

· 未来药物 ·

第二代 XPO1 抑制剂——eltanexor

苏铮, 刘连奇, 李微*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种当下常见且难治的血液系统恶性肿瘤, 由于其高度异质性和易产生耐药, 所以需要不断开发新结构、新机制的治疗药物。核输出蛋白 1 (exportin 1, XPO1) 是核质转运的重要转运受体, 其在肿瘤细胞中高度表达, 现已成为抗肿瘤药研发的全新靶标。第一代 XPO1 抑制剂 selinexor 近日获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 但存在毒性较大等问题, 而由 Karyopharm 制药公司研发的第二代口服 XPO1 抑制剂 eltanexor, 在临床及临床前研究中表现出不易穿透血脑屏障, 毒性低和耐受性强等优势, 本文就其靶标特点、作用机制、基本信息和临床前试验情况作一概述。

【关键词】 eltanexor; 急性髓性白血病; XPO1 抑制剂

【中图分类号】 R979.19; R733.71

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)08-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.001

Eltanexor: the second generation XPO1 inhibitor

SU Zheng, LIU Lian-qi, LI Wei*

(National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Acute myeloid leukemia (AML) is a common and refractory hematological malignancy that requires to develop new structures and mechanisms to treatment due to its high heterogeneity and resistance. Exportin 1 (XPO1), which is one of the important transporters of nuclear transport and highly expressed in cancer cells, has become novel targets for antitumor drugs research and development. The first generation XPO1 inhibitor of selinexor has been approved by the Food and Drug Administration (FDA), but it has some problems such as high toxicity. Eltanexor is a second generation XPO1 inhibitor, which has the advantages of reducing blood brain barrier penetration, low toxicity, and great tolerability in clinical and preclinical studies. The properties, mechanism, target characteristics and clinical trials of eltanexor were reviewed in this article.

【Key words】 eltanexor; acute myeloid leukemia; XPO1 inhibitor

白血病是一种骨髓造血干/祖细胞相关的恶性克隆性疾病, 是目前最常见的血液系统恶性肿瘤之一, 主要可分为急性白血病 (acute leukemia, AL) 和慢性白血病 (chronic leukemia, CL) 2 大类, 又可细分为急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL)、慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 和慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 等 4 类。其中 CLL 为欧美国家最常见的成人白血病, 但近年来我国发

率出现上升趋势, 布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂伊布替尼、3-磷脂酰肌醇激酶抑制剂 idelalisib 等药物的出现以及嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 的突破性进展几乎攻克了 CLL 的治愈难题。免疫疗法对急性 B 淋巴细胞白血病 (B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 取得了较好的疗效^[1], 以 CD19 为靶标的 CAR-T 治疗可达 60% ~ 80% 的完全缓解率^[2]。然而, AML 由于高度异质性和复杂性, 导致目前的治疗药物存在适用人群受限、治疗缓解率较

[收稿日期] 2019-06-25

[作者简介] 苏铮, 男, 硕士在读; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: Szclimber1@163.com

[通信作者] *李微, 女, 实验师; 研究方向: 新药筛选; E-mail: a_moon1096@163.com

低、易复发和预后差、易产生耐药性^[3]等多方面的问题。目前在研的小分子靶向治疗药物如 FLT3 (Fms-like tyrosine kinase, FLT3) 激酶抑制剂 midostaurin^[4]、Bcl-2 抑制剂 ABT-199^[5], XPO1 抑制剂 selinexor 等均在临床试验中取得良好治疗效果。

