

· 未来药物 ·

Wee1 激酶抑制剂 adavosertib

谭 焯^{1,2}, 奉 源^{1,2}, 魏会强², 李祎亮^{1,2*}, 韩英梅^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193
2. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192
3. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: Wee1 激酶是参与细胞周期 G₂/M 检查点和 DNA 损伤修复过程的关键激酶。超过 50% 的肿瘤存在 p53 基因缺失或突变, 导致细胞周期 G₁/S 检查点的缺陷, 使得肿瘤细胞 DNA 的复制及损伤修复过程更依赖于 G₂/M 检查点。抑制 Wee1 激酶活性后, 肿瘤细胞的 DNA 损伤不能及时修复便进入 M 期, 造成基因组不稳定性及染色体缺失, 引发有丝分裂灾难, 导致肿瘤细胞凋亡。adavosertib 是阿斯利康公司研发的小分子选择性 Wee1 激酶抑制剂, 通过选择性抑制 Wee1 激酶, 阻滞 p53 基因缺陷型肿瘤在 G₂/M 期检查点的 DNA 损伤修复, 导致肿瘤细胞死亡, 最终达到治疗肿瘤的目的。目前 adavosertib 单用或与其他抗癌药物联合的研究正处于 I/II 期临床研究中, 其有效性和安全性已经得到验证。

关键词: adavosertib; Wee1 激酶抑制剂; 抗肿瘤

中图分类号: R91 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)04-0989-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.058

A Wee1 kinase inhibitor: adavosertib

TAN Ye^{1,2}, FENG Yuan^{1,2}, WEI Hui-qiang², LI Yi-liang^{1,2}, HAN Ying-mei³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China
3. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Wee1 is the key kinase in cell cycle G₂/M check point and DNA damage repair. P53 gene mutates in more than 50% of tumor cells and abrogates the G₁/S phase check point in cell cycle, which makes it more dependent on G₂/M check point. Once Wee1 is inhibited, tumor cell cycle enters M phase without repairing DNA damage timely. It causes genomic instability and chromosomal deletion, induces mitotic catastrophe and leads to the apoptosis of tumor cells. adavosertib is a kind of selective small molecule Wee1 inhibitors launched by AstraZeneca. adavosertib retards DNA damage repair of p53 mutated tumor cells on G₂/M check point, leads to the death of tumor, and achieves the goal of cancer treatment. At present, the phase I/II clinical trials of adavosertib's monotherapy and combination therapy with other anti-tumor drugs are in progress and its effectiveness and safety have been confirmed.

Key words: adavosertib; Wee1 kinase inhibitor; anti-tumor

1 药物概况

通用名: adavosertib

别名: AZD1775, MK-1775

中文名: 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮

收稿日期: 2018-03-05

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助项目 (2016-I2M-3-022、2017-I2M-2-019)

作者简介: 谭 焯 (1992—), 女, 新疆阿勒泰人, 硕士生, 从事抗肿瘤药物的研究。E-mail: tyz1014@126.com

*通信作者 李祎亮 Tel: (022)85682077 E-mail: liyiliang75@163.com

韩英梅 Tel: (022)23006959 E-mail: hanyingmei@163.com

英文名: 2-allyl-1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenylamino)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-one

CAS: 955365-80-7

分子式: C₂₇H₃₂N₈O₂

相对分子质量: 550.60

结构式见图 1

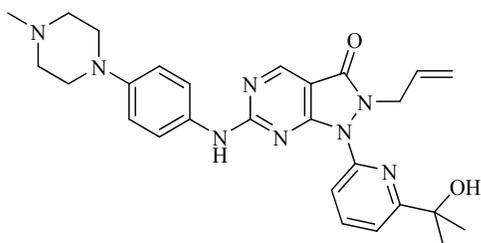


图 1 Adavosertib 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of adavosertib

原研公司: Merck (后转让给 AstraZeneca)

药理分类: Wee1 激酶抑制剂

适应症: 三阴性乳腺癌、胃腺癌、结直肠癌、卵巢癌等

目前阶段: I/II 期临床

给药途径: 口服

2 相关背景

Wee1 激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的重要成员之一,在整个细胞周期中起到多种重要作用,如确保 DNA 复制精准性和染色质完整性,阻滞 DNA 复制起始和 G₂ 期向 M 期转换等。共济失调毛细血管扩张突变基因 ATM 和 ATM 与 Rad3 相关蛋白 ATR 是 DNA 损伤应答的核心应答激酶。Wee1 激酶在上述 DNA 损伤应答通路中起到了关键作用。DNA 损伤被识别后,被磷酸化激活的 Wee1 激酶将 cdc2 上的 Thr15 磷酸化,从而抑制 cdc2 活性,使细胞周期停顿,暂不进入有丝分裂,以便完成 DNA 修复。

在细胞周期进程中, p53 蛋白通过 ATM-Chk2-p53 途径在 G₁/S 期和 G₂/M 期对 DNA 损伤进行检查,监控基因组的完整性^[1-2]。当细胞发生损伤时, p53 将会激活 p21 基因表达, p21 蛋白会与相应的 CDK-cyclins 复合体作用,引起各个检查点的阻滞,修复受损细胞^[3-5]。如果 p53 基因发生突变或缺失,就不能控制细胞的增殖,导致细胞癌变^[1-2, 6-9]。研究表明超过 50% 的肿瘤都存在 p53 基因缺失或突变^[6, 10-11],造成细胞周期 G₁/S 检查点的缺陷,使得

