

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.048

慢性粒细胞白血病耐药机制及治疗策略*

刘旭军 周 晋[△] 赵艳红 杨昆鹏 侯宇航

(哈尔滨医科大学第一附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:慢性粒细胞白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病,ph 染色体是其特征性细胞遗传学标志,即 t(9;22)(q34;q11),存在 BCR / ABL 融合基因,现阶段造血干细胞移植是当前最有希望治愈 CML 的疗法,但受年龄、配型等限制,易发生移植物抗宿主病;复发率较高;传统的化疗、干扰素治疗也有副作用,因此,通过信号传导抑制剂抑制 BCR-ABL 酪氨酸激酶活性,从而阻止一系列信号传导来治疗 CML 是一个比较好的治疗方法,伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂是治疗慢性粒细胞白血病的靶向治疗药物,治疗疗效显著,但是并不能根治慢性粒细胞白血病,需要长期服药,一些患者出现耐药,导致治疗无效或复发。因此,寻求新的治疗方案至关重要。本文就慢性粒细胞白血病的耐药机制及治疗策略做一综述。

关键词:慢性粒细胞白血病;耐药机制;治疗策略

中图分类号:R733.72 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)05-975-03

Resistance Mechanisms and Treatment Strategies of Chronic Myeloid Leukemia*

LIU Xu-jun, ZHOU Jin[△], ZHAO Yan-hong, YANG Kun-peng, HOU Yu-hang

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Chronic myeloid leukemia is a malignant clonal disease of hematopoietic stem cells, ph chromosome characteristic cytogenetic signs, t (9; 22) (q34; q11), which presence of the BCR / ABL fusion gene, at this stage of hematopoietic stem cell transplantation is the most promising cure for CML therapy, but is limited by age, matching, high incidence of graft-versus-host disease; higher relapse rate; conventional chemotherapy, interferon therapy side effects through signal transduction inhibitor inhibit the BCR-ABL tyrosine kinase activity, thereby preventing a series of signaling to the treatment of CML is a better treatment, imatinib, a tyrosine kinase inhibitor treatment of chronic myeloid leukemia drugs, the treatment effect is significant, but it does not cure chronic myeloid leukemia, and require long-term medication, some patients resistant, resulting in ineffective treatment or recurrence. Therefore, the search for new treatment options is essential. The resistance mechanism of chronic myelogenous leukemia and treatment strategies.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia; Resistance mechanisms; Treatment Strategies

Chinese Library Classification(CLC): R733.72 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)05-975-03

前言

慢性粒细胞白血病(CML)是一种造血干细胞恶性克隆性疾病,ph 染色体是其特征性细胞遗传学标志,即 t (9;22)(q34;q11),存在特异性 BCR / ABL 融合基因。现阶段造血干细胞移植是当前最有希望治愈 CML 的疗法,但受年龄、配型等限制,易发生移植物抗宿主病;复发率较高;传统的化疗、干扰素治疗也有副作用^[1]。因此,通过信号传导抑制剂抑制 BCR-ABL 酪氨酸激酶活性,来阻止一系列信号传导来治疗 CML 是一个比较好的治疗方法。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼为分子靶向治疗 CML 奠定了基础。但是一部分 CML 患者对 TKI(酪氨酸激酶抑制剂)耐药,导致治疗无效或复发。因此,寻求新的治疗方案至关重要。本文就慢性粒细胞白血病的耐药机制及治疗策略做一综述。

1 耐药的类型和机制

伊马替尼(imatinib)是一种酪氨酸激酶抑制剂,可竞争性结合酪氨酸激酶催化部位的 ATP 结合位点,使该激酶不能与 ATP 结合,从而失去催化活性,在体内外均可在细胞水平上抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶。目前被公认为治疗慢性粒细胞白血病的一线药物。但临床研究观察到,有一部分患者对伊马替尼治疗耐药。最常见的耐药机制是 BCR-ABL 基因点突变,这些突变阻止格列卫与 BCR—ABL 结合,阻碍伊马替尼抑制酪氨酸激酶活性^[2]。同时还有 BCR-ABL 基因的扩增及 BCR—ABL 过度表达、胞内药物浓度降低、细胞增殖分化信号通路的异常等耐药机制,体外伊马替尼对 CML 干细胞有抗增殖作用,但不能诱导细胞的凋亡,故静止的、未分化的 CML 干细胞可能是伊马替尼耐药的另一个重要机制^[3,4]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(208731111)

