

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 细胞周期蛋白依赖性激酶 9 及其抑制剂研究进展

阚少鑫, 卢娜\*

(中国药科大学基础医学与临床药学院江苏省肿瘤发生与干预重点实验室, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 在细胞中不仅负责细胞周期调控, 也在细胞转录过程中作为调控因子发挥着重要作用。CDK9 作为 CDK 家族的一员, 在细胞转录调控中起重要作用。CDK9 和细胞周期蛋白 T1 结合形成正性转录延长因子 b, 后者通过磷酸化 RNA 聚合酶 II 的碳端结构域 CTD 来调节转录延伸。CDK9 抑制剂以竞争性结合的方式, 抑制 CDK9 介导的转录延伸阶段。简要介绍 CDK9 的功能及其在肿瘤中的作用机制, 并总结 CDK9 抑制剂的研究进展。

**[关键词]** 细胞周期蛋白依赖性激酶 9; 抗肿瘤; CDK9 抑制剂

**[中图分类号]** R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 03-0208-07

## Advances in the Research on Cyclin-dependent Kinase 9 and Its Inhibitors

KAN Shaoxin, LU Na

(Jiangsu Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** Cyclin-dependent kinases (CDKs) are not only responsible for cell cycle regulation in cells, but also play an important role as regulators in cell transcription. CDK9, a member of the CDKs family, plays an important role in cellular transcriptional regulation. CDK9 associates mainly with Cyclin T1 and forms the positive transcription elongation factor b (P-TEFb), which regulates the transcription elongation by phosphorylating the carbon-terminal domain (CTD) of RNA polymerase II (Pol II). CDK9 inhibitors inhibit CDK9-mediated transcriptional extension by competitive binding. This review briefly introduces the functions of CDK9 and its mechanisms of action in tumor, and summarizes the progress in the study of CDK9 inhibitors.

**[Key words]** cyclin-dependent kinase 9; antitumor; CDK9 inhibitor

细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 是一类丝氨酸/苏氨酸激酶, 它们在细胞转录、细胞周期以及神经分化过程中发挥着重要的作用<sup>[1]</sup>。CDK 按照功能可以分为 2 种: 一种控制细胞周期, 一种调节细胞转录。CDK9 和其他 CDK 不同的是, 它只在转录延长阶段发挥作用, 不参与细胞周期的调节。CDK9 与细胞周期蛋白 (分别是 T1、T2 和 K) 形成异源二聚体, 即正性转录延长因子 b (positive transcription elongation factor b, P-TEFb)。P-TEFb 能够磷酸化 RNA 聚合酶 II (RNA

polymerase II, Pol II) 的碳末端结构域上的 2 位丝氨酸, 激活 Pol II。

近来研究证实了 CDK9 在许多病理过程中的重要性, 如肿瘤、病毒复制、炎症反应及心血管疾病等。

CDK9 存在于所有的哺乳动物细胞中, 其能与对应的细胞周期蛋白结合形成 P-TEFb, 促进转录延长。人类免疫缺陷病毒 1 (human immunodeficiency virus 1, HIV1) 的转录主要由反式激活蛋白 (transactivating protein, TAT) 控制。TAT 直接与 P-TEFb 的亚基 CycT1 结合, 而 P-TEFb 由 CDK9 和 CycT1 组成。这些分子对 Pol II 的碳端结构域 (carbon-terminal domain, CTD) 的磷酸化起着重要作用。

中性粒细胞的凋亡以及被巨噬细胞所清除是炎症消散的关键步骤。如果这个过程没有得到控制,

接受日期: 2019-12-10

\*通讯作者: 卢娜, 教授, 博士生导师;

研究方向: 肿瘤药理学;

Tel: 025-83271206; E-mail: nalu@cpu.edu.cn

将会发生慢性炎症;此外中性粒细胞的过度活化或因坏死而释放出一些毒性小颗粒物质均会引起组织损伤。研究证明, Mcl-1 蛋白对中性粒细胞的存活起着重要作用。通过抑制 CDK9 的活性, 可以抑制 Mcl-1 蛋白的表达, 从而可以促进中性粒细胞的凋亡, 进而促进炎症消散<sup>[2]</sup>。

病理性心肌肥大是心肌细胞和冠状动脉血管生长不平衡的结果。心肌细胞肥大可归因于细胞内整体 RNA 含量升高所导致的蛋白质合成增加, 而负责编码 RNA 转录的 Pol II 被认为是心肌肥大的限制因素<sup>[3]</sup>。

