

RO6870810——BET 抑制剂在实体瘤和淋巴瘤治疗中的初步探索

罗 强^{1,2,3}, 孟 睿^{1,2,3}

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤放射治疗研究所, 武汉 430022; 3. 肿瘤精准放射治疗湖北省重点实验室, 武汉 430022)

[关键词] BET; RO6870810; 实体瘤; 淋巴瘤

[中图分类号] R730

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202410035

Initial Exploration of the BET Inhibitor RO6870810 in the Treatment of Solid Tumors and Lymphomas // LUO Qiang^{1,2,3}, MENG Rui^{1,2,3}

Key words: BET; RO6870810; solid tumor; lymphoma

Authors' address: 1. Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Institute of Radiation Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 3. Hubei Key Laboratory of Precision Radiation Oncology, Wuhan 430022, China

1 文献来源

SHAPIRO G I, LoRUSSO P, DOWLATI A, et al. A phase 1 study of RO6870810, a novel bromodomain and extra-terminal protein inhibitor, in patients with NUT carcinoma, other solid tumours, or diffuse large B-cell lymphoma[J]. Br J Cancer, 2021, 124(4):744–753. doi:10.1038/s41416-020-01180-1.

2 研究背景

N 端赖氨酸残基的组蛋白乙酰化是一种常见的翻译后修饰,在转录调控中起重要作用。被称为溴结构域(bromodomains, BRD)的蛋白质相互作用结构域能够识别并结合赖氨酸乙酰化基序,从而允许含 BRD 的蛋白质影响转录。BRD 和超末端结构域(BRD and extra-terminal, BET)蛋白通过 BRD 模块中的疏水口袋与乙酰化染色质结合,随后募集并稳定调节转录效应因子。BET 蛋白被证实与肿瘤

的恶性转化和治疗耐药有关。因此, BET 蛋白家族成为了癌症治疗的潜在靶点, BET 抑制剂的开发也成为了抗肿瘤新药研发领域的一个新兴方向。前期具有代表性的 BET 抑制剂 JQ1 已在临床前模型中展示了潜在的抗肿瘤价值,但具有低溶解度、代谢不稳定性等缺点。在此基础上,研究者开发了一种具有更高亲和力的新型小分子非共价 BET 蛋白抑制剂: RO6870810。

3 研究目的

进行了一项 I 期临床研究,评估 RO6870810 在 NUT 癌、其他实体瘤及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者中的安全性、药代动力学、药效学和临床活性。

4 研究设计

• 研究概述: 这是一项 I 期、非随机、剂量递增、开放标签、多中心研究(NP39141; NCT01987362), 分两部分(A 部分和 B 部分)进行。本研究旨在表征经组织学证实的实体瘤伴对标准/批准疗法难治或不耐受疾病进展(progressive disease, PD)参与者 RO6870810 的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性。在 A 部分中, RO6870810 将通过皮下(subcutaneous, SC)注射每天给药,在 28 天的周期中连续 21 天或在 21 天的治疗周期中连续 14 天在晚期实体瘤恶性肿瘤参与者中给药,以确定最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)和剂量限制毒性(dose-limiting toxicities, DLT)。在 B 部分中, RO6870810 以高达 MTD 的剂量给药,以进一步表征晚期实体瘤恶性肿瘤参与者子集的安全性和生物学效应。

• 研究条件: 此研究共入组 74 例患者。

• 研究时间: 患者入组时间 2013 年 10 月 22 日至 2016 年 10 月 19 日; 分析的临床截止日期为 2017 年 8 月 30 日。

• 研究方法: 该 I 期研究未进行正式假设检验。样本量基于标准的 3 + 3 剂量递增设计, 被认为足以评估 RO6870810 的安全性和临床活性。不良事件(adverse events, AEs)使用当前的监管活动医学词典进行编码, 并使用描述性统计总结安全性和临床疗效。使用连续性校正的 Wilson 评分法计算客观缓解率的 95% 可信区间(confidence interval, CI), 并使用 Kaplan-Meier 方法分析无进展生存期(progression-free survival, PFS)。对于药代动力学分析, 关键暴露参数, 如最大血浆浓度(maximum plasma concentration, $C_{\max}$)和曲线下面积, 采用描述性统计进行总结, 并以图形方式绘制剂量-暴露关系。