作者简介:刘旭军(1984-),男,硕士,主要研究方向:白血病的基础与临床, E-mail: sunlove_123@sina.com

[△]通讯作者:周晋, E-mail: 371891809@qq.com

(收稿日期:2013-05-11 接受日期:2013-06-09)

2 克服耐药的对策

针对格列卫耐药机制,人们提出了很多方法:包括增加格列卫剂量、联合用药、使用其他可抑制 BCR—ABL 的药物、造血干细胞移植等方法。

2.1 增加剂量

有相关研究认为格列卫耐药是相对的,加大剂量可克服耐药,可使患者获得细胞遗传学疗效。目前临床上提倡早期给予足量,耐药时加大剂量可以增加缓解率。不过单纯增加剂量对 T315 等突变没有效果^[5,6]。

2.2 第二代的 ABL 抑制剂

2.2.1 尼罗替尼(Nilotinib) 是第二代 TKI,它是伊马替尼的衍生物,是一种比伊马替尼更有效的新型 Bcr-abl 激酶抑制剂^[7],可抑制对伊马替尼耐药的 BCR-ABL 突变型的激酶活性,但对 T315I 型突变无效。尼罗替尼能够抑制 BCR-ABL、C-KIT 和血小板源性生长因子受体(PDGFR)的活性,但对 SRC 家族激酶无效,对 Y253H/F、E255V/K 和 F359 突变耐药,对处于静止期的原始白血病细胞无效。

2.2.2 达沙替尼(Dasatinib) 是一个强效的、多作用靶点的 BCR-ABL 激酶抑制剂^[8]。与 BCR-ABL 的活性和非活性构象均能结合,能够抑制对各种伊马替尼耐药的 BCR-ABL 突变,(除 T315I、V299L、F317L)等^[9]。同时,达沙替尼可透过血脑屏障,故对合并中枢神经系统受累 CML 病人可能有效。

2.2.3 博舒替尼(Bosutinib) 是 SRC 和 BCR-ABL 双重抑制剂,该化合物对血小板源性生长因子的酪氨酸激酶没有活性,但能抑制 BCR-ABL 转磷酸化和细胞增殖作用。博舒替尼对 Y253H、E255V、E255K 和 F359V 突变的 BCR-ABL 有效,但对 T315I 突变依然没有效果^[10]。在小鼠实验中显示出博舒替尼能抑制 CML 祖细胞增殖,但是只能轻微诱导凋亡并且无法消灭原始静止期细胞^[11]。

2.3 针对 BCR-ABL T315I 突变的抑制剂

常见的原因是 BCR—ABL 激酶突变不断演变,对大多数伊马替尼耐药的 BCR-ABL 激酶突变有效,但对于 T315I 突变均无效^[12]。可抑制 T315I 突变型的抑制剂是近几年研究的重点,第三代 ABL 激酶抑制剂 ponatinib (AP24534) 可显著抑制 T315I 突变,同时对 FGFR、VEGFR、c-Kit, 和 PDGFR 也有效^[13], VX-680、PPY-A、XL-228、SGX-70393, 和 MK-0457、AP24163 等对 T315I 突变型均有效。

