

CDK4/6抑制剂在消化道肿瘤中的研究进展

伊丽达娜·斯提瓦尔地, 毛睿

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月28日; 录用日期: 2023年2月21日; 发布日期: 2023年3月1日

摘要

CDK4/6作为调节细胞周期的关键蛋白激酶, 在衰老、DNA修复等行为中也扮演着重要的角色, 对于CDK4/6及其抑制剂的应用的相关研究也正在进行中, 近年来成为在各种癌症类型中进行热点探究的潜在靶点。本文就CDK4/6抑制剂在消化道肿瘤治疗的研究进展进行讨论。

关键词

CDK4/6抑制剂, 靶向治疗, 消化道肿瘤

Research Progress of CDK4/6 Inhibitors in Digestive Tract Tumors

Yilidana Sitiwaerdi, Rui Mao

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 28th, 2023; accepted: Feb. 21st, 2023; published: Mar. 1st, 2023

Abstract

As a key protein kinase that regulates cell cycle, CDK4/6 also plays an important role in aging, DNA repair and other behaviors. Relevant studies on the application of CDK4/6 and its inhibitors are also in progress. In recent years, CDK4/6 has become a potential target for hot research in various cancer types. This article discusses the progress of CDK4/6 inhibitors in the treatment of digestive tract tumors.

Keywords

CDK4/6 Inhibitors, Targeted Therapy, Digestive Tract Tumors

Copyright © 2023 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

细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)是驱动细胞周期变化的关键调节酶, 多个 CDK 家族成员的失调通常发生在多数恶性肿瘤发展过程中, 特别是细胞周期蛋白 D-CDK4/6-视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, RB)-INK4 (inhibitors of CDK4)轴普遍被破坏, 促进肿瘤细胞增殖。随着 CDK4/6 抑制剂的面世, 在多种恶性肿瘤中的有关研究层出不穷, 现就 CDK4/6 抑制剂在消化道肿瘤中的研究进展做一综述。

2. CDK4/6 抑制剂概述

细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)家族包括 13 种不同的丝氨酸/苏氨酸激酶, 当它们与其各自的调控亚基细胞周期蛋白结合时, 它们具有催化活性。CDKs 与细胞周期蛋白复合物, 调节多种关键的细胞过程, 包括细胞周期进程和转录, 由于激酶的异常激活, 细胞周期调控紊乱, 往往会导致不受控制的细胞增殖, 并导致癌症的发展[1]。有丝分裂信号通过转录和转录后机制使下游 cyclin D1 和 CDK4/6 形成复合物并激活, 从而引起 RB、RB1 和 RB2 的磷酸化和失活, 使得 E2F 基因表达, 与此同时 E 型周期蛋白(E1 和 E2)表达, 结合并激活 CDK2, 促进细胞周期从 G1 期向 S 期发展[2]。该通路的失调发生在多种类型的恶性肿瘤中, CDK 异常表达参与其发展过程[3], 研究表明 CDK4/6 激酶调节有比预期更广泛的细胞功能, 除了抑制肿瘤细胞增殖之外, 抑制 CDK4/6 会影响作用于肿瘤细胞和宿主免疫系统的抗肿瘤免疫反应[4], 这进一步促使了 CDK 抑制剂成为治疗癌症的最新热点方向之一。

