

AKC1及其小分子抑制剂在肿瘤发生发展中的研究进展

刘轩宇¹, 黄家辉¹, 廖启琛¹, 程 晴¹, 陈吴京津¹, 张 茹¹, 李新齐¹, 董炜昊¹, 夏 帅^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院基础医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月19日; 发布日期: 2024年5月27日

摘 要

ACK1 (活化的Cdc42相关激酶1)属于非受体酪氨酸激酶, 是小G蛋白Cdc42的效应蛋白, 可以被多种细胞外生长因子如EGF、PDGF和TGF- β 激活。在癌症中, ACK1的基因扩增和过表达与肺癌、卵巢癌和前列腺癌等多种恶性肿瘤的不良预后和转移表型相关。针对ACK1的研究表明, 通过开发针对ACK1的高效选择性小分子抑制剂, 可为癌症治疗提供新的候选药物。本综述对ACK1激活方式及其在肿瘤发生发展中的作用进行了扼要描述, 阐述了ACK1的小分子抑制剂的最新研究进展, 并讨论和展望了这些抑制剂在临床前研究中的应用潜力。

关键词

ACK1, 肿瘤, 非受体酪氨酸激酶, 小分子抑制剂

Research Progress on AKC1 and Its Small Molecule Inhibitors in Tumor Occurrence and Development

Xuanyu Liu¹, Jiahui Huang¹, Qichen Liao¹, Qing Cheng¹, Wujingjin Chen¹, Ru Zhang¹, Xinqi Li¹, Weihao Dong¹, Shuai Xia^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²School of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 19th, 2024; published: May 27th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘轩宇, 黄家辉, 廖启琛, 程晴, 陈吴京津, 张茹, 李新齐, 董炜昊, 夏帅. AKC1 及其小分子抑制剂在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1633-1641. DOI: 10.12677/acm.2024.1451598

Abstract

ACK1 (activated Cdc42-associated kinase 1) is a non-receptor tyrosine kinase and an effector protein for the small G protein Cdc42, which can be activated by various extracellular growth factors such as EGF, PDGF, and TGF- β . In cancer, the amplification and over-expression of ACK1 gene are associated with poor prognosis and metastatic phenotype in various malignant tumors such as lung cancer, ovarian cancer, and prostate cancer. Research on ACK1 suggests that developing efficient and selective small molecule inhibitors targeting ACK1 may provide new candidate drugs for cancer treatment. This review provides a brief description of the activation mode of ACK1 and its role in tumor development, elucidates the latest research progress on small molecule inhibitors of ACK1, and discusses and prospects the potential application of these inhibitors in preclinical research.

Keywords

ACK1, Tumor, Non-Receptor Tyrosine Kinase, Small Molecule Inhibitors

Copyright © 2024 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

ACK1 是一种非典型的非受体酪氨酸激酶，也称为酪氨酸激酶非受体 2 (TNK2)，包含 1038 个氨基酸残基，并拥有多个结构域，在细胞中主要参与嘌呤核苷酸的合成过程以及 DNA 的修复，ACK1 与癌症发生、发展及治疗方面存在一定关系。研究表明，在多种癌症类型中，检测到 ACK1 的表达水平升高，ACK1 在促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭过程中发挥重要作用[1]。ACK1 抑制剂是一类针对 ACK1 酶活性的药物，通过抑制 ACK1 的丝氨酸/苏氨酸激酶活性，从而阻断其在细胞内信号传导途径中的作用。ACK1 抑制剂的研究尚处于临床前和临床试验阶段。一些 ACK1 抑制剂已经显示出良好的抗肿瘤活性，但仍需进行进一步的临床研究，以评估其在肿瘤治疗中的安全性和有效性[2]。

