

细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂在结直肠癌治疗中的前景

曹 阳¹ 张翠英²

1.内蒙古医科大学研究生学院 内蒙古呼和浩特 010110

2.内蒙古自治区人民医院肿瘤内科 内蒙古呼和浩特 010017

摘要: 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂因有调控细胞周期、触发抗肿瘤免疫和改变肿瘤微环境等作用且在抑制肿瘤细胞增殖、控制疾病进展和提高存活率方面显示出显著效果而备受青睐, 已成为目前抗癌药物研发的热点。到目前为止, 已有 4 种高度选择性的 CDK4/6 抑制剂获批上市, 分别是治疗乳腺癌的 Palbociclib、Ribociclib 和 Abemaciclib 以及治疗小细胞肺癌的 Trilaciclib。大量研究发现, 包括 CDK4/6 在内的多种 CDK 在结直肠癌 (CRC) 中异常表达, 并可能参与 CRC 的发生、发展。且多项研究表明, 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (CDKI) 可增强化疗、靶向和免疫诱导的抗 CRC 作用, 从而提高了 CRC 的治愈率, 可见 CDKI 与其他治疗的联合似乎为治愈 CRC 带来新的曙光。这篇综述中, 我们将关注各种 CDK 的功能及其抑制剂 (尤其是 CDK4/6 抑制剂) 在 CRC 治疗中的潜在作用, 旨在探讨 CDK4/6 抑制剂在 CRC 治疗中的应用前景及优化手段。

关键词: CDK4/6; CDK4/6 抑制剂; 联合用药; 结直肠癌

Prospects of cyclin-dependent kinases and their inhibitors in the treatment of colorectal cancer

Yang Cao, Cuiying Zhang

Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110

Department of Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017

Abstract: Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors have gained significant attention in cancer drug development due to their ability to regulate the cell cycle, trigger anti-tumor immunity, and alter the tumor microenvironment. They have shown remarkable efficacy in inhibiting tumor cell proliferation, controlling disease progression, and improving survival rates. Currently, four highly selective CDK4/6 inhibitors have been approved for clinical use: Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib for the treatment of breast cancer, and Trilaciclib for small cell lung cancer. Extensive research has found abnormal expression of various CDKs, including CDK4/6, in colorectal cancer (CRC), suggesting their involvement in CRC initiation and development. Multiple studies have also demonstrated that CDK inhibitors (CDKIs), including CDK4/6 inhibitors, can enhance the efficacy of chemotherapy, targeted therapy, and immune induction against CRC, thereby improving cure rates. It appears that the combination of CDKIs with other treatments holds promise for a new dawn in CRC treatment. In this review, we will focus on the functions of various CDKs and their inhibitors, particularly CDK4/6 inhibitors, in CRC treatment. The aim is to explore the potential role of CDK4/6 inhibitors in CRC therapy and discuss optimization strategies.

Keywords: CDK4/6, CDK4/6 inhibitors, combination of drugs, colorectal cancer

一、细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) 在细胞周期中的作用及其与癌症的关系

在多细胞生物中, CDKs 分为调节细胞周期 (CDK1-6、11 和 14-18) 和调控转录 (CDK7-13、19 和 20) 两大类^[1]。其中, CDK1、CDK2、CDK4 和 CDK6 及其相关的细胞周期蛋白 (A, B, D 和 E) 被认为是基本的细胞周期调节剂^[2]。细胞周期蛋白 D1 可结合并激活 CDK4/6 以引起视网膜母细

胞瘤易感蛋白 Rb 磷酸化, 进而将转录因子 E2F 从 Rb-E2F 复合物中分离出来^[3]。同时, G1 晚期高水平的 E2F 直接介导 E 型周期蛋白 (cyclinE) 上调, cyclinE 与 CDK2 结合形成的活化形式 CDK 2-cyclin E 复合物可维持 Rb 磷酸化, 从而进一步增加 E2F 表达以促进细胞从 G1 期进入 S 期^[4]。虽然 CDK4/6 激活对细胞更新很重要, 但 CDK4/6 过度激活使基因组和染色体失稳, 细胞周期调控异常, 最终导致恶性肿瘤的发生、发展^[5]。p16-CDK4/6-Rb-E2F 途径失调是癌症的标

