

急性髓系白血病的靶向治疗药物研发进展

季晓君, 赵廷丽*, 苗雷, 司亚璇, 吴舰, 徐丹

Progress in Development of Targeted Therapeutic Drugs for Acute Myeloid Leukemia

Ji Xiaojun, ZHAO Tingli*, MIAO Lei, SI Yaxuan, WU Jian, XU Dan(*: Contributed Equally as the First Author)

Innovation Department of the Research Institute, Nanjing Chia Tai Tian Qing Pharmaceutical Co., Ltd, Nanjing 210046, China

Corresponding Author: WU Jian, E-mail: wujian9163@dingtalk.com; XU Dan, E-mail: njcttq_yjy@163.com

Abstract: Targeted therapeutic drugs for acute myeloid leukemia (AML) are showing immense development, thereby laying a solid foundation for the precise treatment of AML patients. The paper reviews four types of targeted drugs that have progressed rapidly for AML treatment (by targeting genes or signaling-pathway alterations, targeting apoptosis-related pathways, targeting cell-surface antigens, and targeting immune-related substances). We look forward to the future development directions of targeted drugs, providing references for hematologists and developers of new drugs for AML.

Key words: AML; Targeted therapy; Immunotherapy; Drug progress

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 在过去的十年里, 急性髓系白血病 (AML) 的靶向治疗药物研发呈现出井喷式的势头, 为AML患者的精准治疗奠定了坚实的基础。本文综述了近期在AML治疗领域进展较快的4类靶向药物 (靶向基因或信号通路改变、靶向细胞凋亡相关通路、靶向细胞表面抗原以及靶向免疫相关靶点), 并展望了未来靶向药物的开发方向, 为血液科医师和AML新药开发人员提供参考。

关键词: 急性髓系白血病; 靶向治疗; 免疫治疗; 药物进展

中图分类号: R733.71

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种侵袭性的血液系统恶性肿瘤, 具有异质性的遗传格局和复杂的克隆进化特征。几十年来, AML的药物治疗方面一直由通用的化学疗法主导。随着阿扎胞苷于2004年在美国的推出, 低甲基化药物作为一类新的药物开始在AML的药物治疗中占据重要地位。随着细胞遗传学和分子生物学技术的发展, 科学家对于AML的潜在致病机制研究使人们对这种疾病的理解取得了显著进步, 促进了AML靶向治疗药物的开发。2017年至今, 美国

食品和药品管理局 (FDA) 共批准了7种用于治疗AML的靶向药物, 见表1。尽管这些药物的获批对AML患者的缓解率和生活质量有了很大提高, 但是依然不能满足临床的需求, 比如在总生存时间的延长上较为有限, 大多数患者仍会复发。预后较差的两大类人群是不能耐受强化化疗的老年患者 and 所有年龄段的复发难治患者。目前AML的靶向治疗药物主要分为以下四类: 靶向基因或信号通路改变、靶向细胞凋亡相关通路、靶向细胞表面抗原以及靶向免疫相关靶点。本文按照上述分类综述了目前在AML中已经获批或有潜力的靶向药物研究进展。但在所有AML亚型中, 急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 由于其特有的PML-RAR α 融合基因, 以及全反式维甲酸和三氧化二砷的广泛应用, 使得APL成为一种高度治愈性疾病, 因此本综述不涉及APL的靶向治疗药物。

1 靶向基因或信号通路改变的药物

1.1 FLT3抑制剂

FMS样酪氨酸激酶3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 是受体酪氨酸激酶家族成员, 广泛表达

收稿日期: 2022-09-13; 修回日期: 2022-11-15

作者单位: 210046 南京, 南京正大天晴制药有限公司研究院创新所

通信作者: 吴舰 (1986-), 男, 博士在读, 工程师, 主要从事新药的开发研究, E-mail: wujian9163@dingtalk.com, ORCID: 0009-0002-8059-5766; 徐丹 (1983-), 男, 博士, 高级工程师, 主要从事新药的开发研究, E-mail: njcttq_yjy@163.com, ORCID: 0000-0002-1623-0113

作者简介: 季晓君 (1990-), 男, 博士, 工程师, 主要从事新药临床前评价和转化医学研究, ORCID: 0000-0002-6297-0746; 赵廷丽 (1991-), 女, 硕士, 工程师, 主要从事药理学研究, ORCID: 0009-0009-1242-9203 (*: 并列第一作者)

表1 2017年以后FDA批准的AML靶向治疗药物

Table 1 FDA-approved targeted therapeutic drugs for AML since 2017

Drug name	Approved indication ^a	Mechanisms of action	FDA approval ^b	EMA approval	NMPA approval
Midostaurin	In combination with standard cytarabine and daunorubicin induction and cytarabine consolidation chemotherapy, for the treatment of adult patients with newly diagnosed AML who are FLT3 mutation positive, as detected by an FDA-approved test.	FLT3 inhibitor; multi-kinase inhibitor	2017.04	2017.09	NA
Gemtuzumab Ozogamicin	Treatment of newly diagnosed CD33-positive AML in adults.	CD33 antibody coupling drug	2017.09	2018.04	NA
Enasidenib	Treatment of adult patients with relapsed or refractory AML with an IDH2 mutation as detected by an FDA-approved test.	IDH2 inhibitor	2017.08	NA	NA
Ivosidenib	Treatment of adult patients with relapsed or refractory AML with a susceptible IDH1 mutation as detected by an FDA-approved test.	IDH1 inhibitor	2018.07	NA	2022.01
Gilteritinib	Treatment of adult patients who have relapsed or refractory AML with a FLT3 mutation as detected by an FDA-approved test.	AXL/FLT3 inhibitor	2018.11	2019.10	2021.01
Glasdegib	Treatment of newly diagnosed AML in adult patients who are ≥75 years old or who have comorbidities that preclude the use of intensive induction chemotherapy.	Smoothened inhibitor	2018.11	2020.06	NA
Venetoclax	Treatment of newly diagnosed AML in adults who are age 75 years or older, or who have comorbidities that preclude the use of intensive induction chemotherapy.	BCL2 inhibitor	2018.11	2021.05	2020.12

Notes: AML: acute myeloid leukemia; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; NMPA: National Medical Products Administration; a: indications first approved by FDA; b: first approval time by FDA; NA: not applicable.

