

B 细胞淋巴瘤 2 蛋白抑制剂在骨髓增生异常综合征治疗中的应用进展

宋陆茜, 常春康*

(上海交通大学附属第六人民医院血液科, 上海 200233)

[摘要] 骨髓增生异常综合征 (MDS) 是血液系统常见的克隆性疾病。近年来尽管在 MDS 遗传异质性特征和分子发病机制研究取得了一定进展, 但新型、有效的治疗方法仍落后于其他髓系肿瘤。细胞凋亡失调现象在 MDS 中较为常见, 获得性凋亡抵抗是其化疗耐药的常见原因。B 细胞淋巴瘤 2 (BCL-2) 蛋白抑制剂通过靶向抑制细胞内在凋亡途径的抗凋亡蛋白将成为具有 MDS 潜在治疗价值的新型药物。BCL-2 蛋白抑制剂类药物先后经历了三代迭代研发, 最终优化后获得了高选择性 BCL-2 同源结构域 3 (BH3) 模拟小分子寡肽 ABT-199, 即维奈克拉 (VEN)。VEN 具有高效特异阻断 BCL-2 蛋白的活性、降低骨髓原始细胞的凋亡阈值的优点, 体外具有与阿扎胞苷 (AZA) 协同治疗 MDS 作用。通过对开展中的 VEN 联合 AZA 在 MDS 中关键临床试验安全性及有效性研究初步数据的综述, 为相关临床研究提供参考。

[关键词] B 细胞淋巴瘤 2 蛋白; 凋亡; 骨髓增生异常综合征; 维奈克拉

[中图分类号] R733.3; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 06-0447-08

Progress of B Cell Lymphoma 2 Inhibitors in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome

SONG Luxi, CHANG Chunkang

(Department of Hematology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

[Abstract] Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic stem cell disorders. Despite significant progress in the genetic heterogeneity of myelodysplastic syndrome (MDS), novel and effective therapies for MDS have lagged behind that of many other malignancies. Preclinical studies have demonstrated that B cell lymphoma-2(BCL-2) is overexpressed in high-risk MDS, and BCL-2 inhibition induces apoptosis in MDS progenitor cells. BCL-2 inhibitor has undergone three generations of development and was finally optimized for highly selective BH3 mimicking small oligopeptide ABT-199 (VEN). With its activity of specifically blocking BCL-2 protein, it can change the apoptosis threshold of bone marrow blast cells and cooperate with azacitidine (AZA) to treat MDS *in vitro*. This paper provides a brief review of the mechanisms of BCL-2 inhibitors, drug development processes, and key clinical trials in MDS.

[Key words] BCL-2; apoptosis; myelodysplastic syndrome; venetoclax

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组异质性造血干细胞克隆性疾病。目前, MDS 治疗手段有限, 预后总体较差。尽管近 10 年来在 MDS 遗传学特征和分子生物学机制方面取得了一些进展, 为 MDS 的病理生理机制和 MDS 向白血病演变提供了一定解释^[1], 但针对 MDS 这种异质性疾病有确定疗效的靶向药物研究进展仍然缓慢。目前, MDS 标准治疗仅有阿扎胞苷 (azacitidine,

AZA) 和地西他滨 (decitabine, DEC) 2 种去甲基化药物 (hypomethylating agents, HMA) 的方案。然而 HMA 疗效反应率仅 29%~49%, 且一旦治疗失败, 后续治疗选择有限, 且总生存期低于 6 个月。自 2006 年 HMA 上市后, 仅有 2020 年罗特西普获批用于治疗较低危 MDS 伴有环形铁粒幼红细胞性贫血特定亚型的新药^[2]。除此以外至今没有其他新药获批用于治疗 MDS。目前, 虽然靶向异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1)^[3] 和 IDH2^[4] 突变的小分子抑制剂在急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 中已取得临床进展, 但目前尚未获得 MDS 适应证的批准。2020 年底, 美国食品和药物管理局 (FDA) 在评估了 B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma-2,

接受日期: 2022-05-16

项目资助: 上海科学技术和创新行动计划 (No. 21Y31920400)

*** 通信作者:** 常春康, 教授, 主任医师, 博士生导师;

研究方向: 骨髓增生异常综合征的诊断及治疗;

