DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20230330.004
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20230330.1426.008

核输出蛋白XPO1抑制剂治疗血液肿瘤最新进展

高娅娅[1,2],李 宏[1],高广勋[2]✉
(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2.解放军空军军医大学西京医院血液内科,陕西 西安 710032)

[摘要]核输出蛋白1(exportin 1, XPO1)是一种核质转运蛋白,负责大多数肿瘤抑制蛋白和生长调节蛋白的转运。XPO1在许多恶性肿瘤中过表达,并与疾病进展、治疗耐药性相关。选择性核输出抑制剂(SINE)是一类新型抗肿瘤药物,促使肿瘤抑制蛋白和其他生长调节蛋白的核内储留和活化,并下调细胞浆内多种致癌蛋白水平,诱导肿瘤细胞凋亡。本文综述XPO1在肿瘤发生发展和耐药性中的作用、以及XPO1抑制剂治疗血液肿瘤的研究进展。

[关键词]核输出蛋白1;Selinexor;血液肿瘤;临床试验
[中图分类号]R733 [文献标识码]A [文章编号]1007-1237(2023)24-0001-07

Recent progresson nuclear export protein XPO1 inhibitor in the treatment of hematological malignancies

GAO Ya-ya[1,2], LI Hong[1], GAO Guang-xun[2]✉
(1. *Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang* 712046, *China*; 2. *Department of Hematology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an* 710032, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by National Natural Science Foundation Project* (81970190); *Shaanxi Provincial Social Development Public Relations Key Project* (2019*ZDLSF*02-02); *National Medical Center Transformation Project* (2020*ZKMC*01)

[*Author*]: *GAO Ya-ya, E-mail*: 2109497169@qq.com.
[*Correspondence to*]: *GAO Guang-xun, Associate Chief Physician, Doctoral Degree, Associate Professor, Master's Supervisor, E-mail*: *gaoguangxun@fmmu.edu.cn.*

Received: 2023-01-25 *Revised*: 2023-03-23 *JHMU*, 2023;29(24):1914-1920

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Most tumor suppressor and growth-regulating proteins are transported via the plasmic nuclear transporter exportin 1 (XPO1). Many malignancies have excessive XPO1 expression, which is associated with disease progression and resistance to therapy. A novel class of anticancer medication called selective inhibitor of nuclear export (SINE) can down-regulate the levels of a number of antigenic proteins in the cytoplasm, activate tumor suppressor and other growth regulating proteins, and promote the nuclear retention and apoptosis of tumor cells. This article discusses the function of XPO1 in drug resistance and tumor development as well as the advancement of XPO1 inhibitor research for the treatment of hematological cancers.

[KEYWORDS] Exportin-1; Selinexor; Hematologic malignancies; Clinical trials

核输出蛋白1(exportin 1, XPO1),又称为CRM1(染色体维持蛋白1)[1],是一种转运受体蛋白,负责超过200多种蛋白的出核转运。在血液系统恶性肿瘤中,XPO1常过度表达而导致细胞生长凋亡调节异常或细胞周期异常,因此靶向XPO1是一种极具前景的疗法[2]。Selinexor是首个选择性XPO1抑制剂,通过抑制XPO1,促使肿瘤抑制蛋白(tumor suppressor proteins,TSPs)和生长调节蛋白

[基金项目]国家自然科学基金项目(81970190);陕西省社发公关重点项目(2019ZDLSF02-02);国家医学中心转化课题(2020ZKMC01)
[作者简介]高娅娅,E-mail: 2109497169@qq.com。
[通讯作者]高广勋,副主任医师,博士学位,副教授,硕士研究生导师,E-mail: gaoguangxun@fmmu.edu.cn。
[收稿日期]2023-01-25 [修回日期]2023-03-23 网络出版时间:2023-03-30 16:06:58

