

# Venetoclax治疗急性髓系白血病的耐药机制与克服策略进展

任桂林, 王 利\*

重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘 要

老年或不适合强化化疗的急性髓系白血病(AML)患者, 其治疗选择通常有限。BCL-2抑制剂Venetoclax联合去甲基化药物显著提高缓解率并延长生存, 但原发无应答与复发仍常见, 提示耐药机制复杂且具有动态演化特征。本文围绕BCL-2抑制剂耐药的多维机制进行综述: 抗凋亡网络代偿与凋亡阈值升高、促存活信号激活与代谢重编程、骨髓微环境庇护, 以及治疗压力下的克隆演化与细胞状态可塑性; 进而总结了遗传学、蛋白与功能组学以及微小残留病(MRD)监测/克隆追踪等生物标志物体系在疗效预测与动态监测中的价值; 并归纳了基于上述机制的联合治疗策略, 如靶向MCL-1/BCL-XL、抑制FLT3/IDH/RAS-MAPK通路、干预代谢与微环境/免疫调控、以及运用表观遗传调节药物等。最后, 探讨了该领域面临的关键挑战与未来发展方向, 并强调了整合多组学技术与纵向动态监测对于构建“动态个体化治疗”范式的重要性。

## 关键词

急性髓系白血病, Venetoclax, BCL-2抑制剂, 耐药机制, 克隆演化

# Advances in Resistance Mechanisms and Overcoming Strategies of Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia

Guilin Ren, Li Wang\*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 29, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 任桂林, 王利. Venetoclax 治疗急性髓系白血病的耐药机制与克服策略进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3252-3259. DOI: 10.12677/acm.2026.1652145

## Abstract

Treatment options for elderly or unfit patients with acute myeloid leukemia (AML) are often limited. The BCL-2 inhibitor venetoclax combined with hypomethylating agents significantly improves response rates and prolongs survival; however, primary non-response and relapse remain common, indicating complex and dynamically evolving resistance mechanisms. This review focuses on the multidimensional mechanisms underlying resistance to BCL-2 inhibitors, including compensatory upregulation of anti-apoptotic networks and an elevated apoptotic threshold, activation of pro-survival signaling and metabolic reprogramming, protection by the bone marrow microenvironment, as well as clonal evolution and cell state plasticity under therapeutic pressure. Furthermore, we summarize the value of biomarker systems—such as genetic, protein-based and functional omics approaches, along with minimal residual disease (MRD) monitoring and clonal tracking—in predicting response and enabling dynamic surveillance. Combination strategies targeting these mechanisms are also reviewed, including inhibition of MCL-1/BCL-XL, blockade of FLT3/IDH/RAS-MAPK pathways, intervention in metabolism and microenvironment/immune regulation, and the use of epigenetic modulators. Finally, we discuss key challenges and future directions in this field, emphasizing that integrating multi-omics technologies with longitudinal dynamic monitoring is essential for establishing a paradigm of “dynamic individualized therapy”.

## Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Venetoclax, BCL-2 Inhibitor, Resistance Mechanisms, Clonal Evolution

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性髓系白血病(AML)是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤。尽管以“7 + 3”方案为代表的强化化疗仍是部分患者的重要诱导手段,但患者的总体长期生存率依然有限,5年生存率不足30% [1]。近年来,靶向药物的涌现显著改变了AML的治疗格局。其中,BCL-2抑制剂Venetoclax的应用,为AML治疗策略带来了重要革新[2]。作为一种口服的高选择性BCL-2抑制剂,在复发/难治(R/R) AML情境下,Venetoclax单药治疗的总体缓解率仅约为19%;而在老年或不适合强化化疗的初治AML患者中,Venetoclax联合HMA方案展现出卓越疗效,VIALE-A研究证实其完全缓解率显著优于HMA单药(36.7% vs. 17.9%)。值得注意的是,在复发/难治(R/R)阶段采用该联合方案时,受既往治疗诱导的多克隆耐药影响,其CR率和缓解持续时间通常显著低于初治情境[1] [3]。关键的VIALE-A研究表明,Venetoclax联合阿扎胞苷治疗组的完全缓解率(36.7% vs. 17.9%)、总体缓解率(66.4% vs. 28.3%)及中位总生存期(14.7个月 vs. 9.6个月)均显著优于对照组[4]。基于上述证据,Venetoclax联合HMA方案已获批准用于老年或不适合强化化疗的初治AML患者[5] [6],并在真实世界临床实践中迅速推广,切实改善了这部分患者的缓解率与生存结局[1] [3] [5]。