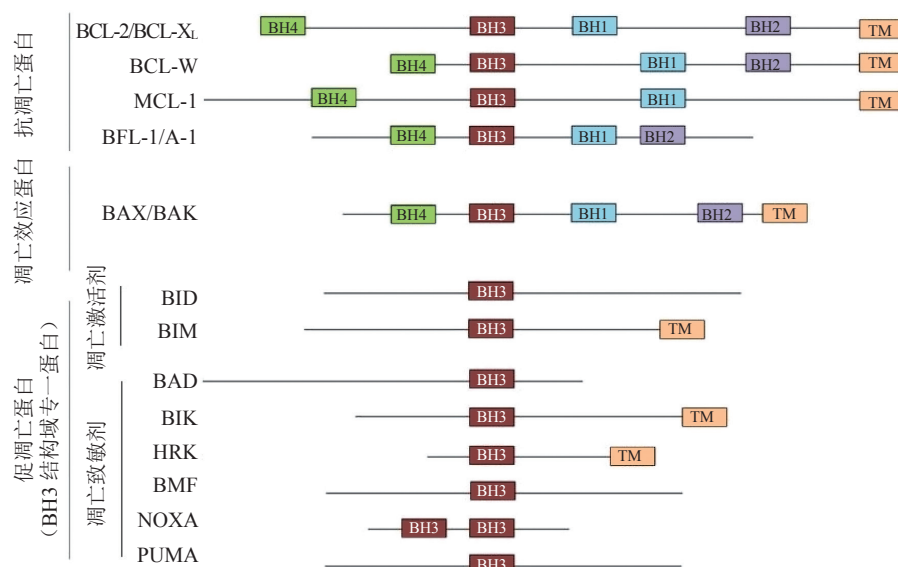
Tel: 021-24058336; **E-mail:** changchunkang7010@aliyun.com

BCL-2) 蛋白抑制剂——维奈克拉 (venetoclax, VEN) 联合 HMA^[5] 或阿糖胞苷^[6] 治疗不适合标准化疗或年龄在 75 岁及以上的 AML 患者的 II 期临床试验数据后, 给予 VEN 突破性疗法的认定, 并快速批准 VEN 用于 AML 的治疗。因 BCL-2 蛋白抑制剂可通过下调髓系肿瘤细胞凋亡阈值以克服化疗耐药, 未来可能成为改变同为髓系肿瘤之一的 MDS 的治疗策略, 已成为目前 MDS 临床研究的热点靶向药物。本文就 BCL-2 蛋白抑制剂的机制、药物研发过程及在 MDS 中的临床应用进展作一综述。

1 BCL-2 家族及其介导的线粒体凋亡机制

抗肿瘤药物作为细胞损伤性因素, 作用于机体后通过触发细胞内在 (线粒体介导的) 凋亡途径引发肿瘤细胞程序性死亡而发挥抗肿瘤作用。BCL-2 家族蛋白是介导和调节该过程的一组关键蛋白, 该家族成员具有蛋白质结构上的 BCL-2 同源结构域

(Bcl-2 homology domains, BH) 是其共同特征。BCL-2 家族可根据各自在细胞凋亡过程中的功能分成抗凋亡蛋白 (包括 BCL-2、BCL-X_L、MCL-1、BCL-W 和 BFL-1/A1 蛋白)、促凋亡蛋白 (包括 BID、BIM、BAD、HRK、PUMA、NOXA、BMF 和 BIK 蛋白) 和凋亡效应蛋白 (包括 BAX、BAK 和 BOK 蛋白) 3 个亚家族, 它们所包含 BH 的数量、类型虽不一致, 但共享保守的 BH3 结构域 (见图 1)^[7]。其中促凋亡蛋白亚家族成员根据在凋亡激活过程中作用机制不同又进一步分成凋亡激活剂 (包括 BID 和 BIM 蛋白) 及凋亡致敏剂 (包括 BAD、HRK、PUMA、NOXA、BMF 和 BIK 蛋白) (见图 2)^[8], 该亚家族蛋白在结构上只含有 BH3 结构域而被单独定义为“BH3 结构域专一蛋白”, 并被认为是线粒体凋亡途径的基本发起者, 各蛋白成员对应着不同的抗凋亡蛋白亚家族成员而选择性拮抗, 实现了细胞凋亡阈值的动态平衡。



BH: BCL-2 同源结构域; TM: 跨膜域

图 1 不同 BCL-2 家族成员的结构域组织

Figure 1 Domain organization of various BCL-2 family members

目前, BH3 结构域专一蛋白启动细胞凋亡机制的模型有 3 种 (见图 2)。1) 直接模型: BH3 专一蛋白中凋亡激活剂通过直接结合并激活凋亡效应蛋白 BAX 和 BAK。2) 间接模型, 也称替代模型。在该模型中的 BH3 专一蛋白为凋亡致敏剂, 不具备直接有效激活凋亡效应蛋白 BAX 和 BAK 的能力, 而

是从 BCL-2 抗凋亡蛋白 (BCL-2、BCL-X_L、MCL-1、BCL-W 和 BFL-1) 与凋亡效应蛋白 (BAX 和 BAK) 形成的聚合物中替代出 BAX 和 BAK, 然后再激活释放的 BAX 和 BAK。3) 模型 1 和模型 2 共存。经 3 种启动模型后凋亡效应蛋白 BAX 和 BAK 构象发生变化形成二聚体, 并进一步寡聚于线粒体

外膜形成 BAX/BAK 孔隙, 改变线粒体外膜通透性 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 后续发生可溶性蛋白细胞色素 C 的释放, 激活半胱天冬酶, 最终启动细胞凋亡过程^[8-9]。