(growth regulatory proteins, GRPs)等核内储留活化,发挥抗肿瘤作用;并下调细胞浆内多种致癌基因mRNA水平,诱导肿瘤细胞选择性凋亡,在不同类型肿瘤中显示出明显的抗肿瘤作用[3,4]。目前正在研究的SINE化合物还包括KPT-185、KPT-251、KPT-276、KPT-335(Verdinexor)、KPT-8602(Eltanexor),这些KPT类化合物是水溶性的、可逆的XPO1抑制剂。Eltanexor是第二代口服XPO1抑制剂,脑组织渗透性较Selinexor显著降低,可减轻中枢神经系统介导的厌食和体重减轻等副作用,可能拥有更高的安全性和更广的治疗窗[5]。本文综述XPO1在肿瘤发生发展和耐药性中的作用、以及XPO1抑制剂治疗血液肿瘤的研究进展。

1 XPO1通路生理功能

XPO1主要生理功能是介导多种蛋白和mRNA从细胞核到细胞质的输出,在维持细胞内稳态中扮演着重要的角色[5]。在细胞核中,XPO1和RanGTP与含有核输出信号的货物蛋白结合,形成稳定的出核转运复合体,并通过XPO1与核孔蛋白相互作用,穿越核孔复合体中央通道;进入细胞质后,在RanGAP和RanBP1/2的作用下,RanGTP被水解为RanGDP,出核转运复合体解离,货物蛋白被释放,随后XPO1穿梭回细胞核[1,5]。XPO1正是通过这种核质转运机制来调控细胞增殖与凋亡,对正常细胞生理功能至关重要。

2 XPO1介导的蛋白异常定位与肿瘤发生发展及耐药相关

与正常细胞相比,肿瘤细胞中XPO1过表达导致多种TSPs、GRPs等发生亚细胞定位及功能紊乱(包括很多药物靶点的错误定位),从而抑制肿瘤细胞的凋亡进程,促进肿瘤的发生发展[6]。

过度的核输出会促进癌症和治疗耐药性的发展。XPO1过表达导致TSPs如p53的细胞质滞留。这种蛋白质的错误定位导致其功能失活,从而导致获得性治疗耐药性[1]。XPO1过表达还可以促进转录延伸因子E2F7输出,从而抑制细胞质中SphK2进而导致蒽环类耐药[5]。类似地,RNA解旋酶DDX17和拓扑异构酶2α(TOP2A)的核输出增强可分别导致对吉非替尼和阿霉素的耐药性[5]。NF-κB信号通路重要成员如NF-κB抑制剂(IκB)、p65和p50的核输出可激活该通路并导致伊布替尼耐药性的产生[5,7]。核凝集素3向细胞质的输出可增强对β-连环蛋白的调节,随后促进对铂类药物的耐药性[8]。p53、蛋白磷酸酶2A(PP2A)等的核输出也与酪氨酸激酶抑制剂尤其是伊马替尼或新型PI3K抑制剂CYH33的耐药有关[5,9]。

3 XPO1抑制剂——Selinexor应用于血液肿瘤的治疗机制

3.1 肿瘤抑制蛋白途径

3.1.1 p53、p21和p73 p53是一种TSPs,通过多种机制在细胞周期、细胞凋亡和基因组稳定性的调节中发挥作用[1]。血液肿瘤中p53可减少受损DNA的复制和积累,抑制肿瘤细胞增殖。p73是p53的同源蛋白,功能类似。p21是p53活性的主要下游通路,与DNA损伤和细胞周期停滞有关[10]。正常细胞中p53受到严格控制,但许多肿瘤中XPO1介导p53核输出导致其功能丧失进而促进肿瘤发生发展[1]。Selinexor高选择性作用于XPO1靶点,修正蛋白异常定位,通过促进p53、p21和p73等的核聚集并活化,可抑制肿瘤细胞生长[1]。