越来越多的研究表明, CDK9 与血液肿瘤<sup>[4]</sup>、肝癌<sup>[5]</sup>、前列腺癌<sup>[6]</sup>、成神经细胞瘤<sup>[7]</sup>等有关。因此, CDK9 被认为是治疗肿瘤的一个潜在的药物靶点。

本文综述了 CDK9 的功能及 CDK9 抑制剂的研究进展, 旨在为 CDK9 抑制剂类抗肿瘤药物的研发提供参考。

## 1 CDK9 的生物学功能

CDK9 最初因其特征性的氨基酸基序 (Pro-Ile-Thr-Ala-Leu-Arg-Glu) 被命名为 PITALRE, 其功能首次在人类免疫缺陷病毒的研究中得到阐明<sup>[8]</sup>。CDK9 在细胞中包括 CDK9<sub>42</sub> 与 CDK9<sub>55</sub> 这 2 种亚型。其中, 在结构上 CDK9<sub>55</sub> 仅在 N 端比 CDK9<sub>42</sub> 多出 117 个氨基酸, 2 种亚型的磷酸化的方式可能相同, 但是二者在细胞内分布的位置、表达的模式、调节的方式, 以及在组织中的表达都有差异<sup>[9]</sup>。据报道, CDK9<sub>42</sub> 主要在核质中, 而 CDK9<sub>55</sub> 在核仁中。在未分化的单核细胞中, CDK9<sub>42</sub> 的表达水平高于 CDK9<sub>55</sub>, 而在巨噬细胞分化时会诱导 CDK9<sub>55</sub> 的表达<sup>[10]</sup>。在原始淋巴细胞中虽然 CDK9<sub>55</sub> 与 CDK9<sub>42</sub> 的基因编码相同, 但二者的启动子区域不同。所以 2 种亚型的差异性表达和细胞信号传导以及细胞类型有关。二者在组织中分布也有差异, CDK9<sub>42</sub> 主要分布在睾丸和脾, 而 CDK9<sub>55</sub> 主要分布在肝组织、脑和肺<sup>[11]</sup>。

在细胞中这 2 种亚型都可以与细胞周期蛋白 (分别是 T1、T2 和 K) 形成 P-TEFb 复合物。但由于 CDK9 的单体不够稳定, 所以在与细胞周期蛋白结合前, 需要与伴侣蛋白 (CDC37、HSP70 和

HSP90) 结合形成瞬时复合物。随后, CDK9 从这个瞬时复合物释放出来, 再与细胞周期蛋白结合。CDK9 与细胞周期蛋白结合以后, CDK9T 环上的第 186 位苏氨酸残基 (T186) 发生磷酸化, 从而活化 P-TEFb。活化后的 P-TEFb 可以磷酸化 Pol II CTD 的 2 位丝氨酸 (Ser2), 从而使得转录的延伸阶段得以正常进行 (如图 1 所示)。

## 2 CDK9 在肿瘤中的作用机制

肿瘤被认为是一种增殖性疾病, 肿瘤细胞的生存主要依赖于抗凋亡蛋白。研究表明, 通过抑制 CDK9 介导的转录过程, 可以减少抗凋亡蛋白的表达, 进而促使肿瘤细胞发生凋亡。

