

• 综述 •

多发性骨髓瘤免疫治疗进展

季嘉敏¹ 赵万红^{1Δ}

[摘要] 多发性骨髓瘤目前仍是一种无法治愈的血液恶性肿瘤,以蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂为代表的新药治疗使多发性骨髓瘤的预后明显改善,但残存的骨髓瘤干细胞在药物的压力选择下会发生克隆演化,导致耐药,复发难治不可避免,预后极差。在免疫治疗时代,以 CD38 单抗、靶向 BCMA 为代表的抗原嵌合受体 T 细胞、抗体药物偶联物、双特异性抗体为代表的免疫治疗已经证实能明显改善复发难治骨髓瘤的预后,成为多发性骨髓瘤治疗方面的研究热点,本文将对新的免疫治疗研究进展进行综述。

[关键词] 多发性骨髓瘤;免疫治疗;嵌合抗原受体 T 细胞;单克隆抗体;抗体偶联药物;双特异性抗体

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.014

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Advances in immunotherapy for multiple myeloma

JI Jiamin ZHAO Wanhong

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710000, China)

Corresponding author: ZHAO Wanhong, E-mail: 13991365406@163.com

Abstract Multiple myeloma is still an incurable hematologic malignant tumor, and the prognosis of multiple myeloma has been significantly improved by the new drug treatment represented by proteasome inhibitors and immunomodulators. However, the residual myeloma stem cells will undergo clonal evolution under the pressure of drug selection, resulting in drug resistance, refractory recurrence and extremely poor prognosis. In the era of immunotherapy, immunotherapy represented by CD38 monoclonal antibody, chimeric antigen receptor T cells targeting BCMA, antibody drug conjugate and bispecific antibody has been proven to significantly improve the prognosis of relapsed refractory myeloma, and has become a research hotspot in the treatment of multiple myeloma. This paper will review the progress of new immunotherapy research.

Key words multiple myeloma; immunotherapy; chimeric antigen receptor T cells; monoclonal antibody; antibody coupling drugs; bispecific antibody

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统第 2 位常见恶性肿瘤,好发于老年人,目前仍无法治愈。其发病机制复杂,骨髓瘤细胞与骨髓微环境的相互作用是其中重要一环。MM 细胞一方面过表达 PDL-1、癌胚抗原相关细胞黏附分子、CD200 抑制抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[1],另一方面下调 DC 抗原提呈功能、减少 HLA-I 抗原的表面表达,导致 CD8⁺ T 识别和杀死 MM 细胞功能下降^[2];骨髓微环境中基质细胞产生的免疫抑制细胞因子如 TGFβ、IL-10、分泌颗粒酶-B 促使 B/NK/CTL 细胞凋亡,破骨细胞产生增殖诱导配体、细胞激活因子,诱导 MM 细胞增殖

并抑制其凋亡^[3]。在此前提下,靶抗原的表达水平、效应细胞数目或活性的差异、骨髓微环境中抗凋亡分子的上调等因素都有可能导致 MM 耐药及免疫逃避,最终难治复发。新型免疫治疗有可能克服上述因素,改变复发难治多发性骨髓瘤(recurrent and refractory multiple myeloma, RRMM)的预后,各种有望克服 MM 难治复发的新型免疫疗法因此愈受瞩目。本文围绕目前 MM 免疫治疗的主要靶点及相关免疫治疗进展做以下综述。

1 新型单抗

单克隆抗体与肿瘤细胞表面某些抗原特异性结合后,通过补体依赖的细胞毒性作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)、ADCC、抗体依赖的细胞吞噬作用(antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, ADCP)和诱导细胞凋亡四种途径杀伤肿瘤细胞。目前临床广泛应用的单抗包

¹ 西安交通大学第二附属医院血液科(西安,710000)

^Δ 审校者

通信作者:赵万红, E-mail:13991365406@163.com

括 CD38 单抗达雷木单抗 (Daratumumab)、Sarclisa (Isatuximab-irfc) 及 CD319 单抗埃罗妥珠单抗 (Elotuzumab) 等,可改善部分 RRMM 患者的预后,但 RRMM 细胞相关抗原表位内卷或丢失是单抗治疗失败的主要原因,易造成 MM 免疫逃避。在现有基础上优化或开发新的靶点或将成为单抗进一步发展的可能。表 1 为下述新型单抗的概括。

1.1 靶向 CD38

CD38 抗原是一种 46 kDa 的 II 型跨膜糖蛋白,表达于造血细胞及各种组织中。相较于正常细胞,MM 细胞表达更高水平的 CD38,因此 CD38 作为单抗靶点被广泛研究。