• 安全性评价指标: 本研究的主要目标是描述 RO6870810 的安全性和耐受性。如果患者接受了 ≥ 1 次研究药物注射, 则被视为可评估安全性的患者。所有 AEs 根据国家癌症研究所的不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)版本 4.03 进行分级。

• 疗效评价指标: RO6870810 的抗肿瘤活性评估是次要目标, 通过以下指标来衡量: 首次和最佳反应时间、总体反应率、无进展生存期、反应持续时间和总体生存期。对于实体瘤患者, 疗效通过以下方式评估: 根据实体瘤反应评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST)1.1 版, 通过放射学评估或实体肿瘤的物理测量。DLBCL 患者的反应评估遵循 Lugano 分类。

5 研究结果

2013 年 10 月 22 日至 2016 年 10 月 19 日期间共有 74 例患者入组。分析的临床截止日期为 2017 年 8 月 30 日, 所有 74 例患者均可评估安全性和疗效, 包括 47 例患者患有 NUT 癌以外的实体瘤, 8 例患有 NUT 癌, 19 例患有 DLBCL。

• 安全性: 所有患者都经历了 ≥ 1 个 AE, 在实体瘤、NUT 癌和 DLBCL 患者中, 分别有 47%、88% 和 74% 的患者报告了 3 级及以上事件。最常见治疗 AE 包括疲劳(42%)、食欲下降和注射部位红斑(各 35%)、注射部位疼痛(32%)和恶心(31%)。疲劳(10%)、血小板减少(10%)、贫血(8%)和高胆红

素血症(5%)是最常报告的 3/4 级治疗相关不良事件。没有治疗相关的 5 级不良事件发生。

• 药代动力学: RO6870810 在各个剂量水平上显示出快速吸收。在第 1 周期的第 1 天和第 15 天, $C_{\max}$ 通常在给药后 1 h 内达到(中位数为 0.5 h)。半衰期为 10 h 或更长。药代动力学参数在测试的剂量范围内表现出线性, 并支持每日一次给药。

• 药效学: 药效学评估显示外周血单核细胞中 CD11b 水平持续降低。

• 临床活性: 在 NUT 癌中, 客观反应率(objective response rate, ORR)为 25%(95%CI 4%~64%)。25%($n=2$)的患者达到了部分缓解(partial response, PR), 而 63%($n=5$)和 13%($n=1$)的患者分别以疾病稳定(stable disease, SD)或疾病进展(progressive disease, PD)作为最佳反应, 中位 PFS 为 94 d(范围: 15~783 d)。在其他实体瘤中, ORR 为 2%(1/47; 95%CI 0%~13%), 中位 PFS 为 90 d(范围 9~315 d); 在 42 例有完整最佳反应数据的患者中, 2% 达到了 PR, 60% 的患者最佳反应为 SD; PD 的报告率为 36%。在 DLBCL 中, ORR 为 10.5%(19 例患者中有 2 例; 95%CI 2%~35%), 中位 PFS 为 29 d(范围 18~708 d); 在 13 例有完整最佳反应数据的患者中, 15%(2 例)达到了 PR, 31%(4 例)和 54%(7 例)分别以 SD 或 PD 作为最佳反应。

6 结 论

该试验确定了 RO6870810 的安全性、良好的药代动力学、靶点参与的证据和初步的单药活性。NUT 癌、其他实体瘤和 DLBCL 患者的反应为 MYC 驱动的癌症中的 BET 抑制剂治疗提供了原理验证。结果支持进一步探索 RO6870810 作为单一疗法和联合疗法在 NUT 癌中的疗效。

7 评 论

溴结构域(bromodomain, BRD)和超末端结构域(bromodomain and extraterminal domain, BET)家族是表观基因组的调节因子, 也是肿瘤细胞生存所依赖的肿瘤相关基因表达的关键驱动因子。BET 蛋白家族, 作为 BRD 超家族的重要组成部分, 由 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT 四个成员组成。这些蛋白通过其溴结构域与乙酰化的组蛋白结合, 参与调控基因转录, 影响细胞周期和 DNA 复制等关键生物学过程^[1]。近年来的研究

