



王建祥, 主任医师, 博士生导师, 中国医学科学院&北京协和医学院首批长聘教授。从事白血病临床与基础研究, 探索白血病的发病机理、靶向治疗和预后危险度分层治疗, 牵头组织制定了《中国急性髓系白血病》、《成人急性淋巴细胞白血病诊疗指南》和《慢性髓系白血病诊疗指南》三部诊治指南, 研发了数种靶向血液肿瘤、具有自主知识产权的嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗技术, 开展了注册临床研究。获得国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目及面上项目、国家重点研发计划等多项国家和省部级研究项目。在SCI收录杂志上发表论文120余篇, 授权专利5项。获得国家百千万人才工程国家级人选、国务院政府津贴专家及卫生部有突出贡献中青年专家等多项荣誉称号。现任中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)副所院长、国家血液系统疾病临床医学研究中心主任、中国医师协会内科医师分会副会长、中国医师协会血液科医师分会副会长。

急性髓系白血病的分子机制和靶向治疗

杨雪^{1,2} 王建祥^{1*}

(¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020; ²复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200030)

摘要 急性髓系白血病(AML)是一类具有异质性的造血系统恶性肿瘤, 其分子机制涉及基因组和表观遗传学多个层面的改变。急性早幼粒细胞白血病(APL)是AML中的特殊类型, 全反式维甲酸(ATRA)和亚砷酸(ATO)的联合应用使APL成为白血病靶向治疗史上最成功的范例。四十年来AML的标准化疗方案几近未变, 近年来靶向新药的涌现和免疫疗法的应用则给AML的治疗带来了新的希望。该文简述白血病的起源和发病机制, 重点阐述APL的分子机制和靶向治疗, 并对近年来AML的靶向治疗的进展进行综述。

关键词 白血病; 急性早幼粒细胞白血病; 分子机制; 靶向治疗

Molecular Mechanisms and Targeted Therapies for Acute Myeloid Leukemia

YANG Xue^{1,2}, WANG Jianxiang^{1*}

(¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ²Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200030, China)

Abstract AML (acute myeloid leukemia) is a group of heterogeneous hematopoietic malignancy. Multiple mechanisms involving both genetics and epigenetics may contribute to leukemogenesis. APL (acute promyelocytic leukemia) is a distinct subtype of AML. The advent of ATRA (all-trans retinoic acid) synergized with ATO (arsenic trioxide) turned most APL from highly fatal to highly curable, making it the most successful paradigm for targeted

收稿日期: 2021-11-05

接受日期: 2021-12-9

国家自然科学基金重点项目(批准号: 81830005、81430004)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13821389157, E-mail: wangjx@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021

Accepted: December 9, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81830005, 81430004)

*Corresponding author. Tel: +86-13821389157, E-mail: wangjx@ihcams.ac.cn

therapy in leukemia. The standard therapy for AML remained nearly unchanged over the past four decades. Recently, with the advent of novel targeted drugs, the treatment of AML has been increasingly promising. Here, this review briefly introduced the etiology and pathogenesis of leukemia, focusing on molecular mechanism and targeted therapy for APL, and finally put forward major advances in promoting the precision therapy for AML.

Keywords leukemia; acute promyelocytic leukemia; molecular mechanism; targeted therapy

世界上第一例白血病的报道可追溯到近200前,身在巴黎的63岁的柠檬水商人Monsieur VERNIS出现了慢性乏力、发热等症状,尸检发现他肝脾肿大、血液黏稠、状如白粥^[1]。1845年,英国病理学家John Hughes BENNET首次使用“leucocythemia”描述白血病患者血细胞的。1947年,德国病理学家Rudolph VIRCHOW正式将其命名为“白血病”,希腊文译为leukemia。急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类具有高度异质性的血液系统恶性肿瘤,其特征是造血前体细胞基因突变后导致异常原始幼稚髓系细胞在骨髓和外周血的堆积。2016年,世界卫生组织(WHO)整合AML的形态学(morphology, M)、免疫表型(immunophenotype, I)、细胞遗传学(cytogenetics, C)和分子特征(molecular biology, M),即MICM分型,对AML进行了全面分类。在WHO分类中,“AML伴重现性遗传学异常”(AML with recurrent genetic abnormalities, AML-RGA)占AML病例的20%~30%,包括9个具有明确遗传学结构或分子异常的特定亚型和2个在分子水平上界定的暂定亚型(AML伴RUNX1突变或BCR-ABL1)^[2]。其中,急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)伴PML-RAR α (AML-M3)是一种独特的临床病理类型,亦是血液病领域靶向治疗最早且最成功的案例。