2. ACK1 及其抑制剂概述

2.1. ACK1 结构

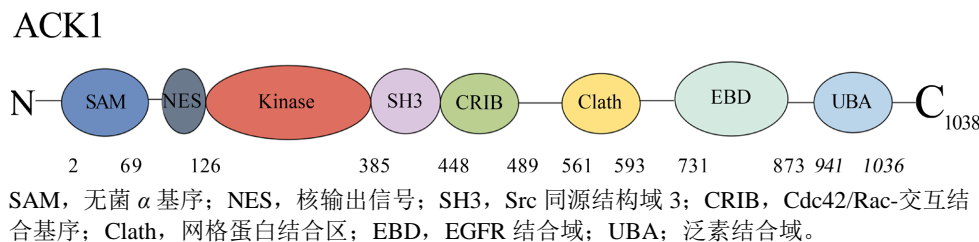


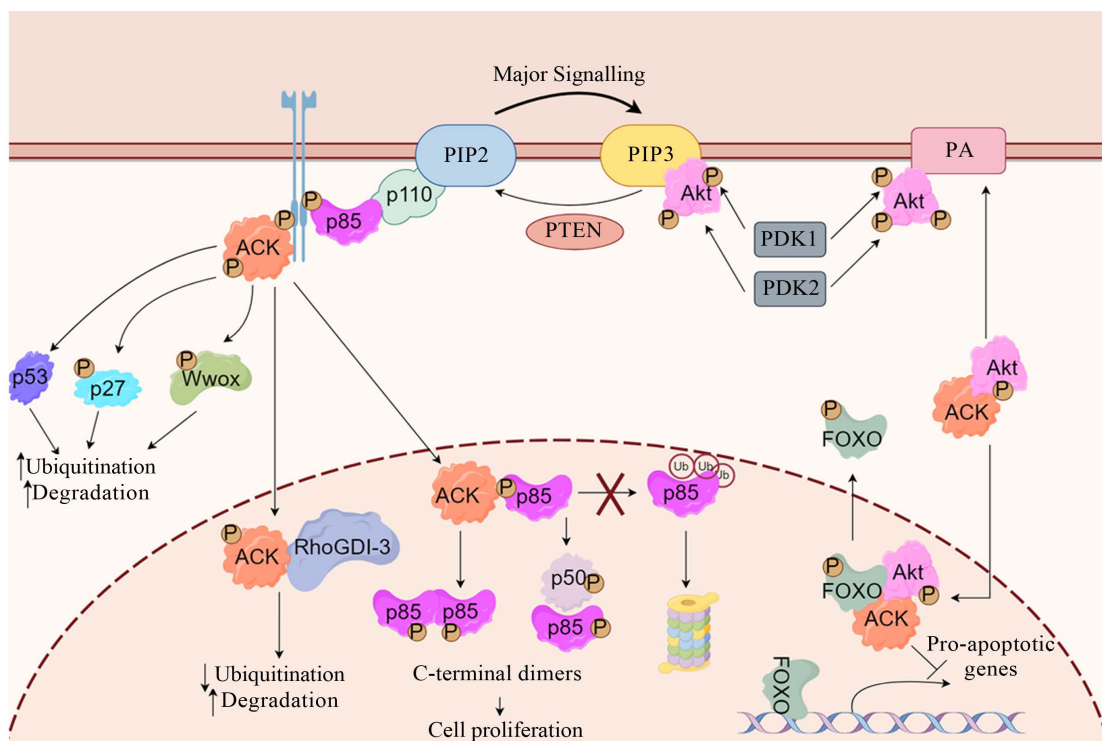
Figure 1. Domain structure of ACK1

图 1. ACK1 的结构

ACK1 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族，编码基因位于人类 3q29 染色体。其主要结构包括介导 ACK1

的膜定位及其二聚化与活化的 SAM 结构域、核输出信号有关的 NES 结构域、催化或激酶活性的 Kinase 结构域、与富含脯氨酸模序结合的 SH3 结构域、与 Cdc42/Rac 相互作用的 CIRB 结构域、与网格蛋白相互作用的 Clath 结构域、与表皮生长因子受体结合的 EBD 结构域(亦称 MHR 结构域)、介导与泛素结合的 UBA 结构域(图 1) [3] [4]。

2.2. ACK1 生物学功能



该图总结了 ACK1 的部分生物学功能。棕色圆圈代表磷酸化位点。ACK, 活化的 Cdc42 相关激酶; Akt, AKR 小鼠的胸腺瘤, 也叫蛋白激酶 B (PKB); Wwox, 含 WW 结构域的氧化还原酶; RhoGDI-3, Rho 鸟苷酸解离抑制因子 3; FOXO, 叉头框 O 蛋白; PIP2, 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸; PIP3, 磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸; PTEN, 磷酸酶和张力蛋白同系物; PA, 磷脂酸; PDK1, 磷酸肌醇依赖性激酶 1; PDK2, 磷酸肌醇依赖性激酶 2。

Figure 2. Biological functions of ACK1

图 2. ACK1 生物学功能

ACK1 具有多种生物学功能, 涉及肿瘤、免疫、神经生物学、代谢、细胞周期和基因表达等领域[5]。神经酰胺(Ceramides)、细胞外调节蛋白(Extracellular Regulated Protein Kinases, ERKs)、钙离子(Ca^{2+})、蛋白质酪氨酸激酶(Protein Tyrosine Kinases, PTKs)、信号传导与转录激活因子(Signal Transducers and Activators of Transcription, STATs)等多种配体均可激活 ACK1, 从而参与细胞内信号传导和相关生物过程的调控。值得注意的是, ACK1 的激活受多种因素调控, 不同配体在激活 ACK1 的过程中可能存在相互影响和协同作用[6]。ACK1 激活后可结合 p53、p27、Wwox 及 RhoGDI, 促进它们进入泛素依赖的蛋白酶降解途径(图 2) [7] [8]。

研究指出, ACK1 与 Ia 类 PI3K 调节亚基发生结合, 通过 PI3K/Akt 信号通路, 在多种肿瘤中起着重要作用[7]。在哺乳动物中, Ia 类 PI3-激酶是由催化亚基和调节亚基组成的异源二聚体, 包括三种催化亚型(p110 α 、 β 或 δ)和五种调节亚型(p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 或 p55 γ) [9]。所有五种调节亚型的 C 端包括