3.1.2 NF-κB NF-κB在细胞的炎症反应、免疫应答等中发挥关键作用。肿瘤细胞中的NF-κB通路被激活,抑制细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖。IκB-α是NF-κB上游的抑制蛋白,与NF-κB结合后被隔离在细胞质中失活[11]。而肿瘤细胞中XPO1过表达,胞核内的IκB-α以及IκB-α与NF-κB结合物过度向细胞质转运,促进其被细胞质中的蛋白酶体降解灭活、激活NF-κB通路,从而增强肿瘤细胞活性[12]。Selinexor可以通过上调IκB-α、IκB-α与NF-κB亚基结合物的核浓度来抑制NF-κB的转录活性,阻止致癌通路激活[12]。

3.2 糖皮质激素受体途径

糖皮质激素受体(GR)的出核主要由CRT(核输出受体钙网蛋白)介导,也可缓慢由XPO1介导核输出。GR可以促进p21、p27基因表达,使得细胞周期停滞,还可抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路发挥抗肿瘤作用[13]。肿瘤细胞中GR被XPO1过度运输出核。Selinexor可抑制GR的核输出,上调核内GR水平,增强GR转录活性,协同GC抑制mTOR通路,抑制肿瘤生长[13,14]。

3.3 致癌因子

30%的恶性肿瘤中发现致癌因子eIF4E(真核翻译起始因子4E)升高,其与致癌因子mRNA的帽子结构结合,通过XPO1进行核输出,与肿瘤发生发展相关[15]。Selinexor可抑制eIF4E依赖性mRNA的核输出,从而下调c-MYC、CDC25A、BRD4、Bcl-2、Mcl-1等相关致癌因子的翻译,降低胞浆中致癌蛋白的水平,抑制肿瘤发生[16]。

4 XPO1抑制剂在血液系统肿瘤中的应用

4.1 多发性骨髓瘤

Selinexor可诱发多发性骨髓瘤(multiple myeloma，MM)细胞凋亡，抑制细胞生长，延缓肿瘤进展[17]。Selinexor与其他抗肿瘤药物联合使用可显示出更好的协同细胞毒作用。研究发现Selinexor与地塞米松联用时可以增强促凋亡标志物(PUMA)的表达，并降低促生存标志物(Bcl-2、Mcl-1)的表达[14]。另有研究报道Selinexor联合蛋白酶体抑制剂在体外和体内均表现出协同细胞毒性，并在动物模型中显示出抗瘤活性[18]。

临床研究证明在MM患者中使用XPO1抑制剂亦显示出良好的疗效。STORM试验评估Selinexor联合低剂量地塞米松在既往接受过多线治疗且对5种不同疗法(包括传统化疗、糖皮质激素、至少一种蛋白酶体抑制剂、至少一种免疫调节药物和抗CD38单抗疗法)耐药的123例复发难治性多发性骨髓瘤(relapsed/refractory multiple myeloma，RRMM)患者中的疗效，结果显示ORR达26.2%，中位无进展生存期(progression-free survival，PFS)和中位总生存期(overall survival，OS)分别为3.7个月和8.6个月[19]。其中2例患者达到严格意义的完全缓解(complete response，CR)，30例患者达到部分缓解(partial response，PR)及以上。BOSTON研究探索了在既往接受过1～3线治疗的42例MM患者的疗效和安全性。结果显示，SVd(Selinexor＋硼替佐米＋地塞米松)(n=195)组较Vd(硼替佐米＋地塞米松)(n=207)组中位PFS显著延长(13.9个月 *vs* 9.5个月)，且2级以上的周围神经病变发生率较Vd组更低(21% *vs* 34%)[20,21]。亚组分析显示，老年患者、肾功能不全患者以及遗传学高危患者均能从SVd治疗中获益。STOMP Ⅰ/Ⅱ期试验 探索了Sd(Selinexor＋地塞米松)联合不同机制药物在RRMM患者中的疗效和安全性[23-25]，结果显示：Sd联合泊马度胺(SPd)治疗48例患者的ORR为50%，中位PFS为12.2个月；Sd联合卡非佐米(SKd)治疗24例患者的ORR为78%，中位PFS为23.7个月；Sd联合达雷妥尤单抗(SDd)治疗34例患者的ORR为69%，中位PFS为12.5个月。此外，也有研究已开始评估Selinexor在自体造血干细胞移植预处理[26]、CAR-T[27]治疗后进展迅速的MM患者中的疗效。Selinexor为MM患者的治疗提供了新的选择。

