

维奈克拉在治疗血液系统恶性肿瘤中的研究进展

徐斌¹, 张晶晶², 黄玉², 黄倩², 王海燕², 杨春燕², 贾路², 吕琳琳², 李颖², 王健², 宋东晓², 张颢^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院血液科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月17日

摘要

细胞凋亡在恶性肿瘤的发生中起中心作用, 恶性肿瘤细胞对凋亡的抵抗限制了传统细胞毒性治疗的疗效。B细胞淋巴瘤因子2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 蛋白家族是调控细胞凋亡内源性途径的关键因子。维奈克拉 (Venetoclax, ABT-199) 作为第一个上市的BCL-2选择性抑制剂, 主要用于治疗急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) 和慢性淋巴细胞白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL), 同时正在其他血液系统恶性肿瘤中开展的临床试验也显示出其良好的抗肿瘤特性。本文主要对BCL-2选择性抑制剂的作用机制以及目前维奈克拉在血液系统恶性肿瘤中发挥靶向治疗作用的临床数据进行总结与概述, 旨在为未来维奈克拉的更进一步应用提供一定的参考依据。

关键词

BCL-2, 维奈克拉, 血液系统恶性肿瘤, 靶向治疗

Research Progress of Venetoclax in the Treatment of Hematologic Malignancies

Bin Xu¹, Jingjing Zhang², Yu Huang², Qian Huang², Haiyan Wang², Chunyan Yang², Lu Jia², Linlin Lv², Ying Li², Jian Wang², Dongxiao Song², Hao Zhang^{2*}

¹Department of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 11th, 2023; published: Mar. 17th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 徐斌, 张晶晶, 黄玉, 黄倩, 王海燕, 杨春燕, 贾路, 吕琳琳, 李颖, 王健, 宋东晓, 张颢. 维奈克拉在治疗血液系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3796-3802. DOI: 10.12677/acm.2023.133544

Abstract

Apoptosis plays a central role in the development of malignant tumors, and the resistance of malignant tumor cells to apoptosis limits the efficacy of traditional cytotoxic therapy. The B-cell lymphoma-2 (BCL-2) protein family is a new and vital member of the endogenous apoptosis pathway. Venetoclax (ABT-199), the first BCL-2 selective inhibitor to be marketed, is primarily used for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) and chronic lymphocytic leukemia (CLL), while it is also being evaluated in clinical trials for the treatment of other hematologic malignancies. This article summarizes and details the mechanism of action of BCL-2 selective inhibitors as well as existing clinical data on the targeted therapeutic effects of Venetoclax in hematologic malignancies in order to serve as a reference for future Venetoclax applications.

Keywords

BCL-2, Venetoclax, Hematologic Malignancies, Targeted Therapy

Copyright © 2023 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. 简介

细胞凋亡在恶性肿瘤的发生发展中起着中心作用，凋亡抵抗是癌细胞的标志之一，限制了传统细胞毒性疗法的疗效[1]。细胞凋亡受 BCL-2 蛋白家族中促凋亡大白和抑凋亡蛋白成员调控，后者如 BCL-2、BCL-XL、MCL-1 在许多血液系统恶性肿瘤中的过表达直接导致了肿瘤的发生[2]。维奈克拉(Venetoclax, ABT-199)是第一个上市的 BCL-2 选择性抑制剂，且已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)、慢性淋巴细胞白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)，目前临床研究已拓展至多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)、骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)等多个血液系统恶性肿瘤，并且其范围仍在继续扩大。本文主要对 BCL-2 选择性抑制剂的作用机制以及目前维奈克拉在血液系统恶性肿瘤中发挥靶向治疗作用的临床数据进行总结与概述，旨在为未来维奈克拉的更进一步应用提供一定的参考依据。