然而,尽管该方案大幅提高了初始治疗反应率,但原发耐药与获得性复发仍是严峻挑战:约四分之一患者治疗无效,而在初始应答者中,超过半数最终复发[7] [8]。因此,深入阐明Venetoclax的耐药机制、探寻有效的预测标志物及联合治疗策略,已成为优化临床实践的关键。本文讨论主要聚焦于“老年/不适

合强化化疗的初治 AML”人群;对复发/难治或强化方案联合等情境,相关证据等级与转化意义需分别评估。

BCL-2 家族蛋白通过调控线粒体内源性凋亡通路,在维持细胞存活与死亡平衡中发挥核心作用[8]。在细胞应激状态下,促凋亡效应蛋白 BAX/BAK 被激活,进而诱导线粒体外膜通透化(MOMP),启动细胞色素 c 释放及胱天蛋白酶级联反应,最终导致细胞凋亡。与之相对, BCL-2、MCL-1、BCL-XL 等抗凋亡蛋白则通过结合促凋亡 BH3-only 蛋白或直接抑制 BAX/BAK 的活化来“抬高”细胞凋亡阈值,促进细胞存活[2] [8]。Venetoclax 作为一款选择性 BCL-2 口服抑制剂,能够高亲和力地竞争性占据 BCL-2 蛋白的 BH3 结构域结合口袋,从而释放被其“束缚”的促凋亡蛋白,降低凋亡阈值,特异性诱导 BCL-2 依赖的白血病细胞发生凋亡[9]-[11]。与早期同时抑制 BCL-XL 的 BH3 模拟物相比, Venetoclax 的选择性有助于降低血小板减少等毒性风险,从而提高临床可用性[8]。

Venetoclax 的耐药性主要可分为原发性(内在)耐药与获得性(继发)耐药两类。研究数据显示,接受 Venetoclax 联合阿扎胞苷治疗的 AML 患者,其原发性耐药率约为 27%,而初始缓解后最终出现疾病复发的比例超过 50% [3]。这表明耐药可能源于白血病细胞固有的不敏感性,也可能是在治疗压力下通过克隆演化而新近获得。临床上,AML 的遗传学背景深刻影响其对 Venetoclax 的敏感性:例如,FLT3-ITD、RAS 通路(KRAS/NRAS)或 TP53 突变常与耐药相关;而 IDH1/2、NPM1 突变则通常提示较好的治疗反应[8]。除遗传因素外,细胞代谢重编程、持续激活的促存活信号通路以及骨髓微环境提供的庇护作用等非遗传机制,也被认为参与耐药形成[2] [7] [12]。基于此,当前该领域的核心科学问题聚焦于:哪些生物标志物可有效预测 Venetoclax 疗效?耐药发生与演进的多维度驱动机制及其动态规律是什么?以及,如何基于机制设计合理的联合策略以克服或延缓耐药?对这些问题的深入解答,将是进一步优化 Venetoclax 临床应用、最终改善 AML 患者预后的必由之路。

综上所述,现有证据表明, Venetoclax 耐药是一个涉及多层面、多通路的动态演化过程,其核心驱动环节可概括为:凋亡阈值重编程、生存与代谢适应性改变、骨髓微环境庇护,以及治疗压力下的克隆选择与细胞状态演化。本文旨在系统梳理 Venetoclax 耐药的多维机制框架,并以“机制-标志物-动态监测-理性联合”为主线,归纳可转化的预测/预警指标与策略组合,为临床动态决策提供整合视角。

