

细胞周期蛋白依赖性激酶 12 在肿瘤中作用的研究进展

Research progress of cyclin-dependent kinase 12 in tumors

隰成林 综述; 刘凤玲 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] 细胞周期蛋白依赖性激酶 12 (CDK12) 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 其主要功能是调节转录和转录后过程, 从而调控多种细胞的功能。早期研究认为 CDK12 是一种转录型 CDK, 它与 cyclin K 形成复合物, 通过磷酸化 RNA 聚合酶 II 介导基因转录。最近的研究表明, CDK12 还参与 DNA 复制, 影响发育。CDK12 被证明能特异性地上调 DNA 损伤、应激和热激反应中相关基因的表达, 目前已在食管癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌、结直肠癌和胰腺癌中被检测到 CDK12 基因发生改变, 占被检测病例的 5%~15%。越来越多的研究显示, 检测 CDK12 能够预测肿瘤的治疗反应, 包括聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 抑制和 PD-1 抑制治疗。CDK12 抑制是抑制肿瘤生长的有效策略, 特定的遗传或细胞背景能够使 CDK12 抑制的敏感性增强, 包括 PARP 和 CHK1 抑制、MYC 依赖和 EWS/FLI 重排。多种不同化学结构和作用范围的 CDK12 抑制剂已经被用于临床前研究, CDK12 有望成为肿瘤治疗的新靶点。

[关键词] 肿瘤; 细胞周期蛋白依赖性激酶 12 (CDK12); DNA 损伤修复; 标志物; 生物治疗

[中图分类号] R730.2; R329.2⁸ **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)04-0474-05

细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 主要分为两大类: 一类与细胞周期相关, 参与调控细胞周期进程; 另一类与基因转录相关, 参与调控基因的转录过程。CDK12 最初是在研究细胞分裂周期基因 2 (cell division cycle gene 2, CDC2) 激酶相关的细胞周期调节的 cDNA 筛选过程中鉴定出来的, 是一种转录 CDK, 在调控 DNA 损伤和应激反应的细胞应答基因转录方面具有特定的作用^[1]。真核生物的转录过程非常复杂, 受到严格的调控。细胞的基本生理过程, 包括分化和对细胞外刺激的反应, 都依赖于转录水平的调控。此外, 转录与 mRNA 处理、剪接、染色质重构和组蛋白修饰等过程的精确协调对维持细胞的正常功能至关重要, 而这些环节一旦出现问题就可能导致肿瘤的发生和发展^[2]。转录因子在肿瘤细胞中经常发生突变, 成为致癌基因或抑癌基因。这些突变导致基因表达程序的变化, 在促进肿瘤发生的同时也可能产生对某些转录调节因子的依赖, 这种现象为发现肿瘤干预靶点提供了机会^[3]。CDK12 突变和过表达在多种恶性肿瘤中已有报道, 几种不同化学结构的 CDK12 抑制剂被用于研究 CDK12 的生理功能, 并作为抗癌药物进行试验^[4-5]。本文就近年来 CDK12 在细胞功能和肿瘤中的作用及其作为治疗相关标志物和靶点的临床前研究进展进行综述。

1 CDK12 的结构和表达

CDK12 定位于 17 号染色体长臂 1 区 2 带, 包含

14 个外显子, 编码由 1 490 个氨基酸组成的蛋白质, 其相对分子质量为 164 000。CDK12 与 CDK13 具有 43% 的同源序列, 包含一个相对保守的激酶域 (KD), KD 能介导 RNA 聚合酶 II 的磷酸化。CDK12 在编码前 400 个氨基酸的序列中包含 21 个 RS 结构域。RS 结构域富含精氨酸和丝氨酸, 是参与前体 mRNA 加工的蛋白质的重要组成部分。在 RS 区域和 KD 区域之间以及 C-末端区域 (CTD) 发现了 5 个富含脯氨酸序列, 这些区域包含了 SRC 同源 3 和 WW 区域的一致结合位点, 表明了其在广泛的信号通路中是潜在的相互作用蛋白^[6]。在 CDK12 的经典折叠以外, 有一个独特的 C-末端螺旋结构, 促进了它与细胞周期蛋白 K (cyclin K) 的相互作用^[7-8]。这种 C-末端延伸的灵活性对 CDK12 和 ATP 结合活性至关重要, 并指导了 CDK12/13 的新型抑制剂的开发^[9-10]。

