p90 核糖体 S6 激酶 2——治疗三阴性乳腺癌的潜在靶标

徐丽秀[1]，李佳妮[2]，孙继红[1]，卞金磊[1]，李志裕[1*]

（1. 中国药科大学药学院，江苏 南京 211198；2. 南京圣和药业股份有限公司，江苏 南京 211135）

[摘要] 三阴性乳腺癌是乳腺癌的一种特殊类型，由于高侵袭性、易复发、易转移等特点成为临床上的一大难题。p90 核糖体 S6 激酶（RSK）是 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路下游的信号分子，其家族成员 RSK2 在三阴性乳腺癌中高表达，与肿瘤细胞的增殖、凋亡及侵袭密切相关，是治疗三阴性乳腺癌的具有潜力的靶标。综述了 RSK2 在癌症发生发展中的作用及其抑制剂的研究进展，旨在为三阴性乳腺癌靶向药物的研发提供思路与参考。

[关键词] RSK2；激酶抑制剂；三阴性乳腺癌；靶向治疗

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2022）11-0858-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.11.007

p90 Ribosomal S6 Kinase 2: Potential Targets for the Treatment of Triple-negative Breast Cancer

XU Lixiu[1], LI Jiani[2], SUN Jihong[1], BIAN Jinlei[1], LI Zhiyu[1]

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Nanjing Shenghe Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 211135, China)

[Abstract] Triple-negative breast cancer is a special type of breast cancer, which has become a difficult problem in clinical practice because of its high invasiveness, easy recurrence and easy metastasis. p90 ribosomal S6 kinase (RSK) is a signaling molecule downstream of Ras-Raf-MEK-ERK signaling pathway. Its family member RSK2, which is highly expressed in triple-negative breast cancer, is closely associated with tumor cell proliferation, apoptosis and invasion, making it a promising target for the treatment of triple-negative breast cancer. This article has reviewed the role of RSK2 in the development of cancer and the research progress of its inhibitors, so as to provide ideas and references for the development of targeted drugs for triple-negative breast cancer.

[Key words] RSK2; kinase inhibitor; triple-negative breast cancer; targeted therapy

目前，乳腺癌发病率在女性恶性肿瘤中最高。其中，三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）作为一种特殊的乳腺癌类型，以雌激素受体（estrogen receptor，ER）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）和人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）均为阴性而得名，约占乳腺癌的 10%~20%[1]。相较于其他的乳腺癌，TNBC 具有高侵袭性、易复发、易转移、预后差等特点。TNBC 由于其特殊的分子表型，对内分泌治疗不敏感[2]；常规的术后辅助放化疗疗效较差，残留的转移病灶最终会导致肿瘤复发。近几年，TNBC 的系统性治疗获得了突破性进展[3]。对于程序性死亡蛋白配体 1（programmed cell death-ligand 1，PD-L1）阳性且无相关禁忌症的晚期 TNBC 患者，美国 FDA 于 2019 年批准阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇作为一线治疗方案，并于 2020 年批准帕博利珠单抗联合吉西他滨等化疗药物用于 PD-L1 高表达的患者。2020 年，FDA 批准 sacituzumab govitecan 用于乳腺癌转移后，至少接受过二线治疗的晚期 TNBC 患者。对既往接受过化疗的胚系 *BRCA1/2*（胚系乳腺癌易感基因）突变的晚期 TNBC 患者，推荐使用多腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）抑制剂，如奥拉帕利和 talazoparib。越来越多的研究成果证明：确切的分子靶标是治疗 TNBC 的关键。

研究人员对 200 多例 TNBC 病人样本进行组织研究发现：约 85% 的 TNBC 组织中，p90 核糖体 S6 激酶（RSK）2 处于活化状态，而使用 RSK2 抑制剂能有效抑制乳腺癌细胞的增殖、诱导癌细胞凋亡[4]，

接受日期：2022-02-03

* 通信作者：李志裕，教授；

研究方向：药物化学，肿瘤药学；

Tel：025-86185709；E-mail：zhiyuli@cpu.edu.cn

因此目前认为 RSK2 是治疗 TNBC 的具有潜力的靶标。本文将综述 RSK2 在癌症发生发展中的作用及其抑制剂的研究进展。

1 p90 核糖体 S6 激酶的结构与功能

1.1 p90 核糖体 S6 激酶结构

RSK 是一种高度保守的激酶，其结构包括 2 个功能不同的激酶结构域：一个氨基末端的激酶结构域（NTKD）和一个羧基末端的激酶结构域（CTKD），中间的疏水连接区域将这 2 个激酶结构域连接，N 端和 C 端分别有一个尾巴 [5]。CTKD 主要负责 RSK 的自磷酸化作用，而 NTKD 主要负责底物的磷酸化作用 [5]。RSK 家族有 4 种不同的亚型——RSK1~4，它们的结构高度同源，差异主要在 NTKD；由于 N 端负责底物的磷酸化作用，所以 RSK1~4 功能各异 [6]。现有的研究表明：RSK1 和 RSK2 具有原癌基因的特性，促进癌细胞的生长、繁殖，而 RSK4 具有抑癌基因的特性，RSK3 的作用尚存在争议 [3-5]。

1.2 p90 核糖体 S6 激酶参与的信号通路和激活机制

RSK 是 Ras-Raf-MEK- 胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路下游的一个信号分子 [3-5]，RSK 可以被活化的 ERK1/2 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（3-phosphoinositide dependent kinase 1，PDK1）直接磷酸化并激活，并且不受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路的干扰，如图 1 所示。