## 2. Venetoclax 耐药的多维度机制

### 2.1. 细胞内在抗凋亡网络的代偿

AML 细胞对 Venetoclax 产生耐药,通常与 BCL-2 家族中其他抗凋亡蛋白的代偿性表达上调密切相关[13] [14]。研究表明,在药物压力下,AML 细胞能够通过上调 MCL-1、BCL-XL 等替代性抗凋亡蛋白来“重设”凋亡阈值,从而逃避药物触发的凋亡程序[15]-[17]。其中, MCL-1 被广泛认为是介导 Venetoclax 耐药的核心代偿因子。基础研究证实, MCL-1 在原代 AML 细胞中本就普遍高表达,其在 BCL-2 功能被抑制后的进一步上调,为细胞存活提供了关键支持[1] [18] [19]。与之相应,遗传学敲低或药理学抑制 MCL-1,均能有效增敏 AML 细胞对 Venetoclax 的反应;反之,长期暴露于 Venetoclax 则会筛选或诱导出适应性 MCL-1 高表达的细胞群体,导致持续性耐药[15] [18]。除 MCL-1 外, BCL-XL 与 BCL2A1 等抗凋亡蛋白同样扮演重要角色。它们在 Venetoclax 治疗过程中的代偿性上调,能够重新“捕获”由 BH3-only 蛋白传递的促凋亡信号,并抑制 BAX/BAK 的激活,从而阻碍线粒体外膜通透化(MOMP)及后续的凋亡级联反应[15] [16] [20]。除了抗凋亡蛋白的表达代偿,凋亡通路执行环节及药物靶点自身的遗传改变也是驱动耐药的重要机制。一方面, BAX 的功能失活或获得性突变会直接削弱线粒体凋亡程序的执行效率[21]-[23]。另一方面, BCL2 基因编码区发生的获得性点突变(如慢性淋巴细胞白血病中报道的 Gly101Val, 及 AML 中报道的 Asp103Glu、Val148Leu 等),可通过改变 BCL-2 蛋白的药物结合口袋构象,降低 Venetoclax 的

亲和力, 进而产生靶向特异性耐药[23]-[25]。此外, 新兴研究表明, 线粒体蛋白稳态的调控异常也可能参与耐药调控。例如, 线粒体外膜 E3 泛素连接酶 MARCH5 可通过调控 BAX 的稳定性或 MCL-1 的降解, 动态影响 BAX/MCL-1 轴的平衡, 从而改变细胞对 Venetoclax 的敏感性[17] [26]。总体而言, 抗凋亡网络的代偿性重塑与凋亡执行/靶点层面的获得性遗传改变, 共同构成了 Venetoclax 耐药的核心内在基础, 其共同归宿是凋亡阈值的重新升高 [1, 14]。从功能依赖的角度看, 这一过程实质上是白血病细胞生存依赖性的动态转换, 即从最初的“BCL-2 依赖”状态, 转变为“MCL-1 依赖”、“BCL-XL 依赖”或“BCL2A1 依赖”状态。

## 2.2. 生存信号激活与代谢重编程

在 Venetoclax 治疗压力下, AML 细胞除利用前述抗凋亡网络进行代偿外, 还可通过激活替代性生存信号通路与启动代谢重编程, 实现生存适应与耐药逃逸[14]。一方面, NRAS/KRAS、PTPN11 等基因突变可持续激活 MAPK 等关键生存信号通路, 进而通过转录或翻译后修饰上调 MCL-1 等抗凋亡蛋白的表达或稳定性, 增强细胞存活能力[2] [15] [16]。另一方面, TP53 功能缺失则会削弱 p53 介导的促凋亡信号(如降低 NOXA、PUMA 等 BH3-only 蛋白的诱导), 导致细胞凋亡阈值升高, 从而削弱对 Venetoclax 的敏感性[27]-[29]。在代谢层面, Venetoclax 本身可直接作用于线粒体, 抑制电子传递链(尤其是复合体 I)的功能及氧化磷酸化(OXPHOS)过程, 导致 ATP 生成减少[12] [30]。这一效应在白血病干/祖细胞及患者原代细胞中均得到证实。值得注意的是, 当 Venetoclax 与去甲基化药物联用时, 对琥珀酸脱氢酶(SDH, 复合体 II)相关代谢途径的抑制也尤为显著[12] [30]-[32]。为应对 Venetoclax 诱导的能量危机, 存活下来的 AML 细胞会启动广泛的代谢重编程以维持能量稳态。其典型特征包括: 糖酵解通量增强(“瓦博格效应”增强)及对糖酵解的依赖度增加[32]; 脂肪酸氧化活性升高; 以及烟酰胺代谢等补偿性通路的激活[33] [34]。功能学研究为此提供了支持: 抑制糖酵解关键酶或干扰胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)信号(从而限制葡萄糖摄取), 能够在一定程度上恢复耐药细胞对 Venetoclax 的敏感性[12]。需要审慎辨析的是, 观测到的代谢重编程表型, 既可能是驱动耐药的主动适应机制, 也可能仅仅是特定细胞分化状态(如向单核细胞样谱系偏移)的被动伴随现象[12]。二者的因果关系亟待通过遗传学、药理学干预及代谢物回补实验等予以明确。近期单细胞研究为此提供了新见解: 耐药相关的单核细胞样 AML 细胞, 常同时呈现糖酵解通路上调、MCL-1 表达升高以及 BCL-2 依赖性降低的特征, 提示细胞状态转变、代谢适应与抗凋亡蛋白依赖转换三者可能存在内在耦合, 但其因果方向仍需通过功能干预实验进一步验证[12]。由此可见, 替代性生存信号的异常激活与细胞能量代谢的适应性重编程并非孤立事件, 二者相互协同, 共同构成了 AML 细胞抵御 Venetoclax 杀伤、实现耐药生存的另一核心维度[2]。这些代谢表型常与细胞状态迁移并行出现, 其时间顺序与机制联系将在 2.4 节进一步展开。