TAK-079 是一种完全人源化的 IgG1/ λ 与 CD38 结合的单克隆抗体,变构抑制酶活性诱导细胞凋亡,并通过 ADCC、ADCP 和 CDC 作用杀伤 MM 细胞^[4]。相较于 Daratumumab 常见的输注反

应(50%),由于完全人源化,TAK-079 同种抗体产生更少且发生过敏等不良反应少见。关于 TAK-079 单药治疗的一项多重递增、重复剂量试验正在进行中,I b 期研究结果显示其较少发生严重的不良反应,如没有与药物相关的 4 级不良反应。在推荐 2 期剂量(RP2)600 mg 下,RRMM 患者的总缓解率(ORR)为 33%,临床疗效值得进一步探索^[5]。

另一抗 CD38 单克隆抗体 SAR442085,同样是通过 ADCC 作用杀伤 MM 细胞,但由于运用新型 Fc 工程制备,增加 Fc γ R II a (CD32a) 和 Fc γ R III a (CD16a) 受体的亲和力,增强 NK 细胞活化和脱颗粒作用,ADCC 作用更强。在 uFc γ R 转基因小鼠模型中 SAR442085 也表现出比 Daratumumab 和 Isatuximab 更高的 NK 细胞依赖性抗肿瘤功效和更高的存活率^[6]。这些结果突出 SAR442085 具有良好的临床前疗效。

表 1 单克隆抗体临床试验数据

名称	靶点	试验名称及阶段	纳入人数	既往治疗线数	缓解率	无进展生存	不良反应
TAK-079	CD38	NCT02219256 I 期 NCT03499280 I / II a 期	34	4(2~12)	RP2 (600 mg), ORR 33% (n=9) 临床试验正在进行	NR*	疲劳 21%,贫血 18%,中性粒细胞减少 18%,白细胞减少 15%;唯一与药物相关的严重不良反应为 3 级憩室炎
SAR442085	CD38				临床前研究阶段		
VIS832	CD138				临床前研究阶段		
R8H283	CD98				临床前研究阶段		

* NR:临床上未达到预期结果。

1.2 靶向 CD138

CD138 是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖整体膜家族的成员,与正常浆细胞相比,在患者 MM 细胞中过表达。CD138 作为 MM 细胞生长、粘附和生存的共受体,其表达与疾病进展和预后相关。

VIS832 是一种靶向 CD138 的人源化 IgG1/ κ 单克隆抗体,与抗体药物偶联(ADC) Indaximab Latansine (BT062) 中的抗 CD138 单抗 BB4 相比,VIS832 优化结合位点,增强与 CD138 表位的亲和力。VIS832 具有强大的 ADCC 和 ADCP 作用,具体表现为在 7 例 RRMM 患者的自体骨髓样本中,实现 4 例患者中 >60% 的最大裂解率和 90% 的杀伤率;同时 Daratumumab 抗性的 MM 细胞对 VIS832 高度敏感,并且不同于 Daratumumab, VIS832 通过 NK 活化选择性地诱导 MM 细胞裂解,而不会由于表达 CD38 而诱导 NK 细胞凋亡。单独使用 VIS832 降低中位肿瘤负荷并将实验小鼠总生存期从 30 d 提高到 >60 d ($P < 0.01$),次优剂量的 VIS832 迅速根除所有同时接受硼替佐米的小

鼠的骨髓瘤负担,小鼠存活率为 100%。此外,VIS832 与来那度胺同样具有协同作用。由于 CD138 也在冒烟型骨髓瘤表面表达,VIS832 也可用于治疗疾病的早期阶段并进一步改善患者预后^[7]。

1.3 靶向 CD98 单抗

CD98 是一种由重链和轻链组成的异源二聚体蛋白,在骨髓瘤细胞上过表达,与预后和转化不良有关。其重链 CD98hc 通过与 CD147、MCT(单羧酸盐转运蛋白,亚型 1 或 4)、半乳糖凝集素-3 等结合形成异质复合物,导致 GSK-3 β 在 PI3K/Akt 途径失活及 MAPK 信号通路的激活,促进瘤细胞的增殖。抗 CD98 单抗与 CD98lc 以异源二聚体形式结合 CD98hc,依靠由 Fc 依赖机制介导的 ADCC 和 CDC 发挥抗 MM 作用。

Hasegawa 等^[8]通过筛选原代人类肿瘤样本,寻找蛋白质中的癌症特异性构象表位,寻找到一种特异性结合 MM 细胞的 mAb——R8H283,与另一抗 CD98hc 单抗 MEM-108 相比,R8H283 安全