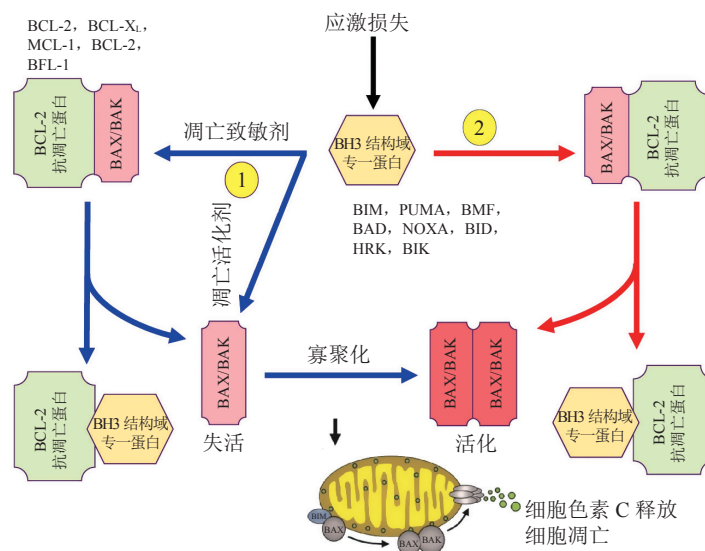


图 2 BH3 结构域专一蛋白启动凋亡机制的不同模型

Figure 2 Different models illustrating the mechanisms of BH3-only proteins induce apoptosis

2 BCL-2 抑制剂研发过程

BCL-2 蛋白 BH3 结构域及抗凋亡机制的研究推动了相关药物的临床前研究。在血液肿瘤中, 肿瘤细胞通过遗传学机制过度表达 BCL-2 抗凋亡蛋白或低表达 BH3 结构域专一蛋白或凋亡效应蛋白, 使恶性肿瘤细胞获得生存优势并增强其耐药能力, 但同时也为选择性杀死这些肿瘤细胞提供了新型靶向疗法的机会。因此, 通过靶向 BCL-2 抗凋亡蛋白促使髓系细胞凋亡成为血液肿瘤研究热点, 推动着后续抗髓系白血病药物的研发。

2.1 BCL-2 反义寡核苷酸

早期研究显示, 敲除白血病小鼠模型中 *BCL-2* 等位基因可获得显著的抗白血病疗效反应, 证实 BCL-2 蛋白是一种维持白血病细胞存活的重要蛋白^[10]。BCL-2 反义寡核苷酸是药物研发的最早尝试, 但由于其表达的蛋白质产物半衰期长, 干扰 BCL-2 翻译也不能快速降低 BCL-2 蛋白水平, 限制了其作为理想反义靶点的生物制剂^[11]。另外, BCL-2 反义寡核苷酸对靶分子的序列特异性差, 它的硫酸主链与纤维连接蛋白、成纤维细胞生长因子和人类免疫缺陷病毒逆转录酶等蛋白可发生非特异性结合的脱靶效应。因而, 在后续 BCL-2 反义核苷酸 (G3139) 在

AML 和急性淋巴细胞白血病的临床试验中, 因其使表达产物 BCL-2 蛋白减少丰度不足且一致差, 临床疗效反应差而致最终研发失败^[12]。

2.2 三代 BH3 结构域寡肽化合物

BH3 结构域是 BCL-2 家族蛋白多肽链上一个双亲合的 α -螺旋, 能特异结合于 BCL-2 抗凋亡蛋白表面形成的对应的疏水槽。天然 BH3 结构域专一蛋白通过 BH3 结构域与 BCL-2 抗凋亡蛋白结合, 替换并激活凋亡效应蛋白, 从而启动细胞凋亡过程。因此, BH3 结构域成为调控 BCL-2 抗凋亡蛋白的细胞保护活性的关键位点^[13]。随着高通量小分子化合物筛选技术的发展, 多项研究成功地筛选出能模拟 BCL-2 蛋白多肽结构中 BH3 结构域的小分子寡肽物质, 能取代天然 BH3 结构域专一蛋白 (如 BID、BIM 等) 与 BCL-2 抗凋亡蛋白聚集形成复合物, 发挥竞争拮抗作用。

最初筛选出的几种寡肽化合物抑制常数 ($K_i > 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 较高, 相对亲和力较弱, 从而导致相对较低的靶向活性并存在脱靶毒性的弊端, 故研发均告失败^[14]。后续研究者筛选鉴定出在 BCL-2 的 BH3 结合槽中 2 个不同位点结合的化合物, 将这 2 个部分通过化学键连接, 形成了亲和力更大的复合物 ABT-737, ABT-737 是首个 BCL-2 的高亲和力抑制剂^[15],