两个 SH2 结构域(nSH2 和 cSH2), 由一个螺旋-SH2 间区域(iSH2)分隔开, 共同形成 p110 的接触位点, 调节亚基调节 p110 的稳定性、构象和定位[10]。配体与酪氨酸激酶受体(Receptor Tyrosine Kinase, RTK)结合后, 诱导 RTK 二聚化及酪氨酸残基磷酸化, PI3K 通过 p85 的 SH2 结构域与 RTK 结合, 促进 p110 的脂质激酶活性的激活[11]。激活的 p110 磷酸化 PIP2, 生成 PIP3, 并将具有 PH 结构域的蛋白质如 Akt 招募到质膜上(图 2) [7] [8]。

ACK1 在 Tyr176 位点磷酸化 Akt, 导致 Akt 通过与磷脂酸的相互作用被招募到细胞质膜上, Akt 进一步被 PDK1 及 PDK2 磷酸化并激活。pTyr176-Akt/ACK1 复合物的核转运, 导致 FOXO 转录因子的磷酸化, 降低 FOXO 靶基因表达, 抑制促凋亡信号并增强癌细胞生存。此外, ACK1 通过磷酸化 PI3K 调节亚基 P85, 促进 p85 同源或异源二聚化, 通过抑制 p85 泛素化, 阻止 P85 进入蛋白酶体降解途径, 导致 p85 蛋白水平的提高(图 2) [7] [8]。

2.3. ACK1 小分子抑制剂

ACK1 小分子抑制剂主要通过抑制细胞分裂、诱导细胞凋亡、抑制血管生成, 以及影响肿瘤细胞的侵袭和转移等方式发挥作用[12]。这些抑制剂包括类固醇类抑制剂、生物碱类抑制剂、肽类抑制剂、有机化合物类抑制剂以及非特异性抑制剂等。类固醇类抑制剂通过与 ACK1 的催化结构域结合, 从而抑制激酶活性。生物碱类抑制剂源于天然产物, 例如从豆科植物中分离得到的喹啉里西啶类生物碱, 通过抑制 ACK1 的活性影响细胞信号传导和生物学过程。肽类抑制剂通常是针对 ACK1 的特定结构域设计的短肽, 通过与 ACK1 结合抑制其活性[13]。此外, 一些有机化合物类抑制剂如苯甲酸类、吡啶类等, 通过与 ACK1 的活性位点结合抑制其激酶活性[14] [15] [16]。除了上述分类, 还有一些非特异性抑制剂, 如钙离子通道抑制剂、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂等, 它们也可以通过抑制 ACK1 的活性来影响细胞信号传导。

3. ACK1 的激活在癌症中的重要作用

3.1. ACK1 与乳腺癌

ACK1 在乳腺癌中高表达, ACK1 激活后可以促进乳腺癌细胞的迁移与侵袭。敲低 ACK1 表达可以显著抑制乳腺癌细胞在体外的增殖、侵袭以及异种移植小鼠模型中的肿瘤形成[17]。组织芯片的免疫组化研究显示, 在大多数乳腺癌亚型中, ACK1 的激活增加[18]。泛素连接酶 SIAH1 和 SIAH2 通过促进 ACK1 的蛋白酶体降解来破坏 ACK1, 并降低其在乳腺癌细胞中的表达。这一发现为设计靶向 ACK1 活性或稳定性的小分子药物提供了潜在的肿瘤治疗策略[19]。激活 ACK1 会导致 Akt 在酪氨酸 176 位点发生磷酸化, Tyr176 磷酸化的 Akt 定位于细胞质膜, 并促进 Thr308/Ser473 的磷酸化, 从而激活 Akt [20]。Tyr176-磷酸化-Akt 和 Tyr284-磷酸化-ACK1 的表达水平与疾病进展的严重程度呈正相关, 与乳腺癌患者的生存率呈负相关[21]。Rafael Brandao 等人研究发现 ACK1 在乳腺癌细胞的发育、皮肤肿瘤的形成和乳腺癌细胞的增殖中发挥作用[22]。

3.2. ACK1 与前列腺癌

Nupam P Mahajan 等人通过诱变表明[23], 激活的 ACK1 主要在 Tyr287 位点磷酸化 Wwox, 暗示不同酪氨酸残基的磷酸化可能影响 Wwox 的活化或降解[24] [25], 从而通过负调控促进肿瘤抑制因子 Wwox 来刺激前列腺癌的发生[26]。此外, ACK1 能够在酪氨酸 18 (pY18)位点磷酸化 CSK, 从而增强 CSK 功能, 限制 T 细胞活化, 导致效应 T 细胞功能受损及其向肿瘤细胞的运输效率低下, 从而影响前列腺癌的发生。雄激素受体(Androgen Receptor, AR)在前列腺癌进展为去势抵抗状态中发挥关键作用[27]。ACK1 (TNK2)在 AR 转录起始位点上游, 磷酸化组蛋白 H4 酪氨酸 88 位点[23]。WDR5/MLL2 复合物读取 H4-Y88

