

مثبطات CDK في علاج السرطان: نظرة عامة

د.نتالي موسى*، آية عيسى**

*محاضر في كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nathali.moussa@manara.edu.sy

**كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: aya06365@gmail.com

الملخص

يعتبر الانقسام الخلوي غير المنتظم والمؤدي إلى تكاثر شاذ للخلايا أحد السمات الرئيسية للسرطان، لذا تكون الأهداف العلاجية التي تمنع انقسام الخلايا ذات فعالية في علاج السرطان. يتم التحكم بشكل أساسي في انقسام الخلايا بواسطة معقد يتكون من السيكلين Cyclin والسيكلين المعتمد على الكيناز Cyclin Dependent Kinases (CDKs). حتى الآن، تمت الموافقة على مثبطات CDK inhibitors (CDKIs)، وتحديدًا تلك التي تثبط فعالية الإنزيمين CDK4 و CDK6 (CDK4/6)، من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA لعلاج سرطان الثدي النقلي الإيجابي لمستقبلات الهرمون. ومع ذلك، نظراً لعدم الانتقائية والسمية الكبيرة، لم تتم الموافقة على معظم أفراد الجيل الأول من مثبطات CDK (ما يسمى بمثبطات pan-CDK التي تستهدف عدة إنزيمات CDKs) للتطبيق السريري. تقدم هذه المراجعة أفراد عائلة CDK وتناقش وظائفها الرئيسية في التحكم في دورة الخلية، ثم تلخص التطور البحثي فيما يتعلق بمثبطات CDK. **كلمة مفتاحية:** - مثبطات pan-CDK، مثبطات CDK الانتقائية، السرطان، العلاج المشترك.

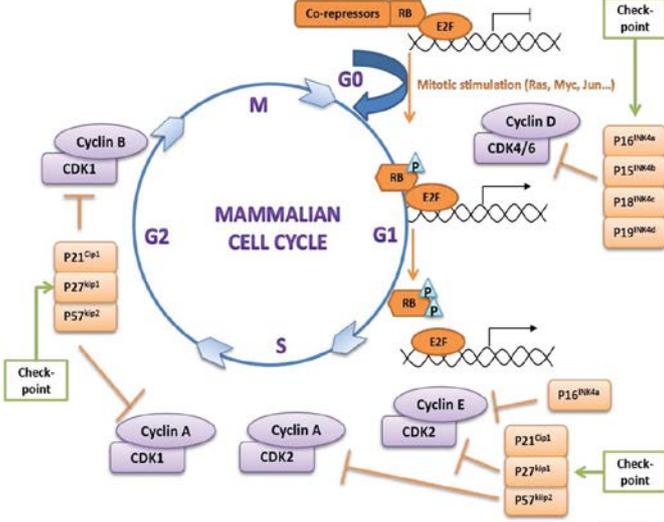
ABSTRACT

Dysregulated cell division, which leads to aberrant cell proliferation, is one of the key hallmarks of cancer. Therefore, therapeutic targets that block cell division would be effective for cancer treatment. Cell division is mainly controlled by a complex composed of cyclin and cyclin dependent kinases (CDKs). To date, the CDK inhibitors (CDKIs), specifically the ones that block the enzyme activity of CDK4 and CDK6 (CDK4/6), have been approved by FDA for the treatment of metastatic hormone receptor positive breast cancer. However, due to the non-selectivity and significant toxicity, most of the first generation CDK inhibitors (so called pan-CDK inhibitors that target several CDKs), have not been approved for clinical application. Despite this, great efforts and progress have been made to enable pan-CDK inhibitors application in the clinical setting. Notably, the development of combination therapy strategies in recent years has made it possible to reduce the toxicity and side effects of pan-CDK inhibitors. Thus, as a combination therapy approach, pan-CDK inhibitors regain great potential in clinical application. In this review, we introduced the CDK family members and discussed their major functions in cell cycle controlling. Then, we summarized the research progress regarding CDK inhibitors, especially those other than CDK4/6 inhibitors. We reviewed first-generation pan-CDKIs Flavopiridol and Roscovitine, and second-generation CDKIs Dinaciclib, P276-00, AT7519, TG02, Roniciclib, RGB-286638 by focusing on their developing stages, clinical trials and targeting cancers. The specific CDKIs, which targets to increase specificity and decrease the side effects, were also discussed. These CDKIs include CDK4/6, CDK7, CDK9, and CDK12/13 inhibitors. Finally, the efficacy and discrepancy of combination therapy with CDK inhibitors and PD1/PDL1 antibodies were analyzed, which might give insights into the development of promising strategy for cancer treatment.

Keywords — pan-CDK inhibitors, selective CDK inhibitors, cancer, combination therapy.

تشمل Dinaciclib، p276-00، AT7519، TG02، Roniciclib، RGB-286638 وغيرها، مع انتقائية أفضل وآثار جانبية أقل.