1 白血病的发病机制

急性白血病发生的“二次打击假说”认为,AML至少经历了二次突变,一次突变带来了增殖优势(I类突变),另一次突变阻滞了造血分化(II类突变)^[3]。I类突变包括FLT3-ITD、K-RAS和KIT的突变,而CEBPA突变属于II类突变。值得一提的是,“二次打击”假说并不能覆盖涉及白血病发生的所有体细胞突变,也并不是所有白血病患者都携带I类或II类突变。近年来的研究认为,白血病细胞起源于白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC),AML的发生、维持及治疗的相关耐药和复发均与LSC相关^[4],因此靶向LSC在

白血病的治疗中具有重要意义和高度挑战性。LSC来源于获得一系列突变后恶性转化的造血干祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC)。“早期”突变增强自我更新潜能并通常影响细胞分化,带来了前白血病HSC的克隆性扩增;“晚期”突变(例如FLT3)则造成完全的分化阻滞并启动了AML的发生发展^[5]。其中,DNMT3A、TET1、TET2、IDH1、IDH2、ASXL1、COHESIN和TP53突变是AML中最常见的“早期”事件,绝大多数患者均存在这类前白血病突变^[6]。近年来,针对这些前白血病LSC克隆突变的靶向抑制剂逐渐涌现,具有较好的治疗前景。

除基因组突变以外,表观遗传学变化在白血病的发生发展中亦发挥了重要作用。表观遗传学机制主要涉及DNA甲基化和组蛋白修饰(包括乙酰化和甲基化),前者主要通过DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)实现,后者则与组蛋白乙酰化转移酶/组蛋白去乙酰化转移酶(histone acetyltransferases/histone deacetylases, HATs/HDACs)相关。组蛋白修饰决定基因的转录状态,因此又被称作“组蛋白密码”。核心组蛋白的翻译后修饰决定染色质结构,染色质结构则会影响基因表达。乙酰化水平增高会提高转录活性,而乙酰化水平降低则抑制转录和基因表达^[7]。AML中染色体易位形成的融合蛋白可通过招募HATs/HDACs影响基因的转录。例如,在AML-ETO白血病中,融合蛋白形成后产生了两方面的作用。一方面,AML1失去了共激活因子p300的结合域,因而失去了HAT活性;另一方面,ETO可以招募N-CoR/mSin3/HDACs,最终降低靶基因乙酰化水平,造成转录抑制和分化阻滞^[8]。因此,使用HDAC抑制剂(HDACI)可逆转组蛋白去乙酰化,部分解除转录抑制并诱导分化^[9]。大体上,靶向表观效应蛋白或“表观遗传学治疗”旨在逆转转录抑制、恢复原先被表观沉默的关键基因的表达,抑制增殖并诱导细胞的分化凋亡。低甲基化药物(HMAs)阿扎胞苷和地西他滨已被FDA批准用于骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)的治疗,联

合小分子抑制剂或化疗亦已被证实在AML患者中有一定疗效^[10]。此外,有研究显示在伴有t(8;21)或inv(16)的核心结合因子(core-binding factor, CBF)白血病中,HMAs维持治疗可清除微小残留病(minimal residual disease, MRD)并提高患者的无复发生存率(relapse free survival, RFS)^[11]。

