

MYC 相关靶点及其抑制剂在肿瘤靶向治疗中的研究进展

祁钰雯, 陈智伟

(上海交通大学医学院附属胸科医院, 上海 200030)

摘要: 髓细胞组织增生原癌基因 (*MYC*) 已被发现在约 70% 的肿瘤中存在表达失调, 在肿瘤细胞生物学以及宿主免疫、肿瘤微环境等各方面发挥重要作用。目前通过直接或间接抑制 *MYC* (包括抑制 *MYC* 转录、抑制 *MYC* 活性、抑制 *MYC*-MAX 复合物形成等) 功能, 从而抑制肿瘤增殖和调节肿瘤免疫。*MYC* 抑制剂, 其单药或联合既有化疗药物以及免疫抑制剂的研究已取得有效的临床前结果, 部分研究现已进入临床试验阶段。全文基于 *MYC* 的结构和功能, 对当前 *MYC* 相关靶点及其抑制剂在肿瘤靶向治疗中的研究进展作一综述。

关键词: 髓细胞组织增生原癌基因; 肿瘤发生; 靶向治疗; 抑制剂; 联合用药

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2024)01-0074-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2024.01.A010

Progress of MYC Related Targets and Corresponding Inhibitors in Targeted Therapy for Cancer

QI Yuwen, CHEN Zhiwei

(Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

Abstract: Myelocytomatosis oncogene *MYC* is deregulated in around 70% of malignant tumors, which plays a crucial role in tumor cell-intrinsic biology and in host immunity and tumor microenvironment (TME). Inhibitors directly or indirectly targeting *MYC* (including targeting *MYC* transcription, *MYC* stabilization, and formation of *MYC*-MAX complex) can disturb tumor cell proliferation and restore host immunity response. These inhibitors either applied alone or in combination with chemotherapy agents or immune inhibitors have shown anti-cancer activities in preclinical testing, some of which are in clinical trials. This paper reviews the current research progress on structure and functions of *MYC*, its related targets and the application of its inhibitors in cancer targeted therapy.

Key words: *MYC*; tumorigenesis; targeted therapy; inhibitor; concomitant drugs

癌症是全球范围内导致死亡的主要原因, 其中最常见包括女性乳腺癌、肺癌等^[1]。很长一段时间内, 传统化疗和放疗是不具备手术条件的恶性肿瘤患者的主要治疗手段, 但往往预后不佳。近年来, 靶向治疗和免疫治疗已经获得了里程碑式的发展。靶向治疗改善了相当部分进展期恶性肿瘤患者的临床预后^[2-3], 且已被证明可以减少肿瘤负荷, 减轻症状, 并显著改善具有特定体细胞基因组改变的患者的生活质量^[4]。也正因为如此, 对于各类特定突变基因的

研究层出不穷。

髓细胞组织增生原癌基因 (*MYC*) 家族编码多能转录因子, 其成员包括 *c-MYC*、*MYCN* (N-*MYC*) 和 *MYCL* (L-*MYC*), 其中 *c-MYC* 在组织发育和多种肿瘤中广泛表达, 在约 70% 的肿瘤中都存在失调, 而 *MYCN* 和 *MYCL* 则分别主要与神经元和肺相关肿瘤有关^[5]。近些年来随着对 *MYC* 结构的研究深入, 部分 *MYC* 抑制剂进入临床研究阶段, 使 *MYC* 作为肿瘤靶向治疗可能的靶点越来越受到研究重视。基于此, 本文对 *MYC* 的结构和功能, *MYC* 相关靶点及其抑制剂在肿瘤靶向治疗中的研究进展作一综述。

收稿日期: 2023-04-20; 修回日期: 2023-06-19

通信作者: 陈智伟, E-mail: drchenzhiwei@163.com

1 MYC 的功能

MYC 家族在肿瘤形成过程的几乎各个方面都发挥了重要作用,包括细胞周期进程、DNA 复制、分化、凋亡和代谢等。不同的 MYC 阈值水平可以分别实现上述不同的作用,而改变 MYC 水平是通过多个不同信号通路共同调节或者在肿瘤中通过逆转录病毒启动子插入、染色体易位/扩增、MYC 基因内超级增强子的激活以及上游信号通路的突变等诱导失调来实现的^[6-7]。除了在细胞内举足轻重,其对于宿主免疫和肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)也有着重要影响。MYC 能够挽救正常生理增殖的细胞免受免疫系统的攻击,甚至还参与了适应性免疫反应的形成、免疫记忆的发展和免疫耐受的建立。当 MYC 水平发生失调,就会产生宿主免疫反应抑制。这种抑制与肿瘤发生机制有因果关系,这可能意味着 MYC 同样与肿瘤免疫治疗抵抗有关^[8]。此外,MYC 在肿瘤细胞中的表达已被证明通过影响先天和适应性免疫效应细胞及免疫调节细胞因子,以及宿主基质细胞、血管内皮细胞等来调节 TME,从而导致 TME 的重编程,以支持细胞增殖和诱导血管生成^[9]。

