

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ – ОТ ТЕРАТОГЕННОСТИ К ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Семочкин С. В.^{1,2}

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Иммуномодулирующие препараты (immunomodulatory drugs, IMiDs) представляют собой класс химических производных талидомида, обладающих многочисленными иммуномодулирующими, антиангиогенными, противовоспалительными и цитостатическими эффектами при множественной миеломе (ММ).

Цель обзора — осветить историю вопроса открытия IMiDs и обсудить молекулярные механизмы их терапевтической активности.

Основные сведения. В 2010 г., более чем через полвека после того, как немецкая компания «Chemie Grünenthal» начала клиническое применение талидомида, появилось первое понимание механизма действия этого препарата и его структурных производных. Исследователи из лаборатории Hiroshi Handa Токийского медицинского университета обнаружили, что непосредственной молекулярной мишенью талидомида является белок цереблон, выполняющий функцию субстратного рецептора ферментной системы CRL4^{CRBN} E3-лигазы. Последующие генерации противоопухолевых иммуномодуляторов (IMiDs) — леналидомид и помалидомид — обладают структурным сходством с талидомидом. Глутаримидное кольцо IMiDs встраивается в рецепторный карман цереблона. При этом вариабельная фталимидная часть препарата выступает из связывающего домена, меняя конфигурацию цереблона таким образом, что это позволяет ему взаимодействовать с белками (нео-субстратами), с которыми в физиологических условиях он не реагирует. Минимальные отличия в виде двух аминокислотных замен в структуре цереблона мыши и человека защищают грызунов от тератогенного действия талидомида. Впоследствии было установлено, что убиквитин-опосредованная деградация двух факторов транскрипции Ikaros и Aiolos лежит в основе противоопухолевой и иммуномодулирующей активности IMiDs, показавших уникальную клиническую эффективность в лечении множественной миеломы. Естественным продолжением успеха IMiDs стало создание серии терапевтических молекул (ибердомид и др.), относящихся к новому классу препаратов, получившему название CELMoDs (Cereblon E3 Ligase Modulating Drugs).

Ключевые слова: множественная миелома, иммуномодуляторы, IMiDs, CELMoDs, тератогенность, талидомид, леналидомид, помалидомид, ибердомид

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов — от тератогенности к терапии множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(2): 240–260. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>

MECHANISMS OF ACTION OF IMMUNOMODULATORY DRUGS – FROM TERATOGENICITY TO TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

Semochkin S. V.^{1,2}

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Immunomodulatory drugs (IMiDs) are a class of chemical derivatives of thalidomide with numerous immunomodulatory, antiangiogenic, anti-inflammatory, and cytostatic effects in multiple myeloma (MM).

Aim — to highlight the history of the discovery of IMiDs and discuss the molecular mechanisms of their therapeutic activity.

Basic information. In 2010, more than half a century after the German company Chemie Grünenthal began the clinical use of thalidomide, the first understanding of the molecular mechanism of thalidomide and its structural derivatives appeared. Hiroshi Handa and colleagues from the Tokyo Medical University discovered that the drug thalidomide binds to the protein Cereblon (CRBN), a substrate receptor of the CRL4^{CRBN} E3 ubiquitin ligase. Subsequent generations of immunomodulatory drugs (IMiDs) — lenalidomide and pomalidomide, are structurally like thalidomide. The glutarimide ring of IMiDs is inserted into the receptor pocket of the CRBN. In this case, the variable phthalimide part of the drug protrudes from the binding domain, changing the configuration of the CRBN in such a way that it allows it to interact with proteins (neosubstrates) with which it does not react under physiological conditions. It was later found that ubiquitin-mediated degradation of two transcription factors (Ikars and Aiolos) underlies the antitumor and immunomodulatory activity of IMiDs, which have shown unique clinical efficacy in the treatment of multiple myeloma. A natural continuation of the success of IMiDs was the creation of a series of therapeutic molecules (Iberdomide, etc.) belonging to a new class of drugs called CELMoDs (Cereblon E3 Ligase Modulating Drugs). The presented literature review is devoted to the history of the discovery of IMiDs and a discussion of the molecular mechanisms of their therapeutic activity.

Keywords: multiple myeloma, immunomodulatory drugs, IMiDs, CELMoDs, teratogenicity, thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, iberdomide

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Financial disclosure: this study had no sponsorship.

For citation: Semochkin S.V. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2022; 67(2): 240–260 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>

Введение

Иммуномодулирующие препараты (immunomodulatory drugs, IMiDs) представляют собой класс химических производных талидомида, обладающих многочисленными иммуномодулирующими, антиангиогенными, противовоспалительными и цитостатическими эффектами при целом ряде онкогематологических заболеваний, включая множественную миелому (ММ) [1]. Структурно IMiDs объединяет наличие имидной группы. Помимо талидомида данный класс препаратов включает его

производные: леналидомид, помалидомид, авадомид и ибердомид. Первым IMiD, зарегистрированным в России в 2009 г., был леналидомид. Широкое применение бортезомиба, леналидомида и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) привело к существенному улучшению общей выживаемости (ОВ) больных ММ. Медиана ОВ больных ММ в России в 2006–2016 гг. составляла уже около 55–59 мес., что превышает аналогичные показатели в конце 1990-х гг. не менее, чем в 2–2,5 раза

[2, 3]. Понимание механизма противоопухолевого действия IMiDs началось с открытия молекулярных процессов, лежащих в основе тератогенного эффекта талидомида [4].

Цель настоящего обзора — осветить историю вопроса открытия IMiDs и обсудить молекулярные механизмы их терапевтической активности.

Разработка талидомида и выход на фармацевтический рынок

Талидомид (α -N-фталимидо-глутаримид) был синтезирован из глутаминовой кислоты немецкой фармацевтической компанией «Chemie Grünenthal» в 1954 г. и получил широкую известность в результате своей тератогенности. В период с 1956 по 1962 гг. в ряде стран у матерей, принимавших талидомид для устранения таких неприятных симптомов беременности, как бессонница, беспокойство и утренняя тошнота, родилось от 10 000 до 20 000 детей с врожденными уродствами [5]. Около 5000 детей выжили и не умерли в раннем возрасте, но остались инвалидами на всю жизнь. Максимальное количество жертв «талидомидовой трагедии» имело место в ФРГ и Великобритании.

Первоначально талидомид показал себя как мощное седативное средство, отличное по химической структуре от барбитуратов. Вскоре было обнаружено, что талидомид является также эффективным противорвотным агентом. Это стало поводом для того, чтобы использовать его для коррекции утреннего недомогания и тошноты у беременных. Максимально переносимая доза препарата у лабораторных животных выявлена не была, что послужило основанием считать его абсолютно безопасным. Уже через год компания начала неофициально распространять бесплатные образцы препарата среди врачей ФРГ и Швейцарии. Собственный опыт применения позволил сформировать в среде специалистов очень благоприятное впечатление о талидомиде как о безопасном и не вызывающем привыкания седативном и снотворном препарате. В отличие от барбитуратов, для талидомида

исключалась вероятность случайной либо с целью суицида передозировки, что также способствовало продвижению этого продукта на рынке [6]. В 1957 г. талидомид официально поступил в продажу в ФРГ под торговым названием «Contergan», а годом позднее — в Великобритании под маркой «Distaval» и под маркой «Softenon» — в других странах Европы. В общей сложности талидомид стал коммерчески доступным в 46 странах на четырех континентах, где он выпускался под 37 торговыми наименованиями. Дополнительных независимых исследований препарата ни в одной стране не проводилось. Талидомид был одним из самых продаваемых в мире лекарств вплоть до 1961 г., когда его начали выводить из торгового оборота [7].

Вскоре после начала широкого применения талидомида стали появляться сообщения о случаях периферической нейропатии, связанных с приемом препарата. Также стали поступать сообщения о серьезных врожденных дефектах, затрагивающих сразу несколько систем новорожденных, которые, правда, изначально никак не связывались с талидомидом или вовсе отрицались. Несмотря на это, талидомид продолжал занимать лидирующие позиции по продажам и в некоторых странах отставал только от аспирина. По всей видимости, никогда уже не будет известно, сколько именно женщин принимали это лекарство.

Вероятнее всего, предотвратить «талидомидовую катастрофу» было невозможно. Что-то подобное должно было произойти. Упаковка и информационный листок к препарату с указанием соответствующих рисков были совсем скромными по сравнению с теми, какие прилагаются к лекарствам сегодня (рис. 1).

Правила доклинических и клинических исследований лекарств в 1950-х гг. серьезно отличались от современных стандартов. Тестирование талидомида соответствовало правовым нормам того времени, а предметом осуждения является отсроченная реакция компании «Chemie Grünenthal» на сообщения о тератогенности препарата.

В 1960 г. компания «Richardson-Merrell» представила пакет документов по талидомиду на рассмотрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в США. Пробное применение лекарственного препарата до его лицензирования было обычной практикой, что позволило производителю свободно распространить в США более 2,5 млн таблеток талидомида. Большинство практикующих врачей сходилось во мнении, что препарат вполне безопасный и эффективный. По счастливому стечению обстоятельств, талидомид не был одобрен в США. Доктор Frances Kelsey, получившая досье талидомида для рассмотрения FDA, выразила обеспокоенность по поводу его безопасности. Одним из основных факторов, повли-



Рисунок 1. Оригинальная упаковка и инструкция к препарату Contergan
Figure 1. Original packaging and instructions for the drug Contergan

явших на решение эксперта, было то, что фармацевтическая компания знала о риске нейропатии, но скрыла это от FDA. Доктор Frances Kelsey впоследствии была награждена Президентской премией за выдающиеся заслуги на федеральной гражданской службе, за предотвращение катастрофы с талидомидом в США, которую ей лично вручил John F. Kennedy [7].

В конце 1961 г. почти одновременно немецкий педиатр Widukind D. Lenz из Гамбурга и австралийский гинеколог William McBride из Сиднея обнаружили связь между врожденными пороками детей и тем фактом, что их матери принимали талидомид на ранних сроках беременности [8, 9]. В газете «Welt am Sonntag» было опубликовано письмо профессора W. D. Lenz с описанием более 150 случаев талидомидовой эмбриопатии. Через неделю под давлением прессы и регуляторных органов компания «Chemie Grünenthal» начала отзыв талидомида с фармацевтического рынка. Почти одновременно британская компания «Distillers» по следам статьи доктора W. McBride в журнале «Lancet» объявила об отзыве препарата.

«Талидомидовая катастрофа» полностью изменила подходы к тестированию лекарств [10]. Впервые было продемонстрировано, что существуют межвидовые различия в биологических реакциях на отдельные препараты. Мыши, традиционно используемые для проверки действия лекарств, оказались малочувствитель-

ными к талидомиду, в отличие, например, от обезьян или кроликов [11]. Почему мыши не чувствительны к талидомиду — очень долго оставалось непонятным. Между тем, доказательства того, что талидомид вызывает врожденные дефекты, не подлежали сомнению. Было показано, что к действию талидомида чувствительны многие виды животных, в том числе приматы, кролики, броненосцы, сумчатые, хомяки, курицы, морские рыбы и даже бактерии [12].

Особенности тератогенного действия талидомида

Талидомид вызывает повреждение формирующегося эмбриона в течение достаточно короткого временного интервала, получившего название «критического периода». Временное окно находится между 20-м и 36-м днями после оплодотворения (рис. 2) [8, 13]. Считается, что до и после этого критического периода талидомид явного тератогенного вреда не причиняет. Однако есть указание на то, что использование талидомида до 20-го дня у людей и крыс приводит к выкидышам, а воздействие на плод у крыс в более поздние сроки — к повреждению головного мозга [14, 15]. По всей видимости, безопасного периода времени для приема талидомида не существует.

Временное окно тератогенности талидомида было определено в результате сбора анамнеза у родителей

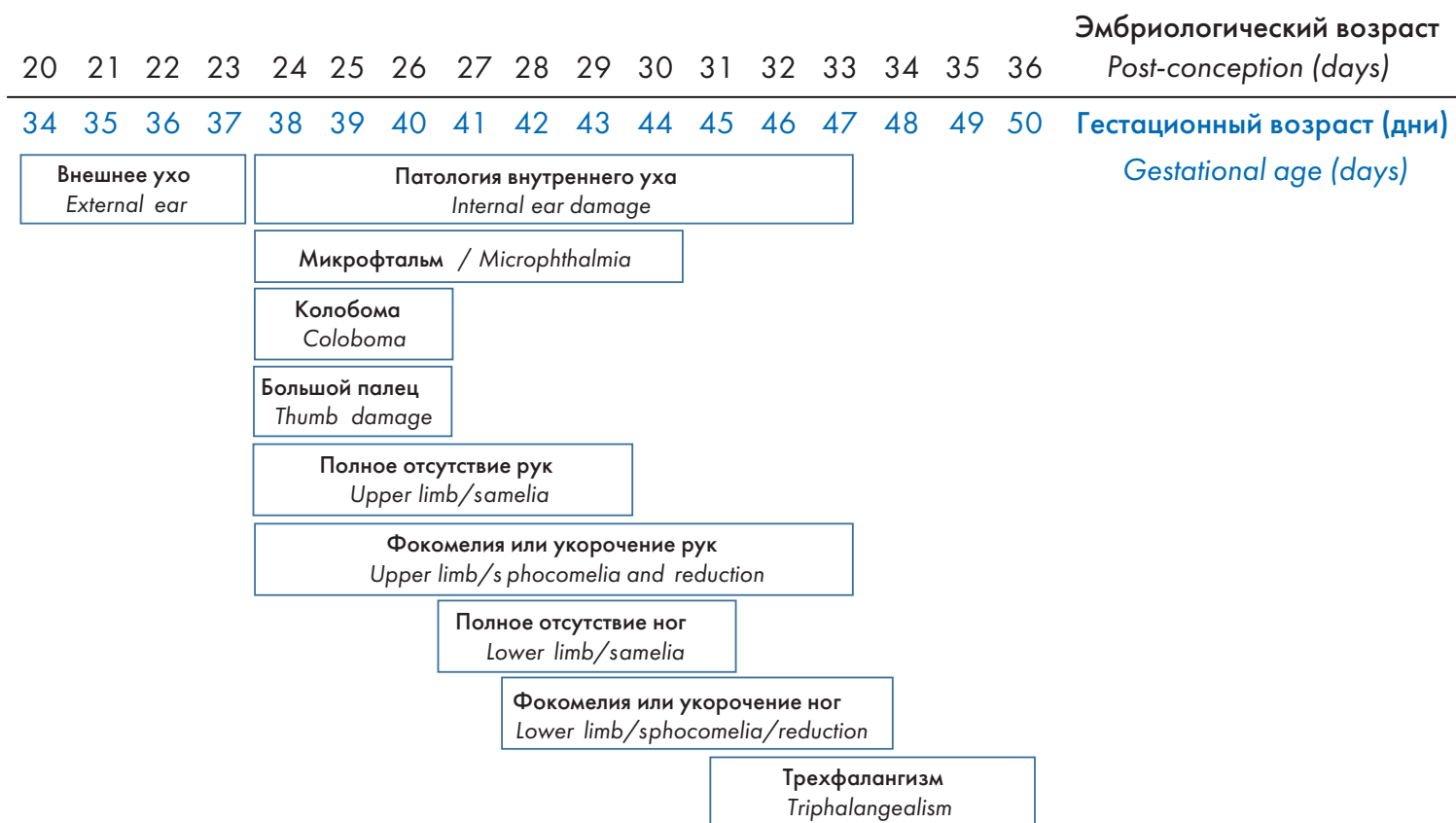


Рисунок 2. «Временное окно» талидомидной эмбриопатии. График показывает, когда в эмбрионе происходят повреждения после воздействия талидомида [15]

Figure 2. Time window of thalidomide embryopathy. The picture shows when damage of the embryo occurs after thalidomide exposure [15]

детей, пострадавших от талидомида [8, 13]. Оказалось, что одной таблетки талидомида в дозе 50 мг, принятой в период «чувствительного временного окна», вполне достаточно, чтобы привести к очевидным врожденным дефектам развития почти в 50% случаев [16]. Повреждения плода, вызванные талидомидом, касались самых разных органов и частей тела. Чаще всего у детей возникали фокомелии (тюленеобразные конечности) — отсутствие проксимальных и/или средних частей конечности и соответствующих плечевого или тазобедренного суставов, полное отсутствие верхних или нижних конечностей (амелия), отсутствие ушных раковин, дефекты глаз и мимической мускулатуры. Талидомид влияет на формирование сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем, а также может приводить к рождению детей с отклонениями умственного развития и аутизмом. В подробном отчете правительства Великобритании в 1964 г. было указано, что у матерей с подтвержденным во время беременности приемом препарата родилось несколько нормальных детей, по крайней мере, не имевших внешних дефектов, однако неизвестно, не возникли ли у них проблемы в более позднем возрасте [17].