2 APL的分子机制和靶向治疗

2.1 PML-RAR α 融合蛋白的致白血病机制及其靶向治疗

APL在临床和生物学上是AML中的一种特殊类型,98%的APL患者存在15号和17号染色体易位形成的PML-RAR α 融合基因,并产生PML-RAR α 融合蛋白^[12]。除PML以外,其他包括PLZF等在内的基因也可以和RAR α 形成融合基因,统称为X-RAR α 融合基因。RAR α 作为核转录因子,可与维甲酸X受体(retinoic acid X receptor, RXR)结合形成异二聚体,其DNA结合域(DNA binding domain, DBD)结合到启动子含有维甲酸反应原件(retinoic acid reaction element, RARE)序列的靶基因上并参与转录调控。缺乏RA结合时,RAR α /RXR结合包括NcoR、SMRT在内的核受体抑制因子,招募mSin3A和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)复合物,使靶基因的染色质处于不开放的转录抑制的状态^[13]。RA的结合则可诱导构象改变释放原先结合的转录抑制子,并招募CBP/p300等转录激活子,从而恢复靶基因的转录^[14]。PML蛋白在细胞核内集聚成PML核体(nuclear body, NB),并已被报道与p53的激活和衰老表型相关^[15]。PML-RAR α 融合蛋白驱动白血病发生的机制主要在于两方面:(1)抑制RA依赖的细胞分化相关通路;(2)增强髓系祖细胞的自我更新能力。一方面,PML-RAR α 通过RAR α 的DBD结构域结合DNA,招募转录抑制子并通过负显性效应抑制RAR α 靶基因的转录,造成分化阻滞的表型。另一方面,PML-RAR α 和野生型PML形成异二聚体,破坏PML原本的NB结构,阻断PML、p53介导的衰老和凋亡通路,增强细胞的自我更新能力,并最终导致白血病的发生^[16]。

分化停滞和出血倾向曾是治疗APL的两大难题。20世纪80年代,APL患者接受以蒽环类药物为基础的化疗方案,经过该方案治疗后虽有50%~90%的患者获得完全缓解,但较高的复发率仍旧带来了

极差的预后。全反式维甲酸(all-trans retinoid acid, ATRA)的应用使APL患者的5年RFS率提高至75%^[17],成为了分化疗法治疗白血病的首次成功案例。早期研究认为,ATRA的疗效仅仅取决于其逆转髓系白血病细胞分化阻滞的能力。但近年来APL转基因小鼠模型的结果显示,分化的促进和白血病起始细胞(leukemia initiating cells, LIC)的减少是治愈疾病全然的两大方面^[18]。终末分化并非总与恶性细胞的清除和生存获益相关^[19]。研究发现在PML-RAR α 小鼠中,使用不同剂量的ATRA治疗均能诱导相似水平的终末分化,而使用低、中、高剂量ATRA治疗PML-RAR α 小鼠却出现了显著的生存差异。事实上,LIC的根除是ATRA剂量依赖的。在二次移植实验中,只有中、高剂量ATRA治疗的小鼠细胞的自我更新能力被明显削弱^[18-20]。与此类似,不同剂量的ATRA治疗临床上ATRA耐药的PLZF-RAR α 转基因小鼠亦带来了相近的分化表型,但小鼠的生存却大相径庭。如上所述,一系列临床前研究结果显示,小剂量的ATRA就足以带来显著的分化表型和转录激活效应,而唯有更高剂量的ATRA才能清除LIC并最终带来疾病的治愈。

20世纪90年代早期,ATO的应用使70%的APL患者获得治愈^[21]。显然,在PML-RAR α 白血病中,ATO较之于ATRA对APL的敏感性更强。一方面,ATO的结合使野生型PML和PML-RAR α 融合蛋白形成多聚体结构,从而最大程度地恢复了PML NBs的结构重组。另一方面,ATO通过招募UBC9 SUMO-E2连接酶和E3连接酶RNF4,促进PML的泛素化并催化PML和PML-RAR α 进入蛋白酶体降解途径从而降解融合蛋白^[22]。

在PML-RAR α 小鼠模型的体内实验和临床应用,ATRA联合ATO为白血病细胞的迅速清除和疾病的治愈带来了希望。ATRA和ATO的联合疗效主要有两点:(1)ATRA和ATO经由不同的生物化学途径共同促成了PML-RAR α 融合蛋白的降解;(2)ATO和高剂量的ATRA均能促进PML NBs的恢复及p53靶基因的激活^[18,20]。在临床试验中,ATRA联合ATO比ATRA联合蒽环类化疗药更有优势,几乎100%的患者在2年内不会出现疾病的复发,且未出现明显不良反应^[23]。回溯到上世纪50年代,文献中对APL的首次描述为“似白血病中最恶性的类型(It seems to be the most malignant form of leukemia)”,而ATRA和