CDK12 在人体组织是普遍表达的。在生殖组织、内分泌组织、骨髓、脾和淋巴结中 CDK12 表达普遍较高, 主要局限于细胞核, 这从其 RS 结构域和细胞功能可以看出。

2 CDK12 的功能

CDK12 与 周期素 K (cyclin K) 共同作用, 在基因

[作者简介] 隰成林 (1992-), 男, 硕士生, 住院医师, 主要从事消化道肿瘤的临床诊疗研究, E-mail: 15720169091@163.com

[通信作者] 刘凤玲 (LIU Fengling, corresponding author), 学士, 教授、主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床诊疗研究, E-mail: LL13513214731@163.com

转录调控中发挥重要的作用。CDK12和cyclin K之间的强大功能联系体现在两者任一敲除都会导致相似的表型,最终导致基因组不稳定^[11]。

2.1 CDK12参与转录、mRNA加工和DNA损伤应答

CDK12/cyclin K复合物在Ser2位点磷酸化RNA聚合酶II(Ser2p-RNA Pol II),被认为是从转录起始到延伸的关键步骤。在体外实验,CDK12/cyclin K也被证明可以磷酸化RNA聚合酶II的Ser5,这提示了对转录起始的潜在调控。基因检测分类显示,参与DNA复制、重组和修复的基因集中于Brca1模块,而CDK12敲除的细胞Brca1水平明显较低。CDK12或cyclin K敲除会使细胞对DNA损伤因子敏感,表明CDK12/cyclin K在DNA损伤修复(DNA damage repair, DDR)和DNA损伤应答过程中起重要调控作用^[11]。研究^[12]发现,CDK12对于应激激活Nrf2转录因子的果蝇同源物(CncC)的功能和氧化应激反应基因的表达也是必需的,而不是作为一般的管家基因起作用。以上研究表明,CDK12调控了DNA损伤、应激和热激反应的特定基因亚群。

CDK12相关蛋白的质谱分析证实了RNA处理因子和RNA剪接过程相关基因的富集。CDK12调控具有长转录子和大量外显子的基因的表达和最后外显子拼接,还可以通过调控RNA聚合酶II C-末端的磷酸化表位间接调控RNA的加工^[12]。Ser2p-RNA Pol II通过参与mRNA的3'末端的聚腺苷酸化和终止机制,将转录和mRNA的3'末端处理结合起来。LEE等^[13]发现,CDK12介导的Ser2p-RNA Pol II磷酸化利用聚腺苷酸化因子CstF77以确保高效的3'端形成。CDK12被证明是MYC基因的最佳前体mRNA加工所必需的,而基因敲除则降低了聚腺苷酸化MYC RNA的水平^[13]。

2.2 参与DNA复制、影响发育

有研究^[14]发现,哺乳动物细胞增殖需要CDK12/cyclin K复合物。具体来说,CDK12/cyclin K介导细胞周期蛋白E1在Ser366位点的磷酸化,在早期G1的预复制复合物组装过程中阻断其结合伙伴CDK12的相互作用。虽然cyclin E/CDK12通常在G1/S过渡阶段聚集以促进S相进入,但在早期G1中异常的cyclin E1/CDK12活性已被证明可以抑制复制前复合物的形成。CDK12/cyclin K对复制前复合体组装的调控提示了CDK12在介导DNA复制和基因转录之间的新作用。

CDK12的表达在小鼠胚胎发育中至关重要。在体内实验中,CDK12缺乏导致胚胎死亡。在体外实验中,CDK12缺乏的胚胎表现出自发的DNA损伤和DNA损伤反应基因的表达减少,包括Atr、BRCA1、