性显著提高。MEM-108 与骨髓中几乎所有细胞结合,包括 CD34 造血干细胞和造血祖细胞;由于 CD98 在正常白细胞表面糖型表达不同,R8H283 与正常细胞不发生结合,仅与 MM 细胞结合。R8H283 在皮下 MM 肿瘤模型中表现出良好的体内抗 MM 活性,无论给药方式均降低了肿瘤生长,且硼替佐米会增加 MM 细胞上 R8H283 抗原的丰度,说明与硼替佐米或有协同作用。

2 ADC

Ehrlich 于 1900 年首次提出了“魔法子弹”的概念,上个世纪 80 年代,在“魔法子弹”这一概念基础上进一步将人源化单克隆抗体和细胞毒性药物由合适的连接体结合在一起,成为一个单分子实体,称为 ADC。其作用机制是依靠血液循环运送至目标瘤细胞处,被内吞后在肿瘤细胞内分解释放出活性化学药物实现精准治疗,因此 ADC 在血液系统肿瘤治疗中有得天独厚的优势。Belantamab mafodotin 作为靶向 BCMA 的首款 ADC 药物已于 2020 年获批上市进入临床,但其不良反应严重尤其眼睛的角膜受损率高达 69%^[9],限制了其临床应用。因此,期望寻求更高效、更小不良反应的 ADC。

BCMA 在 MM 细胞上的高度表达及高选择性,使其成为 MM 免疫治疗的理想靶标之一。

2.1 MDI2228

MDI2228 是一种靶向 BCMA 的 ADC 药物,抗体偶联吡咯苯并二氮卓二聚体 (tesirine)。ME-

DI2228 优先靶向 MM 细胞膜结合的 BCMA,更有效地将 tesirine 送至 MM 细胞中,tesirine 与 DNA 交联,激活 ATM/ATR 激酶,促使 CHK1/2、CDK1/2 和 H2AX 磷酸化,激活 MM 细胞中的 DNA 损伤反应 (DDR)^[10-11],同时增强 STAT1 的磷酸化,诱导 IFN 基因 (IFITs 如 IFIT1、2、3 和 5) 的表达,抑制 MM 细胞的增殖并促进其凋亡^[12]。MEDI2228 的优势在于克服了耐药性,甚至对低 BCMA 水平、p53 突变及难治复发的 MM 更敏感。由于 MEDI2228 独特的 DDR 以及增加 MM 细胞中 CD38 的表达,它与 DDR 检查点抑制剂 AZD0156 (ATM)、AZD6738 (ATR)、AZD1775 (WEE1) 及 Daratumumab 联合具有协同作用,值得进一步研究^[10-12]。

2.2 HDP-101

HDP-101 是另一类新型抗 BCMA ADC,将抗体与氨基甲肽衍生物 α-天蒿素偶联^[13]。α-天蒿素^[14]是一种高亲水性 RNA 聚合酶 II 抑制剂,能使转录和蛋白质合成急剧减少 1 000 倍以上,因此对在体外对增殖和静息的骨髓瘤细胞都显示出很高的杀伤作用。在动物实验中,HDP-101 单药重复给药后仍表现出良好的耐受性和疗效。另有研究表明携带 17p 缺失的 MM 患者可能对 HDP-101 具有较高的敏感性^[15]。由于 α-天蒿素应用于 ADC 的巨大创新性以及对于高风险 MM 的高敏感性,其有望成为克服 MM 耐药性的新一代 ADC。表 2 为上述新型 ADC 药物的概括。

表 2 ADC 临床试验数据

名称	靶点	化学毒物	试验名称及阶段	纳入人数	既往治疗线数	缓解率	无进展生存	不良反应
MDI2228	BCMA	tesirine	NCT03489525 I 期	82	2~11	ORR 61%, ≥VGPR 率 24%	未报道	畏光 53.7%,血小板减少 31.7%,皮疹 29.3%
HDP-101	BCMA	α-天蒿素	NCT04879043 I / II a 期				临床试验正在进行	

3 双特异性抗体

1961 年双特异性抗体首次被提出,1980 年通过杂交瘤技术产生第一个双特异性抗体,此后关于双特异性抗体的研究逐年增加。双特异性抗体本质上是一种多肽链,通常可分为有 Fc 区的 IgG 样双抗和无 Fc 区的非 IgG 样双抗。双特异性 T 细胞结合剂 (BiTE) 为无 Fc 区的非 IgG 样双抗的代表平台之一,由 1 个接头和 2 个具有抗原特异性的单链可变片段结合组成,结合骨髓瘤细胞和细胞毒性免疫效应细胞上的靶标,形成 T 细胞-BiTE-肿瘤细胞的复合物^[16],促使 T/NK 细胞免疫激活,靶向杀伤骨髓瘤细胞。