يعتبر الانقسام الخلوي أحد الأنشطة الحيوية الأساسية، التي تحدث في مختلف العمليات الفيزيولوجية كالنمو، توازن الأعضاء، تجديد الأنسجة، وأيضاً في عملية تكون الأورام Tumorigenesis. يُعرف تسلسل المراحل في انقسام الخلية باسم دورة الخلية Cell Cycle، ويتم تقسيمها إلى طور التركيب، والطور الانقسامي وطورين بينيين G1 و G2 [1]. لا تقتصر مشاركة CDKs على دورة الخلية فقط (الشكل 1)، بل تشارك في العمليات الخلوية الحاسمة الأخرى كنسخ الجينات، إفراز الأنسولين، تخليق الغليكوجين والوظائف العصبية. حتى الآن، تم تحديد 21 جين لـ CDKs و 5 جينات لمشابهات CDK في الجينوم البشري بناءً على تسلسلها المتماثل [2]. يظهر CDK1 كمحدد رئيسي للتقدم الانقسامي، في حين يرتبط CDK2 بشكل أكبر بتضاعف الحمض النووي في الخلايا حقيقية النوى الأعلى. يتم دخول دورة الخلية في الحيوانات المتوسطة metazoans في الغالب بواسطة CDK4 و CDK6، والتي تستجيب للعديد من الإشارات المنظمة للنمو [3,4]. تبين أن بعض CDKs الأخرى بما فيها CDK7 و CDK8 و CDK9 و CDK11 و CDK1، تشارك في تنظيم النسخ إلى جانب التحكم في دورة الخلية. يمكن لـ CDK7 فسفرة RNA polymerase II والمساهمة في بدء النسخ. بينما يقوم CDK8 وهو جزء من المعقد الوسيط بتنظيم عدد كبير من الجينات، كما يمكن لـ CDK9 أن يفسر RNA polymerase II وبالتالي تعزيز استطالة النسخ. بينما يعمل CDK11 بشكل رئيسي على عملية الربط splicing. تشير الأدلة المتراكمة إلى أنه يمكن لـ CDKs المنظمة للنسخ أن تشكل أهدافاً علاجية فعالة في علاج السرطان [5,6]. تمت دراسة مثبطات CDK منذ التسعينيات. الجيل الأول من مثبطات CDK هو مثبطات pan-CDK، بما فيها Roscovitine و Flavopiridol، ومع ذلك، فإن الجيل الأول من مثبطات pan-CDK يمتلك انتقائية سيئة وسمية عالية. نتيجة لذلك، فشلت معظم مثبطات pan-CDK في تجاربها السريرية. تم تطوير الجيل الثاني من مثبطات CDK، التي



الشكل 1: الوظائف الرئيسية لـ CDKs في دورة الخلية

الوظائف الرئيسية لـ CDKs في دورة الخلية: دورة الخلية حقيقية النواة هي عملية دقيقة مرتبة، يتم تنظيمها بواسطة CDKs، Cyclins و CDKs. يمكن لمعقد CDK-Cyclin أن يفسر البروتين Rb وينظم دورة الخلية بشكل إيجابي، في حين أن CDKs سوف يثبط جزءاً من عملية دورة الخلية ويلعب دوراً تنظيمياً مثبطاً. كما يوضح الشكل، بعد تحفيز الخلية بواسطة إشارات الانقسام، فإنها تدخل الطور G1. قبل أن تدخل المرحلة التالية، سيتم أولاً فسفرة البروتين Rb بواسطة معقدات CDK4/6-CyclinD و CDK2-CyclinE، وبالتالي إطلاقها بروتين E2F، وتعزيز التعبير الجيني المرتبط بالنسخ. ينتمي كل من P16INK4A و P21CIP1 و P27KIP1 و P57KIP2 إلى CDKs، من بينها P16INK4A المثبط لفعالية CDK4، ويمنع فسفرة البروتين Rb وإطلاق E2F، وبالتالي تثبيط دورة حياة الخلية في الطور G1. يمكن أن يمنع P21CIP1 و P27KIP1 و P57KIP2، من ناحية أخرى نشاط CDKs و Cyclins على نطاق واسع وكبح الخلايا في مراحل مختلفة.

II. تطوير مثبطات PAN-CDK غير الانتقائية

تمت دراسة مثبطات CDK منذ التسعينيات. الجيل الأول من مثبطات CDK هو مثبطات pan-CDK، بما فيها Flavopiridol و Roscovitine، ومع ذلك، فإن الجيل الأول من مثبطات pan-CDK يمتلك انتقائية سيئة وسمية عالية، مما يؤدي إلى تأثيرات ضارة حتمية تلحق بالخلايا الطبيعية. نتيجة لذلك، فشلت معظم مثبطات pan-CDK في تجاربها السريرية [8-10]. بعد ذلك، تم تطوير الجيل الثاني من مثبطات CDK، التي تشمل Dinaciclib، p276-00، AT7519، TG02، Roniciclib، RGB-286638 وغيرها، مع انتقائية أفضل وآثار جانبية أقل. أظهرت معظم مثبطات CDK من الجيل الثاني فعالية مضادة للورم anti-tumor activity في التجارب قبل السريرية، على الرغم من أن سلامة وفعالية هذه المثبطات تحتاج إلى مزيد من التحقق من الدراسات السريرية. في الوقت الحاضر، هناك ما يقرب من 40 مثبط من نوع pan-CDK تمر في مراحل مختلفة من البحث والتطوير. على سبيل المثال، فإن Dinaciclib، الذي طورته شركة Merck، وصل إلى الطور III من الدراسة السريرية، وقد قدم بالفعل تأثيراً كبيراً مضاداً للورم في علاج سرطان الجلد melanoma، وسرطان الثدي وسرطان الدم. بالإضافة إلى ذلك، تم إدخال العديد من مثبطات pan-CDK في الطور I أو الطور II، في حين أظهرت العديد من مثبطات pan-CDK الأخرى فعالية مضادة للورم في الدراسات ما قبل السريرية. من أجل تقليل الآثار الجانبية على لمثبطات pan-CDK، أجريت العديد من الدراسات على استراتيجيات توصيل الأدوية، وخاصة في مجال العلاج المشترك combination therapy. بشكل عام، أظهرت مثبطات pan-CDK فعالية سريرية واعدة على الرغم من الآثار الجانبية الخطيرة والمخاوف المتعلقة بالأمان. يتم وصف أبرز مثبطات pan-CDK في الجدول I.

