

ХРО1-ЗАВИСИМЫЙ ЭКСПОРТ КАК МИШЕНЬ В ТЕРАПИИ РАКА

© 2022 г. Е. Р. КИМ¹, Д. А. МОРДОВКИНА²,
А. В. СОРОКИН¹

¹*The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Хьюстон, США*

²*Институт белка РАН, Пущино, Московская область*

I. Введение. II. Функции ХРО1. III. Нарушение регуляции ХРО1 при раке. IV. Проонкогенные функции ХРО1. V. Ингибирование ХРО1 в терапии рака. VI. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

В эукариотических клетках ядерный и цитоплазматический компартменты разделены ядерной мембраной. Ядерные поровые комплексы (ЯПК) объединяют наружный и внутренний слои ядерной мембраны и формируют канал, по которому молекулы могут перемещаться в обоих направлениях [1]. Малые молекулы могут проникать через ЯПК путем пассивной диффузии, но этот процесс становится все более затруднительным по мере увеличения размера молекул (>30–60 кДа) [2]. По этой причине перемещение большинства крупных макромолекул осуществляется при помощи рецепторов ядерного транспорта, или транспортных факторов, и идет, как правило, с затратой энергии [3, 4]. Транспортные факторы, относящиеся к семейству кариоферин-β, отвечают за транспорт подавляющего большинства макромолекул. Экспортин 1 (ХРО1) – это кариоферин-β, субстратами которого являются по меньшей мере несколько сотен белков и несколько типов РНК. Этот краткий обзор посвящен роли ХРО1 в патогенезе онкологических заболеваний и применению его ингибиторов в клинической практике.

Принятые сокращения: БПВ – беспрогрессивная выживаемость; ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; МКЛ – мантийноклеточная лимфома; ММ – множественная миелома; ОВ – общая выживаемость; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ПР – полная ремиссия; Р/Р – рецидивирующий/рефрактерный; СЯЭ – сигнал ядерного экспорта; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ЧР – частичная ремиссия; ЯПК – ядерный поровый комплекс.

Адрес для корреспонденции: ekim3@mdanderson.org

II. ФУНКЦИИ XPO1

XPO1 был впервые описан в 1989 году под названием CRM1 (chromosomal region maintenance 1) как белок, потенциально отвечающий за поддержание структуры хромосом в *Schizosaccharomyces pombe* [5]. Позднее несколько групп одновременно продемонстрировали, что CRM1 играет активную роль в экспорте белков и РНК из ядра [6–9]. По итогам этих исследований было предложено переименовать CRM1 в экспортин 1 (XPO1) [9]. Ключевые функции XPO1 в нормальных клетках связаны с экспортом белков и РНК из ядра, хотя описаны и некоторые функции, не имеющие отношения к ядерно-цитоплазматическому транспорту.

Белки-субстраты XPO1 содержат классический сигнал ядерного экспорта (СЯЭ) – консенсусный мотив, в котором ключевую роль играют 4–5 гидрофобных аминокислотных остатков, расположенных на характерном расстоянии друг от друга [10–12]. XPO1 связывает свои субстраты в ядре кооперативно с малой ГТФазой Ran в ее ГТФ-связанной форме (RanGTP). После прохождения комплекса XPO1/RanGTP/субстрат через ЯПК гидролиз ГТФ на цитоплазматической стороне приводит к диссоциации транспортного комплекса и высвобождению субстрата [13]. Точное количество белков, которые экспортируются из ядра при участии XPO1, неизвестно. На момент создания (2012–2013 гг.) специализированные базы данных ValidNESs и NESdb содержали сведения о 221 субстрате, в которых наличие XPO1-зависимого СЯЭ было подтверждено экспериментально [14, 15]. Однако недавно в серии протеомных исследований были идентифицированы сотни ранее неизвестных потенциальных субстратов XPO1, которые он транспортирует, связываясь напрямую, или в виде стабильного комплекса с другими белками [16–19]. По одной оценке, в человеческой клетке более тысячи белков экспортируется XPO1-опосредованно, причем большая часть субстратов – это исключительно цитоплазматические белки [17]. Эти данные позволяют полагать, что XPO1 играет важную роль в поддержании четкого разделения между клеточными компартментами за счет вывода из ядра попавших туда в результате неспецифической диффузии цитоплазматических белков до того, как они успеют причинить существенный вред клетке. Любопытно, что классический СЯЭ был обнаружен далеко не во всех новых подтвержденных субстратах XPO1, с которыми он связывается без белков-посредников. Этот факт подчеркивает сложность правильного предсказания наличия СЯЭ в белке [17]. Среди субстратов XPO1 есть несколько известных онкобелков (BCR-ABL, eIF4E, survivin) и опухолевых супрессоров (p53, FOXOs, BRCA1/2, p27) [20].

XPO1 также принимает участие в ядерном экспорте нескольких видов РНК, включая большую и малую пре-рибосомные частицы, несколько видов мРНК, микроРНК и тРНК [13, 21–25]. XPO1 вместе с двумя адаптерами RNAX и cap-binding complex необходим для созревания сплайсосомальных малых ядерных U РНК [26, 27].

Помимо участия в ядерно-цитоплазматическом транспорте, XPO1 выполняет важные функции в митозе, регулируя сборку веретена деления [28].

III. НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ XPO1 ПРИ РАКЕ

Клеточный уровень XPO1 часто повышен в солидных опухолях и при онкогематологических заболеваниях. Высокий уровень XPO1 по сравнению с уровнем в окружающей нормальной ткани был описан при раке яичника, шейки матки, поджелудочной железы, желудка, легкого, почки, пищевода, предстательной железы, толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциноме, остеосаркоме, глиоме, меланоме, остром и хроническом миелоидном лейкозе (ОМЛ, ХМЛ), остром лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ), хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), мантийноклеточной лимфоме (МКЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) и множественной миеломе (ММ) [29–49]. Овер-экспрессия *XPO1* на уровне мРНК или белка ассоциирована с более поздней стадией заболевания и меньшей выживаемостью при многих типах рака [29–32, 35, 39, 41, 44–46, 50, 51]. Повышенный уровень XPO1 также связывают с устойчивостью раковой опухоли к терапии, в то время как ингибиторы XPO1 способны восстановить чувствительность раковых клеток к терапевтическим агентам [52–57].

Молекулярные механизмы, отвечающие за повышение уровня XPO1 при раке, изучены лишь отчасти. Увеличение числа копий гена *XPO1* представляет собой один из таких механизмов, который наблюдался при первичной медиастинальной В-клеточной лимфоме (ПМВКЛ), ДВККЛ, ХЛЛ и раке молочной железы [55, 58, 59]. Весьма вероятно, что во многих других случаях повышение уровня XPO1 происходит под действием распространенных онкогенов. Например, фактор транскрипции c-MYC, активность которого повышена в большинстве опухолей, стимулирует транскрипцию *XPO1* как часть метаболического репрограммирования при раке [60, 61]. В то же время TP53, негативный регулятор транскрипции *XPO1*, часто бывает мутирован в раковых клетках [61, 62].

Другой распространенной аномалией *XPO1* при раке являются мутации. Недавнее масштабное исследование более 40000 образцов опухолей, представляющих 322 типа рака, выявило распространен-

ные мутации трех аминокислотных остатков в XPO1: E571, D624 и R749 [63]. Причем все мутации *XPO1* были гетерозиготны. Самая распространенная замена, E571K, встречалась с высокой частотой (от 3 до 33% случаев) при В-клеточных онкологических заболеваниях, включая ПМВКЛ, классическую лимфому Ходжкина, ДВККЛ и ХЛЛ [58, 63, 64]. Реже (менее чем в 1% случаев) она обнаруживалась при раке матки, тонкой кишки, молочной железы, предстательной железы и мочевого пузыря. Замены E571G, E571V, E571Q, E571A также встречаются при В-клеточных онкологических заболеваниях, хотя и гораздо реже, чем замена E571K [58, 64–66]. Мутации D624 встречаются практически исключительно при ХЛЛ, в то время как замены R749 обнаруживаются преимущественно в нелимфоидных солидных опухолях [63]. Согласно данным структурного моделирования, остатки E571 и D624 расположены близко друг к другу в СЯЭ-связывающей области XPO1 и аминокислотные замены в этих положениях изменяют способность XPO1 распознавать некоторые СЯЭ [63]. В частности, возможно повышение аффинности XPO1^{E571K} к СЯЭ с отрицательно заряженными С-концевыми участками и ускорение экспорта содержащих их субстратов из ядра [63, 67, 68]. По данным другого исследования, мутация E571K не влияет на способность XPO1 экспортировать субстраты, но меняет его внутриклеточную локализацию за счет более прочного связывания с импортином β 1 [69].

IV. ПРООНКОГЕННЫЕ ФУНКЦИИ XPO1

Мутации или гиперэкспрессии *XPO1* может быть достаточно, чтобы вызвать злокачественное перерождение некоторых типов клеток. В частности, в мышинной модели было показано, что экспрессия XPO1^{E571K} в В-клетках приводит к развитию В-клеточного лимфо-пролиферативного заболевания похожего на ХЛЛ [63]. Если же XPO1^{E571K} коэкспрессировался с *MYC* и *BCL2*, это приводило к ускоренному развитию агрессивных лимфом [63]. После искусственной гиперэкспрессии *XPO1* клетки нормального бронхиального эпителия человека стали проявлять признаки злокачественной трансформации, такие как способность формировать колонии в мягком агаре [70]. Несколько генетических исследований и скринингов с использованием библиотек лекарственных препаратов показали, что XPO1 может быть потенциальной мишенью в лечении ММ, недифференцированной саркомы, рака легкого с мутациями в *KRAS*, ДВККЛ типа В-клеток герминативного центра и рака толстой кишки [71–75].

Нарушение внутриклеточной локализации супрессоров опухолей и онкобелков создает условия для злокачественного перерождения клеток и роста опухоли [76]. Так как XPO1 служит транспортным

фактором для многих из этих белков (тема была хорошо освещена в обзорах [20, 77]), было высказано предположение, что его избыточное количество или мутации могут быть одной из причин нарушения этого баланса. В частности, одна из популярных гипотез объясняет проонкогенное действие XPO1 тем, что его повышенная активность ограничивает нормальную работу супрессоров опухолей, включая TP53, cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (CDKN1A, или p21), cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B, или p27), Rb и FOXO, за счет их экспорта из ядра. Действительно, накопление TP53 в ядрах раковых клеток, его стабилизация и последующий TP53-зависимый апоптоз описаны во многих типах рака при ингибировании XPO1 [33, 39–41, 50, 78–83]. В то же время ингибиторы XPO1 (смотри ниже) могут вызывать апоптоз клеток МКЛ, липосаркомы, рака поджелудочной железы и яичника по механизму, независимому от TP53 и Rb [41, 42, 52, 84–86].

Повышенный уровень XPO1, а также его мутантная форма XPO1^{E571K} поддерживают активность сигнального пути NF-κB в онкогематологических заболеваниях (ХЛЛ, неходжкинской лимфоме, МКЛ и ММ) и некоторых солидных опухолях, по крайней мере частично, за счет обеспечения экспорта IκB, ингибитора NF-κB, из ядра [40, 42, 44, 51, 52, 63, 73, 87–89]. Подавление активности NF-κB было предложено в качестве основного механизма противоракового действия ингибиторов XPO1 в раке легкого с мутациями в *KRAS*, раке яичника с абберациями *TP53*, нейробластоме, МКЛ и ММ [42, 51–53, 73].

