

激酶抑制剂汇总 | CDK2 及其抑制剂

2022-07-27 10:31

作者：BiG 生物创新社

前言

细胞分裂周期是生命中的一个基本过程，细胞中发生的一系列事件导致两个相同的子细胞的形成。CDKs 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族，其激酶活性需要与细胞周期蛋白结合。据报道，CDKs 异常会导致增殖、基因组和染色体不稳定，从而导致人类癌症，并促进癌症的进展和侵袭性。

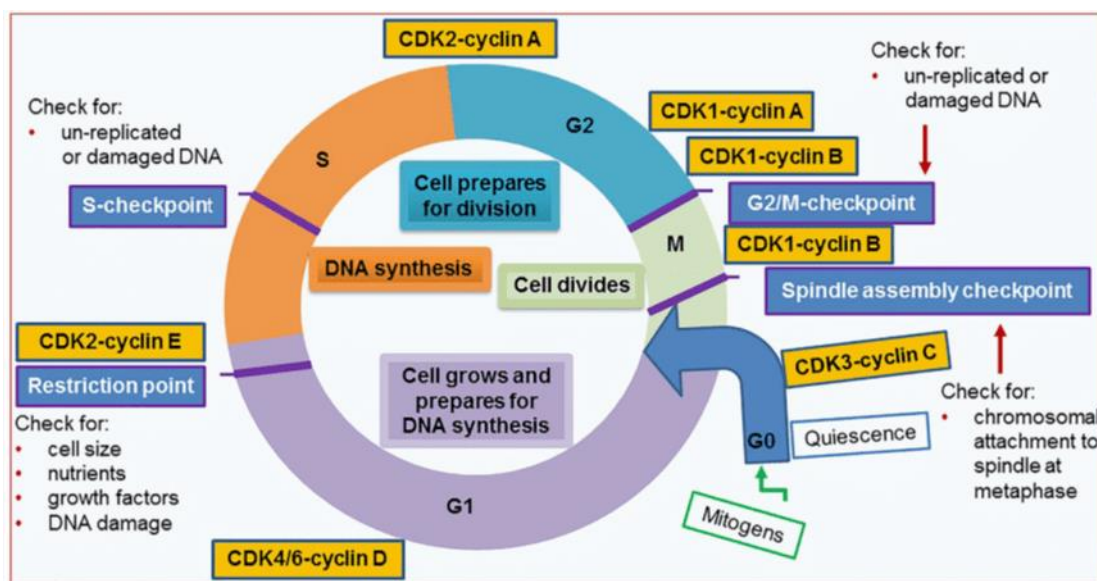


图 1、细胞分裂周期，以及 CDKs 和检查点的作用

作者 | 橙子

01

CDK2

与其他蛋白激酶类似，CDK2 具有典型的双叶结构，N 端(残基 1-82)和 C 端结构域(残基 83-297)。CDK2 为 ATP 和磷酸化受体蛋白底物提供了相邻的结合位点，使得 ATP 的 γ -磷酸面对底物表面 Ser/Thr 的羟基侧链。在无有丝分裂信号的情况下，CDK2 处于不活跃状态。在 G1 期后期，CDK2 活性的增加是因为：(1) e2f 介导的 CCNE 基因转录，其蛋白产物结合并激活 CDK2；(2) CDK4/6-cyclin D 介导相互作用蛋白/激酶抑制蛋白(Cip/Kip)与 CDK 抑制剂 p21Cip1、p27Kip1 和 p57Kip2/CDK 的分离，这些抑制剂与 CDK2-cyclin 复合物结合并使其失活；(3) CDK2 磷酸化后 Cip/Kip 泛素化介导其蛋白水解。