ATO的联合应用则使该最凶险的白血病变成了几乎可以治愈的疾病(from highly fatal to highly curable)^[24],亦是AML靶向治疗史上最成功的案例。

2.2 APL新融合基因TBLR1-RAR α 的功能表型和治疗策略

尽管95%的APL患者可被ATRA和ATO的联合治疗方案治愈,但仍有5%左右的患者对联合治疗耐药,亦有5%~10%的患者出现了缓解后的复发。PML-RAR α 中PML的抑制剂结合位点(B2 domain)突变和RAR α 的配体结合域(ligand binding domain, LBD)突变是常见原发及获得性耐药的突变位点。除此以外,随着高通量测序的应用,越来越多的不典型RAR α 融合基因浮出水面。在这些X-RAR α 融合基因中,PLZF-RAR α 和STAT5B-RAR α 已证实对ATRA和ATO耐药。其中,第10种融合基因是本实验室在2014年发现的TBLR1-RAR α (TR)融合基因^[25]。TR融合基因是我们从临床上一例疑难的含有t(3;17)染色体易位的患者中通过5'RACE方法扩增出的APL新型融合基因。该融合基因包含TBLR1的LisH结构域和RAR α 的全部功能区(即DBD和LBD)。与PML-RAR α 类似,TR也可以和RXR形成异源二聚体。较之于野生型RAR α ,TR募集了更多转录抑制复合物,从而对RAR α 靶基因产生转录抑制作用。在ATRA的作用下,TR融合蛋白能够被ATRA降解,且呈现剂量依赖性转录效应并出现终末分化的表型。

体外表型往往不能反映肿瘤蛋白在体内真正的致白血病能力。TR是否能作为一个致癌基因独立导致白血病的发生?TR是否能在HSPC层面引起造血细胞分化阻滞的表型?为了回答这些问题,本实验室用表达TR融合基因的逆转录病毒感染小鼠Lin-细胞进行了体外实验,结果显示不加ATRA时,TR的表达明显阻碍了小鼠Lin-细胞的分化,这种分化阻滞表型可以被ATRA缓解。同时,感染了TR的Lin-细胞集落形成能力增强,体现了其自我更新潜能。通过将表达TR的Lin-细胞对C57小鼠进行尾静脉移植,本实验室首次成功建立了可连续传代的TR白血病小鼠可移植模型,证实TR是一个致白血病基因^[26]。TR小鼠模型呈现低白细胞、CD34低表达、未经MPD阶段快速发病,高度模拟了临床APL患者的发病特征。连续移植传代实验证实TR单个基因即可导致APL的发生发展,且ckit⁺Gr-1⁺亚群细胞致病能力最强。尽管体外实验中,表达TR的细胞

可以在ATRA的作用下呈现分化表型,但和临床上患者的不良预后一致,ATRA单药或联合ATO并不能改善TR小鼠的生存。进一步的体内实验发现,单药HDACI可显著延长TR小鼠的生存,该研究为临床上对ATRA和ATO经典治疗方案不敏感的TR-APL患者提供了更多的治疗选择。

3 急性白血病的靶向治疗

近40年来,AML的标准治疗是以连续输注7日阿糖胞苷和3日蒽环类药物(“7+3”方案)为骨架的诱导化疗。该方案可使60%~80%的年轻成人患者获得CR,但近半数患者会出现缓解后的复发,且5年总体生存率(overall survival, OS)仅为30%^[27]。历经近20年的临床研究,2017至2018年间,FDA批准了7种靶向药用于AML的治疗(表1),新药的出现显著地改善了AML患者的临床结局。本文将重点介绍FLT3抑制剂、IDH抑制剂、BCL2抑制剂、Hedgehog抑制剂和免疫疗法。

