

УДК 616-006.4

Множественная миелома: патогенез и новые подходы к терапии

Пазина Т.Ю.¹, Корнева Е.А.^{1,2}, Орлов Д.С.^{1,2}, Шамова О.В.^{1,2}¹ — ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12² — Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9

В обзоре приводятся современные представления о патогенезе и подходах к терапии множественной миеломы — злокачественного лимфопролиферативного заболевания, которое до настоящего времени остается неизлечимым. Рассмотрены молекулярно-клеточные основы патогенеза этого заболевания. Приводятся сведения о подходах к терапии множественной миеломы, позволяющих улучшить качество и продолжительность жизни больных с этой формой патологии. Проанализированы недостатки и преимущества лекарственных препаратов, применяемых для коррекции данного патологического процесса. Основное внимание в обзоре уделяется рассмотрению новых направлений, связанных с использованием моноклональных антител. Приведены примеры применяемых в терапии множественной миеломы моноклональных антител к определенным молекулам на мембранах миеломных клеток, обсуждаются механизмы их противоопухолевого действия. Подчеркивается важность эффектов моноклональных антител, реализуемых путем повышения противоопухолевого потенциала эндогенных защитных систем организма, а именно за счет модуляции анти-телозависимой клеточной цитотоксичности и комплементзависимой цитотоксичности. Обосновывается перспективность использования моноклональных антител в моно- или комбинированной терапии множественной миеломы и необходимость проведения дальнейших исследований в направлении разработки новых препаратов на основе антител, а также детального анализа механизмов их противоопухолевого действия.

Ключевые слова: множественная миелома, иммунотерапия, моноклональные антитела.

Для цитирования: Пазина Т.Ю., Корнева Е.А., Орлов Д.С., Шамова О.В. Множественная миелома: патогенез и новые подходы к терапии. Патогенез. 2017; Т. 15(1): 4–10.

Для корреспонденции: Шамова Ольга Валерьевна, докт. биол. наук, доцент, зав. отделом общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: oshamova@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.11.2016

Multiple myeloma: pathogenesis and new approaches to therapy

Pazina T.Yu.¹, Korneva E.A.^{1,2}, Orlov D.S.^{1,2}, Shamova O.V.^{1,2}¹ — FSBSI «Institute of Experimental medicine», 197376, St-Petersburg, Academic Pavlov Str., 12² — Saint Petersburg State university, 199034, St-Petersburg, Universitetskaya Emb, 7-9

The review represents the current conceptions on the pathogenesis and approaches to therapy of multiple myeloma — a cancer lymphoproliferative disease, which remains incurable up to date. The molecular and cellular basis of pathogenesis of this disease is considered in this review. Information about approaches to therapy of multiple myeloma, allowing to improve life quality and expectancy of patients with this form of pathology is provided. The advantages and failures of pharmaceuticals applied for correction of this pathological process are analyzed. The main attention is paid to the consideration of new directions related to the use of monoclonal antibodies. The examples of applied in the therapy of multiple myeloma monoclonal antibodies to specific molecules on the membranes of myeloma cells are given, the mechanisms of their antitumor action are discussed. The importance of the effects of monoclonal antibodies, implemented by enhancing the antitumor potential of endogenous protective host systems, namely through modulation of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity is underlined. The prospects of application of monoclonal antibodies in mono- or combined therapy of multiple myeloma and the need for further research towards development of new drugs based on antibodies and towards the detailed analysis of mechanisms of their antitumor action are substantiated.

Key words: multiple myeloma, immunotherapy, monoclonal antibodies.

For citation: Pazina T.Yu., Korneva E.A., Orlov D.S., Shamova O.V. Multiple myeloma: pathogenesis and new approaches to therapy. Patogenez. 2017; 15(1): 4–10 (In Russian).

For correspondence: Shamova Olga Valeryevna, Dr. biol. Sciences, Associate Professor, Head. Department of General Pathology and Pathophysiology «Institute of Experimental Medicine», St-Petersburg, Russia, e-mail: oshamova@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 16.11.2016

Введение

Множественная миелома (ММ) — лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся экспансией клона трансформированных плазматических клеток в костный мозг, сопровождающееся появлением моноклонального сывороточного белка (моноклональный иммуноглобулин, парапротеин, М-протеин) в крови и/или моче и приводящее к различным органным нарушениям: поражению костей скелета, анемии, гиперкальцемии и почечной недостаточности [1]. К основным клиническим проявлениям относятся костные боли, усталость, обусловленную анемией, нарушение функций почек и рецидивирующие инфекции. ММ составляет 1% от числа всех онкологических заболеваний и 10—13% от гематологических. Заболеваемость ММ по всему миру составляет около 100 000 случаев в год, в России — 1,7 случая на 100 000 населения, в США — 5—10 на 100 000 населения. В России ежегодно заболевает около 2000 человек и примерно столько же умирает [2].