核输出蛋白 1 (exportin 1, XPO1) 是高尔基体的组成部分, 同时也是核质转运的重要受体之一, 在肿瘤细胞中高度表达, 目前已成为抗肿瘤药物的重要创新靶标之一。Selinexor 于 2019 年 7 月 4 日经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 通过加速审批通道批准其联合地塞米松用于四线以后复发/难治性多发性骨髓瘤 (refractory recurrent multiple myeloma, rMM) 的治疗, 但由于毒性较大及不良反应严重, selinexor 在 2019 年年初时遭到 FDA 的质疑。Eltanexor 是由 Karyopharm 公司在 selinexor 基础上研发的第二代口服 XPO1 抑制剂, 由于中枢神经系统的低渗透性, 可能拥有比 selinexor 更高的安全性和更广的治疗窗。临床前及临床试验结果表明, eltanexor 具备和 selinexor 相似甚至更好的疗效^[6]。有关 eltanexor 的相关临床试验目前正积极开展中。

1 靶标 XPO1 及机制

真核生物的细胞核具有双层膜结构, 大分子物质需要通过核质转运受体的介导才能进行跨核膜转运。XPO1 也称为 CRM1 (chromosomal maintenance 1), 是核运输蛋白 β (karyopherin- β /importin β) 家族最重要的出核转运受体之一, 主要参与介导细胞内物质进行核质转运。XPO1 可以介导 240 余种蛋白进行出核转运^[7-9], 包括抑癌基因蛋白 (tumor suppressor proteins, TSPs) P53、P73 等, 抗凋亡蛋白 (inhibitor of apoptosis, IAPs) 核仁磷酸蛋白 (nucleophosmin, NPM)、存活素以及生长调节蛋白 (growth regulatory proteins, GRPs) P21 和 P27 等^[10]。此 3 类蛋白是机体防御的重要组成部分, 他们通过促进细胞凋亡的方式来抑制其增殖。癌症细胞中 XPO1 表达水平平均高出正常细胞 2~4 倍, 这使得 TSPs、IAPs 及 GRPs 大部分被运输出核, 对于肿瘤抑制蛋白识别和诱导癌细胞凋亡起到不利的作用, 使得癌细胞增殖分化不受限制。XPO1 作为抗癌治疗的潜在靶标, 通过抑制 XPO1 介导出核转运, 阻止抑癌基因蛋白、抗凋亡蛋白及生长调节蛋白的过度出核转运,

保持其核内有效浓度并发挥抑癌作用^[11]。

XPO1 可通过特异性的识别核输出信号 (nuclear export signal, NES) 序列完成介导出核转运过程^[12]。NES 序列为疏水性强、高度保守且富含亮氨酸的一段序列, 通常 NES 序列由 8~15 个氨基酸组成^[13]。在细胞核内, XPO1 和 RanGTP 与含有 NES 序列的货物蛋白结合, 形成稳定的三元复合体, 并通过 XPO1 与核孔蛋白的相互作用, 穿越核孔复合体 (nuclear pore complex, NPC) 中央通道; 进入细胞质后, RanGTP 被水解为 RanGDP, 三元复合体解聚, 货物蛋白释放至细胞质中, 核输出过程结束^[14]。

2 XPO-1 抑制剂研究进展

来普霉素 B (leptomycin B, LMB) 是 Wolff 等^[15]于 1997 年首次发现的 XPO1 抑制剂。LMB 可通过完全不可逆结合 XPO1 第 528 位半胱氨酸 (Cys528) 来抑制形成出核转运三元复合体, 并进一步抑制 DNA 聚合酶的活性。后续临床前研究显示, LMB 在多种肿瘤细胞的小鼠模型中都具有抗肿瘤作用^[16], 但由于临床试验中具有严重的剂量限制性毒性, 导致其临床试验中断。

目前, 在研 XPO-1 抑制剂主要有 selinexor (KPT-330)、KPT-185、KPT-276、eltanexor (KPT-8602) 及 verdinexor (KPT-335)。Selinexor 是一种首创型、口服型、选择性核输出抑制剂, 通过缓慢可逆结合 XPO1 发挥作用, 可导致肿瘤抑制蛋白在细胞核内积累, 重启并放大他们的肿瘤抑制功能, 进而导致癌细胞凋亡, 同时不会对正常细胞造成影响。Selinexor 与地塞米松联合用于四线以后五重复发/难治性多发性骨髓瘤, 患者需要既往至少接受 2 个蛋白组抑制剂 (硼替佐米和 kyprolis)、2 个免疫调节剂 (revlimid 和 pomalyst)、1 个 CD38 抗体耐药 (darzalex) 治疗后使用 selinexor。目前, Karyopharm 也正在多个中期、晚期临床研究中评估 selinexor 治疗系列血液系统恶性肿瘤和实体瘤的潜力, 包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、脂肪肉瘤、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤^[17]。