发现, BET 蛋白的异常活化与多种肿瘤的发生、发展紧密相关, 包括白血病、淋巴瘤和实体瘤^[2]。因此, BET 蛋白家族成为了癌症治疗的新兴靶点。

BET 抑制剂作为一类新型抗癌药物, 通过阻断 BET 蛋白的功能, 抑制肿瘤细胞的增殖和生存, 展现出治疗血液癌症和实体瘤的潜力^[3]。特别是

BRD4, 作为 BET 家族中的关键成员, 其抑制剂在调节基因表达和抑制肿瘤生长方面显示出显著效果^[4]。BET 抑制剂抑制超级增强子驱动的癌基因表达的机制见图 1。此外, BET 蛋白家族还与非肿瘤性疾病, 如肥胖、肺纤维化和慢性阻塞性肺病等的发生有关^[5]。

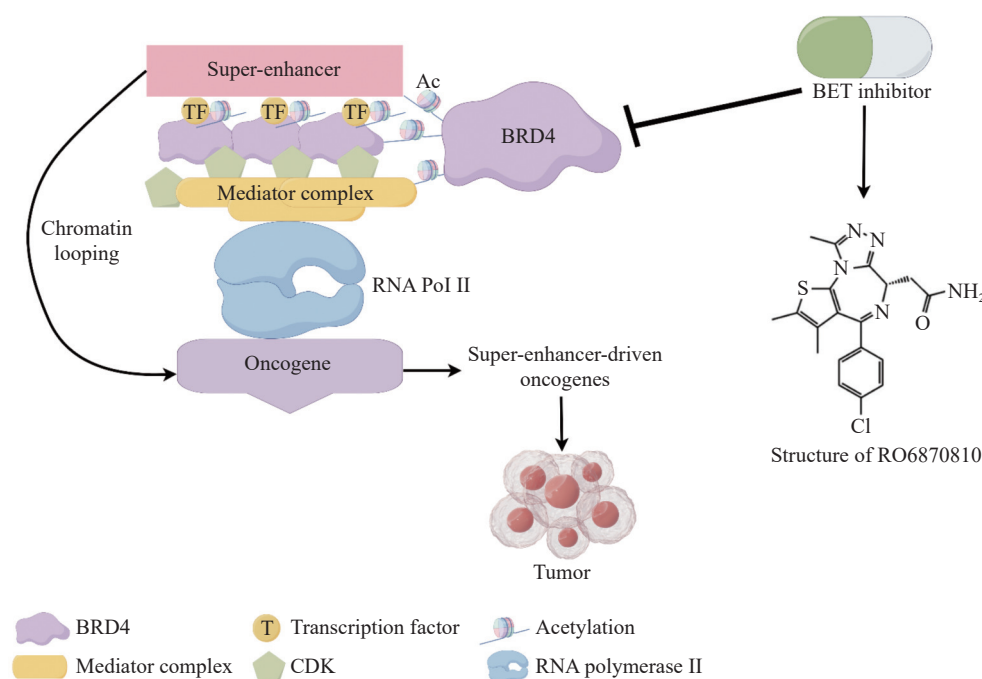


图 1 RO6870810 的化学结构及 BET 抑制剂抑制超级增强子驱动的癌基因表达的机制

Fig.1 The chemical structure of RO6870810 and the mechanism of inhibition of super-enhancer-driven oncogene expression by BET inhibitors

注: BRD4 蛋白与超级增强子复合物和转录因子(TFs)中高度乙酰化的赖氨酸结合, 从而介导它们的聚集, 并通过 RNA 聚合酶 II (RNA Pol II) 和介导复合物(mediator)促进转录的激活和延伸。BET 抑制剂则通过阻断 BRD4 与超级增强子复合物中乙酰化赖氨酸残基之间的相互作用, 从而抑制癌基因的激活。

Note: The BRD4 protein binds to highly acetylated lysines in super-enhancer complexes and transcription factors (TFs), thereby mediating their aggregation and facilitating transcriptional activation and elongation via RNA polymerase II (RNA Pol II) and the mediator complex. BET inhibitors impede the activation of oncogenes by blocking the interaction between BRD4 and the acetylated lysine residues of super-enhancer complexes, consequently inhibiting oncogene activation.