الاسم	ال CDK المستهدفة	الدراسات السريرية	المرض المستهدف
Flavopiridol	1، 2، 4، 6، 7، 9	II	/ALL/AML/CLL/MM /MCL
Dinaciclib	1، 2، 5، 9	III	/CLL/MCL/NSCLC BC
P276-00	1، 4، 9	II	سرطان الرأس و الرقبة/BC
TG02	1، 2، 5، 7، 9	II	ورم أرومي دبقي/ الأورام الدموية/CLL
AT7519	1، 2، 4، 5، 6، 9	II	MM/CLL/MCL /المفوما اللاهودجكينية/ الأورام الصلبة
Roniciclib	1، 2، 3، 4، 7، 9	II	SCLC
RGB-286638	1، 2، 3، 4، 5، 9	I	الخبائثات الدموية
PHA-793887	1، 2، 4، 5، 7، 9	I	الأورام الصلبة

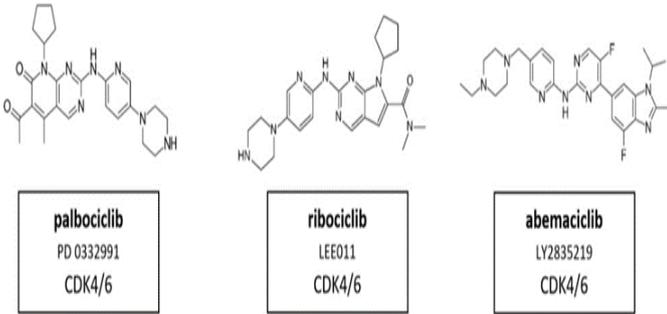
ALL: ابيضاض الدم للمفاوي الحاد، **AML:** ابيضاض الدم النوي الحاد، **CLL:** ابيضاض الدم للمفاوي المزمن، **MM:** الورم النقوي المتعدد، **MCL:** لمفوما الخلايا القشرية، **NSCLC:** سرطان الرئة غير صغير الخلايا، **BC:** سرطان الثدي.

جدول I: أبرز مثبطات pan-CDK [7].

III. مثبطات CDK الانتقائية

كان التحدي الأكبر في التطبيق السريري لمثبطات pan-CDK هو نوعيتها المنخفضة وآثارها الجانبية المؤثرة على الخلايا الجسدية الطبيعية. من أجل حل هذه المشكلة، نجح الباحثون في تطوير مجموعة متنوعة من مثبطات CDK الانتقائية، بما في ذلك مثبطات CDK4/6-، CDK7، CDK9-، CDK12/13 وغيرها. ونظراً لأن كل نوع من الورم يعبر عن CDK الخاص به، يتم اختيار مثبطات CDK الانتقائية المناسبة للمرضى ذات التأثير العلاجي ذو الصلة بالمرض، وتجنب

الاستجابة المناعية المكافحة للورم [14]. توفر هذه الآليات أساساً نظرياً للعلاج المركب بمثبطات CDK4/6. على سبيل المثال، تم تطبيق مثبطات CDK4/6 مع مضادات مستقبلات الهرمون Letrozole لعلاج سرطان الثدي. تخضع العديد من العلاجات الأخرى المركبة التي تتضمن مثبطات CDK4/6 حالياً لتجارب سريرية لمجموعة متنوعة من الأمراض بما في ذلك السرطانات.



الشكل 2: بنية مثبطات CDK4/6 الانتقائية، Palbociclib (المعروف أيضاً باسم PD 0332991)، و Ribociclib (المعروف أيضاً باسم LEE011)، و Abemaciclib (المعروف أيضاً باسم LY2835219).

ب. مثبطات CDK7

يملك CDK7 وظيفة مزدوجة تشمل التحكم في دورة الخلية وتنظيم النسخ، والذي يجعل CDK7 هدفاً محتملاً للعلاج بالسرطان. أظهرت العديد من مثبطات CDK7 الانتقائية (الشكل 3) فعالية مهمة مضادة للورم، بما في ذلك مثبطات غير تساهمية non-covalent مثل BS-181 و ICEC0942 و LDC4297 و QS1189 والمثبطات التساهمية THZ1 و THZ2 و BS-181. يعتبر YKL-5-124 هو أول مثبط CDK7 انتقائي للغاية. أظهرت الدراسات قبل السريرية أن BS-181 يمنع تكاثر الخلايا السرطانية ونمو ورم الطعم الأجنبي xenograft، لكن توافره البيولوجي ضعيف ونفاذيته الخلوية غير كافية [15]. يعد ICEC0942 (CT7001) مثبط CDK7 الأول المعطى فموياً، والذي تم تطويره من BS-181 ويمتلك خصائص مشابهة للدواء drug-like أكثر بالمقارنة مع BS-181 [16، 17]. ومن الجدير بالذكر أن ICEC0942 دخل

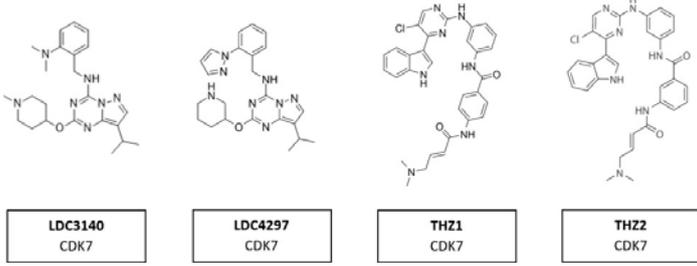
الأثار السامة والجانبية كذلك. في الوقت الحاضر، أظهرت مجموعة متنوعة من مثبطات CDK الانتقائية تأثيرات كبيرة مضادة للورم في الدراسات قبل السريرية والسريرية. وسنلخص خصائص بعض مثبطات CDK الانتقائية وفعاليتها المضادة للورم.

أ. مثبطات CDK4/6

تعد مثبطات CDK4/6 هي المثبطات الأولى التي تمت الموافقة عليها من قبل FDA للعلاج السريري. تمنع هذه المثبطات على وجه التحديد CDK4/6 وتظهر سمية على الخلايا الطبيعية. هناك ثلاث مثبطات CDK4/6 مرخصة من قبل الـ FDA وهي Palbociclib المنتج من قبل شركة Pfizer، Ribociclib Eli (الشكل 2) من شركة Novartis و Abemaciclib من شركة Lilly. يعتبر Palbociclib هو مثبط CDK4/6 الأول والأكثر شعبية، والذي حقق 2.135 مليار دولار من المبيعات العالمية في عام 2016، ومن المتوقع أن يصل إلى 7 مليارات دولار في عام 2022. يتشابه Ribociclib مع Palbociclib في البنية، بينما يكون Abemaciclib مختلفاً تماماً. أشارت الدراسات المخبرية إلى أن palbociclib يمتلك تأثير مثبط متعادل على كل من CDK4 و CDK6، بينما يكون Abemaciclib و Ribociclib أكثر قوة ضد CDK4 من CDK6 [11-13].