## 2.3. 骨髓微环境介导的外部庇护

除肿瘤细胞自身的内在机制外, AML 对 Venetoclax 的耐药性还受到骨髓微环境这一外部生态系统的深度调控。这一由基质细胞、免疫细胞、细胞外基质及可溶性信号分子构成的复杂网络, 能够通过细胞间直接接触、分泌因子介导的旁分泌/自分泌作用等多种途径, 为白血病细胞提供生存支持, 进而削弱治疗药物的杀伤效果[35] [36]。骨髓微环境对治疗结局的影响具有双重性。单细胞研究表明, 治疗前微环境中若富集免疫激活特征, 如人类白细胞抗原 I 类分子高表达的抗原呈递细胞及功能健全的 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 往往预示着患者对 Venetoclax 联合方案有更好的反应[16] [31]; 同时, 肿瘤相关成纤维细胞等促癌间质细胞与白血病细胞相互作用的减弱, 也与疗效改善相关。相反, 在耐药病例中, 微环境则常表现为强烈的促存活表型, 其特征包括: 1) 炎症因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )大量释放; 2) CXCR4/CXCL12 等趋化轴异常活

化, 介导白血病细胞向骨髓保护性龕位归巢与滞留; 3) 以 VLA-4/VCAM-1 为代表的整合素 - 黏附分子信号通路持续激活, 增强细胞间黏附[35] [36]。这些信号可共同诱导白血病细胞上调以 MCL-1 为代表的抗凋亡程序, 从而抵抗 Venetoclax 的凋亡诱导效应。由此可见, 骨髓微环境在 Venetoclax 治疗中扮演着动态的调节者角色: 免疫监视功能占优时, 可协同药物清除白血病细胞; 而慢性炎症与异常基质信号主导时, 则转变为强大的物理与生化庇护所[32] [34]。这种庇护作用与特定的白血病细胞状态密切相关。例如, 耐药相关的单核细胞样 AML 细胞不仅倾向于在骨髓特定龕位中富集, 其本身也呈现出代谢适应(糖酵解增强)与抗凋亡依赖转换(MCL-1 上调)的特征, 从而形成一个从微环境庇护到细胞内在适应的协同耐药生态。尽管微环境塑造耐药的具体分子因果网络尚需进一步解析, 但现有证据已充分确立其作为 Venetoclax 耐药关键外在驱动力的地位。它通过塑造免疫抑制/炎症生态、提供基质粘附与化学保护、以及施加代谢选择压力等多维机制, 共同为白血病细胞构筑起一个强有力的“外部庇护所” [31] [35]。更重要的是, 这种保护性微环境施加的持续选择压力, 会主动筛选并扩增那些具有内在耐药潜能的细胞亚群或特定状态的克隆, 从而直接驱动治疗后的克隆演化与疾病复发[31] [35]。