«Временное окно» совпадает с периодом быстрого эмбрионального развития. Начиная с 4 недель, наблюдается активная пролиферация клеток, формирование кровеносных сосудов и органогенез, что сопряжено с активацией множества сигнальных путей. Эмбриогенез длится до 10-й недели беременности, пока эмбрион полностью не сформируется, а в оставшемся периоде беременности происходит дальнейший рост и созревание плода. Поскольку талидомид использовался для лечения утреннего недомогания, которое возникало как раз на 4-й неделе и длилось у некоторых женщин до 12 недель, а у других и вовсе на протяжении всей беременности, это совпадало с основными тератогенными событиями. Воздействие талидомида в начале «временного окна» приводит к максимально серьезным повреждениям конечностей, лицевого скелета, гениталий и внутренних органов (рис. 2) [15].

В исследованиях на нечеловекообразных обезьянах было показано, что воздействие талидомида индуцирует разные повреждения среди особей одного помета, т.е. рожденных в одно время одной самкой [18]. Например, у одного животного могут быть дефекты всех 4 конечностей, а у другого — только одной лапы, или наблюдаться лишь аномалия хвоста. Механизм, лежащий в основе подобных различий, не ясен, но объясняет вариабельность тератогенных эмбриопатий у людей.

Возвращение в клиническую практику

В 1964 г. в иерусалимском госпитале Hadassah доктор Jacob Shaskin на свой страх и риск назначил запущенный препарат талидомид смертельно больному

с узловатой формой лепры. Больной страдал от тяжелых воспалительных процессов и в течение нескольких недель не мог нормально спать от невыносимой боли. После глубокого 20-часового сна больной почувствовал себя ощутимо лучше и смог продолжить лечение талидомидом с хорошим долгосрочным эффектом [19]. Позднее ВОЗ провела большое исследование с привлечением 4,5 тыс. больных лепрой, показавшее 99% эффективность талидомида [20]. В 1998 г., почти через 40 лет после громкой ятрогенной трагедии, FDA зарегистрировала талидомид для лечения лепры, при этом обязав производителя использовать строгие ограничительные меры при назначении препарата.

В 1994 г. из лаборатории доктора Judah M. Folkman вышла статья, в которой было показано, что талидомид подавляет рост сосудов в роговице кролика [21]. Эти результаты совпадали с ранней гипотезой J. M. Folkman [22], заключавшейся в предположении того, что для роста злокачественных опухолей требуется развитие новых кровеносных сосудов (неоангиогенез), и подавление этого процесса может стать одним из направлений противораковой терапии. В те годы J. M. Folkman проводил прикладные исследования в Гарварде и в детской больнице Бостона (США), где руководил отделением биологии сосудов. Почти в то же время, в 1997 г. в клинике университета Арканзаса в Фейетвилле (США) у профессора Bart Barlogie лечился 35-летний мужчина Ira Wolmer, кардиолог по профессии, страдавший тяжелой ММ, которая была диагностирована в 1995 г. Лечение не помогало, и он умирал в результате прогрессии ММ после трех трансплантаций костного мозга и введений экспериментальной вакцины. Никто не исследовал талидомид при ММ до того момента, пока к Bart Barlogie не обратилась миссис Beth Wolmer — жена этого больного, юрист из Манхэттена. Она связалась с профессором J. M. Folkman, а позже уговорила Bart Barlogie тоже позвонить ему и обсудить возможность лечения ее мужа талидомидом. К осени 1997 г. Bart Barlogie получил разрешение на испытание талидомида. Препарат не подействовал, и больной умер в марте 1998 г. Однако уже у второго больного, участвовавшего в исследовании, наступила полная ремиссия [23]. В 1999 г. Bart Barlogie опубликовал результаты исследования талидомида у онкологических больных с рефрактерностью к доступным методам лечения. Талидомид оказался эффективным средством лечения ММ [24]. В 2006 г. FDA одобрило применение талидомида в комбинации с дексаметазоном у больных с рецидивирующей/рефрактерной (P/P) ММ.

Открытие цереблona как первичной мишени IMiDs

Более 20 лет в поиске новых лекарств исследователи из лаборатории Hiroshi Handa Токийского медицинского университета проводили работы по определению аффинности серии низкомолекулярных

биоактивных соединений к отдельным клеточным таргетным белкам [25]. В ходе проведения этих изысканий в 2010 г. было обнаружено, что непосредственной молекулярной мишенью талидомида является белок цереблон (Cereblon, CRBN) [26]. И хотя цереблон был белком с неизвестной на момент открытия функцией, стало ясно, что он служит субстратным рецептором особого фермента — убиквитинлигазы E3, содержащей RING-домен (сокращенное название CRL4^{CRBN} E3-лигаза). Помимо цереблона, данный ферментный комплекс включает в себя белок, связывающийся с местом повреждения ДНК (DNA damage-binding protein 1, DDB1), куллин-4 (CUL4 A/B) и регулятор куллин-1 (Regulator of cullins-1, ROC1), часто называемый, как RING box protein-1 (RBX1) [27]. Белок DDB1 работает как адаптер, соединяющий цереблон непосредственно с CUL4. Сам CUL4 является гидрофобным белком, служащим жестким матриксом для данной конструкции, а RBX1 отвечает за полимеризацию убиквитина. RBX1 содержит небольшой цинк-связывающий домен RING (Really Interesting New Gene), который является эволюционно консервативным и необходимым для эмбрионального развития. Вместе CUL4 и RBX1 формируют каталитическое ядро уби-

квитинлигазы [28]. Схематическое изображение механизма действия IMiDs представлено на рисунке 3.

В физиологических условиях CRL4^{CRBN} E3-лигаза участвует в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и репликации хроматина посредством убиквитирования соответствующих таргетных белков [29]. Белки с присоединенными полиубиквитиновыми цепочками подвергаются последующей протеолитической деградации с помощью протеасомы 26S [30]. Для успешной протеолитической деградации белка в протеосоме 26S необходимо, чтобы он был отмечен цепочкой, состоящей не менее чем из четырех молекул убиквитина. Таким образом, действие IMiDs заключается в узко специфичном протеолизе, регулируемым цереблоном. Гиперэкспрессия цереблона с дефектом области связывания с талидомидом у цыплят и аквариумных рыбок *Danio rerio* нивелирует тератогенность, индуцированную талидомидом [26]. Первоначально предполагалось, что талидомид просто ингибирует активность CRL4^{CRBN} E3-лигазы, но впоследствии было установлено, что фермент приобретает способность убиквитинировать другие белки (нео-субстраты), нежели те, что направляются на протеолиз в естественном состоянии, когда нет воздействия IMiD [31].

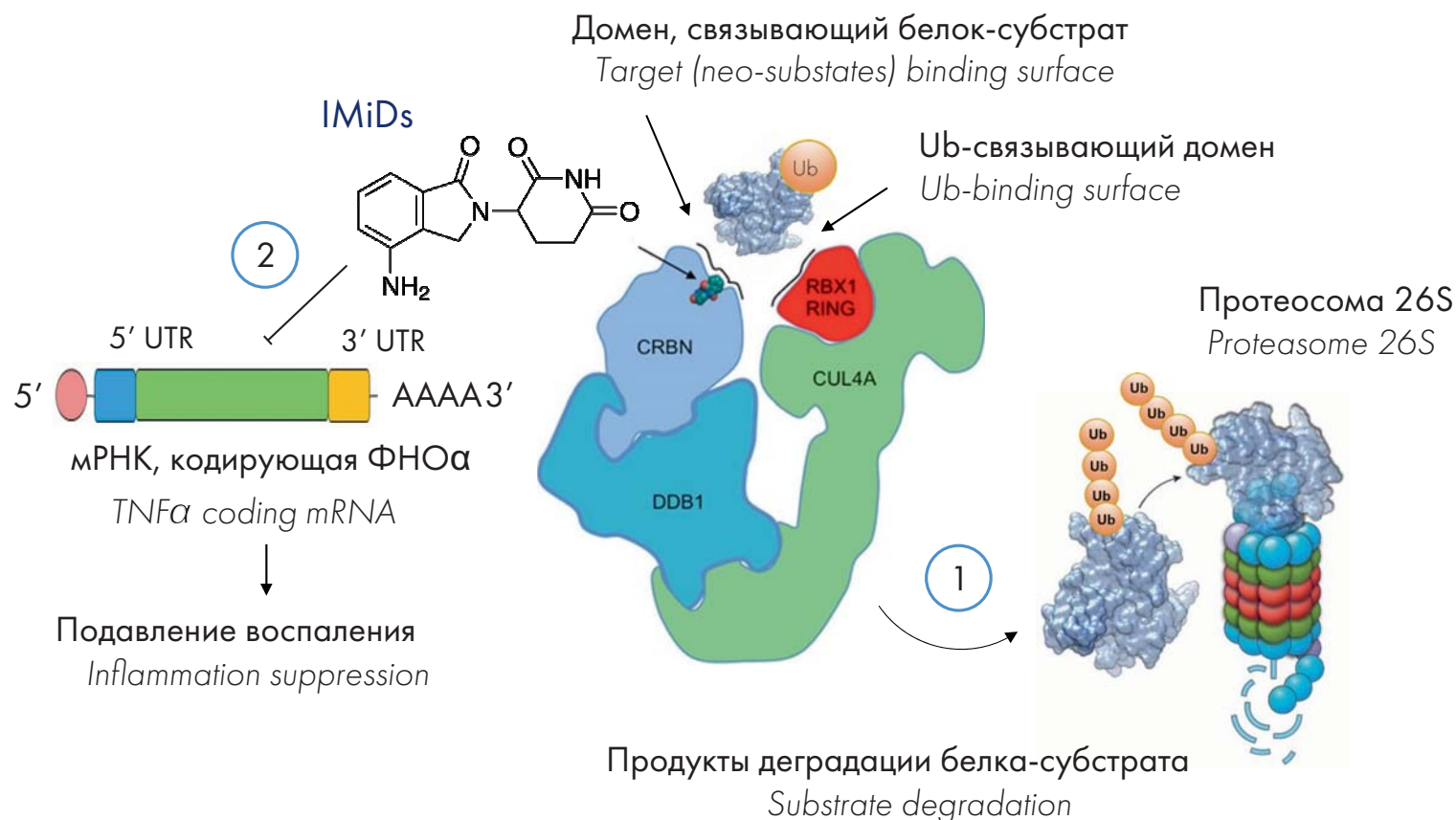


Рисунок 3. Взаимодействие IMiDs с цереблоном (CRBN) и мРНК фактора некроза опухоли α (ФНОα). 1 — плутаримидный фрагмент IMiD катализирует образование комплекса CRL4^{CRBN} E3-лигазы с таргетным белком нео-субстратом, направляя его на протеолиз; 2 — IMiDs дестабилизируют 3'-нетранслируемую область (3'-UTR) мРНК ФНОα, ингибируя синтез цитокина ФНОα и подавляя таким образом воспалительную активность

Figure 3. Interaction of IMiDs with Cereblon (CRBN) and TNFα mRNA. 1 — the glutarimide ring of IMiD catalyzes the formation of a complex of CRL4^{CRBN} E3 ligase with a target protein neo-substrate, directing it to proteolysis; 2 — IMiDs destabilizes the 3'-untranslated region (3'-UTR) of TNFα mRNA inhibiting the synthesis of the TNFα cytokine and thus suppressing inflammatory activity

Способы реализации противовоспалительной активности IMiDs менее изучены и по всей видимости не зависят от цереблona. Предполагается, что эффект развивается через воздействие на 3'-UTR область мРНК, кодирующих провоспалительные цитокины с последующим нарушением трансляции соответствующих белков (рис. 3) [32]. Как это точно происходит, до конца не ясно.

Механизм тератогенного действия талидомида

Относительно недавно было показано, что тератогенный эффект талидомида опосредуется через убиквитирование Sal-подобного белка 4 (SALL4) [33]. SALL4 представляет собой фактор транскрипции семейства белков, содержащим в качестве ДНК-связывающего домена мотив цинковые пальцы Cys2/His2-типа [34]. Очень показательно, что мутации гена *SALL4* приводят к наследственным заболеваниям, которые имеют поразительное сходство с талидомидной эмбриопатией. Примером подобного состояния является синдром Дуэйна-радиального луча (Duane-radial ray syndrome), проявляющийся врожденным косоглазием с неспособностью глаза двигаться кнаружи (аномалия Дуэна) и вариабельной патологией строения предплечий и кистей рук (например, частичное или полное отсутствие лучевой кости). Синдром на-

следуется по аутосомно-доминантному типу и может сочетаться с глухотой, изменением строения ушной раковины, поражением сердца и почек, дефектами лицевого скелета [33].

«Классические» IMiDs (талидомид, леналидомид и помалидомид) представляют собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров, поворачивающихся вокруг хирального центра — атома углерода в положении C3 glutаримидного кольца (рис. 4A). S-энантиомер в первую очередь отвечает за тератогенные эффекты, а R-энантиомер обеспечивает фармакологическую активность [35]. Синтез чистого R-энантиомера ничего не решает, поскольку в физиологических условиях происходит взаимное превращение двух форм. Тем не менее оказалось возможным создать конфигурационно неконвертируемые формы IMiDs посредством замены атома водорода в хиральном центре на более стабильный фтор (например, 3-фтор-талидомид), что эффективно ингибирует рацемизацию. S- и R-хирально стабильные иммуномодуляторы демонстрируют разную степень связывания с цереблном [36].