肿瘤细胞 DNA 的复制及损伤修复过程更依赖于 G₂/M 检查点^[11-12]。作为 G₂/M 检查点的关键激酶, Wee1 激酶在肿瘤细胞 DNA 损伤应答过程中显得尤为重要,这使得 Wee1 激酶在许多肿瘤中呈高表达状态。抑制 Wee1 激酶的活性后, cdc2 不发生磷酸化抑制, DNA 损伤未经及时修复便进入 M 期,造成基因组不稳定性 and 染色体缺失,引发有丝分裂灾难,导致肿瘤细胞凋亡^[11, 13-15]。另一方面,正常细胞的 p53 基因功能正常,能够在 G₁/S 和 G₂/M 期检查点分别对 DNA 损伤进行检查,当正常细胞的 Wee1 激酶的活性被抑制时,其功能上的缺失可以通过 p53 依赖的 DNA 损伤修复机制来补偿,使正常细胞得以存活^[16-18]。因此,理论上抑制 Wee1 激酶活性能够选择性地杀死 p53 基因缺陷肿瘤细胞,而不影响正常细胞,是一种理想的肿瘤治疗途径。

铂类、喜树碱类和核苷类似物等传统的化疗药物作用于 DNA 合成过程,造成 DNA 的合成损伤,放射治疗同样能够造成肿瘤细胞 DNA 的直接损伤。由于 Wee1 激酶是 DNA 损伤应答通路中的关键激酶,抑制其活性在理论上能够增强传统化疗药物的抗肿瘤作用和放射治疗效果。此外, PARP 抑制剂同样是作用于 DNA 损伤修复过程,与 Wee1 激酶抑制剂联用有可能会增强肿瘤治疗效果。另一方面,其他作用于非 DNA 靶点的抗肿瘤药物(如紫杉醇和单抗类抗肿瘤药物)与 Wee1 激酶抑制剂的联用也已经有相关临床研究在进行。

adavosertib 是目前研究最多的 Wee1 激酶抑制剂,同时也最先进入临床研究阶段。由于其作用机制的特殊性, adavosertib 在理论上既可以通过单一用药作用于 p53 基因缺失/突变型肿瘤,又可以与传统化疗药物和放疗联用增强其治疗效果,还可以与新兴的 PARP 抑制剂共同作用于 DNA 修复过程,实现杀死肿瘤细胞的作用。

3 合成路线^[19]

以胍基甲酸叔丁酯为起始原料,在邻苯二甲酸酐作用下得到氨基保护的中间体 1,随后与 3-溴丙烯在三乙基苄基氯化铵(TEBAC)作用下得 N-烯丙基化的中间体 2。中间体 2 在甲基胍的作用下脱除邻苯二甲酰基保护基得到中间体 3,化合物 3 和 2-甲硫基-5-嘧啶羧酸乙酯依次与 N, N-二异丙基乙胺(DIPEA)和三氟乙酸(TFA)作用,环合得到吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2*H*)-酮中间体 4。中间体 4 与 2-(6-溴吡啶-2-基)丙烷-2-醇在碘化亚铜和碱的催化

下反应得中间体 **5**, 随后使用间氯过氧苯甲酸(mCPBA) 将化合物 **5** 的甲巯基氧化为亚砷, 4-(4-甲基哌嗪) 苯胺在有机碱的存在下与中间体 **6** 反应, 最终得到 目标化合物 adavosertib, 合成路线见图 2。