这种高亲和力的蛋白-蛋白间相互作用抑制剂能直接激活细胞凋亡。ABT-737 和 BCL-2、BCL-X_L 和 BCL-W 均具有较高的亲和力 ($K_i < 1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 但与其他 BCL-2 家族成员, 包括 MCL-1 结合较弱 ($K_i > 460 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[15]。临床前研究表明, ABT-737 虽具有较强诱导细胞 (包括原代肿瘤细胞) 凋亡的作用, 但其口服生物利用度低、药理学性质差阻碍了其临床应用。ABT-263 即纳维克拉 (navitoclax, NAV) 是后续研发出的 ABT-737 衍生物, 较前代药物改善了口服生物利用度。在 ABT-263 早期临床试验中表现出对慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤和小细胞肺癌的活性^[16]。然而, 由于生理性血小板存活依赖于抗凋亡蛋白 BCL-X_L, 因而 NAV 易导致剂量限制的血小板减少症, 从而限制其在许多肿瘤尤其是髓系肿瘤中的进一步应用。继而, 药物研发者继续开发出下一代的衍生物 ABT-199 即 VEN, 这是一种高度选择性的 BH3 模拟小分子寡肽, 对 BCL-2 具有更大的亲和力 ($K_i < 1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 但对 BCL-X_L 亲和力低得多 ($K_i > 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 可有效抑制 BCL-2 蛋白的活性, 降低骨髓原始细胞的凋亡阈值; 白血病细胞系、患者原代细胞和小鼠原代异种移植物种均对 ABT-199 非常敏感, 死亡时间不到 2 h, 与在慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤中观察到的体外敏感性一致^[17]。首个进入髓系肿瘤临床应用的 BCL-2 小分子抑制剂药物是 VEN, 通过模拟 BH3 结构域而能特异性结合到 BCL-2 抗凋亡蛋白相应的疏水槽, 取代原先与凋亡效应蛋白 BAX 结合而被阻隔活性的凋亡激活剂 BIM, BIM 进一步参与激活凋亡效应蛋白 (如 BAX、BAK), 导致这些蛋白在线粒体膜寡聚, 触发 MOMP 改变及后续细胞色素 C 释放而启动线粒体凋亡过程。

3 MDS 中 BCL-2 表达的生物学特征

MDS 根据疾病特征、转白血病风险初步分为较低危型和较高危型, BCL-2 家族基因表达和蛋白翻译水平改变导致的细胞凋亡失调在 MDS 中较为常见, 这为靶向凋亡途径的治疗提供了线索。Jilg 等^[18] 研究显示, 较高危 MDS 对比较低危型促凋亡蛋白 BIM 的基因表达显著降低, 表明获得性调

亡抵抗可能致 MDS 疾病的进展, 也提示 BH3 模拟物如 VEN 可通过下调凋亡阈值克服 MDS 细胞凋亡抵抗, 具有潜在治疗价值。MDS 存在凋亡失调现象, 不同阶段 MDS 抗凋亡 BCL-2 家族成员的差异表达与疾病进展和化疗耐药有关, BCL-2 家族成员的 RNA 异常剪接可促进疾病进展, 但导致 MDS 凋亡失调的确切机制尚未完全清楚^[19]。低危 MDS 骨髓单个核细胞的凋亡水平高于高危 MDS、继发性 AML 或健康骨髓细胞^[20]。Parker 等^[20] 研究显示, 高危型较低危型 MDS 凋亡蛋白效应蛋白 (BAX/BAD) / 抗凋亡蛋白 (BCL-2/BCL-X_L) 比值减少, 该比值变化主要是由于 BCL-2 表达增加所致, 说明 MDS 恶性克隆细胞在疾病进展中获得了凋亡抗性。Tacke 等^[21] 研究发现, 化疗耐药的静止期 CD34⁺ 白血病细胞中, 抗凋亡蛋白 BCL-2 和 BCL-X_L 存在过表达, 表明白血病细胞会对化疗产生抵抗凋亡的保护机制。与健康对照组和低危 MDS 患者的骨髓相比, BH3 模拟物 ABT-737 (结合 BCL-2、BCL-X_L 和 BCL-W) 和 VEN 体外处理均能清除高危 MDS/继发性 AML 患者的原代干细胞、祖细胞及其分化细胞^[18]。

4 髓系恶性肿瘤中 BCL-2 抑制剂的临床前研究

研究显示, AML 细胞系、MDS 患者原代细胞和小鼠原代异种移植物种均对 ABT-199 非常敏感, ABT-199 诱导肿瘤细胞死亡时间均不超过 2 h, 与其在早期慢性淋巴细胞白血病中观察到的体外敏感性一致^[22]。目前, HMA 仍是唯一批准治疗较高危 MDS 的治疗方法, 但其治疗反应率较低, 临床治疗需求仍未得到满足。Bogenberger 等^[23] 体外通过 siRNA 分别沉默 BCL-X_L、MCL-1 和 BCL-2 基因表达发现, 各组均表现出与 AZA 的协同抑制髓系肿瘤细胞系生长, 前代 BCL-X_L、BCL-2 和 BCL-W 抑制剂 ABT-737 相较选择性 BCL-2 抑制剂 VEN 能更有效地抑制更多的细胞系, 且与 AZA 有更强的协同作用。目前, ABT-737 的口服生物利用度较差, 因而 VEN 联合 AZA 治疗成为较高危 MDS 中更有前途的方案。Khan 等^[24] 研究显示, 较高危 MDS 和 AML 样本中 CD34⁺ 的原始细胞存在高水平的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 和 BCL-2 过表达,