志, 经常在胃肠道肿瘤等多种癌症中遇到, 且证实 CDK4/6 是该途径的致癌激酶, 是经过验证的抗癌靶标^[4-6]。

二、CDKs 在人结直肠癌中的表达及作用

与正常组织相比, CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7 和 CDK8 在 CRC 中高表达, 而 CDK3 在 CRC 中表达较低^[7]。Sung^[8]等人的实验发现, CDK1 在大多数 CRC 的细胞质和细胞核中表达, 且证实 CDK1 核/质表达比增高与较差的总生存率相关, 可作为判断 CRC 预后的独立指标。张朝霞^[9]等人的实验发现, 随着分化程度的减低、淋巴结转移、浸润深度的加深, CDK4 表达率增高, 这提示 CDK4 在 CRC 的发生、发展及分化过程中都起着重要的作用, 可作为判断 CRC 恶性生物学行为的指标之一, 对判断预后有一定的价值。潘长海等人^[10]的研究发现, 与中高分化、浅层浸润及淋巴结转移阴性的 CRC 相比, cyclin A 及 CDK2 表达在低分化、深层浸润、淋巴结转移阳性的 CRC 中明显降低, 和年龄、性别、肿瘤部位无关。这说明 CDK2 的过度表达是 CRC 发生的早期现象, 可作为 CRC 的早期诊断指标之一。Wang 等人^[7]的实验发现, CDK3 低表达和 CDK5、CDK8 高表达与低存活率相关, 提示 CDK3、CDK5 和 CDK8 可能是 CRC 的预后标志物。Huang^[11]等人报道: CDK5 直接参与细胞周期抑制剂 p21 的降解并可以增强 CDK2 活性, 这可能进一步促进肿瘤细胞生长。而且 Ruiz^[12]等人的实验发现, 沉默 CDK5 可降低 CRC 的迁移能力, 并证实 CDK5 可预测接受奥沙利铂治疗的转移性 CRC 患者的临床结局。此外, CDK8 在 CRC 中的表达量与浸润程度、Dukes 分期、有无淋巴结及远处转移有关, 过表达也被认为是 CRC 不良预后的标志物^[13]。最后, 在 CDK9 和 CDK13 水平高的 CRC 患者中也观察到生存率降低^[14]。总体而言, 在 CRC 中经常观察到 CDKs 异常表达, 这似乎促进肿瘤进展和总体生存率下降。

CDKI 在 CRC 治疗中的潜在作用

恶性肿瘤的关键特征之一是细胞周期失调。细胞周期每个阶段以及从一个阶段到另一个阶段的转变都受到 CDKs 和细胞周期蛋白之间相互作用的严格调节^[4]。CDK4/6 抑制剂可通过抑制 Rb 磷酸化, 诱导细胞周期停滞, 最终达到抑制肿瘤细胞持续增殖的目的^[6]。此外, CDK4/6 抑制剂还可通过激活抗肿瘤免疫和改变肿瘤微环境等作用抑制肿瘤的发生、发展^[6-15]。除 CDK4/6 抑制剂以外, Sara^[16]等人发现 CDK1 是 KRAS 突变肿瘤的合成致死靶点。且有数据显示

KRAS 突变在 CRC 中的发生率超过 40%^[17]。也有研究发现, 双重抑制参与细胞周期的 CDK2 和参与转录的 CDK9 可能是转移性 CRC 患者有前景且可耐受的治疗方法^[2]。此外, Witalisz 等人发现抑制 CDK8 可通过增强自然杀伤细胞(NK)介导的细胞毒性来改善 CRC 的预后^[18]。由上述实验结果可推测 CDKI 是 CRC 有希望的治疗药物, 但肿瘤本身是一种多因素疾病, 所以仅用单药治疗并不总是成功的。因此有必要探讨 CRC 治疗中 CDKI 的优化手段及最佳联合方案。

三、CDKI 与化疗药物联合在 CRC 治疗中的潜在作用

1、CDKI 可增强 CRC 对化疗的敏感性

5-氟尿嘧啶(5-FU)是 CRC 化疗最广泛使用的药物之一, 其通过抑制胸苷酸合酶(TS)并将其代谢产物整合到核酸分子中来实现抗癌作用^[19]。但近 50%的 CRC 患者对 5-FU 耐药, 而且越来越多的研究表明 5-FU 耐药是 CRC 治疗失败的主要原因^[20]。有研究报道, CRC 细胞对 5-FU 耐药的主要原因之一是 TS 的过表达^[21]。据 Takagi^[22]等人的实验, CDK 抑制剂 SU9516 有效降低了 TS 的表达并增强了 CRC 对 5-FU 的敏感性。Zhu^[20]等人的实验发现, 抑制 CDK1 表达后, 可明显减弱 5-FU 耐药的 CRC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 同时可以逆转 CRC 对 5-FU 的耐药性。该实验表明 CDK1 抑制剂可增强 CRC 对 5-FU 的敏感性。此外, Tong^[23]等人报道, CDK4/6 抑制剂还可使 CRC 细胞对常用化疗药物(5-FU、奥沙利铂和伊立替康)诱导的凋亡敏感。由此可见, CDKI 是有吸引力的化疗增敏剂, 在化疗中加入 CDKI 可能是一种治疗 CRC 的好方法。