### 2.1 急性髓系白血病

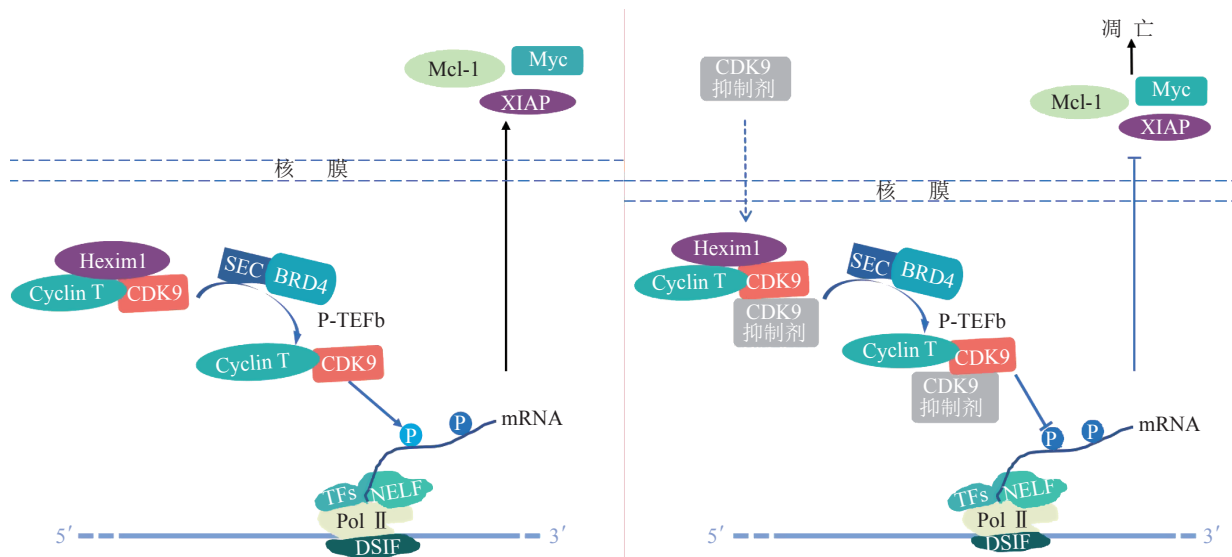
CDK9 作为转录过程中的重要角色, 可以调控下游 Mcl-1、Bcl-2、XIAP 和 Myc 等短寿命凋亡蛋白。通过抑制 CDK9 的活性, 能够降低这些抗凋亡蛋白的水平, 从而诱导癌细胞的凋亡, 尤其是在人类髓系白血病中, 以急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 最为敏感。在由核型定义的 AML 的不同的亚型的数据库中, 研究人员可以直接比较某个基因在白血病细胞和正常细胞中的表达水平。研究者通过该数据库发现, 在 AML 样本中 CDK9 的 mRNA 表达水平增加, 且在 AML 的不同亚型之间表达也有所差异<sup>[12]</sup>。

AML 占成人急性白血病的 80%, 患者的主要治疗方法是联合治疗, 并且在 33%~57% 的 AML 病例中可见多药耐药<sup>[13]</sup>, 所以需要新的分子靶向疗法来更广泛地改善 AML 的治疗效果和预后。在许多血液肿瘤和实体恶性肿瘤中 Myc 是过表达的, 它受到多个信号级联的调节, 并且调节许多细胞过程 (包括增殖、细胞周期进程、分化和细胞凋亡) 中的转录因子。因此, Myc 的失调可能导致不受控制的细胞增殖, 基因组不稳定以及逃避免疫监视<sup>[14]</sup>。尽管 Myc 在白血病中具有重要作用, 但是通过药理学途径直接靶向 Myc 较为困难。但通过间接途径干扰 Myc, 可以起到抗 AML 的疗效。

CDK9 介导 Mcl-1 和 Myc 的转录, 而 Mcl-1 以及 Myc 对肿瘤细胞的生长和存活至关重要, 抑

制 CDK9 可导致肿瘤细胞发生凋亡。其中 CDK9 通路对 Mcl-1 和 Myc 的调节跟 AML 发病机制有关。有研究表明, 在 R/R AML 的病例中, 有一半都有 Mcl-1 的表达升高, 并且预后不良<sup>[15]</sup>。在小鼠模型中, Mcl-1 的高表达与 AML 的发生有关, 同时 Mcl-1 对人 AML 细胞的存活和增殖也起着关键作用<sup>[16]</sup>。研究者发现混合谱系白血病 (mixed lineage leukemia, *MLL*) 基因常与 11-19 白血病蛋

白 (eleven-nineteen leukemia, *ENL*) 基因、激活增强子结合蛋白 4 (activating enhancer binding protein 4, *AF4*) 基因、*AF9* 基因和 *AF10* 基因等伙伴基因形成 *MLL* 融合基因<sup>[17]</sup>。研究表明, *ENL* 不仅是 Pol II 的延伸因子, 也是延伸阶段促进转录的同源核蛋白<sup>[18]</sup>, 因此 *MLL-ENL* 融合蛋白可以影响转录延伸过程。



Hexim1: 己烯二乙酰胺诱导蛋白1 (hexamethylene bis-acetamide inducible 1); SEC: 超级延伸复合物 (super elongation complex); BRD4: 溴结构域蛋白4 (bromodomain-containing protein 4); TF: 转录调控因子 (transcription factor); NELF: 负延伸因子 (negative elongation factor); DRB: 5, 6-二氯-1- $\beta$ -D-呋喃核糖基苯并咪唑 (5, 6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl benzimidazole); DSIF: DRB敏感性诱导因子 (DRB-sensitivity-inducing factor)