Некоторые субстраты XPO1 тканеспецифичны и важны в развитии только определенных типов рака. Например, белок PAR-4 выполняет функцию опухолевого супрессора в раке поджелудочной железы, причем обнаружение мРНК или белка *PAR-4* в опухолях коррелирует с увеличением общей выживаемости [90]. Апоптоз клеток рака поджелудочной железы в присутствии противораковых препаратов в клеточной культуре был PAR-4-зависимым и наступал только, если PAR-4 локализовался в ядре [91]. Ингибирование XPO1 в раковых клетках приводило к накоплению PAR-4 в ядре и последующему апоптозу. В условиях нокдауна гена *PAR-4* ингибиторы XPO1 теряли способность подавлять пролиферацию раковых клеток и вызывать клеточную смерть [84].

До сих пор трудно оценить весь спектр функций XPO1 в канцерогенезе. Учитывая тот факт, что XPO1 экспортирует сотни различных белков и РНК, приведенные выше механизмы наверняка описывают только часть функций XPO1 при раке. Периодически описываются ранее неизвестные механизмы проонкогенного действия

ХРО1, которые удастся обнаружить при использовании скринингов, направленных на изучение широкого спектра генов и белков. Так, анализ профиля экспрессии генов и протеома клеток МКЛ, обработанных ингибитором, показал, что ХРО1 способствует выживанию клеток опухоли за счет регуляции биогенеза рибосом [92]. Исследование протеома митохондрий выявило ранее неизвестный механизм, по которому ингибирование ХРО1 вызывает апоптоз клеток рака яичника [86]. Оказалось, что в условиях сниженной активности ХРО1 в цитоплазме падает уровень белка IGF2BP1. В результате белок eIF5A, который в норме удерживается в цитоплазме за счет связывания с IGF2BP1, начинает накапливаться в митохондриях, что ведет к нарушению их трансмембранного потенциала по неизвестному механизму и гибели клетки [86]. Недавно было обнаружено, что ХРО1 может регулировать уровень некоторых микроРНК и рiРНК [34]. Приводит ли это к онкогенезу, еще предстоит выяснить.

V. ИНГИБИРОВАНИЕ ХРО1 В ТЕРАПИИ РАКА

Низкомолекулярные ингибиторы ХРО1 являются ценными исследовательскими инструментами и привлекательными антираковыми агентами. Лептомицин В (LMB), первоначально описанный как противогрибковый антибиотик, был первым доступным ингибитором ХРО1 [93, 94]. LMB ковалентно и необратимо связывается с остатком C528 в молекуле ХРО1 человека, располагается в СЯЭ-связывающем желобке и, вероятнее всего, вытесняет оттуда большинство пептидов, содержащих СЯЭ [95, 96]. Обнаруженная доклиническая противораковая активность препарата была протестирована у пациентов с рефрактерным раком на поздних стадиях в клиническом исследовании I фазы [97, 98]. Исследование показало чрезвычайно высокую токсичность LMB во всех схемах применения. Учитывая отсутствие даже частичных ремиссий (ЧР), дальнейшие попытки клинического применения препарата не предпринимались [98].

С тех пор было разработано несколько новых менее токсичных ингибиторов ХРО1 [99]. Селективные ингибиторы ядерного экспорта (selective inhibitors of nuclear export, SINEs) дальше других продвинулась в клинику. SINEs первого поколения были открыты в 2012 году методами докинга *in silico* и включают среди прочих KPT-185, KPT-251, и KPT-330 (селинексор) [100, 101]. Они также ковалентно связываются с остатком C528 в ХРО1, однако эта связь обратима [96]. SINEs были протестированы в широком спектре доклинических моделей онкогематологических заболеваний и солидных опухолей, где они, практически без исключения, вызывали замедление клеточного роста, остановку клеточного цикла и апоптоз (Таблица 1).

Таблица 1. Доклинические исследования SINEs при онкологических заболеваниях (не исчерпывающий список)

Тип рака	SINE	Результаты	Ссылки
1	2	3	4
ОМЛ	KPT-185 KPT-251 KPT-276	Остановка клеточного цикла и апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли и более длительное выживание в ксенографтной модели. Минимальная токсичность в отношении нормальных гемопоэтических клеток мыши.	[39, 133, 134]
	Селинексор	Замедление роста опухоли и более длительное выживание в ксенографтной модели.	[135]
	Элтанексор	Апоптоз <i>in vitro</i> . Уменьшение объема опухоли в PDX-моделях*, снижение количества клеток, инициирующих лейкемию, более длительное выживание. Более активный и менее токсичный, чем селинексор, препарат, минимально токсичный для нормальных гемопоэтических клеток человека.	[136, 137]
В-ОЛЛ	Селинексор	Апоптоз <i>in vitro</i> .	[47]
Рак молочной железы (трижды негативный)	KPT-185 KPT-251 KPT-276 Селинексор	Замедленная пролиферация, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтной модели.	[138]
ХЛЛ	KPT-185 KPT-251	Апоптоз <i>in vitro</i> . Более длительное выживание в мышинной модели. Минимальное влияние на нормальные В-, Т-, NK-клетки.	[40]
	Селинексор	Действует синергично с ибрутинибом <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Апоптоз <i>in vitro</i> . Более длительное выживание в мышинной модели, включая модель ибрутиниб-резистентного ХЛЛ.	[139]
	Элтанексор	Замедление роста опухоли и более длительное выживание в мышинной модели. Меньше проникает в ЦНС и лучше, чем селинексор, переносится, что делает возможным ежедневное дозирование. Ибрутиниб усиливает эффект.	[137]
ХМЛ	Селинексор	Апоптоз, замедление роста <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли и более длительное выживание в ксенографтной модели бластного криза.	[47]
Рак толстой кишки	Селинексор	Замедленный рост <i>in vitro</i> .	[46, 75]
	Элтанексор	Замедленный рост <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в PDX-моделях. Можно комбинировать с AZD-6738 для большей эффективности против рака с мутациями TP53.	[75]

Продолжение табл. 1 см. на сл. стр.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
ДВККЛ	Селинексор	Апоптоз <i>in vitro</i> .	[50]
Рак желудка	KPT-185 Селинексор Элтанексор	Замедленный рост, остановка клеточного цикла, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтной модели. Действует синергично с наб-паклитакселом, иринотеканом.	[34, 79]
Глиобластома	KPT-251 KPT-276 Селинексор	Замедленный рост, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли и более длительное выживание в PDX-модели.	[140]
	Селинексор	Повышает радиочувствительность.	[141]
Гепатоцеллюлярная карцинома	Селинексор	Замедленный рост, остановка клеточного цикла, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтной модели.	[38]
МКЛ	KPT-185	Остановка клеточного цикла и апоптоз <i>in vitro</i>	[41, 92]
	KPT-185 KPT-276	Замедленный рост, остановка клеточного цикла, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтной модели.	[42]
Меланома	KPT-185 KPT-276 Селинексор	Замедленный рост, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтных моделях.	[48]
ММ	KPT-276	Остановка клеточного цикла, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в мышинных моделях. Действует синергично с ингибитором BRD4 JQ1.	[43, 44]
	KPT-185 KPT-251 Селинексор	Замедленный рост, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли и более длительное выживание в ксенографтных моделях.	[44]
	Селинексор	Сенситизирует клетки к доксорубину <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> .	[54]
	Селинексор	Сенситизирует клетки к бортезомибу и карфилзомибу.	[53]
Нейробластома	Селинексор	Замедленный рост, апоптоз <i>in vitro</i> . Действует синергично с бортезомибом.	[51]
Неходжкинская лимфома	KPT-127 KPT-185 KPT-205 KPT-227 KPT-251 KPT-276	Замедленный рост, остановка клеточного цикла, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтной модели.	[83, 89]
Немелкоклеточный рак легкого (с мутациями <i>KRAS</i>)	KPT-185 Селинексор	Апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтной, генетической (GEMM) и PDX-моделях.	[73]

Окончание табл. 1 см. на сл. стр.

Окончание табл. 1

1	2	3	4
Рак яичника	KPT-185	Апоптоз <i>in vitro</i> . Регрессия опухоли и более длительное выживание в PDX-модели. Действует синергично с цисплатином.	[52]
Рак поджелудочной железы	KPT-127 KPT-185 KPT-205 KPT-227 Селинексор	Замедленный рост, апоптоз <i>in vitro</i> , минимальный эффект в отношении нормального протокового эпителия поджелудочной железы. Замедление роста опухоли в ксенографтных моделях.	[84]
	Селинексор	Действует синергично с гемцитабином и набопаклитакселом.	[132]
Рак предстательной железы	KPT-127 KPT-185 KPT-205 KPT-225 KPT-251 Селинексор	Замедленный рост, остановка клеточного цикла, апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли и более длительное выживание в ксенографтных моделях. Пониженное метастазирование. Усиление активности доцетаксела.	[49, 77, 142]
Почечно-клеточный рак	KPT-185 KPT-251	Остановка клеточного цикла и апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли и более длительное выживание в ксенографтной модели.	[36]
Саркома (различные типы)	Селинексор	Остановка клеточного цикла и апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли в ксенографтных моделях. Хорошо сочетается с карфилзомибом.	[85, 88]
Т-ОЛЛ	KPT-185 KPT-251 Селинексор	Остановка клеточного цикла и апоптоз <i>in vitro</i> . Замедление роста опухоли и более длительное выживание в ксенографтной модели. Минимальная токсичность для нормальных гемопоэтических клеток мыши.	[135]

*PDX-модель – patient-derived xenograft, ксенографтная модель, где в качестве ксенотрансплантата используют биоптат опухоли пациента.

Возможность применения селинексора как монопрепарата и в комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами изучается в десятках клинических исследований. Здесь мы кратко суммируем результаты испытаний, которые были опубликованы в рецензируемых журналах на момент подготовки статьи к публикации (Таблица 2).

В исследовании селинексора в монорежиме у 95 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным (P/P) ОМЛ 14% получили ответ на терапию, при этом у 31% наблюдалось снижение количества бластов в костном мозге более чем на 50% [102]. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) была достоверно выше в группе пациентов с ответом на терапию, чем в группе не ответивших на лечение (5,1 и 1,3 месяца). Медианная общая выживаемость (ОВ) также значительно

Таблица 2. Клинические исследования селинекса

Тип рака	Терапия	Фаза	Требования включения	Чел.	Ответ	Медиана БПВ	Ссылки, № иссл.
1	2	3	4	5	6	7	8
Острый лейкоз	Селинексор-флу达拉бин-цитарабин	I	P/R, детский	18	47% PR или PRц		[103] NCT02212561
	Селинексор	I	P/R	95	14% OO	1,7 мес	[102] NCT01607892
	Селинексор-цитарабин в высокой дозе – митоксан- трон	I	Первичный или P/R	20	50% PR, 15% PRц, 5% ЧР	Не достиг- нута	[104] NCT02573363
	Селинексор-сорафениб	IV	P/R с мутациями FLT3	14	29% PRт/ PRц, 14% ЧР		[109] NCT02530476
	Селинексор-кларидин- цитарабин-Г-КСФ	I/II	P/R	40	45% PR или PRц	6,1 мес БСВ	[105] NCT02416908
	Селинексор-дауноруби- цин-цитарабин	I	Первичный высокого риска	21	53% PR или PRц	10,3 мес ОВ	[106] NCT02403310
	Селинексор-FLAG-Ida	I	P/R	14	42% PR или PRц	10,6 мес БСВ	[107] NCT03661515
	Селинексор-цитарабин- идарубин	II	P/R	42	47,6% PR или PRц	8,2 мес ОВ	[108] NCT02249091
МДС или ОМЛ	Селинексор	II	МДС высокого риска, оли- гобластный ОМЛ, Р к гипо- метилирующим агентам	25	26% OO	8,5 мес ОВ	[143] NCT02228525
ММ и МВ	Селинексор	I	≥3 и ≥2 линий терапии	57	4% OO		[110]
	Селинексор-дексаметазон			27	22% OO		NCT01607892

Продолжение табл. 2 см. на сл. стр.

