

---

**ANTIBODI MONOKLONAL ANTI-CD38 (DARATUMUMAB)  
DALAM TERAPI KANKER MIELOMA MULTIPLEL**

**ANTI-CD38 MONOCLONAL ANTIBODY (DARATUMUMAB)  
IN THE THERAPY OF MULTIPLE MYELOMA CANCER**

---

**Info artikel**    **Diterima:13 Maret 2024**    **Direvisi:08 Mei 2024**    **Disetujui: 08 Juni 2024**

---

**Salwa Nur Afifah<sup>1</sup>, Desi Oktariana<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
(E-mail penulis korespondensi: salwaanrff@gmail.com)

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Mieloma multipel (MM) merupakan jenis keganasan hematologi yang belum dapat dibudidayakan dan prevalensinya terus meningkat secara global, termasuk di Indonesia. Antibodi monoklonal Anti-CD38, khususnya daratumumab, telah membuktikan efektivitasnya dalam pengobatan MM dengan memicu berbagai mekanisme anti tumor.

**Metode:** Penelitian ini berbentuk tinjauan literatur terhadap artikel, jurnal, atau buku terkait mieloma multipel dan antibodi monoklonal Anti-CD38. Data diperoleh dari sumber-sumber seperti PubMed, Frontiers, Wiley, dan Google Scholar. Pemilihan referensi dilakukan dengan memeriksa abstrak dan teks untuk identifikasi artikel, jurnal, atau buku yang relevan. Artikel, jurnal, atau buku yang ditelaah dan dijadikan referensi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.

**Hasil:** Penelitian menunjukkan daratumumab, antibodi monoklonal Anti-CD38, memiliki aktivitas anti-tumor kuat melalui berbagai mekanisme seperti CDC, ADCC, ADCP, dan induksi apoptosis dengan profil pengikatan unik pada CD38 serta efek imunomodulator dalam mengeliminasi sel-sel penekan kekebalan tubuh, meningkatkan respon imun anti tumor. Meskipun baru, daratumumab berpotensi dalam pengobatan mieloma multipel namun penelitian lanjutan masih diperlukan untuk mengeksplorasi lebih jauh potensinya.

**Kesimpulan:** Antibodi monoklonal Anti-CD38, terutama daratumumab, merupakan pendekatan imunoterapi yang menjanjikan dalam pengobatan mieloma multipel berkat aktivitas anti tumor yang kuat melalui berbagai mekanisme aksi.

**Kata kunci :** Multiple Myeloma, Antigen CD38, Antibodi Monoklonal Anti-CD38, Daratumumab

**ABSTRACT**

**Background:** Multiple myeloma (MM) is a type of hematologic malignancy that cannot be cured, and its prevalence continues to increase globally, including in Indonesia. Anti-CD38 monoclonal antibody, especially daratumumab, has proven its effectiveness in MM treatment by triggering various anti-tumor mechanisms.

**Methods:** This study is a literature review of articles, journals, or books related to multiple myeloma and anti-CD38 monoclonal antibody. Data were obtained from sources such as PubMed, Frontiers, Wiley, and Google Scholar. Reference selection was performed by examining abstracts and texts to identify relevant articles, journals, or books. Articles, journals, or books were reviewed and referenced within the last 10 years.

**Results:** The study showed that daratumumab, an Anti-CD38 monoclonal antibody, has potent anti-tumor activity through various mechanisms such as CDC, ADCC, ADCP, and apoptosis induction with a unique binding profile to CD38, as well as immunomodulatory effects in eliminating immune suppressor cells, enhancing anti-tumor immune responses. Although new, daratumumab has potential in the treatment of multiple myeloma, but further research is still needed to further explore its potential.

**Conclusion:** Anti-CD38 monoclonal antibody, especially daratumumab, is a promising immunotherapeutic approach in the treatment of multiple myeloma thanks to its potent anti-tumor activity through multiple mechanisms of action.