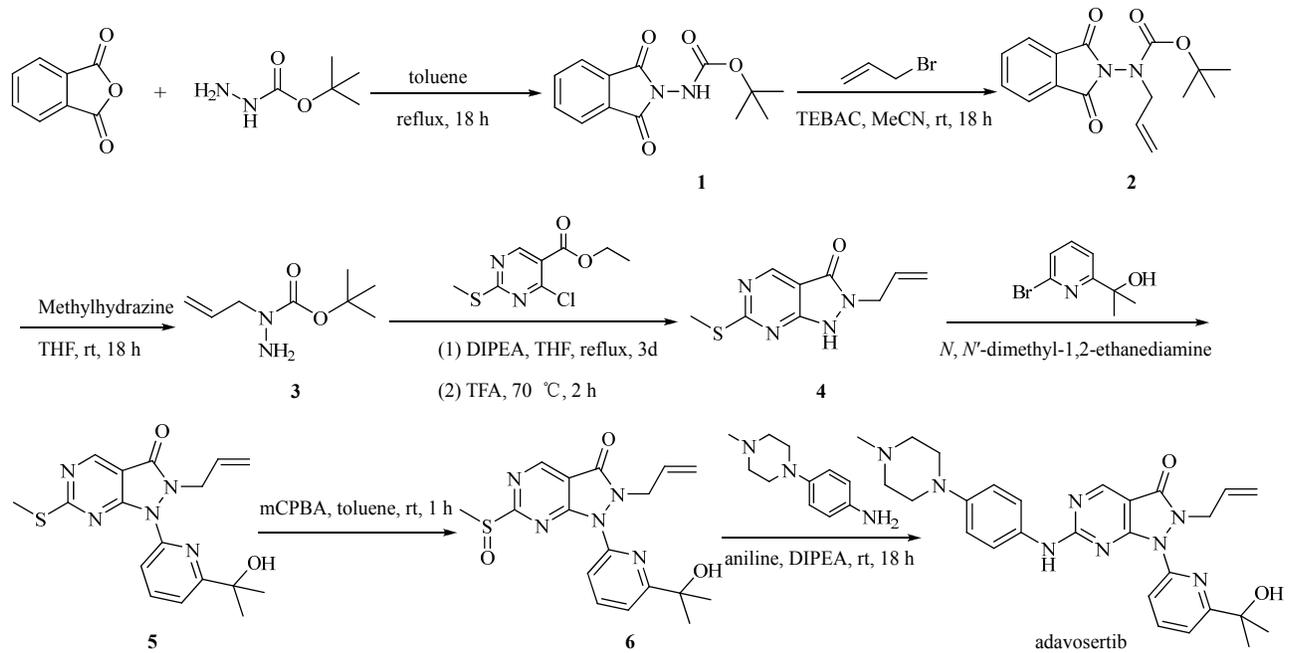


图2 adavosertib 的合成路线
Fig. 2 Synthetic route of adavosertib

4 作用机制

p53 基因缺失或突变广泛存在于各种类型的肿瘤细胞中, 该类肿瘤细胞虽然缺失了 G₁/S 期检查点, 但在 S 期发生的 DNA 损伤可以通过 Wee1 激酶介导的 G₂/M 期检查点被修复, 使肿瘤细胞得以存活。Wee1 激酶是 G₂/M 检查点的关键激酶, adavosertib 能够有效抑制其活性, 造成 G₂/M 期检查点失效, 导致细胞周期相关蛋白活性大大增加, DNA 损伤未经修复便进入 M 期, 引发基因组不稳定性和染色体缺失, 形成有丝分裂灾难, 导致肿瘤细胞凋亡^[11, 13-15]。

另外, adavosertib 抑制 Wee1 激酶活性后, 在很大程度上阻断了 ATM 和 ATR 介导的 DNA 损伤应答通路, 使 DNA 损伤得不到及时有效修复。adavosertib 与 DNA 损伤化疗药物、DNA 损伤修复抑制药物或放射治疗联合使用后, 可以增强其抗肿瘤作用和放射治疗效果。

5 临床研究

5.1 临床前研究

Hirai 等^[20]对 adavosertib 的体外激酶抑制活性进行了测试, 结果表明 adavosertib 对 Wee1 有较高

的抑制活性 (IC₅₀ 为 5.2 nmol/L) 和选择性。在测试的 223 种激酶中, 1 μmol/L adavosertib 仅对 8 种激酶的抑制率高于 80%, 而且对 Wee1 抑制活性的 IC₅₀ 值是其他 7 种激酶抑制活性的 10 倍以上, 是另外一种激酶 Yes 抑制活性的 2~3 倍 (IC₅₀ 为 14 nmol/L)。Myt1 是另一种通过在特定位置磷酸化而抑制 cdc2 的激酶, adavosertib 对其 Wee1 的抑制活性是对 Myt1 抑制活性的 100 倍 (IC₅₀ 为 530 nmol/L)。上述结果表明, adavosertib 对 Wee1 激酶有着较高的抑制活性和选择性。

细胞实验表明 adavosertib 能够增强 5-氟尿嘧啶对 p53 缺陷人结肠癌细胞的抑制作用, 这是由于 adavosertib 抑制 Wee1 活性后阻滞 cdc2 的磷酸化, 使由 5-氟尿嘧啶处理诱导的 DNA 损伤检查点失效, 并且通过诱导组蛋白 H3 磷酸化而引起有丝分裂的过早进入, 导致癌细胞死亡。另一项细胞实验中, adavosertib 的 EC₅₀ 值为 49 nmol/L, 并剂量相关性抑制吉西他滨、卡铂或顺铂诱导的 cdc2 磷酸化和细胞周期阻滞, EC₅₀ 值分别为 82、81 nmol/L, 180、163 nmol/L, 以及 159、160 nmol/L。30~100 nmol/L adavosertib 单独治疗在 WiDr 和 H1299 细胞中没有

显著的抗增殖作用，而 300 nmol/L adavosertib 足以抑制大于 80% 的 Wee1，表现出温和显著的抗增殖作用，在 WiDr 和 H1299 细胞中抑制率分别为 34.1%、28.4%^[21]。

在一项 adavosertib 联合照射进行的细胞/动物实验中^[22]，研究表明 adavosertib 能够增强 p53 缺陷型肿瘤细胞的放射敏感性，消除照射引起的 G₂/M 期阻滞，p53 野生型细胞则未观察到类似现象。当 adavosertib 的给药剂量 60 mg/kg，每日两次时，能够显著增强 H1299 异种移植肿瘤小鼠对分次放疗的反应。