По результатам кристаллографических исследований установлено, что взаимодействие IMiDs с CRL4^{CRBN} E3-лигазой, происходит через специальный рецепторный карман, образованный тремя консервативными остатками триптофана (W) на поверхности цереблona — W380, 386 и 400 [37].

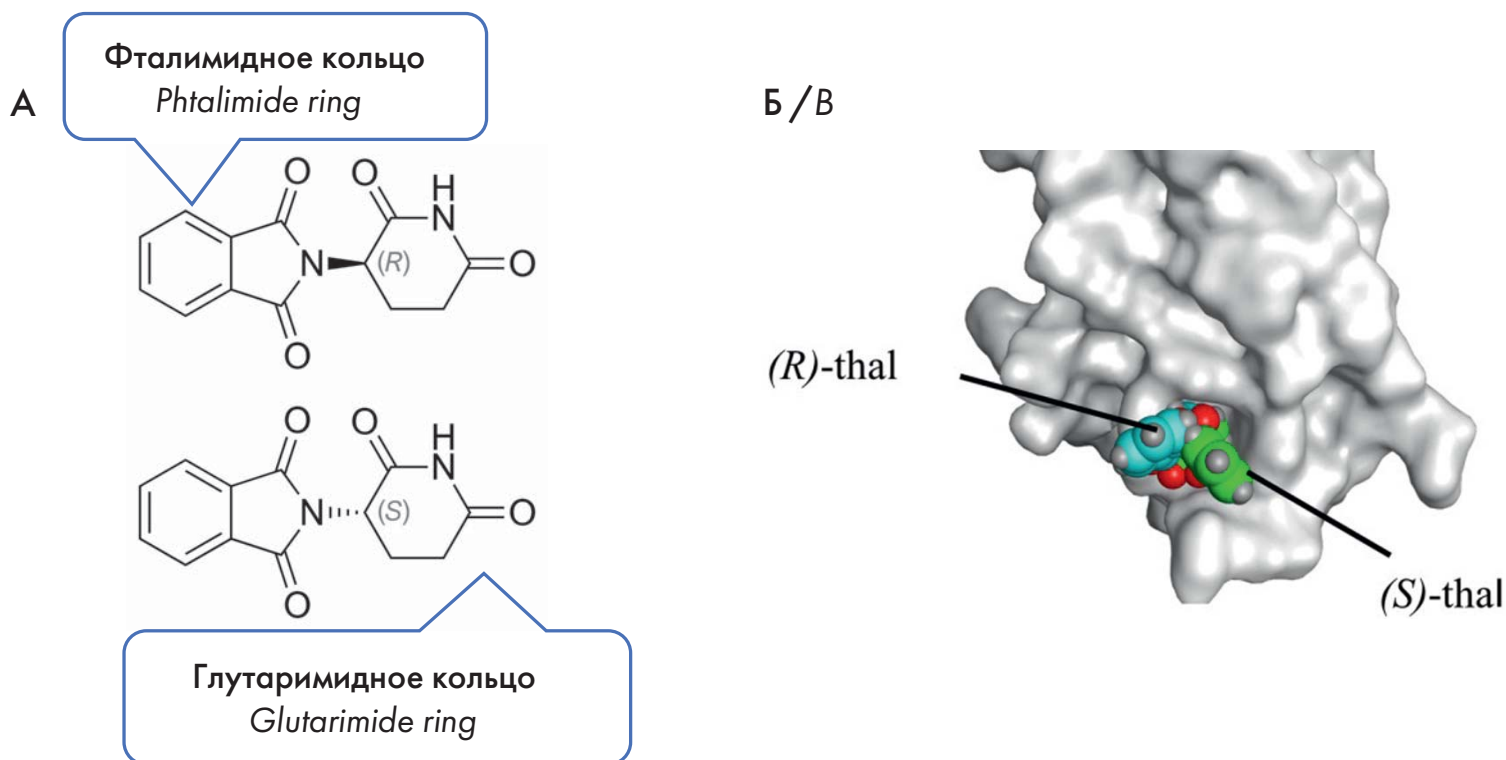


Рисунок 4. Взаимодействие талидомида с цереблном. А — R- и S-энантиомеры талидомида; Б — конформационные особенности встраивания S- (зеленый) и R-формы (голубой) талидомида в «триптофановый карман» цереблona (CRBN) человека [38]

Figure 4. Thalidomide-Cereblon interaction. A — R- and S-enantiomers of thalidomide; B — conformational features of embedding of (S) thalidomide (green) and (R) thalidomide (cyan) in a «tryptophan pocket» of human cereblon (CRBN) [38]

Глутаримидное кольцо любого IMiD стыкуется с бороздками, созданными боковыми цепями аминокислотных этих трех остатков триптофана (рис. 4Б). Фталимидная часть препарата выступает из связывающего домена, меняя конфигурацию цереблona таким образом, что это позволяет ему взаимодействовать с белками нео-субстратами, в частности с SALL4 [36]. S-энантиомерная форма талидомида легче встраивается в связывающий домен цереблona и вызывает тератогенность примерно в 10 раз меньшей концентрации, чем R-вариант данной молекулы [37].

Еще одним нео-субстратом цереблona, определяющим тератогенные эффекты, опосредованные талидомидом, является опухолевый белок p63 [39]. p63 относится к семейству факторов транскрипции p53 и участвует во множестве биологических процессов, включая дифференцировку клеток, апоптоз, онкогенез и процессы старения [40]. В результате воздействия альтернативных промоторов с гена *TP63* генерируются транскрипты, кодирующие один из двух ключевых изомеров этого белка TAp63 и Δ Np63. Оба они были идентифицированы в качестве талидомид-зависимых нео-субстратов цереблona у рыбок данио, причем Δ Np63 требовался для нормального развития плавников, а TAp63 — для формирования улитки и развития слуха. Экспрессия обеих форм белка p63 снижалась при воздействии талидомида [39].

Недавно был идентифицирован еще один нео-субстрат цереблona, отвечающий за тератогенность талидомида — продукт гена *PLZF* (promyelocytic leukemia zinc finger), синоним — *ZBTB16* [40]. Первоначально ген *PLZF* привлек к себе внимание благодаря редкой хромосомной транслокации t(11;17)(q23;q21) с образованием химерного гена *PLZF/RAR α* при остром про-

миелоцитарном лейкозе [41]. Выключение гена *PLZF* у мышей приводило у их потомства к дефектам скелета и недоразвитию конечностей [42]. Белок PLZR (подобно SALL4) относится к семейству факторов транскрипции, содержащих мотив цинковые пальцы Cys2/His2-типа, убиквитирование которого в присутствии талидомида или одного из его метаболитов 5-гидрокситалидомида приводило к формированию «тератогенного» фенотипа цыплят с характерным укорочением конечностей [43].

У мелких грызунов талидомид не вызывает тератогенные эффекты [44]. Гомология мышиного CRBN с человеческим составляет примерно 95 %, что позволяет ему легко реагировать с талидомидом и другими IMiDs, однако в результате двух ключевых аминокислотных замен не происходит убиквитинирования и протеолитической деградации ряда важных нео-субстратов, включая SALL4 [39] и PLZF [43, 44]. Вместо глутаминовой кислоты 377 цереблona человека (E377) у мыши располагается валин (V), а в позиции валина 388 (V388) — изолейцин (I). В эксперименте с культурой плюрипотентных стволовых клеток человека было показано, что мутация цереблona V388I устраняет индуцированную талидомидом протеолитическую деградацию SALL4 [45]. Обратная мутация I391V у мышей запускала протеолитическую деградацию SALL4 и PLZF, приводя к реализации тератогенного потенциала талидомида у этих животных (рис. 5) [43].

Механизм противоопухолевой активности IMiDs

Наиболее важные и изученные на сегодняшний день нео-субстраты IMiDs для убиквитирования CRL4^{CRBN} E3-лигазой представлены в таблице 1.

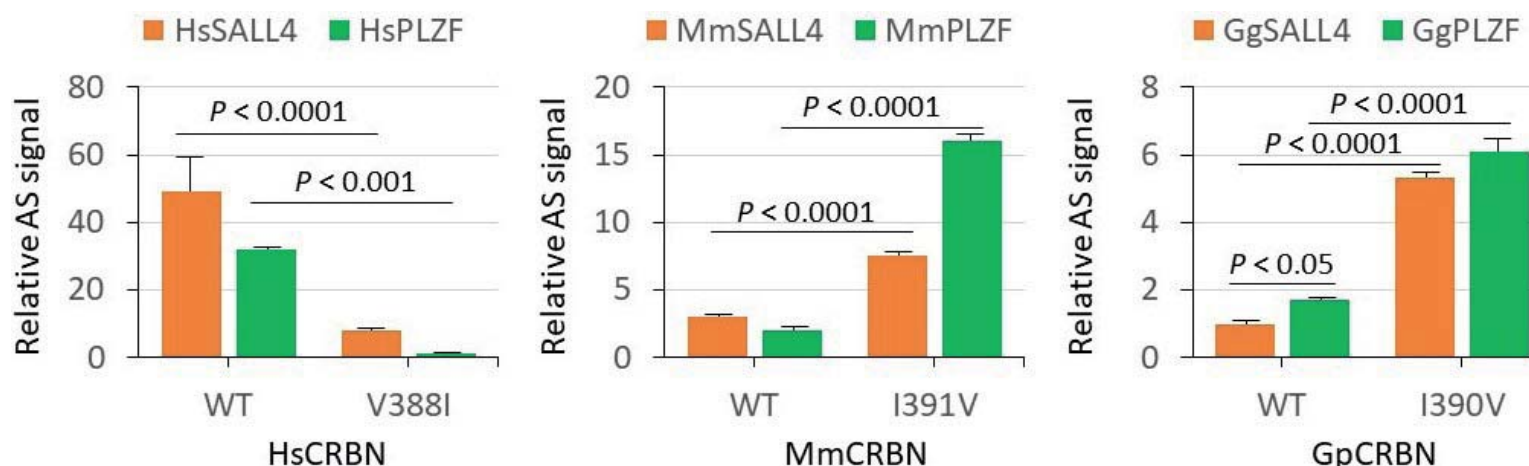


Рисунок 5. Анализ деградации белков SALL4 и PLZF в результате взаимодействия с комплексом цереблona и талидомида у человека, мыши и цыпленка [43]

Примечание: все относительные AS (AlphaScreen) сигналы представлены как отношение силы люминесцентного сигнала в тесте к таковому от контрольного DMSO. Ошибка на столбиках представляет собой $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность посчитана с помощью одно- или двустороннего теста ANOVA; Hs — человек, Mm — мышь, Gs — цыпленок.

Figure 5. Interaction and protein degradation analyses between PLZF or SALL4 and CRBN with thalidomide among human, mouse, and chicken [43]

Note: All relative AS (AlphaScreen) signals are expressed as a relative luminescent signal with a luminescent signal of DMSO as one. Error bars denote $\pm$ standard deviation. P-values were calculated by one way or two way ANOVA; Hs — human, Mm — mouse, Gs — chicken.

Таблица 1. Нео-субстраты IMiDs для убиквитин-опосредованной деградации**Table 1.** Neosubstrate IMiDs for ubiquitin-mediated degradation

Нео-субстраты <i>Neo-substrates</i>	Биологическая активность <i>Biological activity</i>	Ссылки <i>References</i>
Ikaros (IKZF1)/Aiolos (IKZF3)	Множественная миелома и В-клеточные неходжкинские лимфомы <i>Multiple myeloma and B-cell non-Hodgkin's lymphoma</i>	[46, 47]
CK1 α	Миелодиспластический синдром с del (5q) <i>Myelodysplastic syndrome with del (5q)</i>	[89, 91, 92]
GSPT1	Острый миелоидный лейкоз <i>Acute myeloid leukemia</i>	[105, 106]
ZMYM2	Диффузная В-крупноклеточная лимфома <i>Diffuse B-cell lymphoma</i>	[94]
SALL4, PLZF, p63	Тератогенность/ <i>Teratogenicity</i>	[33, 39, 40]

В 2014 г. две исследовательские группы независимо друг от друга установили, что IMiDs запускают протеасомную деградацию двух В-клеточных факторов транскрипции Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3) [46, 47]. J. Krönke и соавт. [46] установили, что леналидомид взаимодействует с CRBN^{CRL4} E3-лигазой и вызывает избирательное убиквитинирование и деградацию IKZF1/3 в культуре миеломных клеток MM1S. Замена одной аминокислоты в Aiolos устраняла ингибирование леналидомидом роста клеток. Кроме того, авторы показали, что стимуляция леналидомидом Т-клеток к продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) также опосредуется истощением IKZF1/3. В свою очередь G. Lu и соавт. [47] обнаружили селективное подавление IKZF1/3 под действием леналидомида в эмбриональных клетках почки.

Ikaros и родственные белки (Aiolos, Helios, Eos, Pegasus) относятся к факторам транскрипции семейства белков IKZF, содержащих мотив цинковые пальцы Cys2His2-типа, и играют ключевую роль в развитии и в дифференцировке клеток [48]. Белки IKZF могут выступать как активаторы, так и ингибиторы транскрипции отдельных генов [49]. Eos и Pegasus представлены в довольно широком спектре тканей, тогда как Ikaros, Helios и Aiolos в основном экспрессируются в клетках иммунной системы. Ikaros и Helios присутствуют также в некоторых неиммунных клетках, в частности в эритроцитах [48]. В ряде исследований была показана роль этих белков в патогенезе некоторых гематологических опухолей. Например, гиперэкспрессия укороченной формы Ikaros, лишённого в результате мутаций N-терминального мотива ZF, ассоциируется с развитием В-линейного острого лимфобластного лейкоза, что указывает на онко-супрессорную роль этого фактора транскрипции [50]. Подобные находки объясняют риск вторых первичных злокачественных опухолей (по крайней мере гемобластозов) у больных ММ, получающих длительную терапию леналидомидом.

IMiDs обладают выраженной противоопухолевой активностью, которая реализуется посредством пря-

мого ингибирования роста клеток ММ и стимуляции иммунных эффекторных клеток (рис. 6).

Гетеродимер, образуемый Ikaros и Aiolos, в клетках ММ выполняет функцию фактора транскрипции, препятствующего апоптозу, и поэтому его деградация под действием IMiDs вызывает подавление пролиферации и гибель клеток [46, 47]. Деплеция Ikaros и Aiolos приводит к подавлению с-Мус и интерферон регулирующего фактора 4 (Interferon regulatory factor 4, IRF4), также известного как MUM1, отвечающих за пролиферацию и выживаемость клеток ММ [51]. Устойчивая экспрессия с-Мус и IRF4 в злокачественных плазматических клетках является следствием активирующих мутаций и накопления эпигенетических изменений. Степень экспрессии с-Мус и IRF4 прогрессивно увеличивается по мере прогрессирования заболевания от моноклональной гаммапатии неясного значения (МГНЗ) к симптоматической миеломе, подтверждая тем самым их роль в патогенезе [52].

