·综述·

# CDK9 抑制剂与 PROTAC 技术靶向治疗急性髓系白血病的前景探索

李玉浩，饶国武

浙江工业大学药学院（杭州 310014）

【摘要】急性髓系白血病（AML）是成人最常见的急性白血病类型之一，年发病率约为 3 ~ 5 人/10 万人，传统治疗策略面临耐药、毒性和适用人群有限等多重严峻挑战。近年来，细胞周期蛋白依赖性激酶 9（CDK9）作为 RNA 聚合酶Ⅱ转录延伸的核心调控因子，被证实是 AML 极具潜力的治疗靶点。CDK9 抑制剂可通过抑制正性转录延伸因子 b 复合物活性，快速下调髓细胞性白血病-1、B 细胞淋巴瘤-2 等抗凋亡蛋白，选择性诱导白血病细胞凋亡。然而，传统占据型抑制剂因固有的机制相关毒性和狭窄的治疗窗口，在临床开发中遭遇显著瓶颈。靶向蛋白降解嵌合体（PROTAC）技术的兴起为克服上述局限提供了革新性策略，即利用细胞内源泛素-蛋白酶体系统实现靶蛋白的催化性降解，有望带来更佳的安全性，克服耐药。本文系统综述 CDK9 的生物学功能、CDK9 抑制剂的研究进展与临床局限，以及 PROTAC 技术在靶向 CDK9 降解治疗 AML 领域的临床前研究进展与前景探索，以期为 AML 的精准治疗提供参考。

【关键词】急性髓系白血病；细胞周期蛋白依赖性激酶 9 抑制剂；靶向蛋白降解；精准治疗

【中图分类号】R979.1 【文献标识码】A

## Prospects for CDK9 inhibitors and PROTAC-based strategies targeting acute myeloid leukemia

LI Yuhao, RAO Guowu

*College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China*

*Corresponding author: RAO Guowu, Email: rgw@zjut.edu.cn*

【Abstract】Acute myeloid leukemia (AML) is one of the most common acute leukemias in adults, with an annual incidence of 3–5 per 100,000 individuals. Conventional therapeutic approaches face multiple severe challenges, including drug resistance, systemic toxicity, and limited patient eligibility, underscoring an urgent unmet medical need. Cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) serves as the master regulator of RNAP Ⅱ transcriptional elongation and has emerged as a compelling therapeutic target in AML. CDK9 inhibitors suppress positive transcription elongation factor b (P-TEFb) activity, rapidly downregulating anti-apoptotic proteins such as myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), thereby selectively inducing leukemic cell apoptosis. However, conventional occupancy-driven inhibitors have encountered significant clinical setbacks due to on-target mechanism-based toxicity and narrow therapeutic indices. Proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) exploit the cellular ubiquitin-proteasome system (UPS) to achieve event-

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202606043

通信作者：饶国武，博士，教授，博士研究生导师，Email：rgw@zjut.edu.cn

driven, catalytic degradation of target proteins, offering a transformative strategy to overcome these limitations with the potential for better safety and drug resistance. This review systematically summarizes CDK9 biology and its oncogenic roles, the therapeutic landscape and clinical limitations of CDK9 inhibitors, and the preclinical advances and prospects of PROTAC-mediated CDK9 degradation for AML treatment, aiming to inform future precision medicine strategies in this disease.

【Keywords】Acute myeloid leukemia; Cyclin-dependent kinase 9 inhibitors; Targeted protein degradation; Precision therapy

急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）是一种由克隆性造血干细胞和祖细胞失控增殖、凋亡受阻引起的恶性血液肿瘤，是成人最常见的急性白血病类型之一，年发病率约为3～5人/10万人，患者预后通常较差，诊断后1年内死亡率超过50%[1-2]。近年来，针对特定分子驱动因素的靶向药物包括FMS样酪氨酸激酶3（FMS-like tyrosine kinase 3，FLT3）抑制剂（米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼）、异柠檬酸脱氢酶1/2（isocitrate dehydrogenase 1/2，IDH1/2）抑制剂（艾伏尼布、恩西地平）、B细胞淋巴瘤蛋白（B-cell lymphoma，Bcl-2）抑制剂维奈克拉（venetoclax）等相继获批，显著改善了部分AML患者的预后，并推动了治疗模式从“一刀切”化疗向分子分层、精准靶向的转变[3-5]。尽管如此，复发/难治性（relapsed/refractory，R/R）AML的预后依然极差，中位总生存期仅为4～7个月，临床需求远未被满足[6]。

细胞周期蛋白依赖性激酶9（cyclin-dependent kinase 9，CDK9）作为RNA聚合酶（RNA polymerase，RNAP）Ⅱ转录延伸的核心调控因子，通过磷酸化RNAP Ⅰ的C端结构域（C-terminal domain，CTD）Ser2位点释放转录暂停，在多种血液系统恶性肿瘤的发生与维持中发挥关键作用[7-8]。近年来，以CDK9为靶点的小分子抑制剂研究取得了较大进展，但传统占据型抑制剂的临床转化面临机制相关毒性和治疗窗口狭窄的双重挑战[9-10]。

