

Received: 2014.04.07
Accepted: 2014.10.09
Published: 2014.11.25

Daratumumab – przełomowy lek w terapii szpiczaka plazmocytoowego

Daratumumab – breakthrough drug in multiple myeloma therapy

Artur Jurczyszyn¹, Agata Kosmaczewska², Aleksander B. Skotnicki¹

¹Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Polska Akademia Nauk, Wrocław

Streszczenie

Mimo znaczących postępów w leczeniu dzięki wprowadzeniu do terapii leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomu, szpiczak plazmocytoowy (MM, multiple myeloma) pozostaje nadal chorobą nieuleczalną. W ostatnich dwóch latach przełomowym lekiem w terapii celowanej MM okazało się monoklonalne przeciwciało anti-CD38, daratumumab (DARA). W początkowych stadiach badań klinicznych stwierdzono, że DARA jest lekiem bezpiecznym w stosowaniu i charakteryzuje się obiecującą aktywnością kliniczną w monoterapii i w połączeniu z lenalidomidem u pacjentów z nawrotowym MM, u których doszło do przynajmniej dwukrotnego niepowodzenia terapii innymi lekami, takimi jak bortezomib, talidomid czy lenalidomid oraz przeszczepem komórek macierzystych. W artykule opisano przeprowadzone przedkliniczne i kliniczne badania z zastosowaniem DARA, patofizjologiczne podstawy działania leku oraz perspektywy jego dalszego zastosowania w terapii MM.

Słowa kluczowe: daratumumab • szpiczak plazmocytoowy • leczenie

Summary

Multiple myeloma (MM) remains incurable despite important recent advances in treatment. Over the last 2 years, an anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab (DARA) has emerged as a breakthrough targeted therapy for patients with MM. Early-stage clinical trials have found DARA to be safe and to have encouraging clinical activity as a single agent and in combination with lenalidomide in heavily pretreated, relapsed patients in whom other novel agents (such as bortezomib, thalidomide and lenalidomide) as well as stem cell transplant has already failed. This review discusses the preclinical and clinical development of DARA, its pathophysiological basis, and its prospects for future use in MM.

Keywords: daratumumab • multiple myeloma • treatment

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1129819>

Word count: 6082
Tables: 1
Figures: 3
References: 147

Adres autora: dr n.med. Artur Jurczyszyn, Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków; e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADCC** – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (antibody dependent cellular cytotoxicity); **ADCP** – fagocytoza komórek zależna od przeciwciał (antibody-dependent cellular phagocytosis); **AspAT** – aminotransferaza asparaginianowa; **BMSC** – komórki zrębowe szpiku (bone marrow stromal cells); **cADPR** – cykliczna adenozyndifosforyboza (cyclic ADP-ribose); **CAR** – chimeryczny receptor antygeny (chimeric antigen receptor); **CDC** – cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (complement-dependent cytotoxicity); **CLL** – przewlekła białaczka limfocytarna (chronic lymphocytic leukemia); **DARA** – daratumumab; **EBMT** – The European Group for Blood and Marrow Transplantation; **ERK** – kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (extracellular signal-regulated kinase); **FDA** – Food and Drug Administration; **hlgG** – immunoglobulina ludzka; **IFN-γ** – interferon γ; **IL-6** – interleukina 6; **IMGW** – International Myeloma Working Group; **IMiDs** – leki immunomodulujące (immunomodulatory drugs); **MAC** – kompleks atakujący błonę (membrane attack complex); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MM** – szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma); **MR** – odpowiedź minimalna (minimal response); **MTD** – maksymalna dawka tolerowana; **NAADP** – fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate); **NAD** – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (nicotinic acid adenine dinucleotide); **NK** – naturalni zabójcy (natural killers); **PBMCs** – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (peripheral blood mononucleated cells); **PR** – odpowiedź częściowa (partial response); **RRMM** – oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (relapsed/refractory multiple myeloma); **SCID** – ciężki złożony niedobór odporności (severe combined immunodeficiency).

CZĄSTECZKA CD38 – RECEPTOR I ENZYM KOMÓRKOWY

Badania nad biologią i funkcją cząsteczki CD38 wykazały, że należy ona do rodziny białek, których funkcje są związane z aktywnością receptorową i enzymatyczną obserwowaną w populacjach leukocytów, pełniąc istotną rolę zarówno w adhezji i oddziaływaniach międzykomórkowych, jak i w przekazywaniu sygnału aktywacyjnego do wnętrza komórki. CD38 jest przezbłonową jednołańcuchową glikoproteiną wielkości 46 kD, zawierającą w swojej strukturze region zewnątrzkomórkowy o długości 257 aminokwasów oraz krótkie domeny – przezbłonową i cytoplazmatyczną, o długości odpowiednio 23 i 20 aminokwasów [2].

Wykazano, że białko CD38 może występować zarówno w postaci związanej z błoną, jak i w postaci rozpuszczalnej, której obecność wykazano w płynach ustrojowych w warunkach fizjologicznych i patologicznych, a wzajemne interakcje obu postaci CD38 wzmacniają oddziaływanie antygeny CD38 z jego strukturalnym ligandem CD31 na powierzchni komórek zrębowych szpiku oraz limfocytów obwodowych węzłów chłonnych [9]. Interakcje między CD38 a jego ligandem CD31 na limfocytach T i B, komórkach NK i komórkach zrębowych szpiku kostnego były przedmiotem intensywnych badań, potwierdzając ich udział w pozytywnej regulacji procesu aktywacji i proliferacji różnych populacji limfocytów.

CD38 funkcjonujący na powierzchni komórki jako receptor wpływa na transdukcję zewnątrzkomórkowych sygnałów stymulujących do wnętrza komórki w procesie kaskadowej aktywacji komórkowych kinaz tyrozynowych. Jako receptory, cząsteczki CD38 są umiejscowione w raftach (mikrodomenach) błon plazmatycznych

w pobliżu kompleksu BCR i innych cząsteczek (np. CXCR4) regulujących mechanizmy sygnałowe, zasiedlanie organu pochodzenia (tzw. homing), adhezję i migrację komórek [39,40]. Przekazywanie sygnału do komórki za pośrednictwem CD38 zachodzi również przez transaktywację (cross-talk) kompleksów antygen-receptor na powierzchni limfocytów T i B lub innych rodzajów kompleksów receptorowych wiążących się z różnymi koreceptorami w zależności od rodzaju komórki [40], a także dzięki współdziałaniu CD38 i białek głównego układu zgodności tkankowej (MHC, major histocompatibility complex) w procesie stymulacji i wydzieleniu IgG1 przez limfocyty B oraz aktywacji komórek NK [10,11,13].