磷酸化标记并沉积转录激活的 H3K4-三甲基标记, 促使 AR 转录, 从而促进前列腺癌发生[28]。此外, ACK1 在 Tyr-267 位点磷酸化 AR 导致低雄激素环境中的核易位、DNA 结合和雄激素依赖性基因转录。其下游蛋白 SLIRP 和 AR 之间的相互作用可被 ACK1 激酶活性以及雄激素或 heregulin 治疗破坏, 在前列腺癌中起到关键作用[20]。Surbhi Chouhan 等人的研究发现在前列腺癌进展到恶性阶段的过程中, TNK2/ATP5F1A 信号通路增加[29]。

3.3. ACK1 与胃癌

在胃癌中 ACK1 蛋白水平和 Tyr-284 位点的 ACK1 磷酸化水平会经常升高, 这导致细胞内 Akt-POU2F1-ECD 信号传导被 ACK1 激活, 进而促进 EMT 的迁移和侵袭[30]。此外, ACK1 水平升高还可诱导 p53 的 ECD 依赖性泛素化降解, 进而促进胃肿瘤的发生[1]。研究还发现, 在体内 TNK2-AS1/miR-125a-5p 轴促进肿瘤生长, 导致绿色荧光强度、波形蛋白表达增加, E-cadherin 水平降低, 这可能是由 JARID2 和 PI3K/Akt 通路介导的, 提示了 TNK2-AS1/miR-125a-5p 对胃癌进展的促进作用。

3.4. ACK1 与肺癌

研究发现, 在肺癌等多种癌症中, ACK1 的表达水平显著增加。Boon Tin Chua 等人的研究表明, 当 ACK1 单个体细胞突变时(除基因扩张情况外), 可导致细胞中蛋白质稳定性的延长, 使癌蛋白能够发挥其致癌功能[31]。Jinhong Zhu, 等人发现肺癌中免疫细胞浸润水平与 ACK1 基因拷贝数相关, 提示 ACK1 可能会是非小细胞肺癌(NSCLC)的潜在免疫治疗靶点[32]。联合给予最佳浓度的 ACK1 和 Akt 抑制剂可有效抑制 NSCLC 细胞活力, 促进细胞凋亡, 同时诱导细胞周期阻滞在 G2 期; 而 ACK1/Akt 联合抑制则可抑制 NSCLC 细胞的迁移和侵袭[33]。研究结果表明, 联合抑制 ACK1/Akt 作为一种抑制 kras 突变的 NSCLC 的策略具有很好的治疗潜力[34]。在肺癌基因组图谱(TCGA)队列中, 发现 ACK1 基因的扩增与 mRNA 水平呈相关性。Oncomine 数据库显示, 在肺癌患者中, ACK1 水平显著增加[35] [36]。

3.5. ACK1 与胰腺癌

越来越多的研究表明, ACK1 在胰腺癌的发生和发展中发挥了重要作用。具体来说, ACK1 可以激活多个信号通路, 如 MAPK、PI3K-Akt、Wnt/ β -Catenin 等, 从而促进胰腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和转移, 同时还能抑制细胞凋亡和增加肿瘤干细胞的数量。因此, ACK1 是一种重要的治疗靶点, 同样也成为了未来胰腺癌治疗的重要研究方向, 对胰腺癌的诊断和治疗具有重大意义[37]。

3.6. ACK1 与食管癌

研究发现, 与癌旁组织相比, TNK2 (ACK1)在食管癌组织的细胞质中高表达, 而 CDC42、EGFR 和 Akt 蛋白在不同水平的食管癌组织中也表达上调。这些结果提示, TNK2 可能作为一种潜在的诊断标志物, 通过激活 EGFR-Akt 信号通路促进食管癌的进展[33]。

3.7. ACK1 与结肠癌

研究表明, 在结肠癌中, ACK1 基因的表达水平高于邻近的正常癌旁组织, 且 ACK1 基因的高表达与患者预后不良相关[38]。ACK1 的过表达可能会阻碍抗原呈递细胞的功能, 也可能影响免疫微环境中多种免疫细胞和免疫调节剂的膨胀水平[38]。

4. ACK1 小分子抑制剂在癌症中的作用

ACK1 小分子抑制剂是一种治疗癌症的潜在药物, 可阻断 ACK1 参与的细胞增殖和生长信号通路,

减少癌细胞的增殖。此外，它还可以干扰 ACK1 在癌细胞浸润和转移中的作用，从而抑制癌细胞的迁移和扩散。同时，该抑制剂能够克服癌细胞对治疗药物的耐药性，增强治疗效果。因此，研发高效选择性的 ACK1 小分子抑制剂可成为治疗癌症的重要策略，为癌症治疗带来新的可能性[39]。