图 1 CDK9 介导的转录过程示意图

Figure 1 Schematic diagram of CDK9-mediated transcription process

## 2.2 肝细胞癌

从全球的癌症死亡率来看, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 排在第 4 位。原发性肝癌类型中, 最常见的是肝细胞癌, 其主要的危险因素是肝硬化, 常由慢性病毒性肝炎、酒精滥用和非酒精性肝病引起。在晚期 HCC 的患者中, 尽管使用多激酶抑制剂进行靶向治疗, 也只能将预期寿命从 8 个月延长到 11 个月<sup>[19]</sup>。在 HCC 发病的发病机制研究中, 发现 Myc 癌蛋白是 HCC 中的驱动因素之一, Myc 的过表达可以诱导异常增殖。在小鼠肝癌模型中, 抑制 Myc 的表达会诱导肿瘤的退化。Myc 在 DNA 复制、转录激活、转录延伸中起着重要作用, 虽然具体机制尚不清楚。但是研究发现,

肝癌中 CDK9 介导的转录延伸对维持 Myc 的高表达有着密切联系<sup>[5]</sup>。

## 2.3 前列腺癌

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性中最常见的癌症, 在疾病的初始阶段具有雄激素依赖性, 并响应雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT), 80%~90% 的患者出现明显的临床消退和缓解, 但 2~3 年后癌症会再次复发, 并发展成为去势抵抗性前列腺癌 (CRPC), 此阶段 ADT 疗效较差。最终, 癌细胞会转移到其他器官, 如骨骼、肺、脑和肝脏。疾病进入到晚期阶段, 患者的预后较差。雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是 PCa 存活和进展的关键转录因子。在一般条

件下, AR 被激活并在雄激素诱导后形成同源二聚体, AR 的同源二聚体会在靶基因的启动子区域结合抗氧化反应元件 (anti-oxidant response element, ARE), 从而介导转录。当 PCa 进展为 CRPC 后通过持续激活 AR 才能在雄激素的去势水平中存活。去势抵抗机制可大致分为 3 个途径: 雄激素依赖性、雄激素非依赖性和旁路。其中旁路途径由抗凋亡蛋白如 Bcl-2 和 Mcl-1 的上调介导。CDK9 可以调控抗凋亡蛋白的表达, 与许多转录因子相互作用并调节它们的活性, 其中包括 AR。在治疗 PCa 的过程中 AR 是众所周知的分子靶标。CDK9 可以磷酸化 AR 结构域上第 81 位的丝氨酸 (Ser81), 激活下游通路。尽管 CDK1 也可以磷酸化 Ser81, 但其在 AR 转录活性调节中的功能仍值得怀疑<sup>[20]</sup>。利用 CDK9 介导的磷酸化作用调节 AR 的催化特性。通过抑制 CDK9 可以限制 AR 的激活, 并抑制疾病进展至 CRPC 期<sup>[21]</sup>。研究表明, 在小鼠异种移植模型研究和 I 期临床试验中均发现 CDK9 抑制剂具有抗肿瘤活性<sup>[22]</sup>。

### 3 具有抗肿瘤活性的 CDK9 小分子抑制剂

近年来, 通过分子模型设计的 CDK9 抑制剂在体外显示出良好的抗肿瘤活性。CDK9 抑制剂按照化学结构主要可以分为: 黄酮类、吡唑并嘧啶类、嘌呤类和氨基噻唑类。

#### 3.1 黄酮类

**3.1.1 夫拉平度** 天然黄酮类化合物夫拉平度 (flavopiridol) 是第 1 个进入临床试验的 CDK 抑制剂。该化合物的盐酸盐形式 (alvocidib hydrochloride) 目前处于 II 期临床研究。在 2007 年, 因治疗慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 而获得欧盟孤儿药资格; 2014 年, 因治疗 AML 而在美国获孤儿药资格; 2015 年, 因相同的适应证在欧盟获孤儿药资格。研究证明, 夫拉平度可以通过抑制 CDK9 的活性和减少 Pol II 的磷酸化形式, 进而促进细胞凋亡。与其他癌症相比, AML 一直缺乏有效的治疗药物, 并且药物开发缓慢。在临床试验中发现当以定时序贯疗法与阿糖胞苷和米托蒽醌组合时, 夫拉平度在 AML 中表现出稳定的疗效。在 405 例 AML 患者中以定时序贯方案 (夫拉平度与米