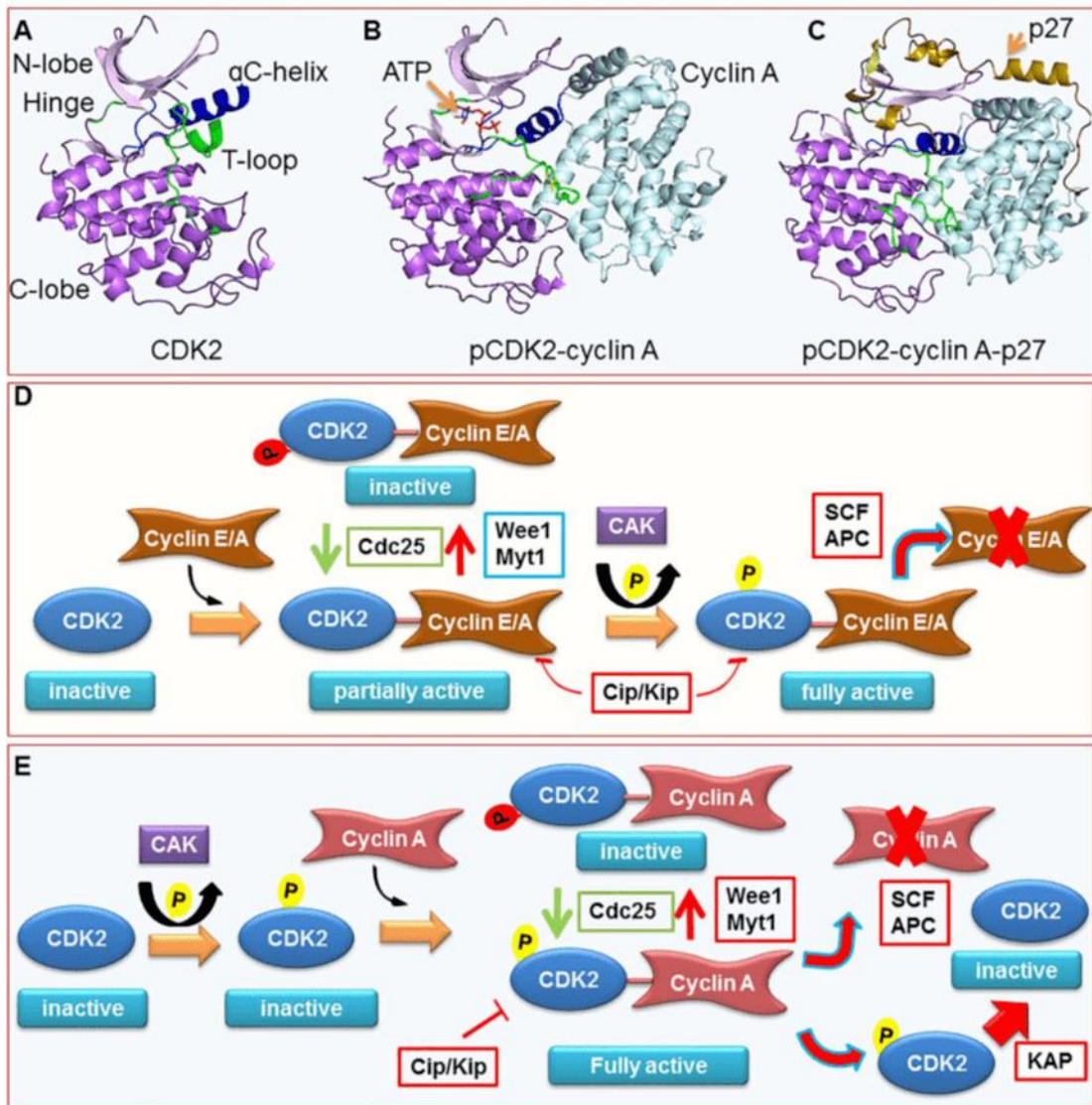


图 3、人类激酶组中，FDA 批准的 71 个激酶抑制剂

图 2、CDK2 的激活和抑制

02

CDK2 的功能

调控细胞周期与 DNA 复制——在细胞分裂过程中，CDK2 是一个核心的细胞周期调节因子，从 G1 期晚期一直活跃到整个 S 期。CDK2 通过结合 cyclin E1 或 E2、cyclin A2、CAK 复合物(CDK7、MAT1、cyclin H)磷酸化和 CDC25A 抑制磷酸化的去除而被激活。CDK2 也磷酸化复制前复合物的几个组分，这是启动 DNA 合成所必需的。CDK2 在协调细胞中心体复制周期中发挥重要作用。