2015 年, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首个 CDK4/6 抑制剂 palbociclib, 目前 CDK4/6 抑制剂已经被用于激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER-2)阴性转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)的标准治疗。迄今为止, 三种不同的 CDK4/6 抑制剂已经被欧洲医学协会(Food and Drug Administration, EMA)批准: palbociclib, ribociclib 和 abemaciclib, 它们均可与芳香化酶抑制剂和氟维司群联合使用, 或作为初始内分泌治疗, 或可在内分泌治疗后疾病进展后使用治疗绝经后晚期乳腺癌患者[5]。一项随机 III 期临床试验结果表明, 在激素受体(HR)阳性、人类表皮生长因子受体-2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阴性的绝经后晚期乳腺癌患者中, 一线使用 palbociclib 联合来曲唑比单用来曲唑可显著延长无进展生存期(progression-free survival, PFS), 并有明显的总生存获益。与安慰剂组相比, Ribociclib 组的中位总生存期延长了 12 个月以上[6]。除了在乳腺癌的相关临床应用之外, NCCN 指南推荐 palbociclib 单药治疗无法切除的高分化/去分化脂肪肉瘤。高分化/去分化脂肪肉瘤(well-differentiated liposarcoma/dedifferentiated liposarcoma, WD/DDLS)是脂肪肉瘤最常见的形式, 占有软组织肉瘤的 20%。超过 90%的 WD/DDLS 存在 CDK4 扩增, 选择性 CDK4/6 抑制剂 palbociclib 可抑制脂肪肉瘤细胞系和异种移植物的生长并诱导其衰老。II 期研究表明, 口服 palbociclib (每日 200 mg, 每 21 天治疗 14 天)对 WD/DDLS 有临床获益[7] [8]。

除此之外, 目前正进行着针对一系列其他肿瘤类型 CDK4/6 抑制剂的相关临床试验。相关研究发现, CDK4/6 抑制后, 许多细胞不能完成 DNA 复制, 并退出细胞周期, 进入有丝分裂和错误分离染色体阶段, 造成过度的 DNA 损伤, 进一步限制细胞增殖能力。这些效应在包括乳腺癌在内的一系列肿瘤类型中被验证, 进而为更好地预测有效的联合治疗提供了一定的理论基础[9]。Tong 等[10]提出 CDK4/6 抑制剂发挥

作用的关键机制可能是抑制转录因子 p73 的磷酸化, 研究表明抑制 p73 和由此发生的细胞表面受体 DR5 的上调对于 CDK4/6 抑制剂发挥其抗肿瘤作用是必要的, 包括增强免疫介导的细胞杀伤作用, 治疗疗效主要取决于 CDK4/6 抑制剂与其他药物的联合使用。与目前已在临床上广泛使用的几种靶向疗法一样, CDK4/6 抑制剂治疗应用的主要阻碍是最初对治疗有反应的患者通常会产生耐药性, 这进而进一步提示新的联合治疗方案的实践, 可能可以延缓或克服耐药性。目前针对 50 多种肿瘤类型, 使用 palbociclib, ribociclib 和 abemaciclib 正在进行 300 多项临床试验, 这些试验进一步评估 CDK4/6 抑制剂与多种靶向治疗药物联合方案的疗效[4]。

3. 胃癌(Gastric Cancer, GC)

据国际癌症研究机构统计, 2020 年全球大约新增 1930 万癌症病例, 其中, GC 发病率居恶性肿瘤第五位, 死亡率居第四位[11]。TCGA (The Cancer Genome Atlas)数据库提示约半数 GC 患者出现细胞周期相关分子异常, 使其成为一个有吸引力的治疗靶点, 为了探讨 CDK4/6 抑制剂对 GC 的潜在作用, 使用 CDK4/6 抑制剂 PD0332991 检测其对两种人 GC 细胞 SGC-7901 和 MKN-45 活力的影响, 提示 CDK4/6 抑制剂会抑制 GC 细胞活力, 阻滞细胞周期[12]。有研究发现, 在 49 个 GC 细胞系中, Abemaciclib 对 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)和高微卫星不稳定性(Microsatellite Instability-High, MSI-H)型细胞系敏感, 此外, 对 p16 甲基化和染色体不稳定(Chromosomal instability, CIN)型细胞系也具有一定的反应性, 此为进一步评估 Abemaciclib 治疗 GC 的临床试验提供了基础[13]。SHR-6390 是新型小分子 CDK4/6 抑制剂, 一项 I 期临床试验评估该药联合 Pyrotinib 对既往系统治疗失败的 HER-2 阳性晚期 GC 患者的疗效及安全性, 结果提示 CDK4/6 抑制剂与 Pyrotinib 联合用药有望在 HER-2 阳性胃癌患者的治疗中使用[14]。Palbociclib 已被报道在包括 GC 在内的一些肿瘤中发挥抗癌活性, 然而, 在 GC 中的作用仍然很大程度上是未知的。有研究探讨其对 GC 进展的影响及其潜在的作用机制, Palbociclib 以不同浓度(分别为 0.5、1 和 2 μM)干预 GC 细胞系 AGS 和 HGC-27 细胞, 可显著抑制细胞增殖, 增加 G1 期细胞比例, 诱导细胞衰老和凋亡, 并且显著提高了细胞中 p16、p21 和 p53 的表达水平, 且呈剂量依赖性($P < 0.01$) [15], 进一步有研究表明, Palbociclib 通过调节胸苷合酶的表达, 增强了 5-氟尿嘧啶(5-FluoroUracil, 5-FU), 的体内抗肿瘤作用, 为 Palbociclib 与 5-FU 在 GC 中联合治疗临床试验提供了一定的基础[16]。