提示 BCL-2 的过表达以及高 ROS 水平是影响化疗敏感性的因素。Pollyea 等^[25]体外以 VEN 联合 AZA 处理髓系肿瘤细胞发现, 细胞线粒体三羧酸循环代谢中 α -酮戊二酸降低、琥珀酸水平异常升高, 表明破坏细胞内线粒体氧化呼吸链可改变 ROS 水平, 获得协同效应。此外, AZA 联合 VEN 协同处理髓系肿瘤原代细胞后, 抗凋亡蛋白复合物中 NOXA 和 PUMA 显著上调, 提示 AZA 可能通过这种非表观遗传学机制“预启动”VEN 的促凋亡过程而达到协同目的^[26]。MDS 因 HMA 治疗所致骨髓抑制的安全性事件最为常见, 联合用药是否会增加如发热性中性粒细胞减少、感染性并发症等毒性风险须在临床前慎重评估, 骨髓抑制等血液学毒性主要是药物抑制骨髓正常干细胞分化发育引起。因此, 体外实验评估 VEN 联合 AZA 对 MDS/AML 患者骨髓单个核细胞生存的影响结果证实, 联合方案能避免对正常造血细胞的影响^[27]。

5 BCL-2 抑制剂在 MDS 中的临床研究

克隆演化理论认为, MDS 存在从正常造血-克隆性造血-低危型 MDS-高危型 MDS-继发性 AML/AML 伴 MDS 相关改变 (AML with myelodysplasia-related changes, AML-MRC) 的病情演变过程, 提示继发性 AML 或有 MDS 前驱病史的 AML 有别于原发性 AML, 更具有类似 MDS 的生物学特征。2018 年 VEN 在 AML 受试者研究中的卓越疗效而获批用于 AML 的适应证, 因而 VEN 在 MDS 中的临床探索首先受启示于 AML 研究, 尤其是其中具有类似 MDS 的生物学特征的继发性 AML 或有 MDS 前驱病史的亚群受试者数据, 下文将关注 AML 前期研究及 MDS 目前进展中 VEN 的相关数据。

5.1 VEN 单药治疗 AML

在有关 32 例复发/难治性 AML 的 II 期 VEN 单药治疗试验中, 完全缓解 (complete response, CR)/CR 伴不完全血细胞计数恢复 (CR with incomplete blood count recovery, CRi) 率为 19% (6/32), 其中 83% (5/6) 治疗反应发生在用药后 1 个月内; 在入组患者中, 41% (13/32) 存在前驱血液疾病或 MDS, 72% (23/32) 患者接受过至

少 1 个疗程的 HMA 治疗; 一半的获得治疗反应者 (3/6) 存在 MDS 前驱病史和其中 26% (6/23) 接受过 HMA 治疗的患者获得了 CR/CRi; 常见不良事件 (adverse event, AE) 包括恶心、腹泻、呕吐、发热性中性粒细胞减少和低钾血症, 其中发热性中性粒细胞减少发生率为 28% (9/32), 未发生肿瘤溶解综合征^[28]。

5.2 VEN 联合用药治疗 AML

一项 VEN 联合 HMA 治疗不适合标准化疗的初诊 AML 的 Ib 期研究 (M14-358, NCT02203773) 显示, 相对于 VEN (800 mg·d⁻¹) 联合 AZA 队列, VEN (400 mg·d⁻¹) 联合 AZA 队列中受试者获得了较高的 CR/CRi 率 (73%), 促使美国 FDA 于 2018 年 11 月 21 日加速批准 VEN 在髓系白血病中的适应证及后续验证性试验^[5]。尽管研究人群中存在前驱或潜在 MDS 患者的数量未明确报告, 但约 1/4 (36/145) 的受试者为继发性 AML, 而亚组分析显示原发性 AML 与继发性 AML 组间的疗效反应未显示差异, 提示该联合用药可能在 MDS 中也会取得较理想的疗效。虽然没有观察到包括实验室或临床肿瘤溶解综合征在内的剂量限制毒性, 多数胃肠道 AE 为 1 级或 2 级, 常见的 3 级或 4 级 AE 包括发热性中性粒细胞减少 (43%)、中性粒细胞减少 (17%)、血小板减少 (24%) 和肺炎 (13%); 10% 患者发生包括菌血症和脓毒血症相关并发症, 8% 的患者发生 3 级或 4 级真菌感染; 10 例 (7%) 死于非疾病进展, 主要死因是感染, 包括各 1 例的菌血症、肺部感染、真菌性肺炎、脓毒性休克、坏死性肺炎、假单胞菌脓毒血症及各 2 例的肺炎和脓毒血症。上述这些联合用药 AE 并不较历史 HMA 单药研究所发生的并发症和毒性反应多。然而出于安全性考虑方案允许中断 VEN 最长 14 d 以恢复血细胞计数及延迟后续周期的治疗; 发生反复中性粒细胞减少则方案中后续周期的 VEN 用药减至 21 d (原来 28 d) 和 (或) 减少 AZA 剂量^[5]。另一项平行开展的针对 ≥ 60 岁不适合标准诱导化疗的 82 例初治 AML 患者接受 VEN 联合低剂量阿糖胞苷的 Ib/II 期研究 (M14-387, NCT02287233) 中, 方案允许有经 HMA 治疗的前驱 MDS 病史患者入组,