**Keywords :** Multiple Myeloma, CD38 Antigen, Anti-CD38 Monoclonal Antibody, Daratumumab

## PENDAHULUAN

Mieloma multipel (MM) adalah jenis keganasan hematologi yang bersifat tidak dapat disembuhkan, disebabkan kelainan proliferasi sel plasma klonal yang ditandai dengan peningkatan imunoglobulin monoklonal yang tidak normal. Jika tidak dikendalikan, kelebihan produksi sel plasma ini pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan organ akhir tertentu. Paling umum, hal ini terlihat ketika setidaknya ada satu dari manifestasi klinis berikut: hiperkalsemia, disfungsi ginjal, anemia, atau nyeri tulang disertai lesi litik.<sup>1,2</sup>

Secara global, diperkirakan terdapat 160.000 kasus baru multiple myeloma yang terdiagnosis setiap tahunnya, Leukemia & Lymphoma Society pada tahun 2016 melaporkan bahwa 30.330 orang diperkirakan akan didiagnosis dengan myeloma dan diperkirakan ada 103.463 orang yang hidup dengan, atau dalam proses pemulihan dari, mieloma di Amerika Serikat.<sup>3</sup> Di Indonesia kasus Mieloma multipel (MM) meningkat setiap tahunnya penelitian khema dkk tahun 2019 menyebutkan prevalensi kasus multiple myeloma di RSUP Sanglah adalah 4,64% dengan kasus terbanyak terjadi pada tahun 2017 (33,3%). Sekitar 45,8% pasien multiple myeloma berada pada kelompok umur 51-60 tahun.<sup>4</sup> Di tahun 2021 menurut Global Cancer Observatory kasus multiple myeloma di Indonesia sebanyak 3 151 kasus baru dengan angka kematian pasien sebanyak 2 743 kasus.<sup>5</sup>

Antibodi monoklonal terbukti sangat efektif dalam beberapa jenis kanker padat dan kanker darah.<sup>6</sup> Pengembangan antibodi monoklonal terhadap target molekuler yang menjanjikan untuk MM mulai terbentuk pada tahun 1990-an. Pada tahun 2008, daratumumab, antibodi monoklonal G1-k yang sepenuhnya manusia terhadap epitop CD38 pada permukaan sel plasma diperkenalkan ke dalam penelitian pada manusia sebagai uji klinis Fase I.<sup>7</sup> Efek menguntungkan dari daratumumab dengan cepat menjadi jelas, mendorong uji klinis lebih lanjut yang menggabungkannya dengan terapi antiplasma sel yang sudah ada, baik pada populasi yang belum pernah diobati maupun yang mengalami kekambuhan. Pada November 2015, daratumumab disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) untuk pengobatan pasien dengan Mieloma Multipel yang mengalami kekambuhan, diikuti oleh Badan Pengawas

Obat Eropa pada Mei 2016. Penggunaannya dalam praktik klinis secara drastis mengubah paradigma pengobatan MM dan secara signifikan meningkatkan hasil dengan memperpanjang masa hidup bebas progresi (PFS) dan dalam beberapa kasus, masa hidup keseluruhan (OS) dengan profil toksisitas yang relatif aman.<sup>8</sup>

## METODE

Artikel ini berbentuk *literature review* terhadap artikel, jurnal atau buku terkait Mieloma multiple dan monoclonal antibody CD38 dengan menggunakan data yang diambil dari PubMed, Frontiersin, wiley dan Google Scholar. Pemilihan referensi dilakukan dengan memeriksa abstrak dan teks untuk mengidentifikasi artikel, jurnal atau buku. Pencarian jurnal, artikel atau buku menggunakan kata kunci manifestasi klinis Mieloma multiple, monoclonal antibody daratumumab, target terapi, mekanisme kerja daratumumab. Artikel, jurnal atau buku yang ditelaah dan dijadikan referensi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Kami juga mengambil data dari website WHO dan data dari Leukemia & Lymphoma Society untuk menunjang data pada artikel ini.

## HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa daratumumab, antibodi monoklonal Anti-CD38, memiliki aktivitas anti-tumor yang kuat dalam model tumor *in vivo* melalui beberapa mekanisme aksi, seperti sitotoksitas bergantung komplemen (CDC), sitotoksitas seluler bergantung antibodi (ADCC), fagositosis seluler bergantung antibodi (ADCP), dan induksi apoptosis. Antibodi ini memiliki profil pengikatan yang unik terhadap CD38 dan secara efektif memicu fungsi efektor bergantung Fc, seperti CDC, ADCC, dan ADCP pada sel-sel mieloma multipel. Selain itu, daratumumab juga memiliki efek imunomodulator dengan mengeliminasi sel-sel penekan kekebalan tubuh positif terhadap CD38, seperti sel T regulator, sel B regulator, dan sel penekan turunan mieloid, meningkatkan respons imun inang terhadap tumor. Meskipun relatif baru, daratumumab menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam pengobatan mieloma multipel, namun penelitian lebih lanjut terus berlanjut untuk mengembangkan

dan menemukan potensi baru dari antibodi monoklonal Anti-CD38 ini dalam mengatasi penyakit yang belum dapat disembuhkan.

## PEMBAHASAN

### Antigen CD38

Antigen CD38 adalah glikoprotein transmembran tipe II 46 kilodalton (kDa) dengan ekor sitoplasma terminal N yang pendek dan domain ekstraseluler yang panjang. CD38 dapat diinternalisasi dan diluruhkan, dan juga terdapat dalam bentuk yang larut dalam cairan biologis. Gen yang mengkode CD38 ada di Kromosom 4. Antigen ini hadir dalam sel hematopoietik (distribusinya tampaknya tergantung pada aktivasi dan distribusi sel) dan dapat diekspresikan juga di berbagai jaringan. Gen ini juga diekspresikan pada sel T regulator, sel B regulator, dan sel penekan turunan mieloid dengan ekspresi permukaan yang tinggi yang terkait dengan gangguan pengawasan kekebalan terhadap keganasan.<sup>9</sup>

CD38 terdapat pada sebagian besar sel T dan B yang bersirkulasi, dan sel B dan T yang teraktivasi, juga terdapat pada monosit, sel natural killer, sel dendritik, dan sel plasma. Sel punca progenitor dapat mengekspresikan CD38 namun tidak pada sel punca yang belum matang, CD38 juga terdapat pada eritrosit dan trombosit.<sup>10</sup>

CD38 merupakan target yang tepat untuk terapi MoA pada MM karena sel plasma MM mengekspresikan tingkat CD38 yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel normal. MM bukan satu-satunya penyakit yang mengekspresikan CD38, CD38 juga diekspresikan tinggi pada leukemia akut, leukemia limfositik kronis dan berbagai jenis limfoma (sel mantel, folikel, limfoma sel B besar yang menyebar). Karena sel penekan kekebalan seperti sel T regulator (*Treg*) dan sel penekan turunan mieloid (MDSC) mengekspresikan CD38, maka sel ini dapat menjadi target daratumumab.<sup>9,11</sup>

### Daratumumab

Daratumumab adalah human immunoglobulin G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) MoA yang dikembangkan oleh Genmab 63 dan dilisensikan oleh Janssen Biotech pada tahun 2012 yang secara khusus mengikat epitop unik yang ada pada molekul CD38. Daratumumab digunakan untuk pengobatan MM dan juga

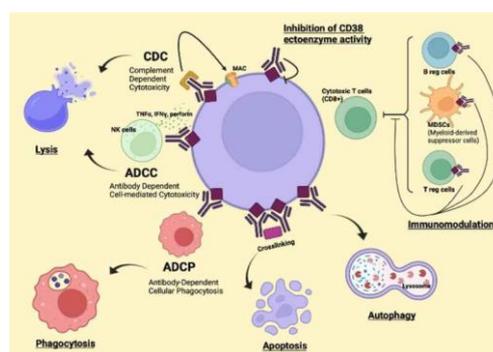
sedang dikembangkan untuk limfoma, terapi leukemia, dan amiloidosis AL sistemik.<sup>9,12</sup>