Патологическая сигнальная система, в которой IRF4 и с-Мус регулируют друг друга по принципу положительной обратной связи, поддерживает аномальную пролиферацию плазматических клеток [53]. IRF4 связывается с промоторной областью с-Мус и усиливает его экспрессию, а с-Мус в свою очередь активирует ген *IRF4*. Многочисленные исследования показали, что генетическое или фармакологическое подавление экспрессии IRF4 или с-Мус вызывает остановку клеточного цикла и понижает жизнеспособность клеток ММ. Гены-мишени с-Мус включают регуляторы клеточного цикла (Cdk, циклины и продукты генов *E2F*), апоптоза и клеточного метаболизма (GLUT1 и др.) [54]. Важно отметить, что большая группа генов (более 200), участвующих в регуляции роста и выживания клеток ММ, контролируется непосредственно IRF4. Среди вторичных мессенджеров IRF4 ключевую роль играют Krüppel-подобный фактор 2 (KLF2) и белок, индуцирующий созревание В-лимфоцитов 1 (B-lymphocyte-induced maturation protein-1, BLIMP-1). Помимо того, что KLF2 и IRF4 взаимно усиливают

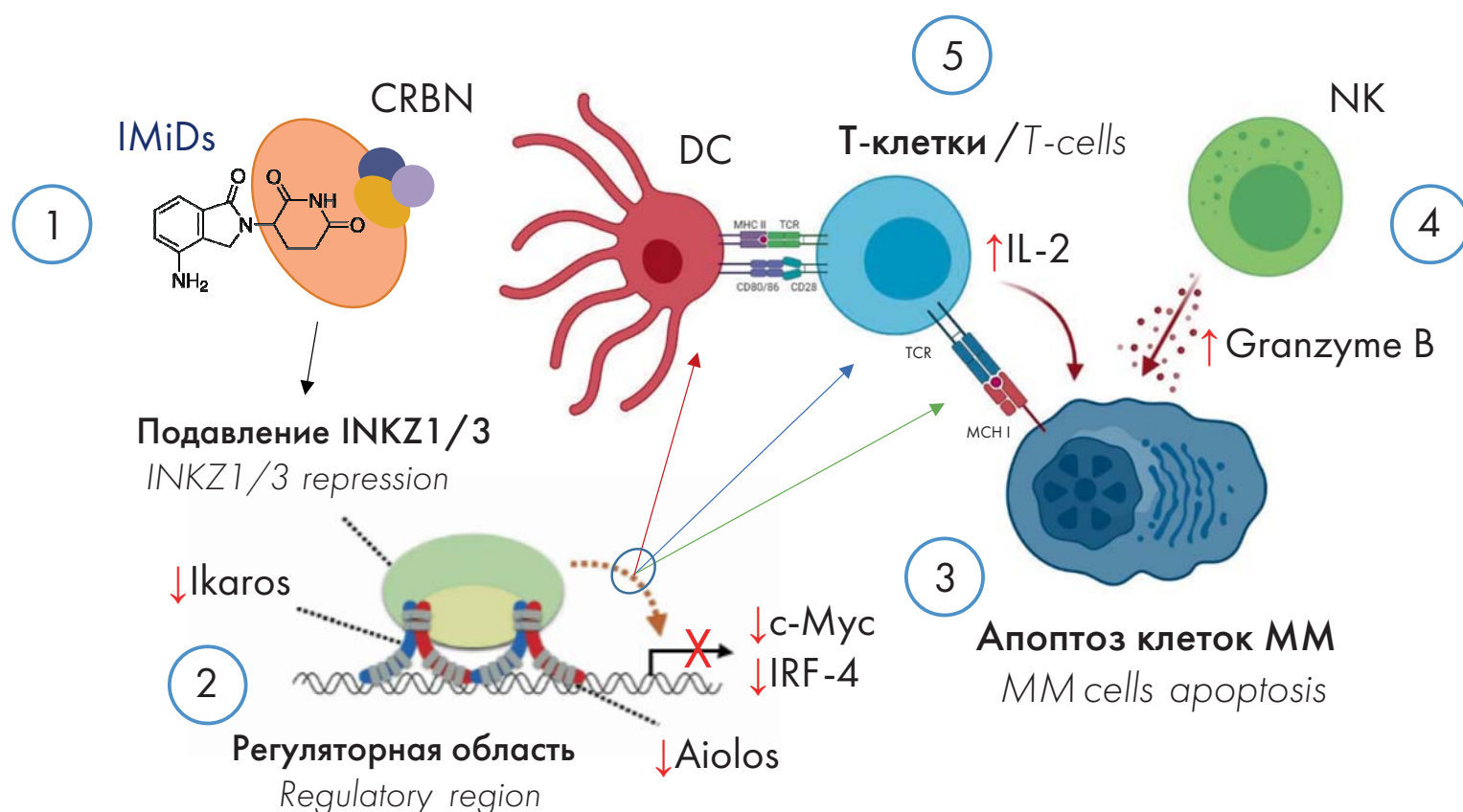


Рисунок 6. Схематическое представление механизмов реализации противомиеломной активности IMiDs. (1) В результате взаимодействия IMiD с CRL4^{CRBN} E3-лигазой (2) происходит убиквитин-опосредованная деградация белков Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3), что приводит (3) к подавлению транскрипции с-Мус и IRF-4 и индукции апоптоза опухолевых клеток, (4) активации NK и (5) CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток.

Примечания: DC — дендритные клетки; NK — натуральные киллеры.

Figure 6. Schematic presentation of mechanisms of the antimyeloma activity of IMiDs. (1) The result of IMiD- CRL4^{CRBN} E3 ligase interaction is (2) ubiquitin-mediated protein degradation of the Ikaros (IKZF1) and Aiolos (IKZF3) proteins, which leads (3) to suppression of c-Myc and IRF-4 transcription and induction of apoptosis of tumor cells, (4) the activation of NK cells and (5) CD4⁺ and CD8⁺ T cells

Note: DC — dendritic cells; NK — natural killers

собственную экспрессию, они активируют гистоновую деметилазу KDMA3, которая, в свою очередь, снимает супрессию с промоторных регионов указанных генов (деметилование). Истощение как KLF2, так и KDMA3 запускает апоптоз и уменьшает адгезию злокачественных плазматических клеток к стромальным элементам костного мозга, подавляя тем самым их жизнеспособность [55]. Blimp-1 и IRF4 регулируют дифференцировку плазматических клеток и необходимы для продукции антител. В случае гиперэкспрессии IRF4 в клетках ММ помимо с-Мус отмечается высокая экспрессия Blimp-1 [56].

Ikaros и Aiolos в физиологических условиях подавляют экспрессию CD38 в плазматических клетках посредством ремоделирования нуклеосом и комплекса деацетилаз. IMiD-индуцированная деградация обсуждаемых факторов транскрипции может усиливать экспрессию CD38 на поверхности клеток ММ и, таким образом, потенцировать NK-опосредованную антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) да- ратумумаба [57].

Активация врожденного противоопухолевого иммунитета

Способность IMiDs усиливать функциональную активность NK-клеток при ММ известна давно. Первоначально предполагалось, что активация NK-клеток происходит опосредованно через ИЛ-2, который вырабатывают Т-лимфоциты [58]. Однако позже было установлено, что леналидомид способен оказывать на NK-клетки прямое действие. В эксперименте леналидомид увеличивал продукцию интерферона-γ (ИФН-γ) NK-клетками, выделенными из крови больных ММ, посредством перестроек кортикального актина иммунологических синапсов. Таким образом, леналидомид повышает проницаемость мембраны для везикул ИФН-γ после активации клетки через рецептор CD16 [59]. Непосредственное усиление активности NK-клеток происходит преимущественно за счет синтеза цитотоксической молекулы гранзима В (GZM-B). Aiolos действует как супрессор гена *GZM-B*, и поэтому NK-клетки после культивирования с IMiDs приобретают повышенную активность данной протеазы [60].

Важным клеточным компонентом опухолевого микроокружения, участвующем в эволюции МГНЗ в ММ, являются цитокин-секретирующие врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells, ILCs) [61, 62]. ILCs характеризуются эффекторными функциями, сходными с таковыми CD4⁺-Т-хелперов, и делятся на 3 группы (ILC1, ILC2 и ILC3) в зависимости от профиля секретируемых цитокинов [63]. По сравнению со здоровыми донорами у больных МГНЗ в костном мозге выше содержание ILC1, но ниже ILC2. В процессе трансформации МГНЗ в симптоматическую миелому субпопуляционный состав ILCs остается неизменным, но способность продуцировать цитокины значительно снижается. Предполагается, что функциональные нарушения со стороны этого типа клеток могут играть важную роль в патогенезе трансформации. Леналидомид, как оказалось, подавляет Ikaros и Aiolos в ILCs, что было зарегистрировано по усилению секреции ИФН- γ ILC1 [64]. Леналидомид был первым препаратом, с помощью которого была показана возможность затормозить процесс трансформации «тлеющей» миеломы [61].

Дендритные клетки (ДК) — это еще одна категория клеток, задействованных в реализации противоопухолевого иммунного ответа, на которую можно воздействовать с помощью IMiDs. Функционально ДК представляют собой гетерогенную популяцию антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения, которая играет ключевую роль в инициации адаптивного иммунного ответа. ДК больных с ММ в большинстве случаев являются функционально неполноценными. Они характеризуются слабой экспрессией маркеров созревания и не способны индуцировать пролиферацию аллогенных Т-клеток [65]. Терапия леналидомидом и помалидомидом у больных ММ запускает созревание и стимулирует антиген-презентирующую функцию ДК [66, 67]. В процессе культивирования с леналидомидом ДК, выращенных и дифференцированных *in vitro* из моноцитов костного мозга и крови больных ММ, в них повышается экспрессия маркеров созревания (CD86, HLA-DR и CD209), продукция цитокинов и хемокинов (ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), CCL2, CCL5) и, что особенно важно, способность стимулировать пролиферацию аллогенных Т-клеток [68]. Предполагается, что одним из механизмов активации ДК у больных ММ в процессе терапии леналидомидом является деградация Ikaros [69].

Активация адаптивного противоопухолевого иммунного ответа

В исследованиях *in vitro* было показано, что культивирование Т-клеток с IMiDs усиливает их пролиферацию, повышает секрецию ИЛ-2 и ИФН- γ и вызы-

вает активацию NK- и NKT-клеток [70]. Модуляция экспрессии гетеродимера IKZF1/3 в Т-клетках может опосредовать многие иммунологические эффекты IMiDs. Ikaros и Aiolos действуют как критические регуляторы гомеостаза Т-клеток, которые определяют их развитие, дифференцировку и активацию [71]. Т-лимфоциты с мутациями Ikaros могут быть гиперчувствительными к сигналам от Т-клеточного рецептора и к стимуляции ИЛ-2 по сравнению с Т-клетками «дикого» типа [72]. По всей видимости, Ikaros и Aiolos обладают способностью регулировать порог чувствительности, необходимый для активации Т-клеток [71].

Исследования на животных и клинические данные неоднозначны. С одной стороны, в процессе терапии IMiDs повышается активность Т-лимфоцитов, реализующих противомиеломную функцию, а с другой стороны, увеличивается популяция регуляторных Т-клеток (Treg) и миелоидных клеток-супрессоров, подавляющих иммунный ответ [73]. Впрочем, последний эффект может быть связан с иммунодепрессивным действием дексаметазона, который часто входит в терапевтические комбинации с леналидомидом и помалидомидом [74]. У больных впервые диагностированной ММ поддерживающее лечение леналидомидом после ауто-ТГСК сопровождалось разнонаправленными плеiotропными эффектами, включающими увеличение фракции наивных CD8⁺-Т-лимфоцитов и снижение числа терминально дифференцированных Т-клеток; увеличение экспрессии ко-стимулирующих рецепторов на покоящихся Т-клетках и одновременно молекул ингибиторов контрольных точек иммунного ответа LAG-3 на CD4⁺-Т-клетках и TIM-3 на CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитах. Также в этом исследовании было отмечено увеличение количества Treg со строгим иммуносупрессивным фенотипом [75]. Правда, в тестах *in vitro* культивирование Treg с леналидомидом или помалидомидом сопровождалось заметным снижением их супрессорной активности [76].

В экспериментальной модели у мышей с выключенным в зрелых Т-клетках геном *IKZF1* было обнаружено нарушение генерации Treg и направление дифференцировки в сторону Т-хелперов 17-го типа (Th17) [77]. Ikaros-дефицитные Т-клетки в данной экспериментальной модели после активации гиперэкспрессировали гены цитокинов ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Эти данные подтверждают роль Ikaros как ключевого регулятора продукции цитокинов Т-лимфоцитами. Предполагается, что изменение экспрессии и функциональной активности Ikaros может значительно влиять на Т-клеточный компартмент опухолевого микроокружения. В физиологических условиях Ikaros и Aiolos связывают-

ся с промоторной областью гена *IL-2* и подавляют транскрипцию. Соответственно, деградация этих факторов транскрипции объясняет усиленную продукцию ИЛ-2 Т-лимфоцитами, культивированными с IMiDs [58].

Интригующим выглядит факт снижения в процессе терапии IMiDs экспрессии ингибиторных молекул контрольных точек иммунного ответа. В одном из клинических исследований поддерживающая терапия леналидомидом ассоциировалась со снижением экспрессии отвечающего за подавление иммунного ответа белка PD-1 на CD8⁺-Т-лимфоцитах [78]. В модели ММ у мышей терапия помалидомидом в комбинации с дексаметазоном сопровождалась значительной редукцией экспрессии PD-1 на Т-клетках опухолевого микроокружения [79]. Все это может свидетельствовать об активации иммунного ответа, однако нельзя исключать альтернативную версию банального ослабления иммунного подавления Т-клеток опухолью в условиях постепенной элиминации клона плазматических клеток. Фактом редукции PD-1 можно объяснить высокую частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений в клинических исследованиях комбинаций леналидомида и помалидомида с анти-PD-1 ингибитором пембролизумабом [80, 81]. Скорее всего, выключение PD-1 с помощью двух разных механизмов действительно может сопровождаться чрезмерной активацией иммунного ответа.

Кроме того, длительное использование IMiDs, в том числе в качестве поддерживающей терапии при ММ, может увеличить частоту неконтролируемых иммуноопосредованных эффектов в виде индукции хронических воспалительных и аутоиммунных реакций [82]. Ярким примером подобных проблем является характерное поражение кожи, иногда возникающее в процессе терапии леналидомидом, по всей видимости, протекающих по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа [83].

В случае резистентности непосредственно самой опухоли к конкретному IMiD его иммуностимулирующие эффекты в отношении Т- и NK-клеток сохраняются. В частности, у больных ММ с известной резистентностью к леналидомиду при лечении комбинацией леналидомида, циклофосфамида и преднизолона по-прежнему наблюдалась деградация Ikaros и Aiolos в Т-, В- и NK-клетках, что значимо для достижения клинического успеха [84]. Эти данные подчеркивают важность иммуномодулирующей активности IMiDs и открывают путь к новым комбинациям препаратов для лечения Р/Р ММ [85].