Eltanexor 为 Karyopharm 研发的新一代 XPO1 抑制剂, 旨在解决 selinexor 毒性大的问题, selinexor 在 2019 年年初因药物毒性被 FDA 拒绝加速审批上市, 主要由于在 STORM 试验中有 60% 患者不良反

应严重,89% 患者调整剂量,29% 患者退出试验,且全身毒性导致其每周 2 次的给药并需要支持性治疗。Eltanexor 在 CLL 和 AML 的血液恶性肿瘤的临床前动物模型中,显示出与 selinexor 相当的疗效,且中枢神经系统渗透性降低,耐受性增强,并在正在进行的临床试验中支持每日给药^[18]。

此外,XPO1 抑制剂具有广谱抗肿瘤甚至抗病毒作用。在研的 KPT 系列 XPO1 抑制剂已在结肠癌、卵巢癌、黑色素瘤和宫颈癌等领域开展临床前试验,并在自身免疫性疾病、炎症疾病、获得性免疫缺陷综合征中也显示出一定的治疗作用^[19]。在研的 XPO1 抑制剂详见表 1。

3 Eltanexor 基本信息

eltanexor 是由 Karyopharm 公司研发的第二代口服 XPO1 抑制剂。与已获批的第一代 XPO1 抑制剂 selinexor 相比,eltanexor 在临床前模型中显示出相似的体外疗效,且具有治疗窗口广,血脑屏障渗透小,耐受性强等优点^[18,22]。日本小野制药公司于 2017 年 10 月签署独家授权协议,获得 selinexor (KPT-330) 及 eltanexor (KPT-8602) 在日本、韩国等国家及地区一切肿瘤学适应证的独家授权。2018 年 5 月 29 日,德琪医药与 Karyopharm 签署合作协议,协议主要针对 4 款处于临床开发阶段的口服创新药物开展合作。4 款化合物为 selinexor (KPT-330)、eltanexor (KPT-8602)、verdinexor (KPT-335) 及一款 PAK4、NAMPT 双靶标抑制剂 KPT-9274。德琪医药将拥有在中国大陆和澳门开发及商业化 selinexor 和 eltanexor 所有肿瘤适应证的权利、以及在中国大陆、澳门、台湾、香港、韩国和东南亚国家联盟成员国开发以及商业化 KPT-9274 所有肿瘤适应证和 verdinexor 非肿瘤适应证的权利。Eltanexor 化学结构见图 1。

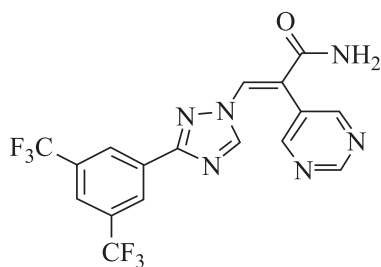


图 1 eltanexor 结构式

4 Eltanexor 临床前研究进展

Eltanexor 为第二代口服 XPO1 抑制剂,临床前数据显示,其相较于 KPT-330 需要更高的浓度来完全抑制 XPO1 (KPT-8620 为 $10 \sim 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; KPT-330 为 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。同 KPT-330 一样,eltanexor 需要较长孵育时间与 XPO1 结合并抑制 XPO1 活性;透析及二硫苏糖醇处理以去除未结合的/去结合的 eltanexor,其实验结果表明证实 eltanexor 具有和 KPT-330 相似的结合动力学,表明 eltanexor 同 KPT-330 一样是以一种缓慢可逆的方式结合 XPO1^[6]。