Ikatan daratumumab yang spesifik dan kuat terhadap CD38 yang diekspresikan pada permukaan sel pada sel Daudi serta sel muda MM. Analisis BIAcore mengkonfirmasi bahwa daratumumab berikatan dengan afinitas tinggi terhadap CD38, dengan konstanta afinitas (KD) 4,36 nM. Daratumumab dipilih dari panel 42 mAbs spesifik CD38 yang dihasilkan dengan teknologi HuMAb yang telah divalidasi menggunakan tikus transgenik Ab manusia.<sup>12</sup>

Daratumumab unggul dalam kemampuannya yang luar biasa untuk memediasi sitotoksitas yang bergantung pada komplemen (CDC) dari garis sel yang mengekspresikan CD38 secara berlebihan serta sel MM yang berasal dari pasien. Pengobatan profilaksis dengan daratumumab menunjukkan efektivitas anti tumor yang sangat tinggi dalam model tumor Daudi pada tikus. Daratumumab juga menginduksi aktivitas anti-tumor yang nyata dalam model xenograft MM dalam pengobatan yang terlambat, di mana daratumumab diberikan 3 minggu setelah inokulasi sel tumor.<sup>12</sup>

### Mekanisme Kerja Daratumumab

Daratumumab dapat memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda yakni, sitotoksitas yang bergantung pada komplemen (CDC), sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi (ADCC), fagositosis seluler yang bergantung pada antibodi (ADCP), apoptosis melalui ikatan silang dan penghambatan fungsi ektoenzimatik CD38 dapat menyebabkan sitotoksitas langsung melalui induksi apoptosis dengan dimediasi oleh reseptor gamma Fc. Daratumumab dapat menghilangkan sejumlah besar subset Tregs CD38+ yang sangat immunosupresif, MDSC CD38+, dan sel B regulator (B-regs) CD38+.<sup>8,9</sup>

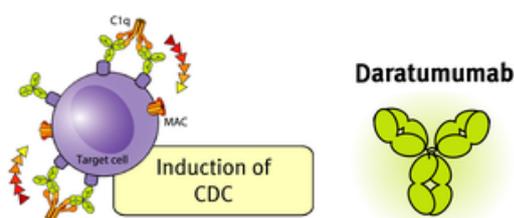


**Gambar 1.** Mekanisme Kerja Daratumumab(9)

### **Complement-dependent cytotoxicity (CDC)**

Aktivasi komplemen adalah mekanisme kerja yang sangat kuat yang sangat bergantung pada epitop dan oleh karena itu hanya digunakan oleh sebagian kecil antibodi. Pengikatan C1q pada bagian Fc dari antibodi terapeutik memulai kaskade komplemen. Aktivasi komplemen ini menyebabkan generasi opsonin, kemoatraktan, anafilatoksin, dan kompleks serangan membran. Seperti yang disebutkan, daratumumab dipilih dari sejumlah antibodi CD38 berdasarkan aktivitas CDC superior-nya secara in vitro.<sup>10,13</sup>

Kemampuan daratumumab untuk menginduksi CDC lebih lanjut ditunjukkan secara in vitro pada berbagai sel tumor dan garis sel dalam kehadiran serum manusia yang mengandung komplemen. Daratumumab juga terbukti dapat menginduksi streamer, yang merupakan indikasi dari induksi CDC. Secara signifikan, daratumumab menginduksi pembunuhan sel MM yang baru diisolasi dari sumsum tulang dari pasien MM sebelumnya yang belum diobati atau refrakter. Dalam uji CDC dengan sampel sumsum tulang dari pasien MM, teramati heterogenitas yang mencolok dalam kerentanan sel MM terhadap daratumumab, yang tidak dapat dijelaskan oleh tingkat terapi sebelumnya. Perbedaan ini mungkin dapat dijelaskan oleh variasi dalam tingkat ekspresi CD38.<sup>14</sup>



