitis/pancreatic necrosis, and hepatotoxicity. For L-asparaginase safety profile improvement a technology of pegylation was lay down and PEG-aspargase drug produced. This drug has less toxic effects and recommended as first-line therapy of acute lymphoblastic leukemia. Drug monitoring for assessment the effectiveness and toxicity of L-asparaginase is optimal. Such therapy individualization helps for L-asparaginase dose finding and decrease frequency and severity of side effects.

Keywords: L-asparaginase, PEG-asparaginase, toxicity, acute lymphoblastic leukemia**For citation:** Valiev T.T. Toxicity of L-asparaginase drugs in acute lymphoblastic leukemia treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):134–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139

Совершенствование протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) шло по пути создания полихимиотерапевтических режимов, включающих

препараты с различным механизмом действия. Противоопухолевые лекарственные агенты действуют на клетки в фазе активного деления, в фазе покоя,

на биохимические процессы в опухолевых бластных клетках, а также на молекулярно-биологические основы лейкогенеза благодаря инактивации ключевых опухолевых белков, ферментов, кластеров дифференцировки. Одной из уникальных особенностей метаболизма лейкоцитарной клетки является отсутствие самостоятельной возможности синтезировать незаменимую аминокислоту аспарагин. Для своей жизнедеятельности опухолевая клетка получает аспарагин из внеклеточного пространства. Данный факт стал биохимическим обоснованием для использования L-аспарагиназы – фермента, катализирующего расщепление аспарагина. Снижение концентрации циркулирующего в крови аспарагина ниже 3 мкмоль/л приводит к нарушению пролиферации клетки в постмитотической фазе цикла G_1 . Здоровые клетки человека эндогенно синтезируют аспарагин с помощью фермента аспарагинсинтетазы и глутамина [1–3].

Процесс гидролиза аспарагина под действием фермента L-аспарагиназы впервые был обнаружен в мышечной ткани крупного рогатого скота, а затем в тканях других позвоночных животных. У морских свинок данный фермент был выявлен в сыворотке крови, экстрагирован из нее и в экспериментальных работах привел к регрессу клеточных линий лимфомы. Несмотря на терапевтический потенциал, L-аспарагиназа из сыворотки крови морской свинки не могла быть использована для клинического применения, так как ее производственные объемы были недостаточными, в связи с чем главным источником для получения L-аспарагиназы стали бактерии [2].

У бактерии *Escherichia coli* были идентифицированы 2 изофермента L-аспарагиназы: 1-й тип – цитозольный фермент, который имел слабые антилейкемические свойства, и 2-й тип – фермент периплазматического пространства с выраженным противоопухолевым эффектом. Терапевтический потенциал L-аспарагиназы 2-го типа был сравним с обнаруженным в сыворотке морской свинки, но с тем преимуществом, что он подходит для промышленного фармацевтического производства [2].

В 1978 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) впервые одобрило использование L-аспарагиназы, полученной от *E. coli*, в качестве компонента протокола лечения ОЛЛ у детей [2, 4]. К настоящему времени различные изоферменты L-аспарагиназы выделены из широкого спектра организмов (растений, животных, наземных и морских микроорганизмов), однако для клинического использования применяются препараты, полученные от *E. coli* и *Erwinia chrysanthemi* (как нативные, так и пегелированные формы). Благодаря включению и длительному использованию L-аспарагиназы в протоколах терапии ОЛЛ у детей показатель 5-летней бессобытийной выживаемости достиг 72 %, в то время как в группе детей, не получавших программную терапию с включением L-аспарагиназы, бессобытийная выживаемость составляла 47 % [2, 5].

Поскольку фермент L-аспарагиназа является чужеродным белком для человеческого организма, он опосредует выработку антилекарственных антител, которые бывают нейтрализующими (связываются с активным участком фермента, ингибируют активность и снижают эффективность лекарственного средства) и ненейтрализующими (не связываются с активным центром, но способны ускорять клиренс лекарства путем образования иммунных комплексов и выведения из кровотока через ретикулоэндотелиальную систему). Антительный ответ на L-аспарагиназу приводит к изменению фармакокинетики препарата, снижению его активности и побочным эффектам вплоть до генерализованных реакций с потенциально опасными для жизни симптомами.