4. 食管癌(Esophageal Cancer)

早期临床前研究表明, CDK4/6 抑制剂 PD-0332991 可抑制细胞生长, 诱导食管鳞癌(esophageal squamous carcinoma, ESCC)细胞凋亡, 抑制其迁移和侵袭, 并在体内异种移植实验证实 PD-0332991 可有效地抑制 ESCC 肿瘤的生长[17]。另外 Wang Jiayuan 等[18]发现 CDK4/6 抑制剂 SHR6390 对 ESCC 细胞系和异种移植瘤具有潜在的抗肿瘤活性, CDK6 低表达和/或 Cyclin D1 高表达可能与 SHR6390 的高敏感性有关, 评估 CDK6 和 Cyclin D1 的表达可能有助于从 SHR6390 中筛选受益患者, 为今后的临床试验提供依据。关于在食管癌中开展的相关临床试验, 艾布拉姆森癌症中心已开展 Palbociclib 在晚期食管癌和 GC 患者中的 II 期临床试验, 筛选了 29 例患者, 结论显示 Palbociclib 对胃食管肿瘤单药治疗活性有限, 可针对于其耐药机制探究最新的联合治疗方案[19]。

5. 结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)

最新癌症统计数据显示, 2016 年我国 CRC 发病率居恶性肿瘤第二位, 死亡率居第四位, 并且 2000-2016 年以来, CRC 的发病率和死亡率呈现上升趋势[20], 有研究提示, CDK4/6 抑制剂通过诱导细胞周期阻滞来有效地防止结肠肿瘤细胞的增殖, 有助于开发新的潜在的 CRC 治疗策略。最近的研究集中

在评估 CDK4/6 抑制剂与其他药物联合治疗 CRC 的治疗潜力[21]。例如, 在 K-RAS 突变型 CRC, MEK 和 CDK4/6 抑制剂联合使用可协同抑制体外肿瘤细胞生长, 并在细胞系和患者来源的移植瘤模型中使肿瘤减小, 在体内外实验中, 均显著降低磷酸化核糖体蛋白的水平, 并降低体内 Ki-67 值, 进而得出结论, 联合抑制 MEK 和 CDK4/6 在 K-RAS 突变型 CRC 的临床前模型中是有效的[22]。已进入临床研究阶段的泛 RAF 和 RAF 二聚体抑制剂 LY3009120 已被证明可以在体外抑制 RAS 和 BRAF 突变型细胞增殖和体内异种移植瘤生长。在研究中, LY3009120 和 abemaciclib 联合使用可协同抑制体外肿瘤细胞的增殖, 并导致 K-RAS、N-RAS 或 BRAF 突变的异种移植瘤模型的肿瘤减小, 单独使用 abemaciclib 可部分抑制 Rb 磷酸化, 导致 cyclin D1 升高, 联合治疗对 Rb 磷酸化的抑制作用更强, LY3009120 抑制 abemaciclib 介导的 cyclin D1 上调。这些结果通过 CDK4/6 siRNA 敲除进一步验证, 更重要的是, LY3009120 和 abemaciclib 联合对 Rb 磷酸化和 cyclin D1 抑制作用更强, 对肿瘤细胞的细胞周期阻滞越明显。这些临床前研究结果表明, 联合抑制 RAF 和 D-cyclin 依赖的激酶可能为治疗 RAS 或 RAF 基因突变的肿瘤患者提供了一种有效的方法[23]。另外, Wang Yanni 等[24]发现, 针对多个信号通路使用其抑制剂, 运用 i-CR 与人源性组织异种移植(patient-derived xenografts, PDX)模型, 提示 EGFR (Epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子受体)和 CDK4/6 通路在 CRC 中具有高度协同的抑瘤作用。