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
ММ	Селинексор-дексаметазон	II	Квад- и пентафрефрактерная	78	21% ОО	2,3 мес	[111] NCT02336815
	Селинексор-дексаметазон	IIВ	Р к 3 классам препаратов	122	26% ОО	3,7 мес	[112] NCT02336815
	Селинексор-бортезомиб-дексаметазон	IIВ/II	Р/Р, ≥ 1 линии терапии, не Р к бортезомибу в последней линии	42	63% ОО	9,0 мес	[115] NCT02343042
	Селинексор-карфилзомиб-дексаметазон	I	Р/Р, ≥ 2 линии терапии, включая ИП и ИМП	21	48% ОО	3,7 мес	[116] NCT02199665
	Селинексор-иксазомиб-дексаметазон	I	Р/Р получившие ≥ 1 ИП и ИМП	18	22% ОО		[117] NCT02831686
	Селинексор-бортезомиб-дексаметазон против бортезомиб-дексаметазон	III	Р/Р, 1-3 линии терапии	402	76,4% и 62,3% ОО	13,9 мес и 9,5 мес	[118] NCT03110562
НХЛ	Селинексор	I	Р/Р	79	31% ОО		[121] NCT01607892
ДВККЛ	Селинексор	IIВ	2-5 линий терапии	127	28% ОО	2,6 мес	[122] NCT02227251
ТКЛ и НК/Т-лимфома	Селинексор-DICE	I	Р/Р	11	91% ОО		[124] NCT03212937
Солидные опухоли	Селинексор	I	Р, на поздних стадиях	189	4% ОО		[125] NCT01607905

Окончание табл. 2 см. на сл. стр.

Окончание табл. 2

Рак предстатель- ной железы	Селинексор	II	Метастатический кастра- ционно-резистентный, Р к абиратерону и/или энзалу- тамиду	14	25% ЧР по RECIST	[126] NCT02215161
Рак молочной железы	Селинексор	II	Трижды негативный на поздних стадиях	10	0% ОО	[127] NCT02402764
Рак женской поло- вой системы	Селинексор	II	Р/Р	114	7% ЧР	[129] NCT02025985
Рак яичника или эндометрия	Селинексор-карбоплатин- паклитаксел	I	На поздних стадиях или Р/Р	23		[130] NCT02269293
Саркома	Селинексор	IB	Р, на поздних стадиях	54	0% ОО	[128] NCT01896505
Рак толстой кишки	Селинексор-mFOLFOX	I	Метастатический неопера- бельный IV стадии	10	0% ОО	[131] NCT02384850
Протоковая адено- карцинома подже- лудочной железы	Селинексор-гемицитабин- наб-паклитаксел	IB	Первичная метастатическая	9	40% ЧР	[132] NCT02178436

DICE – режим дексаметазон-ифосфамид-карбоплатин-этопозид; FLAG-Ida – режим флуларабин-цитарабин-Г-КСФ-ида-
рубидин; mFOLFOX – модифицированный режим 5-фторурацил-лейковорин-оксалиплатин; БПВ – беспротрессивная
выживаемость; БСВ – бессобытийная выживаемость; Г-КСФ – гранулоцит-колониестимулирующий фактор; ИМП – имму-
номодулирующий препарат; ИП – ингибитор протеазы; МДС – миелодиспластический синдром; мес. – месяц; ОВ –
общая выживаемость; ОО – общий ответ; ПР – полная ремиссия; ПРт – полная ремиссия с частичным восстановлением
тромбоцитов; ПРц – полная цитопеническая ремиссия или полная ремиссия с частичным восстановлением костного мозга;
Р/Р – рецидивирование или рефрактерный; ТКЛ – Т-клеточная лимфома; ЧР – частичная ремиссия.

отличалась (9,7 и 2,7 месяца). Наиболее частыми побочными эффектами (ПЭ) любой степени тяжести были утомляемость, анорексия, тошнота, потеря веса, рвота и диарея, которые удавалось контролировать с помощью поддерживающей терапии. Наиболее частыми ПЭ 3–4 степени тяжести, которые наблюдались у >5% пациентов, были тромбоцитопения, анемия, нейтропения и утомляемость [102]. Селинексор в комбинации с химиотерапией был протестирован в нескольких клинических испытаниях у пациентов с Р/Р ОМЛ или ОМЛ высокого риска [103–108]. Частота полных ремиссий (ПР) и полных ремиссий с частичным восстановлением костного мозга в этих исследованиях составила 42–53% (Таблица 2). При комбинировании селинексора с препаратом сорафениб 29% пациентов с Р/Р ОМЛ с мутациями *FLT3* достигли ПР или ПР с частичным восстановлением костного мозга [109].

Селинексор был протестирован в нескольких испытаниях у пациентов с Р/Р ММ. В группе пациентов с Р/Р ММ или макроглобулинемией Вальденстрема (МВ) частота ответов на селинексор в монорежиме составила 4% и 22% на комбинацию селинексора с дексаметазоном [110]. Сопоставимый ответ на комбинацию (21%) был отмечен в первой части исследования II фазы (STORM) у пациентов с квад- и пентарефрактерной ММ [111]. Во второй части исследования STORM оценивали активность комбинации селинексор/дексаметазон в более гомогенной по клиническим параметрам группе пациентов с ММ, рефрактерной к трем классам препаратов. В такой постановке частота ответов достигла 26% [112]. На основании этих результатов Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило в ускоренном порядке использование комбинации селинексора с дексаметазоном у пациентов с пентарефрактерной ММ [113]. Согласно ретроспективному анализу, медиана ОВ у пациентов с ММ, рефрактерной к трем классам препаратов, была существенно больше при терапии селинексором/дексаметазоном, чем при стандартной терапии (10,4 и 6,9 месяца) [114].

Эффективность селинексора в комбинации с дексаметазоном и ингибиторами протеасомы была изучена в трех испытаниях у пациентов с Р/Р ММ. Комбинация бортезомиб/селинексор/дексаметазон позволила достичь ответов на терапию у 63% всех пациентов, включая ответы у 43% пациентов с болезнью, рефрактерной к ингибиторам протеасомы [115]. Частота ответов на терапию комбинацией селинексор/дексаметазон/карфилзомиб составила 48% среди всех пациентов и 62% (включая 15% очень хороших ЧР) среди пациентов с болезнью, рефрактерной к карфилзомибу в последней линии терапии [116]. В другом исследовании комбинация селинексор/дексаметазон/

иксазомиб привела к ответу у 22% пациентов [117]. Это исследование было прекращено из-за высокой частоты ПЭ со стороны желудочно-кишечного тракта и низкой клинической активности комбинации. В испытании III фазы медиана БПВ был существенно больше в группе пациентов с Р/Р ММ, получающих терапию комбинацией селинексор/дексаметазон/бортезомиб, по сравнению с комбинацией дексаметазон/бортезомиб (13,9 и 9,5 месяца) [118]. На основании этого испытания FDA одобрило использование тройной комбинации у пациентов с ММ в качестве второй или последующих линий терапии [119].

Наиболее частыми негематологическими ПЭ, которые наблюдали в исследованиях селинексора у пациентов с Р/Р ММ, были тошнота, рвота, анорексия, потеря веса, диарея и утомляемость в основном 1 и 2 степени тяжести. Наиболее частыми ПЭ 3 и 4 степени тяжести были тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лимфопения и гипонатриемия. Отмечалось, что комбинация селинексор/дексаметазон лучше переносилась, чем селинексор в монорежиме [110]. Было показано, что селинексор вызывает тромбоцитопению за счет блокирования передачи сигнала от тромбопоэтина и дифференцировки мегакариоцитов [120]. Эта тромбоцитопения обратима при пропуске дозы селинексора с применением или без применения миметиков тромбопоэтина.

Весьма обнадеживающие результаты были получены в исследовании I фазы селинексора у 79 пациентов с Р/Р неходжкинской лимфомой (НХЛ), включая подтипы: ДВККЛ, синдром Рихтера, МКЛ, фолликулярная лимфома, ХЛЛ и другие [121]. Среди 70 пациентов, у которых можно было оценить ответ на терапию, частота ответов достигла 31% среди всех типов лимфомы, включая 4 ПР у пациентов с ДВККЛ. В более крупном исследовании селинексора у 127 пациентов с Р/Р ДВККЛ ответа достигли 28% (12% ПР, 17% ЧР) [122]. При медиане срока наблюдения 14,7 месяца медиана ОВ не была достигнута у пациентов с ответом; у пациентов со стабилизацией болезни она составила 18,3 месяца. Данные привели к одобрению селинексора FDA в ускоренном порядке для пациентов с Р/Р ДВККЛ, получивших как минимум две линии терапии [123]. Комбинация селинексора с высокой дозой дексаметазона, ифосфамидом, карбоплатином и этопозидом позволила добиться высокой частоты ответов (91%, включая 82% ПР) в небольшом исследовании у пациентов с Р/Р Т-клеточной лимфомой или НК/Т-лимфомой, однако пациенты очень плохо переносили терапию [124].

В отличие от хорошей эффективности при терапии онкогематологических заболеваний, селинексор проявил умеренную активность в

солидных опухолях. В исследовании селинекса I фазы у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях из 157 человек только одному пациенту удалось достичь ПР (меланома), а 6 других достигли ЧР (меланома, рак толстой кишки, рак яичника, предстательной железы, шейки матки и тимомы) [125]. Исследование селинекса II фазы у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы пришлось завершить досрочно по причине высокой токсичности и низкой клинической активности [126]. Из 14 пациентов двое (14%) достигли снижения уровня PSA более чем на 50%; из 8 пациентов, у кого можно было оценить ответ на терапию, двое (25%) достигли ЧР по критериям RECIST. Хотя пациенты с трижды негативным раком молочной железы и рефрактерной саркомой поздней стадии неплохо переносили лечение селинексом, в этих заболеваниях не было достигнуто ни одного ответа на терапию [127, 128]. Несколько лучшие результаты получены в исследовании II фазы селинекса у пациентов с рецидивом рака женской половой системы, где 8%, 9% и 4% пациентов с раком яичника, эндометрия и шейки матки соответственно достигли ЧР [129]. Медиана БПВ составила при этих видах рака 2,6, 2,8 и 1,4 месяца соответственно. При добавлении паклитаксела и карбоплатина к селинексу из 20 пациентов с раком яичника или эндометрия на поздних стадиях ПР наблюдался у одного и ЧР у 12 пациентов [130]. Пациенты с метастатическим раком толстой кишки не переносили селинекс в комбинации с режимом mFOLFOX6 [131]. Двое из пяти пациентов с метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, у кого можно было оценить ответ, достигли ЧР в ответ на комбинацию селинекса с гемцитабином и наб-паклитакселом [132]. Один из них продемонстрировал БПВ продолжительностью 16 месяцев.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со времени открытия белка ХРО1 как транспортного рецептора в 1997 году наши знания о его структуре и функциях значительно расширились. На сегодняшний день накопилось большое количество данных, которые указывают на участие ХРО1 в онкогенезе и возможность использования его в качестве терапевтической мишени. Недавние клинические испытания селинекса в различных типах рака частично подтвердили доклинические гипотезы, но одновременно с этим подняли новые вопросы. Хотя селинекс показал значительную клиническую активность при терапии некоторых онкологических заболеваний, он вызывает серьезные побочные

эффекты, и значит необходимо искать способы их облегчения. До сих пор точно не известно, почему многообещающие результаты, полученные в доклинических моделях нескольких типов рака, не соответствуют низкой клинической активности. Можно надеяться, что это несоответствие приведет к пересмотру подходов к выбору доклинических моделей. Кроме того, более глубокое понимание роли XPO1 в этих видах рака может помочь с подбором препаратов для использования в комбинациях. В данный момент SINE второго поколения элтанексор проходит клинические испытания. Возможно, его меньшая токсичность позволит комбинировать его с более широким спектром других препаратов.