托蒽醌合用, 并持续输注阿糖胞苷) 进行研究, 发现复发和难治性 AML 的完全缓解率为 36%, 低风险的 AML 中, 完全缓解率为 68%<sup>[23]</sup>。

另一项临床研究显示, 夫拉平度能降低 Mcl-1 的表达。同时在对 AML 患者使用夫拉平度结合阿糖胞苷或米托蒽醌的 II 期随机研究中, 58% 的 AML 患者获得了完全应答, 但有 8% 的患者因不良反应退出研究, 13% 患者死亡<sup>[24]</sup>。在 CLL 的 I 期研究中发现, 42 例患者中, 有 19 例获得部分应答; 中位应答持续时间为 12 个月。12 例 17p13 染色体缺失患者中有 5 例获得部分缓解, 18 例 11q22 染色体缺失患者中有 13 例获得部分缓解<sup>[25]</sup>。在临床试验中发生了不良反应, 如血小板减少症、栓塞、中性粒细胞减少症等。

**3.1.2 Voruciclib hydrochloride** CDK9 抑制剂 voruciclib hydrochloride 是一种小分子黄酮类衍生物, 由 Piramal Life Sciences 研发, 目前处于 I 期临床研究阶段。该化合物在结构上类似于夫拉平度, 但对 CDK9 具有更好的选择性, 可以减少非预期的脱靶介导的副作用。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是常见的非霍奇金淋巴瘤之一, 通常对 R-CHOP 方案 (利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松) 有应答<sup>[26]</sup>。然而, 仍有约 40% 的患者继续表现出对化疗耐药的 DLBCL 或复发, 并最终死于该疾病。Voruciclib hydrochloride 在多种 DLBCL 模型中可抑制 Mcl-1 的表达, 且与 Bcl-2 特异性抑制剂 venetoclax 联用可诱导肿瘤细胞死亡、抑制肿瘤生长, 实现协同的抗肿瘤功效, 包括高风险的激活 B 细胞亚型 (active B cell, ABC)<sup>[27]</sup>。

#### 3.2 吡唑并嘧啶类

**3.2.1 Dinaciclib** Dinaciclib 是一种小分子 CDK 抑制剂, 其对 CDK1、CDK2、CDK5 及 CDK9 均有抑制活性<sup>[28]</sup>。Dinaciclib 由默沙东公司研发, 目前处于 III 期临床研究, 用于治疗难治愈的 CLL。2011 年, FDA 授予 dinaciclib 治疗 CLL 的孤儿药资格。在骨髓瘤治疗方面, dinaciclib 是单独使用就可发挥疗效的药物之一, 而同类其他许多药物需联用。与夫拉平度比, dinaciclib 具有更高的抗骨髓瘤活

性和治疗指数, 并被证明对 CLL 具有良好的临床疗效<sup>[29]</sup>。一项由 CLL 患者参加的临床研究显示, 接受 dinaciclib 治疗的 52 例患者其总体应答率为 54%; 25 例 17p13.1 染色体缺失的患者中, 有 19 例获得应答; 而 21 例没有这种异常的患者中有 12 例获得应答。难治性患者在接受 dinaciclib 治疗后并未出现常见的感染、疲劳和腹泻。尽管 17p13.1 染色体缺失的患者比例高达 45%, 但应答率仍有 54%, 并且中位无进展生存期接近 1 年。与夫拉平度相比, dinaciclib 可以长期给药, 并对大多数难治性患者有效<sup>[30]</sup>。

**3.2.2 BS194** BS194 对 CDK2、CDK5 及 CDK9 的抑制活性的 IC<sub>50</sub> 值达纳摩尔级别。药动力学研究表明, 本品可口服给药, 且能抑制 CDK 底物的磷酸化和异种移植瘤的生长, 有望成为具有临床疗效的 CDK 抑制剂<sup>[31]</sup>。