RSK 的活化是通过连续的磷酸化过程完成的 [3-5]。第一步，Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路在丝裂原、激素、神经递质的刺激下被激活，活化的 ERK1/2 直接结合到 C 末端尾巴的 KIM 基序上，使 C 末端的 Thr573 磷酸化，CTKD 激活。研究证明 KIM 基序是 ERK1/2 结合和作用的必需结构。同时，活化的 ERK1/2 也可以使中间连接区域的 Ser363 和 Thr359 磷酸化。第二步，活化的 CKTD 通过自磷酸化作用使中间连接区域上的 Ser380 活化。第三步，活化的 Ser380 为 PDK1 提供了一个结合位点，PDK1 结合以后，使 NTKD 上的 Ser221 磷酸化，RSK 完全活化。第四步，PDK1 和 ERK1/2 从活化的 RSK 上释放，以利于 RSK 的核易位。

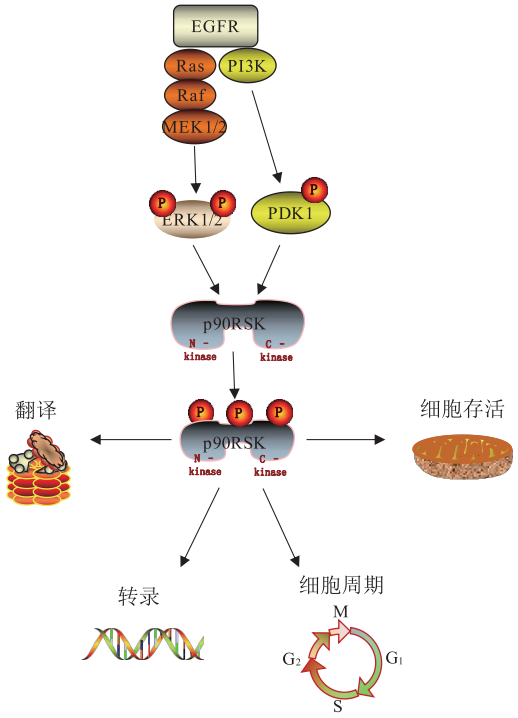

图 1 RSK 参与的信号通路

Figure 1 RSK-related signaling pathways

RSK2 通过磷酸化信号通路下游的多种底物，参与多种生理过程 [7]，包括细胞的存活 [8] 和凋亡 [9]、细胞转录 [10] 和翻译后蛋白质修饰 [11] 以及细胞周期的调控 [12]（见表 1）。

表 1 RSK2 下游的信号分子及其作用

Table 1 Signaling molecules downstream of RSK2 and their functions

信号分子	作用
凋亡蛋白（Bad）	抑制凋亡 [8]
死亡相关蛋白激酶（death associated protein kinase，DAPK）	抑制凋亡 [13]
半胱氨酸蛋白酶（caspase）-8	抑制凋亡 [14]
周期蛋白（cyclinD1）	调控细胞周期 [15]
cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB）	促进转录 [16]
核因子（NF）-κB	促进转录 [10]
真核翻译起始因子（eukaryotic translation initiation factor，EIF）4B	促进翻译 [17]
结节性硬化症复合体（tuberous sclerosis complex，TSC）-2	促进翻译 [18]
核糖体蛋白 s6（RPS6）	促进翻译起始复合物的组装 [19]
糖原合成激酶（glycogen synthase kinase，GSK）3β	促进蛋白质合成 [20]

1.3 p90 核糖体 S6 激酶 2 的生物学功能

越来越多的研究表明，RSK2 的异常激活与癌症的发生、发展密切相关。

1.3.1 调控细胞存活和凋亡 Ras-Raf-MEK-ERK 通路是最重要的细胞存活信号通路之一[8]，RSK2 作为该通路的下游效应分子，在细胞存活中起着至关重要的作用。RSK2 介导的信号通路涉及促凋亡蛋白 Bad 的磷酸化和失活[9]。同时，RSK1 和 RSK2 能通过磷酸化作用，使 DAPK 失活[13]，从而抑制其促凋亡功能。RSK2 还能够直接抑制凋亡蛋白酶体 caspase-8 的活性[21]，从而促进细胞存活。

1.3.2 调控细胞周期 现有研究表明，RSK2 对细胞周期的调控是通过磷酸化与细胞周期检查点相关的介质完成的。RSK2 通过促进 cyclinD1 表达[22]，将细胞周期阻滞在 G_1 期；通过维持细胞性骨髓细胞瘤病毒癌基因（cellular-myelocytomatosis viral oncogene，c-Myc）的稳定[15]，促进细胞周期由 G_2 期向 M 期进展；同时 RSK2 也被证明可以磷酸化并激活细胞周期分裂蛋白 CDC25A 和 CDC25B（cell division cycle）[16]，这 2 种磷酸酶参与了周期蛋白依赖性激酶 1（cyclin-dependent kinases 1，CDK1）的激活，从而促进 G_2 期向 M 期过渡。

1.3.3 调节转录和翻译过程 研究发现，RSK2 可调节多种转录因子，包括 CREB[12]、血清反应因子（serum response factor，SRF）[23]、ER-a[24]、ETV1（ETS 家族成员之一，ETS 是目前最大的转录调节因子家族）[25] 和 NF-κB[10] 等。RSK2 通过磷酸化 CREB 和 ER-a 促进转录过程；RSK2 磷酸化 ETV1，并直接与其辅助因子——CREB 结合型共激活蛋白（CBP）结合、增强 CBP 功能，从而促进转录过程；此外，RSK2 促进 NF-κB 激活[10] 从而促进转录过程是通过磷酸化并抑制 NF-κB 抑制蛋白（IκB）[23] 来实现的。

