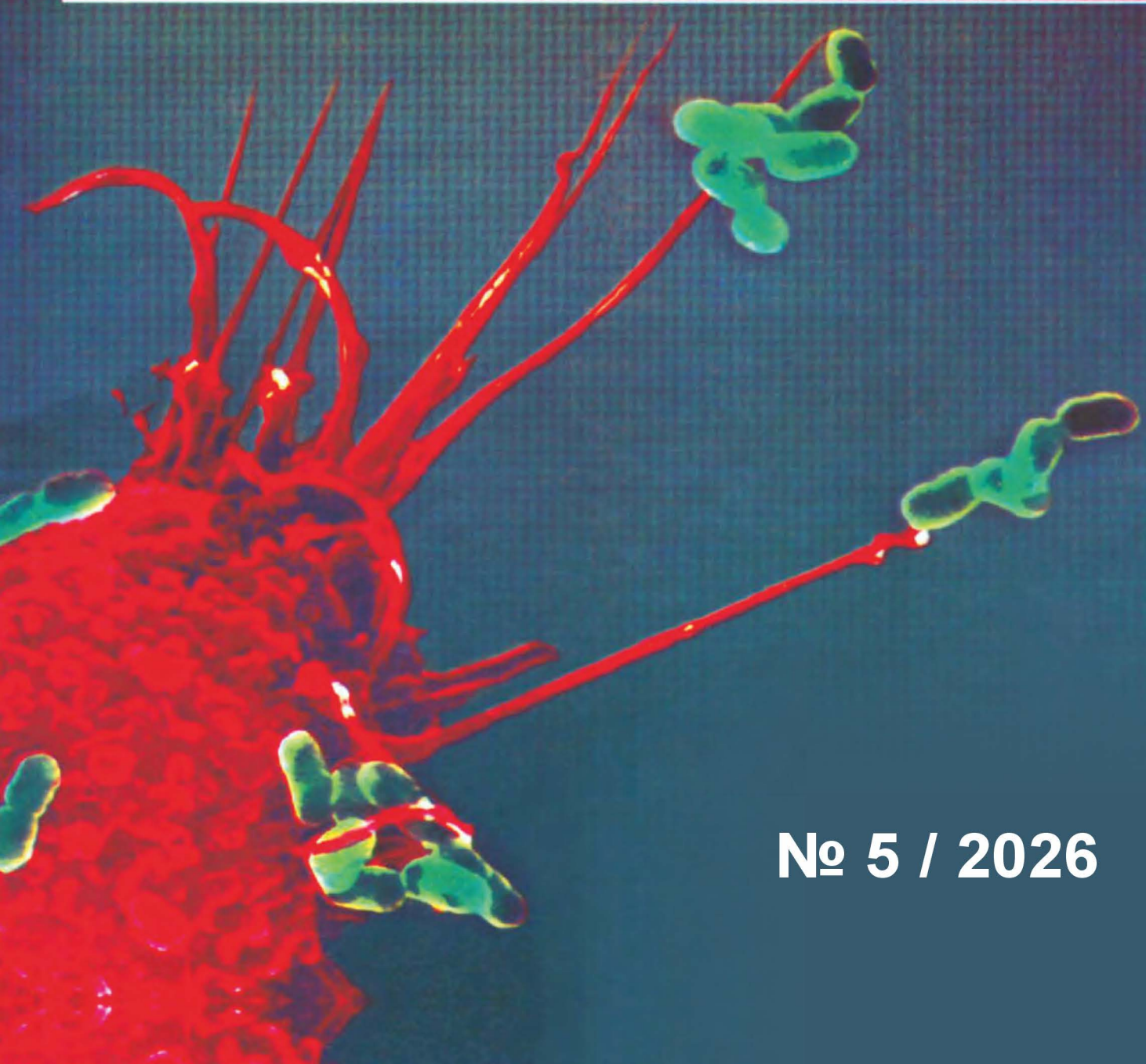
ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 5 / 2026

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

5/2026

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – ***профессор Тулаганов А. А.***

1. **Атабеков Нурмат Сатиниязович** – д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. **Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич** – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. **Аминов Салохиддин Джураевич** – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. **Аминжон Каримов** – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. **Богдасарова Эльмира Сергеевна** – д.м.н., проф., ТашФармИ.
6. **Таджиев Ботир Мирхашимович** – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. **Туляганов Рустам Турсунович** – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. **Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора)** – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. **Сабиров Джахонгир Рузиевич** – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. **Нарзуллаев Нуриддин Умарович** – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. **Максудова Лайло Масхутовна (зам. глав. редактора)** – д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. **Касимов Одилжон Шодиевич** – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. **Таджиев Мирхотам Мирхашимович** – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. **Облокулов Абдурашид Рахимович** – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
15. **Ибадова Гулнара Алиевна** – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. **Қосимов Илхомжон Асомович** – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. **Насиров Кабил Эркинович** – д.б.н., с.н.с. Заведующий лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального университета имени Мирзо Улугбека.
18. **Ташмухамедова Шохиста Сабировна** – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
19. **Кахоров Болта Абдугафарович** – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
20. **Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь)** – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
21. **Ражабов Гулом Хурсанович** – к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

Зарубежные члены редколлегии:

22. **Хамидова Гулозод Махсутовна** – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. **Кравченко Ирина Эдуардовна** – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