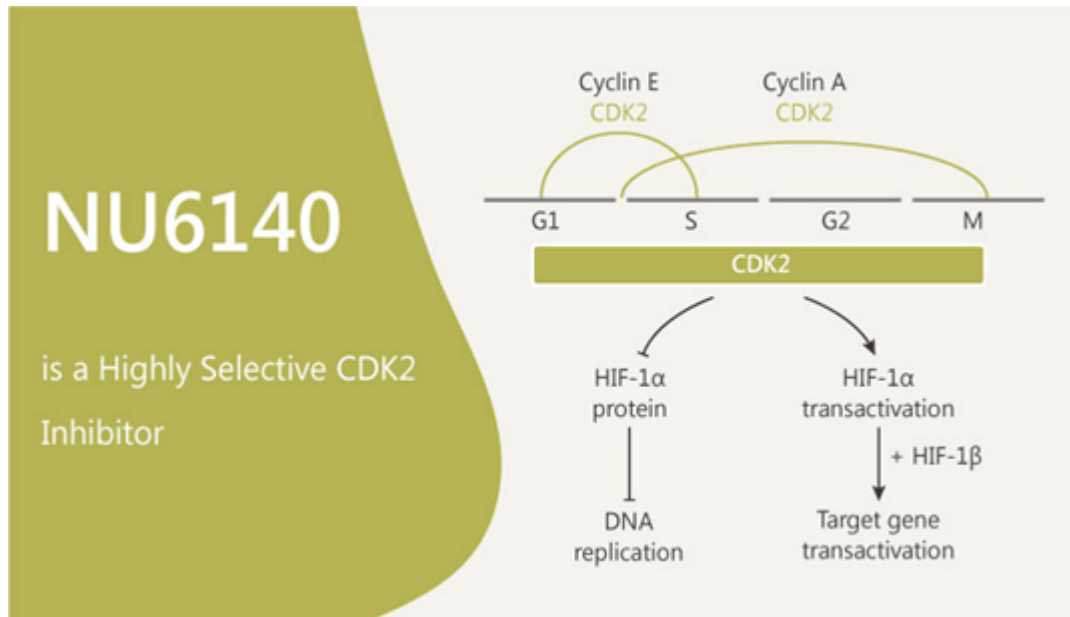


图 3、NU6140 是选择性调控细胞周期与 DNA 复制的 CDK2 抑制剂

调控 DNA 损伤反应 (DDR) —— 在 DNA 损伤后，DDR 在 G1/S 期阻滞细胞，以修复受损的 DNA 并在子细胞中保持基因组保真度。G1/S DNA 损伤检查点的两种机制通过 CDK2 抑制增殖。以 CDC25A 为靶点进行降解，导致 WEE1 对 CDK2 的 Thr14 和 Tyr15 位点进行持续抑制磷酸化，从而阻断其进入 S 期。