### 3. 基于耐药机制的联合治疗策略

#### 3.1. 联合抑制代偿性抗凋亡蛋白

鉴于抗凋亡蛋白的代偿性上调是 Venetoclax 耐药的核心机制, 联合抑制 MCL-1、BCL-XL 等替代性生存依赖蛋白, 在机制上构成了克服耐药的最直接策略之一[16]。MCL-1 作为最关键的代偿靶点, 其抑制剂研发进展迅速[37]。以 AZD5991 为代表的小分子 MCL-1 抑制剂, 在临床前研究中展现出强大的单药抗白血病活性[38]。尤为重要的是, Venetoclax 与 MCL-1 抑制剂的联用, 在多种模型(包括原代耐药细胞)中显示出强协同效应, 其原理在于同时阻断两条核心生存通路, 可有效克服由单一蛋白代偿所介导的耐药[2] [16]。这种联合策略的普适性在多种耐药背景下得到验证。例如, 对于因 BCL2A1 (BFL-1) 过表达或 RAS 通路激活而耐药的 AML, Venetoclax 与 MCL-1 抑制剂的联合仍能恢复强烈的细胞毒性[2] [16]。针对 BCL-XL 依赖的耐药, 其抑制剂(如 Navitoclax)在机制上同样具有吸引力。然而, 由于 BCL-XL 在血小板存活中的关键作用, 此类药物常伴随严重的剂量限制性血小板减少症, 限制了其临床应用[11]。此外, 鉴于 Venetoclax 对 BCL-XL 和 BCL2A1 的抑制活性较弱, 探索新一代高选择性抑制剂或双特异性分子(如同时靶向 BCL-2/BCL-XL 或 BCL-2/MCL-1), 成为克服多蛋白代偿的重要研究方向[13]。总而言之, 靶向代偿性抗凋亡网络是克服 Venetoclax 耐药的根本性策略, 其目标是通过多靶点抑制将细胞的凋亡阈值降至临界点以下。尽管联合策略前景广阔, 但其临床实施面临严峻挑战。首先是血液学毒性的叠加: 例如 Venetoclax 联合 MCL-1 或 BCL-XL 抑制剂虽具强协同效应, 但可能导致不可逆的骨髓抑制或血小板减少, 严重限制了治疗窗。其次是耐药机制的动态逃逸: 单靶点联合(如联合 FLT3 抑制剂)虽能短期诱导深度缓解, 但白血病细胞常通过激活替代通路(如 RAS/MAPK)迅速产生继发耐药。最后是给药时序的复杂性: 序贯给药与持续联用在克服细胞状态可塑性上的优劣仍不明确, 且多药联合显著增加了药物相互作用(如与唑类药物合用)的管理难度。

#### 3.2. 联合靶向驱动基因与信号通路

基于 Venetoclax 耐药中生存信号异常活化的机制(见 2.2 节), 同步抑制驱动突变或关键生存通路, 是克服耐药的另一核心策略[14]。这一策略在 FLT3-ITD 突变 AML 中得到了最佳印证。鉴于 FLT3 信号持续激活可上调 MCL-1 等促存活蛋白, 联合使用 FLT3 抑制剂(如 Gilteritinib)在机制上极具前景[15]。有研究报道, Venetoclax + AZA + Gilteritinib 三联方案在 30 例新诊断 FLT3 突变 AML 患者中取得 90% 的 CR 率, 并报告 MRD 阴性率为 93% [39]。对于 IDH1/2 突变 AML, 联合相应的 IDH 抑制剂(Ivosidenib 或

Enasidenib)则提供了一种独特的“分化联合”策略。IDH 抑制剂可解除突变体 IDH 蛋白所致的分化阻滞, 与 Venetoclax 的促凋亡效应产生协同[12]。早期临床研究证实, 在 Venetoclax 联合方案中加入 Enasidenib (IDH2 抑制剂)能进一步提升 IDH2 突变患者的疗效[2]。此外, 针对更常见的 RAS/MAPK 通路激活(常见于 NRAS/KRAS、PTPN11 突变), 使用 MEK 抑制剂进行联合干预也被认为是极具潜力的策略。该通路通过下游效应(包括稳定 MCL-1)促进存活, 其抑制可能逆转由此介导的 Venetoclax 耐药[7] [15] [40]。由此可见, 本节策略的核心在于“协同干预”: 或通过抑制驱动信号直接削弱细胞的生存指令, 或通过诱导分化改变其易于耐药的原始状态。这些方法共同作用于白血病干/祖细胞这一耐药根源, 旨在从源头降低其适应性优势, 从而延迟耐药发生并追求更深层次、更持久的临床缓解[5] [12]。