### 3.3 嘌呤类

**3.3.1 Seliciclib** Seliciclib 是一种口服有效的 CDK2、CDK7 和 CDK9 抑制剂, 该化合物由法国国家科学研究院、ManRos Therapeutics 与 Cyclacel 共同研发, 目前处于 II 期临床研究阶段。Seliciclib 在鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 和非小细胞肺癌 (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) 的 I 期和 II 期临床研究中作为单一用药显示出临床疗效。在鼻咽癌的 I 期临床研究中, 某些患者在治疗后出现与肿瘤细胞增殖和生存相关的基因转录下调。在 I 期临床研究中, 有 77 例不同实体瘤患者在多次治疗方案失败后接受 seliciclib 治疗。其中有 10 名患者病情稳定, 至少持续 4 个月。同时还有 2 名晚期 NSCLC 患者在 4 种治疗方案失败后, 病情保持稳定, 分别持续 14 和 18 个月<sup>[32]</sup>。

**3.3.2 CR8** CR8 是 seliciclib 的衍生物<sup>[33]</sup>, 其在抑制 CDK9、抑制 Pol II 的磷酸化和诱导凋亡方面的活性均要强于 seliciclib, 但是 CR8 的毒性和抗肿瘤活性还需要在动物模型中进行进一步研究。

### 3.4 氨基噻唑类

**3.4.1 SNS-032** SNS-032 是一类具有氨基噻唑类结构的化合物, 可选择性抑制 CDK2、CDK7 和 CDK9。研究显示, 其能在体外有效抑制 CLL, 其机制是抑

制 Pol II 的活性, 进而减少相应 RNA 的合成<sup>[34]</sup>。

**3.4.2 THAL-SNS-032** THAL-SNS-032 是一种选择性 CDK9 降解剂, 由 SNS-032 与沙利度胺拼合形成。目前传统的 CDK 抑制剂是可逆的且需要连续地占据靶点, 而由于 ATP 结合口袋的同源性, 开发高选择性的 CDK 抑制剂更具有挑战性<sup>[35]</sup>。THAL-SNS-032 以 Cereblon 蛋白 (CRBN) 依赖性方式选择性诱导 CDK9 降解, 实现不可逆性抑制细胞转录, 进而发挥更有效的抗肿瘤作用。与传统的 CDK9 抑制剂相比, THAL-SNS-032 具有更稳定和持久的药效。

在实验中发现, 虽然 THAL-SNS-032 与另 2 种传统 CDK9 抑制剂 NVP-2 和 SNS-032 都可以迅速诱导细胞凋亡, 但洗脱去除药物后, 只有接受过 THAL-SNS-032 处理的细胞仍处于增殖抑制状态, 这可能是 CDK9 被降解的结果<sup>[36]</sup>。因此, THAL-SNS-032 比传统的 CDK9 抑制剂更具有治疗优势。这种将底物降解的策略有助于开发出活性和选择性良好的其他抑制剂 (例如以组蛋白乙酰转移酶、组蛋白脱乙酰酶、脱氢酶和磷酸酶等为底物的抑制剂)。虽然降解具有更持久的药理学作用, 但是传统抑制剂起效速度更具有优势, 因此需要进一步研究 THAL-SNS-032 的药动力学和药效学特性。

## 4 结语与展望

CDK9 和细胞周期蛋白结合形成的复合物, 对转录过程的调节至关重要, 一些研究已经表明 CDK9 在转录过程中起着重要调节作用。CDK9 对维持 Mcl-1 等短寿命抗凋亡蛋白的表达起着重要作用, 并且有一部分肿瘤细胞需要 CDK9 才能存活。有研究证明, 间接调节 Mcl-1, 可以使肿瘤对 Bcl-xL 的直接抑制剂敏感<sup>[37]</sup>。由于 Mcl-1 对 CDK9 功能的依赖, 并且有报道证明 CDK 抑制剂和 Bcl-2 同源结构域 3 (Bcl-2 homology domain 3, BH3) 拟合物之间存在着协同作用<sup>[38]</sup>。这使得以 CDK9 为靶点的药物更具有研究价值。

目前为止, 已经有多个 CDK 小分子抑制剂处于临床研究阶段, 某些抑制剂通过与传统化学疗法联用产生了较好的疗效。但是 CDK 家族成员众多, 它们之间的结构相似性、在不同肿瘤之间的表