2、曲拉西利 Trilaciclib 可降低化疗药物引起的骨髓抑制的副反应, 为化疗患者保驾护航。

陈燕平^[24]等人的实验发现, 奥沙利铂联合氟尿嘧啶、伊立替康联合氟尿嘧啶或口服卡培他滨的化疗方案都会导致不同程度的骨髓抑制。恰好曲拉西利可诱导造血干/祖细胞及淋巴细胞暂时停滞在 G1 期, 从源头上保护骨髓细胞免受化疗损伤, 显著降低骨髓抑制的发生率, 并且与化疗联合使用时具有潜在的抗肿瘤疗效和安全性获益^[25]。目前, 曲拉西利正在 CRC 领域开展多项临床研究, 例如: 在接受 FOLFOXIRI/贝伐珠单抗治疗的转移性结直肠癌患者中比较 Trilaciclib 与安慰剂 (CTR20211298) 的 III 期临床研究正在进行中。

四、CDKI 与靶向药物联合在结直肠癌治疗中的潜在作用

Du 等人^[26]发现 CDK4/6 相关蛋白与经典肿瘤信号通路(如 RAS 通路/PI3K 通路/TGF- β 通路/p53 通路/Notch 通路/Myc 通路)的关键分子共表达或共存,提示 CDK4/6 与这些共表达的信号分子具有协同作用。这为 CDK4/6 抑制剂联合靶向治疗应能进一步达到协同抗肿瘤效果提供了理论依据。Chen^[27]的研究表明,CDK4/6 抑制剂与 RAF 抑制剂联合使用可改善 RAS 或 BRAF 突变型 CRC 的治疗效果。Pek^[28]等人的实验发现 CDK4/6 和 MEK 途径是驱动 KRAS 突变 CRC 肿瘤发生的重要途径,并确定 CDK 4/6 抑制剂和 MEK 抑制剂的组合作为 KRAS 突变型转移性 CRC 可行的治疗策略。Zhang^[29]等人通过细胞实验证实靶向 CDK1 可增强 BRAF 突变型 CRC 的 MEK 抑制效力。此外,据数据统计,已在 60-70% 的人 CRC 中观察到 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的激活^[30]。Lee^[31]的研究证实了 PI3K p110 α 和 CDK4/6 双重阻断在 CRC 治疗中具有协同作用。也有研究报道,约 50% 的 CRC 含有 EGFR 基因扩增,这可诱导 cyclinD 表达和 CDK4/6 激活并对细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白起抑制作用^[32]。Wang^[33]等人的实验发现双重靶向 EGFR 与 CDK 4/6 在 CRC 中具有高度协同抗肿瘤作用。由此可见,CDK4/6 抑制剂与信号通路靶向治疗的联合方案可能是 CRC 精确治疗的新策略。

五、CDKI 在免疫治疗中的作用及其与免疫检查点抑制剂的联合用药

CDK4/6 抑制剂不仅可以控制细胞周期进程,还可以激活抗肿瘤免疫和调节肿瘤微环境,因此在肿瘤细胞和宿主免疫反应之间的交互作用中至关重要^[3,15]。CDK4/6 抑制剂触发抗肿瘤免疫归因于肿瘤内在机制及对免疫系统的直接影响^[34]。Goel^[35]等人报道,CDK4/6 抑制剂导致癌细胞表面的异常蛋白显著增加,促使免疫系统识别并清除癌细胞。与此同时,CDK4/6 抑制剂通过抑制 Rb-E2F 轴达到显著降低调节性 T 细胞(Treg)水平的目的,Treg 越少,免疫系统攻击越猛烈^[35]。此外,Teh^[36]等人报道,CDK4/6 抑制剂可使活化 T 细胞核因子 NFAT 去磷酸化,最终显著增强 T 细胞活性,触发有效免疫应答。虽然,CDK4/6 抑制剂在抗肿瘤免疫中的作用机制十分复杂,但这些过程的累积效应就是阻止肿瘤生长,促进肿瘤消退。令人震惊的是,在包括 CRC 的多种肿瘤模型中发现 CDK4/6 抑制剂与免疫检查点(PD-1/PD-L1)抑制剂

