

JAK1/JAK2 抑制剂芦可替尼挽救治疗激素难治性移植物抗宿主病的研究进展

孟广强 王晶石 王昭

首都医科大学附属北京友谊医院血液科 100050

通信作者:王昭,Email:wangzhao@ccmu.edu.cn

【摘要】 移植物抗宿主病(GVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后严重的并发症。糖皮质激素为 GVHD 一线治疗方案,但仍有许多受者发展成激素难治性 GVHD。对于激素难治性 GVHD 尚无有效的标准治疗方案。研究发现酪氨酸激酶 JAK1/JAK2 抑制剂芦可替尼在激素难治性 GVHD 获得很好的疗效。现将芦可替尼治疗激素难治性 GVHD 的作用机制、疗效、对移植物抗肿瘤效应(GVT)的影响及并发症进行综述。

【关键词】 移植物抗宿主病;造血干细胞移植;芦可替尼

基金项目:国家自然科学基金(81871633);北京市医院管理局“扬帆”计划临床医学发展专项(ZYLX201702);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划专项(DFL20180101);北京市自然科学基金资助项目(7182041)

DOI:10.3760/cma.j.cn421203-20190405-00186

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是血液系统恶性肿瘤的唯一可能治愈的方法,而移植物抗宿主病(GVHD)是 allo-HSCT 后常见的并发症和死亡原因之一。使用糖皮质激素是急性 GVHD 初始治疗的标准治疗方法。然而,许多急性 GVHD 未能对糖皮质激素的治疗产生持续反应^[1]。目前激素难治性 GVHD 尚无标准有效的二线治疗方案,该类受者的预后差,6 个月存活率约为 49%,长期存活率仅为 5%~30%^[2]。目前研究发现 JAK1/JAK2 信号传导通路在 GVHD 相关炎症和组织损伤中发挥重要作用^[3]。许多基础和临床研究发现 JAK1/JAK2 抑制剂芦可替尼对于激素难治性 GVHD 有积极治疗作用,并取得较好的治疗反应。

一、作用机制

JAK 是一种细胞内酪氨酸激酶,和下游转录因子 STAT 组成的 JAK/STAT 通路是多种细胞因子激活的信号转导途径。目前 JAK 家族包括 JAK 1、JAK 2、JAK 3 和 TYK 2,大多数均普遍表达于各种细胞^[4]。在 JAK/STAT 信号通路中,JAK 激酶通过 STAT 蛋白使细胞外信号传导到细胞核内,进而介导细胞的增殖、分化、转化、凋亡等^[5]。其中 JAK1/JAK2 信号通路在介导炎症反应和组织损伤等过程中发挥重要作用,部分细胞因子如 IL-2、IL-4 和 IL-7 等可通过介导 JAK1 磷酸化,进而激活 T 淋巴细胞,最终导致 GVHD 发生^[6-7]。

GVHD 的发生与受者体内效应 T 淋巴细胞活化、扩增,以及大量促炎细胞因子如 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的释放密切相关。芦可替尼是 JAK1/JAK2 选择性抑制剂,可以通过抑制 JAK-STAT 信号传导通路,进而抑制炎症细胞因子的产生和调节免疫反应,最终达到治疗 GVHD 的目的^[8-9]。研究

发现在树突状细胞培养实验中,JAK1/JAK2 抑制剂芦可替尼可以抑制 T 淋巴细胞增殖和活化,如直接抑制人 T 淋巴细胞对同种异体抗原的反应,同时减少中枢和效应记忆 T 淋巴细胞对同种异体抗原的的激活;并在混合淋巴细胞反应试验中促进 T 淋巴细胞更易向 CD4⁺ 调节性 T 淋巴细胞表型转变,而非向 CD8⁺ CD25⁺ 效应 T 淋巴细胞^[10]。而效应性 T 淋巴细胞的比例增高伴调节性 T 淋巴细胞比例的下降与 GVHD 的发生发展相关。同时研究发现通过抗体介导的 IL-6 受体阻断来抑制 IL-6 信号传导途径来调控 JAK1/JAK2 信号介导通路,可以使 GVHD 小鼠模型中结肠、肝脏和肺部调节性 T 淋巴细胞的数量增加,最终减轻 GVHD 严重程度^[11]。JAK 信号传导通路可能在 B 淋巴细胞介导的慢性 GVHD 的发病机制中也发挥重要作用。而且研究发现在人体 B 淋巴细胞培养的体外研究中,JAK1/JAK2 抑制剂芦可替尼可以阻断 IFN- γ 介导的 CD38⁺ CD27⁺ 生发中心 B 淋巴细胞的扩增,而 JAK1/JAK3 抑制剂 tofacitinib 也可以部分抑制 B 淋巴细胞的扩增^[12]。间接证实 JAK 抑制剂也可以通过抑制 B 淋巴细胞的扩增来治疗 GVHD。还有研究发现芦可替尼可以通过抑制树突状细胞分化来抑制抗原呈递细胞功能及降低树突状细胞的迁移能力等功能,进而改善 GVHD 症状^[13]。