Редакционный совет:

акад. Арипова Т.У. (Ташкент)
акад. РАН Кукес В.Г. (Москва)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
акад. Раменская Г.В. (Москва)
акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)
проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
проф. Нуралиев Н.А. (Бухара)
проф. Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

Ташкент – 2026

УДК: 616.155.392-085.277.3+615.37

CD123-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И АЛГОРИТМ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

Каюмов Абдурахман Абдумавланович – ОРСИД 0009-0001-8058-2738
Абдурахманова Нилуфар Рустамовна – ОРСИД https://orcid.org/0009-0005-2817-4592
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии
nilufarabdu3@mail.ru

Ключевые слова: *острый миелоидный лейкоз; CD123; IL3RA; таргетная терапия; антитело-конъюгат; биспецифические антитела; CAR-T; резистентность.*

Цель. Систематизировать современные клинические данные по CD123-направленным антителам, токсин-содержащим конструкциям, конъюгатам, T-cell engagers и CAR-T при ОМЛ; определить механизмы резистентности и предложить стандартизированный алгоритм отбора пациентов.

Материал и методы. Выполнен целевой нарративный обзор публикаций PubMed/PMC, рекомендаций ELN, материалов FDA и первичных клинических исследований преимущественно за 2019–2026 гг. Поиск завершен 13 августа 2026 г. Приоритет отдавали исследованиям I–III фаз с численно представленными ответами и безопасности; более ранние работы включали для описания биологии и стандартизации CD123. Метаанализ не проводился из-за различий популяций, линий терапии и конечных точек.

Результаты. В исследованиях ранних фаз общий ответ составил 21% (6/29) для pivekimab sunirine, 30% (9/30) для flotetuzumab у пациентов с первичной рефрактерностью/ранним рецидивом, 9,0% для vibecotamab и 25% (3/12) для аутологичных CD123 CAR-T. В комбинации tagraxofusp с азацитидином и венетоклаксом ответ зарегистрирован у 69% (18/26) пациентов с ОМЛ. Однако рандомизированное исследование talacotuzumab + decitabine не улучшило частоту полной ремиссии (15% против 11%; p=0,44) или общую выживаемость (5,36 против 7,26 месяца; p=0,78). Основные ограничения – гетерогенность экспрессии CD123, антигенный дрейф, истощение Т-клеток, цитокин-опосредованная резистентность и on-target/off-tumor миелотоксичность.

Заключение. CD123 остается перспективной, но не самодостаточной мишенью при ОМЛ. Наиболее обоснованная стратегия – количественная стандартизация экспрессии, сочетание CD123 с молекулярной стратифика-

цией и изучение комбинированных/двухмишенных платформ в клинических исследованиях. Вне исследования CD123-позитивность не является основанием для назначения экспериментальной терапии при ОМЛ.

ВВЕДЕНИЕ. ОМЛ характеризуется генетической, фенотипической и клинической неоднородностью. Даже при использовании молекулярной стратификации ELN, интенсивной или низкоинтенсивной терапии часть пациентов не достигает ремиссии либо быстро рецидивирует [1]. Поэтому лекарственные мишени, присутствующие на основной массе бластов и на клетках, способных поддерживать заболевание, имеют особую ценность.

CD123 – альфа-цепь рецептора интерлейкина-3, кодируемая геном IL3RA. После связывания IL-3 рецепторный комплекс CD123/CD131 активирует JAK2/STAT5, PI3K/AKT и MAPK-сигналинг, способствуя пролиферации и выживанию миелоидных клеток [2, 3]. Повышенная экспрессия IL3RA при ОМЛ связывалась с большей клеточностью, пролиферацией бластов и неблагоприятным прогнозом; CD34+CD38low/−CD123+ фракция рассматривается как один из фенотипов лейкозных стволовых клеток [4, 5].