Несмотря на существенный прогресс в терапии ММ в последние годы, данное заболевание является неизлечимым. Поэтому актуальность поиска новых препаратов для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных ММ не вызывает сомнений, как и детальное изучение факторов, лежащих в основе патогенеза ММ, которое необходимо для выявления новых средств коррекции этого патологического процесса. В данном обзоре приводятся современные представления о патогенезе множественной миеломы и суммируется информация о подходах к терапии этого заболевания, причем основное внимание уделяется рассмотрению новых направлений, связанных с применением моноклональных антител.

Патогенез множественной миеломы

Ключевым звеном в реализации реакций гуморального иммунитета является дифференцировка В-клеток с формированием клонов плазматических клеток (плазмоцитов), продуцирующих антитела. В норме созревание плазмоцитов проходит при координации процессов клеточной дифференцировки, клеточного цикла и апоптоза [3]. Активация В-клеток в ответ на определенный антиген (пептидной природы в случае Т-зависимой или углеводной природы в случае Т-независимой) приводит к запуску процессов клеточного деления и является начальным этапом дифференцировки. В ходе Т-независимого ответа формируются IgM-продуцирующие плазматические клетки. В случае Т-зависимого ответа активированные лимфоциты (Т, В и дендритные клетки) образуют зародышевые центры во вторичных лимфоидных органах, в которых происходит антиген-зависимая дифференцировка, переключение изотипов тяжелых цепей иммуноглобулина и соматическая гипермутация V-региона [4, 5]. В процессе антигенной стимуляции В-лимфоциты могут элиминироваться путем апоптоза, дифференцироваться в долгоживущие В-клетки памяти, обеспечивающие быстрый иммунный ответ при повторном введении антигена, или становиться терминально дифференцированными плазматическими клетками с утраченной способностью к делению и реактивации [6]. Такие плазматические клетки мигрируют в костный мозг, где могут находиться от нескольких месяцев до нескольких лет, в зависимости от наличия цитокинов, секретируемых клетками стромы (например, ИЛ-6) [7].

Нарушения в процессе созревания и дифференцировки В-лимфоцитов в зародышевом центре приводят к образованию и накоплению клональных трансформированных клеток, что ведет к развитию основных лимфопролиферативных заболеваний, таких, как моноклональная гаммапатия неясного генеза, макроглобулинемия Вальденстрема и множественная миелома. Клетки ММ образуются в результате трансформации плазматических клеток, прошедших дифференцировку в зародышевом центре. Они находятся в различных участках костного мозга и способны к секреции только одного моноклонального белка, который обнаруживается в крови и/или моче больных ММ [6].

Для каждой стадии дифференцировки В-клеток установлен определенный фенотипический профиль, характеризующийся наличием следующих поверхностных молекул: для В-клеток памяти — CD19+CD20+CD45+CD38-/CD138+, для плазматических клеток — CD19-CD20-CD45-CD38+CD138+. Утрата свойства реагировать на антигенную стимуляцию связана с потерей или снижением способности экспрессировать В-ассоциированные маркеры CD19 и CD20 на мембранах этих клеток. Созревание плазматических клеток сопровождается понижением уровня экспрессии маркера CD45 и повышением экспрессии CD38 и CD138 [8]. CD138 (синдекан-1) участвует в обеспечении адгезии плазматических клеток к компонентам стромального микроокружения в костном мозге (КМ) [9].

Ключевым фактором развития ММ является взаимодействие малигнизированных клеток с компонентами костномозгового гемопоэтического микроокружения, служащего источником цитокинов и факторов роста. Данное взаимодействие осуществляется с участием поверхностных рецепторов (интегринов, селектинов и других молекул межклеточной адгезии) и приводит к повышению пролиферации опухолевых клеток, их выживаемости, миграции и устойчивости к химиотерапии. Так, например, в результате контакта клеток ММ с клетками стромы, опосредованного молекулами адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM1) и интегрином альфа 4 (VLA-4), возрастает продукция факторов роста ИЛ-6 и эндотелиального фактора роста сосудов, которые стимулируют ангиогенез.

Клетки стромы секретируют цитокины и факторы роста, такие, как ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-12, ИЛ-17, эндотелиальный фактор роста сосудов, инсулиноподобный фактор роста 1, белки семейства фактора некроза опухоли и трансформирующий фактор роста β -1 [10]. Сигнальные системы миеломных клеток и клеток стромы инициируют запуск антиапоптотических программ и активируют транскрипционные факторы NF- κ B и STAT-3, которые регулируют транскрипцию различных генов, в том числе ответственных за регуляцию клеточного цикла, адгезию и лекарственную резистентность. В присутствии ИЛ-6 активируется JAK-2/STAT-3 каскад в миеломных клетках, что ведет к их адгезии к другим клеткам КМ или внеклеточному матриксу и регулирует их выживаемость. Миеломные клетки также характеризуются повышенным содержанием антиапоптотического митохондриального белка Bcl-2, который является ключевым белком в регуляции апоптоза. Показано, что белок Bcl-2 играет важную роль в развитии лекарственной резистентности к дексаметазону и другим препаратам миеломными клетками [11].