Fanci和Fancd2^[15]。同时,CDK12的表达在神经细胞的正常发育过程中起重要作用,若小鼠的神经祖细胞中CDK12表达缺失,最后表现为小头畸形,小鼠在出生后不久就死亡。这些突变小鼠的神经祖细胞也显示DDR基因表达降低,双链断裂增加,凋亡增加。这些发现概括了CDK12在发育过程中维持基因组稳定性和DDR基因表达所起的关键作用。

3 CDK12改变与人类肿瘤

通过对癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中CDK12基因的分析,在32种肿瘤中发现了30种存在突变、扩增或深度缺失,CDK12异常在测序病例中占5%~15%,比例最高的肿瘤类型包括食管癌、乳腺癌、子宫内膜癌和膀胱癌,胃癌、结直肠癌、胰腺癌和卵巢浆液性腺癌也表现出明显的改变^[16]。

CDK12基因突变、扩增或缺失功能作用尚不完全清楚,CDK12同时具有抑癌和致癌作用。就其抑癌作用而言,有研究^[17]报道了高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC)中CDK12的大部分突变都是KD中的纯合子点突变,从而消除了CDK12的催化活性。研究指出,CDK12基因突变是发生在CDK12激酶域的功能缺失突变,使得CDK12失去了磷酸化RNA聚合酶CTD以及结合cyclin K的能力,导致CDK12无法在细胞DNA损伤的同源重组(homologous recombination, HR)修复中发挥作用。基于此,CDK12在卵巢癌中被认为是一种抑癌基因。

CDK12基因的失活被发现与一种独特的基因组不稳定性模式有关,其特征是多个串联重复(TD)分布在基因组中^[18]。与传统基因组不稳定、通过同源重组修复DNA缺陷的癌症不同,CDK12缺失变异的癌症很少有大的(染色体或臂水平)扩增或缺失^[19]。在浆液性卵巢癌和前列腺癌的CDK12 TD-plus表型中发现这些串联重复影响了10%以上的基因组稳定^[20]。

在17号染色体上,CDK12基因位于HER2(ERBB2)基因近端约200 kb,在乳腺恶性肿瘤中两者常常同时扩增。在原发性乳腺癌队列中,CDK12高表达与HER2状态相关,提示在此背景下CDK12具有致癌作用。CDK12的致癌作用最近通过参与DNAJB6的ALE剪接过程被提出,DNAJB6是HSP40家族的伴侣,它促进了HER2扩增型乳腺癌细胞的侵袭和迁移^[21]。在研究HER2阳性与HER2阴性胃癌基因组图谱的对比中也发现,HER2阳性癌细胞检测到更多的CDK12扩增,而HER2阴性癌细胞则较少见^[21]。最近BROVKINA等^[22]在研究鞑靼族癌症患者时发现,CDK12与遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征(he-

editary breast and ovary cancer syndrome, HBOCS)易感性密切相关。

从上述研究中可以清楚地看出,CDK12突变的功能是依赖于癌和分子的类型。进一步阐明CDK12的特定作用对于将其作为生物标志物用于指导患者分层和干预治疗具有重要意义。

4 CDK12作为治疗相关的生物标志物

CDK12基因沉默会改变雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性。这可能是由于CDK12表达下调可以激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,通过丧失对ER的依赖导致内分泌治疗耐药。

HR缺陷和基因不稳定出现在大约50%的HG-SOC中,但在这些患者中大约只有20%的BRCA1/2发生突变,提示在缺乏BRCA1/2基因突变的HGSOC中有其他机制导致了HR缺陷。在HGSOC的相关研究^[23]中发现,CDK12功能缺失导致HR减少,对铂剂和聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂敏感性增强。NAIDOO等^[24]在乳腺癌的研究中发现,CDK12缺失与ATR、Ku70/Ku80、PARP1、DNA-PK、gH2AX等多种DDR蛋白表达降低有关,提示CDK12缺失可能意味着DDR功能的缺陷,CDK12检测可能对使用DDR靶向治疗的患者有潜在帮助,尤其是对三阴性乳腺癌。