在药物研发领域, 选择性 BET 抑制剂的开发成为了一个活跃的研究方向。这些抑制剂通过特异性阻断 BET 蛋白的功能, 调控与肿瘤相关的基因表达, 从而抑制肿瘤的生长和进展^[6]。目前, 多种 BET 抑制剂正在临床试验中, 以评估它们治疗多种癌症, 包括白血病、淋巴瘤、脑瘤和骨髓瘤的疗效^[7]。

BET 蛋白家族的溴结构域作为表观遗传阅读器, 能够识别并结合乙酰化组蛋白, 从而调节染色质模板化过程和基因转录^[8]。这一家族的蛋白在多种实体瘤和血液恶性肿瘤的发生、发展以及耐

药性中扮演着重要角色。因此, BET 抑制剂不仅在抗肿瘤领域具有潜在的应用价值, 还在抗炎和心血管疾病治疗中展现出前景^[9-10]。

在肿瘤学领域, 针对特定分子靶点的治疗策略正逐渐成为改善患者预后的新希望。其中, 表观遗传学靶点, 尤其是 BET 抑制剂, 因其在多种肿瘤中的潜在作用而备受关注。目前 BET 抑制剂在肿瘤领域的临床研究取得了初步进展, BET 抑制剂在临床试验中已显示出一定的治疗效果, 尤其是对于急性白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤^[1]。BET 抑制剂通过阻断 BET 蛋白的功能, 抑制肿瘤

生长，其中 OTX015、CPI-0610、GSK525762 和 RO6870810 等化合物已进入临床试验。近年来研究新型 BET 抑制剂的代表性临床试验见表 1。这 些候选药物均含有氮杂卓/二氮杂卓的核心结构，并且已实现对 BRD1 和 BRD2 的选择性^[11,12]。以下简介这几种化合物：

表 1 近年来研究新型 BET 抑制剂在实体瘤和淋巴瘤的代表性临床试验
Tab.1 Representative clinical trials investigating novel BET inhibitors in solid tumours and lymphomas in recent years

亚型	BET抑制剂	研究阶段/患者群体	临床研究编号 (当前状态)
全BET	ABBV-075 (Mivebresib)	I期/首次人体试验, 剂量递增研究/乳腺癌、NSCLC、AML、MM、前列腺癌、SCLC、NHL	NCT02391480(已完成)
全BET	FT-1 101	I期/Ib期/安全性、药代动力学和药效学研究/AML、MDS、NHL	NCT02543879(已完成)
全BET	GS-5 829 (Alobresib)	Ib/II期/第一部分—GS-5 829单药的安全性、耐受性、药代动力学和药效学研究;第二部分—GS-5 829联合恩杂鲁胺用于转移性CRPC患者	NCT02607228(已完成)
全BET	GSK525762 (Molibresib)	I/II期/安全性、药代动力学和药效学研究/复发、难治性血液恶性肿瘤患者	NCT01943851(已完成)
全BET	RO680810	I期/剂量递增研究/NUT癌、晚期实体肿瘤或DLBCL	NCT01987362(已完成)
全BET	RO6870810	I期/剂量递增研究/AML和MDS	NCT02308761(已完成)
全BET	RO6870810	I期/第1部分—剂量递增;第2部分—特定恶性肿瘤患者扩展队列	NCT01987362(已完成)
全BET	ZEN003694	I期/安全性和耐受性研究/转移性CRPC	NCT02705469(已完成)
BRD2/3/4	ABBV-075	I期/安全性和药代动力学研究/乳腺癌、NSCLC、AML、MM、前列腺癌、SCLC、NHL	NCT02391480(已完成)
BRD2/3/4	I-BET762 (GSK525762; Molibresib)	I/II期/剂量递增研究/复发或难治性血液恶性肿瘤	NCT01943851(已完成)
BRD2/3/4	I-BET762 (GSK525762; Molibresib)	I期/开放标签交叉研究以评估伊曲康唑和利福平对I-BET0762药代动力学的影响	NCT02706535(已完成)
BRD2/3/4	OTX-015 (Birabresib)	I期/剂量发现研究/AML、DLBCL、ALL、MM	NCT01713582(已完成)
BRD2/3/4	OTX-015 (Birabresib)	Ib期/NMC、TNBC、携带ALK基因重排/融合蛋白或KRAS突变的NSCLC、CRPC、PDAC	NCT02259114(已完成)
BRD2/4	CC-90010 (Trotabresib)	I期/首次人体试验/剂量递增和扩展/晚期实体瘤和复发/难治性NHL	NCT03220347(已完成)
BRD4	AZD5153	I期/剂量递增研究/复发或难治性恶性实体瘤、淋巴瘤	NCT03205176(已完成)
BRD4	AZD5153	I期/平台协议用于治疗复发/难治性/侵袭性NHL	NCT03527147(已完成)
BRD4	CPI-0610 (Pelabresib)	I期/首次人体试验/复发/难治性淋巴瘤患者	NCT01949883(已完成)
BRD4	CPI-0610	I期/先前治疗过的MM患者	NCT02157636(已完成)
BRD4	PLX51107	I期/PLX51107联合阿扎胞苷的研究/MDS和AML	NCT04022785(已完成)