有显著协同的抗肿瘤效应^[35, 37]。Deng^[37]等人的研究发现,CDK4/6 抑制剂可增加肿瘤浸润 T 细胞的水平,与 PD-1 阻断剂联合使用可大大增加结肠腺癌小鼠异种移植模型的肿瘤消退并提高总生存期,而且证实这种协同作用在很大程度上取决于 T 细胞。Wagner^[38]等人报道,CDK4/6 抑制剂可诱导癌细胞衰老,联合抗 PD-1 抗体可以进一步提高免疫介导的衰老癌细胞清除率,从而抑制肿瘤生长。总之,这些发现为 CDK4/6 抑制剂与免疫检查点阻断剂相结合提供有力依据,可能为治疗 CRC 提供一种有前途的选择。

六、小结和展望

高发病率、死亡率以及对化疗的耐药性使 CRC 成为重大的公共卫生挑战。尽管 CRC 疗法不断发展,但 CRC 患者的预后仍不理想,5 年生存率较差。因此,迫切需要探索新方案以实现对转移性 CRC 的长期控制。大量实验发现 CDKs 在 CRC 中异常表达,且多项研究表明 CDKI 与化疗、靶向和免疫等疗法的联合在 CRC 治疗中具有克服肿瘤逃逸的协同作用,这可能使 CDKI 成为治疗 CRC 的新途径。尽管,CDKI 与其他药物的联合疗法在 CRC 治疗中显示出更有效的结果,但与其疗效相关的生物标志物还有待挖掘。所以,寻找预测 CDKI 疗效的标志物、克服耐药、减少药物毒性、探索最佳联合治疗方案和实现精准个体化治疗是后续的研究方向。

参考文献:

- [1] Whittaker SR, Mallinger A, et al. Inhibitors of cyclin-dependent kinases as cancer therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2017 May;173:83-105.
- [2] Somarelli JA, Roghani RS, et al. A Precision Medicine Drug Discovery Pipeline Identifies Combined CDK2 and 9 Inhibition as a Novel Therapeutic Strategy in Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2020 Dec;19(12):2516-2527.
- [3] 刘子齐,左涛,徐锋,等. CDK4/6 信号通路靶向治疗剂在癌症治疗中的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(7): 2232-2239.
- [4] Thoma OM, Neurath MF, Waldner MJ. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors and Their Therapeutic Potential in Colorectal Cancer Treatment. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 21;12:757120.
- [5] Liu MH, Liu HY, Chen J. Mechanisms of the CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD 0332991) and its future