4.1. 非竞争性 ACK1 小分子抑制剂(R)-9b 抑制乳腺癌迁移与侵袭

在乳腺癌中，ACK1 的高表达与细胞侵袭相关，因为激活 ACK1 可能通过调节信号通路、细胞外基质降解和干细胞特性等机制促进乳腺癌细胞的侵袭[40]。体外激酶测定显示(R)-9b 是最有效的 ACK1 抑制剂。通过免疫印迹实验发现，无论细胞的激素受体状态如何，所有细胞系在(R)-9b 处理下均表现出显著的 ACK1 活性降低，尤其是 pY284-ACK1 水平降低。这证明了 ACK1 小分子抑制剂能有效抑制 ACK1 的激活，从而抑制乳腺癌细胞的迁移与侵袭[18]。它能有效抑制 ACK1 介导的肿瘤细胞增殖和转移，并在体内模型系统中显示出潜在的抗癌效果。使用(R)-9b 处理的乳腺癌细胞系显示出浓度依赖性的增殖显著减少，其 IC 在 0.2550~1.22 μM 之间，相比之下，正常乳腺细胞系 MCF10A 的 IC 为 1.49 μM 。染色质免疫沉淀研究表明，活化的 ACK1 的核靶 pY88-H4 表观遗传标记沉积在细胞周期基因 CCNB1、CCNB2 和 CDC20 上，从而促进它们的高效转录。使用 ACK1 抑制剂(R)-9b 抑制其 CCNB1、CCNB2 和 CDC20 的表达，导致 G2/M 停滞，最终导致帕博西林(Palbociclib)耐药乳腺肿瘤生长的消退。此外，(R)-9b 还抑制 CXCR4 受体的表达，显著损害乳腺癌细胞向肺转移的能力。总的来说，使用(R)-9b 具有抑制 ACK1 诱导的乳腺癌细胞凋亡、抑制乳腺肿瘤生长、抑制 CXCR4 并抑制乳腺癌转移等作用[16]。

4.2. 缀合物抑制剂 AIM-100 抑制 ACK1 活性和 AR Tyr-267 磷酸化而抑制前列腺肿瘤生长

缀合物抑制剂(偶联抑制剂)是一种新型的药物设计策略，它通过将药物分子与特定的生物分子(如蛋白质)结合，实现对疾病的治疗。与传统的单一药物分子不同，这种抑制剂能更精确地针对特定的靶点，提高药物的疗效和安全性。AIM-100 是在高通量筛选中发现的第一个并得到较多研究的缀合物抑制剂，它能够抑制 ACK1 的活性，并显示出良好的抗癌活性。研究表明，AIM-100 能够抑制肝癌、非小细胞肺癌和胰腺癌等多种癌症细胞的增殖。此外 AIM-100 还抑制多种癌细胞系中 Akt-Tyr176 的磷酸化和活化，使细胞停留在细胞周期的 G1 期，促使细胞死亡。AIM-100 的治疗作用不仅在于 ACK1 活性和 AR-Tyr267 的磷酸化以及随后的染色质募集，还在于抑制去势和放射抵抗性前列腺异种移植肿瘤的生长[37] [41] [42]。

4.3. 达沙替尼、博舒替尼和 21a 作为多靶点抑制剂通过 ACK1 抑制抗肿瘤活性

达沙替尼、博舒替尼和 21a 都是多靶点小分子抑制剂，适用于多种癌症治疗，如乳腺癌和非小细胞肺癌[43]，它们的主要作用机制是通过抑制 ACK1 激酶活性来发挥抗肿瘤活性。达沙替尼具有与 ACK1 高亲和力结合的能力[43] [44] [45]，并能够抑制 ACK1 底物 AR 的磷酸化。此外，在去势小鼠中，达沙替尼也能够抑制 ACK1 依赖性集落的形成以及前列腺异种移植肿瘤的生长。博舒替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂，其中包括对 ACK1 的抑制活性。在非小细胞肺癌细胞系中，博舒替尼可抑制细胞迁移和侵袭，并通过抑制 ACK1 激酶活性减弱 KRAS 突变 NSCLC 背景下的迁移和侵袭。此外，联合使用多种靶向治疗药物可显著提高治疗效果。共晶和对接分析表明，21a 占据了 EGFR^{L858R/T790M} 和 ACK1 的 ATP 结合袋，并与相应的关键残基相互作用，从而增强这些关键残基对 EGFR^{L858R/T790M} 和 ACK1 具有高亲和力和选择性。体内携带 AZDR 的异种移植模型实验表明，21a 可显著抑制了裸鼠奥西替尼耐药肿瘤的生长。21a 通过抑制 EGFR 和 ACK1，是一种极好的抗癌药物[46]。

这些药物的使用拓展了替尼类药物在癌症治疗中的应用范围。然而，它们的治疗效果和安全性仍需进一步探索，因为可能存在副作用和耐药性的问题。未来的研究应该进一步探究替尼类药物的作用机制，解析它们与癌症发展相关的分子机制，并寻找更多可靶向的靶点，以期开发出更加有效的癌症治疗策略。