4.2 非霍奇金淋巴瘤

在非霍奇金淋巴瘤动物模型中，Selinexor与地塞米松或依维莫司联用可降低Caspase-3以及XPO1的表达[28]。此外，研究发现Selinexor可克服套细胞淋巴瘤对伊布替尼的耐药性[7]。也有研究发现XPO1抑制剂联用BCL-2抑制剂在弥漫大B细胞的小鼠异种移植模型中表现出协同抗瘤活性[29]。

Selinexor单药治疗复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤(relapse and refractory diffuse large B-cell lymphoma，RRDLBCL)的Ⅰ期临床试验结果显示ORR为32%(其中CR10%，PR22%)，并且有5例双打击淋巴瘤患者从中获益(CR20%，PR40%)[30]。Ⅱ期临床研究(SADAL)[31]，评估Selinexor单药治疗既往接受过≥2线治疗的RRDLBCL患者，ORR为29%，其中CR为13%，疾病控制率为37%；在获得CR或者PR的39例患者中，有38%的患者缓解持续时间(duration of response，DOR)超过6个月，15%的患者DOR超过12个月。该研究表明Selinexor对于接受过至少2种以上的多药联合方案且不适合进行自体造血干细胞移植的RRDLBCL患者具有显著疗效。

另一项Ⅰ期临床研究[32]评估Selinexor联合R-CHOP方案用于非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin′s lymphoma，NHL)一线治疗的研究，共入组12例新诊断的NHL患者，其中10例DLBCL。结果显示ORR为100%，CR为90%，疗效显著。因此，新型口服、无细胞毒性药物Selinexor有望成为此类RRDLBCL患者的新治疗选择。TOUCH研究评估Selinexor联用吉西他滨和奥沙利铂(GemOx)方案在R/R PTCL/NKTL中的疗效和安全性[33]。截止2022年6月10日，共39名患者纳入研究，在35例可评估疗效的患者中ORR为48.6%，CR为22.9%，各亚型人群也均取得了良好的疾病缓解。总体而言，TOUCH研究的治疗方案将在国内外的临床实践中具有一定的指导意义。

4.3 急性髓系白血病

Selinexor对白血病干/祖细胞有杀伤作用，而对正常造血干细胞的毒性轻微[34]。研究发现，Selinexor与FLT3抑制剂索拉非尼联合用药在人FLT3突变的异种移植模型中显示出协同抗白血病效应[35,36]，其它临床前研究[37,38]也报道了Selinexor和topo Ⅱ抑制剂(伊达比星、足叶乙甙和米托蒽醌)或Bcl-2抑制剂的协同效应。

一项Selinexor单药治疗研究入组了95例复发

难治性急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia,AML)患者,在81例可评估的患者中,ORR为14%,31%患者骨髓中原始细胞比例降低≥50%[39]。与无应答患者相比,中位PFS(5.1个月*vs* 1.3个月)和OS(9.7个月*vs* 2.7个月)均显著提高。联合治疗临床试验主要集中于治疗选择有限的老年患者,一项Ib期临床试验[40]入组了初治伴不良预后AML患者(n=21,中位年龄65岁),经Selinexor联合柔红霉素和阿糖胞苷方案治疗后,53%的患者达到CR。在25例年龄>60岁AML患者的1期研究中,Selinexor联合地西他滨治疗后患者ORR为40%[41]。另一项1b期研究入组20例初治或者复发难治性AML患者,Selinexor联合大剂量阿糖胞苷和米托蒽醌治疗后患者ORR为70%,CR为50%,1年OS为69%、PFS为68%[42]。还有研究评估了Selinexor联合克拉屈滨、阿糖胞苷和非格司亭方案在AML中的疗效,结果40例患者中有18例达CR,中位DOR为9.1个月,中位PFS和OS分别为6.1个月和7.8个月。由此可见,Selinexor与AML传统治疗方案联合具有良好的疗效。

