

多发性骨髓瘤新兴疗法的治疗进展

李楠 耿惠

青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要: 多发性骨髓瘤 (MM) 是一种血液系统恶性肿瘤, 由产生免疫球蛋白的浆细胞在骨髓和/或髓外部位克隆扩增引起。尽管MM治疗范式最近取得了许多进展, 但目前的疗法显示出有限的长期有效性, 最终疾病复发仍然非常普遍。骨髓瘤细胞通常通过克隆进化和细胞信号通路的改变产生耐药性。因此, 继续研究MM的新靶点对于规避累积的耐药性、克服治疗限制性毒性和改善这种不治之症的预后至关重要。本文将从NK细胞疗法、蛋白水解靶向嵌合体、肽基脯氨酰异构酶A (PPIA)、细胞周期蛋白依赖性激酶6 (CDK6) 等新兴疗法的前景进行概述。

关键词: 多发性骨髓瘤; 免疫疗法; 新兴疗法

多发性骨髓瘤 (MM) 是浆细胞克隆增殖性疾病, 是血液系统第二常见恶性肿瘤, MM的形成和发展是一个多阶段的动态演变过程, 其临床主要表现为贫血、骨痛、高钙血症、肾功能不全、出血倾向^[1]等。在过去的几十年里, 强大的临床前和临床研究导致了新疗法的开发, 这些疗法显著改变了MM的治疗前景^[2]。将这些药物引入临床实践后, PFS延长了, 并改善了治疗毒性降低的患者的总生存期^[3]。尽管取得了这些进展, 但MM仍然是一种无法治愈的疾病, 在对多种药物类别产生耐药性的患者中具有侵袭性生物学特征, 这凸显了对新治疗靶点和新治疗方式开发的需求。在这篇综述中, 我们将简要描述有前景的未来方法和靶点。

一、NK细胞疗法MM

MM患者NK细胞的数量和功能均受到抑制, 导致对骨髓瘤细胞的免疫监视和清除能力降低^[4]。NK细胞疗法旨在恢复NK细胞对骨髓瘤细胞的识别和NK细胞功能。

(一) 自体非CAR NK细胞

自体NK细胞在RRMM设置 (NCT02481934) 和ASCT后巩固中的应用已经进行了研究, 迄今为止显示出有希望的反应^[5, 6]。一项将自体NK细胞作为ASCT后巩固的1期研究 (NCT04558853) 显示, 移植后6个月, 67%的患者达到CR, 17%达到VGPR, 17%的患者复发。中位PFS为34个月。未见严重AE或CRS^[6]。抗体募集分子 (ARM) 是与内源性抗体结合并将其引导至癌细胞的双功能分子, 已被用于增强MM ASCT后的自体NK细胞治疗^[7]。BHV-1100是一种新型CD38 ARM, 可增强NK细胞募集以获得抗体依赖性细胞细胞毒性 (ADCC), 而不会引起自相残杀

^[8]。一项调查BHV-1100引发的自体细胞因子诱导的记忆样 (CIML) NK细胞的1/2期研究目前正在进行中。在本研究中, CIML NK细胞在200 mg/m²后24小时输注²美法仑给药和中期数据显示3倍扩展, 在第+28天达到峰值, 持续到第+60天。除预期的输注反应外, 未发现严重的AE^[8]。

(二) 非自体CAR NK细胞

多个非自体CAR NK细胞正在研究中。同种异体BCMA/GPRC5D双靶点CAR NK细胞疗法已在小鼠异种移植中证明有效^[9]。在小鼠模型中, 共靶向GPRC5D和CD38 (FT555) 的多能干细胞 (iPSC) 衍生的CAR NK细胞与daratumumab联合使用似乎也有效^[10]。此外, 已经研究了脐带血来源的CD-70 CAR NK细胞。CD-70是一种在许多血液癌细胞和实体癌细胞上表达上调的蛋白质, 已发现在BCMA靶向治疗进展的RRMM患者的MM细胞中高度表达^[11]。小鼠异种移植中CD-70 CAR NK细胞的临床前研究表明, 与未转导的NK细胞治疗相比, 包括在BCMA敲除小鼠模型中, CD70 CAR NK细胞的肿瘤控制和生存率更高^[11]。目前正在招募一项1/2期临床试验 (NCT05092451), 以进一步研究脐带血来源的CD-70 CAR NK细胞用于治疗RRMM。