Авторы посвящают этот обзор своему дорогому Учителю Льву Павловичу Овчинникову, который сделал их научную деятельность возможной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck, M., Hurt, E. (2017) The nuclear pore complex: understanding its function through structural insight, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **18**(2), 73–89.
2. Timney, B.L., Raveh, B., Mironska, R., Trivedi, J.M., Kim, S.J., Russel, D., Wente, S.R., Sali, A., Rout, M.P. (2016) Simple rules for passive diffusion through the nuclear pore complex, *Journal of Cell Biology*, **215**(1), 57–76.
3. Cagatay, T., Chook, Y.M. (2018) Karyopherins in cancer, *Current Opinion in Cell Biology*, **52**, 30–42.
4. Sorokin, A.V., Kim, E.R., Ovchinnikov, L.P. (2007) Nucleocytoplasmic transport of proteins, *Biochemistry (Mosc)*, **72**(13), 1439–1457.
5. Adachi, Y., Yanagida, M. (1989) Higher order chromosome structure is affected by cold-sensitive mutations in a *Schizosaccharomyces pombe* gene *crm1+* which encodes a 115-kD protein preferentially localized in the nucleus and its periphery, *Journal of Cell Biology*, **108**(4), 1195–1207.
6. Fornerod, M., Ohno, M., Yoshida, M., Mattaj, J.W. (1997) CRM1 is an export receptor for leucine-rich nuclear export signals, *Cell*, **90**(6), 1051–1060.
7. Fukuda, M., Asano, S., Nakamura, T., Adachi, M., Yoshida, M., Yanagida, M., Nishida, E. (1997) CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal, *Nature*, **390**(6657), 308–311.
8. Ossareh-Nazari, B., Bachelier, F., Dargemont, C. (1997) Evidence for a role of CRM1 in signal-mediated nuclear protein export, *Science*, **278**(5335), 141–144.
9. Stade, K., Ford, C.S., Guthrie, C., Weis, K. (1997) Exportin 1 (Crm1p) is an essential nuclear export factor, *Cell*, **90**(6), 1041–1050.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

10. Lee, Y., Pei, J., Baumhardt, J.M., Chook, Y.M., Grishin, N.V. (2019) Structural prerequisites for CRM1-dependent nuclear export signaling peptides: accessibility, adapting conformation, and the stability at the binding site, *Scientific Reports*, **9**(1), 6627.
11. Fung, H.Y., Fu, S.C., Brautigam, C.A., Chook, Y.M. (2015) Structural determinants of nuclear export signal orientation in binding to exportin CRM1, *Elife*, **4**.
12. Kosugi, S., Hasebe, M., Tomita, M., Yanagawa, H. (2008) Nuclear export signal consensus sequences defined using a localization-based yeast selection system, *Traffic*, **9**(12), 2053–2062.
13. Hutten, S., Kehlenbach, R.H. (2007) CRM1-mediated nuclear export: to the pore and beyond, *Trends in Cell Biology*, **17**(4), 193–201.
14. Fu, S.C., Huang, H.C., Horton, P., Juan, H.F. (2013) ValidNESs: a database of validated leucine-rich nuclear export signals, *Nucleic Acids Research*, **41**(Database issue), D338–343.
15. Xu, D., Grishin, N.V., Chook, Y.M. (2012) NESdb: a database of NES-containing CRM1 cargoes, *Molecular Biology of the Cell*, **23**(18), 3673–3676.
16. Thakar, K., Karaca, S., Port, S.A., Urlaub, H., Kehlenbach, R.H. (2013) Identification of CRM1-dependent Nuclear Export Cargos Using Quantitative Mass Spectrometry, *Molecular & Cellular Proteomics*, **12**(3), 664–678.
17. Kirli, K., Karaca, S., Dehne, H.J., Samwer, M., Pan, K.T., Lenz, C., Urlaub, H., Gorlich, D. (2015) A deep proteomics perspective on CRM1-mediated nuclear export and nucleocytoplasmic partitioning, *Elife*, **4**.
18. Wuhr, M., Guttler, T., Peshkin, L., McAlister, G.C., Sonnett, M., Ishihara, K., Groen, A.C., Presler, M., Erickson, B.K., Mitchison, T.J., Kirschner, M.W., Gygi, S.P. (2015) The Nuclear Proteome of a Vertebrate, *Current Biology*, **25**(20), 2663–2671.
19. Mackmull, M.T., Klaus, B., Heinze, I., Chokkalingam, M., Beyer, A., Russell, R.B., Ori, A., Beck, M. (2017) Landscape of nuclear transport receptor cargo specificity, *Molecular Systems Biology*, **13**(12), 962.
20. Hill, R., Cautain, B., de Pedro, N., Link, W. (2014) Targeting nucleocytoplasmic transport in cancer therapy, *Oncotarget*, **5**(1), 11–28.
21. Johnson, A.W., Lund, E., Dahlberg, J. (2002) Nuclear export of ribosomal subunits, *Trends in Biochemical Sciences*, **27**(11), 580–585.
22. Wild, T., Horvath, P., Wyler, E., Widmann, B., Badertscher, L., Zemp, I., Kozak, K., Csucs, G., Lund, E., Kutay, U. (2010) A protein inventory of human ribosome biogenesis reveals an essential function of exportin 5 in 60S subunit export, *PLOS Biology*, **8**(10), e1000522.
23. Muqbil, I., Bao, B., Abou-Samra, A.B., Mohammad, R.M., Azmi, A.S. (2013) Nuclear export mediated regulation of microRNAs: potential target for drug intervention, *Current Drug Targets*, **14**(10), 1094–1100.
24. Volpon, L., Culjkovic-Kraljacic, B., Sohn, H.S., Blanchet-Cohen, A., Osborne, M.J., Borden, K.L.B. (2017) A biochemical framework for eIF4E-dependent mRNA export and nuclear recycling of the export machinery, *RNA*, **23**(6), 927–937.
25. Topisirovic, I., Siddiqui, N., Lapointe, V.L., Trost, M., Thibault, P., Bangeranye, C., Pinol-Roma, S., Borden, K.L. (2009) Molecular dissection of the eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) export-competent RNP, *The EMBO Journal*, **28**(8), 1087–1098.
26. Ohno, M., Segref, A., Bachi, A., Wilm, M., Mattaj, I.W. (2000) PHAX, a mediator of U snRNA

- nuclear export whose activity is regulated by phosphorylation, *Cell*, **101**(2), 187–198.
27. Izaurralde, E., Lewis, J., Gamberi, C., Jarmolowski, A., McGuigan, C., Mattaj, I.W. (1995) A cap-binding protein complex mediating U snRNA export, *Nature*, **376**(6542), 709–712.
 28. Forbes, D.J., Travesa, A., Nord, M.S., Bernis, C. (2015) Nuclear transport factors: global regulation of mitosis, *Current Opinion in Cell Biology*, **35**, 78–90.
 29. Yao, Y., Dong, Y., Lin, F., Zhao, H., Shen, Z., Chen, P., Sun, Y.J., Tang, L.N., Zheng, S.E. (2009) The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma, *Oncology Reports*, **21**(1), 229–235.
 30. Noske, A., Weichert, W., Niesporek, S., Roske, A., Buckendahl, A.C., Koch, I., Sehouli, J., Dietel, M., Denkert, C. (2008) Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer, *Cancer*, **112**(8), 1733–1743.
 31. Huang, W.Y., Yue, L., Qiu, W.S., Wang, L.W., Zhou, X.H., Sun, Y.J. (2009) Prognostic value of CRM1 in pancreas cancer, *The Journal of Clinical Investigation*, **32**(6), E315.
 32. Shen, A., Wang, Y., Zhao, Y., Zou, L., Sun, L., Cheng, C. (2009) Expression of CRM1 in human gliomas and its significance in p27 expression and clinical prognosis, *Neurosurgery*, **65**(1), 153–159; discussion 159–160.
 33. van der Watt, P.J., Maske, C.P., Hendricks, D.T., Parker, M.I., Denny, L., Govender, D., Birrer, M.J., Leaner, V.D. (2009) The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation, *International Journal of Cancer*, **124**(8), 1829–1840.
 34. Sexton, R., Mahdi, Z., Chaudhury, R., Beydoun, R., Aboukameel, A., Khan, H.Y., Baloglu, E., Senapedis, W., Landesman, Y., Tesfaye, A., Kim, S., Philip, P.A., Azmi, A.S. (2019) Targeting Nuclear Exporter Protein XPO1/CRM1 in Gastric Cancer, *International Journal of Molecular Sciences*, **20**(19).
 35. Zhou, F., Qiu, W., Yao, R., Xiang, J., Sun, X., Liu, S., Lv, J., Yue, L. (2013) CRM1 is a novel independent prognostic factor for the poor prognosis of gastric carcinomas, *Medical Oncology*, **30**(4), 726.
 36. Inoue, H., Kauffman, M., Shacham, S., Landesman, Y., Yang, J., Evans, C.P., Weiss, R.H. (2013) CRM1 blockade by selective inhibitors of nuclear export attenuates kidney cancer growth, *The Journal of Urology*, **189**(6), 2317–2326.
 37. van der Watt, P.J., Zemanay, W., Govender, D., Hendricks, D.T., Parker, M.I., Leaner, V.D. (2014) Elevated expression of the nuclear export protein, Crm1 (exportin 1), associates with human oesophageal squamous cell carcinoma, *Oncology Reports*, **32**(2), 730–738.
 38. Zheng, Y., Gery, S., Sun, H., Shacham, S., Kauffman, M., Koeffler, H.P. (2014) KPT-330 inhibitor of XPO1-mediated nuclear export has anti-proliferative activity in hepatocellular carcinoma, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **74**(3), 487–495.
 39. Kojima, K., Kornblau, S.M., Ruvolo, V., Dilip, A., Duvvuri, S., Davis, R.E., Zhang, M., Wang, Z., Coombes, K.R., Zhang, N., Qiu, Y.H., Burks, J.K., Kantarjian, H., Shacham, S., Kauffman, M., Andreeff, M. (2013) Prognostic impact and targeting of CRM1 in acute myeloid leukemia, *Blood*, **121**(20), 4166–4174.
 40. Lapalombella, R., Sun, Q., Williams, K., Tangeman, L., Jha, S., Zhong, Y., Goettl, V., Mahoney, E., Berglund,