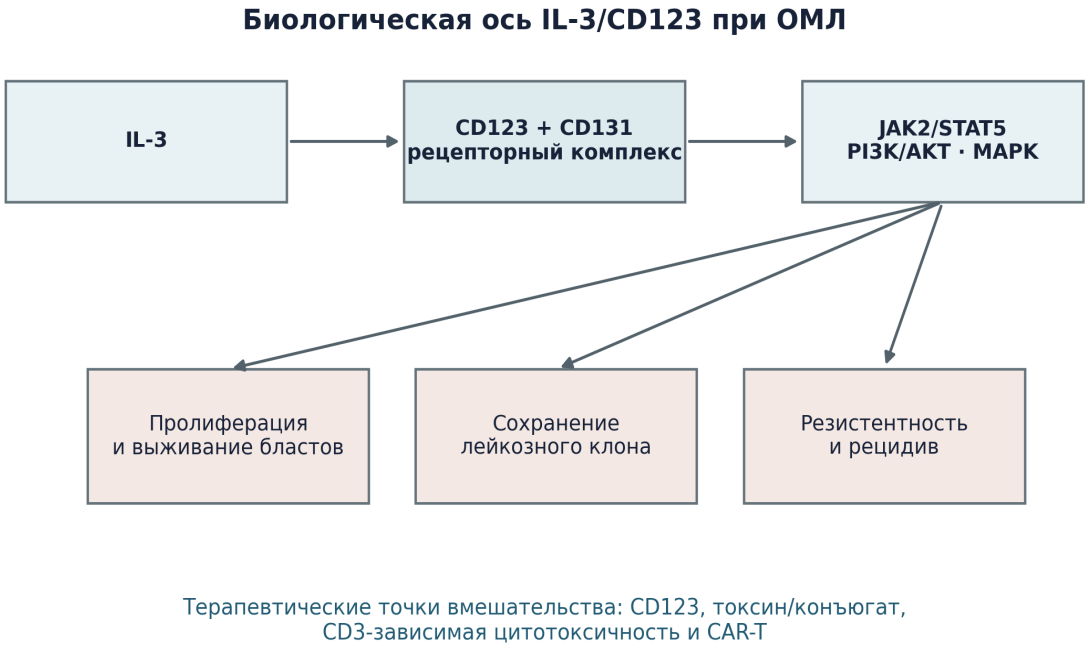


Рисунок 1. **Биология оси IL-3/CD123 и основные точки терапевтического вмешательства.**

Привлекательность CD123 определяется тремя предпосылками: частым присутствием на бластах, относительным обогащением на популяциях с признаками стволовости и возможностью использовать несколько механизмов уничтожения клетки. Вместе с тем CD123 обнаруживается и на нормальных миелоидных предшественниках, плазмоцитоидных дендритных клетках и других клетках иммунной системы. Следовательно, терапевтическое окно зависит не только от факта позитивности, но и от плотности антигена, распределения внутри клона и платформы препарата.

Частота CD123-позитивности существенно зависит от порога. В иссле-

довании Ehninger и соавт. CD123 определялся у 232 из 298 пациентов с ОМЛ (77,9%) [6]. В стандартизированной серии Bras и соавт. из 846 острых лейкозов, включавшей 455 ОМЛ, приблизительно у 55% случаев не менее 80% лейкозных клеток были CD123-положительными [7]. Эти оценки не противоречат друг другу: они отвечают на разные вопросы – наличие антигена и его широкое распределение по бластной популяции.

Таблица 1.

Уровни описания CD123 в клиническом исследовании

Показатель	Что отражает	Минимум для протокола	Основной риск
% CD123+ бластов	Распространенность антигена в опухолевой популяции	Порог позитивности, гейтинг, материал	Разные пороги дают несопоставимые частоты
MFI / nMFI	Плотность антигена на клетке	Клон, флуорохром, прибор, нормализатор	Межлабораторный дрейф интенсивности
CD34+CD38low/–CD123+	Фракция с фенотипом LSC	Отдельный гейтинг и знаменатель	Не тождественна общей CD123-позитивности
Гетерогенность	Сосуществование CD123high/low/negative субклонов	Распределение, а не только среднее	Антиген-негативный рецидив
Динамика	Изменение после терапии	Серийные точки: диагноз, ответ, рецидив	Исходное значение не описывает поздний клон

MFI – средняя/медианная интенсивность флуоресценции; nMFI – нормализованная MFI; LSC – лейкозные стволовые клетки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЛАТФОРМЫ



Рисунок 2. **Платформы CD123-направленной терапии, изучавшиеся при ОМЛ.**

Моноклональные антитела: доказательство того, что мишени недостаточно

Talacotuzumab усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность против CD123-положительных клеток. В рандомизированной части исследования II/III фазы у пожилых пациентов, не подходивших для интенсивной химиотерапии, полная ремиссия была достигнута у 12/80 (15%) при talacotuzumab + decitabine и у 9/82 (11%) при decitabine; ОШ=1,4 (95% ДИ 0,6–3,6; p=0,44). Медиана общей выживаемости составила 5,36 и 7,26 месяца соответственно (ОР=1,04; 95% ДИ 0,79–1,37; p=0,78), что привело к досрочному прекращению программы [8]. Это наиболее важный отрицательный контроль концепции: наличие CD123 не гарантирует клиническую эффективность конкретного механизма.

Токсин-содержащие конструкции и конъюгаты

Tagraxofusp представляет собой IL-3, соединенный с усеченным дифтерийным токсином. Препарат одобрен для BPDCN, но не для ОМЛ [9]. В исследовании Ib фазы tagraxofusp комбинировали с azacitidine, а затем с azacitidine и venetoclax. В расширенной когорте ОМЛ тройная комбинация дала ответ у 18/26 пациентов (69%), включая CR 39% и CRi 19% [10, 21]. Результат перспективен, но без рандомизированного контроля нельзя отделить вклад tagraxofusp от высокой активности AZA/VEN и особенностей отбора.

Pivekimab sunirine – CD123-направленный конъюгат антитела с алкилирующей нагрузкой. В исследовании I/II фазы при рекомендуемой дозе 0,045 мг/кг каждые три недели у 29 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ общий ответ составил 21% (6/29; 95% ДИ 8–40), а композитная полная ремиссия – 17% (5/29; 95% ДИ 6–36) [11]. В мае 2026 г. FDA одобрило pivekimab для взрослых с BPDCN, но это показание нельзя переносить на ОМЛ [12].

CD3 × CD123 T-cell engagers

Flotetuzumab – DART-молекула, сближающая CD3-положительные Т-клетки и CD123-положительные бласты. В исследовании 88 взрослых с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ наиболее информативной была подгруппа 30 пациентов с первичной индукционной неудачей или ранним рецидивом на рекомендуемой дозе: CR/CRh 26,7%, общий ответ 30,0%. У ответивших медиана общей выживаемости составила 10,2 месяца. Десятигенная иммунная сигнатура предсказывала ответ с AUC 0,904 против 0,672 для классификации ELN, что подчеркивает значение микроокружения, а не только плотности CD123 [13].