3.1 FLT3抑制剂

FLT3突变是AML中最常见的基因突变,见于约30%的AML成人患者^[37]。FLT3突变持续性激活下游信号通路,介导细胞的异常增殖和存活。在FLT3突变中,20%为内部串联重复(internal tandem duplication, FLT3/ITD)突变且伴明确不良预后,另外5%~10%为酪氨酸激酶域的点突变(tyrosine kinase domain, FLT3/TKD)。一代FLT3抑制剂包括米哚妥林(Midostaurin)、来他替尼(Lestaurtinib)、舒尼替尼(sunitinib)和索拉菲尼(sorafenib),特异性较低且不良反应较多。近年来,包括奎扎替尼(Quizartinib)、Crenolanib和吉列替尼(Gilteritinib)在内的新一代FLT3抑制剂呈现了更好的临床效能。米哚妥林是首个被FDA批准用于AML治疗的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)^[28]。一项III期多中心临床试验(RATIFY)报道米哚妥林联合标准诱导化疗用于FLT3突变的AML患者可显著提高患者的OS和无事件生存(event-free survival, EFS)率^[28]。因此,米哚妥林联合标准化疗可成为年轻AML患者的一线治疗方案。二代FLT3抑制剂奎扎替尼、Crenolanib和吉列替尼对ITD突变和TKD突变均有效。其中,吉列替尼是首个批准单药用于伴FLT3突变AML的TKI,对FLT3-ITD和D835/I836 TKD突变均有效^[38]。ADMIRAL III期临床试验在难治/复发(R/R) FLT3突

表1 FDA批准用于治疗AML的7种靶向药

Table 1 Seven targeted drugs approved by FDA in the treatment of AML

药物 Drug	靶点 Target	获批时间 Approval time	适应征 Indication	临床试验 Phase	参考文献 Reference
Midostaurin	FLT3	2017	<i>De novo</i>	III	[28]
Gilteritinib	FLT3	2018	R/R	III	[29]
Ivosidenib	IDH1	2019	<i>De novo</i>	III	[30]
		2018	R/R	I	[31]
Enasidenib	IDH2	2017	R/R	I/II	[32]
Venetoclax	BCL2	2020	<i>De novo</i>	I/II	[33]
Glasdegib	Hedgehog	2018	<i>De novo</i>	II	[34]
Gemtuzumab	CD33	2017	<i>De novo</i>	III	[35]
Ozogamicin			R/R	II	[36]

变AML患者中对比了吉列替尼和挽救化疗的疗效, 最终结果显示吉列替尼带来了更长的OS、更高的反应率和更好的安全性^[39]。基于中期分析的结果, 吉列替尼成为首个被FDA批准单药用于FLT3突变R/R AML患者的FLT3抑制剂。

3.2 IDH抑制剂

异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中的重要代谢酶。生理条件下, IDH1/2催化异柠檬酸的氧化脱羧反应生成 α -酮戊二酸(α -KG)。IDH突变改变了其催化活性, 催化 α -KG生成2-羟戊二酸(2-HG), 导致表观遗传功能障碍并阻滞造血分化^[40]。重现性IDH突变见于12%的AML患者^[41]。艾伏尼布(Ivosidenib)是首个精准靶向IDH1突变的口服小分子抑制剂, FDA批准其单药治疗携带IDH1突变的成人R/R AML患者及初诊年龄 ≥ 75 岁或无法强化疗的携带IDH1突变的AML成人患者。IDH2抑制剂恩西地平(Enasidenib)已在2017年被FDA批准用于治疗携带IDH2突变的成人R/R AML。最新一项I期研究评估了艾伏尼布/恩西地平联合强化疗在具有IDH1/2突变的初治AML患者中的疗效和安全性, CR率分别为77%和74%, 且患者耐受较好^[42]。

3.3 BCL2抑制剂

B细胞淋巴瘤基因2(B-cell leukemia/lymphoma 2, *BCL-2*)是线粒体凋亡通路的关键分子, 通过干扰细胞凋亡促进白血病细胞的存活^[43]。维奈克拉(Venetoclax)选择性结合并抑制BCL-2蛋白, 激活内源性线粒体凋亡通路, 继而发挥抗白血病的疗效。近期一项III期多中心随机对照VIALE-A研究探究了阿扎胞苷(Azacitidine)联合维奈克拉在治疗初诊