2. BCL-2 蛋白家族及作用机制

细胞凋亡主要由外源性和内源性两种途径诱导，外源性途径主要通过死亡受体激活，内源性途径则是由细胞应激(代谢因素、致癌基因、DNA 损伤等)激活[3]。在细胞凋亡的内源性途径中 BCL-2 蛋白家族发挥了重要作用，最早的成员 BCL-2 在携带 t(14;18)染色体异位的滤泡性淋巴瘤(Follicular Lymphoma, FL)和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL)被发现[4] [5]，目前已有 27 个基于 BCL-2 同源性区(BH)的 BCL-2 家族成员被发现。BCL-2 家族成员根据功能不同可分为促凋亡蛋白和抑凋亡蛋白[6]。抑凋亡蛋白包含 BCL-2、BCL-XL、MCL-1、BCL-W、BCL-B 和 BFL-1 共 6 种，促凋亡蛋白可分为两类，一类称之为效应蛋白，即细胞凋亡的执行人 BAK 和 BAX，另一类为 BH3-only 蛋白，又可分为可直接与效应蛋白 BAK 和 BAX 结合启动细胞凋亡的激活子 BID、BIM [7]，以及通过置换再激活 BAK 和 BAX 的敏感子 BAD, NOXA, BMF, HRK, BIK 等[8] [9]。细胞凋亡的内源性途径被激活后 BH3-only 蛋白数

量增多,达到一定程度后与抑凋亡蛋白 BCL-2、BCL-XL、MCL-1、BCL-W、BCL-B 和 BFL-1 紧密结合,置换出并激活效应蛋白 BAX 和 BAK,它们通过降低线粒体跨膜电位使线粒体外膜透化(Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization, MOMP),进而导致细胞色素 C (CytC)、第二线粒体来源的半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶激活剂(Smac/Diablo)、核酸内切酶 G (endonuclease G)等促凋亡蛋白的释放[10],随后细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apoptosis Protease-Activating Factor 1, APAF-1)、(d) ATP 结合后形成凋亡小体招募并激活 Pro-Caspase 9 [11] [12],形成 Caspase 9 全酶,进而激活细胞凋亡中的关键蛋白酶 Caspase 3/6/7,启动 Caspase 级联反应,将核纤层蛋白(Lamin)、 α 微管蛋白(α -tubulin)、肌动蛋白(Actin)等底物切割成为片段,最终导致细胞凋亡[13] [14]。同时有研究指出,效应蛋白 BAX、BAK 驱动细胞凋亡在不含有任何 BH3-only 蛋白的情况下也可以进行[15]。

BCL-2 蛋白家族中促凋亡蛋白和抑凋亡蛋白之间的动态平衡与相互作用在细胞凋亡的内源性途径中起到了决定性作用。细胞凋亡是否开始取决于促凋亡信号和抑凋亡信号的调控。以 BCL-2 为代表的抑凋亡蛋白是细胞生存的基础,不同的细胞的生存由不同抑凋亡蛋白主导,例如成熟 B 淋巴细胞依赖 BCL-2,浆细胞依赖 MCL-1 以及红细胞依赖 BCL-XL [16] [17] [18]。正常情况下的细胞凋亡应该被严格调控,但几乎所有恶性肿瘤细胞都通过高度表达抑凋亡蛋白以躲避细胞凋亡[19],例如在滤泡性淋巴瘤、肺癌和乳腺癌等恶性肿瘤中高度表达的 BCL-2 [4]。除此之外,在许多恶性肿瘤中也出现了促凋亡蛋白的丢失或下调[20],例如在 CLL 中 p53 的缺乏(可能由于 17 号染色体长臂缺失或和 p53 基因突变所致)导致的 NOXA 能力减弱使肿瘤细胞得以逃避凋亡[21]。最后,通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰在内的各种过程来逃避凋亡的表观遗传畸变同样是肿瘤逃避凋亡以及产生耐药的原因[22],例如在慢性粒细胞白血病(Chronic Myelocytic Leukemia, CML)中可以观察到通过启动子高甲基化沉默 BID 和 BIM 促使肿瘤的发生[23]。基于以上的原因,开发靶向 BCL-2 蛋白家族以治疗原发或耐药的血液系统肿瘤的药物是当下研究的热点之一。