**Gambar 2.** Proses CDC dengan Daratumumab(12)

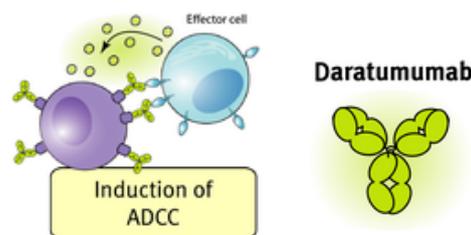
### **Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)**

Studi preklinis menunjukkan bahwa daratumumab memicu pembunuhan sel tumor yang tergantung pada reseptor Fc, termasuk ADCC.<sup>9</sup> Uji in vitro menggunakan PBMC dari donor sehat sebagai sel efektor, ditunjukkan bahwa daratumumab menginduksi ADCC yang

bergantung pada dosis terhadap sel Daudi dan sekelompok garis sel MM yang peka dan resisten terhadap obat, baik dengan atau tanpa keberadaan sel punca sumsum tulang.<sup>9</sup>

Tidak ada sitotoksitas yang diamati pada sel yang tidak mengandung CD38 yang diobati dengan daratumumab, mengkonfirmasi bahwa induksi ADCC bergantung pada ekspresi target. Daratumumab menginduksi ADCC terhadap sel MM yang berasal dari pasien, dimana pembunuhan maksimal berbeda untuk setiap sampel tumor dan sebagian tergantung pada frekuensi sel efektor.<sup>9,14</sup>

Pentingnya, daratumumab juga menginduksi lisis efektif pada subset sel MM yang berasal dari pasien dengan sel efektor autologous, yang ditingkatkan ketika dikombinasikan dengan lenalidomide. Dalam sampel sumsum tulang dari pasien MM, tidak ada perbedaan dalam ADCC yang dimediasi oleh daratumumab yang diamati antara pasien yang baru didiagnosis atau yang mengalami kekambuhan atau refrakter. Heterogenitas responsivitas sel MM primer terhadap daratumumab dikaitkan dengan ekspresi CD38.<sup>9, 11, 15</sup>



**Gambar 3.** Proses ADCC dengan Daratumumab(12)

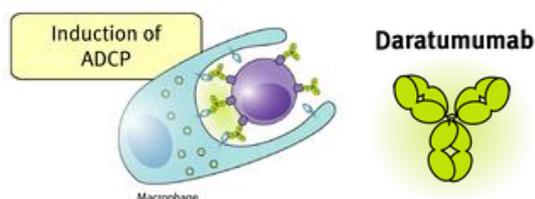
### **Antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP)**

Proses ADCP, fagositosis sel tumor yang diopsonisasi oleh IgG1 terjadi melalui ikatan dengan FcγR, khususnya melalui FcγRIIa dan FcγRIIIa berafinitas rendah yang terdapat pada monosit dan makrofag. Fagositosis berkontribusi pada aktivitas anti tumor dari antibodi penargetan CD38.<sup>16, 17</sup>

Dalam kultur bersama makrofag dan berbagai jenis garis sel tumor yang berasal dari MM dan limfoma Burkitt, daratumumab secara efisien menginduksi fagositosis yang dimediasi makrofag, seperti yang diamati dalam uji sitometri aliran in vitro.<sup>17</sup>