5.2 临床研究

由于 adavosertib 抗肿瘤机制的特殊性，本文以单一用药和联合用药分类，对 adavosertib 的临床研究情况进行概述。

5.2.1 单一用药 AstraZeneca 公司的一项针对 adavosertib 的开放标签多中心 Ib 期研究^[23]，目的是评估 adavosertib 单药治疗晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药动学和抗肿瘤活性。共招募 97 名实验者，研究分两部分进行，A 部分，大约 12 名晚期实体瘤患者，每 21 天周期的第 1~3 天和第 8~10 天口服（进食前 2 h 或进食后 2 h）adavosertib，2 次/d，每次用药间隔 12 h，每个治疗周期共 12 次剂量。B 部分将在 A 部分结束之后开始，评估 adavosertib 单药治疗的安全性和有效性。

AstraZeneca 公司开展的一项单组、开放标签的临床 Ib 期研究^[24]，目的是确定 adavosertib 单药治疗局部晚期或转移性实体瘤患者的最大耐受剂量。共招募 62 名实验者，疾病为局部晚期实体瘤、转移性实体瘤、卵巢癌，周期为 14 d，adavosertib 单药治疗在第 1~5 天口服 1 次/d 或 2 次/d 时的最大耐受剂量，随后 9 d 休息。21 d 周期中以 1 次/d，5/2 剂量方案（5 d 后，休息 2 d）进行。在治疗周期 1 和 2 期间评估剂量限制性毒性。患者接受 adavosertib 治疗，直至疾病进展，无法忍受的毒性或达到停药标准。主要评价指标是剂量限制性毒性发生率，次要评价指标是禁食条件下和高脂肪膳食条件下 adavosertib 的血浆浓度、不良事件发生率等。该研究已停止招募，预计完成日期是 2018 年 4 月 20 日。

美国国家癌症研究所开展的一项 adavosertib 单药治疗成人难治性实体瘤的临床 I 期研究^[25-26]，目的是确定 adavosertib 的最大耐受剂量，药动学以及磷酸化 Tyr15-Cdk（pY15-Cdk）和磷酸化组蛋白

H2AX（ γ H2AX）在配对的肿瘤活检组织中的水平。招募 25 名患者，口服 adavosertib 225 mg，2 次/d，每周 2.5 d，持续 2 周，周期 21 d。初步数据显示 adavosertib 在较低剂量下与化疗药物联合是可耐受的。常见的毒性是骨髓抑制和腹泻。剂量限制性毒性包括室上性快速性心律失常和骨髓抑制。药物积累半衰期约 11 h。pY15-Cdk 水平的降低（5 对配对活检中的 2 个）和 γ H2AX 水平增加（5 对配对活检中的 3 个）。同时，配对肿瘤活检中的靶标调节和 DNA 损伤应答证实了作用机制。该研究预计完成日期为 2019 年 9 月 21 日。

SETD2 基因的缺失/突变在肾癌、乳腺癌和某些儿童脑瘤等肿瘤中都有表现^[27-28]，可导致核糖核苷酸还原酶（RNR）的 RRM2 亚基基因的表达降低，造成细胞内的脱氧核糖核酸水平降低。由于 RRM2 亚基的降解还受 CDK1/2 激酶的调节，当 Wee1 激酶的活性被抑制时，CDK1 激酶活化，促进 RRM2 的降解，脱氧核糖核酸水平进一步降低，最终导致肿瘤细胞的合成致死^[29-30]。美国国家癌症研究所的一项 II 期临床试验^[31]，目的是研究 adavosertib 对 SETD2 缺陷型的局部晚期或转移性实体瘤的治疗作用，共招募 30 名实验者，患者口服 adavosertib，1 次/d。在没有疾病进展或不可接受的毒性的情况下，每 28 天重复 1 次。主要评价指标是客观缓解率。预计完成日期是 2020 年 2 月 28 日。由于体内正常细胞不具有 SETD2 缺失/突变，因此这种方法能够选择性杀死 SETD2 缺失/突变的肿瘤细胞。考虑到 SETD2 缺陷型肿瘤预后较差，以及目前还没有针对该种类型肿瘤的药物上市，这种抗肿瘤策略很有治疗与市场前景。

5.2.2 联合用药

(1) 铂类 荷兰癌症研究所的一项 II 期临床试验的目的是确定已接受一线治疗（紫杉醇 - 卡铂联合治疗）难治或耐药的（3 个月内）的 p53 突变上皮性卵巢癌患者接受 adavosertib 和卡铂治疗是否有效^[32]。一周期 21 d，治疗 2.5 d，卡铂 5 mg/(mL·min) 与 2 次/d 口服 225 mg adavosertib 联合治疗，共 5 次剂量，直至疾病进展。入组的 24 名患者中，21 名患者可评价疗效终点。最常见的不良事件包括疲劳（87%）、恶心（78%）、血小板减少症（70%）、腹泻（70%）和呕吐（48%）。最常见的 3 或 4 级不良事件是血小板减少症（48%）和中性粒细胞减少症（37%）。整体缓解率为 43%，其中 1 例（5%）