4.4 慢性淋巴细胞白血病

在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)中,大部分XPO1突变(79%~100%)与IGHV未突变状态有关,除了TSPs(TP53、IκB和FOXOa)的调控机制外,Selinexor在体外能够阻断BCR下游信号通路,并抑制CXCL12介导的生存信号通路[43]。另外,Selinexor可以抑制IGHV未突变的慢淋细胞增殖并可克服BTK C481S突变导致的伊布替尼耐药,在Eμ-TCL1荷瘤小鼠模型中,无论是单药还是与伊布替尼联合使用都显示出较好的抗肿瘤作用[44]。

一项针对前期接受过伊布替尼治疗的复发难治性CLL患者的Ⅰ期研究结果显示,Selinexor和伊布替尼联合治疗后患者的ORR为43%,CR为6%,PR为31%,中位PFS为8.9个月,其中2例BTK突变患者从治疗中显著获益[45]。另一项研究评估Selinexor联合伊布替尼方案治疗CLL(n=16)和NHL(n=18)患者的疗效与安全性,结果显示,在所有入组患者中,47%的患者获得了疾病稳定(stable disease, SD),ORR为32%。CLL和NHL患者的中位PFS分别为8.9个月和2.7个月[46]。CLL和NHL患者的2年OS分别为73.7%和27.8%。Selinexor与伊布替尼的联合治疗方案在多线治疗的高危CLL、NHL患者中显示出较好的疗效,且患者具有良好的耐受性。

4.5 骨髓纤维化

一项针对骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)的研究[47],旨在评估Selinexor在经JAK抑制剂治疗无效或不耐受的成年MF患者(n=12)中的疗效,主要终点为检测Selinexor对脾脏体积(SVR)的影响。在入组的可评估患者中,有9例患者接受了≥24周的Selinexor治疗,其中5例患者SVR缩小≥25%,3例患者SVR缩小≥35%。2年OS为91.7%。总之,在经JAK抑制剂治疗后的难治性MF患者中,Selinexor表现出良好的单药活性、耐受性和持续的脾脏反应。

另一项试验数据显示[48],在初治MF患者中,Selinexor和芦可替尼组成的联合治疗在第12周诱导快速脾脏反应,75%的可评价患者在第12周联合治疗后SVR减少至少35%,中位SVR缩小比例为45%;92%的可评价患者在接受至少24周联合治疗后SVR减少≥35%,中位SVR缩小比例达到49%。整个治疗期间,治疗组中均未观察到任何剂量限制性毒性。

4.6 骨髓增生异常综合征

一项研究探索了Selinexor联合阿扎胞苷对骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)细胞株(SKM-1和MUTZ-1)的作用[49]。结果显示,Selinexor与阿扎胞苷联合治疗可协同抑制MDS细胞增殖,并将细胞周期阻断在G2/M期。此外,还促进了MDS细胞凋亡,增强了p53在细胞核中的积聚,从而使p53被激活并作为肿瘤抑制蛋白发挥作用。可见,Selinexor与阿扎胞苷联合可能是MDS领域一种有前景的治疗方法。

高危MDS的主要治疗包括异基因造血干细胞移植和去甲基化药物(HMA),HMA治疗失败的患者目前缺乏有效治疗方案,生存期仅为5~6个月。一项关于Selinexor治疗HMA难治性高危MDS或AML的研究[50]显示,在23例可评估的患者中,ORR为26%,52%患者达到SD。中位缓解持续时间为6.3个月,中位OS为8.7个月。亚组分析显示,达到骨髓完全缓解(mCR)或SD的患者与无效组患者相比,生存改善更为显著,OS分别为9.6个月和7.9个月。该研究结果证实,Selinexor对HMA难治性MDS和AML治疗有效。