Клетки множественной миеломы экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии: CD56, CD58, CD54 и другие [12]. Повышенная экспрессия CD138 на плазматической мембране миеломных клеток также является их характерной особенностью. Увеличение экспрессии CD138 способствует росту и выживаемости плазматических клеток благодаря его свойству связывать и модулировать активность белков внеклеточного матрикса, факторов роста и цитокинов. Основной вклад CD138 в патогенез ММ заключается в стимуляции ангиогенеза, что ведет к метастазированию и росту опухоли. Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), продуцируемый стромальными и миеломными клетками, также является активатором ангиогенеза, способствующим развитию опухолевого процесса. Свободный CD138 образует комплекс с VEGF, и данный комплекс, укрепившись в строме, воздействует на рецепторы эндотелиальных клеток, что усиливает их рост и обуславливает вовлечение в неоангиогенез [13].

Резорбция костной ткани происходит в результате дисбаланса между процессами резорбции и формирования кости за счет снижения функций и количества остеобластов и активации остеокластов. Определяющая роль в супрессии активности остеобластов принадлежит белку DKK-1 (англ. Dickkopf homolog 1), который экспрессируется клетками ММ и ингибирует сигнальный путь Wnt (англ. Wingless-type MMTV integration site family) [14]. Активация сигнального пути RANKL (англ. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) и действие макрофагального белка воспаления MIP-1 α (англ. macrophage inflammatory protein-1 alpha) активирует остеокласты. Хемокин MIP-1 α , который регулирует поздние стадии дифференцировки остеокластов, выявлен в большом количестве в костномозговом супернатанте у больных ММ. Усиление продукции RANKL клетками стромы и остеобластами, а также нарушение равновесия между RANKL и остеопротегерином (белок, подавляющий активность остеокластов и действующий как нейтрализующий рецептор для RANKL) в сторону RANKL, вызывает активацию остеобластов и их дифференцировку, что ведет к резорбции костной ткани [15]. В результате разрушения костной ткани происходит массовое высвобождение цитокинов, которые повышают пролиферацию и выживаемость миеломных клеток, и индуцируют секрецию про-ангиогенных молекул (например, VEGF) клетками стромы, которые влияют на структуру и плотность сосудов в костном мозге и также вовлечены в модуляцию опухолевого процесса [16]. Таким образом, взаимодействие клеток ММ с костномозговым микроокружением поддерживает их рост и жизнеспособность, а также регулирует функции остеобластов и остеокластов, что приводит к формированию очагов деструкции костной ткани.

Кроме того, важную роль в формировании ММ играют протеасомы. Протеасома расщепляет различные белки, в том числе регуляторные и контролирующие клеточный цикл молекулы. При ММ активизируется процесс протеолиза ингибитора NF- κ B — I κ B протеасомой, что приводит к активации NF- κ B и усилению экспрессии молекул клеточной адгезии (молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа — VCAM-1, интегрина альфа 4 — VLA-4), что, в свою очередь, ведет к изменению межклеточных взаимодействий и секреции факторов ангиогене-

за. Антиапоптотическое действие NF- κ B осуществляется за счет повышения экспрессии гена Bcl-2, сопровождающегося подавлением экспрессии генов проапоптотических молекул, что также вносит вклад в развитие лекарственной резистентности и сохранение жизнеспособности клеток ММ [17].

Терапия множественной миеломы

В терапии ММ используются лекарственные средства, обладающие проапоптотическим действием, снижающие пролиферацию миеломных клеток и блокирующие ангиогенез. Долгое время для лечения ММ применялись цитостатики в виде моно- и комбинированной химиотерапии, однако лечение было не эффективным в связи с развитием лекарственной устойчивости миеломных клеток. Появление новых иммуномодулирующих препаратов, таких, как талидомид, леналидомид и ингибиторов протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб) позволило повысить продолжительность жизни больных ММ. Еще одним направлением в лечении ММ является применение высокодозной химиотерапии с последующим назначением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [18].

Тактику лечения ММ для каждого больного подбирают индивидуально. Как правило, назначается высокодозная химиотерапия, а для больных моложе 65 лет показано применение высокодозной химиотерапии с последующим назначением аутоТГСК [19]. В качестве терапии первой линии ранее применяли различные программы, включающие такие противовоспалительные и цитостатические препараты, как мелфалан, преднизолон, дексаметазон, циклофосфамид, винкристин, доксорубин. Однако высокая токсичность и быстрота развития химиорезистентности миеломных клеток к этим препаратам послужили препятствием для их успешного применения. Поэтому лекарственные средства, обладающие более избирательным действием на миеломные клетки (талидомид, леналидомид и бортезомиб) и применяемые для лечения больных с рецидивирующей/рефрактерной миеломой, стали использоваться в качестве терапии первой линии [10]. Разрабатываются и модифицированные формы ранее используемых лекарственных средств (например, пегилированный липосомальный доксорубин) со сниженной токсичностью для нормальных клеток организма. В настоящее время для лечения ММ в клинике применяют пять различных классов препаратов: кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон), алкилирующие агенты (мелфалан, циклофосфамид), иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид, помалидомид), ингибиторы протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб), антрациклиновые антибиотики (доксорубин) [21].