长期完全缓解。中位无进展生存时间和总生存时间分别为 5.3、12.6 个月。结果显示, adavosertib 有增强抗肿瘤活性的效果^[33]。

在 AstraZeneca 公司的一项开放标签、多中心的针对口服 adavosertib 的单药疗法与联合卡铂和紫杉醇治疗亚洲晚期实体瘤患者的临床 Ib 期研究中^[34], 招募 19 名成年患者, adavosertib 第 1 天口服单药治疗, 经过 3~7 d 的清除期后, 在每个周期 (21 d) 口服 5 个剂量的 adavosertib, 共 2.5 d, 并联合卡铂和紫杉醇治疗 6 个周期。在 6 个疗程的联合治疗后, 患者可以继续 adavosertib 单药治疗 (5 个剂量, 每个 21 d 周期的第 1~2.5 天), 由研究者自行决定。在周期的第 1 天以 175 mg/m² 的剂量进行 3 h 的紫杉醇静脉输液, 然后卡铂以药时曲线下面积 5 mg/(mL·min) 的剂量静脉输液, 最大剂量不能超过 750 mg 的总剂量。持续 6 个周期。主要评价指标是 adavosertib 的安全性、耐受性和推荐剂量, 次要评价指标是 adavosertib 单剂量和多次给药联合紫杉醇和卡铂的药动学。该研究已于 2017 年 8 月 23 日完成, 相关的研究结果暂未公布。

Merck Sharp 和 Dohme Corp 开展的一项随机的 II 期临床研究^[35], 目的是评估 adavosertib+卡铂+紫杉醇与卡铂+紫杉醇治疗成人铂敏感型 p53 突变的卵巢癌的效果。实验招募 136 名女性受试者, 在第 1 部分中, 15 名患者从一个周期 (21 d) 的第 1 天口服 225 mg adavosertib 胶囊, 2 次/d, 共服用 5 次剂量, 2.5 d。并在服药第 1 天联合紫杉醇 (静脉注射 175 mg/m²) 和卡铂治疗。从而确定 adavosertib 的耐受性。在第 2 部分中, 患者随机分配接受第 1 组的 adavosertib 加紫杉醇治疗 (59 名患者从第 1 周期 (21 d) 的第 1 天 2 次/d 口服 225 mg adavosertib, 共服用 5 次剂量。)或第 2 组的卡铂或安慰剂联合紫杉醇和卡铂治疗, 以评估 adavosertib 的疗效, 从而确定 adavosertib 的使用是否能够改善铂敏感型 p53 突变卵巢癌患者的无进展生存期 (PFS)。主要的评估指标是剂量限制毒性、无进展生存期 (PFS)、不良反应和实体瘤疗效评估 (RECIST 1.1)。次要评价指标是客观反应率 (OOR) 和中位总生存期 (OS)。研究结果显示^[36], adavosertib 联合卡铂和紫杉醇用于 p53 突变卵巢癌患者的疗效, adavosertib 组与安慰剂组 PFS 增加。同时, 调查了特定的遗传因素是否与该试验中对 adavosertib 联合化疗反应增加有关。133 名可评价疗效的患者中, 55 位患者同意提

供肿瘤组织的 NGS 检测。该试验的肿瘤的 NGS 子集中观察到的遗传畸变是异质的, 并且肿瘤相关基因的总突变负载也是可变的。在 BRCA 突变亚组中, 尽管少数 BRCA 突变的患者限制了随机对照之间的统计学比较, 但 adavosertib 治疗组患者的中位 PFS (53.86 周) 与安慰剂组 (45.86 周) 和 p53 亚组的分析显示, 错义突变和剪接位点无义、移码以及 p53 突变的患者相比具有相似的益处。尽管 G1/S 检查点基因畸变的异质性限制了亚组分析的统计功效, 但确定了需要进一步鉴定的特定基因。

Merck Sharp 和 Dohme Corp 的另一项非随机、开放标签、剂量递增的 adavosertib 单药治疗和联合吉西他滨、顺铂或卡铂联合治疗成人晚期实体肿瘤的 I 期临床研究^[37], 目的是评估口服 adavosertib 单药治疗或与化疗联合治疗难治性实体瘤患者的安全性、耐受性、药动学和药效学, 并确定最大耐受剂量。该研究分为 3 部分, 总计 202 例患者招募进入研究, 包括第 1 部分的 9 名患者, 第 2 部分的 43 名患者 (包括第 1 部分的 8 名患者) 和第 3 部分的 158 名患者。在第 1 部分中, 患者接受单一剂量的 adavosertib, 起始剂量为 325 mg, 并且将升至 650、1 300 mg 或直至达到最大耐受剂量, 随后进行 14 d 的观察。在第 2 部分中, 第 2-A 部分由 3 个治疗组组成, 在 21~28 d 的周期中 adavosertib 的剂量水平为 50、100、200、325、475、675、900、1 200、1 600 mg (允许不确定的临时剂量), 28 d 周期内吉西他滨静脉输液剂量从 1 000、8 00 mg/m² 到 600 mg/m²。21 d 周期中顺铂静脉输液剂量从 75、60 mg/m² 到 50 mg/m²。21 d 周期中卡铂静脉输液剂量从药时曲线下面积 5、4 mg/(min·mL) 到 3 mg/(min·mL)。第 2-B 部分, adavosertib 分别与吉西他滨、顺铂和卡铂联用, 共 3 个治疗组, adavosertib 在 28 d 周期中的起始剂量为 50 mg (用于吉西他滨) 组合。adavosertib 的剂量水平为 25、50、100、125、150、200、250、325、425 mg (允许不确定的临时剂量), 联用药物的给药剂量方案与 2-A 部分相同。在第 3 部分中, adavosertib 使用剂量为 2-B 部分研究所确定的最大耐受剂量, 与 3 个药物联用的给药剂量方案与 2-A 部分相同。主要评价指标为剂量限制毒性、最大耐受剂量、预测性生物标志物、血浆和尿液中 adavosertib 和代谢物的浓度, 次要评价指标: 疾病进展和生物有效剂量。结果表明 adavosertib 单药治疗耐受性良好, 未达到最大耐受剂量。adavosertib