Umiejscowienie CD38 w raftach lipidowych i powiązanie z kompleksami sygnałowymi jest warunkiem wymaganym do zainicjowania fosforylacji kinazy regulowanej zewnątrzkomórkowo (ERK, extracellular signal-regulated kinase) i aktywacji zależnego od ERK szlaku sygnałowego prowadzącego do indukcji ekspresji czynnika transkrypcyjnego NF-κB [5,61]. Wiązanie CD38 przez agonistyczne przeciwciało monoklonalne wyzwała aktywację limfocytów T, czego oznaką jest mobilizacja jonów wapniowych, a następnie proliferację tych limfocytów [15]. Dowiedziono, że antygen CD38 wzmacnia proliferację komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMCs, peripheral blood mononucleated cells) oraz zwiększa wydzielanie interleukiny 6 (IL-6) i interferonu γ (IFN-γ) [3]. Wykazano również, że przez zwiększenie ekspresji czynnika antyapoptotycznego BCL-2 [68], CD38 może wpływać na wydłużenie przeżycia komórek MM z ekspresją CD38. Również adhezja komórek śródbłonka z komórkami CD38+ przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (CLL, chronic lymphocytic leukemia) uruchamia za pośrednictwem cząsteczki CD31 wybór-

cze sygnały przeżycia w tych komórkach przez aktywację NF- κ B i indukcję genów efektorowych w dalszym przebiegu tego szlaku sygnałowego [5].

Poza funkcją receptorową inicjującą sygnał komórkowy, CD38 pełni także rolę enzymu regulującego metabolizm nukleotydów. Wykazano, że w domenie zewnątrzkomórkowej znajduje się centrum katalityczne odpowiedzialne za aktywność enzymatyczną CD38. Opisano kilka rodzajów aktywności katalitycznej białka CD38. Dowiedziono, że CD38 jest główną glikohydrolazą dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD, nicotinic acid adenine dinucleotide) w komórkach ssaczych, regulującą pozakomórkowe stężenie jego postaci utlenionej NAD⁺, co pozwala utrzymać homeostazę NAD⁺ odpowiedzialną za nowo poznane role pozakomórkowego NAD⁺, w tym regulację odpowiedzi immunologicznych i zapalnych, zwłaszcza funkcji regulacyjnych limfocytów T [6,24]. Dzięki aktywności hydrolazy, CD38 przekształca pozakomórkowy NAD⁺ do adenozyndifosforbozy (ADPR). Aktywność cyklazowa CD38 umożliwia powstawanie cyklicznej postaci ADPR (cADPR), a aktywność transferazowa przyczynia się do powstania w komórce mono-ADP-rybozy, a także ADPR. Ostatecznie enzymatyczne działanie CD38 polega na wykorzystaniu NAD⁺ jako substratu do tworzenia cADPR, ADPR, a także amidu kwasu nikotynowego i fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAADP), które stają się głównymi produktami komórkowej aktywności enzymatycznej CD38 [23]. Wiadomo, że cADPR i NAADP stanowią wtórne przekaźniki regulujące komórkowe zasoby wapnia znajdujące się w retikulum endoplazmatycznym i lizosomach w czasie aktywacji niezależnie od szlaku tri fosforanu inozytolu (IP3) [1,32]. Proces ten odgrywa bardzo istotną rolę w wielu fizjologicznych funkcjach komórkowych, takich jak podział komórki, proliferacja, wydzielanie neuroprzekaźników i odnowa populacji komórek macierzystych [23,33].

Do niedawna uważano, że aktywność enzymatyczna jest związana z postacią błonową CD38; w błonie formowane są bowiem dimery, tetramery i agregaty CD38 z powstaniem przezbłonowych porów, które umożliwiają transport pozakomórkowego NAD⁺ do wnętrza komórki [9]. Obecnie uznaje się, że zasadnicze funkcje enzymatyczne związane z wewnątrzkomórkowym metabolizmem cADPR i NAADP przypisywane są głównie cząsteczkom CD38 znajdującym się w cytoplazmie i jadrze komórkowym. Uważa się, że wewnątrzkomórkowy kompartment jest źródłem cząsteczek CD38 aktywnych enzymatycznie i mających zdolność recyklingu do błony komórkowej, w której CD38 funkcjonuje dodatkowo jako receptor zewnątrzkomórkowych sygnałów aktywacyjnych – w zależności od zapotrzebowania komórki na określoną funkcję CD38: receptorową lub enzymatyczną [9].

DYSTRYBUCJA CD38 W KOMÓRKACH LINII HEMATOPOETYCZNYCH

Dotychczasowe badania wskazują, że ekspresja CD38 może być zależna od stopnia zróżnicowania komórek hematopoetycznych, ale nie wykazuje związku ze stop-

niem ich aktywności [9]. Wykazano, że CD38 jest ekspresjonowany na wysokim poziomie w komórkach tych populacji, dla których interakcje międzykomórkowe odgrywają zasadnicze znaczenie w różnicowaniu [41]. W komórkach linii B wykazano ekspresję CD38 tylko na komórkach prekursorowych oraz w pełni zróżnicowanych plazmocytowych, podczas gdy nie wykazuje się istotnej ekspresji CD38 na dojrzałych limfocytach B krwi obwodowej [9]. Natomiast w komórkach linii T, CD38 jest markerem ich ontogenezy; zdecydowana większość tymocytów oraz limfocytów T rezydujących w tkankach jest bardzo korzystne dla ekspresji CD38, podczas gdy wszystkie krążące dojrzałe limfocyty T są CD38-negatywne. Antygen CD38 jest również spotykany na powierzchni krążących monocytów, erytrocytów oraz płytek krwi, nie znaleziono natomiast ekspresji CD38 na aktywowanych makrofagach [9].

UZASADNIENIE DLA WYKORZYSTANIA CZĄSTECZKI CD38 JAKO CELU KOMÓRKOWEGO W IMMUNOTERAPII NOWOTWORÓW HEMATOLOGICZNYCH

Wprowadzenie do leczenia MM w ostatnich latach nowych czynników immunomodulujących (IMiDs, immunomodulatory drugs), takich jak talidomidu, lenalidomidu i pomalidomidu oraz inhibitorów proteasomu (bortezomib i carfilzomib), zrewolucjonizowało terapię MM i znacząco wydłużyło całkowite przeżycie (OS, overall survival) i czas wolny od progresji (PFS, progression free survival). Jednak u większości pacjentów leczonych nowymi lekami zaobserwowano, że nawrót choroby wiąże się z szybkim rozwojem oporności na zastosowane IMiDs lub bortezomib, co wiąże się ze złą prognozą i wyraźnym skróceniem PFS do 4-8 miesięcy oraz OS z 30-40 do 9 miesięcy [30]. Obserwacje te skłoniły do poszukiwania nowych strategii immunoterapii skierowanej bardziej wybiórczo przeciwko komórkom MM. Jedną z nich jest rozwój terapii celowanej z użyciem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenom występującym na komórkach MM. Pierwszym z nich było wprowadzenie do badań klinicznych I i II fazy rituximabu (anty-CD20). Jednak ze względu na niewielki odsetek komórek MM wykazujących ekspresję CD20 [46], całkowitą odpowiedź uzyskano jedynie w 0-5% pacjentów z MM [65]. Wydaje się więc, że idealnym celem w terapii MM mogą być jedynie cząsteczki występujące na zdecydowanej większości komórek MM. Niektóre z przeciwciał monoklonalnych są obecnie testowane w badaniach przed- i klinicznych: elotuzumab (przeciwciało anty-CS1), siltuximab (anty-IL-6), BT062 (anty-CD138), milatuzumab (anty-CD74) i daratumumab/DARA (anty-CD38). Najbardziej zaawansowane badania przeprowadzono dotąd z wykorzystaniem elotuzumabu, milatuzumabu i daratumumabu (DARA) [17].