另一项研究是关于二代SINE化合物Eltanexor在MDS领域的研究探索。与Selinexor相比,Eltanexor具有较低的血脑屏障渗透及较广的治疗窗

口，因此耐受性更好。一项Ⅰ/Ⅱ期临床研究旨在评估单药Eltanexor治疗较高危MDS患者，研究入组20例患者，在15例可评估的患者中，7例获得mCR，5例获得SD，总疾病控制率达80%[51]。可评估患者中有4例获得血液学改善，中位OS为10.58个月。生存分析显示，7例达mCR患者的中位OS（11.86个月）显著优于未达到mCR患者（8.67个月）。该研究数据表明，单药XPO1抑制剂在高危HMA耐药的MDS患者中呈现出较好的疗效，XPO1抑制剂单药或者联合用药在MDS患者中的其他相关研究正在进行中。

5 Selinexor在临床应用中的常见不良事件及管控

恶心呕吐是Selinexor最常见的非血液学不良反应，1-2级无需调整，3级暂停用药，可使用5-HT3受体拮抗剂、奥氮平等支持治疗[24]。疲劳、乏力也是Selinexor的常见不良反应，纠正疲劳可考虑使用兴奋剂如口服哌醋甲酯[52]。对于厌食、体重减轻较严重者可口服醋酸甲地孕酮[53]。低钠血症也是Selinexor治疗中的不良反应之一。其中绝大多数临床症状较轻，对于1-2级低钠血症患者无需剂量调整，3级低钠血症患者需暂停用药，直至改善至1级或基线水平[19]。血小板减少和贫血是Selinexor的主要血液学不良反应，可通过剂量调整及使用促血小板生成素类药物进行治疗[21]。1-2级中性粒细胞减少无需调整，3级不伴发热可调整剂量，4级或发热性中性粒细胞减少症应暂停用药并使用G-CSF等升白药物[53]。

6 小结

XPO1在多种蛋白质、mRNA的核输出过程中均发挥重要作用。在肿瘤细胞中，XPO1过表达及介导的核输出增加。XPO1抑制剂作为一种新型靶向药物在多种血液系统恶性肿瘤中均表现出较好的抗肿瘤活性，发展前景广阔，将为血液系统恶性肿瘤患者带来新的治疗选择及生存获益。

作者贡献度说明：

高娅娅：选题、文章构思及论文撰写；李宏：给予修改意见；高广勋：指导选题及文章写作并提供项目基金支持。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Nachmias B, Schimmer AD. Targeting nuclear import and export in hematological malignancies [J]. Leukemia, 2020, 34(11): 2875-2886.

2 Burke RT, Marcus JM, Orth JD. Inhibition of exportin-1 function results in rapid cell cycle-associated DNA damage in cancer cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 39460-39475.

3 Walker JS, Garzon R, Lapalombella R. Selinexor for advanced hematologic malignancies [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(10): 2335-2350.

4 Syed YY. Selinexor: First global approval [J]. Drugs, 2019, 79(13): 1485-1494.

5 Azmi AS, Uddin MH, Mohammad RM. The nuclear export protein XPO1-from biology to targeted therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 152-169.

6 Azizian NG, Li Y. XPO1-dependent nuclear export as a target for cancer therapy [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 61.

7 Ming M, Wu W, Xie B, et al. XPO1 Inhibitor selinexor overcomes intrinsic ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma *via* nuclear retention of IκB [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(12): 2564-2574.

8 Garzon R, Savona M, Baz R, et al. A phase 1 clinical trial of single-agent selinexor in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2020, 136(2): 259.

9 Wu N, Ren D, Li S, et al. RCC2 over-expression in tumor cells alters apoptosis and drug sensitivity by regulating Rac1 activation [J]. BMC cancer, 2018, 18(1): 67.

10 Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(5): 946-960.

11 Prescott JA, Mitchell JP, Cook SJ. Inhibitory feedback control of NF-κB signalling in health and disease [J]. Biochem J, 2021, 478(13): 2619-2664.

12 Kashyap T, Argueta C, Aboukameel A, et al. Selinexor, a selective inhibitor of nuclear export (SINE) compound, acts through NF-κB deactivation and combines with proteasome inhibitors to synergistically induce tumor cell death [J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 78883-78895.