На сегодняшний день благодаря фармакогенетическим исследованиям установлены 15 полиморфизмов генов *GRIA1*, *HLA-DRB1*, *NFATC2*, *ASNS*, опосредующих развитие реакции гиперчувствительности на введение препаратов L-аспарагиназы. Изменения в гене *CPA2* обуславливают возникновение аспарагин-ассоциированных панкреатитов. Помимо мутаций в генах, отвечающих за кодирование белков (1,5 % от всего генома), причина повышенной чувствительности к L-аспарагиназе может находиться в некодирующей части генома (98,5 %). Так, микроРНК выполняют важную регуляторную функцию экспрессии 50 % генов, которые участвуют в фармакодинамике лекарственных средств. Следовательно, дерегуляция или полиморфизмы микроРНК могут играть ключевую роль в реакции на препарат или побочных эффектах. Например, экспрессия miR-454 была в 1,9 раза ниже в случаях ОЛЛ, резистентных к терапии L-аспарагиназой. Также низкие уровни miR-210 у пациентов с В-линейным ОЛЛ были связаны с худшим ответом на лечение L-аспарагиназой и высоким риском рецидива [6, 7].

Гиперчувствительность к препаратам L-аспарагиназы характеризуется реакциями, включающими сыпь, боль в области инъекции, лихорадку, озноб, одышку, бронхоспазм и анафилактический шок. Другими важными побочными эффектами, часто усиливающимися при одновременном применении кортикостероидов на этапах индукции и реиндукции ремиссии ОЛЛ, являются тромбоз глубоких вен (в основном на этапе индукции), панкреатит (обычно после первых доз L-аспарагиназы), гепатотоксичность (в первые 2 нед), гипергликемия (20–35 %) и тяжелая гипертриглицеридемия (>1000 мг/дл) [6].

Частота побочных реакций на препараты L-аспарагиназы варьирует от 10 до 30 %, однако может достигать 75 % у пациентов с ОЛЛ и зависит от формы препарата: при применении пегелированной L-аспарагиназы (ПЕГ-аспарагиназа) аллергические реакции возникают реже – в 2–24 % случаев. Однако реакции гиперчувствительности к ПЕГ-аспарагиназе более распространены в случаях предшествовавшей терапии нативной L-аспарагиназой *E. coli*. Частота клинически

выраженной гиперчувствительности на аспарагиназу *E. chrysanthemi*, полученную из альтернативного бактериального источника, была зарегистрирована у 3–37 % пациентов [8]. В табл. 1 приведены данные о побочных эффектах на введение препаратов L-аспарагиназы частота их встречаемости и лечебная тактика.

Для снижения иммуногенности L-аспарагиназы и, как следствие, частоты возникновения гиперчувствительности на препараты L-аспарагиназы может быть использован один из нескольких способов: химическая модификация молекулы, иммобилизация на водорастворимых полимерах и создание липосомальной лекарственной формы. Однако реинжиниринг L-ас-

парагиназы затруднен из-за сложности молекулярной структуры. Наиболее функциональная форма фермента представляет собой четвертичную структуру, в которой 2 мономера образуют тесно спаренный димер, а 2 интимно связанных димера объединяются в каталитически активный тетрамер. Другие функциональные состояния, такие как мономер, октамер и додекамер, не столь эффективны в лечении ОЛЛ, как тетрамер [2, 9].

Альтернативный подход к уменьшению токсичности препаратов L-аспарагиназы заключается в поиске новых источников данного фермента среди представителей микромира, таких как *Sarocladium strictum*,