二、蛋白水解靶向嵌合体

蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 是通过泛素-蛋白酶系统选择性降解靶蛋白的分子。PROTAC由两个由接头连接的配体结合结构域组成, 并与E3泛素连接酶和目标蛋白结合。同时结合可诱导靶蛋白泛素化和随后的降解。

PROTAC在临床前研究中显示出有前景的活性。靶

向BRD4和其他BET家族成员的PROTAC的体外和异种移植模型表明,除了能够克服对PI和IMiD的耐药性外,还与MYC和Akt/mTOR信号转导减少相关的时间和浓度依赖性抗骨髓瘤活性^[12]。另一项临床前试验也显示,靶向BET的PROTAC可抑制多种MM细胞系、新鲜患者样本和MM异种移植植物中的细胞增殖^[13]。另一项体外研究测试了一种靶向hRpn13的新型实验性PROTAC, hRpn13是一种在MM中上调的蛋白酶体底物受体^[14]。

不仅研究探讨了PROTACs的有效性和安全性,而且还研究了PROTACs在骨髓瘤中的耐药机制。最近的体外和公共数据库研究表明,MM细胞中的BET-PROTAC耐药是由ABCB1表达的上调介导的,C1orf112、CCDC167和CRIP2的基因表达可能与耐药和不良预后相关^[15]。PROTACs治疗MM的临床开发备受期待。

三、肽基脯氨酰异构酶A (PPIA)

PPIA(也称为亲环蛋白A)是一种参与新合成蛋白质折叠和运输的酶^[16]。在多种癌症中发现高水平的PPIA表达^[17]。一项单臂2期试验纳入了41例NDMM患者,这些患者对含硼替佐米的诱导方案无反应或出现早期复发,并接受了达雷妥尤单抗、卡非佐米、来那度胺和地塞米松治疗^[18]。纵向单细胞RNA测序(scRNA-seq)用于比较41例原发性难治性和早期复发患者、11例健康受试者和15例NDMM患者之间的分子差异。发现PPIA在RRMM中上调。此外,在PI耐药细胞系中与PI联合使用时,PPIA的CRISPR-Cas9缺失和PPIA的环孢素抑制显示出良好的杀瘤活性^[18]。PPIA抑制可能是PI难治性MM的一种潜在治疗方法,未来的研究备受期待。

四、细胞周期蛋白依赖性激酶6 (CDK6)

CDK6通过调节视网膜母细胞瘤(Rb)抑癌基因蛋白来控制G1至S细胞周期进程,并在多种癌症的发展中发挥作用^[19]。一项研究对MM样本进行了基于整体定量串联质量标签(TMT)的蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学分析,发现CDK6上调是IMiD耐药的一种机制^[20]。此外,体内和体外分析表明,CDK6激酶抑制剂pabociclib恢复了耐药细胞系中的IMiD敏感性。同样,PROTAC介导的CDK6降解减少了MM细胞的生长,并显示出与IMiD的协同作用^[20]。这些结果表明,CDK6可能是克服MM中IMiD耐药的可行药物靶点。

结论

尽管最近在治疗方面取得了许多进展,但多发性骨

髓瘤仍然是一种无法治愈的疾病。需要继续研究新药,以对抗对当前疗法的耐药性并产生持久的反应。尽管最近的治疗进展显著改善了骨髓瘤的预后,但有效治疗侵袭性疾病的多难治性患者仍然是一个挑战。展望未来,需要进一步研究骨髓瘤治疗的最佳顺序,以确定管理当前可用治疗范围的最合适方法。此外,我们需要不断进步对分子信息的理解和利用,以便更准确地对每个人进行风险分层和定制骨髓瘤治疗。随着更好地了解和治疗MM的持续努力,我们预计未来所有骨髓瘤患者都可以期待延长生存期和良好的生活质量。