除促进转录过程外，RSK2 还能通过磷酸化核糖体相关蛋白来调控翻译过程。RSK2 可磷酸化 PI3K/AKT 通路下游的 TSC-2[26]。TSC-2 与 mTOR 相关[27]，并促进 mTORC1 信号转导、翻译和细胞生长。RSK2 还能够磷酸化真核翻译起始因子（eukaryotic translation initiation factor，EIF）4B[28]，从而促进帽依赖性翻译。同时，RSK2 直接磷酸化 RPS6 的 Ser235/236 位点[29]，从而促进翻译起始复合物的组装，增加了帽依赖性的翻译。RSK2 还能通过磷酸化并抑制 GSK3β 来调节基因表达和蛋白质合成[30]。GSK3β 磷酸化下游信号分子并抑制其与 DNA 结合，因此，抑制 GSK3β 可以刺激下游信号的转录潜力。

2 p90 核糖体 S6 激酶 2 在三阴性乳腺癌中的作用

Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路在多种癌症中处于异常激活状态[31]，RSK2 作为其下游的信号分子，已被证实与多种恶性肿瘤的发生发展相关，包括 TNBC[32]、肺癌[33]、前列腺癌[34]、头颈部细胞癌[35] 和血液系统恶性肿瘤[27]。

研究人员对 200 多例 TNBC 样本进行组织研究发现：约 85% 的 TNBC 组织中 RSK2 处于活化状态，RSK2 的 mRNA 及蛋白表达水平显著升高，且 RSK2 的表达量与患者的生存率呈负相关[36]。TNBC 细胞对传统的化疗药物应答不佳，且与普通的乳腺癌细胞相比，TNBC 细胞对 RSK2 抑制剂 BI-D1870 更敏感，BI-D1870 能有效抑制 MDA-MB-231 TNBC 细胞的增殖[37]。利用 siRNA 分别使 SUM149 TNBC 细胞中 *RSK1*、*RSK2* 和 *RSK1/2* 沉默，结果显示，与对照组相比，沉默 *RSK2* 对 SUM149 细胞的抑制效果最强，沉默 *RSK1/2* 次之，而沉默 *RSK1* 抑制效果最弱，提示 *RSK2* 与 TNBC 之间密切相关[38]。

2.1 抑制乳腺癌肿瘤干细胞

RSK2 保护癌细胞的机制尚不完全明确。有研究表明，RSK2 与乳腺癌之间的密切联系与 Y 盒结合蛋白 -1（Y box-binding protein-1，YB-1）相关[39]。YB-1 蛋白是一种致癌转录因子，同时也是 RSK2 下游的底物，RSK2 磷酸化其 s102 位点并导致其激活，通过磷酸化作用使 CD44（又称 Pgp-1）表达增加。CD44 是第 1 个被作为乳腺癌肿瘤干细胞表面标志物的蛋白[40]，而在 TNBC 中，肿瘤起始细胞（tumor initiating cell，TIC）的占比高于普通的乳腺癌类型，这可能是乳腺癌易复发的原因之一。研究发现，使用 RSK2 抑制剂 BI-D1870 可降低 CD44 的表达[38]，且靶向抑制 RSK2 或敲除其基因能有效抑制小鼠体

内的肿瘤生长。TIC 表征为 $CD44^+/CD24^-$，其形成与 CD44 密切相关。研究结果表明在 TNBC 中，抑制 RSK2 能抑制磷酸化 YB-1（p-YB-1）、降低 CD44 的表达，从而抑制 TIC 形成[41]。

2.2 调控细胞增殖

RSK2 调控肿瘤细胞的增殖是通过激活各种转录因子以及与翻译相关的核糖体蛋白来实现的。RSK1 和 RSK2 可磷酸化 CREB 的 Ser133 位点，导致其激活[12]。CREB 是一种对细胞增殖、分化和生存至关重要的核转录因子，其下游的 c-fos 转录激活[42]，在肿瘤的发生发展过程中也起到重要作用。在 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路激活的 TNBC 细胞中，RSK2 调节 eIF4B 和 RPS6 的磷酸化[43]，以及程序性死亡因子 4（programmed cell death 4，PDCD4）的水平。PDCD4 是一种肿瘤抑制因子，与 eIF4A 相互作用，抑制蛋白质的翻译，RSK2 磷酸化 PDCD4 并促进 PDCD4 蛋白降解，从而解除其翻译抑制作用[44]。也有研究认为，RSK2 介导的 ELK3 对 c-fos 启动子活性的增强作用，在肿瘤细胞的基因转录和翻译中发挥重要作用。ELK3 是 ETS 转录因子家族的成员，当其被 Ras 介导的 MAPK 信号通路激活时，具有反式激活子的作用[45]。