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 穿透力实验评估了在小鼠,大鼠和猴子 3 种哺乳动物中,eltanexor 穿过血脑屏障的能力,与 selinexor (KPT-330) 相比,eltanexor 具有更低的中枢渗透,并且在重复给药后 eltanexor 不会在血浆中累积。

表 1 主要在研的 XPO-1 抑制剂^[20-21]

XPO-1 抑制剂	研究进展近况	药效基本情况
selinexor (KPT-330)	FDA 批准上市	①治疗弥漫性人类多发性骨髓瘤 (MM);②显著抑制 T-ALL 细胞和 AML 细胞生长
KPT-185	临床前研究	①抑制白血病细胞增殖;②抑制增殖并促进胰腺癌细胞凋亡
KPT-276	临床前研究	①抑制多发性骨髓瘤生长;②抑制 AML 细胞生长
eltanexor (KPT-8602)	II 期临床试验	①显著抑制 AML 细胞生长;②诱导 CLL 细胞的凋亡,显著抑制弥漫性大 b 细胞淋巴瘤细胞系的增殖
verdinexor (KPT-335)	I 期临床试验	①有效抑制 vRNP 输出;②有效抑制各种流感病毒 A 和 B 菌株

在 eltanexor 的 CLL 小鼠模型的存活率实验中,eltanexor 和 selinexor 治疗的小鼠总体存活率均显著改善 (分别为 $P = 0.001$ 和 0.028)。Eltanexor 显示出较低的中枢神经系统穿透率,并且 XPO1 结合可逆性轻度增加。该实验表明,与 selinexor 相比,eltanexor 具有更好的耐受性以及更广泛的治疗指数。在后续实验中,小鼠随机分为每日给药或每周 2 次给药 eltanexor (给药方式为口服强饲法)。与仅用每周 2 次治疗的小鼠相比,每日用 eltanexor 治疗的小鼠具有显著改善的存活率 ($P = 0.001$);与空白对照组相比,每日和每周 2 次 eltanexor 均显示出显著的存活诱导 ($P < 0.001$)。在一项 selinexor 临床

前试验中,同依鲁替尼单独给药相比,与 selinexor 联合给药可以增加 CLL 小鼠的总体存活率;而 eltanexor 联合依鲁替尼联合给药实验结果显示, eltanexor 联合依鲁替尼相较 selinexor 联合依鲁替尼可以进一步改善诱导存活率^[6,18]。

Eltanexor 正在开展的主要临床试验为一项 I/II 期临床试验 (NCT02649790)。其一项针对既往接受多线治疗的转移性结肠癌患者的试验数据已公布,此次试验受试者共 30 例。给药剂量为 20mg (n=7) 或 30mg (n=23),口服给药每周 5 次,每疗程持续 28 d。最终可评估患者共 23 例:18 例受试者疾病稳定,5 例受试者在服药 4 星期后疾病进展,无客观缓解。30% 患者在 16 周时疾病稳定,13% 在 >24 周时疾病稳定。所有患者的初步中位无进展生存为 3.5 个月。不良反应为呕吐、恶心、胃纳减退和贫血等。结果显示, eltanexor 在转移性结肠癌患者中整体耐受良好,不良反应可控。

综上所述,第一代口服 XPO1 抑制剂 selinexor 新获 FDA 的批准,但其毒性较大且不良反应严重。虽然 eltanexor 目前临床前及临床试验开展较少,但是其自身的广谱性质以及较低中枢神经系统渗透性带来的更广的安全窗和更好的耐受性,有望改善当下 XPO1 抑制剂存在的不良反应,在未来成为热点药物之一。

【参考文献】

- [1] Slager S L, Benavente Y, Blair A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014, (48): 41-51.
- [2] Yang S M, Li J Y, Gale R P, et al. The mystery of chronic lymphocytic leukemia (CLL): Why is it absent in Asians and what does this tell us about etiology, pathogenesis and biology[J]. Blood Rev, 2015, 29(3): 205-213.
- [3] O'donnell M R, Tallman M S, Abboud C N, et al. Acute myeloid leukemia, version 3. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(7): 926-957.
- [4] Kim M, Williams S. Midostaurin in combination with standard chemotherapy for treatment of newly diagnosed FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation-positive acute myeloid leukemia [J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(4): 364-369.
- [5] Lancet J E, Cortes J E, Hogge D E, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated aml[J].