3. 靶向 BCL-2 蛋白家族的抑制剂

BH3-only 蛋白可以抑制 BCL-2 蛋白的功能, BH3-only 蛋白与 BAX、BAK 共同竞争 BCL-2 上的同一蛋白结合位点。据此理论,开发 BH3-only 蛋白的模拟物直接与抑凋亡蛋白如 BCL-2 结合,减少 BAX、BAK 与 BCL-2 的结合,将是一种促进细胞的凋亡有效方法。截至目前,凭借我们对 BCL-2 蛋白生物学的深入理解,加上基于其特定结构的药物设计的显著进展,已经催生了许多 BCL-2 抑制剂问世。ABT-737 是第一个 BCL-2 蛋白家族抑制剂,它利用 BAD 的 BH3 区的核磁共振(NMR)结构设计,以高度的亲和力靶向 BCL-2、BCL-XL 和 BCL-W,显示了出强大的抗肿瘤能力,然而口服利用差和水溶性低的特点限制了进一步的应用[24]。其衍生物 ABT-263 (Navitoclax)解决了上述问题,因此成为了第一个进入临床试验的 bcl-2 抑制剂,在复发的慢性淋巴细胞白血病(CLL)和惰性 B 细胞淋巴瘤患者中均有较好的单药活性[25] [26] [27] [28]。然而,ABT-263 也并非单一靶向 BCL-2, BCL-XL 同样是其靶向的目标,而 BCL-XL 已被证明在血小板的生存中有不可或缺的作用[29] [30],因此产生的严重血小板减少限制了该抑制剂的更进一步探索。由此可见,为了更好的满足临床的需求,减少如血小板减少的副作用,进一步改善患者的预后,开发高度选择性的 BCL-2 抑制剂已迫在眉睫。

4. 选择性靶向 BCL-2 的抑制剂: 维奈克拉(Venetoclax)

维奈克拉的开发为 bcl-2 抑制剂研究带来了新的转折点,它是 Bcl-2 蛋白的一种有效且高度选择性的 BH3 模拟物,能够避免使用 Navitoclax 观察到的血小板减少症[31]。美国食品药品监督管理局(FDA)在 2016

年首次批准了一项维奈克拉用于治疗复发/难治性和 17 号染色体缺失的 CLL 或小淋巴细胞淋巴瘤(Small Lymphocytic Lymphoma, SLL)患者的临床试验,表现出显著的抗肿瘤活性[32]。在第一个出色的发现之后,维奈克拉随即在不同的恶性肿瘤中进行了测试,均取得了令人满意的结果[33] [34] [35] [36]。截至目前维奈克拉单药或联合应用的临床试验仍在进行中,其结果让人期待。