2.3 调控细胞凋亡

最近有研究报道，内质网应激下，乳腺癌细胞中 RSK2 被激活，并通过诱导自噬来保护癌细胞免受内质网应激诱导的凋亡[46]。长时间的内质网应激会导致细胞凋亡，而自噬可以通过减轻内质网应激，减少凋亡从而保护癌细胞[47]。RSK2 通过结合并磷酸化腺苷一磷酸（AMP）活化的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）α2，触发自噬，减轻内质网应激从而保护癌细胞。靶向 RSK2 也许能够通过减轻内质网应激下的自噬，调控癌细胞凋亡。在乳腺癌中，RSK2 对细胞凋亡的调控可以通过磷酸化促凋亡蛋白 Bad 实现[48]，RSK2 直接磷酸化 Bad 蛋白上的 Ser112 位点使其激活，增强其与 14-3-3 蛋白结合的能力，阻止抗凋亡蛋白 Bcl-2（B-cell Lymphoma-2） 和 BCL-xL（B-cell Lymphoma-xL）形成二聚体，凋亡蛋白家族形成的二聚体可以作为细胞凋亡信号通路上的分子开关，抑制细胞凋亡从而保护乳腺癌细胞[49]。RSK2 调控细胞凋亡也可以通过磷酸化 caspase-8 实现，caspase-8 是一种半胱氨酸蛋白酶，通过与 Fas 相关死亡域蛋白（Fas-associating protein with a novel death domain，FADD）形成死亡诱导信号复合物（DISC），诱导细胞凋亡，RSK2 使其失活从而抑制细胞凋亡[50]。

2.4 调控细胞周期

RSK2 可以上调 cyclinD1 的表达[22]。CyclinD1 是一种周期蛋白，能够将细胞阻滞在 G_1/M 期，并且 RSK2 抑制剂能有效抑制乳腺癌细胞系中 cyclinD1 的表达却不影响正常细胞[51]。RSK2 也能通过介导 CDK1 的磷酸化状态促进细胞周期由 G_2/M 进展，CDK1 通过 WEE1 激酶和髓鞘转录因子 (myelin transcription factor 1，Myt1) 维持在非活性状态，随后 WEE1 激酶磷酸化 CDK1 的 Tyr15 位点，Myt1 磷酸化 CDK1 上的 Thr14 位点，从而导致 CDK1 激活[52]，细胞周期由 G_2 期向 M 期进展。WEE1 的磷酸化和失活由 ERK 介导，Myt1 的磷酸化和失活由 RSK 介导。

3 在研的 p90 核糖体 S6 激酶 2 抑制剂

3.1 SL0101

SL0101 作为第 1 个 RSK 特异性抑制剂，为 RSK 多种生物学功能的分析提供了一个强大的工具。SL0101 与 ATP 竞争性结合到 RSK 的 NTKD 并发挥抑制作用，但它却无法区分 RSK 的 4 种亚型[53]。SL0101 不仅能在分子水平上抑制 RSK 激酶的活性[54]，在完整细胞中也显示出对 RSK 激酶的特异性。当 ATP 浓度为 10 μmol·L^{-1} 时，SL0101 在体外激酶实验中抑制 RSK2 的 IC_{50} 值为 1 μmol·L^{-1}；在完整细胞中的活性为 50 μmol·L^{-1}。SL0101 选择性抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖，且对正常乳腺细胞无影响[55]。可能是由于细胞膜对 SL0101 的通透性较低，其体内药代动力学性质不佳[56]。

3.2 BI-D1870

BI-D1870 是一种合成的小分子抑制剂，对 RSK 具有高度特异性[57]，与 ATP 竞争 NTKD 从而发挥 RSK 抑制作用。在体外测试中，BI-D1870 对 RSK 亚型的抑制活性比对其他 10 种相关的激酶（如

MST2、GSK-3β、LKB1 等）的抑制活性强 500 倍以上；但与 SL0101 类似，BI-D1870 对 RSK 的 4 种亚型并没有选择性 [58]。在体外酶活实验中，BI-D1870 的抑制活性与 ATP 浓度相关，当 ATP 浓度为 10 μmol·L^{-1} 时，BI-D1870 对 RSK1～4 的 IC_{50} 为 10～30 nmol·L^{-1}。与体外酶活实验相比，在细胞水平抑制蛋白激酶的活性需要更高的化合物浓度，这与许多其他的蛋白激酶 ATP 竞争性抑制剂类似，其原因可能有以下 3 点：1）与体外酶活实验相比，细胞中 ATP 的浓度更高；2）BI-D1870 可能存在细胞通透性障碍；3）RSK 可能是一种相对活跃和丰富的蛋白激酶，部分抑制其活性可能不足以抑制底物的磷酸化 [59]。

3.3 FMK

与其他抑制剂的作用方式不同，FMK 靶向 RSK 的 CTKD 并产生不可逆的共价抑制作用 [60]。FMK 是一种针对 RSK1/2 的特异性抑制剂，通过与 ATP 结合区域内的 Cys436 共价结合而发挥强大的抑制作用。在体外实验中，FMK 对 RSK2 激酶的 IC_{50} 为 15 nmol·L^{-1}。RSK 的 CTKD 负责自磷酸化作用，NTKD 发挥底物的磷酸化作用。针对 CTKD 的抑制剂容易出现脱靶效应 [61]，原因可能是 RSK 可以跳过自磷酸化作用直接激活 NTKD，磷酸化下游底物。因此，FMK 的应用存在一定局限性。

3.4 BIX 02565

BIX 02565 是一种用于治疗心脑血管疾病的 RSK2 抑制剂 [62]，在体外激酶测试中，其对 RSK2 激酶的 IC_{50} 为 1.1 nmol·L^{-1}；在基于细胞的分析中，BIX 02565 对 RSK 的 IC_{50} 约为 20 nmol·L^{-1}。在对 20 种蛋白激酶的研究中发现，BIX 02565 可抑制除 RSK2 之外的其他 8 种激酶 [如富亮氨酸重复激酶 2（LRRK2）和蛋白激酶 D1（PRKD1）] 活性，但抑制活性低于对 RSK2 的活性 [54]。