5. 总结与展望

ACK1 是一种非受体酪氨酸激酶, 在肿瘤发生和发展过程中发挥重要调节作用[39]。研究发现超过 20 种与 ACK1 相互作用的蛋白。此外, ACK1 的活化能够过度激活下游底物, 如 Akt、ARI41 和 KDM3A 等, 进而促进癌细胞的生长、增殖和迁移侵袭。然而, 目前对于 ACK1 是否存在其他机制促进肿瘤生长和迁移侵袭的了解还不完全, 并且还需要进一步鉴定更多与 ACK1 相互作用的蛋白或底物。随着科学技术的进步和更深入的研究, 研发更多有效的 ACK1 抑制剂有望为肿瘤治疗领域带来新的突破和进展。这将为个体化治疗提供重要依据, 也有望与其他药物联合治疗发挥更好的疗效。

研究发现, ACK1 抑制剂在多种肿瘤中显示出抑制肿瘤生长和转移的潜力[37] [42], 具备广泛的临床应用前景。目前报道的 ACK1 抑制剂主要是 ATP 类似物, 多数小分子激酶抑制剂以激酶的 ATP 结合位点为靶点。然而, 这些 ATP 竞争性抑制剂通常无法区分多种激酶的 ATP 结合位点, 这可能限制其临床应用, 并增加因脱靶效应导致的毒性风险。鉴于 ACK1 是一种多结构域蛋白, 其域间相互作用对其激酶活性至关重要, 因此开发非竞争性或纯变构 ACK1 抑制剂(即 II~III 型抑制剂)可能为设计更具选择性的抑制剂提供机会。这类抑制剂可以通过改变活性位点的形状来实现对 ACK1 的功能抑制, 并可能影响临近的 SAM、SH3 或 CRIB 结构域。然而, 当前尚未发现特异性的 ACK1 变构抑制剂, 因此开发新型的 ATP 竞争性和变构 ACK1 抑制剂, 同时减少脱靶效应和降低毒性, 是研究人员面临的挑战之一。除了 II~III 型抑制剂外, 研发更高效、更特异性的 ACK1 抑制剂也是攻克当前 ACK1 抑制剂面临的难题的有力途径之一。此外, 将已知的 ACK1 抑制剂与其他药物如 AIM-100 或达沙替尼联合应用, 可能有助于逆转乳腺癌对他莫昔芬的耐药现象[19], 提升肿瘤治疗效果。总的来看, 研发更多新型高效的 ACK1 抑制剂, 并合理运用于临床治疗, 将为肿瘤研究和治疗带来重要突破和希望[16]。

总的来说, 有效的 ACK1 抑制剂对于肿瘤的治疗和研究至关重要。研究者需要深入挖掘 ACK1 的作用机制, 开发更多新型、高效的 ACK1 抑制剂, 并提升其特异性和生物利用度, 以减少其对人体的毒副作用。这将有助于推动肿瘤治疗和研究取得新的进展和成果。

基金项目

济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金, JYHL2021MS26;
济宁医学院高层次科研项目培育计划, JYGC2021KJ008;
济宁医学院 2023 年大学生创新训练计划项目, cx2023052z。

参考文献

- [1] Xu, S.-H., Huang, J.-Z., Chen, M., *et al.* (2017) Amplification of ACK1 Promotes Gastric Tumorigenesis via ECD-Dependent p53 Ubiquitination Degradation. *Oncotarget*, **8**, 12705-12716. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6194>
- [2] Li, Z.N., Powell, C.E., Groendyke, B.J., *et al.* (2020) Discovery of a Series of Benzopyrimidodiazepinone TNK2 Inhibitors via Scaffold Morphing. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **30**, Article 127456. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127456>
- [3] Mahajan, K. and Mahajan, N.P. (2010) Shepherding AKT and Androgen Receptor by ACK1 Tyrosine Kinase. *Journal of Cellular Physiology*, **224**, 327-333. <https://doi.org/10.1002/jcp.22162>
- [4] Prieto-Echagüe, V., Gucwa, A., Brown, D.A., *et al.* (2010) Regulation of ACK1 Localization and Activity by the Amino-Terminal SAM Domain. *BMC Biochemistry*, **11**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-11-42>
- [5] Prieto-Echagüe, V., Gucwa, A., Craddock, B.P., *et al.* (2010) Cancer-Associated Mutations Activate the Nonreceptor Tyrosine Kinase ACK1. *The Journal of Biological Chemistry*, **285**, 10605-10615. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.060459>
- [6] Lin, Q., Wang, J., Childress, C., *et al.* (2012) The Activation Mechanism of ACK1 (Activated Cdc42-Associated Tyrosine Kinase 1). *The Biochemical Journal*, **445**, 255-264. <https://doi.org/10.1042/BJ20111575>