Menariknya, dalam studi pemantauan sel hidup, diamati bahwa makrofag individu

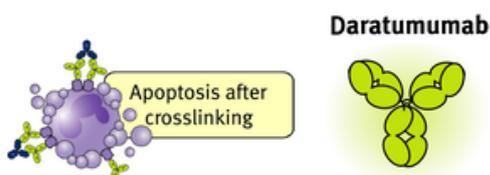
secara berurutan menelan beberapa sel tumor dalam rentang waktu yang relatif singkat. Selanjutnya, dalam model mencit xenograft leukemik subkutan dan intravena in vivo, daratumumab menginduksi aktivitas anti-tumor yang signifikan lebih kuat dibandingkan dengan suatu isotype IgG2 sepadan yang tidak mampu menginduksi fagositosis oleh makrofag mencit. Ini menunjukkan bahwa fagositosis berkontribusi pada mekanisme tindakan daratumumab secara in vivo. Yang penting, fagositosis yang tergantung pada daratumumab telah ditunjukkan secara ex vivo pada 11 dari 12 isolat sel MM yang berasal dari pasien dengan tingkat ekspresi CD38 yang bervariasi, menunjukkan bahwa fagositosis adalah mekanisme tindakan yang klinis relevan yang mungkin berkontribusi pada aktivitas terapeutik daratumumab.<sup>17</sup>



Gambar 4. Proses ADCP dengan Daratumumab(12)

### Apoptosis

Bukti terbaru menunjukkan bahwa pengaitan silang Fc $\gamma$ R dari antibodi monoklonal yang terikat pada tumor dapat memicu kematian sel terprogram pada sel tumor. Daratumumab, dalam studi in vitro dan in vivo, menunjukkan bahwa pengaitan silangnya melalui Fc $\gamma$ R menyebabkan memicu kematian sel terprogram pada sel tumor mieloma multipel (MM) yang mengekspresikan CD38. Meskipun mekanisme seluler yang mendasarinya dan kontribusinya terhadap efek anti-tumor secara keseluruhan masih perlu diteliti lebih lanjut.<sup>18</sup>



Gambar 5. Proses Apoptosis dengan Daratumumab(12)

### Efek Imunomodulator

Selain melalui mekanisme aksi yang bergantung pada fragmen Fc, daratumumab juga memiliki efek imunomodulator dengan mengeliminasi sel penekan kekebalan tubuh positif terhadap CD38, seperti sel T regulator (Tregs), sel B regulator, dan sel penekan yang berasal dari sumsum tulang (*myeloid-derived suppressor cells*).<sup>11, 12, 19</sup> Menipisnya sel-sel penekan ini di lingkungan mikro sumsum tulang (BM) menjelaskan peningkatan jumlah sel T, klonalitas sel T, serta aktivitas sel T setelah dimulainya pengobatan daratumumab.<sup>11, 20</sup>

Selain itu, sel T juga mengandung granzyme B dalam kadar yang lebih tinggi setelah terpapar daratumumab, yang menunjukkan bahwa sel tersebut memiliki peningkatan kapasitas membunuh.<sup>21, 22</sup> Secara keseluruhan, hal ini menunjukkan bahwa pengobatan daratumumab mengarah pada peningkatan respons imun inang-antitumor, yang mungkin penting untuk pengendalian penyakit berkelanjutan.<sup>11, 19</sup>

### KESIMPULAN DAN SARAN

Antibodi monoklonal Anti-CD38 merupakan pendekatan imunoterapi pertama dalam mieloma multipel. Daratumumab adalah antibodi spesifik CD38 yang menunjukkan aktivitas anti-tumor yang kuat dalam model tumor in vivo dan melibatkan beberapa mekanisme aksi. Antibodi ini memiliki profil pengikatan yang unik dan secara efektif memicu fungsi efektor yang bergantung pada Fc, termasuk CDC, ADCC, dan ADCP, sementara cross-linking Fc menginduksi kematian sel terprogram dari sel yang diopsonisasi oleh daratumumab. Daratumumab adalah agen yang relatif baru dalam pengobatan MM, hasil penelitian terus menunjukkan potensi yang dibawa oleh obat ini dalam mengatasi penyakit yang tidak dapat disembuhkan. Namun penelitian akan terus berlanjut terhadap pengembangan antibody monoklonal Anti-CD38 untuk mendapati temuan baru yang dapat bermanfaat pada bidang kedokteran.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible

- multiple myeloma: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Dec;168:103504.
2. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica*. 2019 May;104(5):1026–35.
  3. Information P. Facts 2015-2016 Survivor. 2016; Available from: [https://www.ils.org/sites/default/files/file\\_assets/facts.pdf](https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/facts.pdf)
  4. Wijaya KM. WGE. & SGB. Prevalensi Multiple Myeloma Berdasarkan Umur, Jenis Kelamin, dan Lesi pada Tulang di RSUP SanglahFK UNUD Periode 20132017. *E-Jurnal Med Udayana* [Internet]. 2019;8(4):1–7. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/50151>
  5. KOUWENAAR W. On cancer incidence in Indonesia. *Acta Unio Int Contra Cancrum* [Internet]. 2021;7(1 Spec. No.):61–71. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
  6. Lu R-M, Hwang Y-C, Liu I-J, Lee C-C, Tsai H-Z, Li H-J, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*. 2020 Jan;27(1):1.
  7. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Sep;373(13):1207–19.
  8. Dima D, Dower J, Comenzo RL, Varga C. Evaluating Daratumumab in the Treatment of Multiple Myeloma: Safety, Efficacy and Place in Therapy. *Cancer Manag Res*. 2020;12:7891–903.
  9. Gozzetti A, Ciofini S, Simoncelli M, Santoni A, Pacelli P, Raspadori D, et al. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov;18(5):2052658.
  10. Van De Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: Back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13–29.
  11. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul;128(3):384–94.
  12. Janmaat ML, Ahmadi T, Sasser AK, Parren PWHI. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. 2016;95–112.
  13. Melis JPM, Strumane K, Ruuls SR, Beurskens FJ, Schuurman J, Parren PWHI. Complement in therapy and disease: Regulating the complement system with antibody-based therapeutics. *Mol Immunol*. 2015 Oct;67(2 Pt A):117–30.
  14. Nijhof IS, Groen RWJ, Lokhorst HM, van Kessel B, Bloem AC, van Velzen J, et al. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2039–49.
  15. Yeap WH, Wong KL, Shimasaki N, Chi E, Teo Y. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes. *Nat Publ Gr*. 2016;(March).
  16. Bueren JL Van, Roza M, Jakobs D, Kaldenhoven N, Meesters J, Voorhorst M, et al. Direct in Vitro Comparison of Daratumumab with Surrogate Analogs of CD38 Antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79. *Blood* [Internet]. 2014;124(21):3474. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V124.21.3474.3474>
  17. Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, Egmond M Van, Bueren JJJ Van, Mutis T, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in. 2015;0862.
  18. Donk NWCJ Van De, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. 2018;9(September):1–12.
  19. van de Donk NWCJ. Immunomodulatory effects of CD38-targeting antibodies. *Immunol Lett* [Internet]. 2018;199:16–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/art>

- icle/pii/S0165247818301470
20. Chiu C, Axel A, Lysaght A, Bald J, Chan K, Goldschmidt H, et al. Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone Induces Clonality Increase and T-Cell Expansion : Results from a Phase 3 Randomized Study ( POLLUX ). *Blood* [Internet]. 2016;128(22):4531. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V128.22.4531.4531>
  21. Van De Donk NWCJ, Adams H, Vanhoof G, Krejcik J, Van der Borgh K, Casneuf T, et al. Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone Results in Persistent Natural Killer (NK) Cells with a Distinct Phenotype and Expansion of Effector Memory T-Cells in Pollux, a Phase 3 Randomized Study. *Blood* [Internet]. 2017;130:3124. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119836406>
  22. Adams H, Stevenaert F, Krejcik J, Van der Borgh K, Casneuf T, Smets T, et al. High-Parameter Mass Cytometry (CyTOF) Evaluation of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) Pts (Pts) Treated with Daratumumab Supports Immune Modulation As a Novel Mechanism of Action. *Blood* [Internet]. 2016;128(22):4521. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119345227>