- C., Gupta, S., Farmer, A., Mani, R., Johnson, A.J., Lucas, D., Mo, X., Daelemans, D., Sandanayaka, V., Shechter, S., McCauley, D., Shacham, S., Kauffman, M., Chook, Y.M., Byrd, J.C. (2012) Selective inhibitors of nuclear export show that CRM1/XPO1 is a target in chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, **120**(23), 4621–4634.
41. Yoshimura, M., Ishizawa, J., Ruvo, V., Dilip, A., Quintas-Cardama, A., McDonnell, T.J., Neelapu, S.S., Kwak, L.W., Shacham, S., Kauffman, M., Tabe, Y., Yokoo, M., Kimura, S., Andreeff, M., Kojima, K. (2014) Induction of p53-mediated transcription and apoptosis by exportin-1 (XPO1) inhibition in mantle cell lymphoma, *Cancer Science*, **105**(7), 795–801.
 42. Zhang, K., Wang, M., Tamayo, A.T., Shacham, S., Kauffman, M., Lee, J., Zhang, L., Ou, Z., Li, C., Sun, L., Ford, R.J., Pham, L.V. (2013) Novel selective inhibitors of nuclear export CRM1 antagonists for therapy in mantle cell lymphoma, *Experimental Hematology*, **41**(1), 67–78 e64.
 43. Schmidt, J., Braggio, E., Kortuem, K.M., Egan, J.B., Zhu, Y.X., Xin, C.S., Tiedemann, R.E., Palmer, S.E., Garbitt, V.M., McCauley, D., Kauffman, M., Shacham, S., Chesi, M., Bergsagel, P.L., Stewart, A.K. (2013) Genome-wide studies in multiple myeloma identify XPO1/CRM1 as a critical target validated using the selective nuclear export inhibitor KPT-276, *Leukemia*, **27**(12), 2357–2365.
 44. Tai, Y.T., Landesman, Y., Acharya, C., Calle, Y., Zhong, M.Y., Cea, M., Tannenbaum, D., Cagnetta, A., Reagan, M., Munshi, A.A., Senapedis, W., Saint-Martin, J.R., Kashyap, T., Shacham, S., Kauffman, M., Gu, Y., Wu, L., Ghobrial, I., Zhan, F., Kung, A.L., Schey, S.A., Richardson, P., Munshi, N.C., Anderson, K.C. (2014) CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications, *Leukemia*, **28**(1), 155–165.
 45. Luo, B., Huang, L., Gu, Y., Li, C., Lu, H., Chen, G., Peng, Z., Feng, Z. (2018) Expression of exportin-1 in diffuse large B-cell lymphoma: immunohistochemistry and TCGA analyses, *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **11**(12), 5547–5560.
 46. Aladhraei, M., Kassem Al-Thobhani, A., Pongvarin, N., Suwannalert, P. (2019) Association of XPO1 Overexpression with NF-kappaB and Ki67 in Colorectal Cancer, *Asian Pac J Cancer Prev*, **20**(12), 3747–3754.
 47. Walker, C.J., Oaks, J.J., Santhanam, R., Neviani, P., Harb, J.G., Ferenchak, G., Ellis, J.J., Landesman, Y., Eisfeld, A.K., Gabrail, N.Y., Smith, C.L., Caligiuri, M.A., Hokland, P., Roy, D.C., Reid, A., Milojkovic, D., Goldman, J.M., Apperley, J., Garzon, R., Marcucci, G., Shacham, S., Kauffman, M.G., Perrotti, D. (2013) Preclinical and clinical efficacy of XPO1/CRM1 inhibition by the karyopherin inhibitor KPT-330 in Ph+ leukemias, *Blood*, **122**(17), 3034–3044.
 48. Yang, J., Bill, M.A., Young, G.S., La Perle, K., Landesman, Y., Shacham, S., Kauffman, M., Senapedis, W., Kashyap, T., Saint-Martin, J.R., Kendra, K., Lesinski, G.B. (2014) Novel small molecule XPO1/CRM1 inhibitors induce nuclear accumulation of TP53, phosphorylated MAPK and apoptosis in human melanoma cells, *PLoS One*, **9**(7), e102983.
 49. Gravina, G.L., Mancini, A., Sanita, P., Vitale, F., Marampon, F., Ventura, L., Landesman, Y., McCauley, D., Kauffman, M., Shacham, S., Festuccia, C. (2015) KPT-330, a potent and selective exportin-1 (XPO-1) inhibitor, shows antitumor effects modulating the expression of cyc-

- lin D1 and survivin [corrected] in prostate cancer models, *BMC Cancer*, **15**, 941.
50. Deng, M., Zhang, M., Xu-Monette, Z.Y., Pham, L.V., Tzankov, A., Visco, C., Fang, X., Bhagat, G., Zhu, F., Dybkaer, K., Chiu, A., Tam, W., Zu, Y., Hsi, E.D., Choi, W.W.L., Huh, J., Ponzoni, M., Ferreri, A.J.M., Moller, M.B., Parsons, B.M., van Krieken, J.H., Piris, M.A., Winter, J.N., Hagemeister, F., Alinari, L., Li, Y., Andreeff, M., Xu, B., Young, K.H. (2020) XPO1 expression worsens the prognosis of unfavorable DLBCL that can be effectively targeted by selinexor in the absence of mutant p53, *Journal of Hematology & Oncology*, **13**(1), 148.
 51. Galinski, B., Luxemburg, M., Landesman, Y., Pawel, B., Johnson, K.J., Master, S.R., Freeman, K.W., Loeb, D.M., Hebert, J.M., Weiser, D.A. (2021) XPO1 inhibition with selinexor synergizes with proteasome inhibition in neuroblastoma by targeting nuclear export of IκB, *Transl Oncol*, **14**(8), 101114.
 52. Chen, Y., Camacho, S.C., Silvers, T.R., Razak, A.R., Gabrail, N.Y., Gerecitano, J.F., Kalir, E., Pereira, E., Evans, B.R., Ramus, S.J., Huang, F., Friedigkeit, N., Rodriguez, E., Donovan, M., Khan, F., Kalir, T., Sebra, R., Uzilov, A., Chen, R., Sinha, R., Halpert, R., Billaud, J.N., Shacham, S., McCauley, D., Landesman, Y., Rashal, T., Kauffman, M., Mirza, M.R., Mau-Sorensen, M., Dottino, P., Martignetti, J.A. (2017) Inhibition of the Nuclear Export Receptor XPO1 as a Therapeutic Target for Platinum-Resistant Ovarian Cancer, *Clinical Cancer Research*, **23**(6), 1552–1563.
 53. Turner, J.G., Kashyap, T., Dawson, J.L., Gomez, J., Bauer, A.A., Grant, S., Dai, Y., Shain, K.H., Meads, M., Landesman, Y., Sullivan, D.M. (2016) XPO1 inhibitor combination therapy with bortezomib or carfilzomib induces nuclear localization of IκBα and overcomes acquired proteasome inhibitor resistance in human multiple myeloma, *Oncotarget*, **7**(48), 78896–78909.
 54. Turner, J.G., Dawson, J.L., Grant, S., Shain, K.H., Dalton, W.S., Dai, Y., Meads, M., Baz, R., Kauffman, M., Shacham, S., Sullivan, D.M. (2016) Treatment of acquired drug resistance in multiple myeloma by combination therapy with XPO1 and topoisomerase II inhibitors, *Journal of Hematology & Oncology*, **9**(1), 73.
 55. Cosson, A., Chapiro, E., Bougacha, N., Lambert, J., Herbi, L., Cung, H.A., Algrin, C., Keren, B., Damm, F., Gabillaud, C., Brunelle-Navas, M.N., Davi, F., Merle-Beral, H., Le Garff-Tavernier, M., Roos-Weil, D., Choquet, S., Uzunov, M., Morel, V., Leblond, V., Maloum, K., Lepretre, S., Feugier, P., Lesty, C., Lejeune, J., Sutton, L., Landesman, Y., Susin, S.A., Nguyen-Khac, F. (2017) Gain in the short arm of chromosome 2 (2p+) induces gene overexpression and drug resistance in chronic lymphocytic leukemia: analysis of the central role of XPO1, *Leukemia*, **31**(7), 1625–1629.
 56. Chanukuppa, V., Paul, D., Taunk, K., Chatterjee, T., Sharma, S., Kumar, S., Santra, M.K., Rapole, S. (2019) XPO1 is a critical player for bortezomib resistance in multiple myeloma: A quantitative proteomic approach, *Journal of Proteomics*, **209**, 103504.
 57. Kulkoyluoglu-Cotul, E., Smith, B.P., Wrobel, K., Zhao, Y.C., Chen, K.L.A., Hieronymi, K., Imir, O.B., Duong, K., O'Callaghan, C., Mehta, A., Sahoo, S., Haley, B., Chang, H., Landesman, Y., Madak-Erdogan, Z. (2019) Combined Targeting of Estrogen Receptor Alpha and XPO1 Prevent Akt Activation, Remodel Metabolic Pathways and Induce Autophagy to Overcome Tamoxifen Resistance, *Cancers (Basel)*, **11**(4).

58. Jardin, F., Pujals, A., Pelletier, L., Bohers, E., Camus, V., Mareschal, S., Dubois, S., Sola, B., Ochmann, M., Lemonnier, F., Viailly, P.J., Bertrand, P., Maingonnat, C., Traverse-Glehen, A., Gaulard, P., Damotte, D., Delarue, R., Haioun, C., Argueta, C., Landesman, Y., Salles, G., Jais, J.P., Figeac, M., Copie-Bergman, C., Molina, T.J., Picquenot, J.M., Cornic, M., Fest, T., Milpied, N., Lemasle, E., Stamatoullas, A., Moeller, P., Dyer, M.J., Sundstrom, C., Bastard, C., Tilly, H., Leroy, K. (2016) Recurrent mutations of the exportin 1 gene (XPO1) and their impact on selective inhibitor of nuclear export compounds sensitivity in primary mediastinal B-cell lymphoma, *American Journal of Hematology*, **91**(9), 923–930.
59. Mehmood, R., Jibiki, K., Shibazaki, N., Yasuhara, N. (2021) Molecular profiling of nucleocytoplasmic transport factor genes in breast cancer, *Heliyon*, **7**(1), e06039.
60. Dong, Y., Tu, R., Liu, H., Qing, G. (2020) Regulation of cancer cell metabolism: oncogenic MYC in the driver's seat, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**(1), 124.
61. Golomb, L., Bublik, D.R., Wilder, S., Nevo, R., Kiss, V., Grabusic, K., Volarevic, S., Oren, M. (2012) Importin 7 and exportin 1 link c-Myc and p53 to regulation of ribosomal biogenesis, *Molecular Cell*, **45**(2), 222–232.
62. Kandath, C., McLellan, M.D., Vandin, F., Ye, K., Niu, B., Lu, C., Xie, M., Zhang, Q., McMichael, J.F., Wyczalkowski, M.A., Leiserson, M.D.M., Miller, C.A., Welch, J.S., Walter, M.J., Wendl, M.C., Ley, T.J., Wilson, R.K., Raphael, B.J., Ding, L. (2013) Mutational landscape and significance across 12 major cancer types, *Nature*, **502**(7471), 333–339.
63. Taylor, J., Sendino, M., Gorelick, A.N., Pastore, A., Chang, M.T., Pen-son, A.V., Gavrilu, E.I., Stewart, C., Melnik, E.M., Herrejon Chavez, F., Bitner, L., Yoshimi, A., Lee, S.C., Inoue, D., Liu, B., Zhang, X.J., Mato, A.R., Dogan, A., Kharas, M.G., Chen, Y., Wang, D., Soni, R.K., Hendrickson, R.C., Prieto, G., Rodriguez, J.A., Taylor, B.S., Abdel-Wahab, O. (2019) Altered Nuclear Export Signal Recognition as a Driver of Oncogenesis, *Cancer Discov*, **9**(10), 1452–1467.
64. Jain, P., Kanagal-Shamanna, R., Wierda, W., Keating, M., Sarwari, N., Rozovski, U., Thompson, P., Burger, J., Kantarjian, H., Patel, K.P., Medeiros, L.J., Luthra, R., Estrov, Z. (2016) Clinical and molecular characteristics of XPO1 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia, *American Journal of Hematology*, **91**(11), e478–E479.
65. Puente, X.S., Pinyol, M., Quesada, V., Conde, L., Ordonez, G.R., Villamor, N., Escaramis, G., Jares, P., Bea, S., Gonzalez-Diaz, M., Bassaganyas, L., Baumann, T., Juan, M., Lopez-Guerra, M., Colomer, D., Tubio, J.M., Lopez, C., Navarro, A., Tornador, C., Aymerich, M., Rozman, M., Hernandez, J.M., Puente, D.A., Freije, J.M., Velasco, G., Gutierrez-Fernandez, A., Costa, D., Carrio, A., Guijarro, S., Enjuanes, A., Hernandez, L., Yague, J., Nicolas, P., Romeo-Casabona, C.M., Himmelbauer, H., Castillo, E., Dohm, J.C., de Sanjose, S., Piris, M.A., de Alava, E., San Miguel, J., Royo, R., Gelpi, J.L., Torrents, D., Orozco, M., Pisano, D.G., Valencia, A., Guigo, R., Bayes, M., Heath, S., Gut, M., Klatt, P., Marshall, J., Raine, K., Stebbings, L.A., Futreal, P.A., Stratton, M.R., Campbell, P.J., Gut, I., Lopez-Guillermo, A., Estivill, X., Montserrat, E., Lopez-Otin, C., Campo, E. (2011) Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia, *Nature*, **475**(7354), 101–105.