达差异以及 CDK9 与细胞周期蛋白所组成的复合物的具体功能等基础研究尚未完全清楚, 使得现有的 CDK9 抑制剂存在选择性差、脱靶等问题。因此,

寻找具有高特异性的 CDK9 抑制剂, 并探索 CDK9 抑制剂与其他药物联用的可能性及相关策略, 有望推动 CDK9 抑制剂在抗肿瘤治疗方面的进展。

## [ 参考文献 ]

- [1] Li Q T, Price J P, Byers S A, *et al.* Analysis of the large inactive P-TEFb complex indicates that it contains one 7SK molecule, a dimer of HEXIM1 or HEXIM2, and two P-TEFb molecules containing Cdk9 phosphorylated at threonine 186[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(31): 28819-28826.
- [2] Leitch A E, Lucas C D, Marwick J A, *et al.* Cyclin-dependent kinases 7 and 9 specifically regulate neutrophil transcription and their inhibition drives apoptosis to promote resolution of inflammation[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(12): 1950-1961.
- [3] Sano M, Schneider M D. Cyclins that don't cycle: cyclin T/cyclin-dependent kinase-9 determines cardiac muscle cell size[J]. *Cell Cycle*, 2003, 2(2): 98-104.
- [4] Boffo S, Damato A, Alfano L, *et al.* CDK9 inhibitors in acute myeloid leukemia[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 36. Doi:10.1186/s13046-018-0704-8.
- [5] Huang C H, Lujambio A, Zuber J, *et al.* CDK9-mediated transcription elongation is required for MYC addiction in hepatocellular carcinoma[J]. *Gene Dev*, 2014, 28(16): 1800-1814.
- [6] Lee D K, Duan H O, Chang C S. Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(13): 9978-9984.
- [7] De Falco G, Bellan C, D'amuri A, *et al.* Cdk9 regulates neural differentiation and its expression correlates with the differentiation grade of neuroblastoma and PNET tumors[J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(3): 277-281.
- [8] Grana X, Deluca A, Sang N, *et al.* Pitalre, a nuclear Cdc2-related protein-kinase that phosphorylates the retinoblastoma protein *in-vitro*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(9): 3834-3838.
- [9] Liu H B, Herrmann C H, Chiang K R, *et al.* 55K isoform of CDK9 associates with Ku70 and is involved in DNA repair [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2010, 397(2): 245-250.
- [10] Liu H B, Herrmann C H. Differential localization and expression of the Cdk9 42k and 55k isoforms [J]. *J Cell Physiol*, 2005, 203(1): 251-260.
- [11] Shore S M, Byers S A, Dent P, *et al.* Characterization of Cdk9(55) and differential regulation of two Cdk9 isoforms[J]. *Gene*, 2005, 350(1): 51-58.
- [12] Bagger F O, Rapin N, Theilgaard-Monch K, *et al.* HemaExplorer: a database of mRNA expression profiles in normal and malignant haematopoiesis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(D1): D1034-D1039.
- [13] Appelbaum F R, Gundacker H, Head D R, *et al.* Age and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3481-3485.
- [14] Vita M, Henriksson M. The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(4): 318-330.
- [15] Kaufmann S H, Karp J E, Svingsen P A, *et al.* Elevated expression of the apoptotic regulator Mcl-1 at the time of leukemic relapse[J]. *Blood*, 1998, 91(3): 991-1000.
- [16] Glaser S P, Lee E F, Trounson E, *et al.* Anti-apoptotic Mcl-1 is essential for the development and sustained growth of acute myeloid leukemia[J]. *Gene Dev*, 2012, 26(2): 120-125.
- [17] Franco L C, Morales F, Boffo S, *et al.* CDK9: a key player in cancer and other diseases[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1273-1284.
- [18] Muntean A G, Hess J L. The pathogenesis of mixed-lineage leukemia[J]. *Annu Rev Pathol-Mech*, 2012, 7(1): 283-301.
- [19] Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *New Engl J Med*, 2008, 359(23): 2508. Doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [20] Gordon V, Bhadel S, Wunderlich W, *et al.* CDK9 regulates AR promoter selectivity and cell growth through serine 81 phosphorylation [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(12): 2267-2280.
- [21] Chen S Y, Gulla S, Cai C M, *et al.* Androgen receptor serine 81 phosphorylation mediates chromatin binding and transcriptional activation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 8571-8583.
- [22] Nemunaitis J J, Small K A, Kirschmeier P, *et al.* A first-in-human, phase 1, dose-escalation study of dinaciclib, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, administered weekly in subjects