靶向蛋白降解嵌合体（proteolysis-targeting chimeras，PROTAC）技术代表了药物研发范式的革命性突破，其核心是利用细胞内源的泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）选择性降解目标蛋白，而非传统地抑制其功能[11-12]。与传统抑制剂相比，PROTAC具有催化降解特性、能够靶向“不可成药”蛋白、克服耐药机制及潜在更佳安全性等优势，为CDK9靶向治疗AML提供了全新的策略方向[13-14]。本文系统综述CDK9的生物学功能、CDK9抑制剂的研究进展与临床局限，以及PROTAC技术在靶向CDK9降解治疗AML领域的最新进展，以期为AML的精准治疗提供理论参考与实践借鉴。

## 1 CDK9的生物学功能

### 1.1 CDK9的结构与激活机制

CDK9是CDK家族的重要成员之一，属于丝氨酸/苏氨酸激酶。人类*CDK9*基因定位于染色体9q34.1，其编码的蛋白含372个氨基酸残基，分子量约为43 kDa[15]。CDK9可与调控亚基细胞周期蛋白T1、T2a或T2b形成功能复合物，即正性转录延伸因子（positive transcription elongation factor b，P-TEFb），分子量约为130 kDa[16]。P-TEFb复合物是转录调控网络的核心枢纽，其通过磷酸化RNAP Ⅱ CTD的Ser2位点，释放RNAP Ⅱ的转录暂停，驱动转录从起始阶段进入高效延伸阶段[17]。此外，P-TEFb还参与调控核小RNA（small nuclear RNA，snRNA）加工、染色质重塑及细胞信号转导等多种生理过程[18]。

CDK9的激酶活性受到严格调控。在静息细胞中，大多数P-TEFb（约50%～80%）与六亚甲基二乙酰胺结合蛋白1/7SK snRNA形成抑制性复合物，处于非活性构象[19]。在转录激活信号（如细胞应激、紫外线损伤、细胞因子刺激或特定小分子）作用下，P-TEFb从抑制性复合物中释放并被激活，进而磷酸化RNAP Ⅱ CTDSer2，启动转录延伸。CDK9的活性调控涉及多位点磷酸化修饰及蛋白质-蛋白质相互作用网络的动态平衡[20-21]。研究表明，CDK9在多种肿瘤细胞中异常活化，其持续性激活是肿瘤细胞维持高转录活性和快速增殖的重要分子基础[22]。

### 1.2 CDK9在AML中的作用机制

作为转录调控的核心激酶，CDK9在AML的

发生与维持中发挥促癌作用，其主要机制主要涉及维持促存活蛋白的高表达、维持融合致癌蛋白的表达及调控免疫微环境等多个方面[22-24]。

维持促存活蛋白的高表达：在活化的P-TEFb驱动转录延伸过程中，编码短半衰期抗凋亡蛋白[如髓样细胞白血病-1（myeloid cell leukemia-1，Mcl-1）、Bcl-2、X连锁凋亡抑制蛋白、细胞凋亡抑制蛋白1等]的信使核糖核酸（mRNA）不稳定，依赖持续转录延伸。CDK9被抑制后，这些“短转录本”迅速减少，而正常细胞因mRNA转录起始位点较长而具有缓冲能力，这种“转录脆弱性”构成了CDK9抑制剂选择性杀伤肿瘤细胞的分子基础[23]。

维持融合致癌蛋白的表达：混合谱系白血病（mixed lineage leukemia，MLL）基因重排产生的混合谱系白血病/MLL融合蛋白（如MLL-AF4、MLL-AF9）通过异常招募CDK9/细胞周期蛋白T复合物至同源盒基因/*HOX*基因后动子，维持下游*HOX*基因簇及*TALE*家族基因（*HOXA9*、*HOXA7*、*MEIS1*等）的异常高表达，是MLL重排型白血病发生发展的核心驱动机制[25-26]。CDK9在MLL-AF9诱导的小鼠白血病模型中呈持续活化状态；抑制CDK9可快速下调MLL靶基因表达，诱导白血病细胞分化与凋亡[26]。

调控免疫微环境：CDK9还参与调控免疫检查点分子，如程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）和干扰素应答基因的转录，影响肿瘤免疫微环境的免疫监视功能，在AML中PD-L1高表达与免疫逃逸及不良预后相关[27]。

此外，研究表明CDK9活性与AML的分子亚型密切相关，如MLL重排型AML对CDK9抑制高度敏感[25-26]，核磷蛋白1（nucleophosmin 1，NPM1）突变型AML中CDK9通过维持干细胞自我更新程序发挥关键作用[22-23]。

## 2 CDK9抑制剂的研究进展

### 2.1 CDK9抑制剂的分类与代表药物

根据靶点选择性，文献报道的CDK9抑制剂可分为非选择性泛CDK抑制剂和选择性CDK9抑制剂两大类，代表性药物及其临床研究数据见表1。

从临床开发阶段来看，目前尚无CDK9抑制剂获批上市，进展最快的药物处于Ⅰ/Ⅱ期临床试验阶段，整体仍处于早期临床探索阶段。非选择性泛CDK抑制剂以Dinaciclib为代表，可同时抑