1 个双抗抗体分子同时靶向 2 个抗原或者靶向 1 个抗原的 2 个不同的抗原表位,其特异性更强、更准确靶向肿瘤细胞、降低脱靶毒性并带来较好的协同效应,但双抗同时也存在半衰期较短的问题尚未解决。表 3 为主要双抗现有研究结果总结的概述。

3.1 BCMA × CD3

TNB-383B 是一种全人源双特异性单克隆 IgG4 抗体,靶向 BCMA 的同时结合 T 细胞表面低激活 αCD3,以剂量依赖性方式离体触发原发性 MM 细胞裂解和细胞毒细胞脱颗粒。由于强烈的泛 T 细胞激活的双特异性抗体也被证明可以过度

刺激 T 细胞,诱导毒性并可能降低疗效,因此 TNB-383B 优先激活效应器而不是调节性 T 细胞,刺激最少的细胞因子释放的同时杀伤 MM 细胞。截至 2022 年 1 月 I 期临床试验结果显示 ORR 为 57%,在剂量 ≥ 40 mg 时 ORR 升高至 68%,证实其良好的抗肿瘤活性和耐受性^[17-18]。

IBI379 作为针对 BCMA 和 CD3 的双特异性 BiTE,通过触发 T 细胞活化、增殖和细胞因子释放杀伤 MM 细胞。不受控制的全身性细胞因子释放是 T 细胞免疫疗法的主要挑战之一,IBI379 的一

大优势在于保持功效的同时减少细胞因子释放,证实其安全性良好。另一方面由于 BCMA 的下调常使 MM 对 BCMA 靶向治疗产生耐药,而 IBI379 对 BCMA 和 CD3 的强亲和力以及诱导表达不同水平 BCMA 的 MM 细胞裂解的能力,使得表达低 BCMA 的骨髓瘤细胞无法从 IBI379 中逃逸,将进一步研究确定 IBI379 在 BCMA 低表达骨髓瘤细胞中的抗肿瘤功效。最后由于 IBI379 保持 Fc 区域以延长其半衰期,实现每周给药的便利^[19]。

表 3 双特异性抗体临床试验数据

名称	靶点	试验名称及阶段	纳入人数	既往治疗线数	缓解率	无进展生存/月	疗效持续时间/月	不良反应
ABBV-383 (TNB-383B)	BCMA×CD3	NCT03933735 I 期	124	5	ORR 57% ($n = 122$,所有剂量), \geq VGPR 率 43%; ≥ 60 mg 剂量队列 ($n = 49$)中 ORR 和 \geq VGPR 率分别为 59% 和 39%; ≥ 40 mg 剂量队列 ($n = 79$) 中 ORR 和 \geq VGPR 率分别为 68% 和 54%	NR*	NR*	中性粒细胞减少 37%, 贫血 29%; CRS 57% (3/4 级 3%); 疲劳 30%
Cevostamab	FcRH5×CD3	NCT03275103 I 期	160	6	160 mg 剂量水平 ORR 54.5%; 90 mg 剂量水平 ORR 36.7%	未报道	15.6 (95%CI 6.4~21.6)	CRS 80%
Talquetamab (JNJ-64407-564)	GPRC5D×CD3	NCT03399799 I 期	78	5.5 (2~14)	405 μ g/kg 组 ORR 70%, \geq VGPR 率 57% 800 μ g/kg 组 ORR 64%, \geq VGPR 率 52%	未报道	NR*	中性粒细胞减少 67% (3/4 级 53%); CRS 77% (3/4 级 3.3%); 皮肤相关和指甲疾病 83%, 皮肤去角质 37% 中性粒细胞减少 36% (3/4 级 23%); CRS 80%, 无 3/4 级; 皮肤及指甲疾病 75%, 皮肤去角质 39%
RO7297089	BCMA×CD16A	NCT04434469 I 期	21	8 (2~11)	ORR NR* 达 VGPR 1 例	NR*	NR*	贫血 52.4%, 输注相关反应 47.6%, 背痛 23.8%, ALT 升高 19%, 血小板减少 19%
CTX-8573	BCMA×NKp30				临床前研究阶段			
IBI379	BCMA×CD3				临床前研究阶段			

* NR:临床上未达到预期结果。

3.2 FcRH5×CD3

FcRH5 也称 FcRL5、IRTA2 或 CD307, 是 B 细胞谱系特异性表面标记物, 几乎在所有 MM 细胞上表达^[20], 因此可作为理想靶标。FcRH5 基因位于 1q21.4 中的染色体断点附近, 1q21 基因突变患者的基线 FcRH5 表达可能会升高, 对于高风险 MM 治疗更具指导意义。