与顺铂和卡铂的联合治疗实现了组织中 pCDK1 下降 50% 的靶向目标。在 176 例可评估疗效的患者中, 94 例 (53%) 病情稳定, 17 例 (10%) 实现部分缓解。P53 突变的患者中 (19 例) 有效率为 21%, 而 p53 野生型的患者中 (33 例) 有效率为 12%。该研究中包括 25 例卵巢癌, 7 例治疗有效。因此, adavosertib 作为单一药物或与化疗联合是安全且可耐受的。

(2) 紫杉醇 在 adavosertib 联合紫杉醇治疗 p53 突变的晚期胃腺癌的单组单中心 II 期临床研究中^[38], 25 名受试者, 口服 225 mg adavosertib, 2 次/d, 在 28 d 周期中的第 1、8、15 天与 80 mg/m² 紫杉醇联合给药 1~3 天。每 16 周进行筛查直至客观疾病进展。该试验预计于 2019 年 12 月完成。

(3) 喜树碱 纽约大学医学院的 I 期临床试验, 研究伊立替康与 adavosertib 联合治疗是否安全有效地治疗 p53 突变的转移性结直肠癌^[39]。共 32 名受试者参与, 第 1 组每两周服用 3 d adavosertib, 2 次/d, 每次 125 mg; 第 2A 组每两周服用 3 d adavosertib, 2 次/d, 每次 150 mg; 第 2B 组每两周服用 5 d adavosertib, 2 次/d, 每次 125 mg; 第 3 组每两周服用 5 d adavosertib, 2 次/d, 每次 150 mg。各组中伊立替康均为每两周 180 mg/m²。预计 2019 年 9 月完成。

(4) 核苷类似物 在比较盐酸吉西他滨单药治与 adavosertib 联合用药治疗女性复发性铂类耐药性上皮性卵巢癌, 原发性腹膜癌或输卵管癌的 II 期临床研究中^[40], 100 名成年女性受试者, 第 1 组在第 1、2、8、9、15、16 天口服 adavosertib, 第 1、8、15 d 接受 30 min 的盐酸吉西他滨静脉注射治疗。在没有疾病进展或难以忍受的毒性作用的情况下, 每 28 天重复一次。第 2 组在第 1、2、8、9、15 和 16 天口服安慰剂, 同样接受盐酸吉西他滨治疗。在没有疾病进展或难以忍受的毒性的情况下, 每 28 天重复一次。

Mayo Clinic 的一项 II 期临床试验研究了 adavosertib 单药治疗和联合阿糖胞苷治疗晚期急性髓细胞白血病或骨髓增生异常综合征的治疗效果^[41]。共招募 102 名实验者。A 组和 B 组的患者接受 adavosertib 和阿糖胞苷联合治疗。C 组的患者在第 1~5、8~12、15~19 和 22~26 天每天口服 adavosertib。主要评价指标是完全缓解率。

(5) PARP 抑制剂 AstraZeneca 公司进行的多中心、非随机、开放标签的 Ib 期试验^[42], 探究 adavosertib 和 PARP 抑制剂 olaparib 联用治疗难治

性实体瘤 (卵巢癌、乳腺癌和小细胞肺癌) 中的最大耐受剂量。共有 102 名受试者。第 1 组每 21 天周期的第 1~3 天和第 8~10 天 2 次/d 口服 adavosertib (即 6 次剂量/周), 并在每 21 天周期的第 1~14 天联合奥拉帕尼, 口服 2 次/d。第 2 组每 21 天周期的第 1~5 天和第 8~12 天 2 次/d 口服 adavosertib (即 10 次剂量/周), 第 1~14 天 2 次/d 口服奥拉帕尼。主要评价指标是剂量限制毒性的数量和发病率, 客观有效率和无进展生存期。该项研究预计完成时间为 2018 年 11 月 9 日。

(6) 单抗类 AstraZeneca 开展了一项多中心剂量递增的 I 期临床研究^[43], 评估 adavosertib 口服治疗与固定剂量的细胞程序性死亡配体-1 (PD-L1) 单抗 durvalumab 联合使用的安全性、耐受性和药理学。共 55 名受试者, adavosertib 的起始剂量是 2 次/d 口服 125 mg, 5 d 以上, 在 14 d 的周期中停用 9 d。该剂量的耐受性不好, 6 名患者中两名出现剂量限制性毒性。患者将在第 1 天接受 durvalumab 治疗, 在 28 d 周期的第 8~10 天、第 15~17 天和第 22~24 天接受 adavosertib 给药。adavosertib 将在每 28 天的周期中最多给药 6、9 d。地塞米松在 adavosertib 连续给药的第 1 天作为止吐剂。主要评价指标为剂量限制性毒性。预计完成时间为 2018 年 10 月 15 日。