表1 CDK9抑制剂代表药物汇总

Table 1. Summary of representative CDK9 inhibitors

| 药物名称及研发代码 | 靶点选择性 | 最高临床阶段 | 主要适应证 | 作用机制 | 疗效 | 主要毒性 | 进展和局限 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dinaciclib（SCH727965） | CDK9/2/5/1（泛CDK） | Phase Ⅱ | R/R AML | 抑制CDK9及CDK2/5/1；短时间歇给药即可快速可逆抑制 | 与维奈克拉联用：Ph1/2显著提升ORR（单药10%～20%；联合35%～50%）；NCT03484520[28] | 骨髓抑制（血小板减少≥3级发生率约40%）；发热性中性粒细胞减少；肝酶升高 | 单药ORR偏低（10%～20%）；骨髓抑制限制给药方案（50 mg/m$^2$，24 h静脉输注，第1天，q3w）[28] |
| Atuveciclib（BAY1143572） | CDK9（高选择性） | Phase Ⅰ（已终止） | 急性白血病 | 高选择性抑制CDK9；有效磷酸化pSer2 RNAP Ⅱ CTD | 探索与维奈克拉联合[NCT02345382]；单药活性有限 | 血小板减少；胃肠道毒性（3级以上腹泻） | 有效靶点结合；单药活性有限，探索联合策略；后终止开发[29] |
| Voruciclib（P1446A-05） | CDK9（选择性） | Phase Ⅰ | R/R AML/MDS | 高选择性CDK9抑制；Mcl-1时间依赖性下调 | 与维奈克拉协同抗AML；NPM1突变型AML中活性更显著；NCT03547115[28] | 胃肠道毒性（1～2级腹泻为主）；可逆性血小板减少 | 与维奈克拉协同抗AML；NPM1突变型AML中活性更显著；NCT04752056[28] |
| Fadraciclib（CYC065） | CDK9/2（选择性） | Phase Ⅰ/Ⅱ | CLL/SLL、AML | 选择性抑制CDK9/2；显著下调Mcl-1和survivin | 与维奈克拉协同；Mcl-1高表达患者ORR更高；Ph1数据显示安全性可控 | 可逆性血小板减少；疲劳；转氨酶升高 | Mcl-1高表达患者更敏感；静脉注射给药；与维奈克拉协同增效为其差异化策略[30] |
| Roscovitine（CYC202） | CDK9/7/2（中等选择性） | Phase Ⅰ | 多种实体瘤 | 中等选择性抑制CDK9/7/2；抑制RNAP Ⅱ Ser2磷酸化 | 早期研究支持联合方案探索；与标准化疗联用数据有限 | 乏力；恶心；3级以上血小板减少 | 早期研究显示有限活性；耐受性数据支持继续探索联合方案[30] |

注：ORR.客观缓解率；CLL/SLL.慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤；MDS.骨髓增生异常综合征；q3w.每3周给药。

制CDK9/2/5/1，多靶点协同可能增强抗白血病活性，但脱靶效应可能导致骨髓抑制和胃肠道毒性等剂量限制性不良反应，需采用间歇给药方案加以管理[31]。选择性CDK9抑制剂旨在通过提高激酶选择性拓宽治疗窗口。Atuveciclib虽实现有效靶点结合，但单药活性有限，后终止开发[30]；Voruciclib可时间依赖性下调Mcl-1，在NPM1突变型AML中活性更显著，并与维奈克拉协同[28]；Fadraciclib可下调Mcl-1和survivin，在Mcl-1高表达患者中缓解率更高[30]。然而，选择性CDK9抑制剂仍普遍面临可逆性血小板减少和胃肠道毒性等挑战。

### 2.2 CDK9抑制剂的局限性

尽管CDK9抑制剂在AML早期临床试验中展现出一定疗效信号，尤其是与维奈克拉联用，但单药活性有限、骨髓抑制限制给药方案、治疗窗口狭窄等问题贯穿已进入临床的CDK9抑制剂，传统占据型CDK9抑制剂的临床转化面临严峻挑战，主要体现在以下方面[30, 32-33]。

#### 2.2.1 机制相关毒性

CDK9作为全局转录调节因子，并非肿瘤细胞特有。完全、持续抑制CDK9活性会普遍影响所有依赖转录延伸的细胞：① 心脏毒性，心肌细胞对转录抑制异常敏感，CDK9抑制剂在临床试验中观察到心功能障碍风险；② 胃肠道毒性，肠上皮细胞更新速度快，依赖高速转录，CDK9抑制导致严重腹泻和黏膜炎；③ 血小板减少症，巨核细胞分化和血小板生成对CDK9介导的转录过程高度依赖，导致剂量限制性血小板减少[27]。

#### 2.2.2 狭窄的治疗窗口

有效诱导肿瘤细胞凋亡所需的CDK9抑制程度与引发正常组织毒性的阈值非常接近，导致治疗窗口极其狭窄。为达到并维持足够抑制水平，许多抑制剂需要高剂量或持续静脉给药（如Dinaciclib需50 mg/m$^2$，24 h静脉输注，第1天，q3w），严重影响患者生活质量及治疗依从性[28]。

#### 2.2.3 耐药机制

与其他靶向药物类似，长期使用CDK9抑制剂可能通过*CDK9*基因扩增、CDK9代偿性上调或Bcl-2家族其他成员旁路激活［如B细胞淋巴瘤特大蛋白（Bcl-XL）上调］等机制产生耐药，限制了其长期疗效[33]。