于造血祖细胞表面，在大多数AML原始细胞上过表达。当与FLT3配体结合后，FLT3受体激活并二聚化，导致受体的构象变化、细胞增殖、细胞凋亡的抑制和分化等过程。FLT3基因突变是AML中最常见的基因组改变，存在于大约三分之一的新诊断成人患者中，在儿童AML中也很常见。FLT3突变可分为内部串联重复（internal tandem duplication, FLT3-ITD）突变和酪氨酸激酶结构域（tyrosine kinase domain, FLT3-TKD）点突变，前者存在于约25%的患者中，后者存在于约5%的患者中。FLT3-ITD和FLT3-TKD突变都是结构性激活突变，可导致不依赖配体的FLT3信号激活和细胞增殖^[1]。

FLT3抑制剂米哚妥林（midostaurin）是第一个获批用于AML治疗的靶向治疗药物。在一项伴有FLT3突变的新诊断AML患者中进行的3期临床试验（NCT00651261）结果显示，相比安慰剂组，米哚妥林能够明显延长患者的总生存期（OS）（74.7个月 vs. 25.6个月， $HR=0.78$, $P=0.009$ ）和无事件生存期（EFS）（8.2个月 vs. 3.0个月， $HR=0.78$, $P=0.002$ ）^[2]。基于该结果，米哚妥林于2017年4月被FDA批准用于与标准阿糖胞苷/柔红霉素诱导以及阿糖胞苷巩固治疗联用，治疗新诊断的FLT3阳性的成人AML患者。在另一项单臂2期临床试验（NCT01477606）中，评估米哚妥林和强化化疗联用在异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,

Allo-HSCT）以及米哚妥林维持治疗一年后FLT3-ITD突变的成人AML中的疗效和安全性。结果显示，与历史对照相比，强化化疗与米哚妥林联用后能明显延长年轻患者和老年患者的EFS和OS^[3]。米哚妥林目前在中国还处于临床申报阶段。

吉瑞替尼（Gilteritinib）是第二个被FDA批准用于AML治疗的FLT3抑制剂，也是第一个获批用于复发或难治成人AML的FLT3抑制剂。其获批的依据来源于一项在伴随FLT3突变的复发难治成人AML中开展的3期临床研究（NCT02421939）。相比挽救化疗组，吉瑞替尼治疗组可以明显延长患者的中位OS（9.3个月 vs. 5.6个月， $HR=0.64$, $P<0.001$ ）和中位EFS（2.8个月 vs. 0.7个月， $HR=0.79$ ）^[4]。此后，吉瑞替尼开始被积极拓展在一线治疗或与化疗、靶向治疗、免疫治疗联用的疗效，部分结果见表2。

奎扎替尼（Quizartinib）是日本第一三共制药公司开发的第二代FLT3抑制剂，2019年6月其在日本获批用于治疗伴随FLT3-ITD突变的复发或难治AML患者。但是，由于FDA认为该药的试验结果未能表明治疗的益处超过风险，因此未获得FDA批准用于FLT3-ITD突变的复发或难治AML。尽管如此，第一三共制药公司仍在积极探索奎扎替尼在一线治疗中的疗效与安全性。在2022年欧洲血液学年会（EHA2022）上，第一三共制药公司公布了奎扎替尼在新诊断的FLT3-ITD⁺ AML患者中的一线全球

表2 吉瑞替尼在AML适应证中的部分临床试验开展情况
Table 2 Partial clinical development of gilteritinib in AML

CTR No.	Therapeutic regimen	Population	Stage	Major clinical results	Reference
NCT02236013	Combined with induction or consolidation chemotherapy	Newly diagnosed AML	Phase 1	CRc: 81.6%	[5]
NCT03013998	Combined with decitabine	Older newly diagnosed FLT3-mutated AML	Phase 2	CR/CRi: 44% mOS (21.7 months)	[6]
NCT03730012	Combined with atezolizumab	Relapsed or refractory FLT3-mutated AML	Phase 1	The combination has acceptable security	[7]
NCT02115295	Combined with cladribine, idarubicin, cytarabine	FLT3-mutated AML	Phase 2	CR/CRi: 75%	[8]
NCT03625505	Combined with venetoclax	Relapsed or refractory FLT3-mutated AML	Phase 1	CRc: 75%	[9]
NCT02752035	Combined with azacitidine	Newly diagnosed FLT3-mutated AML ineligible for intensive chemotherapy	Phase 3	mOS: 9.82 vs. 8.87 months (<i>P</i> =0.753)	[10]

Notes: CRc: composite complete remission; CRi: complete remission with incomplete hematological recovery; mOS: median overall survival.