يمكن لجميع مثبطات CDK4/6 الثلاثة كبح انتقال دورة الخلية بشكل فعال من الطور G1 إلى S عن طريق منع فسفرة بروتين Rb، وبالتالي تمنع تكاثر خلايا الورم الإيجابية البروتين Rb. تتم الموافقة على هذه المثبطات حالياً في الخط الأول لعلاج سرطان الثدي المتقدم إيجابي مستقبل الهرمون +HR، والذي يمكن أن يقلل بشكل فعال من مقاومة العلاج الهرموني عن تطبيقه بمفرده ويزيد بشكل كبير من معدل البقاء لدى مرضى سرطان الثدي HR+/HER2. أظهرت الدراسات الحديثة أنه إلى جانب توقيف دورة الخلية، تقمع مثبطات CDK4/6 أيضاً نمو الورم من خلال آليات أخرى متعددة، بما في ذلك تعزيز الركودة الخلوية cytostasis الناتجة عن مثبطات مسار الإشارة، تحث الشيخوخة الخلوية، وتنظيم استقلال الخلايا، وحتى تعزز

الثدي HR+/HER2.



الشكل 3: بنية مثبطات: LDC3140، LDC4297، CDK7

THZ1 و THZ2.

ت. مثبطات CDK9

ينظم CDK9 استئالة النسخ الخلوية ونضج الرنا المرسل mRNA، وأصبح هدفاً علاجياً جذاباً للعديد من السرطانات، وخاصة تلك التي يسببها خلل تنظيم النسخ. تم تطوير العديد من مثبطات CDK9 (الشكل 4)، وقد تم إثبات نشاطها المهم المضاد للورم في الدراسات ما قبل السريرية، مثل Fadraciclib، AZD-4573، CDKI-73، MC180295، وغيرها. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يقوم Fadraciclib مع Temozolomide بقمع الورم الأرومي العصبي بشكل فعال. يعتبر AZD-4573 مثبط انتقائي للغاية لـ CDK9 يمكنه تقليل التعبير عن الجينات الورمية مثل MCL-1. لقد أظهرت الدراسات قبل السريرية أن AZD-4573 له فعالية كبيرة مضادة للسرطان في الأورام الخبيثة الدموية. يظهر التطبيق المشترك لـ CDKI-73 مع olaparib تأثير علاجي تآزري في سرطان المبيض إيجابي BRCA1، مما يسهل استخدام CDK9 كواسم بيولوجي تنبؤي لمثبطات PARP في الممارسة السريرية [20]. يمكن لـ MC180295 نزع فسفرة البروتين SWI/SNF Brg1، وبالتالي تعزيز تفعيل الجينات ويؤدي إلى استعادة التعبير الجيني للجينات الكابحة للورم. بالإضافة إلى ذلك، فإن تثبيط CDK9 يحسس مثبط نقطة التفتيش المناعية α -PD-1 في الجسم الحي، مما يجعله هدفاً ممتازاً للعلاج اللاجيني epigenetic على السرطان. وقد عززت نتائج هذه الدراسات قبل السريرية تطوير مثبطات CDK9 للتطبيق السريري.

التجارب السريرية في عام 2017 ويجري حالياً التحقيق من قدرته في تجارب الطور I/II لمجموعة متنوعة من العلاجات للأورام الخبيثة المتقدمة، بما في ذلك العلاج الأحادي أو المركب لسرطان الثدي الثلاثي السلبي، وسرطان البروستات المقاوم للإحساء (CRPC) castrateresistant prostate cancer، والعلاج المشترك مع Fulvestrant لدى مرضى سرطان الثدي مع -HR+/HER2. يعد THZ1 واحد من أكثر مثبطات CDK7 التساهمية التي تمت دراستها على نطاق واسع. أظهرت الدراسات قبل السريرية أن THZ1 يمتلك فعالية قوية مضادة للورم في العديد من أنواع السرطان. تجدر الإشارة إلى أن THZ1 لا يثبط CDK7 فقط، وإنما أيضاً يثبط CDK12 و CDK13. من أجل الحصول على مثبط أكثر انتقائية لـ CDK7، طور الباحثون YKL-5-124 من خلال الجمع بين الرؤوس التساهمية covalent warhead من THZ1 مع نواة Pyrrolidinopyrazole من PF-3758309 [18]. يمتلك YKL-5-124 قدرة تثبيط انتقائية قوية ضد CDK7، ولكن لا يمتلك فعالية مثبطة ضد CDK12 و CDK13. أظهرت الدراسات قبل السريرية أن YKL-5-124 يمكن أن يعزز عدم الاستقرار الجيني ويؤدي إلى استجابة مناعية مضادة للورم في سرطان الرئة الصغير الخلايا، والتي توفر أساساً نظرياً للعلاج المركب لمثبطات CDK7 مع العلاج المناعي. دخل SY-1365، وهو مثبط CDK7 المشتق من THZ1، الطور I لتجربة سريرية في الأورام الصلبة المتقدمة في أيار 2017 لتقييم فعاليته في علاج سرطان المبيض والثدي [19].