Новые направления в лечении множественной миеломы

Согласно статистике ММ является вторым по смертности гематологическим злокачественным заболеванием после неходжкинской лимфомы. За последние 25 лет заболеваемость ММ увеличилась более чем в 2 раза [22] и, несмотря на прогресс в изучении патогенеза этого заболевания и появление новых препаратов, ММ остается неизлечимым заболеванием, болезнь рецидивирует и развивается лекарственная устойчивость, что говорит о необхо-

димости разработки новых терапевтических средств для лечения ММ. Одним из таких направлений является иммунотерапия [23].

Моноклональные антитела. Моноклональные антитела (МоАТ) являются эффективными лекарственными препаратами для иммунотерапии раковых заболеваний. В последнее десятилетие МоАТ были разрешены для применения в клинике, и показан ряд их преимуществ по сравнению с низкомолекулярными ингибиторами. МоАТ, созданные против определенных лигандов, присутствующих на опухолевых клетках, способны индуцировать иммунный ответ, запускать иммунно-эффекторные механизмы и вызывать лизис опухолевых клеток. Иммуноглобулины, составляющие основу МоАТ, — это высокоспецифичные молекулы, которые распознают и удаляют чужеродные антигены из организма [24]. Молекула иммуноглобулина G состоит из четырех полипептидных цепей: двух одинаковых тяжелых цепей с молекулярной массой 50–77 кДа и двух идентичных легких с молекулярной массой 25 кДа. В состав легкой цепи входит два домена — один переменный (англ. V_L , variable domain of the light chain) и один константный (англ. C_L , constant domain of the light chain), а в состав каждой тяжелой цепи — один переменный (англ. V_H , variable domain of the heavy chain) и три константных (англ. C_{H1-3} , constant domains of the heavy chain) домена. Каждый из доменов, в основном, представляет собой β -складчатую структуру, сформированную из 7 антипараллельных β -тяжей, образующих два β -слоя. Структура каждого иммуноглобулинового домена стабилизирована за счет дисульфидной связи. Кроме того, дисульфидные связи соединяют легкие цепи с тяжелыми, а также тяжелые цепи между собой.

На первых этапах исследования МоАТ как средств иммунотерапии онкологических заболеваний использовались иммуноглобулины мыши, затем были созданы рекомбинантные препараты химерных антител, включающих переменную часть легкой и тяжелой цепи (V_L и V_H) IgG мыши и Fc часть иммуноглобулина человека. Так как мышиные и химерные антитела являются иммуногенами для человека, разработки в области генной инженерии позволили получить гуманизированные антитела с повышенной аффинностью к антигенам [25]. Гуманизированное антитело содержит только гиперпеременная участки иммуноглобулина мыши (CDR), отвечающий за комплементарное взаимодействие с антигеном. Антитела, полностью соответствующие иммуноглобулину человека, могут быть получены при помощи дисплея (фагового, рибосомного, дрожжевого) или линии трансгенных мышей (HuMAb-Mouse). У линии мышей HuMAb-Mouse инактивированы мышиные гены, кодирующие иммуноглобулины, и заменены на гены человека, что позволяет получать тяжелые и легкие цепи иммуноглобулинов человека [26].

Одним из примеров МоАТ является препарат антител к В-клеточному антигену CD20 — Ритуксимаб (Rituximab), который успешно применяется в клинике для лечения злокачественных заболеваний, связанных с малигнизацией В-клеток. Однако до недавнего времени МоАТ практически не применялись для проведения иммунотерапии ММ, так как их разработка была затруднена ввиду отсутствия уникального и конститутивно экспрессируемого на поверхности клеток ММ антигена [27]. В послед-

ние годы проведены многочисленные исследования и созданы МоАТ к белкам, уровень экспрессии которых на поверхности ММ клеток повышен, — CD38 [28], CD138 [29], CD56 [30], CD200 [31], CD40 [32], SLAMF7 [33], BCMA [34] и CD74 [35]. Исходя из того, что костномозговое микроокружение вносит вклад в рост, выживаемость и развитие резистентности к терапии при ММ, были получены МоАТ, которые блокируют различные цитокины и факторы роста, а также молекулы, участвующие во взаимодействии ММ клеток с клетками стромы (ИЛ-6, VEGF, RANKL, DKK1).

Разработка новых МоАТ и их применение в комбинации с другими препаратами для лечения ММ является перспективным направлением для повышения продолжительности и качества жизни больных ММ [36].