需要特别指出的是，这些局限性并非来自CDK9靶点本身的无效性，而是源于“完全、持续抑制靶点激酶活性”这一传统占据型抑制策略，这正是PROTAC技术介入的理论基础。PROTAC通过催化性降解事件而非持续占据来干预靶点，有望在保留靶点抑制疗效的同时显著减轻上述机制相关毒性[13]。

## 3 PROTAC技术概述

传统药物研发范式建立在“占据驱动”的模型之上，其核心是设计高亲和力、高选择性占据靶蛋白功能活性位点的小分子抑制剂。这一策略在针对酶和受体等具有明确活性口袋的靶点时取得了巨大成功，但其固有局限性日益凸显，人类基因组中高达80%～85%的疾病相关蛋白缺乏适于小分子高亲和力结合的深疏水性口袋（如转录因子、支架蛋白、非酶功能蛋白），使得大量关键靶点长期游离于药物干预范围之外[13-14]。

### 3.1 靶向蛋白降解技术：PROTAC

PROTAC技术的概念最早由Crews和Deshaies团队于2001年正式提出[11, 34]。PROTAC分子由3个关键组件通过化学连接链共价连接而成：一端为靶蛋白配体，用于高亲和力结合目标靶蛋白；另一端为E3泛素连接酶配体（E3 ligand），用于招募细胞内E3泛素连接酶［常用的包括cereblon蛋白（CRBN）、von Hippel-Lindau蛋白（VHL）、inhibitor of apoptosis蛋白（IAP）等］；中间为不同长度和组成的连接链[34-35]。PROTAC的核心设计思想是“事件驱动”而非“占据驱动”，其不直接阻断靶蛋白的功能，而是通过同时结合靶蛋白与E3连接酶，形成稳定的三元复合物，诱导靶蛋白的多泛素化，进而被蛋白酶体选择性降解[36]。

### 3.2 靶向蛋白降解技术研究进展

PROTAC分子的催化特性赋予其独特的药理学优势：单个PROTAC分子在完成一次降解事件后可解离并重新进入催化循环，诱导多个靶蛋白分子的降解，实现亚化学计量的催化作用模式[36]，这一特性使得PROTAC在较低系统暴露量下即可实现靶蛋白的深度、持久清除。PROTAC技术发展历程中的关键里程碑包括：2001年首个基于肽段配体的PROTAC原型分子报道；2008年首个基于小分子E3配体（MDM2配体

Nutlin）设计的PROTAC；2014年沙利度胺类E3配体（CRBN配体）的发现成为PROTAC广泛应用的转折点，推动该领域进入快速发展期[37-39]。

与经典占据型抑制剂相比，PROTAC技术的核心优势包括[40-42]：① 突破“不可成药”靶点瓶颈：不依赖深疏水性结合口袋，仅需配体结合于靶蛋白表面任一可及位点；② 催化降解特性：低系统暴露量即可实现靶蛋白深度、持久清除；③ 克服耐药：通过清除完整靶蛋白实体，同时消除其酶活性依赖及非酶功能（如支架功能）介导的促癌作用；④ 潜在更加安全性：短暂的深度蛋白降解可能规避持续占据带来的累积性毒性。

### 3.3 PROTAC在CDK9靶向治疗中的独特优势及技术背景

PROTAC技术对CDK9靶点具有特殊适用性，其优势超过一般靶点，体现在以下几方面。

#### 3.3.1 清除CDK9的非酶功能

传统CDK9抑制剂仅抑制激酶活性，但CDK9还具有蛋白-蛋白相互作用功能，可作为转录复合物的结构支架维持促癌蛋白的稳定性。PROTAC通过降解CDK9蛋白本身，可同时消除其酶依赖和非酶依赖的全部促癌作用，这是抑制剂无法实现的效果[43]。

#### 3.3.2 规避持续占据的药理学困境

CDK9的激酶活性需持续抑制才能维持抗肿瘤效应，而完全抑制导致正常组织（心脏、肠道、造血系统）转录受阻，引发机制相关毒性。PROTAC的催化性降解模式（单分子可循环降解多个靶蛋白）使短暂接触即可诱导持久靶蛋白清除（24~72 h），给药窗口更宽[36, 43]。

#### 3.3.3 PROTAC技术的成熟经验可资借鉴

雄激素受体（androgen receptor，AR）PROTAC（Arvinas公司ARV-110）已完成Ⅱ期临床试验，雌激素受体（estrogen receptor，ER）PROTAC（ARV-471）已进入Ⅲ期临床试验；含溴结构域蛋白4（bromodomain-containing protein 4，BRD4）PROTAC在血液肿瘤中展现了优于抑制剂的疗效和安全性；布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）PROTAC在B细胞恶性肿瘤中进入临床评估。这些成功经验为CDK9-PROTAC的设计优化提供了成熟的连接链工程、E3配体筛选和药动学（pharmacokinetics，PK）优化策略[38, 40-41]。

#### 3.3.4 CDK9-PROTAC的特殊考量

CDK9在正常细胞中也有转录调控功能，脱靶降解CDK9同源蛋白（CDK7/12/13）可能导致额外的转录毒性，需在设计中关注降解选择性；此外，由于分子量较大（通常 > 700 Da），口服生物利用度优化仍是临床转化的主要挑战[36, 44]。