66. Landau, D.A., Carter, S.L., Stojanov, P., McKenna, A., Stevenson, K., Lawrence, M.S., Sougnez, C., Stewart, C., Sivachenko, A., Wang, L., Wan, Y., Zhang, W., Shukla, S.A., Vartanov, A., Fernandes, S.M., Saksena, G., Cibulskis, K., Tesar, B., Gabriel, S., Hacohen, N., Meyerson, M., Lander, E.S., Neuberg, D., Brown, J.R., Getz, G., Wu, C.J. (2013) Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia, *Cell*, **152**(4), 714–726.
67. Baumhardt, J.M., Walker, J.S., Lee, Y., Shakya, B., Brautigam, C.A., Lapalombella, R., Grishin, N., Chook, Y.M. (2020) Recognition of nuclear export signals by CRM1 carrying the oncogenic E571K mutation, *Molecular Biology of the Cell*, **31**(17), 1879–1891.
68. Garcia-Santisteban, I., Arregi, I., Alonso-Marino, M., Urbaneja, M.A., Garcia-Vallejo, J.J., Banuelos, S., Rodriguez, J.A. (2016) A cellular reporter to evaluate CRM1 nuclear export activity: functional analysis of the cancer-related mutant E571K, *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**(24), 4685–4699.
69. Miloudi, H., Bohers, E., Guillonneau, F., Taly, A., Gibouin, V.C., Viailly, P.J., Jegou, G., Grumolato, L., Jardin, F., Sola, B. (2020) XPO1(E571K) Mutation Modifies Exportin 1 Localisation and Interactome in B-cell Lymphoma, *Cancers (Basel)*, **12**(10).
70. Gao, W., Lu, C., Chen, L., Keohavong, P. (2015) Overexpression of CRM1: A Characteristic Feature in a Transformed Phenotype of Lung Carcinogenesis and a Molecular Target for Lung Cancer Adjuvant Therapy, *Journal of Thoracic Oncology*, **10**(5), 815–825.
71. Tiedemann, R.E., Zhu, Y.X., Schmidt, J., Shi, C.X., Sereduk, C., Yin, H., Mousses, S., Stewart, A.K. (2012) Identification of molecular vulnerabilities in human multiple myeloma cells by RNA interference lethality screening of the druggable genome, *Cancer Research*, **72**(3), 757–768.
72. Hong, A.L., Tseng, Y.Y., Cowley, G.S., Jonas, O., Cheah, J.H., Kynnap, B.D., Doshi, M.B., Oh, C., Meyer, S.C., Church, A.J., Gill, S., Bielski, C.M., Keskula, P., Irmovic, A., Howell, S., Kryukov, G.V., Clemons, P.A., Tsherniak, A., Vazquez, F., Crompton, B.D., Shamji, A.F., Rodriguez-Galindo, C., Janeway, K.A., Roberts, C.W., Stegmaier, K., van Hummelen, P., Cima, M.J., Langer, R.S., Garraway, L.A., Schreiber, S.L., Root, D.E., Hahn, W.C., Boehm, J.S. (2016) Integrated genetic and pharmacologic interrogation of rare cancers, *Nature Communications*, **7**, 11987.
73. Kim, J., McMillan, E., Kim, H.S., Venkateswaran, N., Makkar, G., Rodriguez-Canales, J., Villalobos, P., Neggers, J.E., Mendiratta, S., Wei, S., Landesman, Y., Senapedis, W., Baloglu, E., Chow, C.B., Frink, R.E., Gao, B., Roth, M., Minna, J.D., Daelemans, D., Wistuba, II, Posner, B.A., Scaglioni, P.P., White, M.A. (2016) XPO1-dependent nuclear export is a druggable vulnerability in KRAS-mutant lung cancer, *Nature*, **538**(7623), 114–117.
74. Reddy, A., Zhang, J., Davis, N.S., Moffitt, A.B., Love, C.L., Waldrop, A., Leppa, S., Pasanen, A., Meriranta, L., Karjalainen-Lindsberg, M.L., Norgaard, P., Pedersen, M., Gang, A.O., Hogdall, E., Heavican, T.B., Lone, W., Iqbal, J., Qin, Q., Li, G., Kim, S.Y., Healy, J., Richards, K.L., Fedoriw, Y., Bernal-Mizrachi, L., Koff, J.L., Staton, A.D., Flowers, C.R., Paltiel, O., Goldschmidt, N., Calaminici, M., Clear, A., Gribben, J., Nguyen, E., Czader, M.B., Ondrejka, S.L., Collie, A., Hsi, E.D., Tse, E., Au-Yeung, R.K.H., Kwong, Y.L., Srivastava, G., Choi, W.W.L., Evens, A.M., Pilichowska, M., Sengar, M., Reddy, N., Li, S., Chadburn, A.,

- Gordon, L.I., Jaffe, E.S., Levy, S., Rempel, R., Tzeng, T., Happ, L.E., Dave, T., Rajagopalan, D., Datta, J., Dunson, D.B., Dave, S.S. (2017) Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma, *Cell*, **171**(2), 481–494 e415.
75. Inoue, A., Robinson, F.S., Minelli, R., Tomihara, H., Rizi, B.S., Rose, J.L., Kodama, T., Srinivasan, S., Harris, A.L., Zuniga, A.M., Mullinax, R.A., Ma, X., Seth, S., Daniele, J.R., Peoples, M.D., Loponte, S., Akdemir, K.C., Khor, T.O., Feng, N., Roszik, J., Sobieski, M.M., Brunell, D., Stephan, C., Giuliani, V., Deem, A.K., Shingu, T., Deribe, Y.L., Menter, D.G., Heffernan, T.P., Viale, A., Bristow, C.A., Kopetz, S., Draetta, G.F., Genovese, G., Carugo, A. (2021) Sequential Administration of XPO1 and ATR Inhibitors Enhances Therapeutic Response in TP53-mutated Colorectal Cancer, *Gastroenterology*, **161**(1), 196–210.
 76. Dickmanns, A., Monecke, T., Ficner, R. (2015) Structural Basis of Targeting the Exportin CRM1 in Cancer, *Cells*, **4**(3), 538–568.
 77. Gravina, G.L., Senapedis, W., McCauley, D., Baloglu, E., Shacham, S., Festuccia, C. (2014) Nucleo-cytoplasmic transport as a therapeutic target of cancer, *Journal of Hematology & Oncology*, **7**, 85.
 78. Freedman, D.A., Levine, A.J. (1998) Nuclear export is required for degradation of endogenous p53 by MDM2 and human papillomavirus E6, *Mol Cell Biol*, **18**(12), 7288–7293.
 79. Subhash, V.V., Yeo, M.S., Wang, L., Tan, S.H., Wong, F.Y., Thuya, W.L., Tan, W.L., Peethala, P.C., Soe, M.Y., Tan, D.S.P., Padmanabhan, N., Baloglu, E., Shacham, S., Tan, P., Koeffler, H.P., Yong, W.P. (2018) Anti-tumor efficacy of Selinexor (KPT-330) in gastric cancer is dependent on nuclear accumulation of p53 tumor suppressor, *Scientific Reports*, **8**(1), 12248.
 80. Boons, E., Nogueira, T.C., Dierckx, T., Menezes, S.M., Jacquemyn, M., Tamir, S., Landesman, Y., Farre, L., Bittencourt, A., Kataoka, K., Ogawa, S., Snoeck, R., Andrei, G., Van Weyenbergh, J., Daelemans, D. (2021) XPO1 inhibitors represent a novel therapeutic option in Adult T-cell Leukemia, triggering p53-mediated caspase-dependent apoptosis, *Blood Cancer Journal*, **11**(2), 27.
 81. Stommel, J.M., Marchenko, N.D., Jimenez, G.S., Moll, U.M., Hope, T.J., Wahl, G.M. (1999) A leucine-rich nuclear export signal in the p53 tetramerization domain: regulation of subcellular localization and p53 activity by NES masking, *The EMBO Journal*, **18**(6), 1660–1672.
 82. Foo, R.S., Nam, Y.J., Ostreicher, M.J., Metzl, M.D., Whelan, R.S., Peng, C.F., Ashton, A.W., Fu, W., Mani, K., Chin, S.F., Provenzano, E., Ellis, I., Figg, N., Pinder, S., Bennett, M.R., Caldas, C., Kitsis, R.N. (2007) Regulation of p53 tetramerization and nuclear export by ARC, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **104**(52), 20826–20831.
 83. Azmi, A.S., Al-Katib, A., Aboukameel, A., McCauley, D., Kauffman, M., Shacham, S., Mohammad, R.M. (2013) Selective inhibitors of nuclear export for the treatment of non-Hodgkin's lymphomas, *Haematologica*, **98**(7), 1098–1106.
 84. Azmi, A.S., Aboukameel, A., Bao, B., Sarkar, F.H., Philip, P.A., Kauffman, M., Shacham, S., Mohammad, R.M. (2013) Selective inhibitors of nuclear export block pancreatic cancer cell proliferation and reduce tumor growth in mice, *Gastroenterology*, **144**(2), 447–456.
 85. Nakayama, R., Zhang, Y.X., Czaplinski, J.T., Anatone, A.J., Sicinska, E.T., Fletcher, J.A., Demetri, G.D., Wagner, A.J. (2016) Preclinical activity of selinexor, an inhibitor of

- XPO1, in sarcoma, *Oncotarget*, **7**(13), 16581–16592.
86. Miyake, T., Pradeep, S., Wu, S.Y., Rupaimoole, R., Zand, B., Wen, Y., Gharpure, K.M., Nagaraja, A.S., Hu, W., Cho, M.S., Dalton, H.J., Previs, R.A., Taylor, M.L., Hisamatsu, T., Kang, Y., Liu, T., Shacham, S., McCauley, D., Hawke, D.H., Wiktorowicz, J.E., Coleman, R.L., Sood, A.K. (2015) XPO1/CRM1 Inhibition Causes Antitumor Effects by Mitochondrial Accumulation of eIF5A, *Clinical Cancer Research*, **21**(14), 3286–3297.
 87. Kashyap, T., Argueta, C., Aboukameel, A., Unger, T.J., Klebanov, B., Mohammad, R.M., Muqbil, I., Azmi, A.S., Drolen, C., Senapedis, W., Lee, M., Kauffman, M., Shacham, S., Landesman, Y. (2016) Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) compound, acts through NF-kappaB deactivation and combines with proteasome inhibitors to synergistically induce tumor cell death, *Oncotarget*, **7**(48), 78883–78895.
 88. Nair, J.S., Musi, E., Schwartz, G.K. (2017) Selinexor (KPT-330) Induces Tumor Suppression through Nuclear Sequestration of IkappaB and Downregulation of Survivin, *Clinical Cancer Research*, **23**(15), 4301–4311.
 89. Han, X., Wang, J., Shen, Y., Zhang, N., Wang, S., Yao, J., Shi, Y. (2015) CRM1 as a new therapeutic target for non-Hodgkin lymphoma, *Leukemia Research*, **39**(1), 38–46.
 90. Ahmed, M.M., Sheldon, D., Fruitwala, M.A., Venkatasubbarao, K., Lee, E.Y., Gupta, S., Wood, C., Mohiuddin, M., Strodel, W.E. (2008) Downregulation of PAR-4, a proapoptotic gene, in pancreatic tumors harboring K-ras mutation, *International Journal of Cancer*, **122**(1), 63–70.
 91. Azmi, A.S., Wang, Z., Burikhanov, R., Rangnekar, V.M., Wang, G., Chen, J., Wang, S., Sarkar, F.H., Mohammad, R.M. (2008) Critical role of prostate apoptosis response-4 in determining the sensitivity of pancreatic cancer cells to small-molecule inhibitor-induced apoptosis, *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**(9), 2884–2893.
 92. Tabe, Y., Kojima, K., Yamamoto, S., Sekihara, K., Matsushita, H., Davis, R.E., Wang, Z., Ma, W., Ishizawa, J., Kazuno, S., Kauffman, M., Shacham, S., Fujimura, T., Ueno, T., Miida, T., Andreeff, M. (2015) Ribosomal Biogenesis and Translational Flux Inhibition by the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) XPO1 Antagonist KPT-185, *PLoS One*, **10**(9), e0137210.
 93. Hamamoto, T., Seto, H., Beppu, T. (1983) Leptomycins A and B, new antifungal antibiotics. II. Structure elucidation, *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, **36**(6), 646–650.
 94. Nishi, K., Yoshida, M., Fujiwara, D., Nishikawa, M., Horinouchi, S., Beppu, T. (1994) Leptomycin B targets a regulatory cascade of crm1, a fission yeast nuclear protein, involved in control of higher order chromosome structure and gene expression, *Journal of Biological Chemistry*, **269**(9), 6320–6324.
 95. Kudo, N., Matsumori, N., Taoka, H., Fujiwara, D., Schreiner, E.P., Wolff, B., Yoshida, M., Horinouchi, S. (1999) Leptomycin B inactivates CRM1/exportin 1 by covalent modification at a cysteine residue in the central conserved region, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **96**(16), 9112–9117.
 96. Sun, Q., Carrasco, Y.P., Hu, Y., Guo, X., Mirzaei, H., Macmillan, J., Chook, Y.M. (2013) Nuclear export inhibition through covalent conjugation and hydrolysis of Leptomycin B by CRM1, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **110**(4), 1303–1308.