Cevostamab 作为一种 T 细胞依赖性双特异性抗体(TDB), 靶向 MM 细胞上 FcRH5 和 T 细胞上 CD3 的膜近端结构域, 形成有效的免疫突触后诱导 T 细胞活化对骨髓瘤细胞造成杀伤。值得注意的是, 抗 FcRH5/CD3 TDB 可诱导 T 细胞中 PD-1 上调, 从而抑制 T 细胞的杀伤活性, 因此联合 PD-1/PD-L1 信号传导通路抑制剂值得进一步临床应用。目前进行的一项 I 期研究剂量递增和扩展研究结果表明, 在既往接受过多种方案治疗的 RRMM 患者中, Cevostamab 表现出单药治疗的有效性, ORR 与剂量呈正相关的同时不增加细胞因子释放综合征(cytokine release syndrom, CRS) 的发生率, 体现出抗 MM 活性及可控的安全性^[21-22]。

3.3 GPRC5D×CD3

GPRC5D 是 G 蛋白偶联受体 C5 家族亚型 D, 属于一种孤儿受体, 特异性地在骨髓瘤细胞上高表达, 而在正常组织的表达仅限于在产生硬角蛋白的细胞中, 如毛囊区域, 是理想的 MM 潜在靶标, 但需警惕的是发生脱发或引起皮肤损害等不良反应可能。然而 GPRC5D 内源性配体和信号传导机制, 以及其生理功能和在癌症中的作用尚未研究清楚。

Talquetamab 是首个靶向 GPRC5D 和 CD3 的靶向 T 细胞重定向双特异性抗体, 通过 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞与 GPRC5D⁺ MM 细胞偶联, 活化 T 细胞, 促炎细胞因子分泌和 T 细胞脱颗粒, 释放细胞毒性分子如颗粒酶 B 从而实现杀 MM 作用。GPRC5D⁺ MM 小鼠模型中及体外实验结果证实 Talquetamab 对 MM 细胞杀伤具有剂量依赖性, 且骨髓微环境差异、Tregs 及效应细胞 T 细胞计数高低直接影响 Talquetamab 的疗效, 为 Talquetamab 单药或联合 Daratumumab、泊马度胺、低剂量环磷酰胺提供临床前理论基础^[23]。目前 Talquetamab 的 I 期临床试验 MonumenTAL-1 展示 405 μg/kg 及 800 μg/kg 两种 2 期剂量下, Talquetamab 表现出相当的安全性、有效性和药代动力学特征, 有望在既往接受多线治疗的 RRMM 治疗中获得疗效^[24]。

3.4 靶向 NK 细胞的双抗

为规避 T 细胞治疗潜在 CRS 和神经毒性等风险, NK 细胞治疗的研究成为热点。NK 细胞是先

天免疫系统的组成部分, 根据 CD56 抗原的表面表达水平分为 CD56^{bright} NK 细胞和 CD56^{dim} NK 细胞两个亚群, CD56^{bright} NK 细胞表达低水平的 CD16A, 并产生大量的 IFN-γ 和其他因子以响应细胞因子刺激; CD56^{dim} NK 细胞储存预先形成的细胞毒性效应蛋白(包括穿孔素和颗粒酶 B), 表达高水平的 CD16A(FcγR III a) 并快速介导有效的细胞溶解功能。除 CD16A 外, NK 细胞还表达其他激活受体, 如 NKG2D、CD94/NKG2C 和自然杀伤受体(NKp30、NKp44 和 NKp46)^[25]。

RO7297089 是一种靶向 BCMA 和 CD16A 的双特异性四价抗体, 与 CD16A 高亲和力结合后利用 NK 细胞毒性和巨噬细胞吞噬作用杀伤 MM 细胞^[26]。与其余双抗不同, RO7297089 不与其他 Fcγ 受体(包括中性粒细胞上的 CD16B) 结合, 其活性受竞争性 IgG 的影响较小, 这表明在 M 蛋白存在情况下仍具活性; 此外由于与 CD16A 中唯一存在于 Fc 结合位点对面的单个残基(Y140) 的选择性相互作用, RO7297089 以非常低的效应物与靶标比诱导 BCMA⁺ MM 细胞裂解, 比常规抗体更高效。RRMM 患者 RO7297089 的 I 期剂量递增研究正在进行中, 目前在最高 1 080 mg 剂量下未报告剂量限制毒性, 耐受性良好, 推荐的 2 期剂量尚未确定^[27]。

CTX-8573 则是一种靶向 BCMA 的新型多特异性抗体, 通过激活受体 NKp30 和 CD16a 的结合促进 NK 和 γδ T 细胞的强效肿瘤细胞杀伤。与相应的 BCMA 单克隆抗体对比, CTX-8573 的半最大效应浓度降低 >100 倍, 且在没有表达 BCMA 的靶细胞情况下, CTX-8573 不诱导先天细胞活化产生细胞因子, 降低脱靶毒性风险, 治疗窗口更宽^[28]。