2018 年, FDA 批准了一项联合 venetoclax 与低剂量阿糖胞苷(LDAC)用于治疗 75 岁以上的新诊断的或无法使用强化化疗的 AML 患者的临床试验,患者的完全缓解率(CR)达到了 54%,中位生存期(OS)为 10.1 个月,中位缓解持续时间(DOR)为 8.1 个月[37],2021 年的一项研究人群同样是新诊断或无法使用强化化疗的老年 AML 患者的临床试验的结果也令人惊喜,使用 venetoclax 联合 DNA 甲基转移酶抑制剂(DNMTi)阿扎胞苷或地西他滨的患者表现出更好的 CR 率和更长期的 OS (生存时间) [38],这均表明 venetoclax 联合 DNMTi 或 LDAC 成为了一种针对不适合强化化疗的老年特别是初治 AML 患者的有吸引力的化疗方式。除初治 AML 患者外,venetoclax 在复发/耐药的 AML 患者中也有较好的反应,在一小群使用 venetoclax 作为单药治疗复发/耐药的 AML 临床试验中,结果发现异柠檬酸脱氢酶(IDH)1/突变的受试者比携带野生型基因的患者有更好的反应,并且更为安全。而在另一项研究中 venetoclax 与氟达拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子和伊达柔比星组合的 FLAG-IDA + VEN 方案表现出更高的 CR 率,为接下来的干细胞移植中起到了桥梁作用[39]。除 AML 外,venetoclax 也在其他血液系统肿瘤中有良好的反应,2019 年,一项 III 期试验的结果促使欧盟委员会批准了联合 venetoclax + 利妥昔单抗用于前期治疗失败复发/耐药的 CLL 患者[40],其他联合疗法如 venetoclax 联合 CD20 单抗奥妥珠单抗或联合 BTK 激酶抑制剂伊布替尼的临床试验也进行了评估,均表现出较好的结果[41] [42]。在 t(11;14)染色体易位的复发/难治 MM 患者的临床试验中 venetoclax 作为单一药物或联合地塞米松也显示出活性[43] [44]。尽管 venetoclax 在治疗初治或复发/耐药的血液系统肿瘤中显现出较好的活性,但我们也在某些经过 venetoclax 治疗后的 CLL 患者 bcl-2 蛋白中发现了一种药物选择的的突变(G101V) [45],这种突变使这些 CLL 患者对 venetoclax 耐药。除此之外,目前普遍认为抑凋亡蛋白如 mcl-1 和 bcl-xl 高表达也是耐药的原因[46] [47],在 AML、CLL 和套细胞淋巴瘤中联合靶向 mcl-1 或 bcl-xl 的药物也已经被证实是有效解除耐药的手段[48] [49] [50]。因此在这里我们强调坚持研究新型 Bcl-2 抑制剂的必要以及联合抑制 mcl-1 和 bcl-xl 在治疗方案中的必要性。

5. 小结与展望

长期以来细胞凋亡一直被认为是肿瘤对常规化疗的反应,但它在更多的创新性治疗策略的作用中也是十分明确的。BCL-2 蛋白家族在细胞凋亡的调控中起着关键作用。在过去的几十年里,大量的证据表明,不同来源的癌症,特别是血液系统恶性肿瘤,严格依赖于抗凋亡成员的生存、增殖和对治疗的反应。在这种观点下,我们进行了大量的研究以确定 BCL-2 抑制剂可用于治疗癌症,细胞凋亡被为使用 BCL-2 家族抑制剂的新疗法的鉴定。从针对 bcl-2 的首个药物 ABT-263 的临床应用开始,到 FDA 批准的 BH3 模拟药物维奈克拉,都证实了 BCL-2 抗凋亡成员作为治疗靶点的临床相关性。现在仍有许多临床试验正在进行中,以评估维奈克拉作为单一药物或联合其他药物治疗对血液系统肿瘤的活性。

大量的临床前研究已经积累了大量支持抗凋亡蛋白在血液系统肿瘤进展中所起作用的证据。因此,将 BCL-2 蛋白靶向药物作为单一药物或与目前的标准疗法联合可以为治疗耐药性/复发性血液系统肿瘤和提高患者的无病生存率提供一个机会。我们相信维奈克拉作为单一和组合药物治疗化疗敏感和耐药的血液系统恶性肿瘤的临床潜力还有待进一步研究,特别是治疗的剂量与持续时间、耐药机制等问题将是重点研究的方向。同时在今后的将来维奈克拉很可能可以成功地靶向除血液系统恶性肿瘤以外的许多恶