3.5 LJH 685 和 LJI 308

LJH 685 和 LJI 308 是针对 NTKD 的 ATP 竞争性抑制剂，具有很高的选择性和良好的活性 [63]，体外实验中对 RSK2 的 IC_{50} 为 4～13 nmol·L^{-1}，在细胞中 IC_{50} 为 0.2～0.3 mmol·L^{-1}。在 10 mmol·L^{-1} 浓度下，LJH685 和 LJI308 几乎 100% 结合 RSK2，对其他 3 种亚型的抑制效力几乎相当，但对其他的激酶如 RPS6、MEK 的抑制强度远低于 RSK。研究发现，LJI 308 能通过消除肿瘤干细胞克服耐药 [64]。晶体结构分析发现，LJH 685 以一种非平面构象结合到 NTKD 上，其中 3 个芳香环呈螺旋桨状排列。LJI 308 与 LJH 685 具有相似的结构和性质。非平面形状以及不同于常见抑制剂的构象特性可能是 LJH 685 和 LJI 308 选择性较高的原因 [65]。

3.6 LY2780301

LY2780301 是一个靶向 AKT/RSK 的双靶点抑制剂。一项评价 LY2780301 与紫杉醇联用疗效的临床试验结果表明，两药联用对 $HER2^-$ 乳腺癌和晚期 TNBC 患者有一定疗效 [66]。并且，一项评价 LY2780301 与吉西他滨联用疗效的临床试验结果也证明联用方案对乳腺癌、宫颈癌等晚期转移性实体瘤有效 [67]。

3.7 PMD-026

PMD-026 是一类靶向 RSK 的口服小分子抑制剂，目前正处于Ⅰ期临床试验。PMD-026 对 RSK 的 4 种亚型均有抑制作用，已公布的Ⅰ期临床试验结果表明，PMD-026 具有良好的药效与药代动力学特性以及良好的安全性 [68]。临床前研究表明，PMD-026 在体外诱导乳腺癌细胞凋亡，在体内能有效抑制肿瘤生长，是一种有开发潜力的候选药物 [69]。PMD-026 能明显降低 TNBC 细胞 p-YB-1 的表达，YB-1 是一种与癌细胞的存活、增殖、侵袭、转移相关的转录因子，主要由 RSK 磷酸化并激活，并且 p-YB-1 在 TNBC 的表达水平高于普通的乳腺癌类型。对 p-YB-1 的有效抑制为 PMD-026 的抗肿瘤疗效提供了有力的证据。

3.8 SCO-101

SCO-101 是一个靶向 RSK/ABCG2 的双靶点抑制剂。该化合物在 20 年前被作为治疗镰状细胞贫血的新药而开发，但最终因可导致剂量依赖性游离型胆红素增加而终止研究 [70]。近来研究发现了 SCO-101 的新用途，临床前研究结果表明，SCO-101 与多西他赛联合用药，对多西他赛耐药的 TNBC 细胞的增殖有明显抑制活性 [71]。多西他赛用于 TNBC 的治疗，疗效较好但易产生耐药性。体外研究结果表明，SCO-101 单用与多西他赛的效力相当，与多西

他赛联用时可产生协同作用。目前有 2 项关于 SCO-101 的Ⅱ期临床试验，其中一项试验将评价 SCO-101 与结直肠癌标准疗法联用的疗效，正在招募晚期转移性结直肠癌患者；另一项将评价 SCO-101 与吉西他滨和白蛋白紫杉醇联用的疗效，正在招募胰腺癌患者。

3.9 TAS0612

TAS0612 是一种靶向 AKT/RSK 的双靶点抑制剂，临床前研究表明，TAS0612 通过抑制 p-YB-1 的转录和核易位，有效克服抗雌激素类药物的耐药性，且在体内外均能有效抑制包括 TNBC 在内的多种乳腺癌细胞的增殖 [72]。目前关于 TAS0612 的Ⅰ期临床研究正在招募各类转移性实体瘤患者。

4 p90 核糖体 S6 激酶抑制剂的安全性

不良反应也是 RSK2 抑制剂研发过程中不可忽视的问题。RSK2 抑制剂 PMD-026 用于 TNBC 患者的最新临床试验结果显示，使用 RSK2 抑制剂后患者总体状况良好，但不可避免地出现了 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路相关的抑制剂普遍存在的不良反应，最常见的是疲劳和呕吐；其次包括皮疹、眼部疾病、转氨酶升高等 [73]。这些不良反应与之前报道的 LY2780301 安全性研究结果一致 [74]，不同的是，由于 LY2780301 是 AKT/RSK 的双靶点抑制剂，其广泛的抑制作用导致了更为严重的不良反应，包括贫血、血小板减少和中性粒细胞贫血。

5 结语与展望

目前临床上针对 TNBC 的治疗方案大多是采用传统的化疗或放疗，不仅疗效不佳且毒副作用大。近年来靶向药物的快速发展和应用实践证明，其对包括 TNBC 在内的许多恶性肿瘤疗效明显，具有巨大的开发前景。此前有靶向 MEK 的抑制剂用于 TNBC 的研究报道 [75]，但由于广泛的抑制作用和反向激活 AKT 信号通路，导致其疗效较弱而副作用较大。研究表明，ERK 信号通路下游的 RSK2 在 TNBC 的发生、发展及转移中起到重要作用，且不反向激活 AKT 信号通路 [76]，可以相信，RSK2 将成为治疗 TNBC 具有潜力的靶标。

[参考文献]

[1] Sasidharan Nair V, Toor S M, Ali B R, *et al*. Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD-L1 in human breast cancer cells[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(6): 547–557.

[2] Li C H, Karantza V, Aktan G, *et al*. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 143. DOI: 10.1186/s13058-019-1210-4.