Należy wziąć pod uwagę, że w większości nowotworów wywodzących się z tkanki limfatycznej, zwłaszcza w złośliwych plazmocytach we wszystkich stadiach MM, obserwuje się nadekspresję CD38 [34]. CD38 jest najczęściej stosowanym, oprócz antygenu CD138, markerem

w immunofenotypowaniu komórek szpiczaka. Również długo żyjące plazmocyty i/lub komórki macierzyste MM, z których pochodzą plazmocyty szpiczakowe, są komórkami o wysokim poziomie ekspresji cząsteczki CD38, z brakiem ekspresji antygenu CD19 (CD38+CD19-), przy jednoczesnej ekspresji lub braku ekspresji CD138 (CD138+ lub CD138-) [22,28]. Taka dystrybucja antygenów różnicowania tkankowego pozwala na precyzyjne ustalenie fenotypu tych komórek i może pomóc w ich identyfikacji oraz sprzyja niszczeniu komórek po ewentualnym związaniu DARA. Obserwacją zachęcającą do uwzględnienia cząsteczki CD38 jako potencjalnego punktu uchwytu immunoterapii MM było wykazanie, że ludzkie limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenu (CAR, chimeric antigen receptor) rozpoznającym swoiście antygen CD38 wykazują dużą cytotoksyczność w stosunku do komórek MM z wysoką ekspresją CD38 [44]. Dowiedziono, że limfocyty T z ekspresją anty-CD38-CAR indukują >91% przypadków lizę linii komórek MM z ekspresją CD38; nie zaobserwowano natomiast działania cytotoksycznego w stosunku do komórek linii U266 bez ekspresji CD38. W związku z tym immunoterapia autologicznymi limfocytami T z anty-CD38-CAR może być rozważana jako obiecująca strategia leczenia szpiczaka [45]. Wstępne badania *in vitro* potwierdziły, że przeciwciała celowane przeciwko CD38 mogą hamować niekontrolowany wzrost komórek MM, tym samym selektywnie zwiększając ich wrażliwość na konwencjonalne chemioterapeutyki. Ponadto wykazano, że ekspresja CD38 stwierdzana w komórkach CLL wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym choroby, co pozwoliło zaliczyć antygen CD38 do czynników złego rokowania w CLL. Dotychczasowe obserwacje potwierdzają, że pacjenci, których limfocyty białaczkowe wykazują ekspresję CD38, charakteryzują się wyraźnie krótszymi PFS i OS [39], podkreślając istotną rolę CD38 w patogenezie wzrostu układu chłonnego i ich przebiegu klinicznym. W badaniach *in vitro* potwierdzono, że zaangażowanie cząsteczki CD38 promuje proliferację i przeżycie komórek CLL zarówno w sposób bezpośredni, jak i przez nadregulację antygenu CD100 [50], oddziałującego z pleksyną B1 na powierzchni komórek zrębowych i niektórych podgrup limfocytów T [18]. Zgodne z powyższą obserwacją, komórki CLL CD38+ charakteryzują się wyższą ekspresją pozostałych markerów aktywacji w porównaniu z komórkami CD38- [50]. Wyniki powyższych badań jednoznacznie wskazują na antygen CD38 jako potencjalny cel terapii hematologicznych nowotworów CD38+ z wykorzystaniem specyficznych przeciwciał monoklonalnych.

PODSTAWOWA CHARAKTERYSTYKA DARA – SYNTEZA I SELEKCJA PRZECIWCIAŁA ANTY-CD38

DARA jest jednym z 42 przeciwciał wygenerowanych u transgenicznych myszy HuMab® immunizowanych rekombinowanym białkiem CD38 (HA-CD38), podawanym bezpośrednio lub zamiennie z komórkami transfekowanymi genem CD38. Przeciwciało to zostało wybrane po przeprowadzeniu intensywnych badań nad jego zdolnością do wywoływania cytotoksyczności w komórkach

CD38+ oraz swoistości wiązania unikalnego epitopu w CD38 [7]. DARA wykazuje powinowactwo do CD38 na poziomie nanomolowym i rozpoznaje to białko na powierzchni wszystkich linii komórek szpiczakowych CD38+, co potwierdzono metodą cytometrii przepływową. Jego zdolność do indukowania cytotoksyczności w komórkach MM CD38+ obserwowana we wszystkich stadiach choroby stała się podstawą do dalszych badań przedklinicznych i klinicznych [17].

MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWSZPICZAKOWEGO INDUKOWANEGO PRZEZ DARA W BADANIACH PRZEDKLINICZNYCH

W modelu zwierzęcym z wykorzystaniem myszy z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID, severe combined immunodeficiency) i za pomocą czułego obrazowania bioluminescencyjnego wykazano, że monoterapia z zastosowaniem DARA znacznie hamuje wzrost komórek MM CD38+CD138+, zarówno w warunkach profilaktycznych, jak i terapeutycznych [7]. Lek wykazuje również *in vivo* dużą skuteczność przeciw komórkom MM świeżo wyizolowanym od pacjentów z uprzednio nieleczonym lub nawrotowym MM, wszczepionym myszom z niedoborem odporności w eksperymentalnym modelu MM [19,47,48].