Vibecotamab также связывает CD3 и CD123. В исследовании I фазы среди 111 оценимых пациентов с ОМЛ общий ответ составил 9,0% (10 ответов); синдром высвобождения цитокинов отмечался у 59,2% включенных пациентов, преимущественно не выше 2 степени. Оптимизированная ступенчатая схема достигала поддерживающей дозы 1,7 мкг/кг еженедельно [14]. Для APVO436/mipletamig ранние исследования показали управляемость ступенчатого дозирования, но окончательное место препарата требует сравнительных данных [15].

CD123 CAR-T

Аутологичные CD123 CAR-T обеспечивают независимую от HLA цитотоксичность, но сталкиваются с антиген-

ной гетерогенностью и миелоидной токсичностью. В пилотном исследовании 12 взрослых с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ клинический ответ получен у 3/12 (25%; 90% ДИ 7–53), а синдром высвобождения цитокинов – у 10/12 (83,3%; 90% ДИ 50–97). Успешность производства составила 90,4%. Трансляционный анализ показал, что цитокины микроокружения поддерживали выживание ОМЛ через киназный сигналинг и способствовали истощению CAR-T [16, 22].

Таблица 2.

Ключевые клинические исследования CD123-направленных подходов при ОМЛ

Платформа / исследование	Популяция	n для ключевой оценки	Эффективность	Интерпретация
Talacotuzumab + decitabine, II/III [8]	Впервые диагностированный ОМЛ, неинтенсивная терапия	80 против 82	CR 15% против 11%; OS 5,36 против 7,26 мес.; p=0,78	Рандомизированного преимущества нет
Tagraxofusp + AZA + VEN, Ib [10]	ОМЛ, расширенная когорта	26	ORR 69% (18/26); CR 39%; CRi 19%	Сильный сигнал комбинации; нет контрольной группы
Pivekimab sunirine, I/II [11]	R/R ОМЛ, RP2D	29	ORR 21% (6/29); cCR 17% (5/29)	Активность умеренная; ранняя фаза
Flotetuzumab, I/II [13]	PIF/ранний рецидив, RP2D	30	ORR 30%; CR/CRh 26,7%; OS ответивших 10,2 мес.	Возможна роль иммунного микроокружения
Vibecotamab, I [14]	R/R ОМЛ	111	ORR 9,0% (10/111); CRS 59,2%	Ограниченная активность; оптимизация дозы
CD123 CAR-T, пилот [16]	R/R ОМЛ	12	Ответ 25% (3/12); CRS 83,3%	Доказана осуществимость; высокая неопределенность

AZA – azacitidine; VEN – venetoclax; R/R – рецидивирующий/рефрактерный; PIF – первичная индукционная неудача; RP2D – рекомендуемая доза II фазы; cCR – композитная полная ремиссия; CRS – синдром высвобождения цитокинов. Прямое межисследовательское сравнение некорректно.

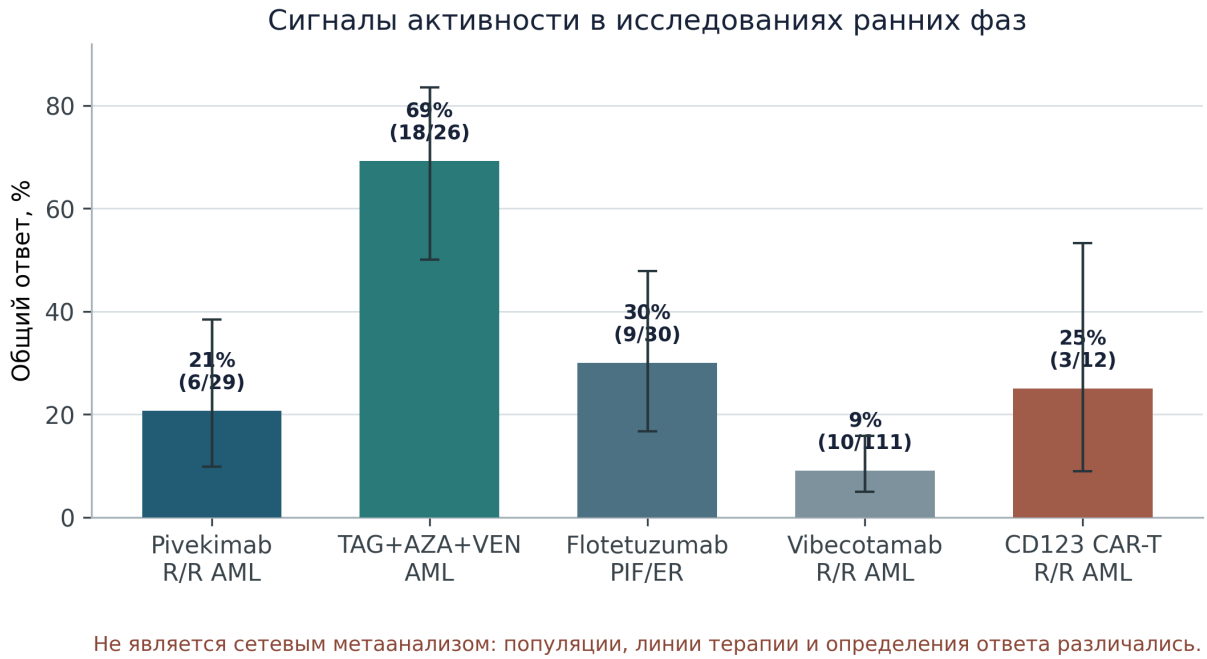


Рисунок 3. **Наблюдаемая частота общего/клинического ответа в отдельных исследованиях ранних фаз (расчетные 95% ДИ Вилсона).**