缩写: NSCLC, non-small cell lung cancer, 非小细胞肺癌; AML, acute myeloid leukemia, 急性髓系白血病; MM, multiple myeloma, 多发性骨髓瘤; SCLC, small cell lung cancer, 小细胞肺癌; NHL, non-Hodgkin lymphoma, 非霍奇金淋巴瘤; MDS, myelodysplastic syndromes, 骨髓增生异常综合征; CRPC, castration-resistant prostate cancer, 去势抵抗性前列腺癌; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma, 胰腺导管腺癌。

(1) OTX015 (MK-8628; birabresib)：在一项开放标签、剂量递增的 I 期研究中，入组了 33 例淋巴瘤患者和 12 例多发性骨髓瘤患者，确定了 80 mg 的剂量是首选，且在 14 d 服用后停药 7 d 的方案中是可耐受的^[13]。这提供了 OTX015 作为 BET 蛋白抑制剂的初步数据，包括剂量选择、安全性和初步疗效，也支持了 OTX015 在淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者中的潜力。此后，另外一项 I b

期的临床研究探究了 OTX015 在晚期实体瘤患者中的安全性、有效性和药代动力学。入组了 46 例患者，包括 26 例去势抵抗性前列腺癌患者，10 例睾丸中线癌患者和 10 例非小细胞肺癌患者。在 42 例可评估疗效的患者中，3 例（7%）实现了 PR，25 例（60%）实现了 SD，疾病控制率为 67%。所有 PR 均发生在接受 80 mg 每日一次连续给药的睾丸中线癌患者中^[14]。

(2) CPI-0610 (pelabresib): 在复发或难治性淋巴瘤患者中的 I 期研究中纳入了 64 例复发/难治性淋巴瘤患者, 证实 CPI-0610 能够有效地抑制 NF- κ B 信号通路并且具有可接受的安全性, 推荐的 II 期研究剂量为 125 mg 每天一次。在接受治疗的患者中, 有 6.2% 显示客观反应, 包括 2 例完全缓解 (complete response, CR) 和 2 例 PR^[15]。

(3) GSK525762 (molibresib): Molibresib 是一种选择性的小分子抑制剂, 针对 BET 蛋白家族, 通过一项开放标签的 I/II 期临床试验评估了其在治疗复发/难治性血液恶性肿瘤中的效果。整个研究人群的客观反应率 (objective response rate, ORR) 为 13%, 但由于胃肠道和血小板减少的毒性 [最常见的 3 级及以上不良事件包括血小板减少 (37%)、贫血 (15%) 和发热性中性粒细胞减少 (15%)] , 应用受到限制, 因此未来可能需要将其作为联合疗法进行进一步研究^[16]。之后 Cescon 等探讨了小分子抑制剂 molibresib 与内分泌治疗 fulvestrant 联合治疗 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者中的安全性、耐受性及疗效, 60 mg 剂量下, 超过 90% 的患者经历了治疗相关不良事件, 47% 和 48% 的患者在不同剂量下出现 3 级或 4 级不良事件, 且 ORR 为 13%, 远低于继续进行 II 期所需的 25% 阈值^[17]。

(4) RO6870810: I 期研究 (NCT01987362)^[18] 评估了 RO6870810 在 NUT 癌、其他实体瘤和 DLBCL 患者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学 (pharmacokinetics, PK/pharmacodynamics, PD)。共有 74 例患者接受了 RO6870810 的治疗, 研究表明, RO6870810 在这些患者群体中显示出了可接受的安全性, 并观察到了初步的抗肿瘤活性。RO6870810 的药代动力学研究显示, 该药物在体内具有线性特性, 并且支持每日一次的给药方案。药效学评估表明, RO6870810 能够降低外周血单个核细胞中的 CD11b 水平, 这表明药物能够与预期的靶点发生作用。在 I 期研究中, RO6870810 在 NUT 癌患者中, ORR 为 25% (2/8), 在其他实体瘤患者中为 2% (1/47), 在 DLBCL 患者中为 11% (2/19)。响应的肿瘤表现出 MYC 表达的失调。在 NUT 癌患者中, 中位持续缓解时间为 94 天; 在其他实体瘤患者中, 中位持续缓解时间为 90 天; 在 DLBCL 患者中, 中位持续缓解时间为 29 天。最常见的治疗相关 AE 包括疲劳