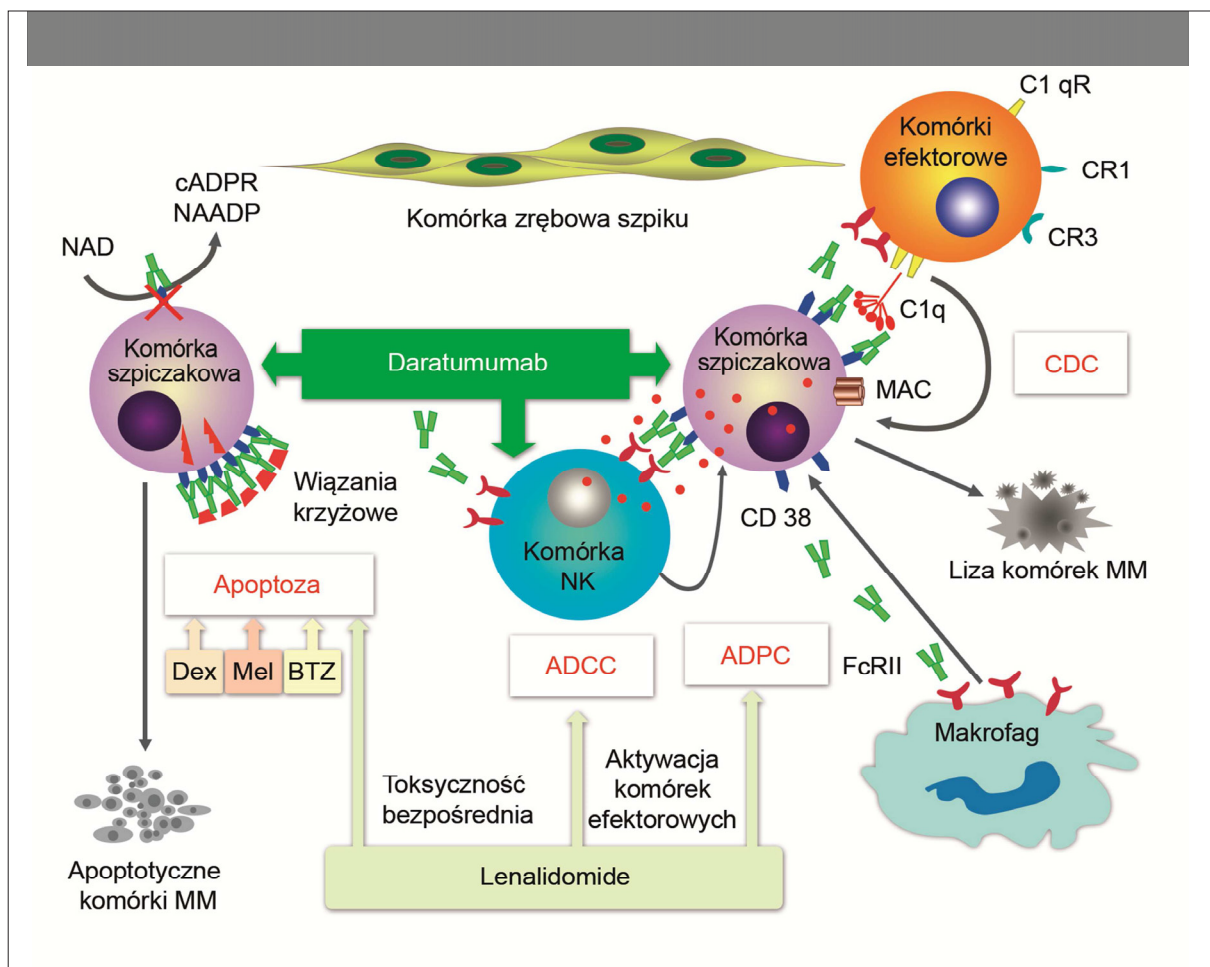
Liczne badania *in vitro* potwierdziły, że DARA indukuje działanie przeciwszpiczakowe w wyniku różnorodnych mechanizmów przedstawionych na ryc. 1. Do indukowanej przez DARA śmierci komórek MM mogą się przyczyniać mechanizmy cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity), fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał (ADPC, antibody-dependent cellular phagocytosis) oraz cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (CDC, complement-dependent cytotoxicity) [7,43]. Mechanizmy ADCC i ADPC są uruchamiane przez wiązanie receptorów FcγR na powierzchni odpowiednio komórek NK oraz makrofagów (szpikowych komórek efektorowych) przez DARA związanych z komórkami nowotworowymi. Natomiast mechanizm CDC zależy od interakcji fragmentu Fc przeciwciała DARA z klasycznym białkiem aktywującym układ dopełniacza C1q, powodując nagromadzenie składowej C3b. Opsonizacja przeciwciał i aktywacja układu dopełniacza prowadzi do fagocytozy komórek nowotworowych. Białko C3b wiąże się również z konwertazą C3, tworząc konwertazę C5 zawierającą kompleks atakujący błonę (MAC, membrane attack complex), który tworzy kanały przezbłonowe. Kanały te naruszają warstwę fosfolipidową komórek szpiczaka, zapoczątkowując ich lizę i śmierć. Ponadto przeciwciało DARA może bezpośrednio indukować apoptozę komórek szpiczakowych w następstwie związania z przeciwciałem przeciwko immunoglobulinie ludzkiej hIgG1 [7] lub receptorami FcγR na powierzchni różnych komórek efektorowych układu immunologicznego [26]. Do bezpośredniej likwidacji komórek MM może się również przyczyniać indukowane przez DARA hamowanie aktywności cykazy ADP-rybozylowej cząsteczek CD38 [30].

Warto zauważyć, że w czasie terapii MM z zastosowaniem DARA wykazano dużą skuteczność mechanizmów ADCC i CDC nawet w środowisku szpiku kostnego, którego komórki zrębowe stwarzają szczególne warunki promujące przeżycie i podziały komórek MM w czasie rozwoju i progresji szpiczaka [7]. Wiadomo, że także makrofagi naciekające szpik kostny chorych na MM mogą się przyczyniać do przeżycia plazmocytołów szpiczakowych oraz rozwoju ich oporności na chemioterapię [65]. Dlatego wydaje się, że użycie DARA może „przekierowywać” funkcję ochronną makrofagów związanych z nowotworem na skuteczną efektorową aktywność przeciwnowotworową. Zastosowanie IMiDs, takich jak lenalidomid, wyraźnie poprawia efektorową funkcję komórek mających podstawowe znaczenie dla przeciwszpiczakowej odpowiedzi indukowanej przez DARA. Zgodnie z oczekiwaniami premedykacja komórek efektorowych lenalidomidem zwiększa toksyczność ADCC zależną od DARA w liniach komórek szpiczakowych i komórkach pierwotnego MM przez aktywację efektorowych komórek NK [28,62,63]. Bezpośrednią toksyczność indukowaną przez DARA wzmacniają również bortezomib, melfalan i deksametazon/prednizolon [63].

ZASTOSOWANIA KLINICZNE

W oparciu o przedstawione wyżej obiecujące dane przedkliniczne DARA użyto klinicznie w dwuczęściowym badaniu I fazy z udziałem pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM (RR MM, relapsed/refractory MM) po zastosowaniu wcześniej przynajmniej dwóch linii leczenia [36,52,53]. Badanie miało na celu scharakteryzowanie bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego leku oraz jego skuteczności w oparciu o kryteria EBMT (The European Group for Blood and Marrow Transplantation) oraz IMWG (International Myeloma Working Group) [54].