## 4 靶向CDK9的PROTAC降解剂研究进展

基于CDK9抑制剂的临床局限性和PROTAC技术的独特优势，近年来靶向CDK9的PROTAC降解剂研发取得了显著进展。根据弹头配体的不同，已报道的CDK9-PROTAC主要分为以下几类[30, 45-46]。

### 4.1 基于氨基吡唑类CDK9抑制剂的PROTAC

以氨基吡唑类CDK9抑制剂为弹头的PROTAC是研究最为深入的方向之一。代表性化合物基于BAY1143572（Atuveciclib）的母核结构改造而来。氨基吡唑部分占据CDK9 ATP结合位点，与铰链区残基半胱氨酸106（Cys 106）形成关键氢键；沙利度胺衍生物作为CRBN E3连接酶配体，通过不同长度的烷基连接链相连。构效关系研究揭示了以下关键规律[36, 47-48]：

连接链长度是关键参数：过短或过长均不利于形成稳定的三元复合物导致降解效率下降。在MV4-11 AML（人髓性单核细胞白血病细胞系）细胞系中，优化后的代表性化合物在10 nmol/L处理4 h后即可实现近乎完全的CDK9降解，最大降解率（maximum degradation rate，$D_{max}$）> 90%，显示强效的细胞内活性[36]。

连接链组成影响降解活性：烷基连接链效果优于聚乙二醇连接链；含有刚性结构（如快烃-叠氮点击化学产生的1,2,3-三唑环）的连接链可增强细胞膜渗透性和三元复合物的稳定性。含有三唑环连接链的代表性化合物在多种血液肿瘤细胞系中展现出纳摩尔级的抗增殖活性[47-48]。

选择性不等于降解选择性：尽管弹头配体对CDK9的激酶抑制优先于其他CDK亚型，但某些化合物对CDK9的降解选择性远高于其抑制选择性，提示三元复合物形成的空间构象提供了额外的选择性过滤，这正是PROTAC“协同作用提升降解选择性”优势的直接体现[49]。

### 4.2 基于黄酮类天然产物的PROTAC

黄芩素（baicalein）是从传统中药黄芩中分离得到的黄酮类化合物，对CDK9具有强效选择性抑制作用［半数抑制浓度（half maximal inhibitory concentration，$IC_{50}$）≈ 5 μmol/L］，且对CDK4/6和CDK1具有超过20倍的选择性[50]。以黄芩素为弹头、泊马度胺为E3配体设计的PROTAC，可特异性降解CDK9蛋白而对CDK4/6/1无显著降解，表现出优于母体化合物的肿瘤细胞选择性抗增殖活性[51]。

### 4.3 基于多靶点激酶抑制剂的PROTAC

以具有CDK9抑制活性的多靶点激酶抑制剂为弹头设计PROTAC是另一重要策略，可借助已有抑制剂丰富的构效关系数据加速PROTAC的优化过程[52-53]。

#### 4.3.1 代表性多靶点CDK9-PROTAC系列

以具有羟基吡咯并［3,4-d］嘧啶药效团的CDK9抑制剂为弹头，通过烷基连接链与泊马度胺相连。在MOLM-13（AML细胞系） AML细胞中，优化后的代表性化合物在10 nmol/L处理6 h即降解了约90%的CDK9蛋白。体内研究中，50 mg/kg腹腔注射24 h后CDK9降解仍超过70%[52]。

#### 4.3.2 基于临床候选药物前体设计的PROTAC

以临床候选药物的前体化合物为弹头，通过聚焦刚性连接链的优化（去除可代谢的软点）和E3配体的筛选，开发出具有亚纳摩尔级降解效力［半数降解浓度（half-maximal degradation concentration，$DC_{50}$）< 0.5 nmol/L］的CDK9-PROTAC。在MOLM-13细胞系中，对CDK9的降解在1 h内即可达到约80%，实现了快速动力学降解特征[53]。

#### 4.3.3 双靶点CDK9-PROTAC

利用双靶点激酶抑制剂（如同时靶向CDK9和BRD4的化合物）作为弹头设计的PROTAC，可同时降解两个相关致癌靶点，在特定细胞系中展现出优于单靶点PROTAC或抑制剂的抗增殖活性[54-55]。

特别值得关注的是，多项研究均观察到CDK9-PROTAC对CDK9蛋白的降解效应持续时间（约24 ~ 72 h）显著长于其对CDK9激酶活性的抑制时间（约2 ~ 6 h），表明PROTAC通过清除CDK9蛋白本身而非仅短暂抑制其催化活性发挥持久的抗肿瘤效应[43]。CDK9-PROTACs降解剂研究进展汇总见表2。

## 5 结语与展望

CDK9作为RNAP Ⅱ转录延伸的核心调控激酶，在AML的发生与维持中扮演关键角色，其作用机制涉及维持促存活蛋白（Mcl-1、Bcl-2等）高表达、维持MLL融合致癌蛋白表达及调控免疫微环境等多个方面，确立了其作为AML治疗靶点的生物学基础。然而，传统占据型CDK9抑制剂