AML患者中的有效性及安全性, 结果显示阿扎胞苷联合维奈克拉方案显著提高了CR和OS, 改善了AML患者的结局^[44]。

3.4 Hedgehog抑制剂

Hh(Hedgehog)信号通路在胚胎发育中发挥重要作用, 其异常调控和LSCs的维持和扩增相关^[45-46]。Hh通路相关激活蛋白的上调和抑制蛋白的下调与AML的发生发展密切相关。Glasdegib通过结合抑制Hh通路中的关键组分SMO(smoothened)蛋白来发挥抗白血病疗效, 并于2018年被FDA批准用于初诊老年AML患者的治疗。近期, 1项II期随机临床试验BRIGHT AML 1003公布了Glasdegib联合低剂量阿糖胞苷(LDAC)治疗初诊AML或高危MDS患者的最终结果。4年随访数据结果显示较之于单药LDAC组, 联合Glasdegib组显著延长了患者的OS并提高了CR率^[47]。

3.5 免疫治疗

肿瘤免疫治疗的目的主要在于刺激机体免疫系统杀伤肿瘤细胞。当前AML的新型免疫疗法主要包括以CD33、CD123为代表的单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫治疗。85%~90%的AML患者白血病细胞表面高表达CD33, 且其在正常HSC表面少有表达, 因此, CD33可成为AML治疗的理想靶点之一^[48]。吉妥珠单抗奥唑米星(Gemtuzumab Ozogamicin, GO)是一种CD33 mAb和细胞毒素偶联药物。2000年GO首次获批后因安全性下市, 直至2017年, FDA再次批准GO用于初诊CD33⁺AML和2岁及以上CD33⁺ R/R AML患者的治疗^[36]。GO治疗AML患者的安全性和疗效在III期随机临床试验ALFA-0701中得以证实。2年随访数据显示较之于

标准化疗组, GO联合化疗延长了患者的OS(41.9% vs 53.2%, $P=0.036$ 8)、EFS(17.1% vs 40.8%, $P=0.000$ 3)和RFS(22.7% vs 50.3%, $P=0.000$ 3)^[35]。此外, 在CBF白血病中, GO联合以高剂量阿糖胞苷为基础的化疗可将患者的长期生存率从50%提高至75%以上^[49]。

靶向CD33的CAR-T在体外实验中展示了对AML细胞特异性的杀伤, 在体内实验中可提高白血病小鼠的生存率^[50]。此外, 由于CD19在成熟B细胞表面的限制性表达, 靶向CD19的CAR-T疗法已被证实B细胞血液肿瘤中亦发挥非常好的临床疗效^[51-52]。CD33和CD123在AML细胞上表达, 是目前AML的CAR-T治疗领域最有潜力的靶点^[53]。临床前研究证实CD123 CAR-T具有明确的体外抗白血病活性^[54], 近期亦有研究发现, 去甲基化药物阿扎胞苷可提高CD123 CAR-T对AML细胞的杀伤作用, 提示CAR-T联合表观遗传学药物治疗AML的潜在疗效和应用前景^[55]。近年来, 已有多项临床试验招募AML患者入组进行CAR-T的治疗, 主要靶点包括CD33(NCT03971799、NCT03927261)、CD123(NCT03766126、NCT03114670、NCT03190278、NCT04230265、NCT03631576)、CD38(NCT04351022)、FLT3(NCT03904069)、CLL-1(NCT04219163)、IL1RAP(NCT04169022)。相较于ALL, AML由于缺乏高度特异性的表面抗原, 寻找理想的AML治疗靶点仍为一大挑战。

4 结语和展望

多年来AML的标准治疗都是一线诱导化疗方案, 虽然强化疗可治愈相当一部分的初诊患者, 但依然有不少患者对化疗耐药或缓解后复发。APL靶向治疗的成功给我们讲述了一个“不治之症”走向近乎治愈的故事, 亦提示我们“精准医疗”是未来治愈AML最有希望的策略和方向。近10年来, 随着基础研究和基因组技术的进步和研究者们对AML的分子机制的深入理解, 靶向AML驱动分子的药物逐一涌现, 小分子抑制剂单药或联合方案改变了传统化疗单一治疗的局面。即便如此, 靶向LSC层面的“早期突变”或“驱动突变”依旧是AML领域的一大挑战, 未来的基础研究和临床研究皆任重道远。

参考文献 (References)

[1] VELPEAU A. Sur la resorption du pus ets ur l'alteration dus

sang dans les maladies [J]. Rev Med, 1827, 2: 218-34.

- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-405.
- [3] BACHAS C, SCHUURHUIS G J, HOLLINK I H I M, et al. High-frequency type I/II mutational shifts between diagnosis and relapse are associated with outcome in pediatric AML: implications for personalized medicine [J]. Blood, 2010, 116(15): 2752-8.
- [4] VETRIE D, HELGASON G V, COPLAND M. The leukaemia stem cell: similarities, differences and clinical prospects in CML and AML [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(3): 158-73.
- [5] GILLILAND D G, GRIFFIN J D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia [J]. Blood, 2002, 100(5): 1532-42.
- [6] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, LEY T J, MILLER C, DING L, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2013, 368(22): 2059-74.
- [7] FELSENFELD G, GROUDINE M. Controlling the double helix [J]. Nature, 2003, 421(6921): 448-53.
- [8] WANG J, HOSHINO T, REDNER R L, et al. ETO, fusion partner in t (8;21) acute myeloid leukemia, represses transcription by interaction with the human N-CoR/mSin3/HDAC1 complex [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(18): 10860-5.
- [9] WANG J, SAUNTHARARAJAH Y, REDNER R L, et al. Inhibitors of histone deacetylase relieve ETO-mediated repression and induce differentiation of AML1-ETO leukemia cells [J]. Cancer Res, 1999, 59(12): 2766-9.
- [10] KANTARJIAN H, KADIA T, DINARDO C, et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions [J]. Blood Cancer J, 2021, 11(2): 41.
- [11] RAGON B K, DAVER N, GARCIA-MANERO G, et al. Minimal residual disease eradication with epigenetic therapy in core binding factor acute myeloid leukemia [J]. Am J Hematol, 2017, 92(9): 845-50.
- [12] DE THÉ H, CHOMIENNE C, LANOTTE M, et al. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a novel transcribed locus [J]. Nature, 1990, 347(6293): 558-61.
- [13] NAGY L, KAO H Y, CHAKRAVARTI D, et al. Nuclear receptor repression mediated by a complex containing SMRT, mSin3A, and histone deacetylase [J]. Cell, 1997, 89(3): 373-80.
- [14] ONATE S A, TSAI S Y, TSAI M J, et al. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily [J]. Science, 1995, 270(5240): 1354-7.
- [15] LALLEMAND-BREITENBACH V. PML nuclear bodies [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(5): a000661.
- [16] DE THÉ H. Differentiation therapy revisited [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2): 117-27.
- [17] ADES L, GUERCI A, RAFFOUX E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience [J]. Blood, 2010, 115(9): 1690-6.
- [18] NASR R, GUILLEMIN M C, FERHI O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation [J]. Nat Med, 2008, 14(12): 1333-42.