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ

Резистентность к CD123-направленной терапии формируется на трех уровнях. На уровне мишени это низкая плотность, мозаичная экспрессия и селекция CD-123low/negative субклонов. На клеточном уровне – активация альтернативных путей выживания, снижение чувствительности к доставленной токсической нагрузке и восстановление лейкозной популяции из антиген-негативных предшественников. На иммунном уровне – функциональное истощение Т-клеток, супрессивное микроокружение и цитокины, одновременно поддерживающие бласты и ограничивающие клеточную терапию [16–18].

Таблица 3.

Резистентность, клинический риск и возможная стратегия преодоления

Механизм	Как проявляется	Что измерять	Исследовательская стратегия
Гетерогенность/ утрата CD123	Слабый ответ или антиген-негативный рецидив	%+, MFI, субклоны серийно	Двойные мишени; повторное фенотипирование
Цитокин-опосредованное выживание	Персистенция бластов несмотря на CAR-T	Цитокины, фосфо-сигналинг	Комбинации с ингибиторами сигнальных путей
Истощение Т-клеток	Кратковременная экспансия/ персистенция	Фенотип Т-клеток, экспансия CAR	Оптимизация конструкции, контроль нагрузки

Механизм	Как проявляется	Что измерять	Исследовательская стратегия
Недостаточная доставка токсина	Первичная/ приобретенная резистентность	Плотность мишени, фармакодинамика	Рациональные комбинации, эпигенетическая модуляция
On-target/off-tumor эффект	Цитопении, повреждение нормального гемопоэза	Нейтрофилы, тромбоциты, восстановление	Управляемые CAR, bridge-to-transplant, лимит дозы
CRS/ инфузионная реакция	Лихорадка, гипотензия, органная токсичность	Степень CRS, ферритин, CRP	Step-up dosing, tocilizumab, временная пауза

АЛГОРИТМ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

Предлагаемый алгоритм предназначен для исследовательского протокола, а не для самостоятельного назначения препарата. Сначала подтверждают ОМЛ без ОПЛ и выполняют стандартную цитогенетическую/молекулярную стратификацию. Затем CD123 измеряют количественно на диагностических бластах, отдельно описывая широкую экспрессию и LSC-подобную фракцию. Решение об исследовании должно учитывать линию терапии, возможность аллогенной трансплантации, сопутствующую патологию и специфические риски платформы.

Алгоритм оценки кандидата для CD123-направленной стратегии при ОМЛ

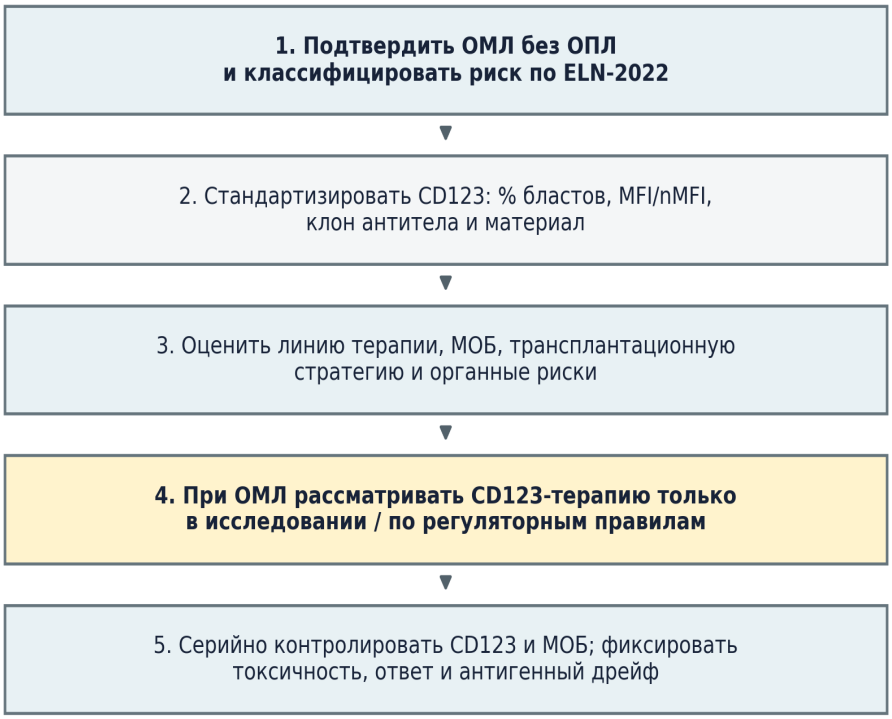


Рисунок 4. **Практический алгоритм включения пациента с ОМЛ в исследование CD123-направленной терапии.**

Не использовать единственный универсальный порог CD123 до межлабораторной валидации; заранее фиксировать cut-off конкретного протокола.