Таблица 1. Побочные эффекты препаратов L-аспарагиназы

Table 1. Side effects of L-asparaginase drugs

Осложнение Adverse event	Частота встречаемости, % Frequency, %	Лечебная тактика Treatment	Источник Reference
Аллергическая реакция Allergic reaction	10–75	Прекратить использование нативной L-аспарагиназы, перейти к лечению ПЕГ-аспарагиназой. В случае развития гиперчувствительности к ПЕГ-аспарагиназе перейти на аспарагиназу <i>E. chrysanthemi</i> Discontinue use of native L-asparaginase, switch to PEG-asparaginase treatment. In case of hypersensitivity to PEG-asparaginase, switch to <i>E. chrysanthemi</i> asparaginase	[8]
Гипергликемия Hyperglycemia	20–35	Терапию следует продолжать, если у пациента нормальный уровень глюкозы при инсулинотерапии Therapy should be continued if the patient has a normal glucose level on insulin therapy	[6, 8]
Панкреатит Pancreatitis	5–10	Прекратить использование препарата, если концентрация амилазы/липазы превышает 3N и/или есть визуализационные/клинические признаки панкреатита. При уровне амилазы/липазы менее 3N и исключении псевдоцист и/или панкреонекроза, а также при отсутствии симптомов в течение 48 ч пациенту можно назначить повторное введение препарата с мониторингом состояния Discontinue use of drug if amylase/lipase level exceeds 3N and/or there are imaging/clinical signs of pancreatitis. If amylase/lipase level is less than 3N and pseudocysts and/or pancreatic necrosis are excluded, and if symptoms are absent within 48 hours, the patient may receive a repeated drug injection with monitoring	[6, 8]
Тромбоз Thrombosis	2–7	Приостановить введение препарата и возобновить после исчезновения признаков тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии Discontinue use of drug and resume after resolution of thrombosis during anticoagulant therapy	[6, 8]
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	6,7	Продолжать терапию при мониторинге других признаков панкреатита Continue therapy while monitoring for other signs of pancreatitis	[8, 10]
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	19,4	При повышении уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы >5N прекратить введение препарата и возобновить лечение препаратом после нормализации уровня печеночных ферментов на фоне гепатопротекторной терапии In case of increase of alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase level >5N, discontinue use of drug and resume treatment after normalization liver enzymes level during hepatoprotective therapy	[8, 10]

Примечание. ПЕГ-аспарагиназа – пегилированная L-аспарагиназа; N – норма.

Note. PEG-asparaginase – pegylated L-asparaginase; N – norm.

Wolinella succinogenes, *Aspergillus terreus*, *Enterobacter cloacae*, *Fusarium culmorum*. Результаты исследований небактериальных источников L-аспарагиназы показывают, что подавляющее большинство из них не могут быть использованы для применения в клинической практике. В организме человека L-аспарагиназа вырабатывается в субоптимальных концентрациях, что не позволяет ее экстрагировать для последующего клинического использования [2, 11, 12].

Один из наиболее стандартных и клинически одобренных способов снижения токсичности и степени выраженности побочных эффектов L-аспарагиназы – пегилирование. Одобрение в 1998 г. FDA ПЕГ-аспарагиназы для клинического применения расширило перспективы применения данного препарата за счет менее выраженных осложнений при использовании ПЕГ-аспарагиназы по сравнению с нативной L-аспарагиназой (табл. 2).

По сравнению с нативной формой ПЕГ-аспарагиназа оказалась менее токсичным препаратом. Тем не менее в целях снижения частоты и степени выраженности побочных и токсических эффектов ПЕГ-аспарагиназы был предложен алгоритм по ее введению и коррекции развивающихся осложнений (на примере ПЕГ-аспаргазы) (см. рисунок).

Большое значение для эффективного терапевтического использования L-аспарагиназы имеет лекарственный мониторинг препарата в сыворотке крови, поскольку даже при отсутствии клинически выраженной реакции гиперчувствительности возможно развитие «скрытой аллергии», без клинических проявлений, но с выработкой инактивирующих антиаспарагиназных антител, снижающих антилейкемический эффект L-аспарагиназы. Ранее считалось, что достаточно определять уровень антиаспарагиназных антител, инак-