性肿瘤，以提高治疗效果和患者生存率。

参考文献

- [1] Adams, J.M. and Cory, S. (2018) The BCL-2 Arbiters of Apoptosis and Their Growing Role as Cancer Targets. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 27-36. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.161>
- [2] Kirkin, V., Joos, S. and Zornig, M. (2004) The Role of Bcl-2 Family Members in Tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1644**, 229-249. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2003.08.009>
- [3] D'arcy, M.S. (2019) Cell Death: A Review of the Major Forms of Apoptosis, Necrosis and Autophagy. *Cell Biology International*, **43**, 582-592. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
- [4] Tsujimoto, Y., Cossman, J., Jaffe, E., et al. (1985) Involvement of the bcl-2 Gene in Human Follicular Lymphoma. *Science*, **228**, 1440-1443. <https://doi.org/10.1126/science.3874430>
- [5] Tsujimoto, Y., Yunis, J., Onorato-Showe, L., et al. (1984) Molecular Cloning of the Chromosomal Breakpoint of B-Cell Lymphomas and Leukemias with the t(11;14) Chromosome Translocation. *Science*, **224**, 1403-1406. <https://doi.org/10.1126/science.6610211>
- [6] Strasser, A., Cory, S. and Adams, J.M. (2011) Deciphering the Rules of Programmed Cell Death to Improve Therapy of Cancer and Other Diseases. *EMBO Journal*, **30**, 3667-3683. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.307>
- [7] Luo, X., O'neill, K.L. and Huang, K. (2020) The Third Model of Bax/Bak Activation: A Bcl-2 Family Feud Finally Resolved? *F1000Research*, **9**, 935. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25607.1>
- [8] Bhola, P.D. and Letai, A. (2016) Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences. *Molecular Cell*, **61**, 695-704. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.019>
- [9] Luna-Vargas, M.P. and Chipuk, J.E. (2016) The Deadly Landscape of Pro-Apoptotic BCL-2 Proteins in the Outer Mitochondrial Membrane. *FEBS Journal*, **283**, 2676-2689. <https://doi.org/10.1111/febs.13624>
- [10] Abate, M., Festa, A., Falco, M., et al. (2020) Mitochondria as Playmakers of Apoptosis, Autophagy and Senescence. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **98**, 139-153. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.022>
- [11] Dorstyn, L., Akey, C.W. and Kumar, S. (2018) New Insights into Apoptosome Structure and Function. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 1194-1208. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0025-z>
- [12] Malet, G., Martin, A.G., Orzaez, M., et al. (2006) Small Molecule Inhibitors of Apaf-1-Related Caspase-3/-9 Activation That Control Mitochondrial-Dependent Apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, **13**, 1523-1532. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401828>
- [13] Roberts, A.W., Wei, A.H. and Huang, D.C.S. (2021) BCL2 and MCL1 Inhibitors for Hematologic Malignancies. *Blood*, **138**, 1120-1136. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006785>
- [14] Liu, Z., Sun, C., Olejniczak, E.T., et al. (2000) Structural Basis for binding of Smac/DIABLO to the XIAP BIR3 Domain. *Nature*, **408**, 1004-1008. <https://doi.org/10.1038/35050006>
- [15] Huang, K., O'neill, K.L., Li, J., et al. (2019) BH3-Only Proteins Target BCL-xL/MCL-1, Not BAX/BAK, to Initiate Apoptosis. *Cell Research*, **29**, 942-952. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0231-y>
- [16] Peperzak, V., Vikstrom, I., Walker, J., et al. (2013) Mcl-1 Is Essential for the Survival of Plasma Cells. *Nature Immunology*, **14**, 290-297. <https://doi.org/10.1038/ni.2527>
- [17] Veis, D.J., Sorenson, C.M., Shutter, J.R., et al. (1993) Bcl-2-Deficient Mice Demonstrate Fulminant Lymphoid Apoptosis, Polycystic Kidneys, and Hypopigmented Hair. *Cell*, **75**, 229-240. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80065-M](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80065-M)
- [18] Motoyama, N., Wang, F., Roth, K.A., et al. (1995) Massive Cell Death of Immature Hematopoietic Cells and Neurons in Bcl-x-Deficient Mice. *Science*, **267**, 1506-1510. <https://doi.org/10.1126/science.7878471>
- [19] Shahar, N. and Larisch, S. (2020) Inhibiting the Inhibitors: Targeting Anti-Apoptotic Proteins in Cancer and Therapy Resistance. *Drug Resistance Updates*, **52**, Article ID: 100712. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100712>
- [20] Campbell, K.J. and Tait, S.W.G. (2018) Targeting BCL-2 Regulated Apoptosis in Cancer. *Open Biology*, **8**, Article ID: 180002. <https://doi.org/10.1098/rsob.180002>
- [21] Villunger, A., Michalak, E.M., Coultas, L., et al. (2003) p53- and Drug-Induced Apoptotic Responses Mediated by BH3-Only Proteins Puma and Noxa. *Science*, **302**, 1036-1038. <https://doi.org/10.1126/science.1090072>
- [22] Quagliano, A., Gopalakrishnapillai, A. and Barwe, S.P. (2020) Understanding the Mechanisms by Which Epigenetic Modifiers Avert Therapy Resistance in Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, 992. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00992>