Терапевтические моноклональные антитела для лечения опухолевых заболеваний

Появление новых методов генной инженерии для разработки МоАТ позволило получать антитела различного размера, специфичности, аффинности, с пониженной собственной иммуногенностью. Клинические испытания мышиных МоАТ показали их недостатки — короткий период полувыведения, ксеногенность и ограниченную активность. Ксеногенная природа антител не позволяет задействовать систему комплемента и клеточные механизмы элиминации чужеродного антигена. Применение генно-инженерных методов позволило производить антитела с улучшенной аффинностью к целевым антигенам в большом количестве [11].

Производство первого химерного МоАТ к белку CD20 — упомянутого выше Ритуксимаба — и применение его в клинике повысило выживаемость больных лимфомой, а также заложило основы для разработки других МоАТ к определенным антигенам на поверхности опухолевых клеток [37]. Более того, Трастузумаб (Trastuzumab, Herceptin) — первое гуманизированное антитело к рецептору егВ-2, созданное для лечения рака молочной железы, показало не только блокирование роста опухолевых клеток, но и хорошую противоопухолевую активность в комбинации с другими препаратами [38].

Механизм действия моноклональных антител. Иммуноглобулины IgG используются для терапии опухолевых заболеваний и являются уникальными белками, обладающими различными функциями. Механизм противоопухолевых эффектов МоАТ может осуществляться двумя путями — как прямое или опосредованное действие. Для прямого действия МоАТ характерно блокирование функций сигнальных молекул или рецепторов (ингибирование процессов клеточного деления, репарации ДНК и ангиогенеза), активация апоптотических сигнальных путей, таргетная доставка токсинов в опухолевые клетки (МоАТ, конъюгированные с иммунотоксинами, доксорубицином, радиоизотопами). Непрямое действие МоАТ связано с активацией иммунного ответа и лизиса опухолевых клеток клетками иммунной системы за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) и комплементзависимой клеточной цитотоксичности (КЗЦ, CDCC — complement-dependent cellular cytotoxicity). Два последних механизма считаются основными в противоопухолевом действии МоАТ. АЗКЦ определяется распознаванием антител на поверхности опухолевых клеток, клетками иммунной

системы (ЕК клетками, макрофагами, нейтрофилами). КЗЦ — процесс, при котором активируется каскад белков комплемента и происходит лизис клеток-мишеней [25].

Эффективность терапевтических антител зависит от их аффинности к Fc рецепторам — CD16 и CD32, являющиеся активирующими рецепторами на поверхности иммунных клеток. Процесс биотехнологического производства рекомбинантных препаратов терапевтических антител обычно связан с использованием клеточных линий CHO (Chinese hamster ovary cells), миеломных клеток мыши (nS0, SP2/0) и мышинных гибридом. Почти все производимые антитела имеют фукозилированный углеводный компонент и, как следствие, сниженную аффинность Fc фрагмента к Fc рецепторам. Фукозилирование углеводного компонента IgG катализируется ферментом α -1,6-фукозилтрансферазой (FUT-8). Необратимая инактивация гена Fut-8 позволяет получать нефукозилированные антитела, обладающие повышенной аффинностью к Fc рецепторам и, как следствие, увеличенной в 50—100 раз АЗКЦ. Данное направление в генной инженерии представляется одним из перспективных путей конструирования нового поколения более эффективных МоАТ [24, 39].

Антитела к антигенам на мембранах клеток множественной миеломы. Ввиду низкой экспрессии белка CD20 на поверхности миеломных клеток в терапии ММ не применяются антитела против CD20. В клинических испытаниях Ритуксимаба для лечения рецидивирующей ММ показано значительное уменьшение циркулирующих В-клеток и IgM в периферической крови больных, однако улучшения установлено не было [40]. Существуют исследования, показывающие, что наличие CD20+ фенотипа ММ клеток связано с цитогенетическими изменениями t(11,14)(q13, q32) и плохим прогнозом. Применение ритуксимаба для таких больных ММ показало улучшение клинической картины [41].

CD40 участвует в активации и миграции ММ клеток. МоАТ к CD40 — SGN-40 и HCD122/lucatumumab продемонстрировали цитотоксическое действие *in vitro* за счет супрессии пролиферации, проапоптотического действия и АЗКЦ. В результате проведения первой фазы клинических испытаний данных МоАТ показано, что они эффективны в качестве монотерапии и не обладают иммуногенностью [42, 43].

CD38 — молекула, которая экспрессируется на поверхности многих лимфоидных опухолевых клеток, в том числе и ММ. Долгое время исследования МоАТ к CD38 как противоопухолевых препаратов не имели успеха. Разработка человеческого IgG₁ против CD38 с использованием линии трансгенных мышей NuMax-Mouse позволила получить препарат Daratumumab. Данное МоАТ против CD38 при взаимодействии с клетками ММ индуцирует в них процесс апоптоза, а также повышает АЗКЦ и КЗЦ. Daratumumab был разрешен для лечения ММ у пациентов с рефрактерной ММ после получения трех и более линий терапии иммуномодулирующими препаратами и ингибиторами протеасомы [28, 44].