Помалидомид в терапии Р/Р ММ

Помалидомид — IMiD третьего поколения, одобренный для лечения больных ММ с двойной рефрактер-

ностью — к леналидомиду и ингибиторам протеасом. Препарат продемонстрировал высокую цитотоксическую активность в экспериментальных моделях опухолей, рефрактерных к леналидомиду [86], и в многочисленных клинических исследованиях [87]. Активность леналидомида и помалидомида на несколько порядков выше, чем у талидомида. Основные фармакологические и биологические отличия помалидомида и других IMiDs обобщены в таблице 2.

Леналидомид в терапии миелодиспластического синдрома

Больные миелодиспластическим синдромом (МДС) с делецией *del(5q)* обладают уникальной чувствительностью к леналидомиду, позволяющей получить цитогенетический ответ в 50 % случаев. Результатом указанной делеции длинного плеча хромосомы 5 является утрата фрагмента ДНК размером 1,5 Мб, кодирующего 6 микро-РНК и 44 гена, в том числе определяющих синтез рибосомного белка Rps14 и фермента казеинкиназы 1α (СК1α). Для МДС с *del(5q)* характерна гаплонедостаточность гена *CSNK1A1*, кодирующего СК1α [88].

СК1α была идентифицирована в качестве нео-субстрата леналидомида для убиквитин-опосредованной деградации. СК1α ингибирует p53, образуя стабильную связь с регуляторным белком MdmX [89]. MdmX связывается с N-концевой областью p53 и подавляет его транскрипционную активность [90]. Культивирование с леналидомидом сопровождалось почти полной потерей СК1α в стволовых гемопоэтических клетках человека, полученных от больных МДС с *del(5q)* [91]. Деградация СК1α в процессе терапии леналидомидом больных МДС приводит к эрадикации опухолевого клона, несущего *del(5q)* [92]. Другой важной ролью СК1α является регуляция канонического сигнального пути Wnt/β-катенин, осуществляющего контроль пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза клеток. В данном случае СК1α отвечает за многоступенчатое фосфорилирование β-катенина, которое необходимо для последующего убиквитинирования SCFβ-TrCP E3 лигазой и расщепления в протеасоме 26S [93].

Талидомид и помалидомид не запускают протеасомную деградацию СК1α и не эффективны в терапии МДС с *del(5q)*. Таким образом, несмотря на схожую химическую структуру, IMiDs очевидным образом могут иметь как общие, так и уникальные нео-субстраты, определяющие терапевтический профиль конкретного лекарства.

Новое поколение иммуномодулирующих агентов

Основываясь на точном понимании основного механизма действия структурных производных талидоми-

Таблица 2. Различия между помалидомидом, леналидомидом и талидомидом
Table 2. Differences between pomalidomide, lenalidomide and thalidomide

Показатели Indicators	Помалидомид 2 мг Pomalidomide 2 mg	Леналидомид 25 мг Lenalidomide 25 mg	Талидомид 200 мг Thalidomide 200 mg
Фармакокинетика/Pharmacokinetics			
Сmax (нг/мл/ng/ml)	13 ± 3,9	413 ± 77	1,2 ± 0,2
Tmax (ч/h)	3,0	1,0	4,4 ± 1,3
AUC (нг×ч/мл/ng×h/ml)	189 ± 52	1319 ± 162	Н.Д.
t½ (ч/h)	8,9 ± 3,4	2,78 ± 0,4	1,7 ± 1,1
Прямой противоопухолевый эффект/Direct anti-tumor effect			
Активность/Activity	+++	+++	+
Иммуномодулирующие эффекты/Immunomodulatory effects			
Стимуляция Т-клеток T-cell stimulation	+++++	++++	+
Подавление Tregs Tregs suppression	+	+	–
Секреция цитокинов Th1 (ИНФ-γ, ИЛ-2) Th1 cytokine generation (IFN-γ, IL-2)	+++++	++++	+
Активация NK-клеток NK-cell activation	+++++	++++	+
АЗКЦ/ADCC	++++	++++	–
Влияние на опухолевое микроокружение/Interference with microenvironment			
Анти-ангиогенез Anti-angiogenesis	+++	+++	++++
Противовоспалительный эффект Anti-inflammatory proprieties	++++	++++	+

Примечание: цитируются данные [87]; Сmax — максимальная концентрация, Tmax — время достижения максимальной концентрации, AUC — площадь под фармакологической кривой, АЗКЦ — антителозависимая клеточная цитотоксичность.
Note: the data are taken from [87]; Cmax — maximum concentration, Tmax — time to reach the maximum concentration, AUC — area under the pharmacological curve, ADCC — antibody-dependent cellular cytotoxicity.

да, следующая за IMiDs серия терапевтических молекул получила название препаратов, модулирующих цереблон Е3-лигазу (Cereblon E3 Ligase Modulating Drugs, CELMoDs). Цель разработки новых CELMoDs заключается в необходимости преодолеть резистентность к «классическим» IMiDs и расширить терапевтический спектр за счет воздействия на новые белки-мишени. В настоящее время как минимум 5 препаратов CELMoDs находятся на разных стадиях клинических исследований (рис. 7).

Авадомид (СС-122) структурно наиболее близок к помалидомиду, в связи с чем имеет сходную субстратную специфичность и особенности метаболизма. Помимо традиционных нео-субстратов, таких как IKZ1/3, было установлено, что авадомид индуцирует цереблон-опосредованное убиквитирование и протеосомное расщепление еще одного Zn-содержащего фактора транскрипции ZMYM2 [94]. ZMYM2 хорошо известен благодаря вовлеченности в хромосомные реаранжировки с генами FGFR1 и FLT3 при ряде гематологических опухолей. Образование химерного гена ZMYM2-FGFR1 в результате транслокации t(8;13)(p11; q12) характерно для больных с сочетанием Т-лимфобластной лимфомы, эозинофилии и миелопролиферативного

заболевания [95, 96]. Другой химерный ген ZMYM2-FLT3 возникает вследствие скрытой инверсии хромосомы 13 при лимфоидных и миелоидных опухолях, протекающих с эозинофилией [97]. Эффективность монотерапии авадомидом была продемонстрирована в исследовании I фазы у Р/Р диффузной В-крупноклеточной лимфомой, в котором общего ответа достигли 29 % больных, включая 11 % полных ремиссий [98]. Продолжаются исследования авадомида в комбинации с анти-PD1 антителами при метастатической меланоме и распространенных стадиях гепатоцеллюлярного рака [94].

Ибердомид (СС-220) — самый продвинутый на сегодняшний день CELMoDs, дошедший до старта нескольких клинических исследований III фазы. Препарат обладает повышенной аффинностью связывания с цереблоном и противоопухолевой активностью на миеломных клеточных линиях с рефрактерностью к леналидомиду и помалидомиду [99]. Ибердомид имеет существенные отличия химической структуры от IMiDs (рис. 7) и может иметь оригинальный спектр убиквитируемых нео-субстратов. В комбинации с дексаметазоном (исследование Ib/IIa фазы) у больных с Р/Р ММ частота общего ответа составила 35,3 % у больных с рефрактерностью к леналидомиду и пома-

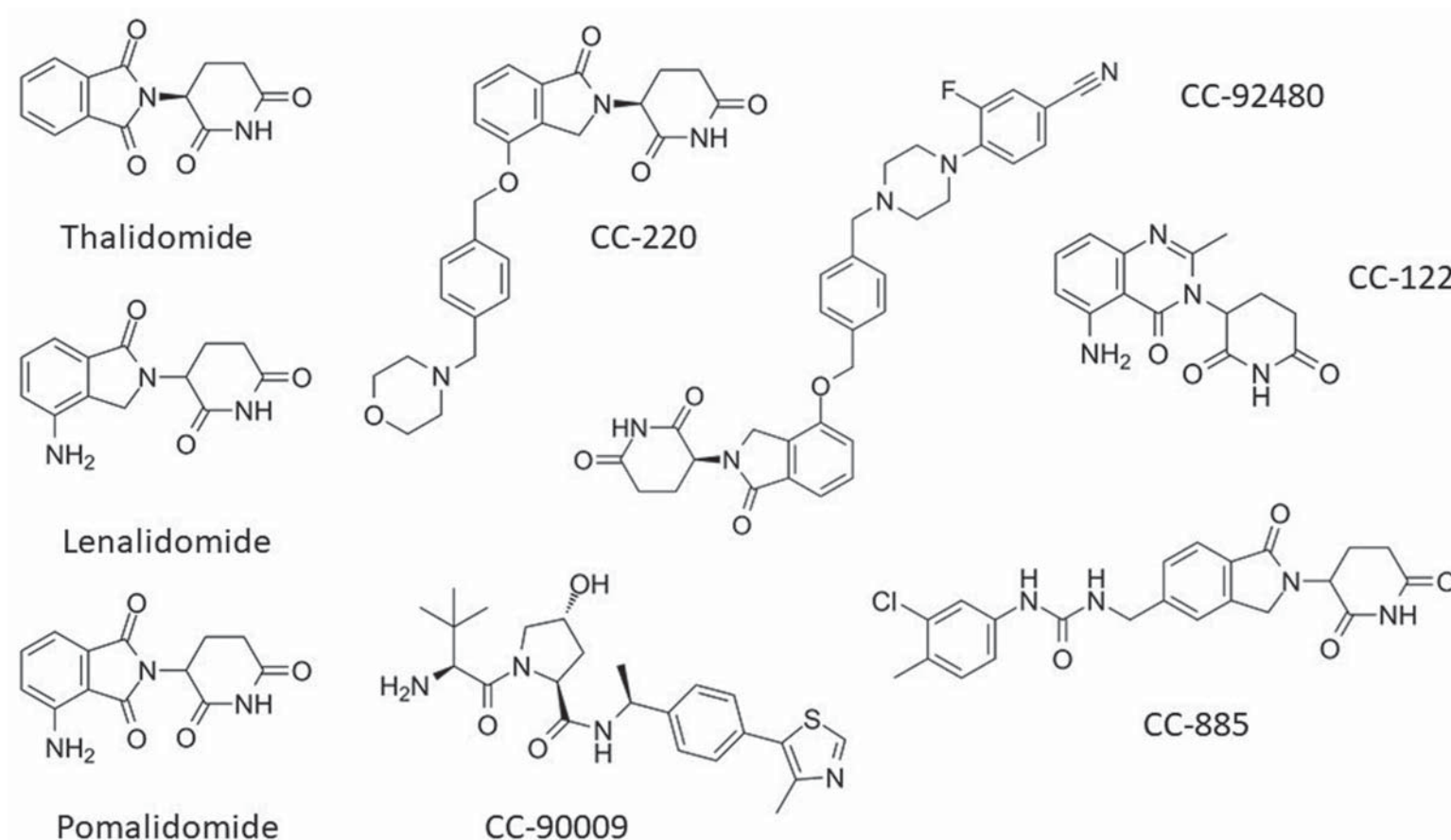


Рисунок 7. Химическая структура IMiDs (талидомид, леналидомид, помалидомид) и CELMoDs (CC-122, CC-220, CC-92480, CC-885, CC-90009)
Figure 7. Chemical structures of IMiDs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide) and CELMoDs (CC-122, CC-220, CC-92480, CC-885, CC-90009)

лидомиду и 29,6 % у больных с рефрактерностью к помалидомиду и даратумумабу [100]. Предварительные данные по комбинациям ибердомид с даратумумабом (IberDd), бортезомибом (IberVd) и карфилзомибом (IberKd) у больных с Р/Р ММ, полученные в исследовании CC-220-ММ-001 (фаза I/II), обнадеживают [101]. Ибердомид продемонстрировал активность у больных системной красной волчанкой (54,3 % ответов против 34,9 % в группе плацебо; $p = 0,011$), эффективно подавляя продукцию аутоантител [102]. Препарат близок к клинической регистрации в качестве противомиеломного агента.

Мезигдомид (CC-92480) в эксперименте продемонстрировал противоопухолевую активность в отношении клеточных линий ММ, рефрактерных к леналидомиду и помалидомиду с крайне низкой остаточной экспрессией цереблona (механизм формирования резистентности) [103]. В дозо-эскалационном исследовании CC-92480-ММ-001 (фаза I) была набрана крайне неблагоприятная когорта больных с Р/Р ММ ($n = 74$) с медианой линий предшествующей терапии, равной 6, наличием экстрамедуллярных поражений в 37 % случаев, рефрактерностью к помалидомиду — 79 %, ингибиторам протеасом — 74 % и анти-CD38—70 %. Частота общего ответа на терапии CC-92480 в комбинации с дексаметазоном составила 21 % по всей группе

и 48 % — в подгруппе больных, получивших финальный дозовый режим назначения препарата (1,0 мг в дни 1–21/28) [104].

CC-90009 отличается от «классических» IMiDs таргетной активностью в отношении гидралаз GSPT1 (G1 To S Phase Transition 1) и GSPT2, которые гидролизуют гуанозинтрифосфат (ГТФ) и выполняют роль регуляторов завершения трансляции [105, 106]. В исследовании CC-90009-AML-001 (фаза I) препарат был протестирован в группе больных с рефрактерными случаями МДС высокого риска и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и продемонстрировал многообещающую активность в качестве моноагента. В общей сложности было пролечено 49 больных, у 4 из которых была достигнута полнота или более глубокий ответ [107]. CC-90009 продолжает исследоваться при МДС и ОМЛ, в том числе в комбинации с гипометилирующими агентами, венетоклаксом и ингибитором FLT3 гилтеритинибом [94].

CC-885 — еще один новый CELMoDs, обладающий помимо ММ потенциальной активностью против солидных опухолей и ОМЛ. В качестве нео-субстратов CC-885 для таргетного убиквитирования были идентифицированы белки GSPT1 [106], BNIP3L [108] и циклин-зависимой киназы CDK4 [109]. BNIP3L является регулятором митофагии (механизм элимина-

ции дисфункциональных митохондрий) и апоптоза, как оказалось, имеющим важное значение в патогенезе ОМЛ [110]. Публикации по данному препарату пока ограничены доклиническими исследованиями.

Таким образом, понимание молекулярной биологии активности IMiDs стало основой создания серии новых лекарственных препаратов, направленных на активацию убиквитин-опосредованной деградации таргетных клеточных белков. Логичным продолжением клинического успеха «классических» противоопухолевых иммуномодуляторов стал новый класс терапевтических молекул CELMoDs (ибердомид, авадомид и др.), ориентированных на преодоление сформировавшейся рефрактерности к IMiDs и расширение спектра уникальных нео-субстратов и поддающихся,

таким образом, лечению болезней. С помощью молекулярной технологии убиквитин-опосредованной деградации белков можно разорвать патологические сигнальные цепи, обеспечивающие рост и выживание опухолевых клеток, активировать иммунный ответ и подавить секрецию провоспалительных цитокинов. При этом можно фармакологически инактивировать «трудно уязвимые» белки, которые не имеют никаких специфических детерминант для связывания малых молекул или распознавания моноклональными антителами. Регулируемая с помощью IMiDs и CELMoDs протеасомная деградация таргетных белков представляется инновационной парадигмой создания новых лекарств для лечения онкологических и иммуновоспалительных заболеваний.