多中心临床3期研究结果（NCT02668653）。结果显示，在新诊断的FLT3-ITD⁺ AML患者中，与单独化疗组相比，在标准诱导以及首次完全缓解后巩固方案中加入奎扎替尼可明显延长患者的中位OS（31.9个月 vs. 15.1个月，*HR*=0.776, *P*=0.0324）^[11]。2022年10月24日，在标准诱导以及巩固治疗后加入奎扎替尼单药维持治疗新诊断的FLT3-ITD⁺的AML成人患者新药申请已被美国FDA授予快速审评通道，奎扎替尼有望在AML一线治疗中占得一席之地。

目前，FLT3抑制剂的竞争非常激烈，在研的FLT3抑制剂多达数十款。尽管已有的FLT3抑制剂取得了相对成功，但反应往往是短暂的。继发的FLT3突变、平行通路的上调以及细胞外信号的转导等机制引起的FLT3抑制剂耐药构成了持续的挑战^[1]。因此，后续的FLT3抑制剂开发需要更多考虑如何解决使用后产生的耐药问题。

1.2 IDH1/2抑制剂

异柠檬酸脱氢酶1/2（isocitrate dehydrogenase, IDH1/2）是成人AML中两个常见的突变基因。在AML中的突变发生率分别为6%~10%以及12%^[12-13]。IDH1/2编码参与柠檬酸代谢的酶，将异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸（ α -KG），这是各种双加氧酶生物活性所必需的。突变体IDH将 α -KG转化为R-2羟基戊二酸（R-2HG），R-2HG是 α -KG依赖酶的竞争性抑制物，也是已知的肿瘤代谢物。已发现R2-HG抑制许多 α -KG依赖性双加氧酶的酶功能，包括组蛋白和DNA去甲基化酶，导致组蛋白和DNA甲基化的广泛变化，并促进肿瘤发生^[14]。

伊那尼布（Enasidenib）是第一个获FDA批准的IDH2抑制剂，由美国Agiros和Celgene公司联合开发，用于伴有IDH2突变的复发或难治成人AML的治疗。在一项伴随IDH2突变的复发或难治AML患者中开展的1/2期临床研究（NCT01915498）结果

显示，连续每日服用伊那尼布耐受性良好，患者的总体缓解率为40.3%，中位缓解持续时间为5.8个月，患者的中位OS为9.3个月，其中获得完全缓解患者的中位OS为19.7个月^[12]。然而，在欧洲，Celgene公司在2019年12月6日撤回了伊那尼布用于成人AML患者的上市许可申请，因为他们不能完全解决欧洲药品管理局（EMA）提出的主要反对意见（对拟议适应证进行积极的效益/风险评估）。

艾伏尼布（Ivosidenib）是第一个获FDA批准的IDH1抑制剂，同样由Agiros和Celgene公司联合开发，用于伴有IDH1突变的复发或难治的成人AML的治疗。一项在IDH1突变的AML中进行的1期临床试验（NCT02074839）结果显示，艾伏尼布在每天500 mg一次性口服时，3级及以上的治疗相关不良反应发生率较低，总体反应率为41.6%^[13]。艾伏尼布于2022年1月被中国国家药品监督管理局（NMPA）批准用于治疗携带IDH1易感突变的复发或难治的成人AML，并在同年5月被FDA批准与阿扎胞苷联用于IDH1突变AML患者的一线治疗（新诊断的75周岁及以上不适合强化治疗的AML患者），主要是基于一项在新诊断的IDH1突变的AML患者中开展的3期临床研究（NCT03173248）：在12.4个月的中位随访期内，艾伏尼布与阿扎胞苷联用相比阿扎胞苷单用，12个月的EFS比例（37% vs. 12%，*HR*=0.33, *P*=0.002）和中位OS（24.0个月 vs. 7.9个月，*HR*=0.44, *P*=0.001）明显延长。可见在IDH1突变患者的一线治疗中，艾伏尼布对于患者生存期的延长非常显著^[15]。

艾伏尼布的治疗相关不良事件为IDH分化综合征（IDH differentiation syndrome, IDH-DS）、QT间期延长和白细胞增多，伊那尼布在临床试验中同样出现了IDH-DS^[12-13]。IDH-DS是一种潜在致命

的不良事件，在艾伏尼布和伊那尼布中的发生率较高（19%）^[16]，尽管可以通过停药、糖皮质激素和（或）羟基脲来控制，但是其依然是IDH1/2抑制剂最值得关注的不良事件。

除了艾伏尼布和伊那尼布，目前在研的IDH1/2抑制剂见表3。值得注意的是，由施维雅公司开发的IDH1/2双抑制剂vorasidenib已经进入临床3期，该药物可以实现IDH1/2全覆盖，对于同时存在IDH1和IDH2突变的患者可以减少靶向药物联用的概率。目前美国Eli Lilly公司和中国的和黄医药、海辰药业也在布局IDH1和IDH2双抑制剂，但是均处于早期临床或临床前阶段。

1.3 Smoothened抑制剂

在Hedgehog信号通路中，启动信号通路的关键受体为smoothened（SMO）和补丁蛋白1（patched protein, PTCH1），Shh为PTCH1的配体。在没有Shh配体存在的情况下，细胞表面抑癌基因编码的PTCH1受体能够抑制癌基因编码的SMO受体的活性，导致hedgehog信号通路无法有效传递。当细胞中表达Shh配体时，其与PTCH1受体结合，解除了PTCH1对SMO受体的抑制，将信号传递给下游，SUFU与转录因子Gli1解离，使得Gli1能够进入细胞核中，促进多种癌基因的转录^[17]。

格拉吉布（Glasdegib）是唯一获批用于AML治疗的SMO抑制剂。在一项2期、随机、开放标签的多中心临床研究（NCT01546038）中，对于不适合强化化疗的AML或高风险骨髓增生异常综合征（high-risk myelodysplastic syndrome, HR-MDS）患者，与低剂量阿糖胞苷（low-dose cytarabine, LDAC）单用比较，格拉吉布与LDAC联用的中位OS显著延长（8.8个月 vs. 4.9个月，*HR*=0.51，*P*=0.0004）^[17]。在最近的一项研究中，格拉吉布与低甲基化药物阿扎胞苷联用治疗初治的AML和HR-MDS患者，客观缓解率（ORR）分别为30.0%