参考文献

- [1]沈子悦,陈建斌.多发性骨髓瘤免疫微环境及免疫治疗概述.中国医药.2024.19(10):1581-1585.
- [2]Dima D, Ullah F, Mazzoni S, et al. Management of relapsed - refractory multiple myeloma in the era of advanced therapies: evidence-based recommendations for routine clinical practice. *Cancers*. 2023. 15(7): 2160.
- [3]Markouli M, Ullah F, Unlu S, et al. Toxicity profile of chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapies in multiple myeloma: pathogenesis, prevention and management. *Current Oncology*. 2023. 30(7): 6330-6352.
- [4]韩帆,席亚明.NK细胞疗法在多发性骨髓瘤治疗中的研究进展.中国实验血液学杂志.2024.32(01):297-301.
- [5]Leivas A, Perez-Martinez A, Blanchard MJ, et al. Novel treatment strategy with autologous activated and expanded natural killer cells plus anti-myeloma drugs for multiple myeloma. *Oncoimmunology*. 2016. 5(12): e1250051.
- [6]Nahi H, Chrobok M, Meinke S, et al. Autologous NK cells as consolidation therapy following stem cell transplantation in multiple myeloma. *Cell Reports Medicine*. 2022. 3(2).
- [7]Achilli S, Berthet N, Renaudet O. Antibody recruiting molecules (ARMs): synthetic immunotherapeutics to fight cancer. *RSC Chemical Biology*. 2021. 2(3): 713-724.
- [8]Birch GC, Vergara-Cadavid J, Maqbool M, et al. Expansion, persistence, and characteristics of autologous, Bhv-1100 armored memory-like NK cells infused prior to autologous stem cell transplant in MRD+ multiple myeloma patients: a first-in-human trial. *BLOOD*. 2023. 142: 2105.

- [9]Cao Z, Yang C, Wang Y, et al. Allogeneic CAR–NK cell therapy targeting both BCMA and GPRC5D for the treatment of multiple myeloma. *BLOOD*. 2022. 140(Supplement 1): 7378–7378.
- [10]Reiser J, Chan SR, Mathavan K, et al. FT555: off–the–shelf CAR–NK cell therapy co–targeting GPRC5D and CD38 for the treatment of multiple myeloma. *BLOOD*. 2022. 140(Supplement 1): 4560–4561.
- [11]Lin P, Silva FCR, Lin P, et al. CD70 CAR NK cells in the treatment of multiple Myeloma. *BLOOD*. 2023. 142: 3463.
- [12]Zhang X, Lee HC, Shirazi F, et al. Protein targeting chimeric molecules specific for bromodomain and extra–terminal motif family proteins are active against pre–clinical models of multiple myeloma. *LEUKEMIA*. 2018. 32(10): 2224–2239.
- [13]Lim SL, Damnernsawad A, Shyamsunder P, et al. Proteolysis targeting chimeric molecules as therapy for multiple myeloma: efficacy, biomarker and drug combinations. *HAEMATOLOGICA*. 2019. 104(6): 1209.
- [14]Lu X, Sabbasani VR, Osei–Amponsa V, et al. Structure–guided bifunctional molecules hit a DEUBAD–lacking hRpn13 species upregulated in multiple myeloma. *Nature Communications*. 2021. 12(1): 7318.
- [15]Qiao J, Liu Y, Nian L, et al. The Resistance Mechanism to BET–Protac in Multiple Myeloma. *BLOOD*. 2023. 142: 6584.
- [16]Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death & Disease*. 2013. 4(10): e888–e888.
- [17]Lee J, Kim SS. Current implications of cyclophilins in human cancers. *JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH*. 2010. 29: 1–6.
- [18]Cohen YC, Zada M, Wang S, et al. Identification of resistance pathways and therapeutic targets in relapsed multiple myeloma patients through single–cell sequencing. *NATURE MEDICINE*. 2021. 27(3): 491–503.
- [19]Tadesse S, Yu M, Kumarasiri M, Le BT, Wang S. Targeting CDK6 in cancer: State of the art and new insights. *CELL CYCLE*. 2015. 14(20): 3220–3230.
- [20]Ng YLD, Ramberger E, Bohl SR, et al. Proteomic profiling reveals CDK6 upregulation as a targetable resistance mechanism for lenalidomide in multiple myeloma. *Nature Communications*. 2022. 13(1): 1009.