Krytycznym wyzwaniem w badaniach nad zastosowaniem klinicznym DARA wydawała się jego potencjalna toksyczność wynikająca z tego, że CD38 ulega ekspresji nie tylko na powierzchni 90% plazmocytołów, ale też w wielu innych typach komórek, w tym krwinek białych, komórek szpikowych, nabłonkowych, mięśniowych i nerwowych [9]. W związku z tym pierwszy wprowadzany u ludzi protokół badań I fazy obejmował plan ostrożnego podwyższania dawki, rozpoczynając od



Ryc. 1. Mechanizmy działania daratumumabu względem komórek szpiczaka plazmocytowego w mikrootoczeniu szpiku kostnego; cADPR - cykliczna ADP-ryboza; NAD - dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy; NAADP - fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego; Dex - deksametazon; Mel - melfalan; BTZ - bortezomib [30]

0,005 mg/kg m.c [36,52,53]. Dziesięciu kohortom pacjentów podawano DARA dożylnie w dawkach 0,005-24 mg/kg m.c., zgodnie ze standardowym schematem eskalacji dawki 3+3, raz w tygodniu przez dziewięć tygodni. Dzień przed podaniem pierwszej dawki DARA podano dawkę wstępną w wysokości 10% pełnej dawki. Średnia wieku 32 osób uczestniczących w pierwszej części badania wynosiła 59 lat, a mediana liczby wcześniejszych rzutów leczenia wynosiła 5,5. Spośród uczestników badania 75% osób charakteryzowało się opornością zarówno na lenalidomid, jak i bortezomib, 83% zostało w przeszłości poddanych autologicznemu przeszczepowi szpiku, natomiast u 33% chorych wykonano przeszczep allogeniczny.

Uzyskane dotychczas dane dotyczące toksyczności wydają się jednak w dużej mierze uspokajające, choć stwierdzono ograniczoną liczbę przypadków toksyczności ograniczających dawkę, nie osiągnięto maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) [36,52,53]. Reakcje na lek wystąpiły jedynie u 9% pacjentów podczas wlewu dawki wstępnej, u 26% pacjentów podczas pierwszej infuzji pełnej dawki oraz w stopniowo malejących odsetkach pacjentów podczas kolejnych wlewów. Reakcje na wlew obejmowały skurcz oskrzeli, ból głowy, duszność i gorączkę. Zgłoszono także dwa przypadki działań toksycznych ograniczających dawkę – niedokrwiłość 3 stopnia i małopłytkowość 4 stopnia u jednego pacjenta przy zastosowaniu dawki 0,1 mg/kg m.c. oraz podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) 3 stopnia u jednego pacjenta przy dawce 1 mg/kg m.c. U trzech dodatkowych pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane, w tym jedno w postaci zespołu uwalniania cytokin 2 stopnia (dawka 0,1 mg/kg) oraz dwa w postaci skurczu oskrzeli 2/3 stopnia (dawka 24 i 2 mg/kg m.c.). Powyższe działania niepożądane miały charakter odwracalny po wprowadzeniu dodatkowej premedykacji glikokortykosteroidami i wydłużeniu czasu wlewu.

W całym badaniu ogólny odsetek odpowiedzi minimalnych (MR, minimal response) lub lepszych wyniósł 30%. Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z powyższymi obserwacjami odsetek odpowiedzi MR lub lepszych wśród pacjentów, którym podawano dawki 4 mg/kg m.c. i większe wynosił 67%, a odsetek odpowiedzi częściowych (PR, partial response) wynosił 42% [36,52,53]. Skuteczność oceniana redukcją stężenia paraprotein w surowicy była wyraźnie zależna od dawki, dodatkowo skorelowanej z PFS. Warto podkreślić, że stopień odpowiedzi przeciwnowotworowej DARA jest znacznie wyższy od osiągniętych dotąd w badaniach nad innymi przeciwciałami monoklonalnymi. Dla porównania, przeciwciało anty-CS1, elotuzumab, wykazywało minimalną aktywność w monoterapii, nie wywołując obiektywnych odpowiedzi w badaniu I fazy z eskalacją dawki [67] i okazało się najbardziej obiecujące w kombinacji z lenalidomidem [38] i bortezomibem [25]. Stopień odpowiedzi w przypadku DARA dla dawek 4 mg/kg m.c. i wyższych przypomina aktywność przeciwnowotworową obserwowaną we wczesnych badaniach nad

monoterapią talidomidem (32% ze zmniejszeniem stężenia białka M w surowicy lub moczu o co najmniej 25%) [59], lenalidomidem (odsetek odpowiedzi MR lub lepszych na poziomie 26%) [55] czy bortezomibem (odsetek odpowiedzi MR lub lepszych na poziomie 38%) [58]. Po zapoznaniu się z uzyskanymi dotychczas wynikami badań I fazy Urząd ds. Żywności i Leków (USA FDA, Food and Drug Administration) nadał ostatnio DARA status „leku przełomowego” [27]. W ramach trwającego nadal badania III fazy kontynuowana jest ocena dawek 8 i 16 mg/kg m.c. podawanych w 96-tygodniowym okresie terapii u pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Ponadto, w dodatkowym, prowadzonym w pojedynczej grupie pacjentów badaniu II fazy oceniana będzie skuteczność monoterapii DARA u pacjentów „podwójnie opornych” zarówno na lenalidomid, jak i bortezomib.

Choć aktywność przeciwnowotworowa DARA w monoterapii R/R MM jest znaczna, działanie leku może być najistotniejsze w schematach z udziałem innych środków o innych, komplementarnych mechanizmach działania przeciwszpiczakowego. Obecnie w badaniu III fazy ocenia się stosowanie DARA z lenalidomidem i dexametazonem, uzyskując zachęcające wyniki dotyczące tolerancji i odpowiedzi klinicznej; badanie to dostarczy istotnych informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności terapii skojarzonych z wykorzystaniem DARA. Jak dotąd, u 8 spośród 11 pacjentów doszło do wystąpienia co najmniej PR, zaś u 3 wystąpiła odpowiedź pełna [51]. Obecnie trwa rekrutacja do kolejnych badań klinicznych III fazy, których początek zaplanowano na koniec 2014 roku, oceniających skuteczność DARA w kombinacji z bortezomibem i dexametazonem u chorych na R/R MM oraz w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem u dotychczas nieleczonych chorych z MM niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego.

