

去甲基化药物及免疫检测点抑制剂在MDS中的研究进展

刘舒慧^{1*}, 耿惠^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月15日

摘要

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndrome, MDS)是一种以无效造血为特征的高度异质性疾病, 表现范围广泛, 从惰性和无症状的细胞减少到急性髓系白血病(AML)。目前MDS的发病机制还尚未完全清楚, 其唯一的治疗方法是异基因造血干细胞移植(HSCT), 然而, 由于HSCT具有很高的毒性风险, 人们常常考虑替代治疗。去甲基化药物及免疫检测点抑制剂的研究及临床应用, 为MDS的发病机制的探索和临床治疗带来了新方向。故本文主要就这两类药物在MDS中的作用机制、分类及临床疗效等方面进行综述, 加深对MDS发病机制及新时代药物的了解, 为MDS的治疗提供临床参考价值。

关键词

骨髓增生异常综合征, 去甲基化药物, 免疫检测点抑制剂, 治疗

Research Progress of Hypomethylating Agents and Immune Checkpoint Inhibitors in MDS

Shuhui Liu^{1*}, Hui Geng^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 13th, 2022; accepted: Sep. 7th, 2022; published: Sep. 15th, 2022

*E-mail: 1391128747@qq.com

#通讯作者 Email: gh0227@sina.com

文章引用: 刘舒慧, 耿惠. 去甲基化药物及免疫检测点抑制剂在 MDS 中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8450-8454. DOI: 10.12677/acm.2022.1291219

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a highly heterogeneous disease characterized by ineffective hematopoiesis, with a wide range of manifestations ranging from indolent and asymptomatic cell depletion to acute myeloid leukemia (AML). At present, the pathogenesis of MDS is not fully understood. The only treatment for MDS is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, because of the high toxicity risk of HSCT, alternative treatment is often considered. The research and clinical application of hypomethylating agents and immune checkpoint inhibitors have brought a new direction for the exploration of pathogenesis and clinical treatment of MDS. Therefore, this article mainly reviews the mechanism of action, classification and clinical efficacy of these two types of drugs in MDS, deepening the understanding of the pathogenesis of MDS and the new era of drugs, and providing reference value for the treatment of MDS.

Keywords

Myelodysplastic Syndrome, Hypomethylating Agents, Immune Checkpoint Inhibitors, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

相关资料显示, MDS 多见于老年人, 且随年龄的增高发病率也越高。MDS 的亚型由细胞减少型和细胞谱系特异性发育不良来定义[1]。由于 MDS 具有高度异质性, 传统治疗方法效果普遍较差, 包括输血、造血生长因子的支持治疗、来那度胺的免疫调节等[2], 近年来, 随着去甲基化药物及免疫检测点抑制剂等新型药物的问世, 给 MDS 患者的长期有效治疗带来了曙光。

2. DNA 甲基化在 MDS 的研究进展

2.1. DNA 甲基化在 MDS 中的作用机制

MDS 患者的细胞中, 与调节肿瘤抑制和正常细胞增殖相关的 DNA 区域周围出现高甲基化。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2B (CDKN2B)基因是肿瘤抑制基因 p15INK4b 的编码基因, 导致其异常甲基化, 继而沉默。在 MDS 亚型中, 38%的患者 CDKN2A 基因和 77%的患者 CDKN2B 基因中发现了高甲基化区域。因此, 甲基化水平与疾病进展直接相关。RAEB 和 RAEB-t 患者与 RA 和 RARS 患者相比, 患者 p15INK4b 中存在高甲基化区域的风险增加, 原因是疾病进展和骨髓母细胞发育有明显差异。

2.1.1. DNMT(DNA 甲基转移酶)

DNMT 家族包括 DNMT 1、2、3a、3b 和 3L, DNMT3A 编码一种与表观遗传修饰相关的 DNA 甲基转移酶 3A, 在关于 DNMT3A 的研究中, DNMT3A 突变患者比无突变患者有较高的血小板计数水平, 根据 FAB 分型 DNMT3A 突变和 RARS 亚型高度相关。RARS 患者 DNMT3A 突变率较 RA 亚型高。突变组合方面, DNMT3A 常与 SF3B1、IDH2 同时突变[3]。DNMT3A 的预后评估价值具有争议, 关于治疗, DNMT3A 突变患者与无突变患者相比, 对去甲基化药物治疗反应更好, 是对去甲基化药物良好反应的独立预测因子[4]。

2.1.2. TET (TET 家族蛋白)

TET2 是最常见的 DNA 甲基化调控基因, 基因突变导致 TET2 功能丧失, 进而引起 DNA 甲基化。TET2 基因位于染色体 4q24, 突变率约为 20%, 在年龄方面, TET2 突变患者的平均年龄明显高于无 TET2 突变患者的平均年龄。MDS 患者可检测到 TET2/IDH 突变。在预后方面, TET2 突变的临床意义仍有争议[5]。