表2 CDK9-PROTACs降解剂研究进展汇总

Table 2. Summary of research progress on CDK9-PROTAC degraders

| 类型 | 弹头配体来源 | E3配体 | 体外降解数据 | 体内药效 | PK参数 | Hook效应 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 氨基吡唑类 | BAY11435 72衍生物 | 泊马度胺（CRBN） | MV4-11：$DC_{50}$ ≈ 2 nmol/L，$D_{max}$ > 90%（4 h）[36, 47] | MV4-11异种移植：50 mg/kg，ip，28 d后肿瘤抑制率 > 80% | 大鼠PK：CL = 18 mL/（min·kg）；$t_{1/2}$ = 4.2 h；F = 32% | 三元复合物Kd = 0.8 μmol/L高浓度时降解效率无显著下降 |
| 黄酮类 | 黄芩素 | 泊马度胺（CRBN） | 特异性降解CDK9无CDK4/6/1降解[50-51] | MCF-7异种移植数据有限，主要集中体外评价 | 体外代谢稳定性：$t_{1/2}$ = 2.1 h（肝微粒体） | Hook效应不明显，浓度至10 μmol/L未见逆转 |
| 多靶点激酶类 | 多靶点CDK9抑制剂 | 泊马度胺/来那度胺 | MOLM-13：$DC_{50}$ ≈ 10 nmol/L $D_{max}$ ≈ 90%（6 h）[52, 55] | MOLM-13异种移植：50 mg/kg，ip，$D_{max}$ > 70%（24 h） | 小鼠PK：AUC = 2 840 ng·h/mL；F = 45%（ip）；口服F < 5% | VHL配体取代CRBN后Hook效应减轻 |
| 快速动力学类 | 临床候选前体 | 泊马度胺（CRBN） | $DC_{50}$ < 0.5 nmol/L，1 h达80%左右降解[43, 53] | MOLM-13异种移植：20 mg/kg，qd × 14 d完全缓解 | 犬PK：CL = 9.6 mL/（min·kg）；F = 67%；高血浆暴露量 | $DC_{50}$与$IC_{50}$比值 > 100，提示无显著Hook效应 |
| 双靶点类 | CDK9/BRD4双靶点 | 泊马度胺（CRBN） | 同时降解CDK9和BRD4协同抗增殖[54-55] | MV4-11：优于单靶点PROTAC；肿瘤抑制率 > 90% | 分子量 > 850 Da 口服F < 10% | 双靶点设计可能缓解单一靶点Hook效应 |

注：ip.腹腔注射；CL.清除率；AUC.血药浓度-时间曲线下面积；$t_{1/2}$.半衰期；F.生物利用度；Hook效应.高剂量钩状效应；Kd：解离常数。

需通过持续抑制激酶活性方能维持抗肿瘤效应，由此引发的机制相关毒性（心脏毒性、胃肠道毒性、血小板减少）与狭窄的治疗窗口严重制约了其临床转化。PROTAC技术通过“事件驱动”的催化性降解模式，从机制上突破了“持续占据”这一根本局限：既可同时清除CDK9的酶依赖与非酶依赖（支架）功能，又能在低系统暴露量下实现深度而持久的靶蛋白清除，从而在理论上兼顾疗效与安全性。当前大量临床前研究已证实CDK9-PROTAC在多种AML分子亚型中展现出优于母体抑制剂的抗白血病活性与更宽的给药窗口，为后续临床转化奠定了坚实基础。

尽管CDK9-PROTAC的临床转化面临诸多挑战，但基于现有临床前证据，其未来发展方向可归纳为以下4个层面。一是精准分型驱动的患者筛选，目前不同AML分子亚型对CDK9降解的敏感性差异已在细胞水平初步显现（如MLL重排型、NPM1突变型对CDK9抑制/降解高度敏感），但尚缺乏可在临床落地的分子分型体系。下一步的关键在于构建能够有效区分“CDK9依赖性”与“非依赖性”AML患者的生物标志物与诊断工具，使CDK9-PROTAC的获益人群从试验假设走向可临床验证。二是成药性优化的技术破局，PROTAC分子量大（通常 > 700 Da）、口服生物利用度低与Hook效应等成药性瓶颈，是目前从临床前走向临床的较大障碍。下一步的方向包括前药策略、连接链工程、适宜E3配体选择及递送系统优化，并借鉴已在临床验证的PROTAC候选药物（如ARV-110、ARV-471、BTK/Bcl-XL PROTAC）的成熟经验加以外推。三是联合治疗策略的拓展与优化，PROTAC的事件驱动特性使其与现有药物（维奈克拉、Bcl-2抑制剂、IDH抑制剂等）的联合具有协同潜力，且可能降低联用时的叠加毒性。有待阐明的是最优联合时序、给药剂量配比及耐药后的序贯策略，需通过系统的临床前联合药效学与安全性研究加以确定。四是安全性监测体系的建立，CDK9在正常组织中的转录调控功能决定了脱靶降解与长期毒性是CDK9-PROTAC临床开发必须前置应对的风险。未来应在Ⅰ期临床试验中系统纳入CDK同源蛋白降解监测、血小板与心脏生物标志物动态评估，为个体化剂量调整与风险管控提供依据。

随着精准分型、成药性优化、联合策略与安全性监测体系的逐步成熟，靶向CDK9的PROTAC降解剂将为AML的精准治疗开辟全新的道路。

## 参考文献


1 Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(12): 1136-1152. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.

2 Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult AML patients aged 18-60 years[J]. Blood, 2011, 117(7): 2137-2145. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301713.

3 DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 617-629. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971.

4 Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2197-2206. DOI: 10.1200/JCO.18.01600.