WNIOSEK

Mimo dokonanego w ostatnich latach znacznego postępu w leczeniu MM, choroba nadal pozostaje nieuleczalna i wciąż istnieje potrzeba poszukiwania nowych skutecznych leków działających bezpośrednio na komórki MM. CD38 jako receptor powierzchniowy obecny na większości plazmocytoów szpiczakowych i wpływający na fundamentalne zdolności komórek, takie jak zasiedlanie organu pochodzenia (homing), adhezja i migracja, stanowi atrakcyjny punkt uchwytu w leczeniu MM. Wprowadzone do badań klinicznych monoklonalne przeciwciało anty-CD38, DARA, charakteryzuje się szerokim zakresem aktywności przeciwszpiczakowej, realizowanej w mechanizmach CDC, ADCC i ADCP. Wstępne doświadczenia kliniczne ze stosowania DARA wydają się obiecujące pod względem profilu toksyczności leku oraz jego skuteczności w nawrotowym i opornym na leczenie MM. Po nadaniu przez FDA statusu „leku przełomowego”, krytyczne etapy procesu rozwojowego DARA jako leku są wciąż kwestią przyszłości; powinny objąć wyznaczenie optymalnej dawki, schematu podawania, czasu trwania leczenia oraz profilu toksyczności krótko – i długoter-

minowej. Jest całkiem prawdopodobne, że DARA wejdzie w skład schematów leczenia pierwszego rzutu MM, w których istnieje możliwość zwiększenia intensywności i czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Doskonalenie strategii leczenia MM z zastosowaniem DARA wymaga jeszcze wielkich nakładów pracy, jednak dotychczas uży-

skane rezultaty dają powód do optymizmu w możliwości dodania nowej klasy leków do rosnącego arsenału terapii przeciwszpizczakowych, a tym samym poprawy wyników klinicznych uzyskiwanych u pacjentów cierpiących na ten nieuleczalny i stanowiący olbrzymie wyzwanie nowotwór hematologiczny.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aarhus R., Graeff R.M., Dickey D.M., Walseth T.F., Lee H.C.: ADP-ribose cyclase and CD38 catalyze the synthesis of a calcium-mobilizing metabolite from NADP. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 30327-30333
- [2] Alessio M., Roggero S., Funaro A., De Monte L.B., Peruzzi L., Geuna M., Malavasi F.: CD38 molecule: structural and biochemical analysis on human T lymphocytes, thymocytes, and plasma cells. *J. Immunol.*, 1990; 145: 878-884
- [3] Ausiello C.M., Urbani F., la Sala A., Funaro A., Malavasi F.: CD38 ligation induces discrete cytokine mRNA expression in human cultured lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 1995; 25: 1477-1480
- [4] Bolognesi A., Polito L., Farini V., Bortolotti M., Tazzari P.L., Ratta M., Ravaioli A., Horenstein A.L., Stirpe F., Battelli M.G., Malavasi F.: CD38 as a target of IB4 mAb carrying saporin-S6: design of an immunotoxin for ex vivo depletion of hematological CD38+ neoplasia. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2005; 19: 145-152
- [5] Buggins A.G., Pepper C., Patten P.E., Hewamana S., Gohil S., Moorhead J., Folarin N., Yallop D., Thomas N.S., Mufti G.J., Fegan C., Devereux S.: Interaction with vascular endothelium enhances survival in primary chronic lymphocytic leukemia cells via NF- κ B activation and *de novo* gene transcription. *Cancer Res.*, 2010; 70: 7523-7533
- [6] Chiarugi A., Dolle C., Felici R., Ziegler M.: The NAD metabolome – a key determinant of cancer cell biology. *Nat. Rev. Cancer*, 2012; 12: 741-752
- [7] de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S., Bakker J.M., Vink T., Jacobs D.C., Oomen L.A., Peipp M., Valerius T., Slootstra J.W., Mutis T., Bleeker W.K., Anderson K.C., Lokhorst H.M., van de Winkel J.G., Parren P.W.: Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J. Immunol.*, 2011; 186: 1840-1848
- [8] Deaglio S., Dianzani U., Horenstein A.L., Fernández J.E., van Kooten C., Bragardo M., Funaro A., Garbarino G., Di Virgilio F., Banche-reau J., Malavasi F.: Human CD38 ligand. A 120-kDa protein predominantly expressed on endothelial cells. *J. Immunol.*, 1996; 156: 727-734
- [9] Deaglio S., Mehta K., Malavasi F.: Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk. Res.*, 2001; 25: 1-12
- [10] Deaglio S., Vaisitti T., Aydin S., Ferrero E., Malavasi F.: In-tandem insight from basic science combined with clinical research: CD38 as both marker and key component of the pathogenetic network underlying chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006; 108: 1135-1144
- [11] Deaglio S., Vaisitti T., Bergui L., Bonello L., Horenstein A.L., Tamagnone L., Bounsell L., Malavasi F.: CD38 and CD100 lead a network of surface receptors relaying positive signals for B-CLL growth and survival. *Blood*, 2005; 105: 3042-3050
- [12] Ellis J.H., Barber K.A., Tutt A., Hale C., Lewis A.P., Glennie M.J., Stevenson G.T., Crowe J.S.: Engineered anti-CD38 monoclonal antibodies for immunotherapy of multiple myeloma. *J. Immunol.*, 1995; 155: 925-937
- [13] Ferretti E., Bertolotto M., Deaglio S., Tripodo C., Ribatti D., Audrito V., Blengio F., Matis S., Zupo S., Rossi D., Ottonello L., Gaidano G., Malavasi F., Pistoia V., Corcione A.: A novel role of the CX3CR1/CX3CL1 system in the cross-talk between chronic lymphocytic leukemia cells and tumor microenvironment. *Leukemia*, 2011; 25: 1268-1277
- [14] Flavell D.J., Boehm D.A., Emery L., Noss A., Ramsay A., Flavell S.U.: Therapy of human B-cell lymphoma bearing SCID mice is more effective with anti-CD19 – and anti-CD38-saporin immunotoxins used in combination than with either immunotoxin used alone. *Int. J. Cancer*, 1995; 62: 337-344
- [15] Funaro A., Spagnoli G.C., Ausiello C.M., Alessio M., Roggero S., Delia D., Zaccolo M., Malavasi F.: Involvement of the multilineage CD38 molecule in a unique pathway of cell activation and proliferation. *J. Immunol.*, 1990; 145: 2390-2396
- [16] Goldmacher V.S., Bourret L.A., Levine B.A., Rasmussen R.A., Pourshadi M., Lambert J.M., Anderson K.C.: Anti-CD38-blocked ricin: an immunotoxin for the treatment of multiple myeloma. *Blood*, 1994; 84: 3017-3025
- [17] Gopalakrishnan S., Tan D.: Daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multidrug therapies. *Blood Lymph Cancer: Targets Ther.*, 2013; 3: 19-24
- [18] Granziero L., Circosta P., Scielzo C., Frisaldi E., Stella S., Geuna M., Giordano S., Ghia P., Caligaris-Cappio F.: CD100/Plexin-B1 interactions sustain proliferation and survival of normal and leukemic CD5+ B lymphocytes. *Blood*, 2003; 101: 1962-1969
- [19] Groen R.W., Noort W.A., Raymakers R.A., Prins H.J., Aalders L., Hofhuis F.M., Moerer P., van Velzen J.F., Bloem A.C., van Kessel B., Rozemuller H., van Binsbergen E., Buijs A., Yuan H., de Bruijn J.D. i wsp.: Reconstructing the human hematopoietic niche in immunodeficient mice: opportunities for studying primary multiple myeloma. *Blood*, 2012; 120: e9-e16
- [20] Hara-Yokoyama M., Kukimoto-Niino M., Terasawa K., Harumiya S., Podyma-Inoue K.A., Hino N., Sakamoto K., Itoh S., Hashii N., Hiruta Y., Kawasaki N., Mishima-Tsumagari C., Kaitzu Y., Matsumoto T., Wakiyama M. i wsp.: Tetrameric interaction of the ectoenzyme CD38 on the cell surface enables its catalytic and raft-association activities. *Structure*, 2012; 20: 1585-1595
- [21] Horenstein A.L., Stockinger H., Imhof B.A., Malavasi F.: CD38 binding to human myeloid cells is mediated by mouse and human CD31. *Biochem. J.*, 1998; 330: 1129-1135
- [22] Hosen N.: Multiple myeloma-initiating cells. *Int. J. Hematol.*, 2013; 97: 306-312
- [23] Howard M., Grimaldi J.C., Bazan J.F., Lund F.E., Santos-Argumedo L., Parkhouse R.M., Walseth T.F., Lee H.C.: Formation and hydrolysis of cyclic ADP-ribose catalyzed by lymphocyte antigen CD38. *Science*, 1993; 262: 1056-1059
- [24] Hubert S., Rissiek B., Klages K., Huehn J., Sparwasser T., Haag F., Koch-Nolte F., Boyer O., Seman M., Adriouch S.: Extracellular NAD+ shapes the Foxp3+ regulatory T cell compartment through the ART2-P2X7 pathway. *J. Exp. Med.*, 2010; 207: 2561-2568
- [25] Jakubowiak A.J., Benson D.M., Bensinger W., Siegel D.S., Zimmerman T.M., Mohrbacher A., Richardson P.G., Afar D.E., Singhal A.K., Anderson K.C.: Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 30: 1960-1965
- [26] Jansen J.H., Boross P., Overdijk M.B., van Bueren J.J.L., Parren P.W.H.I., Leusen J.H.W.: Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells via Fc receptor-mediated crosslinking. *ASH Ann. Meeting Abstr.*, 2012: 2974