- [23] Bozkurt, S., Özkan, T., Özmen, F., *et al.* (2013) The Roles of Epigenetic Modifications of Proapoptotic BID and BIM Genes in Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Cells. *Hematology*, **18**, 217-223. <https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000056>
- [24] Oltsersdorf, T., Elmore, S.W., Shoemaker, A.R., *et al.* (2005) An Inhibitor of Bcl-2 Family Proteins Induces Regression of Solid Tumours. *Nature*, **435**, 677-681. <https://doi.org/10.1038/nature03579>
- [25] Kipps, T.J., Eradat, H., Grosicki, S., *et al.* (2015) A Phase 2 Study of the BH3 Mimetic BCL2 Inhibitor Navitoclax (ABT-263) with or without Rituximab, in Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **56**, 2826-2833. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1030638>
- [26] Wilson, W.H., O'connor, O.A., Czuczman, M.S., *et al.* (2010) Navitoclax, a Targeted High-Affinity Inhibitor of BCL-2, in Lymphoid Malignancies: A Phase 1 Dose-Escalation Study of Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antitumour Activity. *The Lancet Oncology*, **11**, 1149-1159. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70261-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70261-8)
- [27] Roberts, A.W., Seymour, J.F., Brown, J.R., *et al.* (2012) Substantial Susceptibility of Chronic Lymphocytic Leukemia to BCL2 Inhibition: Results of a Phase I Study of Navitoclax in Patients with Relapsed or Refractory Disease. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 488-496. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.7898>
- [28] Roberts, A.W., Advani, R.H., Kahl, B.S., *et al.* (2015) Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumour Activity of the BCL2 Inhibitor Navitoclax in Combination with Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory CD20+ Lymphoid Malignancies. *British Journal of Haematology*, **170**, 669-678. <https://doi.org/10.1111/bjh.13487>
- [29] Mason, K.D., Carpinelli, M.R., Fletcher, J.I., *et al.* (2007) Programmed a Nuclear Cell Death Delimits Platelet Life Span. *Cell*, **128**, 1173-1186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.037>
- [30] Josefsson, E.C., Vainchenker, W. and James, C. (2020) Regulation of Platelet Production and Life Span: Role of Bcl-xL and Potential Implications for Human Platelet Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7591. <https://doi.org/10.3390/ijms21207591>
- [31] Souers, A.J., Levenson, J.D., Boghaert, E.R., *et al.* (2013) ABT-199, a Potent and Selective BCL-2 Inhibitor, Achieves Antitumor Activity While Sparing Platelets. *Nature Medicine*, **19**, 202-208. <https://doi.org/10.1038/nm.3048>
- [32] Roberts, A.W., Davids, M.S., Pagel, J.M., *et al.* (2016) Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257>
- [33] Fletcher, L., Nabrinsky, E., Liu, T., *et al.* (2020) Cell Death Pathways in Lymphoid Malignancies. *Current Oncology Reports*, **22**, 10. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0874-3>
- [34] Jullien, M., Gomez-Bougie, P., Chiron, D., *et al.* (2020) Restoring Apoptosis with BH3 Mimetics in Mature B-Cell Malignancies. *Cells*, **9**, 717. <https://doi.org/10.3390/cells9030717>
- [35] Yogarajah, M. and Stone, R.M. (2018) A Concise Review of BCL-2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. *Expert Review of Hematology*, **11**, 145-154. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1420474>
- [36] Lachowicz, C., Dinardo, C.D. and Konopleva, M. (2020) Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia—Current and Future Directions. *Leukemia & Lymphoma*, **61**, 1313-1322. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1719098>
- [37] Wei, A.H., Strickland, S.A., Hou, J.Z., *et al.* (2019) Venetoclax Combined with Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results from a Phase Ib/II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1277-1284. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600>
- [38] Pollyea, D.A., Pratz, K., Letai, A., *et al.* (2021) Venetoclax with Azacitidine or Decitabine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Long-Term Follow-Up from a Phase 1b Study. *American Journal of Hematology*, **96**, 208-217. <https://doi.org/10.1002/ajh.26039>
- [39] Dinardo, C.D., Lachowicz, C.A., Takahashi, K., *et al.* (2021) Venetoclax Combined with FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2768-2778. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03736>
- [40] Seymour, J.F., Kipps, T.J., Eichhorst, B., *et al.* (2018) Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1107-1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>
- [41] Flinn, I.W., Gribben, J.G., Dyer, M.J.S., *et al.* (2019) Phase 1b Study of Venetoclax-Obinutuzumab in Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, **133**, 2765-2775. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-896290>
- [42] Jain, N., Keating, M., Thompson, P., *et al.* (2021) Ibrutinib plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Nonrandomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncology*, **7**, 1213-1219. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1649>
- [43] Kaufman, J.L., Gasparetto, C., Schjesvold, F.H., *et al.* (2021) Targeting BCL-2 with Venetoclax and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory t(11;14) Multiple Myeloma. *American Journal of Hematology*, **96**, 418-427. <https://doi.org/10.1002/ajh.26083>