#### 4. 总结与展望

Venetoclax 的问世与应用, 为急性髓系白血病(AML)的治疗带来了范式革新, 显著提升了老年及不适合强化化疗患者的缓解率与生存期[4]。然而, 原发性耐药与获得性耐药仍是制约其长期疗效、导致治疗失败的关键临床瓶颈[1]。现有研究提示, Venetoclax 耐药是一个由多层次机制交织驱动的动态过程, 主要涵盖: 1) 细胞内在的抗凋亡网络代偿; 2) 生存信号与代谢适应性重编程; 3) 骨髓微环境的外部庇护; 4) 治疗压力下的克隆演化与细胞状态可塑性[2]。针对上述机制, 基于理性设计的联合治疗策略已成为破局的关键方向。这主要包括: 靶向补偿性抗凋亡网络(如 MCL-1 抑制剂)、协同抑制驱动信号通路(如 FLT3/IDH 抑制剂)、逆转代谢依赖性以及消除微环境庇护并激活免疫等。这些策略在临床前及早期临床研究中已展现出克服或延缓耐药的巨大潜力[14]。为实现上述策略的精准应用, 构建多层次生物标志物监测体系至关重要。通过整合遗传学、蛋白功能组学及克隆演化追踪等多维度信息, 该体系能够实现治疗前的精准预后分层、治疗中的疗效深度评估以及对耐药信号的早期预警, 从而支撑治疗决策的个体化与动态化[16] [41] [42]。

#### 参考文献

- [1] Nwosu, G.O., Ross, D.M., Powell, J.A. and Pitson, S.M. (2024) Venetoclax Therapy and Emerging Resistance Mechanisms in Acute Myeloid Leukaemia. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 413. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06810-7>
- [2] Ong, F., Kim, K. and Konopleva, M.Y. (2022) Venetoclax Resistance: Mechanistic Insights and Future Strategies. *Cancer Drug Resistance*, **5**, 380-400. <https://doi.org/10.20517/cdr.2021.125>
- [3] Wei, A.H., Loo, S. and Daver, N. (2025) How I Treat Patients with AML Using Azacitidine and Venetoclax. *Blood*, **145**, 1237-1250. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024009>
- [4] DiNardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., Thirman, M.J., Garcia, J.S., Wei, A.H., *et al.* (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **383**, 617-629. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2012971>
- [5] Chatzilygeroudi, T., Karantanos, T. and Pappa, V. (2025) Unraveling Venetoclax Resistance: Navigating the Future of HMA/Venetoclax-Refractory AML in the Molecular Era. *Cancers*, **17**, Article No. 1586. <https://doi.org/10.3390/cancers17091586>
- [6] De Bellis, E., Imbergamo, S., Candoni, A., Liço, A., Tanasi, I., Mauro, E., *et al.* (2022) Venetoclax in Combination with Hypomethylating Agents in Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Treatment: A Real-Life Multicenter Experience. *Leukemia Research*, **114**, Article 106803. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2022.106803>
- [7] Diamantidis, M.D. (2025) Factors Affecting Response and Resistance to Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1577908. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1577908>
- [8] Garciaiz, S., Hospital, M., Collette, Y. and Vey, N. (2024) Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*, **16**, Article No. 1091. <https://doi.org/10.3390/cancers16061091>
- [9] Tse, C., Shoemaker, A.R., Adickes, J., Anderson, M.G., Chen, J., Jin, S., *et al.* (2008) ABT-263: A Potent and Orally Bioavailable BCL-2 Family Inhibitor. *Cancer Research*, **68**, 3421-3428. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5836>