最近密歇根大学的研究^[18]团队取得一项新进展,CDK12可用于指导前列腺癌(prostate cancer, PC)免疫治疗。该研究对360例转移性去势前列腺癌(metastatic castrated PC, mCRPC)样本进行整合基因组分析,结果显示7%的肿瘤样本中缺失了CDK12基因的拷贝。相对于局限期肿瘤而言,mCRPC中CDK12的缺失更常见,其特征是局灶串联重复,导致基因融合增加以及基因表达显著差异。该研究团队由此确定了一种新的PC亚型,其典型特征是双等位基因CDK12缺失,它与DNA修复缺陷、ETS融合和SPOP突变驱动的PC亚型相互排斥。与其他亚型的晚期PC相比,具有CDK12缺失特征的肿瘤表面拥有更多被称为“新抗原”的蛋白质片段,且它们含有更多的肿瘤浸润T细胞(tumor infiltrate T cell, TIL),有大量新抗原以及免疫细胞浸润的肿瘤能够更好地响应免疫疗法。进一步研究^[25-26]显示,4例接受PD-1抑制剂治疗的CDK12缺失晚期PC患者中有2例PC特异性抗原水平明显下降。大约5%~15%的晚期PC患者对PD-1抑制剂治疗有良好的反应。虽然错配修复缺陷的PC可能是对免疫检查点抑制剂更敏感的一个亚型,但它们仅占有去势抵抗型PC的2%~5%,

这意味着大多数可能受益的人群仍然无法被识别。如果在本研究中观察到的肿瘤反应可以在前瞻性临床试验中得到复制,CDK12变异型PC可能成为第二种受益于抗PD-1治疗的基因亚型。

5 CDK12作为治疗靶点

除了作为临床生物标志物的潜在作用外,最近的研究提示CDK12是癌症的治疗靶点。目前多项研究已经指出特定的遗传或细胞背景能够使CDK12抑制的敏感性增强,包括PARP和CHK1抑制、MYC依赖和EWS/FLI重排。同时多种CDK12抑制剂也在积极研发中。

5.1 PARP和CHK1抑制

全基因组PARP1/2抑制剂筛选发现CDK12是奥拉帕尼(olaparib)治疗的敏感位点。同时,大多数病例显示HGSOC中CDK12突变与BRCA1/2突变相互排斥,这表明癌细胞可以使用通过多种途径来获得相似的表型。支持这一观点的是,可以通过抑制BRCA野生型和突变型三阴性乳腺癌模型中的CDK12来克服对PARP抑制剂的获得性耐药^[4],在晚期实体肿瘤中探索这种结合的临床试验(NCT01434316)正在进行中。PACULOV等^[27]提出,CDK12或BRCA1缺失的细胞依赖下游S期检查点激酶CHK1存活;进一步研究发现,无论p53状态如何,CDK12或BRCA1缺失都会增强CHK1抑制剂的抗肿瘤活性。

5.2 MYC依赖和EWS/FLI重排

MYC是一种原癌基因,是多种人类癌症的主要驱动因子,已被证明难以直接抑制。为了发现MYC的协同致癌因素,一项研究^[28]使用过表达cMYC的人成纤维细胞进行了siRNA筛选,发现CDK12和cMYC具有合成致死作用,CDK抑制引发了cMYC及其相关基因表达的大规模下调。此外,解除对MYC的控制可以加速DNA复制速率,这表明在MYC驱动的肿瘤中,与复制相关的DDR可能是一个治疗靶点。该MYC功能信号与已知的CDK12细胞功能存在重叠,以及CDK12被证明是MYC基因的前体mRNA加工所必需的,结果表明CDK12可能是MYC依赖性癌症的有效治疗靶点。

尤文肉瘤的特征是染色体重排导致融合蛋白EWS/FLI,这是一种有效的转录激活物和转化基因。最近的有研究^[29]表明,CDK12和EWS/FLI重排可能具有合成致死作用,使用特定的CDK12/13抑制剂处理尤文肉瘤细胞,能抑制DDR基因的表达,并与PARP抑制剂具有协同作用。然而,在尤文肉瘤细胞中CDK12突变发生率低,这可能是限制CDK12突变