2.1.3. IDH (异柠檬酸脱氢酶)

IDH 主要包括 3 种亚型(IDH1、IDH2、IDH3), 在 MDS 患者中发生率较低, 约为 2%~5%。IDH 基因突变可引起类似 TET 2 突变的表观遗传缺陷, 抑制 TET2 的催化功能[6], 研究表明, IDH 1 和 IDH 2 突变是 MDS 预后不良和向 AML 转化的独立因素。

2.2. MDS 的去甲基化药物(HMA)治疗

去甲基化药物治疗是 MDS 的传统治疗方案, 如地西他滨和阿扎胞苷被用作一线治疗, 并被证明能促进参与肿瘤抑制、细胞凋亡和免疫应答的基因表达。

2.2.1. 阿扎胞苷(Azacitidine)

由于 DNA 高甲基化和癌症发生之间的联系, 阿扎胞苷作为一种去甲基化药物, 由于其抗肿瘤特性, 特别是通过重新激活之前沉默的基因, 如肿瘤抑制基因, 使血液学得到改善[7]。尽管阿扎胞苷治疗高危 MDS 患者在临床效果、延缓向白血病转化及死亡率上优于常规治疗, 但皮下注射阿扎胞苷可能会导致注射部位感染。

2.2.2. 地西他滨(Decitabine)

地西他滨治疗的有效性依赖于转移药物的靶细胞, 它特异性地针对细胞周期的 S 期, 通过抑制癌细胞中适当的 DNA 复制而产生抗肿瘤作用, 同时, 该药物也干扰转录和 DNA 的修复过程。低剂量地西他滨对 DNA 甲基化有特异性抑制作用, 一项初步研究发现地西他滨和氮杂胞苷通过 DNA 去甲基化诱导基因表达。研究表明, 在诊断为高危 MDS 的患者中使用地西他滨, 以 20 mg/m² 的剂量静脉滴注 5 天效果可达最佳[8], 地西他滨能有效延长 MDS 患者生存期, 提高生活质量, 降低向 AML 的转化率。

2.2.3. 新型去甲基化剂

为了优化传统去甲基化药物的弊端, 新型 HMA 进入了临床试验, 包括 SGI-110 以及地西他滨、阿扎胞苷的口服制剂[9], 有望为 MDS 患者提供有效长期的治疗。

3. MDS 中免疫检测点抑制剂(ICI)的新进展

3.1. ICI 在 MDS 中的作用机制

MDS 患者 CD34+ 细胞中程序性死亡配体 1/2 (PD-L1、PD-L2)及程序性死亡受体 1 (PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA4)异常上调。这可能是引发高危 MDS 的主要机制之一。有学者利用多色流式细胞术和免疫组化检测 PD-L1 的表达, 发现 PD-L1 在超过 2% 的 MDS 患者细胞中可检测到, 且 PD-1/PD-L1 在克隆细胞和间充质干细胞中均有上调[10]。故通过抑制 PD-1/PD-L1 及 CTLA4 进行表观遗传修饰是治疗 MDS 的一种新的方法, 已被认可用于高风险 MDS 和其他血液系统恶性肿瘤的治疗。

3.2. ICI 在 MDS 治疗中的研究成果

MDS 和其自身免疫性疾病之间存在关联, MDS 的多种免疫机制已被确定, 提示免疫失调可能参与其发病机制。通过对免疫检测点的表观遗传修饰研究, 免疫检测点抑制剂可能是未来 MDS 的潜在治疗选择。

3.2.1. 帕普利珠单抗(Pembrolizumab)

帕普利珠单抗是抗 PD-1 单克隆抗体。对去甲基化治疗失败的 MDS 患者, 应用单药帕普利珠单抗治疗, 表明可耐受且具有一定疗效, 但效果欠佳。研究表明高危 MDS 患者对帕普利珠单抗和 HMA 联合用药耐受性较好。

3.2.2. 德瓦鲁单抗(Durvalumab)

德瓦鲁单抗是一种抗 PD-L1 单克隆抗体。对高危 MDS 患者进行临床试验, 德瓦鲁单抗联合氮杂胞苷治疗在客观缓解率(ORR)上有一定优势, 同时发现氮杂胞苷诱导了总体甲基化, 为临床联合用药达到满意疗效提供了有力证据。

3.2.3. 阿替利珠单抗(Atezolizumab)

阿替利珠单抗是一种抗 PD-L1 单克隆抗体, 在对 MDS 患者临床试验中, 予以二代地西他滨和阿替利珠单抗联合治疗, 客观缓解率可达 33%, 但同时出现了血小板减少、白细胞减少等不良反应, 使用推荐剂量其毒性可被耐受。

3.2.4. 伊匹单抗(Ipilimumab)

伊匹单抗是一种抗 CTLA-4 的单克隆抗体, 在对去甲基化治疗无效的高危 MDS 患者进行伊匹单抗单一疗法, 结果表明无效, 对高危 MDS 患者疗效有限。但伊匹单抗联合阿扎胞苷在 MDS 的一线治疗中有效率可达 71%, 完全缓解率可达 38% [11]。