6 安全性

adavosertib 对 p53 缺陷型肿瘤细胞有着较高的抑制活性, 而正常细胞的 p53 基因功能正常, 存在 G₁/S 和 G₂/M 期这两个周期检查点, 当正常细胞的 Wee1 激酶的活性被抑制时, 其功能上的缺失可以通过 p53 依赖的 DNA 损伤修复机制来补偿, 从而维持正常细胞的 DNA 修复和细胞周期。因此, adavosertib 的安全性从理论上要高于传统化疗药物和肿瘤靶向治疗药物。在一项已经进行的铂类敏感的 p53 基因突变的卵巢癌患 adavosertib+紫杉醇/卡铂方案化疗的临床实验中^[34], 观察到的最常见的不良反应为恶心、腹泻、脱发和乏力。有 85 例患者出现 3 级以上副反应, 主要是血小板减少和中性粒细胞减少, 还有 25 例患者因副作用退出试验。在另一项 adavosertib 联合吉西他滨、顺铂或卡铂治疗晚期实体肿瘤的临床研究中^[35], 最常见的不良事件同样包括乏力, 恶心、呕吐, 腹泻和血液学毒性, 但每一种联合治疗方案都实现了最大耐受剂量和生物有效剂量。这表明 adavosertib 联合铂类、紫杉醇或吉西他滨的毒性反应是可控的, 且对于铂类敏感的卵

巢癌患者能耐受该方案。

7 结语

adavosertib 通过有效抑制 Wee1 激酶的活性, 阻滞 p53 缺陷型肿瘤细胞的 DNA 损伤修复, 引发有丝分裂灾难, 导致肿瘤细胞凋亡, 从而实现治疗肿瘤的目的。已开展的临床研究对 adavosertib 的安全性、耐受性和药动学等进行了评估, 结果表明无论是单一给药还是与其他抗癌药物联用, adavosertib 均表现出显著的有效性的安全性。预计在不久的将来, 相关的III期临床会进一步开展, adavosertib 很有可能成为首个治疗肿瘤的 Wee1 激酶抑制剂药物。

参考文献

- [1] 韩涛, 杨德吉. p53 基因与肿瘤形成 [J]. 动物医学进展, 2008, 29(4): 88-92.
- [2] Kastan M B, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer [J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 316-323.
- [3] Reinhardt H C, Aslanian A S, Lees J A, et al. p53-deficient cells rely on ATM- and ATR-mediated checkpoint signaling through the p38MAPK/MK2 pathway for survival after DNA damage [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(2): 175-189.
- [4] Hirao A, Kong Y Y, Matsuoka S, et al. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2 [J]. *Science*, 2000, 287(5459): 1824-1827.
- [5] Dasika G K, Lin S C, Zhao S, et al. DNA damage-induced cell cycle checkpoints and DNA strand break repair in development and tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 1999, 18(55): 7883-7899.
- [6] Molinari M. Cell cycle checkpoints and their inactivation in human cancer [J]. *Cell Prolif*, 2000, 33(5): 261-274.
- [7] Goi K, Takagi M, Iwata S, et al. DNA damage-associated dysregulation of the cell cycle and apoptosis control in cells with germ-line p53 mutation [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(10): 1895-1902.
- [8] Mizuarai S, Yamanaka K, Kotani H. Mutant p53 induces the GEFH1 oncogene, a guanine nucleotide exchange factor-H1 for RhoA, resulting in accelerated cell proliferation in tumor cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(12): 6319-6326.
- [9] Syljuåsen R G, Krolewski B, Little J B. Little. Loss of normal G1 checkpoint control is an early step in carcinogenesis, independent of p53 status [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(5): 1008-1014.
- [10] Levine A J. p53, the cellular gatekeeper for growth and division [J]. *Cell*, 1997, 88(3): 323-331.
- [11] Kawabe T. G2 checkpoint abrogators as anticancer drugs [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(4): 513-519.
- [12] Bucher N, Britten C D. G2 checkpoint abrogation and checkpoint kinase-1 targeting in the treatment of cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(3): 523-528.
- [13] Mir S E, De Witt Hamer P C, Krawczyk P M, et al. In silico analysis of kinase expression identifies WEE1 as a gatekeeper against mitotic catastrophe in glioblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(3): 244-257.
- [14] Leijen S, Beijnen J H, Schellens J H. Abrogation of the G2 checkpoint by inhibition of Wee-1 kinase results in sensitization of p53-deficient tumor cells to DNA-damaging agents [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2010, 5(3): 186-191.
- [15] De Witt Hamer P C, Mir S E, Noske D, et al. WEE1 kinase targeting combined with DNA-damaging cancer therapy catalyzes mitotic catastrophe [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4200-4207.
- [16] Curtin N J. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 801-817.
- [17] Vriend L E, De Witt Hamer P C, Van Noorden C J, et al. WEE1 inhibition and genomic instability in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836(2): 227-235.
- [18] Matheson C J, Backos D S, Reigan P. Targeting Wee1 kinase in cancer [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(10): 872-881.
- [19] Matheson C J, Venkataraman S, Amani V, et al. A WEE1 inhibitor analog of AZD1775 maintains synergy with cisplatin and demonstrates reduced single-agent cytotoxicity in medulloblastoma cells [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(7): 2066-2067.
- [20] Hirai H, Iwasawa Y, Okada M, et al. Small-molecule inhibition of Wee1 kinase by MK-1775 selectively sensitizes p53-deficient tumor cells to DNA-damaging agents [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(11): 2992-3000.
- [21] Hirai H, Arai T, Okada M, et al. MK-1775, a small molecule Wee1 inhibitor, enhances anti-tumor efficacy of various DNA-damaging agents, including 5-fluorouracil [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(7): 514-522.
- [22] Bridges K A, Hirai H, Buser C A, et al. MK-1775, a novel Wee1 kinase inhibitor, radiosensitizes p53-defective human tumor cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17): 5638-5648.
- [23] AstraZeneca. Safety, tolerance, PK, and anti-tumour activity of AZD1775 monotherapy in patients with advanced solid tumours [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02482311?term=MK1775&draw=2&rank=11>.
- [24] AstraZeneca. Phase Ib study to determine MTD of AZD1775 monotherapy in patients with locally advanced or metastatic solid tumours [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02610075term=MK1775&draw=8&rank=7>.