13 Clarisse D, Offner F, De Bosscher K. Latest perspectives on glucocorticoid-induced apoptosis and resistance in lymphoid malignancies [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(2): 188430.

14 Argueta C, Kashyap T, Klebanov B, et al. Selinexor synergizes with dexamethasone to repress mTORC1 signaling and induce multiple myeloma cell death [J]. Oncotarget, 2018, 9(39): 25529-25544.

15 Maracci C, Motta S, Romagnoli A, et al. The mTOR/4E-BP1/eIF4E signalling pathway as a source of cancer drug targets [J]. Curr Med Chem, 2022, 29(20): 3501-3529.

16 Pal I, Safari M, Jovanovic M, et al. Targeting translation of mRNA as a therapeutic strategy in cancer [J].

Curr Hematol Malig Rep, 2019, 14(4): 219-227.
17 Selinexor for multiple myeloma [J]. Australian prescriber, 2022, 45(6): 217-218.
18 Muz B, Azab F, De La Puente P, et al. Selinexor overcomes hypoxia-induced drug resistance in multiple myeloma [J]. Translat Oncol, 2017, 10(4): 632-640.
19 Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma [J]. New Eng J Med, 2019, 381(8): 727-738.
20 Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet (London, England), 2020, 396(10262): 1563-1573.
21 Dimopoulos MA, Delimpasi S, Simonova M, et al. Weekly selinexor, bortezomib and dexamethasone (SVd) versus twice weekly bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with multiple myeloma (MM) after 1-3 prior therapies: Initial results of the phase 3 BOSTON study [J]. 2020.
22 Richard S, Chari A, Delimpasi S, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk [J]. Am J Hematol, 2021, 96(9): 1120-1130.
23 Chen CI, Bahlis N, Gasparetto C, et al. Selinexor, pomalidomide, and dexamethasone (SPd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Blood, 2019, 134: 141.
24 Gasparetto C, Lipe B, Tuchman SA, et al. Selinexor in combination with carfilzomib and dexamethasone, all once weekly (SKd), for patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Blood, 2020, 136: 14-15.
25 Gasparetto C, Lentzsch S, Schiller G, et al. Selinexor, daratumumab, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. EJHaem, 2021, 2(1): 56-65.
26 Nishihori T, Alsina M, Ochoa J, et al. The result of a phase 1 study of selinexor in combination with high-dose melphalan and autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma [J]. Blood, 2019, 134(Suppl_1): 3314.
27 Chari A, Vogl DT, Jagannath S, et al. Selinexor-based regimens for the treatment of myeloma refractory to chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. Br J Haematol, 2020, 189(4): e126-e130.
28 Muqbil I, Aboukameel A, Elloul S, et al. Anti-tumor activity of selective inhibitor of nuclear export (SINE) compounds, is enhanced in non-Hodgkin lymphoma through combination with mTOR inhibitor and dexamethasone [J]. Cancer Lett, 2016, 383(2): 309-317.
29 Luo B, Huang L, Gu Y, et al. Expression of exportin-1 in diffuse large B-cell lymphoma: Immunohistochemistry and TCGA analyses [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(12): 5547-5560.
30 Kuruvilla J, Savona M, Baz R, et al. Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2017, 129(24): 3175-3183.
31 Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): A single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(7): e511-e522.
32 Seymour EK, Khan HY, Li Y, et al. Selinexor in combination with R-CHOP for frontline treatment of non-hodgkin lymphoma: Results of a phase I study [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(12): 3307-3316.
33 Huang H, Gao Y, Zhang H, et al. XPO1 inhibitor (ATG-010) plus gemOx regimen for heavily pretreated patients with relapsed or refractory (R/R) T and NK-cell lymphoma: Updates of the phase Ib touch study [J]. Blood, 2022, 140: 6554-6555.
34 Chopra M, Bohlander SK. The cell of origin and the leukemia stem cell in acute myeloid leukemia [J]. Gene Chromosome Canc, 2019, 58(12): 850-858.
35 Brinton LT, Sher S, Williams K, et al. Cotargeting of XPO1 enhances the antileukemic activity of midostaurin and gilteritinib in acute myeloid leukemia [J]. Cancers, 2020, 12(6):1574.
36 Zhang W, Ly C, Ishizawa J, et al. Combinatorial targeting of XPO1 and FLT3 exerts synergistic anti-leukemia effects through induction of differentiation and apoptosis in FLT3-mutated acute myeloid leukemias: From concept to clinical trial [J]. Haematologica, 2018, 103(10): 1642-1653.
37 Luedtke DA, Su Y, Liu S, et al. Inhibition of XPO1 enhances cell death induced by ABT-199 in acute myeloid leukaemia *via* Mcl-1 [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12): 6099-6111.
38 Ranganathan P, Kashyap T, Yu X, et al. XPO1 inhibition using selinexor synergizes with chemotherapy in acute myeloid leukemia by targeting DNA repair and restoring topoisomerase Ⅱα to the nucleus [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(24): 6142-6152.
39 Garzon R, Savona M, Baz R, et al. A phase 1 clinical