- application in cancer treatment (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39 (3): 901-911
- [6] 刘艳华,王明权,朱伟英,等. CDK4/6 抑制剂在消化道肿瘤中的临床研究进展 [J]. *中国现代应用药学*,2021,38(18):2333-2336.
- [7] Wang D, et al. CDK3, CDK5 and CDK8 Proteins as Prognostic and Potential Biomarkers in Colorectal Cancer Patients. *Int J Gen Med*. 2022 Feb 27;15:2233-2245.
- [8] Sung WW, et al. High nuclear/cytoplasmic ratio of CDK1 expression predicts poor prognosis in colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2014 Dec 15;14:951.
- [9] 张朝霞,梁建芳,郑绘霞,等. BAG-1、CDK4 蛋白在结肠直肠癌中的表达及意义[J]. *中国医药导报*,2010,7(7):16-18.
- [10] 潘长海,彭洪云. 周期素 A 和 CDK2 在结肠直肠癌中的表达及其临床意义[J]. *江苏医药*,2011,37(13):1568-1570,封3.
- [11] Huang, P. H., et al. (2016). Cdk5 Directly Targets Nuclear p21CIP1 and Promotes Cancer Cell Growth. *Cancer Res*. 76, 6888 - 6900.
- [12] Ruiz de Porras V, Bystrup S, et al. Tumor Expression of Cyclin-Dependent Kinase 5 (Cdk5) Is a Prognostic Biomarker and Predicts Outcome of Oxaliplatin-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 11;11(10):1540.
- [13] 孔祥瑞. CDK-8 和 MMP-7 在结肠直肠癌组织中的表达及相关性分析[D]. 广州医科大学,2014.
- [14] Wang, J., Liu, J., et al (2019). Cyclin-dependent Kinase 9 Expression and its Association with CD8+ T Cell Infiltration in Microsatellite-Stable Colorectal Cancer. *Oncol. Lett*. 18, 6046 - 6056.
- [15] Klein, M.E, et al. (2018) .CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought. *Cancer Cell* 34, 9 - 20.
- [16] Costa-Cabral S, Brough R, et al. Correction: CDK1 Is a Synthetic Lethal Target for KRAS Mutant Tumours. *PLoS One*. 2017 Apr 20;12(4):e0176578.
- [17] Ziemke EK, Dosch JS, et al. Sensitivity of KRAS-Mutant Colorectal Cancers to Combination Therapy That Cotargets MEK and CDK4/6. *Clin Cancer Res*. 2016 Jan 15;22(2):405-14.
- [18] Witalisz-Siepracka A, et al. NK cell-specific CDK8 deletion enhances antitumor responses[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6 (4): 458-466.
- [19] Pu Y, Yan D, et al. CDK Inhibition Reverses Acquired 5-Fluorouracil Resistance in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Dis Markers*. 2022 Mar 11;2022:6907057.
- [20] Zhu, Y., Li, K., Zhang, J., et al. (2020). Inhibition of CDK1 Reverses the Resistance of 5-Fu in Colorectal Cancer. *Cancer Manag. Res*. 12, 11271 - 11283.
- [21] Kumar A, Singh AK, et al. Regulation of thymidylate synthase: an approach to overcome 5-FU resistance in colorectal cancer. *Med Oncol*. 2022 Oct 29;40(1):3.
- [22] Takagi K, Sowa Y, et al. CDK inhibitor enhances the sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer cells. *Int J Oncol*. 2008 May;32(5):1105-10.
- [23] Tong J, Tan X, Song X, et al. CDK4/6 inhibition suppresses p73 phosphorylation and activates DR5 to potentiate chemotherapy and immune checkpoint blockade. *Cancer Res*. 2022;82:1340 - 52.
- [24] 陈燕平,钱丹雯,高潺潺,等. 化疗联合热疗治疗大肠癌肝转移疗效观察[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2015,35(1):96-98,101.
- [25] Dhillon S. Trilaciclib: First Approval. *Drugs*. 2021 May;81(7):867-874.
- [26] Du Q, et al. The application and prospect of CDK4/6 inhibitors in malignant solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2020 May 1;13(1):41.
- [27] Chen SH, Gong X, et al. 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*. 2018;37:821 - 32.
- [28] Pek M, Yatim S, et al. Oncogenic KRAS-associated gene signature defines co-targeting of CDK4/6 and MEK as a viable therapeutic strategy in colorectal cancer. *Oncogene*. 2017;36:4975 - 86.
- [29] Zhang P, Kawakami H, et al. Targeting CDK1 and MEK/ERK Overcomes Apoptotic Resistance in BRAF-Mutant Human Colorectal Cancer. *Mol Cancer Res*. 2018 Mar;16(3):378-389.
- [30] Hermanowicz JM, Pawlak K, et al. MM-129 as a Novel Inhibitor Targeting PI3K/AKT/mTOR and PD-L1 in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 26;13(13):3203.
- [31] Lee HJ, Kim KJ, et al. PI3K p110 α Blockade

Enhances Anti-Tumor Efficacy of Abemaciclib in Human Colorectal Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 3;12(9):2500.

[32] Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017 May 17;9(5):52.

[33] Wang Y, Liao H, et al. Conditionally reprogrammed colorectal cancer cells combined with mouse avatars identify synergy between EGFR and MEK or CDK4/6 inhibitors. *Am J Cancer Res*. 2020 Jan 1;10(1):249-262.

[34] Lelliott EJ, Kong IY, et al. CDK4/6 Inhibition Promotes Antitumor Immunity through the Induction of T-cell

Memory. *Cancer Discov*. 2021 Oct;11(10):2582-2601.

[35] Goel S, DeCristo MJ, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017;548:471 - 5

[36] Teh JLF, Aplin AE. Arrested developments: CDK4/6 inhibitor resistance and alterations in the tumor immune microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 921- 927.

[37] Deng J, Wang ES, et al. CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation. *Cancer Discov* 2018;8:216 - 33.

[38] Wagner V, Gil J. Senescence as a therapeutically relevant response to CDK4/6 inhibitors. *Oncogene*, 2020, 39(29): 5165-5176.