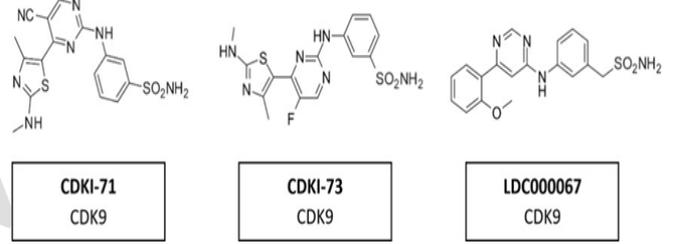
SY-5609 هو مثبط CDK7 انتقائي آخر. أظهرت الدراسات قبل السريرية أن مشاركة SY-5609 مع fulvestrant ذات فعالية قوية مضاد للورم ضد سرطان المبيض، وسرطان الثدي إيجابي TNBC و ER+. دخل SY-5609 الطور I في التجارب السريرية في يناير 2020 لعلاج الأورام الصلبة المتقدمة وبشكل مشترك مع Fulvestrant لدى مرضى سرطان

عن c-MYC، وسبيل الإشارة Wnt/ β -catenin، وربط الـ RNA، وسبيل الإشارة ERBB-PI3K-AKT، وسبيل الإشارة MAPK وكذلك مسار NF-KB، وإشارة الاستجابة لثلف الحمض النووي (DDR) DNA damage response. في السنوات الأخيرة، تم تطوير العديد من مثبطات CDK12 (الشكل 5). تشمل هذه المثبطات SR-4835 وTHZ531، والتي أظهرت فعالية قوية مضادة للورم في الدراسات قبل السريرية. SR-4835 هو مثبط مزدوج انتقائي للغاية لكل من CDK12 و CDK13، والذي يمكن أن يفتح التعبير عن بروتينات الاستجابة لثلف الحمض النووي الأساسية. هذا يمكن يؤدي إلى القصور في إصلاح أضرار الحمض النووي، وبالتالي تعزيز التأثير التآزري لعلاج أضرار الحمض النووي للعلاج الكيميائي ومثبطات PARP في TNBC. يعد THZ531 مثبط تساهمي آخر لكل من CDK12 وCDK13، والذي يمكن أن يقلل بشكل كبير من التعبير عن جينات استجابة تلف الحمض النووي وعوامل النسخ. أشارت الدراسات الحديثة إلى أن THZ531 له تأثير تآزري لافت للنظر مع Sorafenib في علاج سرطان الكبد [23]. حتى الآن، كانت مثبطات استهداف CDK12 في التجارب السريرية كلها عموماً مثبطات pan-CDK، بما في ذلك Dinaciclib. لذلك، هناك حاجة إلى تطوير مثبطات CDK12 مع انتقائية عالية وخصائص دوائية.

IV. العلاج المشترك لمثبطات CDK والأضداد PD1-PDL1

خلال عقود من البحث، برز العلاج المناعي للسرطان كاستراتيجية قوية وفعالة لعلاج السرطان. في عام 1992، تم تحديد مستقبلات الموت المبرمج I programmed death (PD1) receptor 1 (PD1) وأظهر تعبير PD1 في الخلايا التائية. في عام 1999، حدد (B7-H1) PDL1 وأظهر تعبيراً عالياً لـ PDL1 في الخلايا المناعية والورمية. يستحث التداخل بين PD1 و PDL1 التمثول الخلوي المبرمج للخلايا التائية ويثبط تفعيل الخلايا للمفاوية. وبالتالي، فإن

لخصت مراجعة حديثة التقدم الذي تم احرازه من قبل ستة عشر مثبط لـ CDK9 في مراحل مختلفة من التطور السريري لعلاج السرطان. تم إنهاء أربع دراسات منها والتي تتعلق بـ P276-00، ZK-304709، BAY-1000394 و SNS-032، بسبب ضعف الانتقائية وارتفاع السمية. بينما مازالت مثبطات أخرى، بما فيها Alvocidib، TP-1287، P-1446، BAY-1143572، TG-02، (R) -، BAY-1251152، Dinaciclib، Fadraciclib، Roscovitine، AT7519، Dinaciclib، BTX-A51 و AZD-4573، مشتركة في العديد من التجارب السريرية [21]. في الواقع، معظم هذه المركبات ليست انتقائية بشكل مطلق، فهي تثبط CDKs أخرى، مثل Dinaciclib الذي يستهدف CDK1، 2، 5، TG-02 الذي يستهدف CDK1، 2، 3، 5، AT7519 الذي يستهدف CDK1، 2، 4، 5، 6، وهكذا. وبالتالي، فإنها تعتبر أيضاً مثبطات pan-CDK. بسبب التشابه العالي لهذه CDKs في المجال المحفز catalytic domain، لا يزال تطوير مثبطات CDK9 انتقائية يمثل تحدياً كبيراً.



الشكل 4: بنية مثبطات: CDKI-71 و CDK9 و CDKI-73 و LDC000067.

ث. مثبطات CDK12

CDK12 هو منظم نسخ حاسم آخر إلى جانب CDK7 و CDK9 من عائلة CDK، يمكن أن يرتبط بـ cyclin K ليفسر المنطقة CTD من RNA polymerase II، وبالتالي تعزيز استئصال النسخ. تم الكشف عن العديد من الوظائف الجديدة لـ CDK12 في السرطان، وخاصة سرطان الثدي، في الدراسات الحديثة [22]. يتم تحقيق هذه الوظائف الجديدة من خلال تنظيم مجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية، بما في ذلك التعبير

بالاشتراك مع الأضداد لـ PD1، يمكن أن يحفز Dinaciclib موت الخلايا المناعية (ICD) immunogenic cell death لتحويل الخلايا السرطانية إلى لقاحات داخلية [24]. لقد فتحت هذه الدراسة مساراً جديداً في حل مشاكل السمية والآثار الجانبية لمثبطات pan-CDK، وبالتالي زيادة إمكانية تطبيقها.