[3] 唐兰花，曾珊．《内分泌治疗后或 HR-HER2- 晚期乳腺癌化疗和靶向治疗：ASCO 更新版指南》解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2021, 7(4): 43–48.

[4] Li D, Jin L, Alesi G N, *et al*. The prometastatic ribosomal S6 kinase 2-cAMP response element-binding protein (RSK2-CREB) signaling pathway up-regulates the actin-binding protein fascin-1 to promote tumor metastasis [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(45): 32528–32538.

[5] Houles T, Roux P P. Defining the role of the RSK isoforms in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 48: 53–61.

[6] Casalvieri K A, Matheson C J, Backos D S, *et al*. Selective targeting of RSK isoforms in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(4): 302–312.

[7] Liu R Y, Zhang Y, Smolen P, *et al*. Role of p90 ribosomal S6 kinase in long-term synaptic facilitation and enhanced neuronal excitability[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 608. DOI: 10.1038/s41598-020-57484-y.

[8] Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 9010198. DOI: 10.3390/cells9010198.

[9] Kim J, Parrish A B, Kurokawa M, *et al*. RSK-mediated phosphorylation and 14-3-3ε binding of Apaf-1 suppresses cytochrome c-induced apoptosis[J]. *EMBO J*, 2012, 31(5): 1279–1292.

[10] Li Y, He M, Lin W, *et al*. Responses of bladder smooth muscle to the stretch go through extracellular signal-regulated kinase (ERK)/p90 ribosomal S6 protein kinase (p90RSK)/Nuclear factor-κB (NF-κB) pathway[J]. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38(6): 1504–1516.

[11] Cho Y Y, Lee M H, Lee C J, *et al*. RSK2 as a key regulator in human skin cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(12): 2529–2537.

[12] Fang J, Zhao X, Li S, *et al*. Protective mechanism of artemisinin on rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells against apoptosis induced by hydrogen peroxide via activation of c-Raf-Erk1/2-

p90(RSK)-CREB pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 312. DOI: 10.1186/s13287-019-1419-2.

[13] Cho Y Y. Molecular targeting of ERKs/RSK2 signaling in cancers[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(29): 4247–4258.

[14] Houles T, Gravel S P, Lavoie G, *et al*. RSK regulates PFK-2 activity to promote metabolic rewiring in melanoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2191–2204.

[15] De Cesare D, Jacquot S, Hanauer A, *et al*. RSK-2 activity is necessary for epidermal growth factor-induced phosphorylation of CREB protein and transcription of c-fos gene[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(21): 12202–12207.

[16] Wu C F, Liu S, Lee Y C, *et al*. RSK promotes G_2/M transition through activating phosphorylation of Cdc25A and Cdc25B[J]. *Oncogene*, 2014, 33(18): 2385–2394.

[17] Degen M, Barron P, Natarajan E, *et al*. RSK activation of translation factor eIF4B drives abnormal increases of laminin γ2 and MYC protein during neoplastic progression to squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78979. DOI: 10.1371/journal.pone.0078979.

[18] Jiang X, Sinnett-Smith J, Rozengurt E. Carbachol induces p70S6K1 activation through an ERK-dependent but Akt-independent pathway in human colonic epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387(3): 521–524.

[19] Takahashi K, Itakura E, Takano K, *et al*. DA-Raf, a dominant-negative regulator of the Ras-ERK pathway, is essential for skeletal myocyte differentiation including myoblast fusion and apoptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 376(2): 168–180.

[20] Kuo M T, Long Y, Tsai W B, *et al*. Collaboration between RSK-EphA2 and Gas6-Axl RTK signaling in arginine starvation response that confers resistance to EGFR inhibitors [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(2): 355–364.

[21] Yang Z H, Wu X N, He P, *et al*. A non-canonical PDK1-RSK signal diminishes pro-caspase-8-mediated necroptosis blockade[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(2): 296–310.

[22] Watanabe M, Miyajima N, Igarashi M, *et al*. Sodium phenylacetate inhibits the Ras/MAPK signaling pathway to induce reduction of the c-Raf-1 protein in human and canine breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(2): 281–291.

[23] Gualdrini F, Esnault C, Horswell S, *et al*. SRF co-factors control the balance between cell proliferation and contractility[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(6): 1048–1061.

[24] Ludwik K A, Lannigan D A. RSK2 and ERα comrades-in-arms in homeostasis and transformation[J]. *Mol Cell Oncol*, 2020, 7(6): 1825916. DOI: 10.1080/23723556.2020.1825916.

[25] Dissanayake K, Toth R, Blakey J, *et al*. ERK/p90(RSK)/14-3-3 signalling has an impact on expression of PEA3 Ets transcription factors via the transcriptional repressor capicúa[J]. *Biochem J*, 2011, 433(3): 515–525.

[26] Kumar P, Raman T, Swain M M, *et al*. Hyperglycemia-induced oxidative-nitrosative stress induces inflammation and neurodegeneration via augmented tuberous sclerosis complex-2 (TSC-2) activation in neuronal cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 238–254.

[27] Kang S, Chen J. Targeting RSK2 in human malignancies[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(1): 11–20.

[28] Shi G X, Yang W S, Jin L, *et al*. RSK2 drives cell motility by serine phosphorylation of LARG and activation of Rho GTPases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(2): E190-e9. DOI: 10.1073/pnas.1708584115.

[29] Lagares-Tena L, García-Monclús S, López-Alemany R, *et al*. Caveolin-1 promotes Ewing sarcoma metastasis regulating MMP-9 expression through MAPK/ERK pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56889–56903.