VT062 — химерное МоАТ к CD138, конъюгированное с цитотоксическим производным майтанзиноида. Результаты первой фазы клинических испытаний подтвердили наличие противомиеломной активности. Аналогичным действием обладает Lorvotuzumab, МоАТ против CD56, также конъюгированное с цитотоксическим агентом [45, 46].

Около 70% опухолей ММ экспрессируют мембранный белок CD74, который является шапероном белков главного комплекса гистосовместимости класса II. Milatuzumab — гуманизированное МоАТ к CD74, в присутствии которого наблюдается ингибирование роста и индукция апоптоза ММ клеток *in vitro*. Результаты первой фазы клинических испытаний показали стабилизацию заболевания до 12 недель для некоторых пациентов [47].

Рецептор SLAMF7 (CD2 subset-1, CRACC, CS1) — мембранный гликопротеин типа I, принадлежащий к семейству лимфоцитактивирующих молекул SLAM (англ. signaling lymphocyte activating-molecule receptor family) и экспрессирующийся на поверхности клеток ММ и плазматических клеток. Этот рецептор был также обнаружен на мембранах ЕК и Т-клеток, активированных моноцитов, дендритных клеток и В клеток [48]. SLAMF-7 является как рецептором, так и лигандом, то есть взаимодействует с SLAMF-7 на поверхности других клеток. К семейству SLAM относится шесть гликопротеинов, которые обладают сходной структурой — содержат внеклеточный домен, состоящий из двух или четырех Ig-подобных доменов, и внутриклеточный домен, состоящий из одного или нескольких иммунорецепторных тирозиновых активирующих мотивов (ITSM). В ЕК клетках SLAMF-7 является активирующим рецептором [49]. Функция SLAMF-7 в клетках ММ еще не до конца изучена, предполагается, что SLAMF-7 участвует в патогенезе ММ, увеличивая клеточную адгезию, стимулируя рост клеток ММ и их взаимодействие с клетками стромы [50].

Наличие высокого уровня экспрессии SLAMF-7 на поверхности ММ послужило основанием разработки гуманизированного МоАТ против SLAMF-7 — HuLuc63 (Elotuzumab). HuLuc63 обладает противоопухолевым действием *in vivo* и *in vitro*, а именно повышая АЗКЦ в отношении клеточных линий ММ, клеток, полученных от больных ММ, а также клеток ММ, резистентных к химиотерапии [51]. По результатам первой и второй фазы клинических испытаний Elotuzumab в качестве монотерапии не имел успеха, однако, в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном или леналидомидом и дексаметазоном значительно увеличил выживаемость больных ММ [52]. По результатам третьей стадии клинических испытаний, при применении Elotuzumab в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном наблюдалось улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания. По результатам клинических испытаний Elotuzumab был разрешен в США Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) для лечения ММ у рецидивирующих больных, получивших от одной до трех линий терапии [53].

Заключение

Одним из тяжелых и до настоящего времени практически не поддающихся лечению опухолевых заболеваний является множественная миелома. Детальное изучение патогенеза ММ составляет актуальную задачу медицинских исследований, так как предоставляет информацию для определения оптимальных путей коррекции этой патологии, позволяющих улучшить качество жизни пациентов с ММ. Одними из перспективных препаратов для лечения онкологических заболеваний являются моноклональные антитела, специфичные к определенным поверхно-

стным молекулам клеток ММ или к различным цитокинам и факторам роста, а также молекулы, участвующие во взаимодействии ММ клеток с клетками стромы. Важным свойством ряда МоАТ является их способность взаимодействовать с эндогенными защитными системами организма, участвующими в контроле опухолеобразования — естественными киллерными клетками, системой комплемента. В результате этого взаимодействия повышается антителозависимая клеточная цитотоксичность и комплементзависимая цитотоксичность. Многообразие эффектов МоАТ дает основание рассматривать подобные препараты как перспективные лекарственные средства, применение которых, в том числе и в комбинации с другими противоопухолевыми соединениями, позволяет повысить качество и продолжительность жизни больных ММ. Дальнейшее детальное изучение патогенеза ММ поможет разработать более эффективные МоАТ для лечения ММ.