- [7] Fox, M., Mott, H.R. and Owen, D. (2020) Class IA PI3K Regulatory Subunits: p110-Independent Roles and Structures. *Biochemical Society Transactions*, **48**, 1397-1417. <https://doi.org/10.1042/BST20190845>
- [8] Fox, M., Crafter, C. and Owen, D. (2019) The Non-Receptor Tyrosine Kinase ACK: Regulatory Mechanisms, Signaling Pathways and Opportunities for attACKing Cancer. *Biochemical Society Transactions*, **47**, 1715-1731. <https://doi.org/10.1042/BST20190176>
- [9] Geering, B., Cutillas, P.R., Nock, G., *et al.* (2007) Class IA Phosphoinositide 3-Kinases Are Obligate p85-p110 Heterodimers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 7809-7814. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700373104>
- [10] Fu, Z., Aronoff-Spencer, E., Backer, J.M., *et al.* (2003) The Structure of the Inter-SH2 Domain of Class IA Phosphoinositide 3-Kinase Determined by Site-Directed Spin Labeling EPR and Homology Modeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 3275-3280. <https://doi.org/10.1073/pnas.0535975100>
- [11] Wang, G.Q., Zhang, M.Z., Jang, H.B., *et al.* (2018) Interaction of Calmodulin with the cSH2 Domain of the p85 Regulatory Subunit. *Biochemistry*, **57**, 1917-1928. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b01130>
- [12] Nur-E-Kamal, A., Zhang, A., Keenan, S.M., *et al.* (2005) Requirement of Activated Cdc42-Associated Kinase for Survival of v-Ras-Transformed Mammalian Cells. *Molecular Cancer Research*, **3**, 297-305. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-04-0152>
- [13] Cox, K.J., Shomin, C.D. and Ghosh, I. (2011) Tinkering Outside the Kinase ATP Box: Allosteric (Type IV) and Bivalent (Type V) Inhibitors of Protein Kinases. *Future Medicinal Chemistry*, **3**, 29-43. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.272>
- [14] Lawrence, H.R., Mahajan, K., Luo, Y., *et al.* (2015) Development of Novel ACK1/TNK2 Inhibitors Using a Fragment-Based Approach. *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 2746-2763. <https://doi.org/10.1021/jm501929n>
- [15] Mahajan, K. and Mahajan, N.P. (2012) PI3K-Independent AKT Activation in Cancers: A Treasure Trove for Novel Therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*, **227**, 3178-3184. <https://doi.org/10.1002/jcp.24065>
- [16] Mahajan, K. and Mahajan, N.P. (2013) ACK1 Tyrosine Kinase: Targeted Inhibition to Block Cancer Cell Proliferation. *Cancer Letters*, **338**, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.04.004>
- [17] Zhang, N., Zeng, X., Sun, C., *et al.* (2019) LncRNA LINC00963 Promotes Tumorigenesis and Radioresistance in Breast Cancer by Sponging miR-324-3p and Inducing ACK1 Expression. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **18**, 871-881. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.09.033>
- [18] Sawant, M., Wilson, A., Sridaran, D., *et al.* (2023) Epigenetic Reprogramming of Cell Cycle Genes by ACK1 Promotes Breast Cancer Resistance to CDK4/6 Inhibitor. *Oncogene*, **42**, 2263-2277. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02747-x>
- [19] Buchwald, M., Pietschmann, K., Brand, P., *et al.* (2013) SIAH Ubiquitin Ligases Target the Nonreceptor Tyrosine Kinase ACK1 for Ubiquitinylation and Proteasomal Degradation. *Oncogene*, **32**, 4913-4920. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.515>
- [20] Karaca, M., Liu, Y., Zhang, Z., *et al.* (2015) Mutation of Androgen Receptor N-Terminal Phosphorylation Site Tyr-267 Leads to Inhibition of Nuclear Translocation and DNA Binding. *PLOS ONE*, **10**, e0126270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126270>
- [21] Mahajan, K., Coppola, D., Challa, S., *et al.* (2010) ACK1 Mediated AKT/PKB Tyrosine 176 Phosphorylation Regulates Its Activation. *PLOS ONE*, **5**, e9646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009646>
- [22] Brandao, R., Kwa, M.Q., Yarden, Y., *et al.* (2021) ACK1 Is Dispensable for Development, Skin Tumor Formation, and Breast Cancer Cell Proliferation. *FEBS Open Bio*, **11**, 1579-1592. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13149>
- [23] Mahajan, K., Malla, P., Lawrence, H.R., *et al.* (2017) ACK1/TNK2 Regulates Histone H4 Tyr88-Phosphorylation and AR Gene Expression in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Cell*, **31**, 790-803. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.003>
- [24] Mahajan, N.P., Whang, Y.E., Mohler, J.L., *et al.* (2005) Activated Tyrosine Kinase ACK1 Promotes Prostate Tumorigenesis: Role of ACK1 in Polyubiquitination of Tumor Suppressor Wwox. *Cancer Research*, **65**, 10514-10523. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1127>
- [25] Xie, B., Zen, Q., Wang, X., *et al.* (2015) ACK1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression via Downregulating WWOX and Activating AKT Signaling. *International Journal of Oncology*, **46**, 2057-2066. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2910>
- [26] Sridaran, D., Chouhan, S., Mahajan, K., *et al.* (2022) Inhibiting ACK1-Mediated Phosphorylation of C-Terminal Src Kinase Counteracts Prostate Cancer Immune Checkpoint Blockade Resistance. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6929. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34724-5>
- [27] Mahajan, N.P., Liu, Y., Majumder, S., *et al.* (2007) Activated Cdc42-Associated Kinase ACK1 Promotes Prostate Cancer Progression via Androgen Receptor Tyrosine Phosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 8438-8443. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700420104>