二、芦可替尼挽救治疗 GVHD 的疗效

在急性 GVHD 的小鼠模型中,芦可替尼治疗组小鼠较对照组在皮肤、肝脏和肠道中表现的急性 GVHD 症状等级低,TNF- α 和 IL-12 表达水平低,脾脏和胃肠道中的调节性 T 淋巴细胞水平高,存活率也高^[15]。在临床研究方面,来自欧洲和美国的 19 个干细胞移植中心的回顾性分析 54 例接受芦可替尼挽救治疗的激素难治性急性 GVHD 受者^[15]。

芦可替尼治疗后,胃肠道、肝脏或皮肤中的急性 GVHD 症状得到改善。获得反应的时间为 1.5 周(1~11)周,总反应率(ORR)为 81.5%,完全反应(CR)率为 46.3%,6 个月存活率为 79%,复发率为 6.8%;长期随访显示 41% 的急性 GVHD 受者持续反应并且未再接受免疫抑制治疗,1 年总存活率(OS)为 62.4%。而 Assouan 等^[16]报道了 10 例芦可替尼挽救治疗急性 GVHD 受者,其中 7 例获得反应,获得反应的时间为 31 d(11~56)d,5 例获得 CR。芦可替尼治疗激素难治性 GVHD,不仅在成人中表现出很好的治疗效果,而且在儿童中同样有效。如在一项儿童 allo-HSCT 后芦可替尼挽救治疗激素难治性急性 GVHD 回顾性研究中^[17],11 例儿童受者在治疗 4 周后有 1 例达 CR,4 例获得部分反应(PR),2 例无反应(NR),1 例治疗失败,ORR 为 45%;在 allo-HSCT 后随访至 401 d(219~969)d 时,仍有 7 例存活。与其他研究以获得最大疗效时评估不同,该研究首次应用芦可替尼治疗后 4 周作为评估时间点,所以获得的反应率低于其他研究,如果仍以获得最大疗效作为评估,受者的 ORR 为 86%,CR 为 14%。所以,芦可替尼可以使激素难治性急性 GVHD 受者再次获得很好的治疗反应,长期生存期获得延长。

芦可替尼对于激素难治性慢性 GVHD 是否同样可以获得较好的治疗反应? Khoury 等^[18]报道 19 例激素难治性慢性 GVHD 受者,接受芦可替尼治疗后在口腔、皮肤、肝脏、胃肠道、肌肉骨骼、肺部、阴道和眼等各靶器官均获得不同程度的反应,其中共有 18 例获得 PR,1 例获得 CR。Ferreira 等^[19]报道 20 例激素难治性慢性 GVHD,均为中度至重度 GVHD,接受芦可替尼治疗后 ORR 为 75%,获得反应的时间也为 3 周(1~14)周,随访时间 12 个月(4~19)个月时受者的存活率为 75%。而在另一项多中心回顾性临床研究中^[15],41 例激素难治性慢性 GVHD 的受者接受了芦可替尼治疗后,慢性 GVHD 获得反应的时间为 3 周(1~25)周,ORR 为 85.4%(35/41),其中 32 例(78.0%)达 PR,3 例(7.3%)CR,6 个月存活率为 97.4%,而复发率仅为 5.7%。而国内艾昊等^[20]报道了 7 例慢性 GVHD,经芦可替尼挽救治疗后获得反应的时间为 30 d(21~42)d,其中有 6 例获得 CR,1 例为 PR。可见芦可替尼治疗激素难治性慢性 GVHD 同样也获得很好的治疗反应,获得反应的中位时间基本一致,同时改善了长期存活。但并非所有的研究报道均获得如此高的治疗反应率,如 Modi 等^[21]回顾性分析了芦可替尼挽救治疗的 46 例慢性 GVHD 的受者的临床资料,发现在芦可替尼治疗 12 个月,获得 CR 和 PR 的受者分别为 13%和 30.4%。虽然该临床研究较前几项临床研究报道的治疗反应率低,但是受者的评估时间为治疗后 12 个月,与其他获得最大治疗反应为评估点不同。可见芦可替尼同样可以使激素难治性慢性 GVHD 受者再次获得不同的治疗反应。之所以报道的治疗反应有差别,主要原因可能在于目前尚无统一的疗效评估体系,包括评估的内容及时机等。