成为有效治疗靶点的关键所在。

由癌基因(如 MYC 和 EWS/FLI)驱动的肿瘤高度依赖于 RNA 聚合酶 II 的转录程序,需要 DDR 基因表达以快速增殖^[30]。CDK12 作为 DNA 损伤相关蛋白的转录激活因子和特异性调控因子,能发挥与之类似的功能,可以解释上述合成致死作用。CDK12 抑制代表了一种有前途的肿瘤治疗策略。

5.3 CDK12 抑制剂

截至目前,研究人员已开发出了多种不同化学结构和作用范围的 CDK12 抑制剂用于临床前研究。

Dinaciclib(SCH727965)最初被认为是一种潜在的 CDK1、CDK2、CDK5 和 CDK9 抑制剂,对多种肿瘤细胞的增殖具有抑制作用。进一步研究^[31]发现,Dinaciclib 也能潜在抑制 CDK12 表达,应用 Dinaciclib 能起到沉默 CDK12 基因的效果,使 HR 相关基因表达下调,同时抑制 RNA 聚合酶 CTD Ser2 位点的磷酸化。这些现象表明,Dinaciclib 能发挥 CDK12 抑制剂的作用。同时,BRCA1 野生型细胞系在用 Dinaciclib 处理后,HR 通路受损,进而提高细胞对 PARP1/2 抑制剂的敏感性。

THZ1 被认为是 CDK7 抑制剂,被证明可以限制依赖于增强子的转录因子,其中包括 MYC 基因,目前已经被用于多种肿瘤的临床前测试。研究^[9]发现,THZ1 在较高浓度下抑制 CDK12,因此其生物学效应可能部分归因于 CDK12 的抑制效应。

CDK12/13 抑制剂 TZH531 是近年来开发的一种选择性强的 CDK12/13 抑制剂,合成此抑制剂的尝试是以 THZ1 为基础研制出来的。TZH531 能够和 CDK12-cyclin K 激酶域的半胱氨酸不可逆结合。在急性淋巴细胞白血病细胞中,TZH531 能够诱导细胞凋亡,抑制基因的转录延长,导致 DDR 和超增强子依赖性基因表达下调,以达到抗增殖效果^[9]。INIGUEZ 等^[29]使用 THZ531 处理尤文肉瘤细胞,能抑制 DDR 基因的表达,并与 PARP 抑制剂具有协同作用。

ITO 等^[31]设计出一个新的化合物[3-benzyl-1-(trans-4-(5-cyan-opyridin-2-yl) amino)cyclohexyl)-1-aryleurea derivatives],该化合物不仅具有强大的 CDK12/13 抑制活性,而且具有良好的理化性质。它可以抑制 Ser2p-RNA Pol II 的磷酸化,诱导抑制 SK-BR-3 细胞增殖,由此成为一种可用于 CDK12 功能研究的优良化学探针,有望成为一种有前途的药物研发基础化合物。

然而,目前临床研究中针对 CDK12 可用的抑制剂基本都是多选择性的,可靶向许多其他 CDK,并引起显著的毒性^[32]。因此迫切需要新的方法协助研制选择性更高的 CDK12 抑制剂,以更好的服务于肿瘤

相关研究。

6 结 语

CDK12 是一个转录相关激酶,它对于基因转录、mRNA 处理、DNA 损伤应答、DNA 复制和发育等过程都是必不可少的。CDK12 可以作为一种抑癌基因,同时它的扩增或过表达又在某些基因转录引起的肿瘤细胞中发挥致癌作用。多项研究已经证实,CDK12 不仅可以作为肿瘤治疗反应的临床生物标志物,还可以成为有效的治疗靶点。最近开发的 CDK12 抑制剂不仅是强有力的研究工具,而且是有前途的抗癌药物。联合用药可以改善恶性肿瘤的治疗效果,克服相关耐药的产生。由于 CDK12 除了通过同源重组引导 DNA 修复外,还有助于筛选出免疫治疗的收益人群,因此 PARP 抑制剂联合 PD-1 抑制剂治疗 CDK12 缺失的肿瘤患者可能是一种有效的方法。同时,在具有野生型 CDK12 的肿瘤中,探索 CDK12 抑制剂治疗可能会诱导肿瘤对 PARP 抑制剂和 PD-1 抑制剂的敏感性,从而产生一种新的治疗模式。设计临床试验来解决这些问题将是肿瘤基础与临床研究人员未来所面临的挑战。