和33.3%，中位OS分别为9.2个月和15.8个月。两者联用相对于单药未出现新的不良反应且无明显的药-药相互作用^[18]。

目前在AML中获批或在研的仅有格拉吉布一个SMO抑制剂，其他SMO抑制剂的适应证多集中于基底细胞癌等实体瘤。

1.4 Menin/MLL1

染色体11q23上混合谱系白血病（mixed lineage leukemia, MLL）基因的染色体易位会导致侵袭性白血病，并且存在于大约10%的人类急性白血病中。MLL重排（MLL-rearranged, MLL-r）白血病是AML和急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）的一个独特亚群，在儿童和成人中均可见，尤其常见于1岁以下的婴儿，其往往预示着预后不良。MLL-r产生一个嵌合基因，编码一种致癌融合蛋白，与DNA/染色质结合，通过融合蛋白靶基因的转录失调诱导造血干细胞和祖细胞发生白血病转化。MLL融合蛋白致白血病基因表达的主要机制是通过与染色质相关蛋白复合物的相互作用。在这些复合物中发现的关键蛋白质包括menin、端粒沉默1样破坏物（disruptor of telomeric silencing 1-like, DOT1L）和超延伸复合物（super elongation complex, SEC）的成员。其中，干扰menin与MLL融合蛋白之间的相互作用已被证明是MLL-r白血病的潜在治疗策略^[19]。

SNDX-5613是AbbVie公司开发的menin/MLL1蛋白-蛋白相互作用抑制剂。在伴随MLL-r或NPM1突变的复发或难治AML患者中进行的首次临床试验（NCT04065399）中，SNDX-5613耐受良好，剂量限制性毒性（dose limited toxicity, DLT）为无症状的3级QTc延长。在所有人人群中，ORR为55%，复合完全缓解的患者中微小病灶残留阴性率为92%，且获得完全缓解的患者中有50%的反应持续时间超过6个月^[20]。KO-539是另一项正在开展

表3 IDH1/2抑制剂在研产品信息

Table 3 Product information of IDH1/2 inhibitors currently in development

Drug name	Target	Institute	Stage (Global)	Stage (China)
Vorasidenib	IDH1/2	Servier	Phase 3	NA
DS-1001	IDH1	Daiichi Sankyo; AnHeart Therapeutics	Phase 2	IND
Olutasidenib	IDH1	Rigel; Novo Nordisk	Phase 1/2	NA
HMPL-306	IDH1/2	Hutchmed	Phase 1	Phase 1
LY3410738	IDH1/2	Eli Lilly	Phase 1	NA
TQB3455	IDH2	Centaurus; Chia Tai Tian Qing	Phase 1	Phase 1
SH1573	IDH2	SANHOME	Phase 1	Phase 1
HC-03	IDH1/2	Nerviano Medical Sciences; HaiChen	Preclinical	NA
AGI-6170	IDH2	Servier; Agios	Preclinical	NA
TQ05310	IDH2	Shanghai Institute of Material Medical	Preclinical	Preclinical

Notes: NA: not applicable; IND: investigational new drug.

1/2期临床试验（NCT04067336）的menin/MLL1蛋白-蛋白相互作用抑制剂，结果显示KO-539的ORR为37.5%^[21]。然而在该试验进行了大约2年后，FDA因Kura Oncology公司报告该试验中出现了1例与分化综合征相关的5级严重不良事件（患者死亡），部分暂停了该试验（<https://ir.kuraoncology.com/news-releases/news-release-details/kura-oncology-provides-update-phase-1b-study-ko-539-acute>）。大约2个月后，FDA宣布解除对该试验的部分暂停（<https://ir.kuraoncology.com/news-releases/news-release-details/kura-oncology-receives-fda-authorization-proceed-phase-1b-study>）。以上结果预示menin/MLL1蛋白-蛋白相互作用抑制剂在MLL-r或NPM1突变的AML患者中的治疗潜力，但是针对该靶点的后续新药开发需要密切关注化合物的潜在心脏以及分化综合征相关的严重不良事件。目前在研的menin/MLL1蛋白-蛋白相互作用抑制剂的详细信息见表4。

2 靶向细胞凋亡相关通路的药物

细胞凋亡抵抗现象是血液系统恶性肿瘤发生发展的重要标志，阻止细胞凋亡会导致癌细胞无法控制地增殖。BCL2家族蛋白在线粒体介导的内源性细胞凋亡途径中发挥重要作用。这些蛋白是一类具有相似结构域的蛋白质，主要分为3类：抗凋亡蛋白、促凋亡蛋白和调节蛋白。调节蛋白只含有BH3结构域，因此被称为BH3-Only蛋白。如果BH3-Only蛋白与抗凋亡蛋白BCL2结合，BCL2就不能再与促凋亡蛋白BAX/BAK结合，因此无法抑制它们的募集并阻断促凋亡途径。然而，BH3-Only蛋白与BAX/BAK结合可以促进BAX/BAK的募集和寡聚，从而导致线粒体膜外膜形成孔，释放细胞色素C，导致蛋白分解和细胞凋亡。BCL2家族蛋白的异常表达是血液系统恶性肿瘤常见现象，其中最重要的是BCL2的过度表达。滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤和

Waldenström巨球蛋白血症患者中均可观察到高水平的BCL2。维奈克拉（Venetoclax）是一种新型的BH3模拟化合物，可以靶向BCL2，取代BIM或其他调节蛋白与BCL2结合。通过这种方式，维奈克拉促进这些BH3-Only蛋白的释放，以激活BAX和BAK，促进它们的寡聚化，并介导细胞凋亡^[22]。