三、对移植抗肿瘤效应的影响

GVHD 的治疗和移植抗肿瘤(GVT)效应一直存在着

矛盾。因为 GVHD 的治疗主要以激素等免疫抑制剂为主,可能造成受者免疫功能进一步低下,进而使 GVT 效应降低。为保留 GVT 效应而不适当的减量或停用免疫抑制剂又可能诱发严重的 GVHD。所以,寻找一种既可以治疗 GVHD 同时又可以保留 GVT 效应的治疗方案意义重大。芦可替尼是一种 JAK-STAT 信号传导通路的选择性抑制剂,可以调节免疫反应及抑制炎症细胞因子的产生。这使芦可替尼既可以对 GVHD 有治疗作用,又可以对多种血液系统恶性肿瘤有抑制作用,有望在治疗 GVHD 的同时保留 GVT 效应。其具体机制有研究报道与干扰素- γ 受体阴性(IFN- γ R^{-/-})的同种异体供者 T 淋巴细胞相关。如 Choi 等^[20]研究发现 JAK1/JAK2 通路可以介导 IFN- γ 受体信号传导,而 IFN- γ 受体信号通过在同种异体反应性 T 淋巴细胞中调控趋化因子受体 CXCR3 的表达来调节其向 GVHD 靶器官的运输。Choi 等^[23]随后进一步研究发现应用芦可替尼阻断 JAK1/JAK2 通路后,可以导致 IFN- γ R^{-/-} T 淋巴细胞 CXCR3 表达减少,在体内表现为 GVHD 减轻,而保留 GVT。

芦可替尼是否真正具有治疗 GVHD 同时保留 GVT 功能? Carniti 等^[25]应用芦可替尼治疗移植后 BALB/c 小鼠,发现芦可替尼可以改善急性 GVHD 靶器官的病理学评分,同时发现小鼠的肿瘤负荷减少和存活时间延长。许多研究还发现芦可替尼具有直接的抗白血病肿瘤细胞作用,而且可以协同其他靶向药物共同参与抗肿瘤作用。如研究发现 JAK2 过度活化参与 BCR-ABL 阳性恶性肿瘤细胞的增殖,而芦可替尼联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)可以增强其对 BCR-ABL 阳性恶性肿瘤细胞的清除作用^[25-26]。还有研究发现芦可替尼可以恢复 TKI 和 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(BCL2)抑制剂对急性髓系白血病细胞的杀伤作用,并能促进 AML1/ETO 基因阳性白血病细胞凋亡^[27-28]。党四华等^[29]回顾性分析 4 例白血病受者 allo-HSCT 后因复发而减停免疫抑制剂出现 GVHD,经芦可替尼治疗后,3 例基因阳性者 2 例全部转为阴性(分别为 BCR-ABL 基因和 AML1/ETO 基因),而 4 例受者 GVHD 均达持续部分缓解。证实芦可替尼不仅可以治疗 GVHD,同时保留 GVT 效应。