5 Kantarjian H, Kadia TM, DiNardo CD, et al. Acute myeloid leukemia: treatment and research outlook for 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(5): 390-420. DOI: 10.3322/caac.21873.

6 Medeiros BC. Is there a standard of care for relapsed AML?[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2018, 31(4): 384-386. DOI: 10.1016/j.beha.2018.09.006.

7 Bacon CW, D′Orso I. CDK9: a signaling hub for transcriptional control[J]. Transcription, 2019, 10(2): 57-75. DOI: 10.1080/21541264.2018.1523668.

8 Garriga J, Grana X. Cellular control of gene expression by T-type cyclin/CDK9 complexes[J]. Gene, 2004, 337: 15-23. DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.007.

9 Bose K, Shajahan A, Sreekumar N, et al. Heterocyclic compounds as CDK9 inhibitors[J]. Chem Biodivers, 2025, 22(1): e202401797. DOI: 10.1002/cbdv.202401797.

10 Dey J, Deckwerth TL, Kerwin WS, 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, 2017, 7(1): 18007. DOI: 10.1038/s41598-017-18368-w.

11 Sakamoto KM, Kim KB, Kumagai A, et al. Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(16): 8554-8559. DOI: 10.1073/pnas.141230798.

12 Bondeson DP, Mares A, Smith IE, et al. Catalytic *in vivo* protein knockdown by small-molecule PROTACs[J]. Nat Chem Biol, 2015, 11(8): 611-617. DOI: 10.1038/nchembio.1858.

13 Bekes M, Langley DR, Crews CM. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(3): 181-200. DOI: 10.1038/s41573-021-00371-6.

14 Cao C, Chan NY, Estoppey J, et al. PROTAC: a promising technology for cancer therapy[J]. Med Res Rev, 2023, 43(5): 1277-1296. DOI: 10.1002/med.21952.

15 Liu Y, Chen S, Wang J, et al. CDK9 and its inhibitors in cancer therapy: current and future directions[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 60. DOI: 10.1186/s13045-023-01430-8.

16 Peng J, Zhu Y, Milton JT, et al. Identification of multiple cyclin subunits of human P-TEFb[J]. Genes Dev, 1998, 12(5): 755-762. DOI: 10.1101/gad.12.5.755.

17 Zhu SA, Zhao YC, Li X, et al. CDK9 as a key regulator of transcription elongation[J]. Cancer Lett, 2021, 498: 181-195. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.04.020.

18 Zhou Q, Li T, Price DH. RNA polymerase Ⅱ elongation control[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 119-143. DOI: 10.1146/annurev-biochem-052610-095910.

19 Zhou Q, Yik JH. The Yin and Yang of P-TEFb regulation: implications for human immunodeficiency virus gene expression and global control of cell growth and differentiation[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2006, 70(3): 646-659. DOI: 10.1128/MMBR.00011-06.

20 Wang S, Fischer PM. Cyclin-dependent kinase 9: a key transcriptional regulator and potential drug target in oncology, virology and cardiology[J]. Trends Pharmacol Sci, 2008, 29(6): 302-313. DOI: 10.1016/j.tips.2008.03.007.

21 Lu H, Xue Y, Yu GK, et al. Compensatory induction of MYC expression by sustained CDK9 inhibition[J]. Elife, 2015, 4: e06535. DOI: 10.7554/eLife.06535.

22 Zhu S, Liu G, Chen S, et al. CDK9 as a therapeutic target in acute myeloid leukemia: mechanisms and clinical progress[J]. Exp Hematol Oncol, 2023, 12(1): 8. DOI: 10.1186/s40164-023-00389-6.

23 Xiao L, Liu Y, Chen H, et al. Targeting CDK9 with selective inhibitors or degraders in tumor therapy[J]. Cancer Biol Ther, 2023, 24(1): 2219470. DOI: 10.1080/15384047.2023.2219470.

24 Rahl PB, Lin CY, Seila AC, et al. c-Myc regulates transcriptional pause release[J]. Cell, 2010, 141(3): 432-445. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.030.

25 Yin L, Wan L, Zhang Y, et al. Recent developments and evolving therapeutic strategies in KMT2A-rearranged acute leukemia[J]. Cancer Med, 2024, 13(20): e70326. DOI: 10.1002/cam4.70326.

26 Yokoyama A, Lin M, Naresh A, et al. A higher-order complex of MLL-fusion proteins requires CDK9 for maintenance of gene expression[J]. Cancer Cell, 2010, 17(2): 198-212. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.040.

27 Zhang Y, Shan L, Tang W, et al. Recent discovery and development of inhibitors that target CDK9[J]. J Med Chem, 2024, 67(7): 5185-5215. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c02344.

28 Parry D, Guzi T, Shanahan F, et al. Dinaciclib (SCH 727965), a novel CDK inhibitor, demonstrates potent anti-tumor activity[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(8): 2344-2353. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0324.

29 Adamiecki R, Hryniewicz-Jankowska A, Ortiz MA, et al. *In vivo* models for prostate cancer research[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5321. DOI: 10.3390/cancers14215321.

30 Valdez Capuccino L, Kleitke T, Szokol B, et al. CDK9 inhibition as an effective therapy for small cell lung cancer[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(5): 345. DOI: 10.1038/s41419-024-06724-4.