维奈克拉在AML中已经取得了巨大成功。在一线治疗中，对于新诊断的不适合强化治疗的75岁及以上AML患者，维奈克拉与阿扎胞苷联用相比阿扎胞苷单用可明显延长患者的中位OS（14.7个月 vs. 9.6个月，*HR*=0.66, *P*<0.001），且这些老年患者可基本耐受药物联合治疗（NCT02993523）^[23]。此外，在新诊断的复发或难治性AML患者中，维奈克拉与FLAG-IDA（氟达拉滨+阿糖胞苷+集落刺激因子+伊达比星）诱导和巩固治疗联用的ORR为70%^[24]。在新诊断的老年AML中，维奈克拉联合克拉屈滨/低剂量阿糖胞苷与维奈克拉联合阿扎胞苷交替使用，复合完全缓解率（CRc）为93%，且84%的患者微小病灶残留为阴性（NCT03586609）^[25]。维奈克拉目前在血液肿瘤中的研发热度很高，截至2022年9月7日，在ClinicalTrial.gov上登记的临床试验多达443项，在AML中已经获批的其他靶向药物大多都在探索与维奈克拉联用的风险/获益情况。

尽管BCL2抑制剂疗效令人鼓舞，但克隆进化和耐药性限制了AML患者反应的持久性。有研究显示，长期暴露于维奈克拉会上调其他抗凋亡蛋白如MCL-1、BCL-X_L和BCL-W的表达，导致获得性耐药^[26]。因此，目前已有多家药企开始布局下一代BCL2抑制剂，它们能够同时抑制BCL2、BCL-X_L、MCL-1或BCL-W，见表5。此外，患者在使用维奈克拉的过程中出现耐药突变（如G101V、D103Y、G33R以及A43T），这些突变能够显著降低维奈克拉与BCL2的亲合力或提高BCL2与促凋亡蛋白BIM和PUMA结合的能力，最终削弱维奈克拉的促凋亡作用。因此，需要开发突变特异性的BCL2抑制剂来克服这种耐药性^[27]。

表4 Menin/MLL1蛋白-蛋白相互作用抑制剂的在研产品信息
Table 4 Product information of Menin/MLL1 protein-protein inhibitors currently in development

Drug name	Institute	Stage (Global)	Stage (China)
SNDX-5613	Vitae Pharmaceuticals (AbbVie); Syndax Pharmaceuticals	Phase 1/2	NA
KO-539	Kura Oncology	Phase 1/2	NA
DSP-5336	Sumitomo Dainippon Pharma	Phase 1/2	NA
DS-1594	Daiichi Sankyo	Phase 1/2	NA
BMF-219	Biomea Fusion; A2A Pharmaceuticals	Phase 1	NA
JNJ-75276617	Johnson & Johnson	Phase 1	NA

3 靶向细胞表面抗原的药物

3.1 CD33靶向药物

在造血发育过程中，能够建立长期多向造血功能的干细胞产生的祖细胞自我更新能力降低，分化程度更高。在这个过程中，造血细胞表达不同的细胞表面抗原，其中一些抗原（例如CD33）存在于正

表5 下一代BCL2抑制剂在研产品信息

Table 5 Product information of next-generation BCL2 inhibitors in development

Drug name	Target	Institute	Stage (Global)	Stage (China)
Navitoclax	BCL2; BCL-X _L ; BCL-W	Roche; AbbVie	Phase 3	IND
AZD0466	BCL2; BCL-X _L	AstraZeneca; Starpharma	Phase 1/2	NA
Palcitoclax	BCL2; BCL-X _L	ASCENTAGE Pharma; Unity Biotechnology	Phase 1/2	Phase 1/2
LP-118	BCL2; BCL-X _L	LuPeng Pharmaceutical; Newave Pharmaceutical	Phase 1	Phase 1
753B	BCL2; BCL-X _L	University of Florida	Preclinical	NA
AZD4320	BCL2; BCL-X _L	AstraZeneca	Preclinical	NA
PZ703b	BCL2; BCL-X _L	University of Florida	Preclinical	NA
TGRX-814	BCL2; BCL-X _L	Tajirui Biology	Preclinical	Preclinical

在成熟的正常造血细胞和AML细胞上，但不存在于正常造血干细胞上。这些发现提出了一种可能性，即抗体可用于递送细胞毒剂以选择性消融骨髓中的恶性肿瘤细胞和未成熟的正常细胞，同时保留正常的造血干细胞^[28]。

目前靶向CD33的药物开发赛道非常拥挤，公开渠道可查到的在研产品超过50项。这些疗法主要分为以下五类：以吉妥珠单抗奥唑米星为代表的抗体偶联药物、以Actimab-A为代表的单抗类药物、以GEM333为代表的CD3/CD33双抗类药物、以CART-33为代表的CAR-T细胞疗法、CAR-NK细胞疗法。除了已经获批的吉妥珠单抗奥唑米星，其他药物目前进展最快的是Actimab-A（最高开发阶段：临床2期）。

3.2 CD123靶向药物

CD123又称IL3RA，在60%~80%的AML细胞表面表达。此外，CD123还在AML干细胞表面表达。这使得CD123成为AML治疗中一个很有潜力的靶点。Flotetuzumab是MacroGenics公司开发的一种CD123/CD3双抗（最高开发阶段：临床2期）。在50例复发难治的AML中，总有效率为24%。在30例初始诱导失败或早期复发患者中，CRc（CR/CRh/CRi）为30.0%，中位OS为10.2个月（NCT02152956）^[29]。IMGN632是ImmunoGen公司开发的一款靶向CD123的抗体偶联药物（最高开发阶段：临床2期）。一项1/2期临床研究（NCT04086264）正在探索IMGN632与阿扎胞苷和维奈克拉联用治疗复发和前线的CD123阳性AML的疗效和安全性，结果显示该联用方案具有可控的安全性，且ORR达到55%^[30]。

目前，靶向CD123的疗法竞争异常激烈，但大多处于早期临床探索或临床前阶段，没有完全经验证的循证医学数据。CD123靶向疗法的开发方向主要分为CD123单抗、CD123抗体偶联、CD123/CD3双抗、CAR-T细胞疗法以及CAR-NK细胞疗法，这一点与CD33靶向治疗非常相似。