[参 考 文 献]

- [1] LI X, CHATTERJEE N, SPIROHN K, et al. Cdk12 is a gene-selective RNA polymerase II kinase that regulates a subset of the transcriptome, including Nrf2 TARGET genes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21455[2018-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766476/>. DOI:10.1038/srep21455.
- [2] JERONIMO C, BATAILLE A R, ROBERT F, et al. The writers, readers, and functions of the RNA polymerase II C-terminal domain code[J]. *Chem Rev*, 2013, 113(11): 8491-8522. DOI:10.1021/cr4001397.
- [3] BRADNER J E, HNISZ D, YOUNG R A, et al. Transcriptional addiction in cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 629-643. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.013.
- [4] JOHNSON S F, CRUZ C, GREIFENBERG A K, et al. CDK12 inhibition reverses de novo and acquired PARP inhibitor resistance in BRCA wild-type and mutated models of triple-negative breast cancer [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(9): 2367-2381. DOI:10.1016/j.celrep.2016.10.077.
- [5] NICHOLAS K, TINGHU Z, RAHL P B, et al. Targeting transcription regulation in cancer with a covalent CDK7 inhibitor[J]. *Nature*, 2014, 511(7511): 616-620. DOI:10.1038/nature13393.
- [6] BEDFORD M T, CHAN D C, LEDER P. FBP WW domains and the Abl SH3 domain bind to a specific class of proline-rich ligands[J]. *EMBO J*, 2014, 16(9): 2376-2383. DOI:10.1093/emboj/16.9.2376.
- [7] BÖSKEN C A, FARNUNG L, HINTERMAIR C, et al. The structure and substrate specificity of human Cdk12/Cyclin K[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5(3): 3505[2018-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973122/>. DOI:10.1038/ncomms4505.
- [8] GREENLEAF A. Human CDK12 and CDK13, multi-tasking CTD kinases for the new millennium[J/OL]. *Transcription*, 2018, 14: 1-20