• Сохранять исходные FCS-файлы и контролировать прибор стандартизированными частицами, чтобы рассчитывать сопоставимую интенсивность.

• Повторять CD123 перед каждой CD123-направленной линией и при рецидиве, поскольку исходный фенотип может измениться.

• Планировать мониторинг МОБ независимым от CD123 способом, чтобы не пропустить антиген-негативную эволюцию.

• Для биспецифических молекул и CAR-T заранее описывать профилактику/ведение CRS; для токсин-содержащих препаратов – органные риски и капиллярную утечку/гепатотоксичность согласно платформе.

Таблица 4.

Минимальный набор данных для проспективного CD123-регистра ОМЛ

Блок	Обязательные переменные	Временная точка	Аналитическая цель
Диагноз	WHO/ICC, исключение ОПЛ, первичный/вторичный ОМЛ	До лечения	Однородная исследуемая популяция
Риск	ELN-2022, кариотип, NPM1, FLT3, TP53 и доступная панель	До лечения	Поправка на главные факторы прогноза
CD123	%+, MFI/nMFI, клон, гейтинг, CD34/CD38-подфракция	Диагноз; после терапии; рецидив	Порог, динамика, антигенный дрейф
Лечение	Режим, дозы, курсы, венетоклакс, ТГСК	Каждая линия	Разделение эффекта маркера и терапии
Исход	CR/CRi/CRh, МОБ, первичная резистентность, EFS, OS	ELN-точки и продольно	Прогностическая и предиктивная ценность
Безопасность	Цитопении, инфекции, CRS, органная токсичность	Каждый цикл	Профиль риска конкретной платформы

Первичная исследовательская гипотеза может формулироваться как связь количественной плотности CD123 с частотой ремиссии и МОБ после стандартной первой линии с поправкой на ELN-2022 и терапию. Для выживаемости следует использовать модель Кокса, проверку пропорциональности рисков и заранее ограниченное число ковариат. Предиктивный эффект требует взаимодействия CD123 × вид терапии; без пациентов, получавших разные стратегии, CD123 можно оценить лишь как прогностический, но не как предиктивный маркер.

ОБСУЖДЕНИЕ. Современные данные подтверждают, что CD123 является фармакологически достижимой мишенью, но клиническая эффективность зависит от механизма воздей-

ствия. Отрицательное рандомизированное исследование talacotuzumab показывает ограниченность простой логики «антиген присутствует – антитело будет эффективно». Более высокие ответы наблюдались у конструкций, доставляющих токсин, рекрутирующих Т-клетки или комбинирующихся с активной backbone-терапией, однако почти все оценки получены в небольших, отобранных и неконтролируемых когортах.

Наиболее зрелым принципом является не выбор одного CD123-препарата, а построение биомаркерной стратегии. Она объединяет количественное определение антигена, характеристику иммунного микроокружения, молекулярный риск и динамику МОБ. AUC 0,904 для иммунной сигнатуры в исследовании flotetuzumab по сравнению с 0,672 для ELN иллюстрирует, что чувствительность к иммунному лечению может определяться контекстом опухоль–иммунитет [13]. Этот результат требует независимой валидации и не должен интерпретироваться как готовый клинический тест.

Для Республики Узбекистан первоочередной задачей является воспроизводимая проточная цитометрия. Национальная литература уже рассматривает CD123 среди перспективных молекулярно-иммунофенотипических биомаркеров ОМЛ [19], а локальное исследование острых лейкозов сообщило CD123-позитивность у 79,3% смешанной когорты и у 84,8% пациентов с ОМЛ [20]. Эти данные важны для оценки распространенности мишени, но не являются доказательством эффективности CD123-терапии и не заменяют международные испытания.

Регуляторный пример BPDCN демонстрирует, что успешность мишени в одной нозологии не переносится автоматически на другую. Tagraxofusp был одобрен FDA для BPDCN в 2018 г., а pivekimab – в 2026 г. [9, 12]. Для ОМЛ по состоянию на дату поиска корректная формулировка – исследовательские CD123-направленные подходы. Это различие принципиально для научной добросовестности и формулировки практических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. CD123 часто экспрессируется при ОМЛ, но частота зависит от порога: 77,9% при бинарной оценке в одной крупной серии и около 55% при требовании ≥80% положительных лейкозных клеток в другой.

Ранние клинические сигналы активности варьируют от 9,0% для vibecotamab до 69% для комбинации tagraxofusp + AZA + VEN; прямое ранжирование этих процентов методологически неверно.

Рандомизированное исследование talacotuzumab не показало улучшения CR или OS, подтверждая, что экспрессия мишени сама по себе недостаточна.

Главные механизмы неудачи – низкая/гетерогенная экспрессия, антигенный дрейф, альтернативные пути выживания, истощение Т-клеток и on-target/off-tumor токсичность.

Для ОМЛ CD123-направленные препараты остаются исследовательскими; одобрения tagraxofusp и pivekimab относятся к BPDCN.