- with advanced malignancies[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1): 259. Doi:10.1186/1479-5876-11-259.
- [23] Zeidner J F, Karp J E. Clinical activity of flavopiridol in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia Res*, 2015, 39(12): 1312-1318.
- [24] Karp J E, Garrett-Mayer E, Estey E H, et al. Randomized phase II study of two schedules of flavopiridol given as timed sequential therapy with cytosine arabinoside and mitoxantrone for adults with newly diagnosed, poor-risk acute myelogenous leukemia[J]. *Haematologica J*, 2012, 97(11): 1736-1742.
- [25] Christian B A, Grever M R, Byrd J C, et al. Flavopiridol in the treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19(6): 573-578.
- [26] Chiappella A, Santambrogio E, Castellino A, et al. Integrating novel drugs to chemoimmunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(8): 697-705.
- [27] Dey J, Deckwerth T L, Kerwin W S, et al. Voruciclib, a clinical stage oral CDK9 inhibitor, represses MCL-1 and sensitizes high-risk diffuse large B-cell lymphoma to BCL2 inhibition[J]. *Sci Rep-Uk*, 2017, 7(1): 18007. Doi:10.1038/s41598-017-18368-w.
- [28] Kumar S K, Laplant B, Chng W J, et al. Dinaciclib, a novel CDK inhibitor, demonstrates encouraging single-agent activity in patients with relapsed multiple myeloma[J]. *Blood*, 2015, 125(3): 443-448.
- [29] Flynn J M, Jones J A, Andritsos L, et al. Update on the phase I study of the cyclin dependent kinase inhibitor dinaciclib (SCH 727965) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): confirmation of clinical activity and feasibility of long-term administration[J]. *Blood*, 2010, 116(21): 600-601.
- [30] Flynn J, Jones J, Johnson A J, et al. Dinaciclib is a novel cyclin-dependent kinase inhibitor with significant clinical activity in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2015, 29(7): 1524-1529.
- [31] Heathcote D A, Patel H, Kroll S H B, et al. A novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidine is a potent inhibitor of cyclin-dependent protein kinases 1, 2, and 9, which demonstrates antitumor effects, in human tumor xenografts following oral administration[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24): 8508-8522.
- [32] Siegel-Lakhai W S, Rodenstein D O, Beijnen J H, et al. Phase I study of seliciclib (CYC202 or R-roscovitine) in combination with gemcitabine (gem)/cisplatin (cis) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(Suppl 16). Doi: 10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.2060.
- [33] Bettayeb K, Baunbæk D, Delehouze C, et al. CDK inhibitors roscovitine and CR8 trigger Mcl-1 down-regulation and apoptotic cell death in neuroblastoma cells[J]. *Genes Cancer*, 2010, 1(4): 369. Doi:10.1177/1947601910369817.
- [34] Conroy A, Stockett D E, Walker D, et al. SNS-032 is a potent and selective CDK 2, 7 and 9 inhibitor that drives target modulation in patient samples[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(4): 723-732.
- [35] Krystof V, Uldrijan S. Cyclin-dependent kinase inhibitors as anticancer drugs[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(3): 291-302.
- [36] Olson C M, Jiang B S, Erb M A, et al. Pharmacological perturbation of CDK9 using selective CDK9 inhibition or degradation[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(2): 163. Doi:10.1038/nchembio.2538.
- [37] Rajule R, Bryant V C, Lopez H, et al. Perturbing pro-survival proteins using quinoxaline derivatives: a structure-activity relationship study[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2012, 20(7): 2227-2234.
- [38] Van Delft M F, Wei A H, Mason K D, et al. The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(5): 389-399.



**【专家介绍】** 卢娜: 教授, 博士生导师。中国药科大学基础医学与临床药学院基础医学系主任, 江苏省肿瘤发生与干预重点实验室副主任。研究方向: 肿瘤药理学。2014年2月—2015年3月赴美国密歇根大学做访问学者。获2015年度高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)一等奖和2015年度江苏省科学技术奖一等奖。获2012年度“新世纪优秀人才”资助。获2013年度江苏省杰出青年科学基金资助。获2016年度江苏省“333工程第二层次”中青年科技领军人才称号。依托江苏省肿瘤发生与干预重点实验室, 进行肿瘤的发病机制及抗肿瘤药物的作用机制研究。近年来以第一作者或通讯作者发表SCI研究论文70余篇。主持国家自然科学基金(2项)、“十三五”重大新药创制专项(1项)、“十二五”重大新药创制专项(1项)、江苏省杰出青年科学基金(1项)、江苏省自然科学基金(1项)等多项国家及省部级项目。获得专利授权2项, 申请专利2项。