- [2018-12-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1402/>. DOI:10.1080/21541264.2018.1535211.
- [9] ZHANG T, KWIATKOWSKI N, OLSON C M, et al. Covalent targeting of remote cysteine residues to develop CDK12 and CDK13 inhibitors[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(10): 876-884. DOI:10.1038/nchembio.2166.
- [10] OHANNES J, DENZ C R, SU N, et al. Structure based design of selective non-covalent CDK12 inhibitors[J/OL]. *Chem Med Chem*, 2017, 13(3): 231-235[2018-12-02]. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1860-7187](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1860-7187). DOI:10.1002/cmdc.201700695.
- [11] BLAZEK D, KOHOUTEK J, BARTHOLMEEUSEN K, et al. The cyclin K/Cdk12 complex maintains genomic stability via regulation of expression of DNA damage response genes[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(20): 2158-2172. DOI:10.1101/gad.16962311.
- [12] TIEN J F, MAZLOOMIAN A, CHENG S G, et al. CDK12 regulates alternative last exon mRNA splicing and promotes breast cancer cell invasion[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(11): 6698-6716. DOI: 10.1093/nar/gkx187.
- [13] LEE D, LISA M, STEVEN W. 3' end formation of pre-mRNA and phosphorylation of Ser2 on the RNA polymerase II CTD are reciprocally coupled in human cells[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(4): 342-356. DOI:10.1101/gad.231274.113.
- [14] LEI T, ZHANG P, ZHANG X, et al. Cyclin K regulates prereplicative complex assembly to promote mammalian cell proliferation[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1876[2018-12-02]. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04258-w>. DOI:10.1038/s41467-018-04258-w.
- [15] JUAN H C, LIN Y, CHEN H R, et al. Cdk12 is essential for embryonic development and the maintenance of genomic stability[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(6): 1038-1048. DOI:10.1038/cdd.2015.157.
- [16] LUI G Y L, GRANDORI C, KEMP C J. CDK12: an emerging therapeutic target for cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(11): 957-962. DOI:10.1136/jclinpath-2018-205356.
- [17] EKUMI K M, PACULOVA H, LENNASI T, et al. Ovarian carcinoma CDK12 mutations misregulate expression of DNA repair genes via deficient formation and function of the Cdk12/CycK complex [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(5): 2575-2589. DOI:10.1093/nar/gkv101.
- [18] WU Y M, CIEŚLIK M, LONIGRO R J, et al. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2018, 173(7): 1770-1782. DOI:10.1016/j.cell.2018.04.034.
- [19] VISWANATHAN S R, HA G, HOFF A M, et al. Structural alterations driving castration-resistant prostate cancer revealed by linked-read genome sequencing[J]. *Cell*, 2018, 174(2): 433-447. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.036.
- [20] POPOVA T, MANI © E, BOEVA V, et al. Ovarian cancers harboring inactivating mutations in CDK12 display a distinct genomic instability pattern characterized by large tandem duplications[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7): 1882-1891. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2128.
- [21] ZHOU C, FENG X, YUAN F, et al. Difference of molecular alterations in HER2-positive and HER2-negative gastric cancers by whole-genome sequencing analysis[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3945-3954[2018-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165778/>. DOI:10.2147/CMAR.S172710.
- [22] BROVKINA O I, SHIGAPOVA L, CHUDAKOVA D A, et al. The ethnic-specific spectrum of germline nucleotide variants in DNA damage response and repair genes in hereditary breast and ovarian cancer patients of tatar descent[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 421[2018-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176317/>. DOI:10.3389/fonc.2018.00421.
- [23] JOSHI P M, SUTOR S L, HUNTOON C J, et al. Ovarian cancer-associated mutations disable catalytic activity of CDK12, a kinase that promotes homologous recombination repair and resistance to cisplatin and poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(13): 9247-9253. DOI:10.1074/jbc.M114.551143.
- [24] NAIDOO K, WAI P T, MAGUIRE S L, et al. Evaluation of CDK12 protein expression as a potential novel biomarker for DNA damage response targeted therapies in breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 17(1): 306-315. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-0760.
- [25] ANTONARAKIS E. Cyclin-dependent kinase 12, immunity, and prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11): 1087-1089. DOI: 10.1056/NEJMcibr1808772.
- [26] BOUDADI K, SUZMAN D L, ANAGNOSTOU V, et al. Ipilimumab plus nivolumab and DNA-repair defects in AR-V7-expressing metastatic prostate cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(47): 28561-28571[2018-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033362/>. DOI:10.18632/oncotarget.25564.
- [27] PACULOV H, KRAMARA J, ŠIMEČKOVÁ Š, et al. BRCA1 or CDK12 loss sensitizes cells to CHK1 inhibitors[J/OL]. *Tumour Biol J*, 2017, 39(10): 1010428317727479[2018-12-02]. <http://www.karger.com/Journal/Home/224124>. DOI:10.1177/1010428317727479.
- [28] KARIMA B, DIANNE B K, CLAIRE D, 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): 369-380. DOI:10.1177/1947601910369817.
- [29] INIGUEZ A B, STOLTE B, WANG E J, et al. EWS/FLI confers tumor cell synthetic lethality to CDK12 inhibition in ewing sarcoma [J/OL]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 202-216[2018-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846483/>. DOI:10.1016/j.ccell.2017.12.009.
- [30] BRADNER J E, HNISZ D, YOUNG R A. Transcriptional addiction in cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 629-643. DOI:10.1016/j.cell.2016.12.013.
- [31] ITO M, TANAKA T, TOITA A, et al. Discovery of 3-Benzyl-1-(trans-4-(5-cyanopyridin-2-yl)amino)cyclohexyl)-1-aryleurea derivatives as novel and selective cyclin-dependent kinase 12 (CDK12) inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(17): 7710-7728. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00683.
- [32] MARIAULE G, BELMONT P. Cyclin-dependent kinase inhibitors as marketed anticancer drugs: where are we now? A short survey[J]. *Molecules*, 2014, 19(9): 14366-14382. DOI: 10.3390/molecules190914366.

[收稿日期] 2018-12-04

[修回日期] 2019-02-03

[本文编辑] 党瑞山