ب. زيادة الفعالية المضادة للورم بواسطة مثبطات

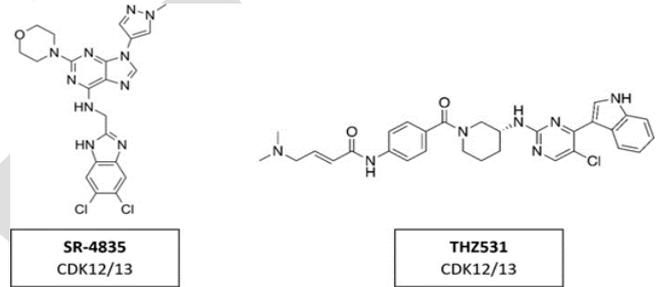
CDK4/6 بحصار نقطة التفتيش المناعي PD1-PDL1

يعد كل من CDK4 و CDK6 من الدوافع الأساسية لدورة الخلية واللازمين لبدء وتطور الأورام الخبيثة المختلفة. أظهرت مثبطات CDK4/6 فعالية كبيرة ضد العديد من الأورام الصلبة. في دراسة نموذج الورم الفأري، وجد أن مثبطات CDK4/6 لا تحفز فقط حصار دورة الخلايا السرطانية، ولكن أيضاً تعزز المناعة المضادة للورم [25]. من ناحية، تنشط مثبطات CDK4/6 التعبير عن العناصر الرجعية retroviral الداخلية في الخلايا السرطانية، وبالتالي تحفز إنتاج انترفيرونات النوع III وتعزز عرض مستضد الورم في وقت واحد. من ناحية أخرى، تجمع مثبطات CDK4/6 تكاثر الخلايا التائية المنظمة بشكل ملحوظ. استناداً إلى هاتين الوظيفتين، يتم تعزيز إزالة الخلايا السرطانية بواسطة خلايا T السامة للخلايا بشكل كبير عن طريق العلاج مع مثبطات CDK4/6. قدمت هذه الدراسة أساساً نظرياً للعلاج المركب باستخدام مثبطات CDK4/6 والأضداد anti-PD1-PDL1.

Abemaciclib هو مثبط CDK4/6 آخر، والذي تمت الموافقة عليه سريرياً في علاج سرطان الثدي +HR. ذكرت دراسة حديثة أن العلاج مع Abemaciclib يمكن أن يعزز تفعيل الخلايا التائية البشرية ويمكن أن ينظم التعبير عن جينات عرض المستضد في خلايا سرطان الثدي [26]. أشارت دراسة أخرى إلى أن العلاج الأحادي بـ Abemaciclib يمكن أن يزيد من تفعيل الخلايا التائية وتأخير نمو الورم. يمكن أن يؤدي العلاج المشترك مع الأضداد Abemaciclib و Anti-PDL1 إلى خلق الذاكرة المناعية والتخلص من الورم. اقترحت هذه النتائج أن

حصار نقاط التفتيش المناعية PD1-PDL1 يعزز تفعيل الخلايا التائية، مما يسهل التأثير السام خلويًا للخلايا التائية على الخلايا السرطانية.

على الرغم من أن حصار نقطة التفتيش checkpoint المناعية PD1-PDL1 قد حقق نجاحاً ملحوظاً في العلاج السريري لمجموعة متنوعة من السرطان، لا يزال غالبية مرضى السرطان غير مستجيبين للعلاج المناعي.



الشكل 5: بنية مثبطات: SR-4835 و THZ531.

بالإضافة إلى ذلك، قد تحدث مقاومة الأدوية أثناء العلاج المستهدف لـ PD1-PDL1. لذلك، تم إجراء العديد من التجارب لتحسين إعادة رعاية مرضى السرطان للعلاج المناعي من خلال استراتيجيات العلاج المشترك. أظهرت الدراسات الحديثة أن بعض مثبطات CDK يمكن أن تعزز الاستجابة المناعية المضادة للورم. أظهرت بعض مثبطات CDK في التجارب قبل السريرية والسريرية، فعالية قوية مضادة للورم عند استخدامها مع العلاج المناعي PD1-PDL1.

أ. تعزيز Dinaciclib لقمع الورم المتواسط بـ anti-PD1

يمكن أن يحفز Dinaciclib، مثبط CDK قوي لكل من CDK1، 2، 5، 9 و 12، ويحفز التمثول الخلوي المبرمج في خلايا السرطان المختلفة كما هو موضح أعلاه. ذكر أن العلاج المشترك مع Dinaciclib والأضداد anti-PD1 أظهر فعالية كبيرة مضادة للورم. يمكن أن يحفز هذا العلاج المشترك على ارتشاح الخلايا التائية وتفعيل الخلايا التغصنية DC، مما يشير إلى أن العلاج المشترك يمكن أن يحسن الاستجابة المناعية المضادة للورم ويؤدي إلى انحسار الورم. بالإضافة إلى ذلك،

أن مزيج من مثبطات CDK12 والعلاج المناعي PD1-PDL1 سيكون استراتيجياً واعدة لعلاج السرطان.

V. الاستنتاجات

تفتقر مثبطات CDK التي تم تطويرها في طور المبكر إلى الفعالية والانتقائية في الممارسة السريرية، وكانت ذات تأثير علاجي محدود. أظهرت مثبطات CDK فعالية رائعة مضادة للورم. ومع ذلك، بسبب انخفاض نوعيتها وآثارها الجانبية الحادة، لم تتم الموافقة على مثبطات pan-CDK للعلاج السريري للسرطان. قد يحمل تحسين مثبطات pan-CDK مع العلاج المشترك بعض الأمل، وتجري بالفعل تجارب سريرية أكثر صلة. على عكس مثبطات pan-CDK، تم تحقيق تقدم كبير من قبل مثبطات CDK4/6 الانتقائية. تم ترخيص Palbociclib منذ عام 2015 لعلاج سرطان الثدي المستجيب للعلاج الهرموني وإيجابي البروتين Rb. بعد ذلك، تمت الموافقة على Abemaciclib الذي طورته Eli Lilly و Ribociclib الذي طورته Novartis من قبل إدارة الأغذية والعقاقير.