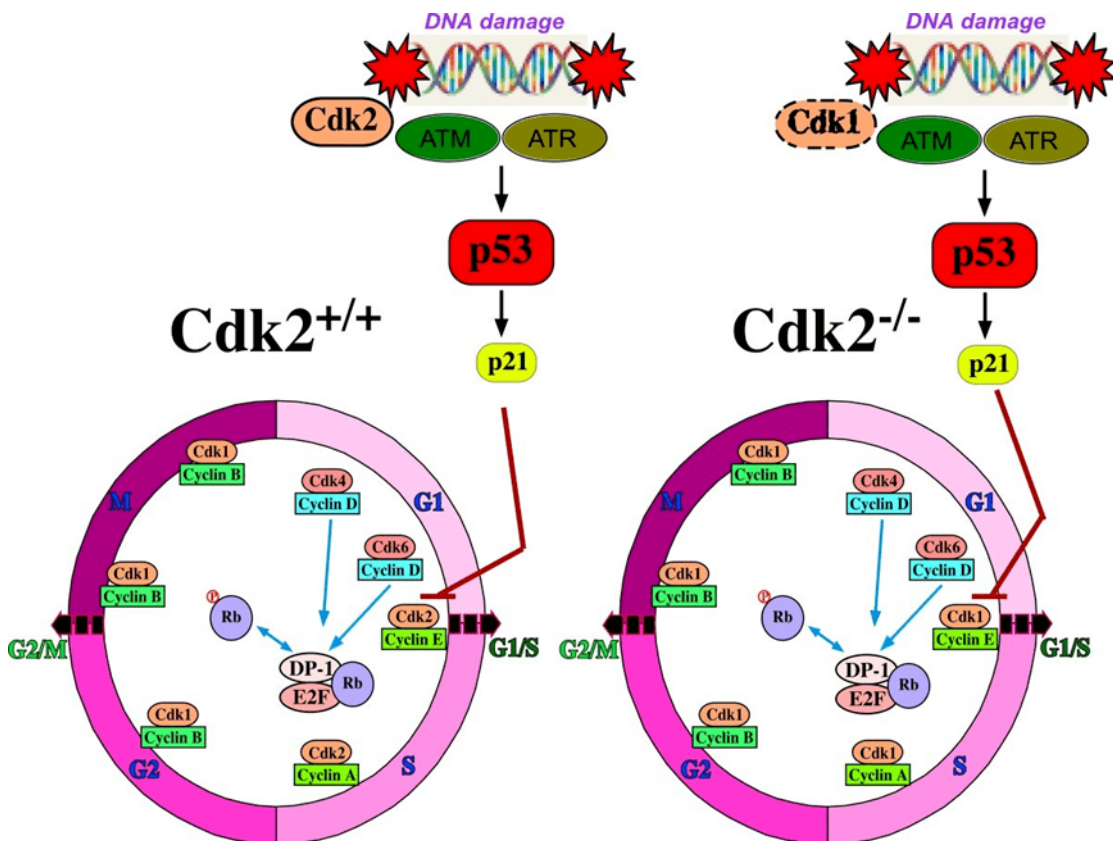


图 4、CDK2 在 DNA 损伤反应中的双重作用

调控细胞凋亡——CDK2 调控凋亡通路的核心调控和功能成分。CDK2 靶蛋白 FOXO1 在 dsDNA 断裂后触发 DNA 损伤诱导的凋亡中起着重要作用。CDK2 还通过磷酸化促生存因子髓系白血病细胞分化蛋白 (MCL-1) 来防止细胞凋亡。

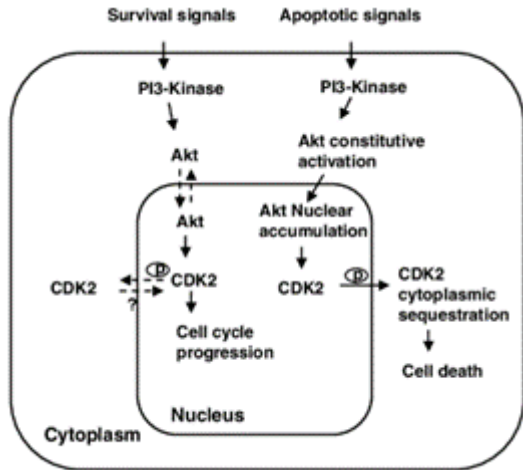


图 5、CDK2 在调控细胞凋亡中的作用

03

CDK2 活性的生物标志物

cyclin - CDK 复合物的变化: CDK2 活性的主要调节因子是其结合的细胞周期蛋白: cyclinE1, cyclin E2, cyclin A1 和 cyclin A2, 以及 cyclin-CDK2 复合物的细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂: p21, p27 和 p57。每一种 cyclin 和 cyclin 依赖的激酶抑制剂蛋白本身都受细胞周期的调控, 控制这些蛋白表达的复杂调控网络在癌症中也是失调的。