[30] Ranek M J, Kokkonen-Simon K M, Chen A, *et al*. PKG1-modified TSC2 regulates mTORC1 activity to counter adverse cardiac stress[J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 264–269.

[31] Roux P P, Shahbazian D, Vu H, *et al*. RAS/ERK signaling promotes site-specific ribosomal protein S6 phosphorylation via RSK and stimulates cap-dependent translation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19): 14056–14064.

[32] Torres M A, Eldar-Finkelman H, Krebs E G, *et al*. Regulation of ribosomal S6 protein kinase-p90(RSK), glycogen synthase kinase 3, and beta-catenin in early Xenopus development[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(2): 1427–1437.

[33] Ma J, Lu Y, Zhang S, *et al*. β-Trcp ubiquitin ligase and RSK2 kinase-mediated degradation of FOXN2 promotes tumorigenesis and radioresistance in lung cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(8): 1473–1485.

[34] Yu G, Lee Y C, Cheng C J, *et al*. RSK promotes prostate cancer progression in bone through ING3, CKAP2, and PTK6-mediated cell survival[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(2): 348–357.

[35] Kang S, Elf S, Lythgoe K, *et al*. p90 ribosomal S6 kinase 2 promotes

invasion and metastasis of human head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1165-1177.

[36] Zheng K, Yao S, Yao W, *et al*. Association between RSK2 and clinical indexes of primary breast cancer: a meta-analysis based on mRNA microarray data[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 770134. DOI: 10.3389/fgene.2021.770134.

[37] Ludwik K A, Campbell J P, Li M, *et al*. Development of a RSK inhibitor as a novel therapy for triple-negative breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(11): 2598-2608.

[38] Stratford A L, Reipas K, Hu K, *et al*. Targeting p90 ribosomal S6 kinase eliminates tumor-initiating cells by inactivating Y-box binding protein-1 in triple-negative breast cancers[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(7): 1338-1348.

[39] Stratford A L, Fry C J, Desilets C, *et al*. Y-box binding protein-1 serine 102 is a downstream target of p90 ribosomal S6 kinase in basal-like breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(6): R99. DOI: 10.1186/bcr2202.

[40] Al-Othman N, Alhendi A, Ihbaisha M, *et al*. Role of CD44 in breast cancer[J]. *Breast Dis*, 2020, 39(1): 1-13.

[41] Eisinger-Mathason T S, Andrade J, Lannigan D A. RSK in tumorigenesis: connections to steroid signaling[J]. *Steroids*, 2010, 75(3): 191-202.

[42] Razavi Y, Karimi S, Karimi-Haghighi S, *et al*. Changes in c-fos and p-CREB signaling following exposure to forced swim stress or exogenous corticosterone during morphine-induced place preference are dependent on glucocorticoid receptor in the basolateral amygdala[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(11): 741-752.

[43] Cuesta R, Holz M K. RSK-mediated down-regulation of PDCD4 is required for proliferation, survival, and migration in a model of triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27567-27583.

[44] Moustafa-Kamal M, Kucharski T J, El-Assaad W, *et al*. The mTORC1/S6K/PDCD4/eIF4A axis determines outcome of mitotic arrest[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(1): 108230. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108230.

[45] Li T Z, Kim S M, Hur W, *et al*. Elk-3 contributes to the progression of liver fibrosis by regulating the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(1): 102-111.

[46] Li L Y, Chen X S, Wang K S, *et al*. RSK2 protects human breast cancer cells under endoplasmic reticulum stress through activating AMPKα2-mediated autophagy[J]. *Oncogene*, 2020, 39(43): 6704-6718.

[47] Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, *et al*. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927-947.

[48] 岳萌 , 刘雪姣 , 丁妍 , 等 . Bufalin 通过细胞外信号调节激酶 /P 90 核糖体 S6 激酶 2 通路对人食管癌细胞裸鼠移植瘤增殖及凋亡的影响 [J]. 中华肿瘤杂志 , 2016, 38(5): 325-332.

[49] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.

[50] Day T W, Huang S, Safa A R. c-FLIP knockdown induces ligand-independent DR5-, FADD-, caspase-8-, and caspase-9-dependent apoptosis in breast cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(12): 1694-1704.

[51] Smith J A, Poteet-Smith C E, Xu Y, *et al*. Identification of the first specific inhibitor of p90 ribosomal S6 kinase (RSK) reveals an unexpected role for RSK in cancer cell proliferation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(3): 1027-1034.

[52] Nizialek E A, Peterson C, Mester J L, *et al*. Germline and somatic KLLN alterations in breast cancer dysregulate G2 arrest[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(12): 2451-2461.

[53] Huynh M M, Pambid M R, Jayanthan A, *et al*. The dawn of targeted therapies for triple negative breast cancer (TNBC): a snapshot of investigational drugs in phase I and II trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(11): 1199-1208.

[54] Ludwik K A, Lannigan D A. Ribosomal S6 kinase (RSK) modulators: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(9): 1061-1078.

[55] Sapkota G P, Cummings L, Newell F S, *et al*. BI-D1870 is a specific inhibitor of the p90 RSK (ribosomal S6 kinase) isoforms *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biochem J*, 2007, 401(1): 29-38.

[56] Chae H D, Dutta R, Tiu B, *et al*. RSK inhibitor BI-D1870 inhibits acute myeloid leukemia cell proliferation by targeting mitotic exit[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(25): 2387-2403.