简而言之,当 MYC 失调时,其对于细胞内在生物学的调控及宿主免疫和 TME 产生影响,从而可能导致肿瘤发生与进展。

2 MYC 抑制剂在肿瘤靶向治疗的研究现状

通过对肿瘤细胞、宿主免疫系统以及 TME 的影响,MYC 对于肿瘤的形成、进展和维持都至关重要^[6]。直接或间接抑制 MYC 基因表达或其功能发挥,可以有效抑制肿瘤的增殖,并且通过对 TME 的影响发挥肿瘤免疫治疗增敏作用,从而发挥协同抗肿瘤作用^[5]。

然而 MYC 抑制剂的研究至今依然没有突破性进展,这极大程度上归咎于 MYC 的结构。MYC 蛋白质结构高度无序 (以其特征性 bHLHZip 结构域最为典型),又缺乏结合袋或特异性的酶活性^[5],而其主要位于细胞核的特点,也对其抑制剂的研发造成了极大的困难。

正因如此,目前大部分研究转向通过间接的手段,基于其特有的结构和调控的各个层面来达成对 MYC 的抑制(Table 1)。

2.1 间接抑制剂

2.1.1 抑制 MYC 转录

结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4):BRD4 是溴结构域和末端外结构域(BET)家族的成员,通过招募正转录延伸因子 b(positive transcription elongation factor b, PTEFb) 来调控包括 MYC 等的转录^[10]。小分子溴域抑制剂 JQ1 与 BRD2/4 结合,阻断 BRD4 在 MYC 位点内乙酰化组蛋白上的结合,降低了所有 MYC 超家族成员的表达。作为建立了 BET 抑制作为一种癌症治疗方法的原理论证的首创新药,虽然因其体内药代动力学特性较差,目前仍限于临床前试验,但确实可在 c-MYC/MYC N 过表达的多种实体瘤中观察到 JQ1 的抗肿瘤效果^[11-12]。同时,JQ1 在前列腺癌中与多西他赛联用,结直肠癌中与 PD-1 抑制剂联用,恶性黑色素瘤中与 PD-L1 抑制剂联用等均取得积极的疗效^[13-15]。许多其他现已处于 I/II 期临床研究中的 BRD4 抑制剂如 OTX015/MK-8628、ZEN-3694、CPI-0610、GSK525762/I-BET762 和 INCB057643 等显示出相当活性,如 ZEN-3694 用于转移性去势抵抗性前列腺癌的一项 I b/II a 期研究结果显示其中位影像学无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 9.0 个月,CPI-0610 用于复发性淋巴瘤的一项 I 期研究提示 6.2%

Table 1 MYC targets and their inhibitors

Target	Inhibitor	Phase
Indirect target		
BRD4	JQ1	Preclinical study
	OTX015/MK-8628,ZEN-3694, CPI-0610,GSK525762/I-BET762,INCB057643	Phase I / II
CDK7	THZ1	Preclinical study
G-quadruplex	CX-3543	Phase I / II
	APTO-253	Preclinical study
USP7	P22077	Preclinical study
AURKA	CD532,MLN8054	Preclinical study
	MLN8237	Phase I / II / III
PLK1	BI6727	Phase I / II / III
MYC-MAX Complex	MYCMI-6	Preclinical study
	Omomyc	Phase I / II
Direct target		
	MYCi361	Preclinical study
	MYCi975	Preclinical study

的患者得到客观缓解,另外7.8%的患者疾病稳定时间延长等^[16-17]。

周期蛋白依赖性激酶7(cyclin-dependent kinase 7,CDK7):CDK7通过调控RNA聚合酶II介导的转录起始和暂停建立来发挥作用,同时也通过影响其他转录CDK来影响延伸^[18]。抑制CDK7可以显著降低MYC的表达,并伴随着MYC靶基因的广泛转录下调。已有研究证明,抑制剂THZ1通过靶定位于典型激酶结构域外的远端半胱氨酸残基来抑制CDK7,从而选择性地靶定MYCN扩增的肿瘤细胞,全面抑制MYCN依赖的转录扩增,并通过p38 α /MYC/PD-L1信号通路在非小细胞肺癌中招募浸润的CD8⁺T细胞来增强抗肿瘤免疫,增强抗PD-1治疗的疗效^[19]。此外,THZ1也在多种其他不同类型肿瘤如胃肠道间质瘤中展现出了治疗效果,还能在尿路上皮癌中增强吉西他滨的细胞毒性,目前处于临床前研究阶段^[20-21]。