4 嵌合抗原受体 T 细胞治疗

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 治疗作为一种新型的肿瘤免疫治疗方法, 通过基因工程技术将 T 细胞改造成针对肿瘤特异性抗原的新型杀伤细胞, 具有特异性强、效率高、非 MHC 限制、长期抗肿瘤等优点, 在复发/难治性血液系统肿瘤中取得很好的治疗效果^[29-34]。CAR-T 治疗 MM 聚焦最多的靶点即 BCMA, JNJ-4528 及 Ide-cel 作为靶向 BCMA 的两款 CAR-T 细胞疗法, 均已上市进入临床, 但相对较高的复发率仍然是抗 BCMA CAR-T 细胞疗法的重大挑战, CAR-T 细胞在体内的持续时间短暂也是复发的重要原因之一。聚焦更多不同靶点 CAR-T 细胞疗法、提高 CAR-T 细胞疗法的持久性是 CAR-T 细胞治疗下一步的发展方向。表 4 为主要 CAR-T 细胞疗法的研究结果总结概括。

表4 CAR-T细胞疗法临床试验数据

名称	靶点	试验名称阶段	纳入人数	既往治疗线数	缓解率	无进展生存	不良反应
CT103A (IBI326)	BCMA	NCT05066646 I/II期	79	5(3~23)	ORR 94.9%, ≥ CR 率 68.4%, MRD(-) CR 率 100%	所有队列的 PFS 尚未达到; 在既往 CAR-T 患者中为 7.5 个月(95% CI 2.9~未达到)	≥3 级 93.7%;中性 粒细胞减少 82.3%, 血小板减少 59.5%, 淋巴细胞减少 58.2%;CRS 94.9%
C-CAR088	BCMA	NCT03815383 NCT03751293 NCT04295018 NCT04322292 I期	31	4	ORR 96.4%(n = 28), ≥ CR 率 57.1%,MRD(-) CR 率 93.7%	NR*	CRS 93.5%, 3 例 (9.6%)发生 3 级 CRS,1 例(3.2%)出 现 1 级神经毒性
Decartes-08	BCMA	NCT04816526 II 期				临床试验正在进行	

* NR:临床上未达到预期结果。

4.1 靶向 BCMA 的第二代 CAR-T 细胞

CT103A 是一种靶向 BCMA 的第二代 CAR-T 细胞,利用含有 CAR 结构的慢病毒载体,具有全人单链可变片段,CD8a 铰链和跨膜,4-1BB 共刺激和 CD3 ζ 活化域。与 cilta-cel 或者 ide-cel 等二代 CAR 相比,其新颖之处在于它结合了全人源化的 scFv 序列,免疫原性降低,不易产生同型抗体,提高输注后 CAR-T 细胞疗法的持久性及既往接受 CAR-T 细胞疗法后复发再输注的成功率。目前临床 1/2 期研究结果显示在所有患者中 ORR 为 94.9%,而在髓外 MM 患者中 ORR 高达 100%。12 例既往接受过 CAR-T 细胞治疗的患者 ORR 为 75%,达完全缓解及以上者为 41.7%,证实在复发后再次接受 CT103A 治疗仍可获益。在安全性方面,75 例(94.9%)患者发生 CRS,其中仅 2 例患者发生了免疫效应细胞相关神经毒性综合征^[35-36]。

C-CAR088 是另一款靶向 BCMA 的第二代人源化 CAR-T 细胞,同样以 4-1BB 为共刺激因子。目前 1 期初步临床试验结果显示出较好的疗效和安全性,是 RRMM 一种有前景的治疗选择^[37]。

4.2 CD8⁺ CAR-T 细胞疗法

Decartes-08 是一种新型 CD8⁺ CAR-T 细胞疗法,通过体外转录的 mRNA 转染 CD8⁺ T 细胞,经过细胞毒性脱颗粒并产生细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2,导致靶细胞死亡,具有更广的适用性。相较于其他 CAR-T 细胞疗法,Decartes-08 表现出更强的控制治疗药代动力学特性的能力,表达抗 BCMA CAR 共 1 周并于第 4 天下降,显著降低严重 CRS 的风险。Decartes-08 在 RRMM 的临床试验正在进行,显示出初步的持久反应和良好的治疗指数,为开发优化人源化版本的 Decartes-11 提供框架^[38]。

4.3 CAR-NK 细胞疗法

与传统 CAR-T 细胞治疗相比,循环中 CAR-NK 细胞的寿命有限,对正常组织毒性的风险相对较低,发生 CRS、神经毒性或移植物抗宿主病等不良反应的概率更低^[39];且 NK 细胞来源广泛(脐带血、外周血和诱导多能干细胞),没有 HLA 匹配限制,更易于进行体外培养和基因改造。NK92 细胞系现已被广泛用作 CAR-NK 细胞的来源^[40],有望研制通用型 CAR 产品,作为 BCMA CAR-T 治疗失败或复发的后续治疗手段。