结果显示: 49% (40/82) 的受试者为继发性 AML, 29% (24/82) 既往已接受过 HMA 治疗; 低剂量阿糖胞苷联合 VEN ($600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 获得了 CR/CRi 率为 54%, 中位反应时间为 1.4 个月, 中位总生存期为 10.1 个月, 尤其值得注意的是先前接受过 HMA 治疗患者仍获得 33% (8/24) 反应 (CR/CRi) 率^[6]。

5.3 VEN 治疗 MDS 关键临床研究

上述 AML 研究中, VEN 在 MDS 亚群受试者中所获得的积极数据极大地鼓舞了 MDS 的注册研究有序地开展 (见表 1)。首先是 2 项 Ib 期研究, 一项是针对复发/难治 MDS 患者, 该研究比较了 VEN 单药及联合 AZA 用药的安全性和有效性 (NCT02966782), 另一项是针对初治 MDS 的 AZA 联合 VEN 剂量爬坡及安全性扩展研究 (NCT02942290), 截至 2022 年 5 月 15 日 2 项研究均完成招募。2019 年 12 月美国血液学会年会上披露了初步结果, 并于 2021 年 6 月欧洲血液学协会会议上进行了数据更新。2 项 Ib 期研究主要关注联合方案中 VEN 加入后的安全性及最佳推荐剂量和用药天数, 最初参照 AML 方案中 VEN 的推荐日剂量即 400 或 800 mg, 28 d 一个治疗周期, 对比 VEN 在 AML 同期研究中的安全性事件, 潜在的长期中性粒细胞减少和感染相关并发症等 AE 发生率显著增高^[5]。为保障受试者安全, 减少发热性中性粒细胞减少并发症的致死风险, 研究者对 MDS 适应证研究的早期方案进行修正, 决定减少 VEN 的暴露持续时间 (连续 28 d 减至 14 d) 以助血液学恢复, 重新进行 100、200、400 mg 的日剂量爬坡, 研究最终确定 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (连续 14 d) 作为 II 期研究的推荐剂量; 此外与同期 AML 研究设计类似, 若发生反复长期严重中性粒细胞减少的 AE, 允许调整 VEN 和 AZA 的剂量。最终上述 Ib 期研究初步的安全性和有效性分析显示: 总反应率 80% (CR 40%+CRi 40%), 摆脱输血依赖率 46.5%, 中位生存期 28.2 个月, 中位反应持续时间 13.8 个月; 3~4 级 AE 主要集中在血液学毒性, 中性粒细胞减少 60%、血小板减少 38%; 55% 的受试者有超过 2 次的 VEN 中断, 中断原因非血液学毒性 78%、血液学毒性 35%; 30 d 内死亡率 1%。

NCT02942290 研究额外设计了不同剂量调整方案的 2 个队列进行安全性扩展研究, 探索最佳的剂量调整方案。同时据此获得了后续 III 期研究所需的剂量调整方案, 即发生 4 级以上血液学毒性先减少联合方案中 1/3 的 AZA 日推荐剂量, 最低减至 $36 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; 若再次发生 4 级以上血液学毒性, 再选择缩短 VEN 使用天数从 14 d 缩短至 7 d。依据 Ib/II 期研究获得的安全性和有效性数据, 扩大样本量的 VEN 联合 AZA 用于新诊断的较高危 MDS 的 III 期注册临床研究 (VERONA) 正在全球范围招募进行中 (截至 2022 年 5 月 15 日), 结果尚未披露^[29]。除这些系列注册研究外, MDS 骨髓移植领域的适应证也在进行中。高危 MDS 异基因干细胞移植常采用减低强度诱导化疗 (reduced intensity conditioning, RIC) 方案进行预处理, RIC 预处理具有延迟移植抗白血病效应, 但移植过程中受到可测量的残留病灶的影响更容易发生移植物抗宿主病, 且在移植后残留病灶扩增并易导致疾病复发^[30]。VEN 具有不依赖 P53 信号通路而直接启动细胞凋亡作用, 与其他活性药物联合时能协同增加抗白血病活性, 且药物安全性良好, 在 RIC 方案中添加 VEN 可能是一个有效的方案。目前, 异基因干细胞移植高危 MDS 患者接受 RIC 联合 VEN 预处理方案的安全性和有效性临床试验 (NCT03613532) 正在进行中, 该研究目的是探寻 VEN 能否安全地增加 RIC 移植预处理的抗白血病活性, 而不阻碍粒细胞的植入, 最终降低高危 MDS 人群的移植后复发率。