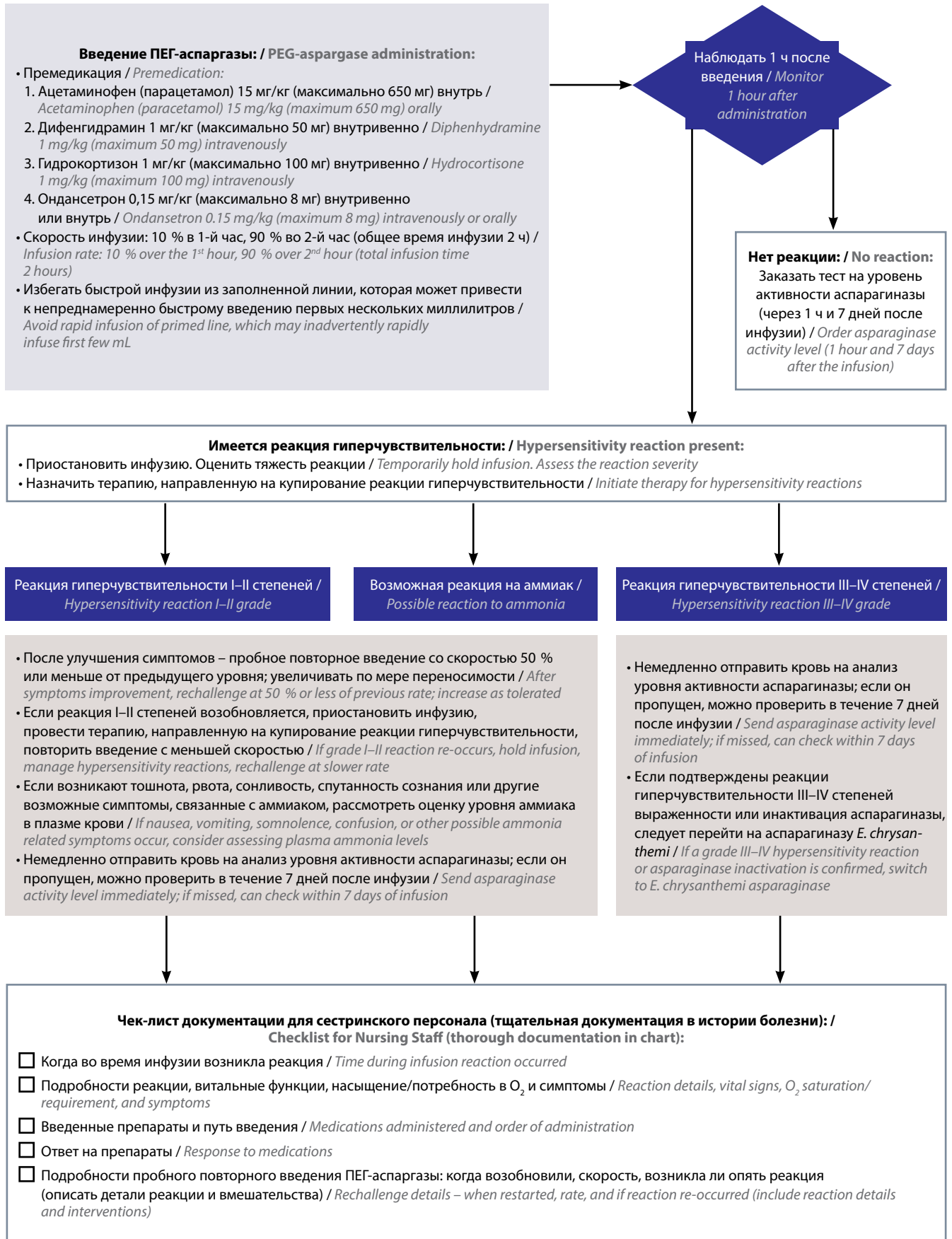
тивирующих препарат, но, как позднее оказалось, не количественные, а качественные характеристики антительного ответа имеют значение для инактивации препарата. Так, было показано, что даже при высоком уровне антител активность L-аспарагиназы может сохраняться высокой, и, наоборот, при низком количестве антител активность препарата низкая [13]. Поэтому, зная уровень препарата, можно повышать/понижать дозу L-аспарагиназы, достигая баланса между эффективностью и токсичностью. Оптимальный уровень L-аспарагиназы в сыворотке крови должен быть $>0,1$ МЕ/мл. За аллергическую реакцию на L-аспарагиназу можно ошибочно принять инфузионную реакцию на аммиак, образующийся в результате расщепления аспарагина, поэтому проведение лекарственного мониторинга становится особенно актуальным и важным.

Таким образом, использование высокоэффективных и менее токсичных форм L-аспарагиназы (к которым относится ПЕГ-аспаргаза) определяет современную концепцию терапии ОЛЛ. Включение ПЕГ-аспаргазы в 1-ю линию терапии ОЛЛ, не дожидаясь развития гиперчувствительности или токсических эффектов, рекомендовано ведущими исследовательскими группами по лечению ОЛЛ [14]. В целях снижения частоты и степени выраженности побочных и токсических эффектов при применении ПЕГ-аспарагиназы необходимо длительное введение препарата с премедикацией и последующим лекарственным мониторингом уровня аспарагиназы в сыворотке крови. В случаях развития гиперчувствительности к ПЕГ-аспарагиназе рекомендован переход на препараты аспарагиназы от *E. chrysanthemi*, а не замена высокоэффективных препаратов аспарагиназы на другие антилейкемические агенты с иным механизмом действия (например, моноклональные антитела к CD19).