Список литературы

- Mahindra A, Laubach J, Raje N, Munshi N, Richardson PG, Anderson K. Latest advances and current challenges in the treatment of multiple myeloma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012; 9(3): 135-43.
- Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinical features, diagnosis, differential diagnosis). Part I. *Klinicheskaya onkologiya*. 2013; 6(3): 237-57 (in Russian).
- Zueva E.E., Rusanova E.B., Slobodnyuk K.Yu., Salogub G.N. Multiple myeloma: current directions of immunological monitoring. *EF. Onkologiya, gematologia i radiologiya*. 2011; (4): 31-37. (in Russian)
- Martins G., Calame K. Regulation and functions of Blimp-1 in T and B lymphocytes. *Annual review of immunology*. 2008; 26: 133-69.
- Shapiro-Shelef M., Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nature reviews Immunology*. 2005; 5(3): 230-42.
- Anderson K.C., Carrasco R.D. Pathogenesis of myeloma. *Annual review of pathology*. 2011; 6: 249-74.
- Fairfax K.A., Kallies A., Nutt S.L., Tarlinton D.M. Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches. *Seminars in immunology*. 2008; 20(1): 49-58.
- Tembhare P.R., Yuan C.M., Venzon D., Braylan R., Korde N., Manasanch E., et al. Flow cytometric differentiation of abnormal and normal plasma cells in the bone marrow in patients with multiple myeloma and its precursor diseases. *Leukemia research*. 2014; 38(3): 371-6.
- Kharchenko M.F., Bessmeltsev S.S. Meaning of proteoglycans in the pathogenesis of multiple myeloma. *Gematologiya*. 2010; 11(33): 404-23.
- Podar K., Tai Y.T., Lin B.K., Narsimhan R.P., Sattler M., Kijima T. et al. Vascular endothelial growth factor-induced migration of multiple myeloma cells is associated with beta 1 integrin- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent PKC alpha activation. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277(10): 7875-81.
- Anderson K.C. Targeted therapy for multiple myeloma. *Seminars in hematology*. 2001; 38(3): 286-94.
- Cook G., Dumber M., Franklin I.M. The role of adhesion molecules in multiple myeloma. *Acta haematologica*. 1997; 97(1-2): 81-9.
- Purushothaman A., Uyama T., Kobayashi F., Yamada S., Sugahara K., Rapraeger A.C. et al. Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 by myeloma cells promotes endothelial invasion and angiogenesis. *Blood*. 2010; 115(12): 2449-57.
- Tian E., Zhan F., Walker R., Rasmussen E., Ma Y., Barlogie B. et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003; 349(26): 2483-94.
- Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423(6937): 337-42.
- Roodman G.D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Journal of cellular biochemistry*. 2010; 109(2): 283-91.
- Matthews G.M., de Matos Simoes R., Dhimolea E., Sheffer M., Gandolfi S., Dashevsky O. et al. NF-kappaB dysregulation in multiple myeloma. *Seminars in cancer biology*. 2016; 39: 68-76.
- Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 111(5): 2516-20.
- Kumar L., Iqbal N., Mookerjee A., Verma R.K., Sharma O.D., Batra A. et al. Complete response after autologous stem cell transplant in multiple myeloma. *Cancer medicine*. 2014; 3(4): 939-46.
- Anderson K.C. Targeted therapy of multiple myeloma based upon tumor-microenvironmental interactions. *Experimental hematology*. 2007; 35(4 Suppl 1): 155-62.
- Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinical features, diagnosis, differential diagnosis). Part II. *Klinicheskaya onkologiya*. 2013; 6(4): 35. (in Russian).
- Kyle R.A., Vincent Rajkumar S. Treatment of multiple myeloma: an emphasis on new developments. *Annals of medicine*. 2006; 38(2): 111-5.
- Yi Q. Novel immunotherapies. *Cancer journal*. 2009; 15(6): 502-10.
- Deev S.M., Lebedenko E.N. Modern technology of non-naturally occurring antibodies for clinical use. *Acta Naturae*. 2009; (1): 32-50. (in Russian).
- Weiner L.M., Surana R., Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature reviews Immunology*. 2010; 10(5): 317-27.
- Munshi N.C. AKC. Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma: Springer. 2013; Available at: <http://www.springer.com/gp/book/9781461446651>
- Treon S.P., Shima Y., Grossbard M.L., Preffer F.I., Belch A.R., Pilarski L.M. et al. Treatment of multiple myeloma by antibody mediated immunotherapy and induction of myeloma selective antigens. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000; 11 Suppl 1: 107-11.
- Laubach J.P., Richardson P.G. CD38-Targeted Immunotherapy in Refractory Multiple Myeloma: A New Horizon. *Clinical cancer research*. 2015; 21(12): 2660-2.
- Tassone P., Goldmacher V.S., Neri P., Gozzini A., Shammam M.A., Whiteman K.R. et al. Cytotoxic activity of the maytansinoid immunocytotoxic B-B4-DM1 against CD138+ multiple myeloma cells. *Blood*. 2004; 104(12): 3688-96.
- Ocio E.M., Richardson P.G., Rajkumar S.V., Palumbo A., Mateos M.V., Orlowski R. et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014; 28(3): 525-42.
- Kretz-Rommel A., Qin F., Dakappagari N., Cofield R., Faas S.J., Bowdish K.S. Blockade of CD200 in the presence or absence of antibody effector function: implications for anti-CD200 therapy. *Journal of immunology*. 2008; 180(2): 699-705.
- Bensing W., Maziarz R.T., Jagannath S., Spencer A., Durran S., Becker P.S. et al. A phase 1 study of lucatumumab, a fully human anti-CD40 antagonist monoclonal antibody administered intravenously to patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2012; 159(1): 58-66.
- Palumbo A., Sonneveld P. Preclinical and clinical evaluation of elotuzumab, a SLAMF7-targeted humanized monoclonal antibody in development for multiple myeloma. *Expert review of hematology*. 2015; 1-11.
- Tai Y.T., Mayes P.A., Acharya C., Zhong M.Y., Cea M., Cagnetta A. et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood*. 2014; 123(20): 3128-38.
- Stein R., Gupta P., Chen X., Cardillo T.M., Furman R.R., Chen S. et al. Therapy of B-cell malignancies by anti-HLA-DR humanized monoclonal antibody, IMMU-114, is mediated through hyperactivation of ERK and JNK MAP kinase signaling pathways. *Blood*. 2010; 115(25): 5180-90.
- Tai Y.T., Anderson K.C. Antibody-based therapies in multiple myeloma. *Bone marrow research*. 2011; 2011: 924058.
- Gemmel C., Cremer F.W., Weis M., Witzens M., Moldenhauer G., Konieczek K.H. et al. Anti-CD20 antibody as consolidation therapy in a patient with primary plasma cell leukemia after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Annals of hematology*. 2002; 81(2): 119-23.
- Spector N.L., Blackwell K.L. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(34): 5838-47.
- Mori K., Iida S., Yamane-Ohnuki N., Kanda Y., Kuni-Kamochi R., Nakano R. et al. Non-fucosylated therapeutic antibodies: the next generation of therapeutic antibodies. *Cytotechnology*. 2007; 55(2-3): 109-14.