四、并发症

芦可替尼的并发症主要包括血细胞减少、感染及转氨酶增高等^[15,30]。JAK/STAT 信号通路同样可以调控正常血细胞生成,所以血细胞减少(白细胞减少、贫血和血小板减少)是芦可替尼常见的并发症。在 Zeiser 等^[15]报道的多中心回顾性研究中,血细胞减少在芦可替尼治疗激素难治性急性和慢性 GVHD 中发生率分别为 55.5%和 17%;其中 3 级和 4 级的严重血细胞减少发生率为 33.3%和 7.3%。而且血细胞减少认为与芦可替尼治疗剂量相关,随着芦可替尼的减量及停药,血细胞一般可以逐渐恢复。

感染为芦可替尼的另一常见并发症,病原菌包括病毒、细菌和真菌等^[15,21,31]。巨细胞病毒(CMV)激活是芦可替尼治疗中并发病毒感染的常见类型。一项包含 54 例激素难治

性急性 GVHD 和 41 例激素难治性慢性 GVHD 受者的回顾性研究中^[15],应用芦可替尼后分别有 18 例和 6 例观察到 CMV 激活。除了 CMV 激活外,其他感染类型也均有报道。如 Modi 等^[21]报道的 46 例慢性 GVHD 的受者在芦可替尼治疗的 12 个月期间,52 % 的受者共发生了 42 次感染并发症;4 例发生 CMV 激活;4 例发生侵袭性真菌感染;在 11 例受者中共发生 13 次菌血症;2 例发生肺孢子虫肺炎;13 例受者共有 15 次上呼吸道感染;其中共有 4 例死于感染。所以,感染为芦可替尼治疗常见而重要的并发症,一旦发生需要立即给予积极有效的抗感染治疗。除此之外,在 Khandelwal 等^[17]报道的 13 例儿童受者中,接受芦可替尼挽救治疗急性 GVHD 后有 7 例发生转氨酶升高,提示转氨酶增高也是其常见并发症之一。

总之,芦可替尼有望成为激素难治性 GVHD 的有效挽救治疗方案。通过目前回顾性临床研究中,我们发现芦可替尼使激素难治性 GVHD 受者获得很好的治疗反应,存活时间延长,更重要的是可以保留 GVT 效应。但是目前研究报道的应用病例数仍然少,随访的时间短,均为回顾性研究。所以,仍然需要多中心、大样本、前瞻性、随机的临床研究数据进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Axt L, Naumann A, Toennies J, et al. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(11): 1805-1814. DOI: 10. 1038/s41409-019-0544-y.
- [2] Arai S, Margolis J, Zahurak M, et al. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(3): 155-160. DOI: 10. 1053/bbmt. 2002. v8. pm11939605.
- [3] Kröger N, Shahnaz Syed Abd Kadir S, Zabelina T, et al. Peritransplantation ruxolitinib prevents acute graft-versus-host disease in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(10): 2152-2156. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2018. 05. 023.
- [4] OShea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 311-328. DOI: 10. 1146/annurev-med-051113-024537.
- [5] Roncero AM, López-Nieva P, Cobos-Fernández MA, et al. Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development[J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 94-103. DOI: 10. 1038/leu. 2015. 202.
- [6] Hermans MAW, Schrijver B, van Holten-Neelen CCPA, et al. The JAK1/JAK2- inhibitor ruxolitinib inhibits mast cell degranulation and cytokine release[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(11): 1412-1420. DOI: 10. 1111/cea. 13217.
- [7] Schroeder MA, Choi J, Staser K, et al. The role of Janus kinase signaling in graft-versus-host disease and graft versus leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(6): 1125-1134. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2017. 12. 797.
- [8] Mannina D, Kröger N. Janus kinase inhibition for graft-versus-host disease: current status and future prospects[J]. *Drugs*, 2019, 79(14): 1499-1509. DOI: 10. 1007/s40265-019-01174-1.
- [9] Risitano AM, Peffault de Latour R. Ruxolitinib for steroid-resistant acute GVHD[J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1721-1722. DOI: 10. 1182/blood. 2020005364.
- [10] Betts BC, Abdel-Wahab O, Curran SA, et al. Janus kinase-2 inhibition induces durable tolerance to alloantigen by human dendritic cell-stimulated T cells yet preserves immunity to recall antigen[J]. *Blood*, 2011, 118(19): 5330-5339. DOI: 10. 1182/blood-2011-06-363408.
- [11] Chen X, Das R, Komorowski R, et al. Blockade of interleukin-6 signaling augments regulatory T-cell reconstitution and attenuates the severity of graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2009, 114(4): 891-900. DOI: 10. 1182/blood-2009-01-197178.
- [12] Jackson SW, Jacobs HM, Arkatkar T, et al. B cell IFN- γ receptor signaling promotes autoimmune germinal centers via cell-intrinsic induction of BCL-6[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(5): 733-750. DOI: 10. 1084/jem. 20151724.
- [13] Heine A, Held SA, Daecke SN, et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo [J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1192-1202. DOI: 10. 1182/blood-2013-03-484642.
- [14] Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2014, 123(24): 3832-3842. DOI: 10. 1182/blood-2013-12-543736.
- [15] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey[J]. *Leukemia*, 2015, 29(10): 2062-2068. DOI: 10. 1038/leu. 2015. 212.
- [16] Assouan D, Lebon D, Charbonnier A, et al. Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(5): 687-689. DOI: 10. 1111/bjh. 14679.
- [17] Khandelwal P, Teusink-Cross A, Davies SM, et al. Ruxolitinib as salvage therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(7): 1122-1127. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2017. 03. 029.
- [18] Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(7): 826-831. DOI: 10. 1038/s41409-017-0081-5.
- [19] Ferreira AM, Pontes da Silva CA, Pereira AD, et al. Ruxolitinib in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: experience of a single center[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(4): 503-506. DOI: 10. 1038/s41409-017-0068-2.
- [20] 艾昊, 符粤文, 王勇奇, 等. 芦可替尼挽救性治疗难治性急性慢性移植物抗宿主病的疗效及安全性观察[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12): 1026-1029. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2018. 12. 011.
- [21] Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang DY, et al. Ruxolitinib as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(2): 265-269. DOI: 10.