6. 小结及展望

消化道肿瘤的发生、发展是机体自身因素与外界环境共同作用的结果, 是一个多因素参与的复杂演变过程。随着细胞周期信号通路机制的不断探究, 多项研究证实 CDK4/6 通路参与消化道肿瘤的发生和发展, 多项临床前研究表明其可抑制 GC、CRC、ESCC 细胞的增殖, 目前 CDK4/6 抑制剂在体外实验中取得良好进展, 但现登记的相关临床试验研究基本都处于 I 期或 II 期。尽管如此, 鉴于 CDK4/6 抑制剂联合治疗模式在乳腺癌中的成功应用, 具有一定的启示意义, 提示 CDK4/6 抑制剂与现有药物联合使用可能在消化道肿瘤中产生更好的临床疗效。在未来消化道肿瘤的相关研究中, 趋向最有前途的生物标志物的临床验证, 以保证更快地转化为临床, 以及更好地解读生物标志物作用的分子机制和信号传导, 可以更有针对性地进行靶向治疗[25]。因此, 需要更多的临床研究深入探索 CDK4/6 抑制剂在消化道肿瘤的治疗中的疗效和预后相关因素, 并进一步筛选预测生物标志物及治疗敏感人群, 评价联合用药的效果及功能, 为 CDK4/6 抑制剂临床应用提供更多的理论依据和指导。

参考文献

- [1] Sofie, N., Karoline, K. and Veronika, S. (2020) The Role of CDK6 in Cancer. *International Journal of Cancer*, **147**, 2988-2995. <https://doi.org/10.1002/ijc.33054>
- [2] Harbour, J.W., Luo, R.X., Dei Santi, A., et al. (1999) CDK Phosphorylation Triggers Sequential Intramolecular Interactions That Progressively Block Rb Functions as Cells Move through G1. *Cell*, **98**, 859-869. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81519-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81519-6)
- [3] Johnson, N. and Geoffrey, I.S. (2012) Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Cancer Therapy. *Cell Cycle*, **11**, 3913-3913. <https://doi.org/10.4161/cc.22390>
- [4] Anne, F., Yan, G. and Piotr, S. (2022) CDK4 and CDK6 Kinases: From Basic Science to Cancer Therapy. *Science*, **375**, eabc1495. <https://doi.org/10.1126/science.abc1495>
- [5] Johannes, E. (2019) Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Breast Care (Basel)*, **14**, 86-92. <https://doi.org/10.1159/000499534>
- [6] Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., et al. (2022) Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 942-950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>
- [7] Dickson, M.A., Schwartz, G.K., et al. (2016) Progression-Free Survival among Patients with Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated with CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **2**, 937-940. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0264>