- [10] Mason, K.D., Carpinelli, M.R., Fletcher, J.I., Collinge, J.E., Hilton, A.A., Ellis, S., *et al.* (2007) Programmed Anuclear Cell Death Delimits Platelet Life Span. *Cell*, **128**, 1173-1186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.037>
- [11] Souers, A.J., Levenson, J.D., Boghaert, E.R., Ackler, S.L., Catron, N.D., Chen, J., *et al.* (2013) ABT-199, a Potent and Selective BCL-2 Inhibitor, Achieves Antitumor Activity While Sparing Platelets. *Nature Medicine*, **19**, 202-208. <https://doi.org/10.1038/nm.3048>
- [12] Lu, H., Wang, H., Wang, Q., Huang, D., Han, Y., Wang, H., *et al.* (2025) Dynamic Evolution of Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia Unveiled by Longitudinal Single-Cell RNA-seq. *Cancer Letters*, **628**, Article 217853. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217853>
- [13] Pan, R., Hogdal, L.J., Benito, J.M., Bucci, D., Han, L., Borthakur, G., *et al.* (2014) Selective BCL-2 Inhibition by ABT-199 Causes On-Target Cell Death in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discovery*, **4**, 362-375. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-13-0609>
- [14] Tatarata, Q.Z., Wang, Z. and Konopleva, M. (2024) BCL-2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia: Resistance and Combinations. *Expert Review of Hematology*, **17**, 935-946. <https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2429604>
- [15] Zhang, Q., Riley-Gillis, B., Han, L., Jia, Y., Lodi, A., Zhang, H., *et al.* (2022) Activation of RAS/MAPK Pathway Confers MCL-1 Mediated Acquired Resistance to BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00870-3>
- [16] Zhang, H., Nakauchi, Y., Köhnke, T., Stafford, M., Bottomly, D., Thomas, R., *et al.* (2020) Integrated Analysis of Patient Samples Identifies Biomarkers for Venetoclax Efficacy and Combination Strategies in Acute Myeloid Leukemia. *Nature Cancer*, **1**, 826-839. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0103-x>
- [17] Chen, X., Glytsou, C., Zhou, H., Narang, S., Reyna, D.E., Lopez, A., *et al.* (2019) Targeting Mitochondrial Structure Sensitizes Acute Myeloid Leukemia to Venetoclax Treatment. *Cancer Discovery*, **9**, 890-909. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0117>
- [18] Kasper, S., Breitenbuecher, F., Heidel, F., Hoffarth, S., Markova, B., Schuler, M., *et al.* (2012) Targeting MCL-1 Sensitizes FLT3-ITD-Positive Leukemias to Cytotoxic Therapies. *Blood Cancer Journal*, **2**, e60. <https://doi.org/10.1038/bcj.2012.5>
- [19] Yoshimoto, G., Miyamoto, T., Jabbarzadeh-Tabrizi, S., Iino, T., Rocnik, J.L., Kikushige, Y., *et al.* (2009) FLT3-ITD Up-Regulates MCL-1 to Promote Survival of Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia via FLT3-ITD-Specific STAT5 Activation. *Blood*, **114**, 5034-5043. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-196055>
- [20] Yamatani, K., Ai, T., Saito, K., Suzuki, K., Hori, A., Kinjo, S., *et al.* (2022) Inhibition of BCL2A1 by STAT5 Inactivation Overcomes Resistance to Targeted Therapies of FLT3-ITD/D835 Mutant AML. *Translational Oncology*, **18**, Article 101354. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101354>
- [21] Moujalled, D.M., Brown, F.C., Chua, C.C., Dengler, M.A., Pomilio, G., Anstee, N.S., *et al.* (2023) Acquired Mutations in BAX Confer Resistance to Bh3-Mimetic Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **141**, 634-644. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016090>
- [22] Carter, B.Z., Mak, P.Y., Tao, W., Ayoub, E., Ostermann, L.B., Huang, X., *et al.* (2023) Combined Inhibition of BCL-2 and MCL-1 Overcomes BAX Deficiency-Mediated Resistance of TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia to Individual BH3 Mimetics. *Blood Cancer Journal*, **13**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00830-w>
- [23] Blombery, P., Anderson, M.A., Gong, J., Thijssen, R., Birkinshaw, R.W., Thompson, E.R., *et al.* (2019) Acquisition of the Recurrent Gly101val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discovery*, **9**, 342-353. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1119>
- [24] Blombery, P., Thompson, E.R., Nguyen, T., Birkinshaw, R.W., Gong, J., Chen, X., *et al.* (2020) Multiple BCL2 Mutations Cooccurring with Gly101Val Emerge in Chronic Lymphocytic Leukemia Progression on Venetoclax. *Blood*, **135**, 773-777. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004205>
- [25] Bisailon, R., Moison, C., Thiollier, C., Kros, J., Bordeleau, M., Lehnertz, B., *et al.* (2019) Genetic Characterization of ABT-199 Sensitivity in Human AML. *Leukemia*, **34**, 63-74. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0485-x>
- [26] Lin, S., Schneider, C., Su, A.H., Alexe, G., Root, D.E. and Stegmaier, K. (2024) The UBE2J2/UBE2K-MARCH5 Ubiquitination Machinery Regulates Apoptosis in Response to Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **38**, 652-656. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02178-x>
- [27] Nechiporuk, T., Kurtz, S.E., Nikolova, O., Liu, T., Jones, C.L., D'Alessandro, A., *et al.* (2019) The TP53 Apoptotic Network Is a Primary Mediator of Resistance to BCL2 Inhibition in AML Cells. *Cancer Discovery*, **9**, 910-925. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0125>
- [28] Aubrey, B.J., Kelly, G.L., Janic, A., Herold, M.J. and Strasser, A. (2018) How Does P53 Induce Apoptosis and How Does This Relate to P53-Mediated Tumour Suppression? *Cell Death & Differentiation*, **25**, 104-113. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.169>
- [29] Thijssen, R., Diepstraten, S.T., Moujalled, D., Chew, E., Flensburg, C., Shi, M.X., *et al.* (2021) Intact TP-53 Function Is