97. Leopold, W.R., Shillis, J.L., Mertus, A.E., Nelson, J.M., Roberts, B.J., Jackson, R.C. (1984) Anticancer activity of the structurally novel antibiotic CI-920 and its analogues, *Cancer Research*, **44**(5), 1928–1932.
98. Newlands, E.S., Rustin, G.J., Brampton, M.H. (1996) Phase I trial of elactocin, *British Journal of Cancer*, **74**(4), 648–649.
99. Ferreira, B.I., Cautain, B., Grenho, I., Link, W. (2020) Small Molecule Inhibitors of CRM1, *Frontiers in Pharmacology*, **11**, 625.
100. Kalid, O., Toledo Warshaviak, D., Shechter, S., Sherman, W., Shacham, S. (2012) Consensus Induced Fit Docking (cIFD): methodology, validation, and application to the discovery of novel Crm1 inhibitors, *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **26**(11), 1217–1228.
101. Parikh, K., Cang, S., Sekhri, A., Liu, D. (2014) Selective inhibitors of nuclear export (SINE) - a novel class of anti-cancer agents, *Journal of Hematology & Oncology*, **7**, 78.
102. Garzon, R., Savona, M., Baz, R., Andreeff, M., Gabrail, N., Gutierrez, M., Savoie, L., Mau-Sorensen, P.M., Wagner-Johnston, N., Yee, K., Unger, T.J., Saint-Martin, J.R., Carlson, R., Rashal, T., Kashyap, T., Klebanov, B., Shacham, S., Kauffman, M., Stone, R. (2017) A phase I clinical trial of single-agent selinexor in acute myeloid leukemia, *Blood*, **129**(24), 3165–3174.
103. Alexander, T.B., Lacayo, N.J., Choi, J.K., Ribeiro, R.C., Pui, C.H., Rubnitz, J.E. (2016) Phase I Study of Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export, in Combination With Fludarabine and Cytarabine, in Pediatric Relapsed or Refractory Acute Leukemia, *Journal of Clinical Oncology*, **34**(34), 4094–4101.
104. Wang, A.Y., Weiner, H., Green, M., Chang, H., Fulton, N., Larson, R.A., Odenike, O., Artz, A.S., Bishop, M.R., Godley, L.A., Thirman, M.J., Kosuri, S., Churpek, J.E., Curran, E., Pettit, K., Stock, W., Liu, H. (2018) A phase I study of selinexor in combination with high-dose cytarabine and mitoxantrone for remission induction in patients with acute myeloid leukemia, *Journal of Hematology & Oncology*, **11**(1), 4.
105. Abboud, R., Chendamalai, E., Rettig, M.P., Trinkaus, K.M., Riedell, P.A., Abboud, C.N., Ghobadi, A., Pusic, I., Stockerl-Goldstein, K., Schroeder, M.A., Vij, R., Westervelt, P., DiPersio, J.F., Uy, G.L. (2020) Selinexor combined with cladribine, cytarabine, and filgrastim in relapsed or refractory acute myeloid leukemia, *Haematologica*, **105**(8), e404–e407.
106. Sweet, K., Komrokji, R., Padron, E., Cubitt, C.L., Turner, J.G., Zhou, J., List, A.F., Sallman, D.A., Dawson, J.L., Sullivan, D.M., Chavez, J., Shah, B.D., Lancet, J.E. (2020) Phase I Clinical Trial of Selinexor in Combination with Daunorubicin and Cytarabine in Previously Untreated Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia, *Clinical Cancer Research*, **26**(1), 54–60.
107. Martinez Sanchez, M.P., Megias-Vericat, J.E., Rodriguez-Veiga, R., Vives, S., Bergua, J.M., Torrent, A., Suarez-Varela, S., Boluda, B., Martinez-Lopez, J., Cano-Ferri, I., Acuna-Cruz, E., Torres-Minana, L., Martin-Herreros, B., Serrano, A., Sempere, A., Barragan, E., Sargas, C., Sanz, M., Martinez-Cuadron, D., Montesinos, P., group, P. (2021) A phase I trial of selinexor plus FLAG-Ida for the treatment of refractory/relapsed adult acute myeloid leukemia patients, *Annals of Hematology*, **100**(6), 1497–1508.
108. Fiedler, W., Chromik, J., Amberg, S., Kebenko, M., Thol, F., Schlipfenbacher, V., Christine Wilke, A., Modemann, F., Janning, M., Serve, H., Ganser, A., Bokemeyer,

- C., Theile, S., Deppermann, U., Kranich, A.L., Heuser, M. (2020) A Phase II study of selinexor plus cytarabine and idarubicin in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukaemia, *British Journal of Haematology*, **190**(3), e169–e173.
109. Zhang, W., Ly, C., Ishizawa, J., Mu, H., Ruvolo, V., Shacham, S., Daver, N., Andreeff, M. (2018) 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, *Haematologica*, **103**(10), 1642–1653.
 110. Chen, C., Siegel, D., Gutierrez, M., Jacoby, M., Hofmeister, C.C., Gabrail, N., Baz, R., Mau-Sorensen, M., Berdeja, J.G., Savona, M., Savoie, L., Trudel, S., Areethamsirikul, N., Unger, T.J., Rashal, T., Hanke, T., Kauffman, M., Shacham, S., Reece, D. (2018) Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood*, **131**(8), 855–863.
 111. Vogl, D.T., Dingli, D., Cornell, R.F., Huff, C.A., Jagannath, S., Bhutani, D., Zonder, J., Baz, R., Nooka, A., Richter, J., Cole, C., Vij, R., Jakubowiak, A., Abonour, R., Schiller, G., Parker, T.L., Costa, L.J., Kaminetzky, D., Hoffman, J.E., Yee, A.J., Chari, A., Siegel, D., Fonseca, R., Van Wier, S., Ahmann, G., Lopez, I., Kauffman, M., Shacham, S., Saint-Martin, J.R., Picklesimer, C.D., Choe-Juliak, C., Stewart, A.K. (2018) Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, *Journal of Clinical Oncology*, **36**(9), 859–866.
 112. Chari, A., Vogl, D.T., Gavriatopoulou, M., Nooka, A.K., Yee, A.J., Huff, C.A., Moreau, P., Dingli, D., Cole, C., Lonial, S., Dimopoulos, M., Stewart, A.K., Richter, J., Vij, R., Tuchman, S., Raab, M.S., Weisel, K.C., Delforge, M., Cornell, R.F., Kaminetzky, D., Hoffman, J.E., Costa, L.J., Parker, T.L., Levy, M., Schreder, M., Meuleman, N., Frenzel, L., Mohty, M., Choquet, S., Schiller, G., Comenzo, R.L., Engelhardt, M., Illmer, T., Vлумmens, P., Doyen, C., Facon, T., Karlin, L., Perrot, A., Podar, K., Kauffman, M.G., Shacham, S., Li, L., Tang, S., Picklesimer, C., Saint-Martin, J.R., Crochiere, M., Chang, H., Parekh, S., Landesman, Y., Shah, J., Richardson, P.G., Jagannath, S. (2019) Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma, *The New England Journal of Medicine*, **381**(8), 727–738.
 113. (2019) XPO1 Inhibitor Approved for Multiple Myeloma, *Cancer Discovery*, **9**(9), 1150–1151.
 114. Cornell, R., Hari, P., Tang, S., Biran, N., Callander, N., Chari, A., Chhabra, S., Fiala, M.A., Gahvari, Z., Gandhi, U., Godby, K., Gupta, R., Jagannath, S., Jagsosky, M., Kang, Y., Kansagra, A., Kauffman, M., Kodali, S., Kumar, S.K., Lakshman, A., Liedtke, M., Lonial, S., Ma, X., Malek, E., Mansour, J., McGehee, E.F., Neppalli, A., Paul, B., Richardson, P., Scott, E.C., Shacham, S., Shah, J., Siegel, D.S., Umyarova, E., Usmani, S.Z., Varnado, W., Vij, R., Costa, L. (2021) Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH, *American Journal of Hematology*, **96**(1), e5–E8.
 115. Bahlis, N.J., Sutherland, H., White, D., Sebag, M., Lentzsch, S., Kotb, R., Venner, C.P., Gasparetto, C., Del Col, A., Neri, P., Reece, D., Kauffman, M., Shacham, S., Unger, T.J., Jeha, J., Saint-Martin, J.R.,