FT576 NK 细胞是一种衍生自 iNK 细胞的 CAR-NK 细胞,是一种多重编辑、诱导多能干细胞的衍生产品^[41],表达 CD16,抗 BCMA CAR 和 IL15 受体 α 融合蛋白(IL-15RF)。由于不表达 CD38,规避了 Daratumumab 造成的活化 NK 细胞的自相残杀的缺点,反而可以作为过继 NK 细胞免疫治疗产品,与 Daratumumab 或其他抗 CD38 单抗联合抗 MM。目前一项临床试验(NCT03940833)计划招募 20 例 MM 患者参加,旨在评估 BMCA CAR-NK92 细胞对 RRMM 患者的安全性和可行性^[42]。

5 总结

随着对 MM 研究的不断深入,免疫治疗的选择越来越丰富,开发新靶点联合不同免疫治疗方法,并结合患者实际情况采用个性化选择治疗手段,将进一步提高患者生存时间及预后,RRMM 的治疗模式向慢性病治疗模式转变或达到功能性治疗成为可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lopes R, Caetano J, Ferreira B, et al. The Immune Microenvironment in Multiple Myeloma: Friend or Foe? [J]. Cancers, 2021, 13(4): 625.

- [2] Leblay N, Maity R, Hasan F, et al. Deregulation of Adaptive T Cell Immunity in Multiple Myeloma: Insights Into Mechanisms and Therapeutic Opportunities[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:636.
- [3] Ho M, Goh CY, Patel A, et al. Role of the Bone Marrow Milieu in Multiple Myeloma Progression and Therapeutic Resistance[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(10):752-768.
- [4] Korver W, Carsillo M, Yuan J, et al. A Reduction in B, T, and Natural Killer Cells Expressing CD38 by TAK-079 Inhibits the Induction and Progression of Collagen-Induced Arthritis in Cynomolgus Monkeys[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(2):182-196.
- [5] Krishnan AY, Patel KK, Hari P, et al. A phase Ib study of TAK-079, an investigational anti-CD38 monoclonal antibody (mAb) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Preliminary results[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):8539.
- [6] Kassem S, Diallo BK, El-Murr N, et al. SAR442085, a novel anti-CD38 antibody with enhanced antitumor activity against multiple myeloma[J]. *Blood*, 2022, 139(8):1160-1176.
- [7] Yu Teng, Chaganty B, Lin L, et al. A Novel CD138-Targeting Monoclonal Antibody Induces Potent Myeloma Killing and Further Synergizes with IMiDs or Bortezomib in In Vitro and In Vivo Preclinical Models of Human Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):30-31.
- [8] Hasegawa K, Ikeda S, Yaga M, et al. Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(632):eaax7706.
- [9] Offidani M, Corvatta L, Morè S, et al. Belantamab Mafodotin for the Treatment of Multiple Myeloma: An Overview of the Clinical Efficacy and Safety[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2401-2415.
- [10] Xing L, Lin L, Yu T, et al. Anti-Bcma PBD MEDI2228 Combats Drug Resistance and Synergizes with Bortezomib and Inhibitors to DNA Damage Response in Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1):1817.
- [11] Xing L, Lin L, Yu T, et al. A novel BCMA PBD-ADC with ATM/ATR/WEE1 inhibitors or bortezomib induce synergistic lethality in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2020, 34(8):2150.
- [12] Xing L, Wang S, Liu J, et al. BCMA-Specific ADC MEDI2228 and Daratumumab Induce Synergistic Myeloma Cytotoxicity via IFN-Driven Immune Responses and Enhanced CD38 Expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(19):5376-5388.
- [13] Strasz A, Raab MS, Orlowski RZ, et al. A First in Human Study Planned to Evaluate Hdp-101, an Anti-BCMA Amanitin Antibody-Drug Conjugate with a New Payload and a New Mode of Action, in Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):34.
- [14] Pahl A, Lutz C, Hechler T, et al. Amanitins and their development as a payload for antibody-drug conjugates[J]. *Drug Discov Today Technol*, 2018, 30:85-89.
- [15] Figueroa-Vazquez V, Ko J, Breunig C, et al. HDP-101, an Anti-BCMA Antibody-Drug Conjugate, Safely Delivers Amanitin to Induce Cell Death in Proliferating and Resting Multiple Myeloma Cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(2):367-378.
- [16] Ravi G, Costa LJ. Bispecific T-cell engagers for treatment of multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 Suppl 2:S13-S21.
- [17] Kumar S, D'Souza A, Shah N, et al. A Phase 1 First-in-Human Study of Tnb-383B, a BCMA×CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):900.
- [18] D'Souza A, Shah N, Rodriguez C, et al. A Phase I First-in-Human Study of ABBV-383, a B-Cell Maturation Antigen × CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(31):3576-3586.
- [19] Fei K, Ni H, Zhu M, et al. IBI379, a novel B cell maturation antigen/CD3 bispecific T-cell engager, displays high antitumor efficacy in preclinical models of multiple myeloma[J]. *Cancer Lett*, 2022, 536:215663.
- [20] Nakamura R, Lear S, Wilson D, et al. Early Pharmacodynamic Changes in T-Cell Activation, Proliferation, and Cytokine Production Confirm the Mode of Action of BFCR4350A, a FcRH5/CD3 T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):14-15.
- [21] Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):157.
- [22] Cohen AD, Harrison SJ, Krishnan A, et al. Initial Clinical Activity and Safety of BFCR4350A, a FcRH5/CD3 T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):42-43.
- [23] Verkleij CPM, Broekmans MEC, van Duin M, et al. Preclinical activity and determinants of response of the GPRC5D×CD3 bispecific antibody talquetamab in multiple myeloma [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(8):2196-2215.
- [24] Minnema MC, Krishnan AY, Berdeja JG, et al. Efficacy and safety of talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D×CD3 bispecific

- antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated results from Monumen-TAL-1[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl):8015.
- [25] Demaria O, Gauthier L, Debroas G, et al. Natural killer cell engagers in cancer immunotherapy: Next generation of immuno-oncology treatments[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(8):1934-1942.
- [26] Kakiuchi-Kiyota S, Ross T, Wallweber HA, et al. A BCMA/CD16A bispecific innate cell engager for the treatment of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2022, 36(4):1006-1014.
- [27] Plesner T, Harrison SJ, Quach H, et al. A Phase I Study of RO7297089, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-CD16a Bispecific Antibody in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):2755.
- [28] Yoon JW, Guzman W, Oliphant A, et al. CTX-8573, an Innate-Cell Engager Targeting BCMA, is a Highly Potent Multispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1):3182.
- [29] Zhao WH, Wang BY, Chen LJ, et al. Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2) [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):86.
- [30] Mi JQ, Zhao W, Jing H, et al. Phase II, Open-Label Study of Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy, in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (CARTIFAN-1) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6):1275-1284.
- [31] 梅恒, 李成功, 胡豫, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法在难治/复发多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7):441-445.
- [32] 韩为东, 张亚晶. CAR-T 细胞治疗淋巴瘤——我们仍然在路上[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9):612-615.
- [33] 董斐斐, 傅维佳, 秦永文, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):83-85.
- [34] 茆诗源, 马瑞聪, 聂山林, 等. CART 细胞治疗患者住院期间心血管不良事件发生的危险因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1106-1111.
- [35] Wang D, Wang J, Hu G, et al. A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2021, 137(21):2890-2901.
- [36] Li C, Wang D, Song Y, et al. Updated phase 1/2 data of safety and efficacy of CT103A, fully human BCMA-directed CAR-T cells, in relapsed/refractory multiple myeloma [C]. 2022 EHA Congress, 2022, Abstract S187.
- [37] Qu X, An G, Sui W, et al. Phase 1 study of C-CAR088, a novel humanized anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9):e005145.
- [38] Lin L, Cho SF, Xing L, et al. Preclinical evaluation of CD8+ anti-BCMA mRNA CAR T-cells for treatment of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2021, 35(3):752-763.
- [39] Lu H, Zhao X, Li Z, et al. From CAR-T Cells to CAR-NK Cells: A Developing Immunotherapy Methods for Hematological Malignancies [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:720501.
- [40] Forero JV, Moreno Cortes F, Robledo JEG, et al. Pre-clinical NK Cell Platform for CAR Directed Therapies: Functional and Phenotypic Comparison Using a Rechallenge Cytotoxicity Assay [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):4805.
- [41] Goodridge JP, Bjordahl R, Mahmood S, et al. FT576 path to first-of-kind clinical trial: translation of a versatile multi-antigen specific off-the-shelf NK cell for treatment of multiple myeloma [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13_Supplement):1550.
- [42] Goodridge JP, Bjordahl R, Mahmood S, et al. FT576: Multi-Specific Off-the-Shelf CAR-NK Cell Therapy Engineered for Enhanced Persistence, Avoidance of Self-Fratricide and Optimized Mab Combination Therapy to Prevent Antigenic Escape and Elicit a Deep and Durable Response in Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):4-5.

(收稿日期:2022-09-20)