4 靶向免疫相关靶点的药物

4.1 CD47靶向药物

CD47可以说是未来AML领域免疫治疗的希望。CD47也是一个免疫检查点，其在正常细胞上表达，与巨噬细胞的相应受体结合后能够发出“别吃我”的信号，从而避免发生自身免疫。当肿瘤细胞表达CD47后就会发生免疫逃逸反应。AML细胞上高表达CD47，CD47单抗能够使得巨噬细胞识别肿瘤细胞并将它们清除掉^[31]。

吉利德开发的CD47单抗magrolimab在AML以及MDS两个适应证中均进入临床3期。其与阿扎胞苷联用治疗初诊的AML以及中高危及MDS的1b期临床试验（NCT03248479）结果显示，MDS患者的ORR达到91%（30/33），其中有56%的CR患者维持时间超过6个月；AML患者的ORR为64%（16/25）。所有患者中，仅有1例患者由于不良反应停止了试验，患者总体耐受性较好^[32]。ASCO 2022公布的最新数据显示，TP53突变（一种AML中预后较差的基因突变类型）的AML患者中，ORR为48.6%，疾病稳定（stable disease, SD）的比例为16.7%。该结果比较令人振奋，目前magrolimab联合标准疗法治疗TP53突变的AML的3期临床试验（NCT04778397）正在开展中^[33]。

由此可见，CD47靶向治疗在AML中极具潜力。然而，越来越多的研究正在认识到靶向CD47的毒性：其广泛表达引起非肿瘤细胞，特别是红细胞和血小板的脱靶杀伤，导致红细胞凝聚和贫血等症状。因此，更多的研究正在探索如何克服CD47靶向治疗的血液毒性问题，比如选择与红细胞亲和力较低的克隆、与其他肿瘤相关抗原形成双特异性靶点、放弃功能性Fc片段以减少巨噬细胞的不可控激活等^[31]。目前CD47靶向治疗的在研产品有11个，其中9个处于临床阶段，2个处于临床前阶段，见表6。

4.2 CD70靶向药物

CD70也是一个有潜力的免疫治疗靶点。它能

够通过两种方式促进肿瘤发生发展。（1）表达CD70的肿瘤细胞能够与表达CD27的肿瘤细胞结合，形成细胞间的信号连接，导致肿瘤细胞的增殖与存活。（2）肿瘤细胞表面的CD70能够与Treg细胞表面的CD27结合从而激活Treg，Treg的激活能够释放免疫抑制信号，从而帮助肿瘤细胞逃过免疫系统的监视。靶向CD70除了通过抑制以上两个途径杀伤肿瘤细胞，还能够通过ADCC效应直接杀伤肿瘤细胞^[34]。

Cusatuzumab是Argenx和强生公司联合开发的一款靶向CD70的单抗。在一项新诊断的老年或者不适宜强化治疗的AML患者的1/2期临床试验中（NCT04086264），CD70单抗与维奈克拉和阿扎胞苷联用获得了77.3%的复合完全缓解率，其中47%的患者微小病灶残留为阴性，没有患者出现疾病进展，且三联疗法在不适合强化治疗的老年患者中耐受性较好^[35]。可见CD70在AML领域是一个很有潜力的靶点。值得注意的是，活化的T细胞和B细胞也可以瞬时表达CD70，因此在评估CD70靶向药物时应更加关注这类细胞的脱靶毒性^[36]。目前在研的用于AML治疗的CD70靶向治疗竞争不是很激烈，主要为单抗和细胞疗法，见表7。

4.3 Tim-3靶向药物

T细胞免疫球蛋白和黏蛋白3（T cell immunoglobulin and mucin protein 3, Tim-3）是一种免疫检查点，在AML的免疫应答中起着至关重要的作

用。在AML中靶向Tim-3可以起到“一石二鸟”的作用：一方面，由于Tim-3在许多固有免疫和适应性免疫细胞上的组成性表达而导致的免疫抑制微环境，靶向Tim-3能够恢复AML患者的免疫系统；另一方面，Tim-3是白血病干细胞（leukemia stem cells, LSCs）表面潜在的标志物且不在正常造血干细胞上表达，靶向Tim-3可能具有根除AML中LSCs的潜力^[37]，因此，Tim-3是治疗AML的一个有希望的靶点。

Sabatolimab是诺华公司研发的一种Tim-3高亲和力的人源化IgG4单克隆抗体，在一项AML和HR-MDS中进行的1b期临床研究（NCT03066648）中，sabatolimab与低甲基化药物联用在34名可评估的新诊断AML患者中的ORR为41.2%，在35名可评估的HR-MDS患者中的ORR为62.9%。安全性方面，sabatolimab与低甲基化药物联用在AML和HR-MDS患者中具有良好的耐受性，最常见的治疗相关不良事件为血小板减少症、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、贫血和肺炎^[38]。以上结果支持TIM-3作为AML和HR-MDS的潜在治疗靶点进行进一步开发。诺华公司正在MDS中单用（NCT04823624）或与维奈克拉联用（NCT04812548）开展临床2期研究，并与阿扎胞苷联用开展全球3期多中心临床研究（NCT04266301）。除了sabatolimab，其他在AML或MDS中开发的Tim-3靶向药物均处于早期临

表6 CD47靶向治疗在AML中的在研产品信息

Table 6 Product information of CD47 targeted therapies for AML currently in development				
Drug name	Mechanism of action	Institute	Stage (Global)	Stage (China)
Magrolimab	mAb	Stanford University; Ono Pharmaceutical; Gilead	Phase 3	NA
Letaplimab	mAb	Innovent	Phase 3	Phase 3
6MW3211	CD47/PDL1 bispecific antibody	Mabwell Bioscience	Phase 2	Phase 2
Lemzoparlimab	mAb	I-MAB Biopharma; AbbVie	Phase 2	Phase 1/2
Ligufalimab	mAb	Akesobio	Phase 2	Phase 2
CC-90002	mAb	Celgene; Inhibrx	Phase 1	NA
HMPL-A83	mAb	Hutchmed	Phase 1	Phase 1
MIL95	mAb	Conmed Bioscience; Mabworks	Phase 1	Phase 1
Gentulizumab	mAb	GenSci	Phase 1	Phase 1
HMBD-004A	CD47/CD33 bispecific antibody	Hummingbird Bioscience	Preclinical	NA
TAY018	mAb	TOT Biopharm	Preclinical	Preclinical