- Essential for Sustaining Durable Responses to BH3-Mimetic Drugs in Leukemias. *Blood*, **137**, 2721-2735. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010167>
- [30] Lagadinou, E.D., Sach, A., Callahan, K., Rossi, R.M., Neering, S.J., Minhajuddin, M., *et al.* (2013) BCL-2 Inhibition Targets Oxidative Phosphorylation and Selectively Eradicates Quiescent Human Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **12**, 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
- [31] Pollyea, D.A., Stevens, B.M., Jones, C.L., Winters, A., Pei, S., Minhajuddin, M., *et al.* (2018) Venetoclax with Azacitidine Disrupts Energy Metabolism and Targets Leukemia Stem Cells in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Nature Medicine*, **24**, 1859-1866. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0233-1>
- [32] Sharon, D., Cathelin, S., Mirali, S., Di Trani, J.M., Yanofsky, D.J., Keon, K.A., *et al.* (2019) Inhibition of Mitochondrial Translation Overcomes Venetoclax Resistance in AML through Activation of the Integrated Stress Response. *Science Translational Medicine*, **11**, eaax2863. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax2863>
- [33] Stevens, B.M., Jones, C.L., Pollyea, D.A., Culp-Hill, R., D'Alessandro, A., Winters, A., *et al.* (2020) Fatty Acid Metabolism Underlies Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Nature Cancer*, **1**, 1176-1187. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00126-z>
- [34] Jones, C.L., Stevens, B.M., Pollyea, D.A., Culp-Hill, R., Reisz, J.A., Nemkov, T., *et al.* (2020) Nicotinamide Metabolism Mediates Resistance to Venetoclax in Relapsed Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **27**, 748-764.e4. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.07.021>
- [35] Yu, X., Munoz-Sagredo, L., Streule, K., Muschong, P., Bayer, E., Walter, R.J., *et al.* (2021) CD44 Loss of Function Sensitizes AML Cells to the BCL-2 Inhibitor Venetoclax by Decreasing Cxcl12-Driven Survival Cues. *Blood*, **138**, 1067-1080. <https://doi.org/10.1182/blood.202006343>
- [36] Thijssen, R., Slinger, E., Weller, K., Geest, C.R., Beaumont, T., van Oers, M.H.J., *et al.* (2015) Resistance to ABT-199 Induced by Microenvironmental Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia Can Be Counteracted by CD20 Antibodies or Kinase Inhibitors. *Haematologica*, **100**, e302-e306. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.124560>
- [37] Wei, A.H., Roberts, A.W., Spencer, A., Rosenberg, A.S., Siegel, D., Walter, R.B., *et al.* (2020) Targeting MCL-1 in Hematologic Malignancies: Rationale and Progress. *Blood Reviews*, **44**, Article 100672. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100672>
- [38] Tron, A.E., Belmonte, M.A., Adam, A., Aquila, B.M., Boise, L.H., Chiarparin, E., *et al.* (2018) Discovery of Mcl-1-Specific Inhibitor AZD5991 and Preclinical Activity in Multiple Myeloma and Acute Myeloid Leukemia. *Nature Communications*, **9**, Article No. 5341. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07551-w>
- [39] Short, N.J., Daver, N., Dinardo, C.D., Kadia, T., Nasr, L.F., Macaron, W., *et al.* (2024) Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 1499-1508. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01911>
- [40] Sango, J., Carcamo, S., Sirenko, M., Maiti, A., Mansour, H., Ulukaya, G., *et al.* (2024) RAS-Mutant Leukaemia Stem Cells Drive Clinical Resistance to Venetoclax. *Nature*, **636**, 241-250. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08137-x>
- [41] Chyla, B., Daver, N., Doyle, K., McKeegan, E., Huang, X., Ruvolo, V., *et al.* (2018) Genetic Biomarkers of Sensitivity and Resistance to Venetoclax Monotherapy in Patients with Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Hematology*, **93**, E202-E205. <https://doi.org/10.1002/ajh.25146>
- [42] Waclawiczek, A., Leppä, A., Renders, S., Stumpf, K., Reyneri, C., Betz, B., *et al.* (2023) Combinatorial BCL2 Family Expression in Acute Myeloid Leukemia Stem Cells Predicts Clinical Response to Azacitidine/Venetoclax. *Cancer Discovery*, **13**, 1408-1427. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0939>