Для диссертационной когорты n=105 приоритетны последовательное включение ОМЛ без ОПЛ, количественная оценка CD123, ELN-2022, серийный контроль и заранее зарегистрированный статистический план.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–1377. doi:10.1182/blood.2022016867. https://doi.org/10.1182/blood.2022016867

2. Podolska M.J., Mahajan A., Hahn J. IL-3: key orchestrator of inflammation. Front Immunol. 2024;15:1411047. doi:10.3389/fimmu.2024.1411047. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411047

3. Pelosi E., Castelli G., Testa U. Targeting LSCs through membrane antigens selectively or preferentially expressed on these cells. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2718. doi:10.3390/ijms24032718. https://doi.org/10.3390/ijms24032718

4. Testa U., Riccioni R., Militi S., et al. Elevated expression of IL-3Rα in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis. Blood. 2002;100(8):2980–2988. doi:10.1182/blood-2002-03-0852. https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0852

5. Vergez F., Green A.S., Tamburini J., et al. High levels of CD34+CD38low/–CD123+ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a GOELAMS study. Haematologica. 2011;96(12):1792–1798. doi:10.3324/haematol.2011.047894. https://doi.org/10.3324/haematol.2011.047894

6. Ehninger A., Kramer M., Röllig C., et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2014;4:e218. doi:10.1038/bcj.2014.39. https://doi.org/10.1038/bcj.2014.39

7. Bras A.E., de Haas V., van Stigt A., et al. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. Cytometry B Clin Cytom. 2019;96(2):134–142. doi:10.1002/cyto.b.21745. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21745

8. Montesinos P., Roboz G.J., Bulabois C.E., et al. Safety and efficacy of talacotuzumab plus decitabine or decitabine alone in patients with AML not eligible for chemotherapy: a randomized phase 2/3 study. Leukemia. 2021;35(1):62–74. doi:10.1038/s41375-020-0773-5. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0773-5

9. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves tagraxofusp-erzs for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. 21 Dec 2018. https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-tagraxofusp-erzs-blastic-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm

10. Lane A.A., Sweet K.L., Wang E.S., et al. Phase 1b trial of tagraxofusp in combination with azacitidine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2024;8(3):591–602. doi:10.1182/bloodadvances.2023011721. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011721

11. Daver N.G., Montesinos P., DeAngelo D.J., et al. Pivekimab sunirine (IMGN632), a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate, in relapsed or refractory AML: a phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2024;25(3):388–399. doi:10.1016/S1470-2045(23)00674-5. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00674-5

12. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pivekimab sunirine-pvzy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. 27 May 2026. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-piv-

ekimab-sunirine-pvzy-blastic-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm-ultra-rare

13. Uy G.L., Aldoss I., Foster M.C., et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2021;137(6):751–762. doi:10.1182/blood.2020007732. https://doi.org/10.1182/blood.2020007732

14. Ravandi F., Bashey A., Stock W., et al. Phase 1 study of vibecotamab identifies an optimized dose for treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2023;7(21):6492–6505. doi: 10.1182/bloodadvances. 2023010956. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010956

15. Uckun F.M., Lin T.L., Mims A.S., et al. A clinical phase 1B study of the CD3×CD123 bispecific antibody APVO436 in patients with relapsed/refractory AML or MDS. Cancers (Basel). 2021;13(16):4113. doi:10.3390/cancers13164113. https://doi.org/10.3390/cancers13164113

16. Bhagwat A.S., Dunbar C.E., et al. Cytokine-mediated CAR T therapy resistance in acute myeloid leukemia. Nat Med. 2024;30:3697–3708. doi:10.1038/s41591-024-03271-5. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03271-5

17. El Achi H., Dupont E., Paul S., Khoury J.D. CD123 as a biomarker in hematolymphoid malignancies: principles of detection and targeted therapies. Cancers (Basel). 2020;12(11):3087. doi:10.3390/cancers12113087. https://doi.org/10.3390/cancers12113087

18. Testa U., Pelosi E., Castelli G. CD123 as a therapeutic target in the treatment of hematological malignancies. Cancers (Basel). 2019;11(9):1358. doi:10.3390/cancers11091358. https://doi.org/10.3390/cancers11091358

19. Бобоев К.Т., Эгамова С.К., Латипова Н.Р. Молекулярные биомаркеры при остром миелобластном лейкозе. Вестник врача. 2020; 3.1(96): 123–128. doi:10.71337/inlibrary.uz.doctors_herald.2048. https://doi.org/10.71337/inlibrary.uz.doctors_herald.2048

20. Абдурахманова Н.Р., Холиков Ф.Ж., Каюмов А.А. Прогностическое значение экспрессии CD123 (IL3RA) у пациентов с острыми лейкозами. Журнал теоретической и клинической медицины. 2026;(1):54–59. https://jtcm.uz/source/St-01-2026/25-st..pdf

21. Kayumov A. A, Zokirova M. B. Antioxidant defense gene polymorphisms as molecular genetic predictors of cardiotoxicity in patients with acute leukemia. Genetics and Molecular Research 25 (9s): 2026.