Литература

1. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. Онкогематология. 2010; 5(1): 21–31.
2. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. Онкогематология. 2017; 12(3): 50–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56.
3. Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. Терапевтический архив. 2019; 91(7): 83–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000305.
4. Asatsuma-Okumura T., Ito T., Handa H. Molecular mechanisms of the teratogenic effects of thalidomide. Pharmaceuticals (Basel). 2020; 13(5): 95. DOI: 10.3390/ph13050095.
5. Иванова А.А., Михайлов А.В., Колбин А.С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса. Педиатрическая фармакология. 2013; 10(1): 46–53. DOI: 10.15690/pf.v10i1.588.
6. Neuhaus G., Ibe K. Clinical observations on a suicide attempt with 144 tablets of contergan forte (N-phthalylglutamide). Med Klin. 1960; 55: 544–5. [In German].
7. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. J Hand Surg Eur. 2019; 44(1): 88–95. DOI: 10.1177/1753193418805249.
8. Lenz W., Knapp K. Thalidomide embryopathy. Dtsch Med Wochenschr. 1962; 87: 1232–42. DOI: 10.1055/s-0028-1111892. [In German].
9. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; 278(7216): 1358. DOI: 10.1016/S0140-6736(61)90927-8.
10. Kelsey F.O. Thalidomide update: regulatory aspects. Teratology. 1988; 38(3): 221–6. DOI: 10.1002/tera.1420380305.
11. Stephens T.D., Fillmore B.J. Hypothesis: Thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. Teratology. 2000; 61(3): 189–95. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(200003)61:3<189::AID-TERA6>3.0.CO;2-W.
12. Heim C., Pliatsika D., Mousavizadeh F., et al. De-novo design of cereblon (CRBN) effectors guided by natural hydrolysis products of thalidomide derivatives. J Med Chem. 2019; 62(14): 6615–29. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00454.
13. Smithells R.W., Newman C.G. Recognition of thalidomide defects. J Med Genet. 1992; 29(10): 716–23. DOI: 10.1136/jmg.29.10.716.
14. Kajii T., Kida M., Takahashi K. The effect of thalidomide intake during 113 human pregnancies. Teratology. 1973; 8(2): 163–6. DOI: 10.1002/tera.1420080208.

References

1. Semochkin S.V. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology. 2010; 5(1): 21–31. (In Russian).
2. Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V., et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. Onkogematologiya . 2017; 12(3): 50–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56. (In Russian).
3. Vinogradova O.Y., Ptushkin V.V., Chernikov M.V., et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. Terapevticheskiy arkhiv. 2019; 91(7): 83–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000305. (In Russian).
4. Asatsuma-Okumura T., Ito T., Handa H. Molecular mechanisms of the teratogenic effects of thalidomide. Pharmaceuticals (Basel). 2020; 13(5): 95. DOI: 10.3390/ph13050095.
5. Ivanova A.A., Mikhailov A.V., Kolbin A.S. Teratogenic properties of drugs. Background information. Peditricheskaya farmakologiya. 2013; 10(1): 46–53. DOI: 10.15690/pf.v10i1.588. (In Russian).
6. Neuhaus G., Ibe K. Clinical observations on a suicide attempt with 144 tablets of contergan forte (N-phthalylglutamide). Med Klin. 1960; 55: 544–5. [In German].
7. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. J Hand Surg Eur. 2019; 44(1): 88–95. DOI: 10.1177/1753193418805249.
8. Lenz W., Knapp K. Thalidomide embryopathy. Dtsch Med Wochenschr. 1962; 87: 1232–42. DOI: 10.1055/s-0028-1111892. [In German].
9. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; 278(7216): 1358. DOI: 10.1016/S0140-6736(61)90927-8.
10. Kelsey F.O. Thalidomide update: regulatory aspects. Teratology. 1988; 38(3): 221–6. DOI: 10.1002/tera.1420380305.
11. Stephens T.D., Fillmore B.J. Hypothesis: Thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. Teratology. 2000; 61(3): 189–95. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(200003)61:3<189::AID-TERA6>3.0.CO;2-W.
12. Heim C., Pliatsika D., Mousavizadeh F., et al. De-novo design of cereblon (CRBN) effectors guided by natural hydrolysis products of thalidomide derivatives. J Med Chem. 2019; 62(14): 6615–29. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00454.
13. Smithells R.W., Newman C.G. Recognition of thalidomide defects. J Med Genet. 1992; 29(10): 716–23. DOI: 10.1136/jmg.29.10.716.
14. Kajii T., Kida M., Takahashi K. The effect of thalidomide intake during 113 human pregnancies. Teratology. 1973; 8(2): 163–6. DOI: 10.1002/tera.1420080208.

15. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105(2): 140–56. DOI: 10.1002/bdrc.21096.
16. Newman C.G. The thalidomide syndrome: Risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol*. 1986; 13(3): 555–73.
17. Newman C.G. Clinical observations on the thalidomide syndrome. *Proc R Soc Med*. 1977; 70(4): 225–7.
18. Ema M., Ise R., Kato H., et al. Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkeys maternally exposed to thalidomide. *Reprod Toxicol*. 2010; 29(1): 49–56. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.09.003.
19. Sheskin J. Further observation with thalidomide in lepra reactions. *Lepr Rev*. 1965; 36(4): 183–7. DOI: 10.5935/0305-7518.19650036.
20. Iyer C.G., Languillon J., Ramanujam K., et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ*. 1971; 45(6): 719–32.
21. D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(9): 4082–5. DOI: 10.1073/pnas.91.9.4082.
22. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971; 285(21): 1182–6. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108.
23. Greenstone G. The revival of thalidomide: From tragedy to therapy. *BCM J*. 2011; 53(5): 230–3.
24. Barlogie B., Desikan R., Eddlemon P., et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: Identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001; 98(2): 492–4. DOI: 10.1182/blood.v98.2.492.
25. Sakamoto S., Kabe Y., Hatakeyama M., et al. Development and application of high-performance affinity beads: Toward chemical biology and drug discovery. *Chem Rec*. 2009; 9(1): 66–85. DOI: 10.1002/tcr.20170.
26. Ito T., Ando H., Suzuki T., et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 2010; 327(5971): 1345–50. DOI: 10.1126/science.1177319.
27. Fischer E.S., Böhm K., Lydeard J.R., et al. Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature*. 2014; 512(7512): 49–53. DOI: 10.1038/nature13527.
28. Jia L., Bickel J.S., Wu J., et al. RBX1 (RING box protein 1) E3 ubiquitin ligase is required for genomic integrity by modulating DNA replication licensing proteins. *J Biol Chem*. 2011; 286(5): 3379–86. DOI: 10.1074/jbc.M110.188425.
29. Cheng J., Guo J., North B.J., et al. The emerging role for Cullin 4 family of E3 ligases in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1871(1): 138–59. DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.11.007.
30. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология*. 2019; 14(2): 29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40.
31. Krönke J., Hurst S.N., Ebert B.L. Lenalidomide induces degradation of IKZF1 and IKZF3. *Oncoimmunology*. 2014; 3(7): e941742. DOI: 10.4161/21624011.2014.941742.
32. Hsueh S.C., Luo W., Tweedie D., et al. N-adamantyl phthalimidine: A new thalidomide-like drug that lacks cereblon binding and mitigates neuronal and synaptic loss, neuroinflammation, and behavioral deficits in traumatic brain injury and LPS challenge. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021; 4(2): 980–1000. DOI: 10.1021/acspstsci.1c00042.
33. Donovan K.A., An J., Nowak R.P., et al. Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome. *Elife*. 2018; 7: e38430. DOI: 10.7554/eLife.38430.
15. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105(2): 140–56. DOI: 10.1002/bdrc.21096.
16. Newman C.G. The thalidomide syndrome: Risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol*. 1986; 13(3): 555–73.
17. Newman C.G. Clinical observations on the thalidomide syndrome. *Proc R Soc Med*. 1977; 70(4): 225–7.
18. Ema M., Ise R., Kato H., et al. Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkeys maternally exposed to thalidomide. *Reprod Toxicol*. 2010; 29(1): 49–56. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.09.003.
19. Sheskin J. Further observation with thalidomide in lepra reactions. *Lepr Rev*. 1965; 36(4): 183–7. DOI: 10.5935/0305-7518.19650036.
20. Iyer C.G., Languillon J., Ramanujam K., et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ*. 1971; 45(6): 719–32.
21. D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(9): 4082–5. DOI: 10.1073/pnas.91.9.4082.
22. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971; 285(21): 1182–6. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108.
23. Greenstone G. The revival of thalidomide: From tragedy to therapy. *BCM J*. 2011; 53(5): 230–3.
24. Barlogie B., Desikan R., Eddlemon P., et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: Identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001; 98(2): 492–4. DOI: 10.1182/blood.v98.2.492.
25. Sakamoto S., Kabe Y., Hatakeyama M., et al. Development and application of high-performance affinity beads: Toward chemical biology and drug discovery. *Chem Rec*. 2009; 9(1): 66–85. DOI: 10.1002/tcr.20170.
26. Ito T., Ando H., Suzuki T., et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 2010; 327(5971): 1345–50. DOI: 10.1126/science.1177319.
27. Fischer E.S., Böhm K., Lydeard J.R., et al. Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature*. 2014; 512(7512): 49–53. DOI: 10.1038/nature13527.
28. Jia L., Bickel J.S., Wu J., et al. RBX1 (RING box protein 1) E3 ubiquitin ligase is required for genomic integrity by modulating DNA replication licensing proteins. *J Biol Chem*. 2011; 286(5): 3379–86. DOI: 10.1074/jbc.M110.188425.
29. Cheng J., Guo J., North B.J., et al. The emerging role for Cullin 4 family of E3 ligases in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1871(1): 138–59. DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.11.007.
30. Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya*. 2019; 14(2): 29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40. (In Russian).
31. Krönke J., Hurst S.N., Ebert B.L. Lenalidomide induces degradation of IKZF1 and IKZF3. *Oncoimmunology*. 2014; 3(7): e941742. DOI: 10.4161/21624011.2014.941742.
32. Hsueh S.C., Luo W., Tweedie D., et al. N-adamantyl phthalimidine: A new thalidomide-like drug that lacks cereblon binding and mitigates neuronal and synaptic loss, neuroinflammation, and behavioral deficits in traumatic brain injury and LPS challenge. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021; 4(2): 980–1000. DOI: 10.1021/acspstsci.1c00042.
33. Donovan K.A., An J., Nowak R.P., et al. Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome. *Elife*. 2018; 7: e38430. DOI: 10.7554/eLife.38430.

34. Matyskiela M.E., Clayton T., Zheng X., et al. Crystal structure of the SALL4-pomalidomide-cereblon-DDB1 complex. *Nat Struct Mol Biol.* 2020; 27(4): 319–22. DOI: 10.1038/s41594-020-0405-9.
35. Ríos-Tamayo R., Martín-García A., Alarcón-Payer C., et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2399–408. DOI: 10.2147/DDDT.S115456.
36. Mori T., Ito T., Liu S., et al. Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 1294. DOI: 10.1038/s41598-018-19202-7.
37. Chamberlain P.P., Cathers B.E. Cereblon modulators: Low molecular weight inducers of protein degradation. *Drug Discov Today Technol.* 2019; 31: 29–34. DOI: 10.1016/j.ddtec.2019.02.004.
38. Murai T., Kawashita N., Tian Y.S., Takagi T. In silico analysis of enantioselective binding of immunomodulatory imide drugs to cereblon. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1122. DOI: 10.1186/s40064-016-2761-9.
39. Asatsuma-Okumura T., Ando H., De Simone M., et al. p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity. *Nat Chem Biol.* 2019; 15(11): 1077–84. DOI: 10.1038/s41589-019-0366-7.
40. Woodstock D.L., Sammons M.A., Fischer M. p63 and p53: Collaborative partners or dueling rivals? *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 701986. DOI: 10.3389/fcell.2021.701986.
41. Strehl S., König M., Meyer C., et al. Molecular dissection of t(11;17) in acute myeloid leukemia reveals a variety of gene fusions with heterogeneous fusion transcripts and multiple splice variants. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006; 45(11): 1041–9. DOI: 10.1002/gcc.20372.
42. Barna M., Hawe N., Niswander L., Pandolfi P.P. Plzf regulates limb and axial skeletal patterning. *Nat Genet.* 2000; 25(2): 166–72. DOI: 10.1038/76014.
43. Yamanaka S., Murai H., Saito Y., et al. Thalidomide and its metabolite 5-hydroxythalidomide induce teratogenicity via the cereblon neosubstrate PLZF. *EMBO J.* 2021; 40(4): e105375. DOI: 10.15252/embj.2020105375.
44. Gemechu Y., Millrine D., Hashimoto S., et al. Humanized cereblon mice revealed two distinct therapeutic pathways of immunomodulatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(46): 11802–7. DOI: 10.1073/pnas.1814446115.
45. Belair D.G., Lu G., Waller L.E., et al. Thalidomide inhibits human iPSC mesoderm differentiation by modulating CRBN-dependent degradation of SALL4. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2864. DOI: 10.1038/s41598-020-59542-x.
46. Krönke J., Udeshi N.D., Narla A., et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science.* 2014; 343(6168): 301–5. DOI: 10.1126/science.1244851.
47. Lu G., Middleton R.E., Sun H., et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science.* 2014; 343(6168): 305–9. DOI: 10.1126/science.1244917.
48. Read K.A., Jones D.M., Freud A.G., Oestreich K.J. Established and emergent roles for Ikaros transcription factors in lymphoid cell development and function. *Immunol Rev.* 2021; 300(1): 82–99. DOI: 10.1111/imr.12936.
49. Sievers Q.L., Petzold G., Bunker R.D., et al. Defining the human C2H2 zinc finger degrome targeted by thalidomide analogs through CRBN. *Science.* 2018; 362(6414): eaat0572. DOI: 10.1126/science.aat0572.
50. Kuehn H.S., Nunes-Santos C.J., Rosenzweig S.D. IKAROS-associated diseases in 2020: Genotypes, phenotypes, and outcomes in primary immune deficiency/inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2021; 41(1): 1–10. DOI: 10.1007/s10875-020-00936-x.
51. Bjorklund C.C., Lu L., Kang J., et al. Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. *Blood Cancer J.* 2015; 5(10): e354. DOI: 10.1038/bcj.2015.66.
34. Matyskiela M.E., Clayton T., Zheng X., et al. Crystal structure of the SALL4-pomalidomide-cereblon-DDB1 complex. *Nat Struct Mol Biol.* 2020; 27(4): 319–22. DOI: 10.1038/s41594-020-0405-9.
35. Ríos-Tamayo R., Martín-García A., Alarcón-Payer C., et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2399–408. DOI: 10.2147/DDDT.S115456.
36. Mori T., Ito T., Liu S., et al. Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 1294. DOI: 10.1038/s41598-018-19202-7.
37. Chamberlain P.P., Cathers B.E. Cereblon modulators: Low molecular weight inducers of protein degradation. *Drug Discov Today Technol.* 2019; 31: 29–34. DOI: 10.1016/j.ddtec.2019.02.004.
38. Murai T., Kawashita N., Tian Y.S., Takagi T. In silico analysis of enantioselective binding of immunomodulatory imide drugs to cereblon. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1122. DOI: 10.1186/s40064-016-2761-9.
39. Asatsuma-Okumura T., Ando H., De Simone M., et al. p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity. *Nat Chem Biol.* 2019; 15(11): 1077–84. DOI: 10.1038/s41589-019-0366-7.
40. Woodstock D.L., Sammons M.A., Fischer M. p63 and p53: Collaborative partners or dueling rivals? *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 701986. DOI: 10.3389/fcell.2021.701986.
41. Strehl S., König M., Meyer C., et al. Molecular dissection of t(11;17) in acute myeloid leukemia reveals a variety of gene fusions with heterogeneous fusion transcripts and multiple splice variants. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006; 45(11): 1041–9. DOI: 10.1002/gcc.20372.
42. Barna M., Hawe N., Niswander L., Pandolfi P.P. Plzf regulates limb and axial skeletal patterning. *Nat Genet.* 2000; 25(2): 166–72. DOI: 10.1038/76014.
43. Yamanaka S., Murai H., Saito Y., et al. Thalidomide and its metabolite 5-hydroxythalidomide induce teratogenicity via the cereblon neosubstrate PLZF. *EMBO J.* 2021; 40(4): e105375. DOI: 10.15252/embj.2020105375.
44. Gemechu Y., Millrine D., Hashimoto S., et al. Humanized cereblon mice revealed two distinct therapeutic pathways of immunomodulatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(46): 11802–7. DOI: 10.1073/pnas.1814446115.
45. Belair D.G., Lu G., Waller L.E., et al. Thalidomide inhibits human iPSC mesoderm differentiation by modulating CRBN-dependent degradation of SALL4. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2864. DOI: 10.1038/s41598-020-59542-x.
46. Krönke J., Udeshi N.D., Narla A., et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science.* 2014; 343(6168): 301–5. DOI: 10.1126/science.1244851.
47. Lu G., Middleton R.E., Sun H., et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science.* 2014; 343(6168): 305–9. DOI: 10.1126/science.1244917.
48. Read K.A., Jones D.M., Freud A.G., Oestreich K.J. Established and emergent roles for Ikaros transcription factors in lymphoid cell development and function. *Immunol Rev.* 2021; 300(1): 82–99. DOI: 10.1111/imr.12936.
49. Sievers Q.L., Petzold G., Bunker R.D., et al. Defining the human C2H2 zinc finger degrome targeted by thalidomide analogs through CRBN. *Science.* 2018; 362(6414): eaat0572. DOI: 10.1126/science.aat0572.
50. Kuehn H.S., Nunes-Santos C.J., Rosenzweig S.D. IKAROS-associated diseases in 2020: Genotypes, phenotypes, and outcomes in primary immune deficiency/inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2021; 41(1): 1–10. DOI: 10.1007/s10875-020-00936-x.
51. Bjorklund C.C., Lu L., Kang J., et al. Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. *Blood Cancer J.* 2015; 5(10): e354. DOI: 10.1038/bcj.2015.66.

52. Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L., et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*. 2014; 25(1): 91–101. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
53. Shaffer A.L., Emre N.C., Lamy L., et al. IRF4 addiction in multiple myeloma. *Nature*. 2008; 454(7201): 226–31. DOI: 10.1038/nature07064.
54. Jovanović K.K., Roche-Lestienne C., Ghobrial I.M., et al. Targeting MYC in multiple myeloma. *Leukemia*. 2018; 32(6): 1295–306. DOI: 10.1038/s41375-018-0036-x.
55. Ohguchi H., Hideshima T., Bhasin M.K., et al. The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma cell survival. *Nat Commun*. 2016; 7: 10258. DOI: 10.1038/ncomms10258.
56. Tellier J., Shi W., Minnich M., et al. Blimp-1 controls plasma cell function through the regulation of immunoglobulin secretion and the unfolded protein response. *Nat Immunol*. 2016; 17(3): 323–30. DOI: 10.1038/ni.3348.
57. Fedele P.L., Willis S.N., Liao Y., et al. IMiDs prime myeloma cells for daratumumab-mediated cytotoxicity through loss of Ikaros and Aiolos. *Blood*. 2018; 132(20): 2166–78. DOI: 10.1182/blood-2018-05-850727.
58. Gandhi A.K., Kang J., Havens C.G., et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN). *Br J Haematol*. 2014; 164(6): 811–21. DOI: 10.1111/bjh.12708.
59. Lagrue K., Carisey A., Morgan D.J., et al. Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds. *Blood*. 2015; 126(1): 50–60. DOI: 10.1182/blood-2015-01-625004.
60. Hideshima T., Ogiya D., Liu J., et al. Immunomodulatory drugs activate NK cells via both Zap-70 and cereblon-dependent pathways. *Leukemia*. 2021; 35(1): 177–88. DOI: 10.1038/s41375-020-0809-x.
61. Bailur J.K., Mehta S., Zhang L., et al. Changes in bone marrow innate lymphoid cell subsets in monoclonal gammopathy: Target for IMiD therapy. *Blood Adv*. 2017; 1(25): 2343–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012732.
62. Yuan X., Rasul F., Nashan B., Sun C. Innate lymphoid cells and cancer: Role in tumor progression and inhibition. *Eur J Immunol*. 2021; 51(9): 2188–205. DOI: 10.1002/eji.202049033.
63. Mazzurana L., Forkel M., Rao A., et al. Suppression of Aiolos and Ikaros expression by lenalidomide reduces human ILC3-ILC1/NK cell transdifferentiation. *Eur J Immunol*. 2019; 49(9): 1344–55. DOI: 10.1002/eji.201848075.
64. Lonial S., Jacobus S., Fonseca R., et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(11): 1126–37. DOI: 10.1200/JCO.19.01740.
65. Shinde P., Fernandes S., Melinkeri S., et al. Compromised functionality of monocyte-derived dendritic cells in multiple myeloma patients may limit their use in cancer immunotherapy. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5705. DOI: 10.1038/s41598-018-23943-w.
66. Yamamoto K., Kitawaki T., Sugimoto N., et al. Anti-inflammatory modulation of human myeloid-derived dendritic cell subsets by lenalidomide. *Immunol Lett*. 2019; 211: 41–8. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.05.012.
67. Costa F., Vescovini R., Bolzoni M., et al. Lenalidomide increases human dendritic cell maturation in multiple myeloma patients targeting monocyte differentiation and modulating mesenchymal stromal cell inhibitory properties. *Oncotarget*. 2017; 8(32): 53053–67. DOI: 10.18632/oncotarget.18085.
68. Cytlik U., Resteu A., Bogaert D., et al. Ikaros family zinc finger 1 regulates dendritic cell development and function in humans. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 1239. DOI: 10.1038/s41467-018-02977-8.
69. Luptakova K., Rosenblatt J., Glotzbecker B., et al. Lenalidomide enhances anti-myeloma cellular immunity. *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62(1): 39–49. DOI: 10.1007/s00262-012-1308-3.
52. Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L., et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*. 2014; 25(1): 91–101. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
53. Shaffer A.L., Emre N.C., Lamy L., et al. IRF4 addiction in multiple myeloma. *Nature*. 2008; 454(7201): 226–31. DOI: 10.1038/nature07064.
54. Jovanović K.K., Roche-Lestienne C., Ghobrial I.M., et al. Targeting MYC in multiple myeloma. *Leukemia*. 2018; 32(6): 1295–306. DOI: 10.1038/s41375-018-0036-x.
55. Ohguchi H., Hideshima T., Bhasin M.K., et al. The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma cell survival. *Nat Commun*. 2016; 7: 10258. DOI: 10.1038/ncomms10258.
56. Tellier J., Shi W., Minnich M., et al. Blimp-1 controls plasma cell function through the regulation of immunoglobulin secretion and the unfolded protein response. *Nat Immunol*. 2016; 17(3): 323–30. DOI: 10.1038/ni.3348.
57. Fedele P.L., Willis S.N., Liao Y., et al. IMiDs prime myeloma cells for daratumumab-mediated cytotoxicity through loss of Ikaros and Aiolos. *Blood*. 2018; 132(20): 2166–78. DOI: 10.1182/blood-2018-05-850727.
58. Gandhi A.K., Kang J., Havens C.G., et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN). *Br J Haematol*. 2014; 164(6): 811–21. DOI: 10.1111/bjh.12708.
59. Lagrue K., Carisey A., Morgan D.J., et al. Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds. *Blood*. 2015; 126(1): 50–60. DOI: 10.1182/blood-2015-01-625004.
60. Hideshima T., Ogiya D., Liu J., et al. Immunomodulatory drugs activate NK cells via both Zap-70 and cereblon-dependent pathways. *Leukemia*. 2021; 35(1): 177–88. DOI: 10.1038/s41375-020-0809-x.
61. Bailur J.K., Mehta S., Zhang L., et al. Changes in bone marrow innate lymphoid cell subsets in monoclonal gammopathy: Target for IMiD therapy. *Blood Adv*. 2017; 1(25): 2343–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012732.
62. Yuan X., Rasul F., Nashan B., Sun C. Innate lymphoid cells and cancer: Role in tumor progression and inhibition. *Eur J Immunol*. 2021; 51(9): 2188–205. DOI: 10.1002/eji.202049033.
63. Mazzurana L., Forkel M., Rao A., et al. Suppression of Aiolos and Ikaros expression by lenalidomide reduces human ILC3-ILC1/NK cell transdifferentiation. *Eur J Immunol*. 2019; 49(9): 1344–55. DOI: 10.1002/eji.201848075.
64. Lonial S., Jacobus S., Fonseca R., et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(11): 1126–37. DOI: 10.1200/JCO.19.01740.
65. Shinde P., Fernandes S., Melinkeri S., et al. Compromised functionality of monocyte-derived dendritic cells in multiple myeloma patients may limit their use in cancer immunotherapy. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5705. DOI: 10.1038/s41598-018-23943-w.
66. Yamamoto K., Kitawaki T., Sugimoto N., et al. Anti-inflammatory modulation of human myeloid-derived dendritic cell subsets by lenalidomide. *Immunol Lett*. 2019; 211: 41–8. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.05.012.
67. Costa F., Vescovini R., Bolzoni M., et al. Lenalidomide increases human dendritic cell maturation in multiple myeloma patients targeting monocyte differentiation and modulating mesenchymal stromal cell inhibitory properties. *Oncotarget*. 2017; 8(32): 53053–67. DOI: 10.18632/oncotarget.18085.
68. Cytlik U., Resteu A., Bogaert D., et al. Ikaros family zinc finger 1 regulates dendritic cell development and function in humans. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 1239. DOI: 10.1038/s41467-018-02977-8.
69. Luptakova K., Rosenblatt J., Glotzbecker B., et al. Lenalidomide enhances anti-myeloma cellular immunity. *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62(1): 39–49. DOI: 10.1007/s00262-012-1308-3.

70. Vo M.C., Yang S., Jung S.H., et al. Synergistic antimyeloma activity of dendritic cells and pomalidomide in a murine myeloma model. *Front Immunol.* 2018; 9: 1798. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01798.
71. Cippitelli M., Stabile H., Kosta A., et al. Role of Aiolos and Ikaros in the anti-tumor and immunomodulatory activity of IMiDs in multiple myeloma: Better to lose than to find them. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1103. DOI: 10.3390/ijms22031103.
72. Avitahl N., Winandy S., Friedrich S., et al. Ikaros sets thresholds for T cell activation and regulates chromosome propagation. *Immunity.* 1999; 10(3): 333–43. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80033-3.
73. Busch A., Zeh D., Janzen V., et al. Treatment with lenalidomide induces immunoactivating and counter-regulatory immunosuppressive changes in myeloma patients. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177(2): 439–53. DOI: 10.1111/cei.12343.
74. Hsu A.K., Quach H., Tai T., et al. The immunostimulatory effect of lenalidomide on NK-cell function is profoundly inhibited by concurrent dexamethasone therapy. *Blood.* 2011; 117(5): 1605–13. DOI: 10.1182/blood-2010-04-278432.
75. Fostier K., Caers J., Meuleman N., et al. Impact of lenalidomide maintenance on the immune environment of multiple myeloma patients with low tumor burden after autologous stem cell transplantation. *Oncotarget.* 2018; 9(29): 20476–89. DOI: 10.18632/oncotarget.24944.
76. Galustian C., Meyer B., Labarthe M.C., et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(7): 1033–45. DOI: 10.1007/s00262-008-0620-4.
77. Lyon De A.C., Arakcheeva K., Agnihotri P., et al. Lack of Ikaros deregulates inflammatory gene programs in T cells. *J Immunol.* 2019; 202(4): 1112–23. DOI: 10.4049/jimmunol.1801270.
78. Danhof S., Schreder M., Knop S., et al. Expression of programmed death-1 on lymphocytes in myeloma patients is lowered during lenalidomide maintenance. *Haematologica.* 2018; 103(3): e126–9. DOI: 10.3324/haematol.2017.178947.
79. Chu T., Vo M.C., Park H.S., et al. Potent anti-myeloma efficacy of dendritic cell therapy in combination with pomalidomide and programmed death-ligand 1 blockade in a preclinical model of multiple myeloma. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(1): 31–45. DOI: 10.1007/s00262-020-02654-0.
80. Usmani S.Z., Schjesvold F., Oriol A., et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(9): e448–58. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30109-7.
81. Mateos M.V., Blacklock H., Schjesvold F., et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(9): e459–69. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30110-3.
82. Phan V., Ito T., Inaba M., et al. Immunomodulatory drugs suppress Th1-inducing ability of dendritic cells but enhance Th2-mediated allergic responses. *Blood Adv.* 2020; 4(15): 3572–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001410.
83. Sugi T., Nishigami Y., Saigo H., et al. Analysis of risk factors for lenalidomide-associated skin rash in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2021; 62(6): 1405–10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1876867.
84. Franssen L.E., Nijhof I.S., Bjorklund C.C., et al. Lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone modulates Ikaros and Aiolos in lymphocytes, resulting in immunostimulatory effects in lenalidomide-refractory multiple myeloma patients. *Oncotarget.* 2018; 9(74): 34009–21. DOI: 10.18632/oncotarget.26131.
85. D'Souza C., Prince H.M., Neeson P.J. Understanding the role of T-cells in the antimyeloma effect of immunomodulatory drugs. *Front Immunol.* 2021; 12: 632399. DOI: 10.3389/fimmu.2021.632399.
70. Vo M.C., Yang S., Jung S.H., et al. Synergistic antimyeloma activity of dendritic cells and pomalidomide in a murine myeloma model. *Front Immunol.* 2018; 9: 1798. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01798.
71. Cippitelli M., Stabile H., Kosta A., et al. Role of Aiolos and Ikaros in the anti-tumor and immunomodulatory activity of IMiDs in multiple myeloma: Better to lose than to find them. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1103. DOI: 10.3390/ijms22031103.
72. Avitahl N., Winandy S., Friedrich S., et al. Ikaros sets thresholds for T cell activation and regulates chromosome propagation. *Immunity.* 1999; 10(3): 333–43. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80033-3.
73. Busch A., Zeh D., Janzen V., et al. Treatment with lenalidomide induces immunoactivating and counter-regulatory immunosuppressive changes in myeloma patients. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177(2): 439–53. DOI: 10.1111/cei.12343.
74. Hsu A.K., Quach H., Tai T., et al. The immunostimulatory effect of lenalidomide on NK-cell function is profoundly inhibited by concurrent dexamethasone therapy. *Blood.* 2011; 117(5): 1605–13. DOI: 10.1182/blood-2010-04-278432.
75. Fostier K., Caers J., Meuleman N., et al. Impact of lenalidomide maintenance on the immune environment of multiple myeloma patients with low tumor burden after autologous stem cell transplantation. *Oncotarget.* 2018; 9(29): 20476–89. DOI: 10.18632/oncotarget.24944.
76. Galustian C., Meyer B., Labarthe M.C., et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(7): 1033–45. DOI: 10.1007/s00262-008-0620-4.
77. Lyon De A.C., Arakcheeva K., Agnihotri P., et al. Lack of Ikaros deregulates inflammatory gene programs in T cells. *J Immunol.* 2019; 202(4): 1112–23. DOI: 10.4049/jimmunol.1801270.
78. Danhof S., Schreder M., Knop S., et al. Expression of programmed death-1 on lymphocytes in myeloma patients is lowered during lenalidomide maintenance. *Haematologica.* 2018; 103(3): e126–9. DOI: 10.3324/haematol.2017.178947.
79. Chu T., Vo M.C., Park H.S., et al. Potent anti-myeloma efficacy of dendritic cell therapy in combination with pomalidomide and programmed death-ligand 1 blockade in a preclinical model of multiple myeloma. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(1): 31–45. DOI: 10.1007/s00262-020-02654-0.
80. Usmani S.Z., Schjesvold F., Oriol A., et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(9): e448–58. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30109-7.
81. Mateos M.V., Blacklock H., Schjesvold F., et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(9): e459–69. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30110-3.
82. Phan V., Ito T., Inaba M., et al. Immunomodulatory drugs suppress Th1-inducing ability of dendritic cells but enhance Th2-mediated allergic responses. *Blood Adv.* 2020; 4(15): 3572–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001410.
83. Sugi T., Nishigami Y., Saigo H., et al. Analysis of risk factors for lenalidomide-associated skin rash in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2021; 62(6): 1405–10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1876867.
84. Franssen L.E., Nijhof I.S., Bjorklund C.C., et al. Lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone modulates Ikaros and Aiolos in lymphocytes, resulting in immunostimulatory effects in lenalidomide-refractory multiple myeloma patients. *Oncotarget.* 2018; 9(74): 34009–21. DOI: 10.18632/oncotarget.26131.
85. D'Souza C., Prince H.M., Neeson P.J. Understanding the role of T-cells in the antimyeloma effect of immunomodulatory drugs. *Front Immunol.* 2021; 12: 632399. DOI: 10.3389/fimmu.2021.632399.