- Shah, J., Chen, C. (2018) Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma, *Blood*, **132**(24), 2546–2554.
116. Jakubowiak, A.J., Jasiulec, J.K., Rosenbaum, C.A., Cole, C.E., Chari, A., Mikhael, J., Nam, J., McIver, A., Sevenson, E., Stephens, L.A., Tinari, K., Rosebeck, S., Zimmerman, T.M., Hycner, T., Turowski, A., Karrison, T., Zonder, J.A. (2019) Phase 1 study of selinexor plus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma, *British Journal of Haematology*, **186**(4), 549–560.
 117. Salcedo, M., Lendvai, N., Mastey, D., Schlossman, J., Hultcrantz, M., Korde, N., Mailankody, S., Lesokhin, A., Hassoun, H., Smith, E., Shah, U., Diab, V., Werner, K., Landau, H., Lahoud, O., Drullinsky, P., Shah, G., Chung, D., Scordo, M., Giral, S., Landgren, O. (2020) Phase I Study of Selinexor, Ixazomib, and Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **20**(3), 198–200.
 118. Grosicki, S., Simonova, M., Spicka, I., Pour, L., Kriachok, I., Gavriatopoulou, M., Pylypenko, H., Auner, H.W., Leleu, X., Doronin, V., Usenko, G., Bahlis, N.J., Hajek, R., Benjamin, R., Dolai, T.K., Sinha, D.K., Venner, C.P., Garg, M., Gironella, M., Jurczyszyn, A., Robak, P., Galli, M., Wallington-Beddoe, C., Radinoff, A., Salogub, G., Stevens, D.A., Basu, S., Liberati, A.M., Quach, H., Goranova-Marinova, V.S., Bila, J., Katodritou, E., Oliynyk, H., Korenkova, S., Kumar, J., Jagannath, S., Moreau, P., Levy, M., White, D., Gatt, M.E., Facon, T., Mateos, M.V., Cavo, M., Reece, D., Anderson, L.D., Jr., Saint-Martin, J.R., Jeha, J., Joshi, A.A., Chai, Y., Li, L., Peddagali, V., Arazy, M., Shah, J., Shacham, S., Kauffman, M.G., Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., Delimpasi, S. (2020) 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, *Lancet*, **396**(10262), 1563–1573.
 119. FDA approves selinexor for refractory or relapsed multiple myeloma [press release] (2020) <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selinexor-refractory-or-relapsed-multiple-myeloma>.
 120. Machlus, K.R., Wu, S.K., Vijey, P., Soussou, T.S., Liu, Z.J., Shacham, E., Unger, T.J., Kashyap, T., Klebanov, B., Sola-Visner, M., Crochiere, M., Italiano, J.E., Jr., Landesman, Y. (2017) Selinexor-induced thrombocytopenia results from inhibition of thrombopoietin signaling in early megakaryopoiesis, *Blood*, **130**(9), 1132–1143.
 121. Kuruvilla, J., Savona, M., Baz, R., Mau-Sorensen, P.M., Gabrail, N., Garzon, R., Stone, R., Wang, M., Savoie, L., Martin, P., Flinn, I., Jacoby, M., Unger, T.J., Saint-Martin, J.R., Rashal, T., Friedlander, S., Carlson, R., Kauffman, M., Shacham, S., Gutierrez, M. (2017) Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma, *Blood*, **129**(24), 3175–3183.
 122. Kalakonda, N., Maerevoet, M., Cavallo, F., Follows, G., Goy, A., Vermaat, J.S.P., Casasnovas, O., Hamad, N., Zijlstra, J.M., Bakhshi, S., Bouabdallah, R., Choquet, S., Gurion, R., Hill, B., Jaeger, U., Sancho, J.M., Schuster, M., Thieblemont, C., De la Cruz, F., Egyed, M., Mishra, S., Offner, F., Vassilakopoulos, T.P., Warzocha, K., McCarthy, D., Ma, X., Corona,

- K., Saint-Martin, J.R., Chang, H., Landesman, Y., Joshi, A., Wang, H., Shah, J., Shacham, S., Kauffman, M., Van Den Neste, E., Canales, M.A. (2020) Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial, *Lancet Haematol*, **7**(7), e511–e522.
123. FDA approves selinexor for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [press release] (2020) <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selinexor-relapsed-refractory-diffuse-large-b-cell-lymphoma>.
 124. Tang, T., Martin, P., Somasundaram, N., Lim, C., Tao, M., Poon, E., Yunon, M.J., Toh, S.Q., Yan, S.X., Farid, M., Chan, J.Y., Lim, S.T. (2020) Phase I study of selinexor in combination with dexamethasone, ifosfamide, carboplatin, etoposide chemotherapy in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell or natural killer/T-cell lymphoma, *Haematologica*, Online ahead of print.
 125. Abdul Razak, A.R., Mau-Sorensen, M., Gabrail, N.Y., Gerecitano, J.F., Shields, A.F., Unger, T.J., Saint-Martin, J.R., Carlson, R., Landesman, Y., McCauley, D., Rashal, T., Lassen, U., Kim, R., Stayner, L.A., Mirza, M.R., Kaufman, M., Shacham, S., Mahipal, A. (2016) First-in-Class, First-in-Human Phase I Study of Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export, in Patients With Advanced Solid Tumors, *Journal of Clinical Oncology*, **34**(34), 4142–4150.
 126. Wei, X.X., Siegel, A.P., Aggarwal, R., Lin, A.M., Friedlander, T.W., Fong, L., Kim, W., Louttit, M., Chang, E., Zhang, L., Ryan, C.J. (2018) A Phase II Trial of Selinexor, an Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export Compound, in Abiraterone and/or Enzalutamide-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *Oncologist*, **23**(6), 656–e664.
 127. Shafique, M., Ismail-Khan, R., Extermann, M., Sullivan, D., Goodridge, D., Boulware, D., Hogue, D., Soliman, H., Khong, H., Han, H.S. (2019) A Phase II Trial of Selinexor (KPT-330) for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, *Oncologist*, **24**(7), 887–e416.
 128. Gounder, M.M., Zer, A., Tap, W.D., Salah, S., Dickson, M.A., Gupta, A.A., Keohan, M.L., Loong, H.H., D'Angelo, S.P., Baker, S., Condy, M., Nyquist-Schultz, K., Tanner, L., Erinjeri, J.P., Jasmine, F.H., Friedlander, S., Carlson, R., Unger, T.J., Saint-Martin, J.R., Rashal, T., Ellis, J., Kauffman, M., Shacham, S., Schwartz, G.K., Abdul Razak, A.R. (2016) Phase IB Study of Selinexor, a First-in-Class Inhibitor of Nuclear Export, in Patients With Advanced Refractory Bone or Soft Tissue Sarcoma, *Journal of Clinical Oncology*, **34**(26), 3166–3174.
 129. Vergote, I.B., Lund, B., Peen, U., Umajuridze, Z., Mau-Sorensen, M., Kranich, A., Van Nieuwenhuysen, E., Haslund, C., Notttrup, T., Han, S.N., Concin, N., Unger, T.J., Chai, Y., Au, N., Rashal, T., Joshi, A., Crochiere, M., Landesman, Y., Shah, J., Shacham, S., Kauffman, M., Mirza, M.R. (2020) Phase 2 study of the Exportin 1 inhibitor selinexor in patients with recurrent gynecological malignancies, *Gynecologic Oncology*, **156**(2), 308–314.
 130. Rubinstein, M.M., Grisham, R.N., Cadoo, K., Kyi, C., Tew, W.P., Friedman, C.F., O'Cearbhaill, R.E., Zamarin, D., Zhou, Q., Iasonos, A., Nikolovski, I., Xu, H., Soldan, K.N., Caird, I., Martin, M., Guillen, J., Eid, K.T., Aghajanian, C., Makker, V. (2021) A phase I open-label study of selinexor with paclitaxel and carboplatin in patients with

- advanced ovarian or endometrial cancers, *Gynecologic Oncology*, **160**(1), 71–76.
131. Nilsson, S., Stein, A., Rolfo, C., Kranich, A.L., Mann, J., Papadimitriou, K., Theile, S., Amberg, S., Bokemeyer, C. (2020) Selinexor (KPT-330), an Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound, in Combination with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) – Final Results of the Phase I Trial SENTINEL, *Current Cancer Drug Targets*, **20**(10), 811–817.
 132. Azmi, A.S., Khan, H.Y., Muqbil, I., Aboukameel, A., Neggers, J.E., Daelemans, D., Mahipal, A., Dyson, G., Kamgar, M., Al-Hallak, M.N., Tesfaye, A., Kim, S., Shidham, V., R., M.M., Philip, P.A. (2020) Preclinical Assessment with Clinical Validation of Selinexor with Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, *Clinical Cancer Research*, **26**(6), 1338–1348.
 133. Etchin, J., Sun, Q., Kentsis, A., Farmer, A., Zhang, Z.C., Sanda, T., Mansour, M.R., Barcelo, C., McCauley, D., Kauffman, M., Shacham, S., Christie, A.L., Kung, A.L., Rodig, S.J., Chook, Y.M., Look, A.T. (2013) Antileukemic activity of nuclear export inhibitors that spare normal hematopoietic cells, *Leukemia*, **27**(1), 66–74.
 134. Ranganathan, P., Yu, X., Na, C., Santhanam, R., Shacham, S., Kauffman, M., Walker, A., Klisovic, R., Blum, W., Caligiuri, M., Croce, C.M., Marcucci, G., Garzon, R. (2012) Preclinical activity of a novel CRM1 inhibitor in acute myeloid leukemia, *Blood*, **120**(9), 1765–1773.
 135. Etchin, J., Sanda, T., Mansour, M.R., Kentsis, A., Montero, J., Le, B.T., Christie, A.L., McCauley, D., Rodig, S.J., Kauffman, M., Shacham, S., Stone, R., Letai, A., Kung, A.L., Thomas Look, A. (2013) KPT-330 inhibitor of CRM1 (XPO1)-mediated nuclear export has selective anti-leukaemic activity in preclinical models of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and acute myeloid leukaemia, *British Journal of Haematology*, **161**(1), 117–127.
 136. Etchin, J., Berezovskaya, A., Conway, A.S., Galinsky, I.A., Stone, R.M., Baloglu, E., Senapedis, W., Landesman, Y., Kauffman, M., Shacham, S., Wang, J.C., Look, A.T. (2017) KPT-8602, a second-generation inhibitor of XPO1-mediated nuclear export, is well tolerated and highly active against AML blasts and leukemia-initiating cells, *Leukemia*, **31**(1), 143–150.
 137. Hing, Z.A., Fung, H.Y., Ranganathan, P., Mitchell, S., El-Gamal, D., Woyach, J.A., Williams, K., Goettl, V.M., Smith, J., Yu, X., Meng, X., Sun, Q., Cagatay, T., Lehman, A.M., Lucas, D.M., Baloglu, E., Shacham, S., Kauffman, M.G., Byrd, J.C., Chook, Y.M., Garzon, R., Lapalombella, R. (2016) Next-generation XPO1 inhibitor shows improved efficacy and in vivo tolerability in hematological malignancies, *Leukemia*, **30**(12), 2364–2372.
 138. Cheng, Y., Holloway, M.P., Nguyen, K., McCauley, D., Landesman, Y., Kauffman, M.G., Shacham, S., Altura, R.A. (2014) XPO1 (CRM1) inhibition represses STAT3 activation to drive a survivin-dependent oncogenic switch in triple-negative breast cancer, *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**(3), 675–686.
 139. Hing, Z.A., Mantel, R., Beckwith, K.A., Guinn, D., Williams, E., Smith, L.L., Williams, K., Johnson, A.J., Lehman, A.M., Byrd, J.C., Woyach, J.A., Lapalombella, R. (2015) Selinexor is effective in acquired resistance to ibrutinib and synergizes with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, **125**(20), 3128–3132.

140. Green, A.L., Ramkissoon, S.H., McCauley, D., Jones, K., Perry, J.A., Hsu, J.H., Ramkissoon, L.A., Maire, C.L., Hubbell-Engler, B., Knoff, D.S., Shacham, S., Ligon, K.L., Kung, A.L. (2015) Preclinical antitumor efficacy of selective exportin 1 inhibitors in glioblastoma, *Neuro-Oncology*, **17**(5), 697–707.
141. Wahba, A., Rath, B.H., O'Neill, J.W., Camphausen, K., Tofilon, P.J. (2018) The XPO1 Inhibitor Selinexor Inhibits Translation and Enhances the Radiosensitivity of Glioblastoma Cells Grown In Vitro and In Vivo, *Molecular Cancer Therapeutics*, **17**(8), 1717–1726.
142. Gravina, G.L., Mancini, A., Colapietro, A., Marampon, F., Sferra, R., Pompili, S., Biordi, L.A., Iorio, R., Flati, V., Argueta, C., Landesman, Y., Kauffman, M., Shacham, S., Festuccia, C. (2017) Pharmacological treatment with inhibitors of nuclear export enhances the antitumor activity of docetaxel in human prostate cancer, *Oncotarget*, **8**(67), 111225–111245.
143. Taylor, J., Mi, X., Penson, A.V., Paffenholz, S.V., Alvarez, K., Sigler, A., Chung, S.S., Rampal, R.K., Park, J.H., Stein, E.M., Tallman, M.S., Sen, F., Gonen, M., Abdel-Wahab, O., Klimek, V.M. (2020) 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, *Lancet Haematol*, **7**(8), e566–e574.