-
- [44] Kumar, S., Kaufman, J.L., Gasparetto, C., *et al.* (2017) Efficacy of Venetoclax as Targeted Therapy for Relapsed/Refractory t(11;14) Multiple Myeloma. *Blood*, **130**, 2401-2409. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788786>
- [45] Birkinshaw, R.W., Gong, J.N., Luo, C.S., *et al.* (2019) Structures of BCL-2 in Complex with Venetoclax Reveal the Molecular Basis of Resistance Mutations. *Nature Communications*, **10**, 2385. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10363-1>
- [46] Satta, T. and Grant, S. (2020) Enhancing Venetoclax Activity in Hematological Malignancies. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **29**, 697-708. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1789588>
- [47] Bose, P., Gandhi, V. and Konopleva, M. (2017) Pathways and Mechanisms of Venetoclax Resistance. *Leukemia & Lymphoma*, **58**, 1-17. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1283032>
- [48] Yi, X., Sarkar, A., Kismali, G., *et al.* (2020) AMG-176, an Mcl-1 Antagonist, Shows Preclinical Efficacy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research*, **26**, 3856-3867. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1397>
- [49] Thus, Y.J., Eldering, E., Kater, A.P., *et al.* (2022) Tipping the Balance: Toward Rational Combination Therapies to Overcome Venetoclax Resistance in Mantle Cell Lymphoma. *Leukemia*, **36**, 2165-2176. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01627-9>
- [50] Zhao, J., Niu, X., Li, X., *et al.* (2016) Inhibition of CHK1 Enhances Cell Death Induced by the Bcl-2-Selective Inhibitor ABT-199 in Acute Myeloid Leukemia Cells. *Oncotarget*, **7**, 34785-34799. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9185>