- Blood, 2014, 123(21): 3239-3246.
- [6] Etchin J, Berezovskaya A, Conway A S, et al. KPT-8602, a second-generation inhibitor of XPO1-mediated nuclear export, is well tolerated and highly active against AML blasts and leukemia-initiating cells[J]. Leukemia, 2017, 31(1): 143-150.
- [7] Xu D, Farmer A, Chook Y M. Recognition of nuclear targeting signals by karyopherin- β proteins[J]. Curr Opin Struct Biol, 2010, 20(6): 782-790.
- [8] Hutten S, Kehlenbach R H. CRM1-mediated nuclear export: to the pore and beyond [J]. Trends Cell Biol, 2007, 17(4): 193-201.
- [9] Gravina G L, Senapedis W, McCauley D, et al. Nucleocytoplasmic transport as a therapeutic target of cancer[J]. J Hematol Oncol, 2014, 7: 85.
- [10] Ishizawa J, Kojima K, Hail N Jr, et al. Expression, function, and targeting of the nuclear exporter chromosome region maintenance 1 (CRM1) protein[J]. Pharmacol Ther, 2015, 153: 25-35.
- [11] Hill R, Cautain B, De Pedro N, et al. Targeting nucleocytoplasmic transport in cancer therapy[J]. Oncotarget, 2014, 5: 11-28.
- [12] Hutten S, Kehlenbach R H. CRM1-mediated nuclear export: to the pore and beyond[J]. Trends Cell Biol, 2007, 17: 193-201.
- [13] Xu D, Farmer A, Collett G, et al. Sequence and structural analyses of nuclear export signals in the NESdb database[J]. Mol Biol Cell, 2012, 23(18): 3677-3693.
- [14] Kau T R, Way J, Silver P A. Nuclear transport and cancer: from mechanism to intervention [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(2): 106-117.
- [15] Wolff B, Sanglier J J, Wang Y. Leptomycin B is an inhibitor of nuclear export: inhibition of nucleo-cytoplasmic translocation of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Rev protein and Rev-dependent mRNA[J]. Chem Biol, 1997, 4(2): 139-147.
- [16] Kudo N, Matsumori N, Taoka H, et al. Leptomycin B inactivates CRM1/exportin 1 by covalent modification at a cysteine residue in the central conserved region[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(16): 9112-9117.
- [17] McKenna C. The life sciences innovation report [R]. North America: Clarivate Analytics, 2018: 8.
- [18] Hing Z A, Fung H Y, Ranganathan P, et al. Next-generation XPO1 inhibitor shows improved efficacy and in vivo tolerability in hematological malignancies [J]. Leukemia, 2016, 30(12): 2364-2372.
- [19] Senapedis W T, Baloglu E, Landesman Y. Clinical translation of nuclear export inhibitors in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2014, 27: 74-86.
- [20] Selleck. cn. Eltanexor (KPT-8602) [EB/OL]. [2019-05-20]. <https://www.selleck.cn/products/kpt-8602.html>.
- [21] Selleck. cn. Verdineoxor (KPT-335) [EB/OL]. [2019-05-20]. <https://www.selleck.cn/products/verdinexor-kpt-335.html>.
- [22] 邓艳红. 2018 ESMO 结直肠癌领域重磅研究荟萃 [EB/OL]. (2018-10-24) [2019-06-31]. <https://mp.weixin.qq.com/s/41mCDkLMzxceTtSvTbcJg>

(本文编辑:郭美晨)