来自于真实世界中 VEN 治疗 MDS 数据非常有限, 美国纪念斯隆凯特琳癌症中心的多中心回顾性分析显示^[31], 44 例包括初治和复发/难治在内的 MDS 患者对 VEN 联合 HMA 的治疗获得总反应率为 59% (26/44) (CR 14%+CRi 45%), 中位起效时间 1.6 个月, 接受治疗后中位生存期 19.5 个月; 所有受试者中, 12 例未接受过 HMA 治疗, 16 例为曾经暴露于 HMA 治疗 (< 4 个疗程), 另有 16 例先前接受足疗程 HMA 治疗失败的 MDS 患者, 3 个亚组分别获得的总反应率为 75%、62% 和 44%, 推测先前 HMA 的治疗对总反应率无统计学差异 ($P=0.26$), 提示 VEN 可能是有效克服 HMA 耐药的方

案; 与先前 AML 报道中一致^[5], 单因素分析显示, 该方案仍不能改善其中 28% (11/40) 具有 *TP53* 基因突变和复杂核型不良预后风险特征受试者的中位生存期。在另一项来自于美国斯坦福大学癌症研究所回顾性分析中, 20 例接受 VEN 联合 HMA 治疗的总反应率为 75% (15/20) (CR 1 例 + CRi 12 例 + 部分缓解 2 例), 该项研究中同样也包括有 7 例先

前接受过足疗程 HMA 受试者^[32]。2 项真实世界研究均证明 VEN 联合 HMA 在高危型 MDS 中具有较高应答率, 但因 VEN 的日剂量、持续时间及联合用药方案一致性差, 骨髓抑制和联合用药血液学毒性在 2 项研究中较为突出, 这就值得在临床试验中进一步研究这种联合治疗, 期待 III 期注册临床试验进一步证实其疗效及优化安全的推荐剂量。

表 1 维奈克拉在 MDS 适应症中的关键注册临床试验

Table 1 Introduction to key registered clinical trials of venetoclax in indications for MDS

注册试验号	临床试验阶段	适应症	研究组	对照组	研究状态 (截至 2022 年 5 月 15 日)	计划起止时间
NCT02966782 (M15-522)	Ib 期	复发/难治 MDS (n=70)	队列 1: VEN 队列 2: AZA+VEN 队列 3: 安全性扩展	无	进行中, 停止招募	2017.3.7 ~ 2021.1.4
NCT02942290 (M15-531)	Ib 期	初发高危 MDS (n=129)	AZA+VEN (剂量爬坡和安全性扩展)	无	停止招募	2017.1.1 ~ 2022.7.27
NCT04160052	I/II 期	初发和复发/难治性高危 MDS (n=116)	AZA+VEN (7 d 或 14 d 连续日剂量)	无	停止招募	2019.10.1 ~ 2022.12.31
NCT04401748 (M15-954, VERONA)	III 期 (RCT)	新诊断的高风险 MDS (n=500)	AZA+VEN (14 d 连续日剂量)	AZA+安慰剂	招募中	2020.9.10 ~ 2025.2.14

MDS: 骨髓增生异常综合征; VEN: 维奈克拉; AZA: 阿扎胞苷; RCT: 随机对照试验

6 结语

综上所述, BCL-2 抑制剂通过下调肿瘤细胞凋亡阈值来发挥抗肿瘤效应及克服化疗耐药的作用。基于丰富的 MDS 凋亡特征的临床前研究和临床试验数据提示, VEN 联合 AZA 有协同抗肿瘤作用, BCL-2 抑制剂为目前治疗手段匮乏的高危 MDS 患者提供了潜在的治疗机会。本文概述了 BCL-2 抑制剂在 MDS 中的作用, 以及 VEN 与 AZA 联合治疗

MDS 的临床数据和基本原理, 并讨论总结了药物研发、药物机制的相关研究。正在进行的 VEN 联合 AZA 治疗 MDS 的 III 期注册临床试验的结果被广大血液工作者热切期待, 根据 I b/II 期临床数据披露的初步数据及真实世界研究结果, 相信 BCL-2 抑制剂在 MDS 中将取得与 AML 治疗领域中一样较好的药物活性和临床疗效, 改变未来 MDS 的治疗策略。

【参考文献】

- [1] Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 204-212.
- [2] Fenaux P, Kiladjian J J, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis[J]. *Blood*, 2019, 133(8): 790-794.
- [3] DiNardo C D, Stein E M, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-2398.
- [4] Stein E M, DiNardo C D, Pollyea D A, et al. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
- [5] DiNardo C D, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
- [6] Wei A H, Strickland S A Jr, Hou J Z, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1277-1284.
- [7] Doerflinger M, Glab J A, Puthalakath H. BH3-only proteins: a 20-year stock-take[J]. *FEBS J*, 2015, 282(6): 1006-1016.
- [8] Hafezi S, Rahmani M. Targeting BCL-2 in cancer: advances, challenges, and perspectives[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(6): 1292. DOI: 10.3390/cancers13061292.
- [9] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*