2.4 新的治疗靶点

白血病干细胞是白血病复发或耐药的重要原因,目前包括化疗在内的各种药物均无法彻底清除白血病干细胞,尽管 TKI 的出现是 CML 治疗史上的里程碑,但是 TKI 对于静止的、未分化的白血病干细胞无效,故寻找新的治疗靶点成为研究热点。一些在维持正常造血干细胞及干细胞的稳态和增殖方面起重要作用的 β - 转化生长因子 / 转录因子 FOXO3a, Wnt/ β -catenin 信号通路进入人们的视野,针对各信号传导途径的靶向治疗可能成为 CML 治疗的新靶点。

2.5 TKI 时代的造血干细胞移植

目前对二代激酶抑制剂耐药的患者。或者无法长期格列卫治疗的患者。考虑造血干细胞移植,回顾性研究显示,对于预后

不良或中重度危险者,造血干细胞移植优于 TKI 治疗,但对于低危 CML 者 TKI 仍应作为首选^[14];治疗过程中进行微小残留病灶监测,若病程中出现 TKI 耐药情况时考虑行 HSCT。移植前建议给予 TKI 治疗,且在移植前 TKI 停药至少 2 周,移植前 TKI 的使用不会影响移植的疗效^[15]。高危患者中移植后应该预防性使用 TKIs 减少复发,TKI 的使用至少需要持续 1 年^[16]。CML 移植后前 2 年监测非常重要。其中分子标志的监测有重要意义。BCR-ABL 可以在 Allo-HSCT 后数年持续存在。移植后 6 或 12 个月时实时定量 PCR 阳性代表复发危险度升高(42%; 3%),PCR 阴性者 3 年累计复发率仅 17%^[17]。降低 Allo-HSCT 的毒性,争取最大限度上提高 Allo-HSCT 的疗效,是今后 Allo-HSCT 治疗 CML 最重要的任务。

2.6 药物联合应用

常规化疗药物可以非特异地减少肿瘤负荷。研究证明伊马替尼联合使用化疗药物或耐药后换用其他化疗药物,可以获得疗效,其中阿糖胞苷、高三尖酯碱和干扰素与 Im 联合使用有协同作用^[18,19]。米托蒽醌和拓扑替康有拮抗作用^[20]。

3 总结与展望

BCR-ABL 靶向治疗药物的应用极大的改善了患者的预后,提高了患者的总的生存率,突变引起的伊马替尼抵抗促进了第二代 TKI 药物,尼罗替尼,达沙替尼的研发,对大多数伊马替尼耐药的 BCR-ABL 激酶突变有效,但对于 T315I 突变均无效,可抑制 T315I 突变型的抑制剂成为研究的重点,随着对 CML 研究的不断深入、TKI 耐药机制的不断明确,以及靶向药物的不断出现,CML 治疗方面会有更多治疗方案、更多新药出现,并为其其他类型的白血病的治疗提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Okamoto S, Watanabet R, Takahashi S, et al. Long-term follow-up of allogeneic bone marrow transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with chronic myelogenous leukemia in the chronic phase[J]. Int J Hematol, 2002, 75(5):493-498
- [2] Deininger M. Resistance to imatinib mechanisms and management [J]. J Nat Compr Canc Netw, 2005, 3 (6):757-768
- [3] Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification [J]. Science, 2001, 293(5531):876-880
- [4] Roeder I, Horn M, Glauche I, et al. Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications[J]. Nat Med, 2006, 12(10):1181-1184
- [5] Winter GE, Rix U, Carlson SM, et al Systems-pharmacology dissection of a drug synergy in imatinib-resistant CML [J]. Nat Chem Biol, 2012, 8(11):905-912
- [6] Mian AA, Metodiev A, Badura S, et al. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I[J]. BMC Cancer, 2012, 12:411
- [7] Wolff NC, Veach DR, Tong WP, et al. PD166326, a novel tyrosine kinase inhibitor, has greater antileukemic activity than imatinib mesylate in a murine model of chronic myeloid leukemia.[J]. Blood, 2005, 105 (10): 3995-4003
- [8] Copland M, Hamilton A, Elrick LJ, et al. Dasatinib (BMS-354825)

- targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction.[J].Blood,2006,107(11): 4532-4539
- [9] Puttini M, Coluccia AM, Bosehelli F, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Ahl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(23): 11314-11322
- [10] Konig H, Holyoake TL, Bhatia R. Effective and selective inhibition of chronic myeloid leukemia primitive hematopoietic progenitors by the dual Src/Abl kinase inhibitor SKI-606 [J]. Blood, 2008, 11(4): 2329-2338
- [12] Parker WT, Ho M, Scott HS, et al. Poor response to second-line kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients with multiple low-level mutations, irrespective of their resistance profile [J].Blood, 2012, 119(10): 2234-2238
- [13] O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance [J].Cancer Cell, 2009, 16(5):401-412
- [14] Champlin R, Jabbour E, Kebriaei P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, Suppl 1:S96-100
- [15] Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity[J].Cancer, 2007,110(2):340-344
- [16] Carpenter PA, Snyder DS, Flowers ME, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic celltransplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positiveleukemia [J]. Blood,2007, 109(7): 2791-2793
- [17] Radich JP, Gooley T, Bryant E, et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late," 18 months or more after transplantation [J]. Blood, 2001, 98(6):1701-1707
- [18] Palandri F, Castagnetti F, Iacobucci I, et al. The response to imatinib and interferon-alpha is more rapid than the response to imatinib alone: a retrospective analysis of 495 Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase [J]. Haematologica, 2010, 95: 1415,141
- [19] Azam M. An in vitro screening to identify drug-resistant mutations for target-directed chemotherapeutic agents [J]. Methods Mol Biol, 2012, 928:175-84
- [20] Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia [J] . Blood, 2005, 105 (7):2640-2653

(上接第 974 页)

- [28] 刘来成, 王淑玲, 卢贤瑜, 等. 结核杆菌 H37Ra 感染巨噬细胞的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(11): 1195-1197
- Liu Lai-cheng, Wang Shu-ling, Lu Xian-yu, et al. H37Ra of Mycobacterium tuberculosis infection of macrophage cell and molecular study of [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2011, 27 (11): 1195-1197
- [29] Lee HM, Kang J, Lee SJ, et al. Microglial activation of the NLRP3 inflammasome by the priming signals derived from macrophages infected with mycobacteria[J]. Glia, 2013, 61(3):441-452
- [30] Lim YJ, Choi HH, Choi JA, et al. Mycobacterium kansasii-induced death of murine macrophages involves endoplasmic reticulum stress responses mediated by reactive oxygen species generation or calpain activation[J]. Apoptosis, 2013, 18(2):150-159
- [31] Podinovskaia M, Lee W, Caldwell S, et al. Infection of macrophages with Mycobacterium tuberculosis induces global modifications to phagosomal function[J]. Cell Microbiol, 2013, 15(6):843-859
- [32] Walters SB, Kieckbusch J, Nagalingam G, et al. Microparticles from mycobacteria-infected macrophages promote inflammation and cellular migration[J]. J Immunol, 2013, 190(2):669-677
- [33] Singh Y, Kaul V, Mehra A, et al. Mycobacterium tuberculosis controls microRNA-99b (miR-99b) expression in infected murine dendritic cells to modulate host immunity [J]. J Biol Chem, 2013, 288(7): 5056-5061
- [34] 李娜, 刘鹏飞, 李波清, 等. Ipr1 对巨噬细胞抗结核分枝杆菌感染免疫相关基因表达的影响 [J]. 中国人兽共患病学报, 2011, 27 (8): 715-720
- Li Na, Liu Peng-fei, Li Bo-qing, et al. Effect of Ipr1 against tuberculosis immune related gene expression in macrophages infected with Mycobacterium tuberculosis [J]. Chinese Journal of zoonoses, 2011, 27 (8): 715-720
- [35] Verma RK, Germishuizen WA, Motheo MP, et al. Inhaled microparticles containing clofazimine are efficacious in treatment of experimental tuberculosis in mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (2):1050-1052