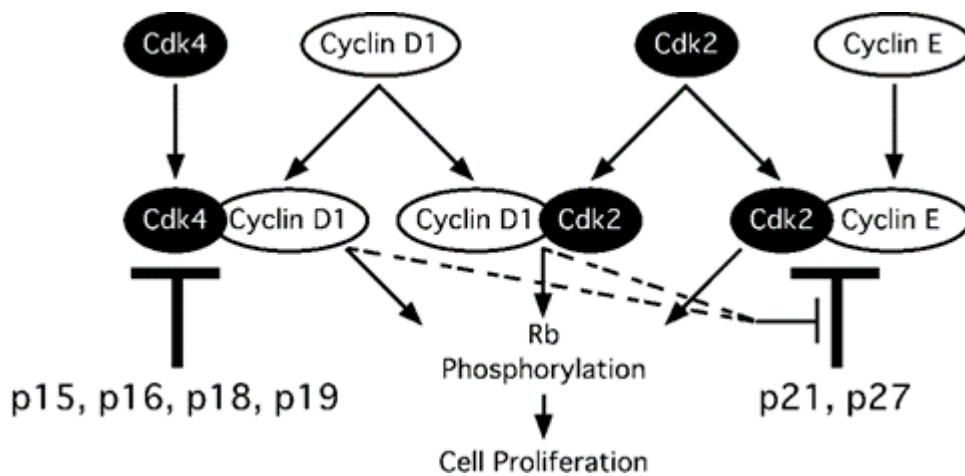


图 6、cyclin - CDK 复合物的变化在调控细胞周期中的作用

cyclin - CDK 复合物的修饰: 在细胞周期进程中, CDK2 是一个增加生长因子信号传导的通道, 是 PI3K/AKT 通路的靶点; AKT 在 S 晚期和 G2 晚期磷酸化 CDK2 的 Thr39 位点, 导致其进入 G2/M 期的细胞质易位。CDK2 也被 cyclin 活化激酶 (CAK) 激活: CDK7、cyclin H 和 MAT1, 即通过添加 Thr160 磷酸化和 CDC25A 磷酸酶而去除抑制性 Tyr15 磷酸化。