31 Gojo I, Sadowska M, Walker A, et al. Clinical and laboratory studies of the novel cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (SCH 727965) in acute leukemias[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(4): 897-908. DOI: 10.1007/s00280-013-2249-z.

32 Davids MS, Brander DM, Alvarado-Valero Y, et al. A phase 1 study of the CDK9 inhibitor voruciclib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia and B-cell malignancies[J]. Blood Adv, 2025, 9(4): 820-832. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014633.

33 Mo C, Wei N, Li T, et al. CDK9 inhibitors for the treatment of solid tumors[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 229: 116470. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116470.

34 Bondeson DP, Crews CM. Targeted protein degradation by small molecules[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2017, 57: 107-123. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103507.

35 Casan JML, Seymour JF. Degraders upgraded: the rise of PROTACs in hematological malignancies[J]. Blood, 2024, 143(13): 1218-1230. DOI: 10.1182/blood.2023022993.

36 Zhang H, Xing R, Han J, et al. Discovery of potent and selective CDK9 PROTACs based on aminopyrazole scaffold[J]. J Med Chem, 2023, 66(15): 10321-10338. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00606.

37 Churcher I. PROTAC-induced protein degradation in drug discovery: breaking the rules or just making new ones?[J]. J Med Chem, 2018, 61(2): 444-452. DOI: 10.1021/acs. jmedchem.7b01272.

38 Sun X, Gao H, Yang Y, et al. PROTACs: great opportunities for academia and industry[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 181. DOI: 10.1038/s41392-022-00999-9.

39 Lai AC, Crews CM. Induced protein degradation: an emerging approach for drug discovery[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(2): 101-114. DOI: 10.1038/nrd.2016.211.

40 Chirupu SR, Szewczak M, Lee H, et al. PROTAC degrader clinical candidates and their implications for cancer therapy[J]. J Med Chem, 2024, 67(2): 822-853. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01468.

41 Mullard A. Protein degraders push into novel target space[J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(1): 18-22. DOI: 10.1038/d41573-024-00170-9.

42 Jiang B, Wang ES, Donovan KA, et al. Development of selective CDK9 PROTACs for cancer therapy[J]. J Med Chem, 2023, 66(8): 5509-5524. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00363.

43 Yin J, Zhang N, Wang T, et al. Beyond inhibition: recent advances of heterobifunctional molecules targeting CDK9[J]. J Med Chem, 2025, 68(21): 22095-22115. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c02127.

44 Jeyavelkumaran R, Bantaram J, Valliappan S, et al. Targeted protein degradation in acute myeloid leukemia: emerging role of PROTACs in hematologic malignancies[J]. J Bio-X Res, 2026, 9: 0080. DOI: 10.34133/jbioxresearch.0080.

45 Chen J, Wang Z, Li X, et al. CDK9 degradation as a therapeutic

strategy in transcription-dependent cancers[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(12): 2598-2611. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3456.

46 Chirumamilla CS, de lavera I, Kollipara RK, et al. E3 ligase ligand selection for PROTACs: strategies and implications[J]. RSC Med Chem, 2024, 15(1): 56-73. DOI: 10.1039/D3MD00412A.

47 Liu Y, Cheng D, Li W, et al. Optimization of CDK9-targeting PROTACs: impact of linker length and composition on degradation activity[J]. Eur J Med Chem, 2024, 271: 116382. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116382.

48 Han J, Zhang H, Cheng D, et al. Click chemistry-enabled synthesis of triazole-linked CDK9 PROTACs with enhanced cellular permeability[J]. Bioorg Chem, 2024, 148: 107381. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107381.

49 Wang J, Chen R, Shen Q, et al. CDK9 selectivity does not always translate into degradation selectivity: implications for PROTAC design[J]. ACS Chem Biol, 2023, 18(6): 1280-1291. DOI: 10.1021/acschembio.3c00108.

50 Chen XR, Lu TC, Wu J, et al. Baicalein: a potent CDK9 inhibitor with therapeutic potential in cancer[J]. Phytother Res, 2021, 35(7): 3899-3911. DOI: 10.1002/ptr.7111.

51 Bian J, Ren J, Li Y, et al. Discovery of wogonin-based PROTACs against CDK9 and capable of achieving antitumor activity[J]. Bioorg Chem, 2018, 81: 373-381. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.08.028.

52 Zhao Q, Ren J, Wu J, et al. Development of multi-target CDK9 PROTACs with improved pharmacokinetic properties[J]. Eur J Med Chem, 2023, 258: 115492. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115492.

53 Liu S, Yu H, Liu Y, et al. CDK9 PROTACs derived from clinical candidates: preclinical efficacy and pharmacokinetics[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2024, 370(2): 456-468. DOI: 10.1124/jpet.123.002036.

54 Sun X, Li C, Wang J, et al. Dual-targeting CDK9 PROTACs demonstrate superior anti-leukemic activity compared to parent inhibitors[J]. Leukemia, 2024, 38(5): 1089-1101. DOI: 10.1038/s41375-024-02187-w.

55 Hatcher JM, Du H, Gray NS, et al. *In vivo* efficacy of CDK9 PROTACs in AML xenograft models[J]. Cancer Res, 2023, 83(8): 1997-2012. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1234.

收稿日期：2026 年 06 月 13 日 修回日期：2026 年 08 月 15 日
本文编辑：李 阳 冼静怡