- [28] De Silva, D., Zhang, Z., Liu, Y., *et al.* (2019) Interaction between Androgen Receptor and Coregulator SLIRP Is Regulated by ACK1 Tyrosine Kinase and Androgen. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 18637. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55057-2>
- [29] Chouhan, S., Sawant, M., Weimholt, C., *et al.* (2023) TNK2/ACK1-Mediated Phosphorylation of ATP5F1A (ATP Synthase F1 Subunit Alpha) Selectively Augments Survival of Prostate Cancer While Engendering Mitochondrial Vulnerability. *Autophagy*, **19**, 1000-1025. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2103961>
- [30] Xu, S.-H., Huang, J.-Z., Xu, M.-L., *et al.* (2015) ACK1 Promotes Gastric Cancer Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis through AKT-POU2F1-ECD Signalling. *The Journal of Pathology*, **236**, 175-185. <https://doi.org/10.1002/path.4515>
- [31] Chua, B.T., Lim, S.J., Tham, S.C., *et al.* (2010) Somatic Mutation in the ACK1 Ubiquitin Association Domain Enhances Oncogenic Signaling through EGFR Regulation in Renal Cancer Derived Cells. *Molecular Oncology*, **4**, 323-334. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.03.001>
- [32] Zhu, J., Liu, Y., Ao, H., *et al.* (2020) Comprehensive Analysis of the Immune Implication of ACK1 Gene in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 1132. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01132>
- [33] Zhu, J.H., Liu, Y., Zhao, M., *et al.* (2021) Identification of Downstream Signaling Cascades of ACK1 and Prognostic Classifiers in Non-Small Cell Lung Cancer. *Aging*, **13**, 4482-4502. <https://doi.org/10.18632/aging.202408>
- [34] Zhang, A.Q., Zhang, R.X., Yang, Z.M., *et al.* (2021) TNK2 Promoted Esophageal Cancer Progression via Activating Egrf-Akt Signaling. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e23700. <https://doi.org/10.1002/jcla.23700>
- [35] Yu, X.J., Liu, J., Qiu, H.W., *et al.* (2021) Combined Inhibition of ACK1 and AKT Shows Potential toward Targeted Therapy against KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **21**, 198-207. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.4746>
- [36] Gu, J., Qian, L., Zhang, G., *et al.* (2020) Inhibition of ACK1 Delays and Overcomes Acquired Resistance of EGFR Mutant NSCLC Cells to the Third Generation EGFR Inhibitor, Osimertinib. *Lung Cancer*, **150**, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.09.023>
- [37] Mahajan, K., Coppola, D., Chen, Y.A., *et al.* (2012) ACK1 Tyrosine Kinase Activation Correlates with Pancreatic Cancer Progression. *The American Journal of Pathology*, **180**, 1386-1393. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.12.028>
- [38] Kong, D., Li, G., Yang, Z., *et al.* (2022) Identification of an ACK1/TNK2-Based Prognostic Signature for Colon Cancer to Predict Survival and Inflammatory Landscapes. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09165-w>
- [39] 李芊. 新型选择性 ACK1 抑制剂的设计合成及抗肿瘤活性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2022.
- [40] Wu, X., Zahari, M.S., Renuse, S., *et al.* (2017) The Non-Receptor Tyrosine Kinase TNK2/ACK1 Is a Novel Therapeutic Target in Triple Negative Breast Cancer. *Oncotarget*, **8**, 2971-2983. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13579>
- [41] Mahajan, K., Challa, S., Coppola, D., *et al.* (2010) Effect of ACK1 Tyrosine Kinase Inhibitor on Ligand-Independent Androgen Receptor Activity. *The Prostate*, **70**, 1274-1285. <https://doi.org/10.1002/pros.21163>
- [42] Mahajan, K., Coppola, D., Rawal, B., *et al.* (2012) ACK1-Mediated Androgen Receptor Phosphorylation Modulates Radiation Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 22112-22122. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.357384>
- [43] Li, J., Rix, U., Fang, B., *et al.* (2010) A Chemical and Phosphoproteomic Characterization of Dasatinib Action in Lung Cancer. *Nature Chemical Biology*, **6**, 291-299. <https://doi.org/10.1038/nchembio.332>
- [44] Liu, Y., Karaca, M., Zhang, Z., *et al.* (2010) Dasatinib Inhibits Site-Specific Tyrosine Phosphorylation of Androgen Receptor by ACK1 and Src Kinases. *Oncogene*, **29**, 3208-3216. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.103>
- [45] Tan, D.S., Haaland, B., Gan, J.M., *et al.* (2014) Bosutinib Inhibits Migration and Invasion via ACK1 in KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **13**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-13>
- [46] Wang, A.X., Shuai, W., Wu, C.Y., *et al.* (2024) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Dual Inhibitors of EGFR^{L858R/T790M}/ACK1 to Overcome Osimertinib Resistance in Nonsmall Cell Lung Cancers. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 2777-2801. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01934>