(42%)、食欲下降 (35%) 和注射部位红斑 (35%)。RO6870810 与 venetoclax (一种 BCL-2 抑制剂) 的联合治疗正在 DLBCL 患者中进行研究 (NCT03255096)。这项研究旨在探索两种药物联合使用是否能够提高治疗效果, 尤其是在那些对单一药物治疗不敏感的患者中。

上述提到 Shapiro 等人发表了关于新型 BET 抑制剂 RO6870810 的 I 期临床研究结果的带给我们的思考从以下几个方面看:

7.1 设计的合理性

该研究的设计遵循了标准的 I 期研究框架, 旨在评估 RO6870810 的安全性、药代动力学和药效学 (PK/PD), 并探索其在 NUT 癌、其他实体瘤和 DLBCL 中的初步疗效。通过逐步增加剂量, 研究者能够确定药物的最大耐受剂量 (MTD) 和剂量限制毒性 (DLTs), 这是评估新药安全性的关键步骤。此外, 通过监测治疗相关 AEs 和药代动力学参数, 研究为后续的临床研究提供了重要信息。

7.2 结论的可靠性

研究结果显示, RO6870810 在 NUT 癌和其他实体瘤患者中表现出了可接受的安全性和初步的疗效。NUT 癌是一种预后差, 侵袭性高的罕见肿瘤, 其非特异性特征还增加了诊断的难度, 现有传统治疗手段整体效果欠佳。进展迅速, 中位生存期为 6.8 个月 (95%CI 5.8~9.7), 患者多因局部病灶进展及远处转移而失去手术机会^[19,20]。Xie 等对 2015 年至 2018 年间在广州医科大学第一附属医院确诊的 7 例原发性肺 NMC 患者进行分析, 患者的中位整体生存时间仅为 4.1 个月 (范围为 1.5~26.7 个月)^[21]。

所以 RO6870810 特别是在 NUT 癌患者中, ORR 达到了 25%, 为这一罕见且预后极差的肿瘤类型提供了新的治疗选择。此外, 药代动力学参数表明 RO6870810 具有线性药代动力学特性, 支持每日一次的给药方案。药效学评估显示, RO6870810 能够持续降低外周血单个核细胞中的 CD11b 水平, 这为药物的靶点参与提供了证据。然而, 我们也应该注意到, 由于样本量较小, 这些初步结果需要在更大的患者群体中进一步验证。此外, 研究中观察到的一些不良反应, 如疲劳、食欲下降和注射部位红斑, 需要在后续研究中进一步评估其长期影响和潜在的管理策略。

7.3 尚存在的不足

尽管研究提供了有关 RO6870810 的有希望的数据, 但仍存在一些局限性。首先, I 期研究的设计限制了对疗效的深入评估, 特别是对于反应持续时间和生存获益的评估。其次, 由于患者群体的异质性, 很难确定哪些特定的肿瘤类型或分子亚型最有可能从 RO6870810 治疗中获益。此外, 研究中没有包括对耐药机制的深入探索, 这是未来研究中需要解决的关键问题。

7.4 临床实践中应注意的问题

在将这些结论应用于临床实践时, 我们需要考虑以下几个问题。首先, 对于 RO6870810 的最佳剂量和给药方案仍需进一步研究。其次, 需要开发有效的生物标志物来预测患者对治疗的反应, 这可能包括 *MYC* 表达水平、基因重排或其他分子特征。此外, 考虑到治疗相关的不良反应, 需要为临床医生提供管理这些副作用的指导。

7.5 临床应用、未来发展和研究方向

RO6870810 的初步研究结果为未来的临床应用和研究提供了基础。未来的研究应聚焦于以下几个方向: 首先, 通过随机对照试验评估 RO6870810 在特定肿瘤类型中的疗效和安全性; 其次, 探索与其他药物的联合治疗策略, 以提高治疗效果和克服耐药性; 联合需要关注安全性, 2021 年美国癌症研究学会 (American Association for Cancer Research, AACR) 会议^[22]报道了一项 Ib 期研究 (NCT03292172) 探讨了 RO6870810 与阿替利珠单抗 (atezolizumab, A) 联合治疗晚期卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 和三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 的效果, 共招募 36 例患者, 其中 27 例参与剂量递增, 9 例参与扩展部分。观察到 2 例部分缓解 (PR), 15 例疾病稳定 (SD), 14 例疾病进展 (PD) 作为最佳反应。作为单一疗法治疗出现疑似继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 很少见, 但由于联合治疗出现了包括疑似 HLH 在内的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs), 因此该组合的安全性被认为是不可接受的。且抗肿瘤活性有限, 该试验提前终止。