في الوقت الحاضر، تجرى العديد من التجارب السريرية لتقصي فعالية مثبطات CDK4/6 الانتقائية في العديد من الأورام كالحالات المتقدمة من الساركوما، والتي وصلت للمرحلة II من الدراسة السريرية التي يجريها Javier Martin-Broto وزملائه في عام 2023 [29]، بالإضافة لتقصي أمانها عند المشاركة مع العلاج الإشعاعي كالتحليل التلوي Meta-analysis الذي أجراه Carlotta Becherini وزملائه عام 2023 [30]. كما يتم تقصي فعالية samuraciclib كفرد جديد من مثبطات CDK7 لدى مرضى سرطان الثدي المتقدم في المرحلة I من الدراسة السريرية في نفس العام [31].

المراجع:

- [1]. Jamasbi E, Hamelian M, Hossain MA, Varmira K. The cell cycle, cancer development and therapy. Mol Biol Rep. 2022 Nov;49(11):10875-10883. doi: 10.1007/s11033-022-07788-1. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35931874.
- [2]. Malumbres M, Harlow E, Hunt T, Hunter T, Lahti JM, Manning G, Morgan DO, Tsai LH and

العلاج المشترك من Abemaciclib والأضداد لـ PDL1 يحفز بشكل فعال الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية. قد قدم العلاج المشترك مع الأضداد Abemaciclib و Anti-PDL1 إمكانات كبيرة في التطبيق السريري.

نظراً لأن فعالية علاج الأضداد PDL1 تعتمد على وفرة البروتين PDL1، تم التحقيق في الآلية التنظيمية للتعبير PDL1 وتوافره. ووجد أن CDK4 مساهم في تنظيم PDL1. أثبتت دراسة أخرى كذلك أن العلاج المشترك بمثبطات CDK4/6 والأضداد PDL1 قدم فعالية قوية مضادة للورم. تعزز هذه النتائج إمكانات العلاج المشترك مع مثبطات CDK4/6 والأضداد PD1-PDL1 في التطبيق السريري. حتى الآن، بالإضافة إلى مزيج من مثبطات CDK4/6 والأضداد PDL1، يتم أيضاً تجربة علاجات مركبة أخرى. كونه من المتوقع أن تلعب العلاجات المركبة دوراً مهماً في علاج السرطان في المستقبل.

ت. علاجات مشتركة أخرى

من المعروف أن حالات طفرة CDK12 ترتبط مع زيادة عبء المستضد المستحدث neoantigen وزيادة ارتشاح الخلايا T الورم والتوسع النسيلي [27]. يُعرف تعطيل CDK12 بفتة مميزة من سرطان البروستات المقاوم للإخصاء النقيلي (MCRPC) Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer الذي قد يستفيد من العلاج المناعي لنقاط التفتيش.

في الواقع، أجريت تجربة سريرية للطور II على المرضى الذين يعانون من سرطان البروستات النقيلي الذي ينطوي على نقص CDK12. تم علاج هؤلاء المرضى مع المثبط المناعي لنقاط التفتيش بالاشتراك مع Nivolumab و Ipilimumab تلاها علاج أحادي بالـ Nivolumab. ذكرت دراسة حديثة أيضاً أن SR-4835، وهو مثبط نوعي لـ CDK12 و CDK13، يسبب موت الخلايا المناعية، وبالتالي عزز الفعالية المضاد للورم لعلاج نقطة التفتيش المناعية PD1-L1 في سرطان الثدي [28]. بالإضافة إلى ذلك، تتم دراسة YKL-5-124 (مثبط CDK7 و MC18029 (مثبط CDK9) في العلاج المشترك مع PD1/PD-L1 كما هو مذكور أعلاه. اقترحت هذه النتائج