40. Zojer N., Kirchbacher K., Vesely M., Hubl W., Ludwig H. Rituximab treatment provides no clinical benefit in patients with pretreated advanced multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2006; 47(6): 1103-9.
41. Robillard N., Avet-Loiseau H., Garand R., Moreau P., Pigneau D., Rapp M.J. et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(3): 1070-1.
42. Tai Y.T., Catley L.P., Mitsiades C.S., Burger R., Podar K., Shringpaure R. et al. Mechanisms by which SGN-40, a humanized anti-CD40 antibody, induces cytotoxicity in human multiple myeloma cells: clinical implications. *Cancer research*. 2004; 64(8): 2846-52.
43. Tai Y.T., Li X., Tong X., Santos D., Otsuki T., Catley L. et al. Human anti-CD40 antagonist antibody triggers significant antitumor activity against human multiple myeloma. *Cancer research*. 2005; 65(13): 5898-906.
44. Nijhof I.S., Groen R.W., Noort W.A., van Kessel B., de Jong-Korlaar R., Bakker J. et al. Preclinical Evidence for the Therapeutic Potential of CD38-Targeted Immuno-Chemotherapy in Multiple Myeloma Patients Refractory to Lenalidomide and Bortezomib. *Clinical cancer research*. 2015; 21(12): 2802-10.
45. Ikeda H., Hideshima T., Fulciniti M., Lutz R.J., Yasui H., Okawa Y. et al. The monoclonal antibody nBT062 conjugated to cytotoxic Maytansinoids has selective cytotoxicity against CD138-positive multiple myeloma cells in vitro and in vivo. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(12): 4028-37.
46. Tassone P., Gozzini A., Goldmacher V., Shammas M.A., Whiteman K.R., Carrasco D.R. et al. In vitro and in vivo activity of the maytansinoid immunoconjugate huN901-N2'-deacetyl-N2'-(3-mercaptopropyl)-maytansine against CD56+ multiple myeloma cells. *Cancer research*. 2004; 64(13): 4629-36.
47. Berkova Z., Tao R.H., Samaniego F. Milatuzumab — a promising new immunotherapeutic agent. *Expert opinion on investigational drugs*. 2010; 19(1): 141-9.
48. Hsi E.D., Steinle R., Balasa B., Szmania S., Draksharapu A., Shum B.P. et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008; 14(9): 2775-84.
49. Cannons J.L., Tangye S.G., Schwartzberg P.L. SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. *Annual review of immunology*. 2011; 29: 665-705.
50. Veillette A., Guo H. CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013; 88(1): 168-77.
51. Tai Y.T., Dillon M., Song W., Leiba M., Li X.F., Burger P. et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood*. 2008; 112(4): 1329-37.
52. van Rhee F., Szmania S.M., Dillon M., van Abbema A.M., Li X., Stone M.K. et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Molecular cancer therapeutics*. 2009; 8(9): 2616-24.
53. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A., White D., Grosicki S., Spicka I. et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015; 373(7): 621-31.

Сведения об авторах:

Пазина Татьяна Юрьевна (Pazina T.Yu.) — аспирант отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Корнева Е.А. (Korneva E.A.) — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, главн. научн. сотр. отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Орлов Дмитрий Сергеевич (Orlov D.S.) — канд. мед. наук, доцент, зав. лаб. иммунопатофизиологии отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Шамова Ольга Валерьевна (Shamova O.V.) — доктор биол. наук, доцент, зав. отделом общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», e-mail: oshamova@yandex.ru