总之, Shapiro 等人的研究为我们提供了新型

BET 抑制剂 RO6870810 在实体瘤和淋巴瘤治疗中的初步数据。虽然这些结果令人鼓舞, 但仍需要在更大规模的临床研究中进一步验证, 并探索最佳的治疗策略和生物标志物, 以实现患者的个体化治疗。

[参 考 文 献]

- [1] FILIPPAKOPOULOS P, QI J, PICAUD S, et al. Selective inhibition of BET bromodomains[J]. *Nature*, 2010, 468(7327): 1067–1073. doi: 10.1038/nature09504.
- [2] PÉREZ-SALVIA M, ESTELLER M. Bromodomain inhibitors and cancer therapy: from structures to applications[J]. *Epigenetics*, 2017, 12(5): 323–339. doi: 10.1080/15592294.2016.1265710.
- [3] DELMORE J E, ISSA G C, LEMIEUX M E, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc[J]. *Cell*, 2011, 146(6): 904–917. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.017.
- [4] CHAPUY B, MCKEOWN M R, LIN C Y, et al. Discovery and characterization of super-enhancer-associated dependencies in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(6): 777–790. doi: 10.1016/j.ccr.2013.11.003.
- [5] STATHIS A, BERTONI F. BET proteins as targets for anticancer treatment[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(1): 24–36. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0605.
- [6] DOROSHOW D B, EDER J P, LORUSSO P M. BET inhibitors: a novel epigenetic approach[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1776–1787. doi: 10.1093/annonc/mdx157.
- [7] HILTON J, CRISTEA M C, VOSKOBOYNIK M, et al. Initial results from a phase I/IIa trial evaluating BMS-986158, an inhibitor of the bromodomain and extra-terminal (BET) proteins, in patients (pts) with advanced cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(S8): VIII134. doi: 10.1093/annonc/mdy279.399.
- [8] WANG N, WU R L, TANG D L, et al. The BET family in immunity and disease[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 23. doi: 10.1038/s41392-020-00384-4.
- [9] DUAN Q M, MCMAHON S, ANAND P, et al. BET bromodomain inhibition suppresses innate inflammatory and profibrotic transcriptional networks in heart failure[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(390): eaah5084. doi: 10.1126/scitranslmed.aah5084.
- [10] BORCK P C, GUO L W, PLUTZKY J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1190–1208. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315929.
- [11] ZHAO Y J, BAI L C, LIU L, et al. Structure-based discovery of 4-(6-methoxy-2-methyl-4-(quinolin-4-yl)-9H-pyrimido[4, 5-b]indol-7-yl)-3, 5-dimethylisoxazole (CD161) as a potent and orally bioavailable BET bromodomain inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(9): 3887–3901. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00193.

(下转第 320 页)

- melanoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 860067. doi: [10.3389/fgene.2022.860067](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.860067).
- [13] XIONG Y, SI Y, FENG Y S, et al. Prognostic value of lipid metabolism-related genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(1): 196–209. doi: [10.1002/iid3.379](https://doi.org/10.1002/iid3.379).
- [14] YE Z M, ZOU S M, NIU Z Y, et al. A novel risk model based on lipid metabolism-associated genes predicts prognosis and indicates immune microenvironment in breast cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 691676. doi: [10.3389/fcell.2021.691676](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.691676).
- [15] CUI Y F, HAN B A, ZHANG H, et al. Identification of metabolic-associated genes for the prediction of colon and rectal adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2259–2277. doi: [10.2147/OTT.S297134](https://doi.org/10.2147/OTT.S297134).
- [16] VON ALLMEN C E, SCHMITZ N, BAUER M, et al. Secretory phospholipase A2-IIID is an effector molecule of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(28): 11673–11678. doi: [10.1073/pnas.0812569106](https://doi.org/10.1073/pnas.0812569106).
- [17] MURAKAMI M, YAMAMOTO K, MIKI Y, et al. The roles of the secreted phospholipase A₂ gene family in immunology[J]. *Adv Immunol*, 2016, 132: 91–134. doi: [10.1016/bs.ai.2016.05.001](https://doi.org/10.1016/bs.ai.2016.05.001).
- [18] ZHANG H Z, CHEN K, ZHOU Q Y, et al. PLA2G2D fosters angiogenesis in non-small cell lung cancer through aerobic glycolysis[J]. *Growth Factors*, 2024, 42(2): 74–83. doi: [10.1080/08977194.2023.2297702](https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2297702).
- [19] MEHTA A K, KADEL S, TOWNSEND M G, et al. Macrophage biology and mechanisms of immune suppression in breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643771. doi: [10.3389/fimmu.2021.643771](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.643771).
- [20] ZHANG X, HE T H, LI Y, et al. Dendritic cell vaccines in ovarian cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 613773. doi: [10.3389/fimmu.2020.613773](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613773).
- [21] LASKOWSKI T J, BIEDERSTÄDT A, REZVANI K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(10): 557–575. doi: [10.1038/s41568-022-00491-0](https://doi.org/10.1038/s41568-022-00491-0).
- [22] YUEN G J, DEMISSIE E, PILLAI S. B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(12): 747–757. doi: [10.1016/j.trecan.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.010).
- [23] XIONG S M, DONG L L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173. doi: [10.1186/s13045-021-01187-y](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y).

[收稿日期] 2024-09-05

(上接第 289 页)

- [12] GADGEEL S, KEEDY V, TAYLOR S, et al. Abstract CT104: a first-in-human phase I dose escalation study of BET inhibitor GSK2820151 in patients with advanced or recurrent solid tumors cancers[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13S): CT104. doi: [10.1158/1538-7445.AM2017-CT104](https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2017-CT104).
- [13] AMORIM S, STATHIS A, GLEESON M, et al. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with lymphoma or multiple myeloma: a dose-escalation, open-label, pharmacokinetic, phase I study[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(4): e196–e204. doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00021-1).
- [14] LEWIN J, SORIA J C, STATHIS A, et al. Phase Ib trial with birabresib, a small-molecule inhibitor of bromodomain and extraterminal proteins, in patients with selected advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3007–3014. doi: [10.1200/JCO.2018.78.2292](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2292).
- [15] BLUM K A, SUPKO J G, MARIS M B, et al. A phase I study of pelabresib (CPI-0610), a small-molecule inhibitor of BET proteins, in patients with relapsed or refractory lymphoma[J]. *Cancer Res Commun*, 2022, 2(8): 795–805. doi: [10.1158/2767-9764.CRC-22-0060](https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0060).
- [16] DAWSON M A, BORTHAKUR G, HUNTLY B J P, et al. A phase I/II open-label study of molibresib for the treatment of relapsed/refractory hematologic malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(4): 711–722. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-1284](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1284).
- [17] CESCON D W, HILTON J, MORALES MURILO S, et al. A phase I/II study of GSK525762 combined with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced or metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(2): 334–343. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-23-0133](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0133).
- [18] SHAPIRO G I, LORUSSO P, DOWLATI A, et al. A phase I study of RO6870810, a novel bromodomain and extra-terminal protein inhibitor, in patients with NUT carcinoma, other solid tumours, or diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 744–753. doi: [10.1038/s41416-020-01180-1](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01180-1).
- [19] BAUER D E, MITCHELL C M, STRAIT K M, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5773–5779. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-1153](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1153).
- [20] CHAU N G, MA C, DANGA K, et al. A novel prognostic risk classification model for NUT midline carcinoma: a largest cohort analysis from the NMC registry[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15S): Abstr6085. doi: [10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6085](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6085).
- [21] XIE X H, WANG L Q, QIN Y Y, et al. Clinical features, treatment, and survival outcome of primary pulmonary NUT midline carcinoma[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 183. doi: [10.1186/s13023-020-01449-x](https://doi.org/10.1186/s13023-020-01449-x).
- [22] LHEUREUX S, SPANGAARD I, HAMILTON E, et al. Abstract LB104: dose-finding/expansion phase Ib study to evaluate the safety and activity of BET inhibitor RO6870810 (RO) and Atezolizumab (A) in patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) or triple negative breast cancer (TNBC)[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13S): LB104. doi: [10.1158/1538-7445.AM2021-LB104](https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-LB104).

[收稿日期] 2024-10-25