22. A.A., Kayumov, I.V., Berger, G.Z., Mahamadalieva et al. Cellular Therapy and Transplantation, 2024.

REZUME
CD123-GA YO‘NALTIRILGAN TERAPIYA O‘TKIR MIYELOID LEYKEMIYADA: KLINIK NATIJALAR, REZISTENTLIK MEXANIZMLARI VA BEMORLARNI TANLASH ALGORITMI

Kayumov Abdurahman Abdumavlanovich,
Abdurahmonova Nilufar Rustamovna

Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy gematologiya tibbiyot markazi
nilufarabdu3@mail.ru

Kalit so‘zlar: *o‘tkir miyeloid leykemiya; CD123; IL3RA; maqsadli terapiya; antikor-konjugat; bispesifik antikorlar; CAR-T; rezistentlik.*

Maqsad. O‘tkir miyeloid leykemiyada (OML) CD123-ga yo‘naltirilgan antikorlar, toksin saqlovchi konstruksiyalar, konjugatlar, T-hujayra biriktiruvchilari (T-cell engagers) va CAR-T hujayralari bo‘yicha zamonaviy klinik ma’lumotlarni tizimlashtirish; rezistentlik mexanizmlarini aniqlash va bemorlarni tanlashning standartlashtirilgan algoritmini taklif qilish.

Material va usullar. Asosan 2019–2026 yillar oralig‘idagi PubMed/PMC nashrlari, ELN tavsiyalari, FDA materiallari va birlamchi klinik tadqiqotlarning maqsadli narrativ sharhi o‘tkazildi. Qidiruv 2026-yil 13-avgustda yakunlandi. I–III bosqich tadqiqotlariga, ayniqsa son ko‘rsatkichlari bilan ifodalangan javob va xavfsizlikka ega bo‘lgan ishlarga ustunlik berildi; CD123 biologiyasi va standartlashtirilishini tavsiflash uchun oldingi ishlar ham kiritildi. Populyatsiyalar, davolash liniyalari va yakuniy nuqtalardagi farqlar tufayli meta-tahlil o‘tkazilmadi.

Natijalar. Dastlabki bosqich tadqiqotlarida umumiy javob ko‘rsatkichi pivekimab sunirine uchun 21% (6/29), flotetuzumab uchun birlamchi refrakterlik/erta relapsli bemorlarda 30% (9/30), vibecotamab uchun 9,0% va autolog CD123 CAR-T uchun 25% (3/12) ni tashkil etdi. Tagraxofuspning azasitidin va venetoklaks bilan kombinatsiyasida OML bilan kasallangan 26 bemorning 69% (18/26) da javob qayd etildi. Biroq, talakotuzumab + detsitabinning randomizatsiyalangan tadqiqoti to‘liq remissiya chastotasini (15% ga qarshi 11%; p=0,44) yoki umumiy omon qolishni (5,36 ga qarshi 7,26 oy; p=0,78) yaxshilamadi. Asosiy cheklovlar – CD123 ekspressiyasining geterogenligi, antigen dreyfi, T-hujayralarning charchashi, sitokin-vositachiligidagi rezistentlik va on-target/off-tumor miyelotoksiklikdir.

Xulosa. CD123 OMLda istiqbolli, ammo o‘z-o‘zidan yetarli bo‘lmagan nishon bo‘lib qolmoqda. Eng asosli strategiya – ekspressiyani miqdoriy standartlashtirish, CD123ni molekulyar stratifikatsiya bilan birlashtirish va klinik tadqiqotlarda kombinatsiyalangan/ikki nishonli platformalarni o‘rganishdir. Tadqiqotdan tashqarida CD123-pozitivlik OMLda eksperimental terapiya tayinlash uchun asos bo‘la olmaydi.

SUMMARY
CD123-DIRECTED THERAPY IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: CLINICAL OUTCOMES, RESISTANCE MECHANISMS, AND PATIENT SELECTION ALGORITHM

Kayumov Abdurakhman Abdumavlanovich,
Abdurakhmanova Nilufar Rustamovna

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology
nilufarabdu3@mail.ru

Keywords: *acute myeloid leukemia; CD123; IL3RA; targeted therapy; antibody-drug conjugate; bispecific antibodies; CAR T cells; resistance.*

Objective. To systematize contemporary clinical data on CD123-directed antibodies, toxin-containing constructs, antibody-drug conjugates, T-cell engagers, and CAR T cells in acute myeloid leukemia (AML); to identify resistance mechanisms and propose a standardized patient selection algorithm.

Materials and Methods. A targeted narrative review of PubMed/PMC publications, ELN recommendations, FDA materials, and primary clinical trials, predominantly from 2019–2026, was performed. The search was completed on August 13, 2026. Priority was given to phase I–III studies with numerically reported response and safety outcomes; earlier works were included to describe CD123 biology and standardization. A meta-analysis was not conducted due to differences in populations, therapy lines, and endpoints.

Results. In early-phase trials, overall response rates were 21% (6/29) for pivekimab sunirine, 30% (9/30) for flotetuzumab in patients with primary induction failure/early relapse, 9.0% for vibecotamab, and 25% (3/12) for autologous CD123 CAR T cells. In combination, tagraxofusp with azacitidine and venetoclax produced responses in 69% (18/26) of AML patients. However, the randomized trial of talacotuzumab plus decitabine did not improve complete remission rates (15% vs 11%; p=0.44) or overall survival (5.36 vs 7.26 months; p=0.78). Major limitations include CD123 expression heterogeneity, antigenic drift, T-cell exhaustion, cytokine-mediated resistance, and on-target/off-tumor myelotoxicity.

Conclusion. CD123 remains a promising but not self-sufficient target in AML. The most justified strategy is quantitative standardization of expression, integration of CD123 with molecular stratification, and investigation of combination/dual-target platforms in clinical trials. Outside of a trial, CD123 positivity is not a basis for prescribing experimental therapy in AML.