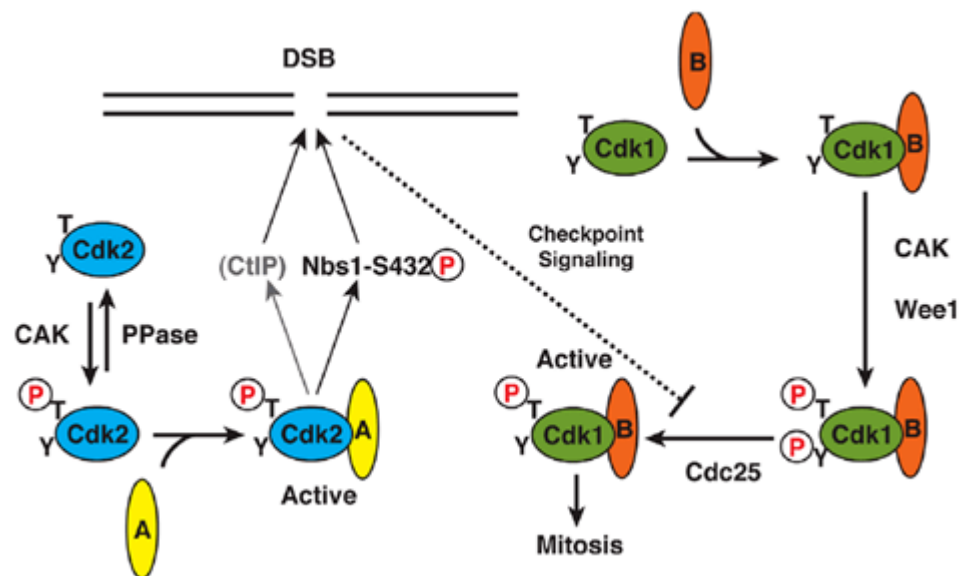


图 7、cyclin - CDK 复合物的修饰在 DNA 损伤中的作用

04

CDK2 抑制剂

开发 CDK2 抑制剂的主要动机是它们作为抗癌药物的潜在应用, 小分子 CDK2 选择性抑制剂将是解剖细胞过程或疾病基础的重要化学探针。1990s 起, CDK2 抑制剂的开发即已经有品种进入到临床阶段, 但几乎都以多靶点抑制剂为主。正构方向, CDK2 中的 Ile10、Val18、Ala31、Lys33、Phe80、Glu81、Phe8、Leu83、His84、Gln85、Asp86、Lys89、Gln131、Leu134、Ala144 和 Asp145 等位点, 在结合 ATP 的过程中发挥着至关重要的作用。但由于 ATP 结合口袋在 CDK 蛋白家族中的高度保守, 使得针对 ATP 结合口袋开发选择性 CDK2 抑制剂较为困难, 故非 ATP 结合的别构抑制剂也在开发当中, 且已发现 2 个抑制剂新结合口袋:

- 1) 由 Leu55、Lys56、Phe80、Asp145、Phe146 和 Lys33 组成, 位于 ATP 结合位点和 C-端螺旋的中间;
- 2) 由 Leu124、Phe152、Val154-156、Glu172、Gly176、Thr182、Val184、Val227-230、Ser232-234 和 Asp270-Asn272 组成。

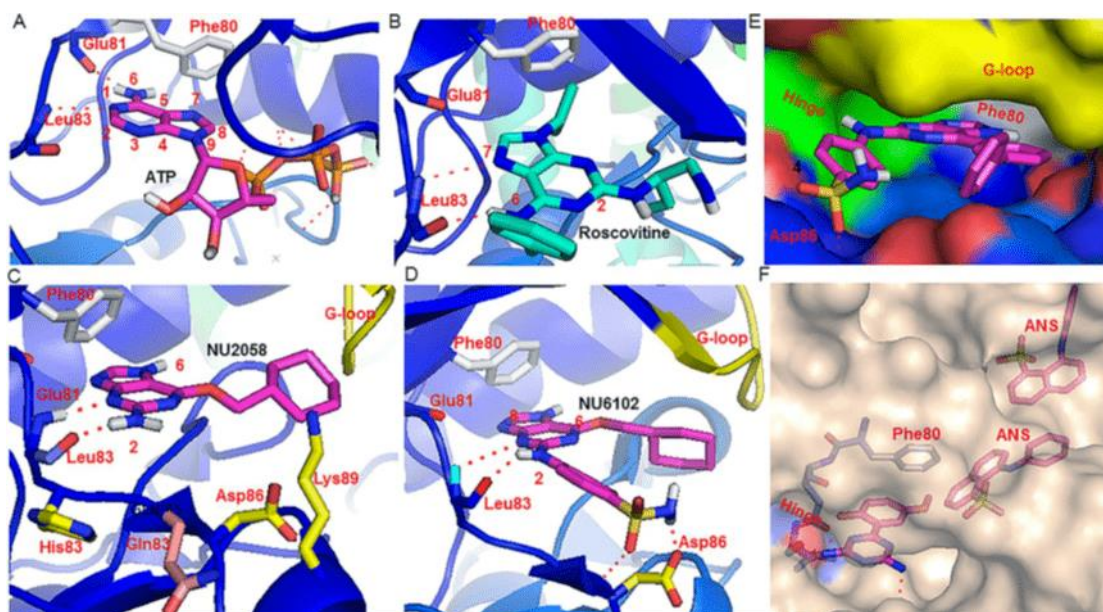


图 8、ATP 和 CDK2 抑制剂的结合模式

Dinaciclib (III 期)