表7 CD70靶向治疗在AML中的在研产品信息

Table 7 Product information of CD70 targeted therapies for AML currently in development				
Drug name	Mechanism of action	Institute	Stage (Global)	Stage (China)
Cusatuzumab	mAb	Argenx; Johnson & Johnson	Phase 2	NA
CAR.70/IL15-transduced CB-NK cells	CAR NK	MD Anderson	Phase 1/2	NA
ALLO-316	CAR T	Overland Pharma; Allogene Therapeutics	Phase 1	NA
CD70 targeted CAR T-cells	CAR T	YaKe Biotech	Phase 1	NA
SEA-CD70	mAb	Seagen; Beigene	Phase 1	IND
ACE1975	NK Cell Therapy	Acepodia	Preclinical	NA

床或临床前阶段。尽管Tim-3靶向药物在AML以及MDS中表现出积极的前景，但是该靶点在AML中的作用机制还未完全明了，有待进一步探讨。

5 其他在研靶点

除了上述靶点，AML中在研的靶点还有DHODH、BCR-ABL、CXCR4、PDGFR、HDAC、c-Kit、AXL、MEK1、JAK2、SYK、CD38、MDM2等。针对这些靶点的新药开发大多处于较早期阶段，且没有明确的临床研究数据。表8是在ClinicalTrial.gov登记的上述靶点近10年的临床研究数量。

表8 部分在研的AML治疗药物靶点近10年的临床研究数量
Table 8 Numbers of clinical trials of partial AML therapeutic targets in development over the past decades

Targets	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
DHODH	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
BCR-ABL	1	1	1	2	3	1	1	1	2	3	1
CXCR4	4	4	1	1	3	1	1	0	0	2	0
PDGFR	7	1	0	7	4	4	4	0	3	1	0
HDAC	3	5	1	3	2	3	1	3	1	1	2
c-Kit	8	4	5	9	5	6	9	7	9	3	2
AXL	0	0	3	3	3	3	4	4	3	3	7
MEK1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
JAK2	1	0	1	5	2	2	1	2	4	0	0
SYK	1	2	3	3	1	2	7	8	5	2	2
CD38	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
MDM2	0	0	2	0	0	1	3	3	4	2	2

6 总结

随着细胞遗传学技术和分子生物学技术的不断发展，人们对于AML的发病机制也有着更深入的理解。AML高度异质性的特点决定了AML药物治疗会根据患者携带不同生物标志物而变得更加精准。近10年来，AML的靶向治疗呈现“百花齐放，百家争鸣”的景象，不仅有7个靶向药物陆续被FDA、EMA和NMPA获批，还不断地探索新的药物组合或在新的治疗阶段中的疗效与安全性，同时涌现出许多新的有潜力的靶点。在已经获批的靶向药物中，FLT3抑制剂、BCL2抑制剂无疑是非常成功的，它们未来需要关注的是如何解决耐药和更好地延长患者总生存期的问题。在研的AML治疗靶点中，CD47、CD70、Tim-3等与免疫相关靶点的早期临床试验表现出极强的潜力，这有可能找到传统的免疫治疗（如PD-1/PD-L1抑制剂）以外新的免疫治疗方向。另外，尽管最近的各种治疗进展非常令人振奋，但是如果排除接受强化化疗的高危患者，如果没有接受异基因移植，靶向治疗的长期生存率仍然不理想。因此，未来靶向

药物开发方向需要考虑与常规的化疗或与其他不同机制的靶向药物、免疫疗法联合，找到患者可以耐受且有更多获益的组合疗法。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies[J]. Front Oncol, 2020, 10: 612880.
- [2] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 454-464.
- [3] Döhner H, Weber D, Krzykalla J, *et al.* Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older Patients with AML and FLT3 internal tandem duplications[J]. Blood Advances, 2022, 6(18): 5345-5355.
- [4] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, *et al.* Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1728-1740.
- [5] Pratz KW, Cherry M, Altman JK, *et al.* A Phase 1 Study of Gilteritinib in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed AML: Final Results[J]. Blood, 2020, 136(Supplement 1): 16-17.
- [6] Traer E, Huang Y, Mims AS, *et al.* Gilteritinib (GILT) Monotherapy with Addition of Decitabine (DEC) in Non-Responders in Older Newly Diagnosed (ND) FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Having High and Low Variant Allele Frequency (VAF): A Phase 2/1b Sub-Study of the Beat AML Master Trial[J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 1277.
- [7] Altman JK, Bhatnagar B, Abedin S, *et al.* Gilteritinib Can be Safely Combined with Atezolizumab for the Treatment of Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML: Results of a Phase 1 Study[J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 2343.
- [8] Abuasab T, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, *et al.* Phase II study of cladribine, idarubicin, cytarabine (CLIA) plus gilteritinib in patients (pts) with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (16_suppl): e19036.
- [9] Daver N, Perl AE, Maly J, *et al.* Venetoclax Plus Gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(35): 4048-4059.
- [10] Wang ES, Montesinos P, Minden MD, *et al.* Phase 3 Trial of Gilteritinib Plus Azacitidine vs. Azacitidine for Newly Diagnosed FLT3mut+ AML Ineligible for Intensive Chemotherapy[J]. Blood, 2022, 140(17): 1845-1857.
- [11] Erba H, Montesinos P, Vrhovac R, *et al.* AML-029 Quizartinib Prolonged Overall Survival (OS) vs. Placebo Plus Intensive Induction and Consolidation Therapy Followed by Single-Agent Continuation in Patients Aged 18-75 Years With Newly Diagnosed FLT3-Internal Tandem Duplication Positive (FLT3-ITD+) Acute Myeloid Leukemia (AML)[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(suppl 2): S208-S209.
- [12] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, *et al.* Enasidenib in mutant

- IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2017, 130(6): 722-731.
- [13] DiNardo CD, Stein EM, 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.
- [14] Kattih B, Shirvani A, Klement P, *et al.* IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia patients and risk of coronary artery disease and cardiac dysfunction-a retrospective propensity score analysis[J]. Leukemia, 2021, 35(5): 1301-1316.
- [15] Montesinos P, Recher C, Vives S, *et al.* Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia[J]. N Engl J Med, 2022, 386(16): 1519-1531.
- [16] Megías-Vericat JE, Ballesta-López O, Barragán E, *et al.* IDH1-mutated relapsed or refractory AML: current challenges and future prospects[J]. Blood Lymphat Cancer, 2019, 9: 19-32.
- [17] Cortes JE, Heidel FH, 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): 379-389.
- [18] Sekeres MA, Schuster M, Joris M, *et al.* A phase I b study of glasdegib+azacitidine in patients with untreated acute myeloid leukemia and higher-risk myelodysplastic syndromes[J]. Ann Hematol, 2022, 101(8): 1689-1701.
- [19] Krivtsov AV, Evans K, Gadrey JY, *et al.* A Menin-MLL Inhibitor Induces Specific Chromatin Changes and Eradicates Disease in Models of MLL-Rearranged Leukemia[J]. Cancer Cell, 2019, 36(6): 660-673.e11.
- [20] Stein EM, Aldoss I, DiPersio JF, *et al.* Safety and Efficacy of Menin Inhibition in Patients (Pts) with MLL-Rearranged and NPM1 Mutant Acute Leukemia: A Phase (Ph) 1, First-in-Human Study of SNDX-5613 (AUGMENT 101)[J]. Blood, 2021, 138(suppl 1): 699.
- [21] Wang ES, Altman JK, Pettit K, *et al.* Preliminary Data on a Phase 1/2A First in Human Study of the Menin-KMT2A (MLL) Inhibitor KO-539 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. Blood, 136(syook 1): 7-8.
- [22] Xu Y, Ye H. Progress in understanding the mechanisms of resistance to BCL-2 inhibitors[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 31.
- [23] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, *et al.* Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 617-629.
- [24] DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, *et al.* Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(25): 2768-2778.
- [25] Kadia TM, Reville PK, Wang X, *et al.* Phase II Study of Venetoclax Added to Cladribine Plus Low-Dose Cytarabine Alternating With 5-Azacitidine in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(33): 3848-3857.
- [26] Lasica M, Anderson MA. Review of Venetoclax in CLL, AML and Multiple Myeloma[J]. J Pers Med, 2021, 11(6): 463.
- [27] Hafezi S, Rahmani M. Targeting BCL-2 in Cancer: Advances, Challenges, and Perspectives[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1292.
- [28] Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, *et al.* Selective Ablation of Acute Myeloid Leukemia Using Antibody-Targeted Chemotherapy: A Phase I Study of an Anti-CD33 Calicheamicin Immunoconjugate[J]. Blood, 1999, 93(11): 3678-3684.
- [29] Uy GL, Aldoss I, Foster MC, *et al.* Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2021, 137(6): 751-762.
- [30] Daver N, Aribi A, Montesinos P, *et al.* Safety and Efficacy from a Phase 1b/2 Study of IMGN632 in Combination with Azacitidine and Venetoclax for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia[J]. Blood, 2021, 138(suppl 1): 372.
- [31] Sun J, Chen Y, Lubben B, *et al.* CD47-targeting antibodies as a novel therapeutic strategy in hematologic malignancies[J]. Leuk Res Rep, 2021, 16: 100268.
- [32] Sallman DA, Malki MA, Asch AS, *et al.* Tolerability and efficacy of the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in MDS and AML patients: Phase Ib results[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 7507.
- [33] Daver NG, Vyas P, Kambhampati S, *et al.* Tolerability and efficacy of the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in frontline TP53m AML patients: Phase 1b results[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 7020.
- [34] Riether C, Pabst T, Höpner S, *et al.* Targeting CD70 with cusatuzumab eliminates acute myeloid leukemia stem cells in patients treated with hypomethylating agents[J]. Nat Med, 2020, 26(9): 1459-1467.
- [35] Riether C, Chiorazzo T, Johnson AJ, *et al.* The Combination of the BCL-2 Antagonist Venetoclax with the CD70-Targeting Antibody Cusatuzumab Synergistically Eliminates Primary Human Leukemia Stem Cells[J]. Blood, 2019, 134(suppl_1): 3918.
- [36] Flieswasser T, Van den Eynde A, Van Audenaerde J, *et al.* The CD70-CD27 axis in oncology: the new kids on the block[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 12.
- [37] Wang Z, Chen J, Wang M, *et al.* One Stone, Two Birds: The Roles of Tim-3 in Acute Myeloid Leukemia[J]. Front Immunol, 2021, 12: 618710.
- [38] Brunner AM, Esteve J, Porkka K, *et al.* Efficacy and Safety of Sabatolimab (MBG453) in Combination with Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients (Pts) with Very High/High-Risk Myelodysplastic Syndrome (vHR/HR-MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Analysis from a Phase I b Study[J]. Blood, 2021, 138(suppl 1): 244.

[编辑：刘红武；校对：安凤]

作者贡献：

季晓君：数据搜集与分析，文章撰写

赵廷丽：数据搜集与分析

苗雷：部分数据搜集

司亚璇：文章校对

吴舰、徐丹：文章思路设计，审阅文章