- [19] ABLAIN J, LEIVA M, PERES L, et al. Uncoupling RARA transcriptional activation and degradation clarifies the bases for APL response to therapies [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(4): 647-53.
- [20] ABLAIN J, RICE K, SOILIH H, et al. Activation of a promyelocytic leukemia—tumor protein 53 axis underlies acute promyelocytic leukemia cure [J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 167-74.
- [21] MATHEWS V, GEORGE B, CHENDAMARAI E, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(24): 3866-71.
- [22] SAHIN U, FERHI O, JEANNE M, et al. Oxidative stress-induced assembly of PML nuclear bodies controls sumoylation of partner proteins [J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(6): 931-45.
- [23] PLATZBECKER U, AVVISATI G, CICCONE L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial, F, 2017 [C]. ASCO, 2017.
- [24] WANG Z Y, CHEN Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2505-15.
- [25] CHEN Y, LI S, ZHOU C, et al. TBLR1 fuses to retinoic acid receptor α in a variant t (3; 17)(q26; q21) translocation of acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 936-45.
- [26] LI S, YANG X, LIU S, et al. A novel fusion protein TBLR1-RAR α acts as an oncogene to induce murine promyelocytic leukemia: identification and treatment strategies [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 1-11.
- [27] MEDEIROS B C, CHAN S M, DAVER N G, et al. Optimizing survival outcomes with post-remission therapy in acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7): 803-11.
- [28] STONE R M, MANDREKAR S J, SANFORD B L, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 454-64.
- [29] PERL A E, MARTINELLI G, CORTES J E, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-40.
- [30] STEIN E, DINARDO C D, JANG J H, et al. AGILE: A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib in combination with azacitidine in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation [A]. ASCO, 2018.
- [31] 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): 2386-98.
- [32] 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): 722-31.
- [33] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
- [34] CORTES J E, HEIDEL F H, HELLMANN A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2019, 33(2): 379-89.
- [35] CASTAIGNE S, PAUTAS C, TERRÉ C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *The Lancet*, 2012, 379(9825): 1508-16.
- [36] NORSWORTHY K J, KO C W, LEE J E, et al. FDA approval summary: mylotarg for treatment of patients with relapsed or refractory CD33-positive acute myeloid leukemia [J]. *Oncologist*, 2018, 23(9): 1103.
- [37] DAVER N, VENUGOPAL S, RAVANDI F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(5): 104.
- [38] TARVER T C, HILL J E, RAHMAT L, et al. Gilteritinib is a clinically active FLT3 inhibitor with broad activity against FLT3 kinase domain mutations [J]. *Blood adv*, 2020, 4(3): 514-24.
- [39] PERL A E, MARTINELLI G, CORTES J E, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-40.
- [40] WAITKUS M S, DIPLAS B H, YAN H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 186-95.
- [41] DINARDO C D, RAVANDI F, AGRESTA S, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(8): 732-6.
- [42] STEIN E M, DINARDO C D, FATHI A T, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study [J]. *Blood*, 2021, 137(13): 1792-803.
- [43] 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): 362-75.
- [44] DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-29.
- [45] LONG B, WANG L X, ZHENG F M, et al. Targeting GLI1 suppresses cell growth and enhances chemosensitivity in CD34⁺ enriched acute myeloid leukemia progenitor cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(4): 1288-302.
- [46] JAMIESON C, MARTINELLI G, PAPAYANNIDIS C, et al. Hedgehog pathway inhibitors: a new therapeutic class for the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer Discov*, 2020, 1(2): 134.
- [47] HEUSER M, ROBAK T, MONTESINOS P, et al. Glasdegib (GLAS) plus low-dose cytarabine (LDAC) in AML or MDS: BRIGHT AML 1003 final report and four-year overall survival (OS) follow-up [A]. ASCO, 2020.
- [48] EHNINGER A, KRAMER M, RÖLLIG C, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(6): e218.
- [49] HILLS R K, CASTAIGNE S, APPELBAUM F R, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 986-96.
- [50] LI S, TAO Z, XU Y, et al. CD33-specific chimeric antigen receptor T cells with different co-stimulators showed potent anti-leukemia efficacy and different phenotype [J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(5): 626-39.
- [51] AN N, TAO Z, LI S, et al. Construction of a new anti-CD19 chi-

- meric antigen receptor and the anti-leukemia function study of the transduced T cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10638.
- [52] GU R, LIU F, ZOU D, et al. Efficacy and safety of CD19 CAR T constructed with a new anti-CD19 chimeric antigen receptor in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 1-13.
- [53] EHNINGER A, KRAMER M, RÖLLIG C, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(6): e218.
- [54] 王珍珍, 卢杨, 徐颖茜, 等. 一种新的 CD123 嵌合抗原受体 T 细胞的构建及其抗白血病作用探究 [J]. *中华血液学杂志* (WANG Z Z, LU Y, XU Y Q, et al. Construction of a new anti-CD123 chimeric antigen receptor T cells and effect of anti-acute myeloid leukemia [J]. *Chinese Journal of Hematology*), 2020, 41(3): 192.
- [55] EL KHAWANKY N, HUGHES A, YU W, et al. Demethylating therapy increases anti-CD123 CAR T cell cytotoxicity against acute myeloid leukemia [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1-20.