86. Ocio E.M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L., et al. In vivo murine model of acquired resistance in myeloma reveals differential mechanisms for lenalidomide and pomalidomide in combination with dexamethasone. *Leukemia*. 2015; 29(3): 705–14. DOI: 10.1038/leu.2014.238.
87. Gay F., Mina R., Troia R., Brinchen S. Pharmacokinetic evaluation of pomalidomide for the treatment of myeloma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9(11): 1517–27. DOI: 10.1517/17425255.2013.827169.
88. Wang L., Fidler C., Nadig N., et al. Genome-wide analysis of copy number changes and loss of heterozygosity in myelodysplastic syndrome with del(5q) using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Haematologica*. 2008; 93(7): 994–1000. DOI: 10.3324/haematol.12603.
89. Chen L., Li C., Pan Y., Chen J. Regulation of p53-MDMX interaction by casein kinase 1 alpha. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(15): 6509–20. DOI: 10.1128/MCB.25.15.6509-6520.2005.
90. Liu X., Huang Q., Chen L., et al. Tumor-derived CK1alpha mutations enhance MDMX inhibition of p53. *Oncogene*. 2020; 39(1): 176–86. DOI: 10.1038/s41388-019-0979-z.
91. Krönke J., Fink E.C., Hollenbach P.W., et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS. *Nature*. 2015; 523(7559): 183–8. DOI: 10.1038/nature14610.
92. Schneider R.K., Ademà V., Heckl D., et al. Role of casein kinase 1A1 in the biology and targeted therapy of del(5q) MDS. *Cancer Cell*. 2014; 26(4): 509–20. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.08.001.
93. Clevers H., Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012; 149(6): 1192–205. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012.
94. Renneville A., Gasser J.A., Grinshpun D.E., et al. Avadomide induces degradation of ZMYM2 fusion oncoproteins in hematologic malignancies. *Blood Cancer Discov*. 2021; 2(3): 250–65. DOI: 10.1158/2643-3230.bcd-20-0105.
95. Немченко И.С., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. и др. Диагностика и лечение клональных миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией. *Клиническая онкогематология*. 2020; 13(2): 161–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-161-169.
96. Chang K., Liu J., Yu S., Lin C.W. FGFR1 translocation with concurrent myeloproliferative neoplasm, systemic mastocytosis, and lymphoblastic lymphoma: A case report. *Hum Pathol*. 2018; 74: 114–21. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.10.019.
97. Jawhar M., Naumann N., Knut M., et al. Cytogenetically cryptic ZMYM2-FLT3 and DIAPH1-PDGFRB gene fusions in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia*. 2017; 31(10): 2271–3. DOI: 10.1038/leu.2017.240.
98. Carpio C., Bouabdallah R., Ysebaert L., et al. Avadomide monotherapy in relapsed/refractory DLBCL: Safety, efficacy, and a predictive gene classifier. *Blood*. 2020; 135(13): 996–1007. DOI: 10.1182/blood.2019002395.
99. Björklund C.C., Kang J., Amatangelo M., et al. Iberdomide (CC-220) is a potent cereblon E3 ligase modulator with antitumor and immunostimulatory activities in lenalidomide- and pomalidomide-resistant multiple myeloma cells with dysregulated CRBN. *Leukemia*. 2020; 34(4): 1197–201. DOI: 10.1038/s41375-019-0620-8.
100. Lonial S., Niels W.C.J. van de Donk, et al. First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 Suppl): 8006. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8006.
101. Lonial S., Richardson P.G., Popat R., et al. Iberdomide (IBER) in combination with dexamethasone (DEX) and Daratumumab (DARA), Bortezomib (BORT), or Carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere*. 2021; 5(S2): 49(S187). DOI: 10.1097/HS9.0000000000000566.
86. Ocio E.M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L., et al. In vivo murine model of acquired resistance in myeloma reveals differential mechanisms for lenalidomide and pomalidomide in combination with dexamethasone. *Leukemia*. 2015; 29(3): 705–14. DOI: 10.1038/leu.2014.238.
87. Gay F., Mina R., Troia R., Brinchen S. Pharmacokinetic evaluation of pomalidomide for the treatment of myeloma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9(11): 1517–27. DOI: 10.1517/17425255.2013.827169.
88. Wang L., Fidler C., Nadig N., et al. Genome-wide analysis of copy number changes and loss of heterozygosity in myelodysplastic syndrome with del(5q) using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Haematologica*. 2008; 93(7): 994–1000. DOI: 10.3324/haematol.12603.
89. Chen L., Li C., Pan Y., Chen J. Regulation of p53-MDMX interaction by casein kinase 1 alpha. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(15): 6509–20. DOI: 10.1128/MCB.25.15.6509-6520.2005.
90. Liu X., Huang Q., Chen L., et al. Tumor-derived CK1alpha mutations enhance MDMX inhibition of p53. *Oncogene*. 2020; 39(1): 176–86. DOI: 10.1038/s41388-019-0979-z.
91. Krönke J., Fink E.C., Hollenbach P.W., et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS. *Nature*. 2015; 523(7559): 183–8. DOI: 10.1038/nature14610.
92. Schneider R.K., Ademà V., Heckl D., et al. Role of casein kinase 1A1 in the biology and targeted therapy of del(5q) MDS. *Cancer Cell*. 2014; 26(4): 509–20. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.08.001.
93. Clevers H., Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012; 149(6): 1192–205. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012.
94. Renneville A., Gasser J.A., Grinshpun D.E., et al. Avadomide induces degradation of ZMYM2 fusion oncoproteins in hematologic malignancies. *Blood Cancer Discov*. 2021; 2(3): 250–65. DOI: 10.1158/2643-3230.bcd-20-0105.
95. Nemchenko I.S., Tsyba N.N., Turkina A.G., et al. Diagnosis and treatment of clonal myeloproliferative neoplasms with eosinophilia. *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2020; 13(2): 161–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-161-169. (In Russian).
96. Chang K., Liu J., Yu S., Lin C.W. FGFR1 translocation with concurrent myeloproliferative neoplasm, systemic mastocytosis, and lymphoblastic lymphoma: A case report. *Hum Pathol*. 2018; 74: 114–21. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.10.019.
97. Jawhar M., Naumann N., Knut M., et al. Cytogenetically cryptic ZMYM2-FLT3 and DIAPH1-PDGFRB gene fusions in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia*. 2017; 31(10): 2271–3. DOI: 10.1038/leu.2017.240.
98. Carpio C., Bouabdallah R., Ysebaert L., et al. Avadomide monotherapy in relapsed/refractory DLBCL: Safety, efficacy, and a predictive gene classifier. *Blood*. 2020; 135(13): 996–1007. DOI: 10.1182/blood.2019002395.
99. Björklund C.C., Kang J., Amatangelo M., et al. Iberdomide (CC-220) is a potent cereblon E3 ligase modulator with antitumor and immunostimulatory activities in lenalidomide- and pomalidomide-resistant multiple myeloma cells with dysregulated CRBN. *Leukemia*. 2020; 34(4): 1197–201. DOI: 10.1038/s41375-019-0620-8.
100. Lonial S., Niels W.C.J. van de Donk, et al. First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 Suppl): 8006. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8006.
101. Lonial S., Richardson P.G., Popat R., et al. Iberdomide (IBER) in combination with dexamethasone (DEX) and Daratumumab (DARA), Bortezomib (BORT), or Carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere*. 2021; 5(S2): 49(S187). DOI: 10.1097/HS9.0000000000000566.

102. Merrill J., Werth V., Furie R., et al. Efficacy and safety of Iberdomide in patients with active systemic lupus erythematosus: 24-Week results of a phase 2, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(suppl 10): 0987.
103. Hansen J.D., Correa M., Nagy M.A., et al. Discovery of CRBN E3 ligase modulator CC-92480 for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *J Med Chem.* 2020; 63(13): 6648–76. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01928.
104. Richardson P.G., Vangsted A.J., Ramasamy K., et al. First-in-human phase I study of the novel CELMoD agent CC-92480 combined with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2020; 38(Suppl): 8500. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8500.
105. Surka C., Jin L., Mbong N., et al. CC-90009, a novel cereblon E3 ligase modulator, targets acute myeloid leukemia blasts and leukemia stem cells. *Blood.* 2021; 137(5): 661–77. DOI: 10.1182/blood.2020008676.
106. Baradaran-Heravi A., Balgi A.D., Hosseini-Farahabadi S., et al. Effect of small molecule eRF3 degraders on premature termination codon readthrough. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(7): 3692–708. DOI: 10.1093/nar/gkab194.
107. Zeidan A.M., Minden M.D., Montesinos P., et al. Results from a phase 1 dose-finding study of CC-90009, a Cereblon E3 ligase modulator and first-in-class GSPT1 degrader, in patients (pts) with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (RR AML). *HemaSphere.* 2020; 4(S1): 254–5 (EP598). DOI: 10.1097/HS9.0000000000000404.
108. Hao B.B., Li X.J., Jia X.L., et al. The novel cereblon modulator CC-885 inhibits mitophagy via selective degradation of BNIP3L. *Acta Pharmacol Sin.* 2020; 41(9): 1246–54. DOI: 10.1038/s41401-020-0367-9.
109. Zhao M., Hu M., Chen Y., et al. Cereblon modulator CC-885 induces CRBN-dependent ubiquitination and degradation of CDK4 in multiple myeloma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 549: 150–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.110.
110. Rodrigo R., Mendis N., Ibrahim M., et al. Knockdown of BNIP3L or SQSTM1 alters cellular response to mitochondria target drugs. *Autophagy.* 2019; 15(5): 900–7. DOI: 10.1080/15548627.2018.1558002.

Информация об авторе

Семочкин Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Поступила: 30.08.2021

Принята в печать: 16.02.2022

102. Merrill J., Werth V., Furie R., et al. Efficacy and safety of Iberdomide in patients with active systemic lupus erythematosus: 24-Week results of a phase 2, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(suppl 10): 0987.
103. Hansen J.D., Correa M., Nagy M.A., et al. Discovery of CRBN E3 ligase modulator CC-92480 for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *J Med Chem.* 2020; 63(13): 6648–76. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01928.
104. Richardson P.G., Vangsted A.J., Ramasamy K., et al. First-in-human phase I study of the novel CELMoD agent CC-92480 combined with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2020; 38(Suppl): 8500. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8500.
105. Surka C., Jin L., Mbong N., et al. CC-90009, a novel cereblon E3 ligase modulator, targets acute myeloid leukemia blasts and leukemia stem cells. *Blood.* 2021; 137(5): 661–77. DOI: 10.1182/blood.2020008676.
106. Baradaran-Heravi A., Balgi A.D., Hosseini-Farahabadi S., et al. Effect of small molecule eRF3 degraders on premature termination codon readthrough. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(7): 3692–708. DOI: 10.1093/nar/gkab194.
107. Zeidan A.M., Minden M.D., Montesinos P., et al. Results from a phase 1 dose-finding study of CC-90009, a Cereblon E3 ligase modulator and first-in-class GSPT1 degrader, in patients (pts) with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (RR AML). *HemaSphere.* 2020; 4(S1): 254–5 (EP598). DOI: 10.1097/HS9.0000000000000404.
108. Hao B.B., Li X.J., Jia X.L., et al. The novel cereblon modulator CC-885 inhibits mitophagy via selective degradation of BNIP3L. *Acta Pharmacol Sin.* 2020; 41(9): 1246–54. DOI: 10.1038/s41401-020-0367-9.
109. Zhao M., Hu M., Chen Y., et al. Cereblon modulator CC-885 induces CRBN-dependent ubiquitination and degradation of CDK4 in multiple myeloma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 549: 150–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.110.
110. Rodrigo R., Mendis N., Ibrahim M., et al. Knockdown of BNIP3L or SQSTM1 alters cellular response to mitochondria target drugs. *Autophagy.* 2019; 15(5): 900–7. DOI: 10.1080/15548627.2018.1558002.

Information about the author

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of High-dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University,
e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Received 30.08.2021

Accepted 16.02.2022