- [27] Khagi Y., Mark T.M.: Potential role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *OncoTargets Ther.*, 2014; 7: 1095-1100
- [28] Kim D., Park C.Y., Medeiros B.C., Weissman I.L.: CD19-CD45 low/-CD38 high/CD138+ plasma cells enrich for human tumorigenic myeloma cells. *Leukemia*, 2012; 26: 2530-2537
- [29] Kong S.Y., Li X.F., Nahar S., Song W., de Weers M., Parren P.W.H.I., Richardson P.G., Munshi N.C., Anderson K.C., Tai Y.T.: Daratumumab directly induces human multiple myeloma cell death and acts synergistically with conventional and novel anti-myeloma drugs. *ASH Ann. Meeting Abstr.*, 2010: 3013
- [30] Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J., Morgan G., Richardson P.G., Crowley J., Haessler J., Feather J., Hoering A., Moreau P, LeLeu X., Hullin C., Klein S.K., Sonneveld P., Siegel D.: Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib; a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 2012; 26: 149-157
- [31] Laubach J.P., Tai Y.T., Richardson P.G., Anderson K.C.: Daratumumab granted breakthrough drug status. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2014; 23: 445-452
- [32] Lee H.C.: Structure and enzymatic functions of human CD38. *Mol. Med.*, 2006; 12: 317-323
- [33] Lee H.C.: Physiologic functions of cyclic ADP-ribose and NAADP as calcium messengers. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2001; 41: 317-345
- [34] Lin P., Owens R., Tricot G., Wilson C.S.: Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004; 121: 482-488
- [35] Lokhorst H., Plesner T., Gimsing P., Nahi H., Lisby S., Richardson P.: Daratumumab, a CD38 monoclonal antibody study in advanced multiple myeloma – an open-label, dose escalation followed by open-label extension in a single-arm phase I/II study. *Haematologica*, 2013; 98: 241
- [36] Lokhorst H.M., Plesner T., Gimsing P., Nahi H., Minnema M., Lassen U.N., Krejcik J., Laubach J., Lisby S., Basse L., Richardson P.G.G.: Phase I/II dose-escalation study of daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin.*, 2013; 31 (Suppl.): 8512
- [37] Lonial S., Jagannath S., Moreau P, Jakubowiak A.J., Raab M.S., Facon T., Vij R., Bleickardt E., Reece D.E., Benboubker L., Zonder J.A., Deng W., Singhal A.K., Richardson P.G. i wsp.: Phase (Ph) I/II study of Elotuzumab (Elo) plus lenalidomide/dexamethasone (Len/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RR MM): updated Ph II results and Ph I/II long-term safety. *J. Clin. Oncol.*, 2013; 31 (Suppl.): abstract 8542
- [38] Lonial S., Vij R., Harousseau J.L., Facon T., Moreau P, Mazumder A., Kaufman J.L., Leleu X., Tsao L.C., Westland C., Singhal A.K., Jagannath S.: Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 30: 1953-1959
- [39] Malavasi F., Deaglio S., Damle R., Cutrona G., Ferrarini M., Chiorazzi N.: CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. *Blood*, 2011; 118: 3470-3478
- [40] Malavasi F., Deaglio S., Funaro A., Ferrero E., Horenstein A.L., Ortolan E., Vaisitti T., Aydin S.: Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol. Rev.*, 2008; 88: 841-886
- [41] Malavasi F., Funaro A., Roggero S., Horenstein A., Calosso L., Mehta K.: Human CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol. Today*, 1994; 15: 95-97
- [42] Mark T., Martin P., Niesvizky R.: Milatuzumab: a promising new agent for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2009; 18: 99-104
- [43] Matas-Céspedes A., Vidal-Crespo A., Rodríguez V., Roue G., Camero E., Colomer D., van Bueren J.L., Bakker J.M., Wiestner A., Parren P.W.H.I., Perez-Galan P.: Daratumumab, a novel human anti-CD38 monoclonal antibody for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *ASH Ann. Meeting Abstr.*, 2012: 3935
- [44] Mihara K., Bhattacharyya J., Kitanaka A., Yanagihara K., Kubo T., Takei Y., Asaoku H., Takihara Y., Kimura A.: T-cell immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 is effective in eliminating myeloma cells. *Leukemia*, 2012; 26: 365-367
- [45] Mihara K., Yanagihara K., Takigahira M., Imai C., Kitanaka A., Takihara Y., Kimura A.: Activated T-cell-mediated immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J. Immunother.*, 2009; 32: 737-743
- [46] Ngo N.T., Brodie C., Giles C., Horncastle D., Klammer M., Lampert I.A., Rahemtulla A., Naresh K.N.: The significance of tumour cell immunophenotype in myeloma and its impact on clinical outcome. *J. Clin. Pathol.*, 2009; 62: 1009-1015
- [47] Noort W.A., Groen R.W., Raymakers R., Aalders L., de Bruijn J., Yuan H., van Bueren J.L., Parren P.W., Lokhorst H., Mutis T., Martens A.C.: Daratumumab, a novel human CD38 monoclonal antibody for treatment of multiple myeloma, prevents intra-medullary spreading of patient derived multiple myeloma cells growing in a humanized mouse model. *ASH Ann. Meeting Abstr.*, 2012: 1834
- [48] Noort W.A., Groen R.W., Raymakers R., Aalders L., Hofhuis F.M., Van Kessel B., van Velzen J.F., de Bruijn J., Yuan H., van Bueren J.L., Bloem A.C., Parren P.W., Lokhorst H., Mutis T., Martens A.C.: Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of refractory patient-derived multiple myeloma cells, growing in a novel humanized mouse MM model. *ASH Ann. Meeting Abstr.*, 2012: 940
- [49] Overdijk M.B., Verploegen S., Marijn B., van Egmond M., Groen R.W., Martens A.C., van Bueren J.L., Bleeker W., Parren P.W.: Phagocytosis is a mechanism of action for daratumumab. *ASH Ann. Meeting Abstr.*, 2012: 4054
- [50] Pittner B.T., Shanafelt T.D., Kay N.E., Jelinek D.F.: CD38 expression levels in chronic lymphocytic leukemia B cells are associated with activation marker expression and differential responses to interferon stimulation. *Leukemia*, 2005; 19: 2264-2272
- [51] Plesner T., Arkenau T., Lokhorst H., Gimsing P., Krejcik J., Lemech C., Minnema M.C., Lassen U., Cakana A., Brun N., Basse L., Palumbo A., Richardson P.G. on behalf of the GEN503 study group: Preliminary safety and efficacy data of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *ASH Ann. Meeting, Abstr.*, 2013; 122: 1986
- [52] Plesner T., Lokhorst H., Gimsing P., Nahi H., Lisby S., Richardson P.G.: Daratumumab, a CD38 monoclonal antibody in patients with multiple myeloma – data from a dose-escalation phase I/II study. *ASH Ann. Meeting Abstr.*, 2012: 120
- [53] Plesner T., Lokhorst H.M., Gimsing P., Nahi H., Lisby S., Richardson P.G.: Daratumumab, a CD38 mab, for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients: preliminary efficacy data from a multicenter phase I/II study. *ASCO Meeting Abstr.*, 2012; 30 (15 Suppl.): 8019
- [54] Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B., Anderson K.C., Dimopoulos M., Kyle R., Blade J., Richardson P., Orłowski R., Siegel D., Jagannath S., Facon T., Avet-Loiseau H., Lonial S., Palumbo A. i wsp.: Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 2011; 117: 4691-4695
- [55] Richardson P., Jagannath S., Hussein M., Berenson J., Singhal S., Irwin D., Williams S.F., Bensinger W., Badros A.Z., Vescio R., Kenvin L., Yu Z., Olesnyckyj M., Zeldis J., Knight R., Anderson K.C.: Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 2009; 114: 772-778
- [56] Richardson P.G., Jagannath S., Moreau P, Jakubowiak A.J., Raab M.S., Facon T. i wsp.: A phase 2 study of elotuzumab in combination

with lenalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results. ASH Ann. Meeting, Abstr. 2012: 202

[57] Richardson P.G., Moreau P., Jakubowiak A.J., Facon T., Jagannath S., Vij R., Reece D.E., White D.J., Raab M.S., Benboubker L., Rossi J.F., Tsao C., Fry J., Berman D., Singhal A.K., Lonial S.: Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: interim results of a phase 2 study. ASH Ann. Meeting, Abstr., 2010: 986

[58] Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., Irwin D., Stadtmauer E.A., Facon T., Harousseau J.L., Ben-Yehuda D., Lonial S., Goldschmidt H., Reece D., San-Miguel J.F., Bladé J., Boccadoro M., Cavenagh J. i wsp.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 2487-2498

[59] Singhal S., Mehta J., Desikan R., Ayers D., Roberson P., Eddlemon P., Munshi N., Anaissie E., Wilson C., Dhodapkar M., Zeddis J., Barlogie B.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 1565-1571

[60] Stevenson F.K., Bell A.J., Cusack R., Hamblin T.J., Slade C.J., Spellerberg M.B., Stevenson G.T.: Preliminary studies for an immunotherapeutic approach to the treatment of human myeloma using chimeric anti-CD38 antibody. *Blood*, 1991; 77: 1071-1079

[61] Vaisitti T., Aydin S., Rossi D., Cottino F., Bergui L., D'Arena G., Bonello L., Horenstein A.L., Brennan P., Pepper C., Gaidano G., Malavasi F., Deaglio S.: CD38 increases CXCL12-mediated signals and homing of chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia*, 2010; 24: 958-969

[62] van der Veer M.S., de Weers M., van Kessel B., Bakker J.M., Wittebol S., Parren P.W., Lokhorst H.M., Mutis T.: Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells

by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. *Haematologica*, 2011; 96: 284-290

[63] van der Veer M.S., de Weers M., van Kessel B., Bakker J.M., Wittebol S., Parren P.W., Lokhorst H.M., Mutis T.: The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies. *Blood Cancer J.*, 2011; 1: e41

[64] Zhao Y.J., Lam C.M., Lee H.C.: The membrane-bound enzyme CD38 exists in two opposing orientations. *Sci. Signal*, 2012; 5: ra67

[65] Zheng Y., Cai Z., Wang S., Zhang X., Qian J., Hong S., Li H., Wang M., Yang J., Yi Q.: Macrophages are an abundant component of myeloma microenvironment and protect myeloma cells from chemotherapy drug-induced apoptosis. *Blood*, 2009; 114: 3625-3628

[66] Zojer N., Kirchbacher K., Vesely M., Hübl W., Ludwig H.: Rituximab treatment provides no clinical benefit in patients with pretreated advanced multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*, 2006; 47: 1103-1109

[67] Zonder J.A., Mohrbacher A.F., Singhal S., van Rhee F., Bensinger W.I., Ding H., Fry J., Afar D.E., Singhal A.K.: A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*, 2012; 120: 552-559

[68] Zupo S., Rugari E., Dono M., Taborelli G., Malavasi F., Ferrarini M.: CD38 signaling by agonistic monoclonal antibody prevents apoptosis by human germinal center B cells. *Eur. J. Immunol.*, 1994; 24: 1218-1222

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.