- 1016/j. bbmt. 2018. 09. 003.
- [22] Choi J, Ziga ED, Ritchey J, et al. IFN- γ R signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD[J]. *Blood*, 2012, 120(19):4093-4103. DOI:10. 1182/blood-2012-01-403196.
- [23] Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109799. DOI:10. 1371/journal. pone. 0109799.
- [24] Carniti C, Gimondi S, Vendramin A, et al. Pharmacologic inhibition of JAK1/JAK2 signaling reduces experimental murine acute GVHD while preserving GVT effects[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(16):3740-3749. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-14-2758.
- [25] Traer E, MacKenzie R, Snead J, et al. Blockade of JAK2-mediated extrinsic survival signals restores sensitivity of CML cells to ABL inhibitors[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5):1140-1143. DOI:10. 1038/leu. 2011. 325.
- [26] Gallipoli P, Cook A, Rhodes S, et al. JAK2/STAT5 inhibition by nilotinib with ruxolitinib contributes to the elimination of CML CD34⁺ cells in vitro and in vivo[J]. *Blood*, 2014, 124(9):1492-1501. DOI:10. 1182/blood-2013-12-545640.
- [27] Karjalainen R, Pemovska T, Popa M, et al. JAK1/2 and BCL2 inhibitors synergize to counteract bone marrow stromal cell-induced protection of AML[J]. *Blood*, 2017, 130(6):789-802. DOI:10. 1182/blood-2016-02-699363.
- [28] Lo MC, Peterson LF, Yan M, et al. JAK inhibitors suppress t(8;21) fusion protein-induced leukemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(12):2272-2279. DOI:10. 1038/leu. 2013. 197.
- [29] 党四华, 刘岑, 仲照东, 等. Allo-HSCT 后芦可替尼抗移植抗宿主病与抗白血病复发的作用[J]. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(6):333-337. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2018. 06. 003.
- [30] 朱光华, 杨文利, 王彬, 等. 芦可替尼在儿童异基因造血干细胞移植后合并 TA-TMA 时治疗 GVHD 效果观察[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(6):290-294. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-5323. 2019. 06. 005.
- [31] 黄小丽, 刘林, 袁忠涛, 等. 芦可替尼对慢性移植抗宿主病患者的疗效及安全性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(23):2290-2295. DOI:10. 16016/j. 1000-5404. 201906230.
- (收稿日期:2019-04-05)

中华医学学会