trial of single-agent selinexor in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2017, 129(24): 3165-3174.

40 Sweet K, Komrokji R, Padron E, et al. Phase I clinical trial of selinexor in combination with daunorubicin and cytarabine in previously untreated poor-risk acute myeloid leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(1): 54-60.

41 Bhatnagar B, Zhao Q, Mims AS, et al. Selinexor in combination with decitabine in patients with acute myeloid leukemia: Results from a phase 1 study [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(2): 387-396.

42 Wang AY, Weiner H, Green M, et al. A phase I study of selinexor in combination with high-dose cytarabine and mitoxantrone for remission induction in patients with acute myeloid leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 4.

43 Zhong Y, El-Gamal D, Dubovsky JA, et al. Selinexor suppresses downstream effectors of B-cell activation, proliferation and migration in chronic lymphocytic leukemia cells [J]. Leukemia, 2014, 28(5): 1158-1163.

44 Hing ZA, Mantel R, Beckwith KA, et al. Selinexor is effective in acquired resistance to ibrutinib and synergizes with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2015, 125(20): 3128-3132.

45 Benkova K, Mihalyova J, Hajek R, et al. Selinexor, selective inhibitor of nuclear export: Unselective bullet for blood cancers [J]. Blood Rev, 2021, 46(5): 100758.

46 Stephens DM, Huang Y, Ruppert AS, et al. Selinexor combined with ibrutinib demonstrates tolerability and safety in advanced B-cell malignancies: A phase I study [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(15): 3242-3247.

47 Mascarenhas J, Marcellino BK, Lu M, et al. A phase I study of panobinostat and ruxolitinib in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post--polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (post--PV/ET MF) [J]. Leuk Res, 2020, 88(1): 106272.

48 Senapedis WT, Baloglu E, Landesman Y. Clinical translation of nuclear export inhibitors in cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2014, 27(8): 74-86.

49 Guo Y, Liu Z, Duan L, et al. Selinexor synergizes with azacitidine to eliminate myelodysplastic syndrome cells through p53 nuclear accumulation [J]. Invest New Drugs, 2022, 40(4): 738-746.

50 Taylor J, Mi X, Penson AV, et al. Safety and activity of selinexor in patients with myelodysplastic syndromes or oligoblastic acute myeloid leukaemia refractory to hypomethylating agents: A single-centre, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(8): e566-e574.

51 Lee S, Mohan S, Knupp J, et al. Oral eltanexor treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome refractory to hypomethylating agents [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 103.

52 Christen S, Roser K, Mulder RL, et al. Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group [J]. J Cancer Surviv, 2020, 14(6): 923-938.

53 Nooka AK, Costa LJ, Gasparetto CJ, et al. Guidance for use and dosing of selinexor in multiple myeloma in 2021: Consensus from international myeloma foundation expert roundtable [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(7): e526-e531.

[本文编辑] 雷 燕 宋睿璞 朱 昊