- [8] Assi, T., Kattan, J., Rassy, E., *et al.* (2020) Targeting CDK4 (Cyclin-Dependent Kinase) Amplification in Liposarcoma: A Comprehensive Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **153**, Article ID: 103029. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103029>
- [9] Crozier, L., Foy, R., Mouery, B.L., *et al.* (2022) CDK4/6 Inhibitors Induce Replication Stress to Cause Long-Term Cell Cycle Withdrawal. *EMBO Journal*, **41**, e108599. <https://doi.org/10.15252/embj.2021108599>
- [10] Tong, J.S., Tan, X., Song, X.P., *et al.* (2022) CDK4/6 Inhibition Suppresses p73 Phosphorylation and Activates DR5 to Potentiate Chemotherapy and Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Research*, **82**, 1340-1352. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-3062>
- [11] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [12] Qian, Y., Wu, X., Wang, H.X., *et al.* (2020) PAK1 Silencing Is Synthetic Lethal with CDK4/6 Inhibition in Gastric Cancer Cells via Regulating PDK1 Expression. *Human Cell*, **33**, 377-385. <https://doi.org/10.1007/s13577-019-00317-6>
- [13] Bae, H.J., Kang, S.K., Kwon, W.S., *et al.* (2021) p16 Methylation Is a Potential Predictive Marker for Abemaciclib Sensitivity in Gastric Cancer. *Biochemical Pharmacology*, **183**, Article ID: 114320. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114320>
- [14] Chen, Z.H., Xu, Y.Y., Gong, J.F., *et al.* (2020) Pyrotinib Combined with CDK4/6 Inhibitor in HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer: A Promising Strategy from AVATAR Mouse to Patients. *Clinical and Translational Medicine*, **10**, e148. <https://doi.org/10.1002/ctm2.148>
- [15] Bi, H.T., Shang, J., Zou, X., *et al.* (2021) Palbociclib Induces Cell Senescence and Apoptosis of Gastric Cancer Cells by Inhibiting the Notch Pathway. *Oncology Letters*, **22**, 603. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12864>
- [16] Min, A., Kim, J.E., Kim, Y.-J., *et al.* (2018) Cyclin E Overexpression Confers Resistance to the CDK4/6 Specific Inhibitor Palbociclib in Gastric Cancer Cells. *Cancer Letters*, **430**, 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.04.037>
- [17] Chen, L., *et al.* (2017) Dual Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition by PD-0332991 Induces Apoptosis and Senescence in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Cells. *British Journal of Pharmacology*, **174**, 2427-2443. <https://doi.org/10.1111/bph.13836>
- [18] Wang, J.Y., Li, Q.Q., Yuan, J.J., *et al.* (2017) CDK4/6 Inhibitor-SHR6390 Exerts Potent Antitumor Activity in Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Inhibiting Phosphorylated Rb and Inducing G1 Cell Cycle Arrest. *Journal of Translational Medicine*, **15**, 127. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1231-7>
- [19] Karasic, T.B., O'Hara, M.H., Teitelbaum, U.R., *et al.* (2020) Phase II Trial of Palbociclib in Patients with Advanced Esophageal or Gastric Cancer. *Oncologist*, **25**, e1864-e1868. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0681>
- [20] Zheng R., Zhang, S., Zeng, H., *et al.* (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [21] Thoma, O.M., Neurath, M.F. and Waldner, M.J. (2021) Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors and Their Therapeutic Potential in Colorectal Cancer Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 757120. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.757120>
- [22] Lee, M.S., Helms, T.L., Feng, N.P., *et al.* (2016) Efficacy of the Combination of MEK and CDK4/6 Inhibitors *In Vitro* and *In Vivo* in KRAS Mutant Colorectal Cancer Models. *Oncotarget*, **7**, 39595-39608. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9153>
- [23] Chen, S.-H., Gong, X., Zhang, Y., *et al.* (2018) RAF Inhibitor LY3009120 Sensitizes RAS or BRAF Mutant Cancer to CDK4/6 Inhibition by Abemaciclib via Superior Inhibition of Phospho-RB and Suppression of Cyclin D1. *Oncogene*, **37**, 821-832. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.384>
- [24] Wang, Y.N., Liao, H.Y., Zheng, T.S., *et al.* (2020) Conditionally Reprogrammed Colorectal Cancer Cells Combined with Mouse Avatars Identify Synergy between EGFR and MEK or CDK4/6 Inhibitors. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 249-262.
- [25] Piro, G., Carbone, C., Santoro, R., *et al.* (2018) Predictive Biomarkers for the Treatment of Resectable Esophageal and Esophago-Gastric Junction Adenocarcinoma: From Hypothesis Generation to Clinical Validation. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **18**, 357-370. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1454312>