- [25] National Cancer Institute (NCI). AZD1775 for advanced solid tumors [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01748825term=MK1775&recrs=ab&rank=1>.
- [26] Do K, Wilsker D, Ji J, *et al.* Phase I study of single-agent AZD1775 (MK-1775), a Wee1 kinase inhibitor, in patients with refractory solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30): 3409-3415.
- [27] Hakimi A A, Ostrovnya I, Reva B, *et al.* Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12): 3259-3267.
- [28] Al Sarakbi W, Sasi W, Jiang W G, *et al.* The mRNA expression of SETD2 in human breast cancer: correlation with clinico-pathological parameters [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 290.
- [29] Pfister S X, Markkanen E, Jiang Y, *et al.* Inhibiting Wee1 selectively kills histone H3K36me3-deficient cancers by dNTP starvation [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(5): 557-568.
- [30] Pfister S X. The three methyls: the function and therapeutic potential of histone H3K36 trimethylation [D]. Oxford: University of Oxford, 2014.
- [31] National Cancer Institute (NCI). WEE1 inhibitor AZD1775 in treating patients with SETD2-deficient locally advanced or metastatic solid tumors [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284385?term=MK1775&draw=14&rank=29>.
- [32] The Netherlands Cancer Institute. Study with Wee-1 inhibitor MK-1775 and carboplatin to treat p53 mutated refractory and resistant ovarian cancer(M10MKO) [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01164995?cond=NCT01164995&rank=1>.
- [33] Leijen S, van Geel R M, Sonke G S, *et al.* Phase II study of WEE1 inhibitor AZD1775 plus carboplatin in patients with TP53-mutated ovarian cancer refractory or resistant to first-line therapy within 3 months [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(36): 4354-4361.
- [34] AstraZeneca. Phase Ib study AZD1775 in combination with carboplatin and paclitaxel in adult Asian patients with solid tumours [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02341456?term=MK1775&recrs=e&rank=1>.
- [35] Merck Sharp & Dohme Corp. A study of MK-1775 in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin alone for participants with platinum-sensitive ovarian tumors with the P53 gene mutation (MK-1775-004) [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01357161term=MK1775&recrs=e&rank=3>.
- [36] Laing N, Lai Z, Barrett J C, *et al.* Abstract 337: Genetic analysis of tumors from a phase II trial evaluating AZD1775, carboplatin and paclitaxel in patients with TP53-mutant ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Suppl): 337.
- [37] Merck Sharp & Dohme Corp. A dose escalation study of MK1775 in combination with either gemcitabine, cisplatin, or carboplatin in adults with advanced solid tumors (MK-1775-001 AM7) [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00648648?term=MK1775&recrs=e&rank=2>.
- [38] Samsung Medical Center. Study of AZD1775 in combination with paclitaxel, in advanced gastric adenocarcinoma patients harboring TP53 mutation as a second-line chemotherapy [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448329?term=MK1775&draw=5&rank=40>.
- [39] New York University School of Medicine. Study of irinotecan and AZD1775, a selective Wee 1 inhibitor, in RAS or BRAF mutated, second-line metastatic colorectal cancer [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02906059term=MK1775&draw=5&rank=34>.
- [40] National Cancer Institute (NCI). Gemcitabine hydrochloride with or without WEE1 inhibitor MK-1775 in treating patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02101775term=MK1775&draw=3&rank=21>.
- [41] Mayo Clinic. WEE1 inhibitor AZD1775 with or without cytarabine in treating patients with advanced acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02666950term=MK1775&draw=11&rank=36>.
- [42] AstraZeneca. AZD1775 combined with olaparib in patients with refractory solid tumors [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02511795?term=MK1775&draw=3&rank=12>.
- [43] AstraZeneca. Safety, tolerability and pharmacokinetics of AZD1775 plus MEDI4736 in patients with advanced solid tumours [OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617277term=MK1775&draw=4&rank=33>.