- Biol*, 2019, 20(3): 175–193.
- [10] Letai A, Sorcinelli M D, Beard C, *et al*. Antiapoptotic BCL-2 is required for maintenance of a model leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(3): 241–249.
- [11] Reed J C. A day in the life of the Bcl-2 protein: does the turnover rate of Bcl-2 serve as a biological clock for cellular lifespan regulation?[J]. *Leuk Res*, 1996, 20(2): 109–111.
- [12] Marcucci G, Byrd J C, Dai G, *et al*. Phase I and pharmacodynamic studies of G3139, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with chemotherapy in refractory or relapsed acute leukemia[J]. *Blood*, 2003, 101(2): 425–432.
- [13] Fesik S W. Insights into programmed cell death through structural biology[J]. *Cell*, 2000, 103(2): 273–282.
- [14] Vogler M, Weber K, Dinsdale D, *et al*. Different forms of cell death induced by putative BCL2 inhibitors[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7): 1030–1039.
- [15] Oltersdorf T, Elmore S W, Shoemaker A R, *et al*. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours[J]. *Nature*, 2005, 435(7042): 677–681.
- [16] Roberts A W, Seymour J F, Brown J R, *et al*. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(5): 488–496.
- [17] Pan R, Hogdal L J, Benito J M, *et al*. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3): 362–375.
- [18] Jilg S, Reidel V, Müller-Thomas C, *et al*. Blockade of BCL-2 proteins efficiently induces apoptosis in progenitor cells of high-risk myelodysplastic syndromes patients[J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 112–123.
- [19] Crews L A, Balaian L, Delos Santos N P, *et al*. RNA splicing modulation selectively impairs leukemia stem cell maintenance in secondary human AML[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(5): 599–612.
- [20] Parker J E, Mufti G J, Rasool F, *et al*. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS[J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3932–3938.
- [21] Tacke F, Marini F C 3rd, Zhao S, *et al*. Expression of inducible Bcl-Xs in myeloid leukemia: compensatory upregulation of Bcl-X_L and Bcl-2 prevents apoptosis and chemosensitization[J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3(3): 340–347.
- [22] Pan R, Hogdal L J, Benito J M, *et al*. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3): 362–375.
- [23] Bogenberger J M, Kornblau S M, Pierceall W E, *et al*. BCL-2 family proteins as 5-azacytidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2014, 28(8): 1657–1665.
- [24] Khan N, Hills R K, Knapper S, *et al*. Normal hematopoietic progenitor subsets have distinct reactive oxygen species, BCL2 and cell-cycle profiles that are decoupled from maturation in acute myeloid leukemia[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163291. DOI: 10.1371/journal.pone.0163291.
- [25] Pollyea D A, Stevens B M, Jones C L, *et al*. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1859–1866.
- [26] Jin S, Cojocari D, Purkal J J, *et al*. 5-Azacytidine induces NOXA to prime AML cells for venetoclax-mediated apoptosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3371–3383.
- [27] Jilg S, Hauch R T, Kauschinger J, *et al*. Venetoclax with azacitidine targets refractory MDS but spares healthy hematopoiesis at tailored dose[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2019, 8: 9. DOI: 10.1186/s40164-019-0133-1.
- [28] Konopleva M, Pollyea D A, Potluri J, *et al*. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10): 1106–1117.
- [29] Dombret H, Seymour J F, Butrym A, *et al*. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts[J]. *Blood*, 2015, 126(3): 291–299.
- [30] Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, *et al*. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML[J]. *Blood*, 2018, 132(16): 1703–1713.
- [31] Ball B J, Famulare C A, Stein E M, *et al*. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2866–2870.
- [32] Azizi A, Ediriwickrema A, Dutta R, *et al*. Venetoclax and hypomethylating agent therapy in high risk myelodysplastic syndromes: a retrospective evaluation of a real-world experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(11): 2700–2707.



【专家介绍】常春康：上海交通大学附属第六人民医院主任医师、教授、博士生导师。中国老年血液学会副会长、中华医学会血液学分会红细胞疾病学组委员、中国抗癌协会（CACA）上海血液肿瘤分会副主任委员、CACA 全国髓系学组委员、上海抗癌协会理事、上海血液肿瘤专委会副主任委员、中国医促会肿瘤内科分会委员、CACA 全国 MDS/MPN 学组委员、上海血液学会委员、上海血液免疫学会委员、上海中西医结合血液协会常务委员。在国内外核心期刊发表论文 100 余篇，SCI 收录论文 40 余篇。承担国家自然科学基金面上项目 3 项。获上海市科技进步奖 2 次，上海市医学科技奖 1 次。