- in various solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3251-3262.
- [14]. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD and Koff A. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell* 2018; 34: 9-20.
- [15]. Ali S, Heathcote DA, Kroll SH, Jogalekar AS, Scheiper B, Patel H, Brackow J, Siwicka A, Fuchter MJ, Periyasamy M, Tolhurst RS, Kanneganti SK, Snyder JP, Liotta DC, Aboagye EO, Barrett AG and Coombes RC. The development of a selective cyclin-dependent kinase inhibitor that shows antitumor activity. *Cancer Res* 2009; 69: 6208-6215.
- [17]. Hazel P, Kroll SH, Bondke A, Barbazanges M, Patel H, Fuchter MJ, Coombes RC, Ali S, Barrett AG and Freemont PS. Inhibitor selectivity for cyclin-dependent kinase 7: a structural, thermodynamic, and modelling study. *ChemMedChem* 2017; 12: 372-380.
- [18]. Patel H, Periyasamy M, Sava GP, Bondke A, Slafer BW, Kroll SHB, Barbazanges M, Starkey R, Ottaviani S, Harrod A, Aboagye EO, Buluwela L, Fuchter MJ, Barrett AGM, Coombes RC and Ali S. ICEC0942, an orally bioavailable selective inhibitor of CDK7 for cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 1156-1166.
- [19]. Olson CM, Liang Y, Leggett A, Park WD, Li L, Mills CE, Elsarrag SZ, Ficarro SB, Zhang T, Düster R, Geyer M, Sim T, Marto JA, Sorger PK, Westover KD, Lin CY, Kwiatkowski N and Gray NS. Development of a selective CDK7 covalent inhibitor reveals predominant cell-cycle phenotype. *Cell Chem Biol* 2019; 26: 792-803, e710.
- [20]. Hu S, Marineau JJ, Rajagopal N, Hamman KB, Choi YJ, Schmidt DR, Ke N, Johannessen L, Bradley MJ, Orlando DA, Alnemy SR, Ren Y, Ciblat S, Winter DK, Kabro A, Sprott KT, Hodgson JG, Fritz CC, Carulli JP, di Tomaso E and Olson ER. Discovery and Characterization of SY-1365, a selective, covalent inhibitor of CDK7. *Cancer Res* 2019; 79: 3479-3491.
- [21]. Li J, Zhi X, Chen S, Shen X, Chen C, Yuan L, Guo J, Meng D, Chen M and Yao L. CDK9 inhibitor CDKI-73 is synergetic lethal with PARP inhibitor olaparib in BRCA1 wide-type ovarian cancer. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 1140-1155.
- [22]. Wu T, Qin Z, Tian Y, Wang J, Xu C, Li Z and Bian J. Recent developments in the biology and medicinal chemistry of CDK9 inhibitors: an update. *J Med Chem* 2020; 63: 13228-13257.
- [23]. Cheng SW, Kuzyk MA, Moradian A, Ichu TA, Chang VC, Tien JF, Vollett SE, Griffith M, Marra MA and Morin GB. Interaction of cyclin-dependent kinase 12/CrkRS with cyclin K1 is required for the phosphorylation of the C-terminal domain of RNA polymerase II. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 4691-4704.
- [24]. Hossain DMS, Javaid S, Cai M, Zhang C, Sawant A, Hinton M, Sathe M, Grein J, Blumenschein W, Wolgemuth DJ. Cyclin-dependent kinases: a family portrait. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1275-1276.J.
- [3]. Morgan DO. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13: 261-291.
- [4]. Sherr CJ and Roberts JM. Living with or without cyclins and cyclin-dependent kinases. *Genes Dev* 2004; 18: 2699-2711.
- [5]. Akhtar MS, Heidemann M, Tietjen JR, Zhang DW, Chapman RD, Eick D and Ansari AZ. TFIIF kinase places bivalent marks on the carboxy-terminal domain of RNA polymerase II. *Mol Cell* 2009; 34: 387-393.
- [6]. Larochele S, Amat R, Glover-Cutter K, Sansó M, Zhang C, Allen JJ, Shokat KM, Bentley D and Fisher RP. Cyclin-dependent kinase control of the initiation-to-elongation switch of RNA polymerase II. *Nat Struct Mol Biol* 2012; 19: 1108-1115.
- [7]. Zhang M, Zhang L, Hei R, Li X, Cai H, Wu X, Zheng Q, Cai C. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. *Am J Cancer Res*. 2021 May 15;11(5):1913-1935. PMID: 34094661; PMCID: PMC8167670.
- [8]. Meijer L, Borgne A, Mulner O, Chong JP, Blow JJ, Inagaki N, Inagaki M, Delcros JG and Moulinoux JP. Biochemical and cellular effects of roscovitine, a potent and selective inhibitor of the cyclin-dependent kinases cdc2, cdk2 and cdk5. *Eur J Biochem* 1997; 243: 527-536.
- [9]. Cienas J, Kalyan K, Sorokinas A, Stankunas E, Levy J, Meskinyte I, Stankevicius V, Kaupinis A and Valius M. Roscovitine in cancer and other diseases. *Ann Transl Med* 2015; 3: 135.
- [10]. Whittaker SR, Mallinger A, Workman P and Clarke PA. Inhibitors of cyclin-dependent kinases as cancer therapeutics. *Pharmacol Ther* 2017; 173: 83-105.
- [11]. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, Albassam M, Zheng X, Leopold WR, Pryer NK and Toogood PL. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1427-1438.
- [12]. Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, Torres R, Ajamie RT, Wishart GN, Flack RS, Neubauer BL, Young J, Chan EM, Iversen P, Cronier D, Kreklau E and de Dios A. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs* 2014; 32: 825-837.
- [13]. Tripathy D, Bardia A and Sellers WR. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor

- JS, Zou W, Montgomery B, Alva A, Robinson DR and Chinnaiyan AM. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell* 2018; 173: 1770-1782, e1714.
- [28]. Li Y, Zhang H, Li Q, Zou P, Huang X, Wu C and Tan L. CDK12/13 inhibition induces immunogenic cell death and enhances anti-PD-1 anticancer activity in breast cancer. *Cancer Lett* 2020; 495: 12-21.
- [29]. J. Martin-Broto et al., "Phase II trial of CDK4/6 inhibitor palbociclib in advanced sarcoma based on mRNA expression of CDK4/ CDKN2A," *Signal Transduct Target Ther*, vol. 8, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01661-8.
- [30]. C. Becherini et al., "Safety profile of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 119, W.B. Saunders Ltd, Sep. 01, 2023, doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102586.
- [31]. R. Charles Coombes et al., "Dose escalation and expansion cohorts in patients with advanced breast cancer in a Phase I study of the CDK7-inhibitor samuraciclib," *Nat Commun*, vol. 14, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41467-023-40061-y.
- Pinheiro EM and Chackerian A. Dinaciclib induces immunogenic cell death and enhances anti-PD1-mediated tumor suppression. *J Clin Invest* 2018; 128: 644-654.
- [25]. Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, BrinJones H, Sceneay J, Li BB, Khan N, Ubellacker JM, Xie S, Metzger-Filho O, Hoog J, Ellis MJ, Ma CX, Ramm S, Krop IE, Winer EP, Roberts TM, Kim HJ, McAllister SS and Zhao JJ. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017; 548: 471-475.
- [26]. Schaer DA, Beckmann RP, Dempsey JA, Huber L, Forest A, Amaladas N, Li Y, Wang YC, Rasmussen ER, Chin D, Capen A, Carpenito C, Staschke KA, Chung LA, Litchfield LM, Merzoug FF, Gong X, Iversen PW, Buchanan S, de Dios A, Novosiadly RD and Kalos M. The CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces a T Cell inflamed tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-L1 checkpoint blockade. *Cell Rep* 2018; 22: 2978-2994.
- [27]. Wu YM, Cieřlik M, Lonigro RJ, Vats P, Reimers MA, Cao X, Ning Y, Wang L, Kunju LP, de Sarkar N, Heath EI, Chou J, Feng FY, Nelson PS, de Bono