[57] Li M, Li Y, Ludwik K A, *et al*. Stereoselective synthesis and evaluation of C6″-substituted 5a-carbasugar analogues of SL0101 as inhibitors of RSK1/2[J]. *Org Lett*, 2017, 19(9): 2410-2423.

[58] Wright E B, Fukuda S, Li M, *et al*. Identifying requirements for RSK2 specific inhibitors[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2021, 36(1): 1798-1809.

[59] Neise D, Sohn D, Stefanski A, *et al*. The p90 ribosomal S6 kinase (RSK) inhibitor BI-D1870 prevents gamma irradiation-induced apoptosis and mediates senescence via RSK- and p53-independent accumulation of

p21WAF1/CIP1[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e859. DOI: 10.1038/cddis.2013.386.

[60] Cohen M S, Hadjivassiliou H, Taunton J. A clickable inhibitor reveals context-dependent autoactivation of p90 RSK[J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(3): 156–160.

[61] Cuello F, Snabaitis A K, Cohen M S, *et al*. Evidence for direct regulation of myocardial Na^+/H^+ exchanger isoform 1 phosphorylation and activity by 90-kDa ribosomal S6 kinase (RSK): effects of the novel and specific RSK inhibitor fmk on responses to alpha1-adrenergic stimulation[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(3): 799–806.

[62] Shi X, O'Neill M M, MacDonnell S, *et al*. The RSK inhibitor BIX02565 limits cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(2): 177–186.

[63] Zhang S, Liu J, Lu Z Y, *et al*. Combination of RSK inhibitor LJH-685 and FLT3 inhibitor FF-10101 promoted apoptosis and proliferation inhibition of AML cell lines[J]. *Cell Oncol*, 2022, 45(5): 1005–1018.

[64] Davies A H, Reipas K, Hu K, *et al*. Inhibition of RSK with the novel small-molecule inhibitor LJI308 overcomes chemoresistance by eliminating cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20570–20577.

[65] Casalvieri K A, Matheson C J, Backos D S, *et al*. Substituted pteridinones as p90 ribosomal S6 protein kinase (RSK) inhibitors: a structure-activity study[J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(5): 115303. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.115303.

[66] Angevin E, Cassier P A, Italiano A, *et al*. Safety, tolerability and antitumour activity of LY2780301 (p70S6K/AKT inhibitor) in combination with gemcitabine in molecularly selected patients with advanced or metastatic cancer: a phase IB dose escalation study [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 194–202.

[67] Azaro A, Rodon J, Calles A, *et al*. A first-in-human phase I trial of LY2780301, a dual p70 S6 kinase and Akt inhibitor, in patients with advanced or metastatic cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(3): 710–719.

[68] Ushijima M, Shiota M, Matsumoto T, *et al*. An oral first-in-class small molecule RSK inhibitor suppresses AR variants and tumor growth in prostate cancer[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(5): 1731–1738.

[69] Medina M A, Oza G, Sharma A, *et al*. Triple-negative breast cancer: a review of conventional and advanced therapeutic strategies[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(6): 2078. DOI: 10.3390/ijerph17062078.

[70] Bergmann T K, Stage T B, Stenvang J, *et al*. Four phase 1 trials to evaluate the safety and pharmacokinetic profile of single and repeated dosing of SCO-101 in adult male and female volunteers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(4): 329–337.

[71] Stenvang J, Madsen I C, Hartfelt K, *et al*. Abstract PS17-43: Sco-101 is a novel oral drug that reverses antiestrogen resistance in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(Suppl 4): PS17-43.

[72] Shibata T, Watari K, Kawahara A, *et al*. Targeting phosphorylation of Y-Box-binding protein YBX1 by TAS0612 and everolimus in overcoming antiestrogen resistance[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(3): 882–894.

[73] Li J, Guo Y, Duan L, *et al*. AKR1B10 promotes breast cancer cell migration and invasion via activation of ERK signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33694–33703.

[74] Vicier C, Sfumato P, Isambert N, *et al*. TAKTIC: A prospective, multicentre, uncontrolled, phase IB/II study of LY2780301, a p70S6K/AKT inhibitor, in combination with weekly paclitaxel in HER2-negative advanced breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 159: 205–214.

[75] Ishay-Ronen D, Diepenbruck M, Kalathur R K R, *et al*. Gain fat-lose metastasis: converting invasive breast cancer cells into adipocytes inhibits cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(1): 17–32.

[76] Law J H, Li Y, To K, *et al*. Molecular decoy to the Y-box binding protein-1 suppresses the growth of breast and prostate cancer cells whilst sparing normal cell viability[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12661. DOI: 10.1371/journal.pone.0012661.

[专家介绍] 李志裕：药物化学博士，教授，博士生导师。药学国家教学指导委员会（大）药学委员会副主任委员，国家级实验教学示范中心联席会药学学科组副组长。江苏省第四期“333 工程”培养对象。近年来，在科研方向上，主要集中于天然化合物的全合成、天然产物的结构改造及新型抗肿瘤药物的设计合成及生物活性的评价研究，特别是在黄酮类天然产物如汉黄芩素、千层纸素及黄芩素的全合成及结构改造上，取得了重大突破。目前汉黄芩素已获得国家药品监督管理局的Ⅰ、Ⅱ期临床研究批件。此外，自主开发的国家一类新药 GL-V9，目前已获得国家科技部“十三五”重大新药创制项目资助，授权国家发明专利 1 项。主持国家自然科学基金项目 3 项，主持江苏省自然基金项目 3 项，参加重大医药专项 3 项，在国内外学术刊物上发表论文 60 余篇，申请专利 20 余项，其中 16 项获得授权。主编药物化学教材 2 部。