开发公司为 默沙东，为 CDK1/2/5/9 抑制剂，目前处在临床 III 期用于治疗难治愈的慢性淋巴细胞白血病。2011 年，FDA 授予 Dinaciclib 治疗 CLL 孤儿药资格。临床研究结果表明，Dinaciclib 与利妥昔单抗联合用药治疗复发性慢性淋巴细胞性白血病时，患者的耐受性良好。

Selaciclib (II 期)

开发公司为 Cyclacel Pharmaceuticals，是 CYC-200 系列口服小分子细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK1/2/5/7）抑制剂的先导化合物，目前处于临床 II 期，用于治疗 B 淋巴细胞白血病，与吉西他滨 / 顺铂联合使用作为一线用药治疗非小细胞肺癌。另外，公司还在研究该药物用于潜在治疗与 SARS-CoV-2 感染（COVID-19）相关的炎症。

PF-07104091 (I/II 期)

开发公司为 辉瑞，是 CDK2 选择性抑制剂，口服用于多种癌症的治疗，包括乳腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等。2020 年 9 月，启动了晚期 SCLC、晚期上皮性卵巢/输卵管/原发性腹膜癌、晚期乳腺癌和晚期 NSCLC 的 I/II 期试验；2020 年 10 月，公司将该药物列为转移性乳腺癌的 I 期试验。2021 年 4 月，临床前数据在第 112 届 AACR 年会上公布该药物可以用于治疗各种肿瘤模型。

Ebvaciclib (I/II 期)

开发公司为 辉瑞，是 CDK2/4/6 抑制剂；2018 年 11 月，在爱尔兰都柏林举行的第 30 届 AACR 年会上，首次公布了 Ebvaciclib 的体外和体内数据；Ebvaciclib 对 CDK2、4、5 和 6 的结合亲和力较高，较脱靶的 CDK1 和 CDK9 高

40 倍。2018 年 3 月，在接受过 CDK4/6 抑制剂治疗和 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌、转移性三阴性乳腺癌或晚期顺铂耐药性上皮性卵巢癌/输卵管癌的难治/复发患者中启动了 I/II 期试验。

Fadraciclib (I 期)

开发公司为 **Cyclacel Pharmaceuticals**，一种 CDK2/9 抑制剂，静脉注射用于治疗晚期癌症，包括慢性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征。2018 年 4 月，临床前数据在芝加哥举行的第 109 届 AACR 年会上公布；2018 年 11 月，启动复发或难治性 CLL 的临床 I 期试验；2019 年 7 月，启动复发或难治性 AML 和 MDS 的临床 I 期试验。

NUV-422 (I/II 期)

开发公司为 **Nuvation Bio**，为 CDK2/4/6 抑制剂，临床开发用于胶质瘤的治疗。2020 年 11 月，启动一项针对复发或难治性高级别胶质瘤成人患者的 I/II 期试验；2021 年 2 月，该公司计划在启动脑转移 I 期试验，之后启动脑转移、雌激素受体阳性转移性乳腺癌的 I 期试验，再之后启动转移性去势耐药前列腺癌的 I 期试验。

结 语

在参与细胞分裂的所有必需蛋白质中，**细胞周期蛋白依赖性激酶**是最重要的一大类，且已完全证明其与癌症的发生相关。迄今为止，已上市的 CDK 抑制剂很少（仅有 4 个，且均为 CDK4/6 抑制剂），而其家族庞大且功能相对明确，故这个大家族中的药物开发潜力巨大。

[1] 必应

[2] Cyclin-Dependent Kinase 2 Inhibitors in Cancer Therapy: An Update. *J Med Chem*, 2019. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01469.

[3] Targeting CDK2 in cancer: challenges and opportunities for therapy. *Drug Discovery Today*, 2019. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.12.001.

[4] 细胞周期蛋白依赖性激酶 2 的功能及其抑制剂的研究. *中国细胞生物学学报*/2021.