Таблица 2. Сравнение частоты побочных эффектов нативной и пегилированной L-аспарагиназы

Table 2. Comparison side effects frequency of native and pegylated L-asparaginase

Осложнение Adverse event	Частота встречаемости, % Frequency, %		Источник Reference
	Нативная L-аспарагиназа Native L-asparaginase	Пегилированная L-аспарагиназа Pegylated L-asparaginase	
Аллергическая реакция Allergic reaction	10–75	2–24	[8, 15]
Гипергликемия Hyperglycemia	4–20	3	[8]
Панкреатит Pancreatitis	2–18	5,9	[8, 16, 17]
Тромбоз Thrombosis	4–5,2	4	[8]
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	19,4	5	[8]



Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Batool T., Makky E.A., Jalal M., Yusoff M.M. A comprehensive review on L-asparaginase and its applications. *Appl Biochem Biotechnol* 2016;178(5):900–23. DOI: 10.1007/s12010-015-1917-3
2. Fonseca M.H.G., Fiúza T.D.S., Morais S.B. et al. Circumventing the side effects of L-asparaginase. *Biomed Pharmacother* 2021;139:111616. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111616
3. L-Аспарагиназа (L-Asparaginase). Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/l-asparaginaza-763>. L-asparaginase. Russian Register of Medicinal Products. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/l-asparaginaza-763>. (In Russ.).
4. Lubkowski J., Wlodawer A. Structural and biochemical properties of L-asparaginase. *FEBS J* 2021;288(14):4183–209. DOI: 10.1111/febs.16042
5. Горощкова М.Ю. Интенсивное применение COLI-аспарагиназы в протоколе MB 2002: результаты рандомизированного исследования у больных с острым лимфобластным лейкозом стандартной группы риска. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. Goroshkova M.Yu. Intensive use of COLI-asparaginase in the MV 2002 protocol: results of a randomized study in patients with acute lymphoblastic leukemia of the standard risk group. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).
6. Lopez-Santillan M., Iparraquirre L., Martin-Guerrero I. et al. Review of pharmacogenetics studies of L-asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia points to variants in the *GRIA1* gene. *Drug Metab Pers Ther* 2017;32(1):1–9. DOI: 10.1515/dmpt-2016-0033
7. Динкина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонализации терапии в детской онкологии: обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4): 71–80. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80 Dinkina Yu.V., Belogurova M.B. Possibilities of personification of therapy in pediatric oncology: literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i oncologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(4):71–80. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80
8. Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):748–57. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098
9. Покровский В.С., Трещалина Е.М. Ферментные препараты в онкогематологии: актуальные направления экспериментальных исследований и перспективы клинического применения. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2014;7(1):28–38. Pokrovskiy V.S., Treshchalina E.M. Enzymes in oncohematology: relevant direction of experimental studies and prospects for clinical use. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2014;7(1):28–38. (In Russ.).
10. Schmidt M.P., Ivanov A.V., Coriu D., Miron I.C. L-Asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med* 2021;10(19):4419. DOI: 10.3390/jcm10194419
11. Meghavarman A.K., Salah M., Sreepriya M., Janakiraman S. Growth inhibitory and proapoptotic effects of l-asparaginase from *Fusarium culmorum* ASP-87 on human leukemia cells (Jurkat). *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31(3):292–300. DOI: 10.1111/fcp.12257
12. Abd El-Baky H.H., El-Baroty G.S. Spirulina maxima L-asparaginase: Immobilization, Antiviral and Antiproliferation Activities. *Recent Pat Biotechnol* 2020;14(2):154–63. DOI: 10.2174/1872208313666191114151344
13. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P. et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002;99(6):1986–94. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1986
14. Stensig Lynggaard L., Rank C.U., Als-Nielsen B. et al. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;5(5):CD014570. DOI: 10.1002/14651858.CD014570.pub2
15. Asselin B., Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015;56(8):2273–80. DOI: 10.3109/10428194.2014.1003056
16. Chiu M., Taurino G., Bianchi M.G. et al. Asparagine synthetase in cancer: beyond acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2020;9:1480. DOI: 10.3389/fonc.2019.01480
17. Cooper S.L., Young D.J., Bowen C.J. et al. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(8):e27797. DOI: 10.1002/pbc.27797
18. Marini B.L., Brown J., Benitez L. et al. A single-center multidisciplinary approach to managing the global *Erwinia* asparaginase shortage. *Leuk Lymph* 2019;60(16):2854–68. DOI: 10.1080/10428194.2019.1608530

ORCID автора / ORCID of author

T.T. Valiev / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.