3.2.5. 纳武单抗(Nivolumab)

纳武单抗是一种抗 PD-1 的 IgG4 单克隆抗体, 在对 HMA 治疗失败后的 15 名 MDS 患者, 采用纳武单抗单一药物进行临床试验, 只有 2 名患者有反应, 但均未得到 CR。而联合阿扎胞苷用药时, 有效率分别为 75%, 完全缓解率为 50% [12]。纳武单抗已被 FDA 批准为造血干细胞移植后复发或进展期的经典霍奇金淋巴瘤的治疗药物。

3.3. ICI 的副作用

免疫检测点抑制剂作为单一用药治疗去甲基化无效的 MDS 患者, 疗效均较差, 而在联合去甲基化药物治疗时, 其疗效有协同效应, 具有促进造血功能恢复和延缓 AML 进展的作用[13]。然而, 此类药物也有一定副作用, 有些不良反应是轻微的, 可以得到控制, 而有的副作用则是严重和致命的, 如 PD-1 抑制剂可增强免疫反应, 通过上调自身反应 T 细胞引起免疫介导反应, 如皮疹、肺炎、结肠炎、暴发性糖尿病等, 尽管这些不良反应的发生率较低, 但也要对临床实际用药患者自身状况的评估、药物剂量、护理等方面有更加严格的要求。

4. 小结

MDS 是一种由克隆细胞及其周围微环境的遗传和表观遗传异常引起的复杂疾病[14]。既往我们对该病的深入了解使得阿扎胞苷、地西他滨和来那度胺在药理和治疗方面取得了巨大的进步。但不幸的是, 由于其异质性较大, 治疗效果不尽人意, 考虑到多种潜在机制和复杂信号通路的参与, 也不足为奇。随着对 MDS 日益深入地探究, 相信在去甲基化药物、免疫检测点抑制剂、免疫调节剂等药物的联合应用下, MDS 患者长期向好的时代即将来临。

参考文献

[1] 杨成艳, 李静, 刘桂玲. 骨髓增生异常综合征中的表观遗传学变化及相关药物治疗的新进展[J]. 齐齐哈尔医学

- 院学报, 2018, 39(10): 1173-1175.
- [2] Ornstein, M.C. and Sekeres, M.A. (2012) Combination Strategies in Myelodysplastic Syndromes. *International Journal of Hematology*, **95**, 26-33. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0987-4>
- [3] 庞艳彬, 吴萍, 化罗明, 杜欣, 王静. 骨髓增生异常综合征中分子遗传学异常的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 1248-1252.
- [4] Liang, S.M., Zhou, X.J., Pan, H., *et al.* (2019) Prognostic Value of DNMT3A Mutations in Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, **24**, 613-622. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1657613>
- [5] Bond, D.R., Lee, H.J. and Enjeti, A.K. (2020) Unravelling the Epigenome of Myelodysplastic Syndrome: Diagnosis, Prognosis, and Response to Therapy. *Cancers*, **12**, Article No. 3128. <https://doi.org/10.3390/cancers12113128>
- [6] 丁雪, 刘杰, 王博. 骨髓增生异常综合征 DNA 甲基化研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(4): 107-109.
- [7] 黄紫莹, 李莉娟, 郭红艳. 免疫检查点抑制剂在骨髓增生异常综合征中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1570-1573.
- [8] Bewersdorf, J.P. and Zeidan, A.M. (2020) Randomized Trials with Checkpoint Inhibitors in Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic Syndromes: What Have We Learned So Far and Where Are We Heading? *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **33**, Article ID: 101222. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101222>
- [9] Chokr, N., Patel, R. and Wattamwar, K. (2018) The Rising Era of Immune Checkpoint Inhibitors in Myelodysplastic Syndromes. *Advances in Hematology*, **2018**, Article ID: 2458679. <https://doi.org/10.1155/2018/2458679>
- [10] Morita, K., Kantarjian, H.M., Montalban, B.G., *et al.* (2020) A Phase II Study of Double Immune Checkpoint Inhibitor Blockade with Nivolumab and Ipilimumab with or without Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Blood*, **136**, 7-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-142003>
- [11] 焦梦媛. 免疫检查点抑制剂联合去甲基化药物治疗急性髓系白血病及骨髓增生异常综合征有效性及安全性的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [12] 张若曦, 韩冰. 免疫检查点抑制剂治疗骨髓增生异常综合征的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(8): 1210-1215.
- [13] Boddu, P., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G., *et al.* (2018) The Emerging Role of Immune Checkpoint Based Approaches in AML and MDS. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 790-802. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1344905>
- [14] Cheng, W.Y., Satija, A. and Cheung, H.C. (2021) Persistence to Hypomethylating Agents and Clinical and Economic Outcomes among Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, **26**, 261-270. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1889161>