G四联体(G-quadruplex,G4):MYC启动子存在一种特征性的富含鸟嘌呤的三级结构,称为G四联体(G4)。它可以通过与小分子配体结合来稳定自身,阻止MYC转录。其抑制剂CX-3543(四氟辛)通过在体外与 π - π 堆积平面之间的位点相互作用选择性靶定MYC G4,在肺癌A549细胞中有效抑制细胞增殖,对于其他进展期实体瘤或淋巴瘤以及中高级别神经内分泌瘤等具有明显抑制效果,目前已进入II期临床试验;其抑制剂APTO-253也被发现在多种人类肿瘤细胞系中具有广泛的体外细胞毒性,包括实体肿瘤、白血病和淋巴瘤等,还有望与多西紫杉醇联合用于非小细胞肺癌患者,目前尚处于临床前试验^[22-23]。

2.1.2 抑制MYC活性

USP7:USP7是一种多底物去泛素化酶,在细胞增殖和肿瘤发生中起着关键作用,部分原因是它阻止了c-MYC和MYCN的蛋白水解。USP7在神经母细胞瘤细胞中通过去泛素化直接结合并稳定N-MYC。USP7的小分子抑制剂P22077通过诱导肿瘤细胞凋亡,有效抑制肿瘤生长的USP7-HDM2-P53轴,在异种移植模型中显著抑制MYCN扩增神经母细胞瘤的生长,与化疗药物也有协同作用,能够提高多柔比星的细胞杀伤作用^[24],目前处于临床前研究阶段。

AURKA:Aurora家族包括AURKA、AURKB和AURKC,是一个丝氨酸/苏氨酸激酶家族,通过调节中心体的复制和分离来促进有丝分裂纺锤体的组装,在多种肿瘤细胞系中均有过表达^[25]。在神经母细胞瘤中,AURKA与MYCN形成复合物,阻止MYCN被FBE7介导的蛋白酶体降解^[26]。AURKA抑制剂CD532、MLN8054和MLN8237能够破坏MYC-AURKA复合物,导致MYCN扩增神经母细胞瘤中MYCN降解和肿瘤消退。MLN8237也能诱导P53突变的人肝细胞癌细胞中的c-MYC降解,且在多个I/II期临床试验中显示出强大的抗肿瘤效果,研究显示其用于可评估女性乳腺癌患者中客观缓解率为18%,在小细胞肺癌中为21%,在非小细胞肺癌中为4%,头颈部癌和胃食管腺癌中均为9%^[27]。另外,MLN8237与紫杉醇等化疗药物联用具有控制疾病的潜力。与紫杉醇联用,患者PFS对比紫杉醇单药治疗为6.7个月vs4.7个月^[28]。

Polo样激酶1(Polo-like kinase 1,PLK1):Polo样激酶(PLKs)由5个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族组成,它们控制着许多关键的生物过程。此外PLK1-FBW7-MYC信号通路被证明与肿瘤发生有关,抑制PLK1和MYCN,激活FBW7能够抑制肿瘤生长,而这三者之间又互相促进^[29]。小分子ATP竞争激酶抑制剂BI6727(Volasertib)能够有效抑制PLK1和2个密切相关的激酶——PLK2和PLK3,其抗有丝分裂的作用机制,通过干扰纺锤体组装抑制细胞增殖,导致前期细胞周期阻滞和随后的细胞凋亡^[30]。BI6727与阿糖胞苷联合治疗急性髓系白血病II期临床试验结果显示,相比较于单药,双药联合治疗的患者PFS显著延长(2.3个月vs5.6个月),现已进入III期临床试验,等待进一步研究成果;与此同时,它用于进展期非小细胞肺癌、卵巢癌、尿路上皮癌、头颈部癌等均处于II期临床试验阶段,已显示出相当活性,且不良反应可控;其与BIBF1120、阿法替尼、铂类化疗、培美曲塞等联用均已进入I期临床研究^[31]。

2.1.3 抑制MYC-MAX复合物形成

MYC-MAX复合物是MYC与DNA结合及其随后激活靶基因转录所必需的^[32]。目前发现的抑制剂中,MYCMI-6通过结合MYC的bHLHLZip结构域来抑制MYC-MAX异二聚体,并中止MYC介导的转录^[33]。MYCMI-6可抑制乳腺癌细胞增长,诱导细

胞凋亡,且在基底样型乳腺癌中最有效^[34]。另一种抑制剂 Omomyc 也广受关注,它是一个突变的基本螺旋-环-螺旋肽,将 MYC 隔离在一个转录不全的复合物中,从而阻止其与 MAX 形成复合物,已经在多种癌症小鼠模型中显示出抗肿瘤活性和持续的肿瘤缓解,并且不对健康组织产生有害效果。此外,O-momyc 与紫杉醇联用也在人肺癌异种移植小鼠模型中体现了良好的抗肿瘤效果^[35]。Omomyc 是第一个进入临床研究阶段的 MYC 抑制剂,在 I/II 期临床研究中应用于进展期实体瘤包括非小细胞肺癌、结肠癌和三阴性乳腺癌。

2.2 直接抑制剂

尽管 MYC 蛋白结构无序,但依然存在一些可以容纳小分子结合的区域^[36]。目前已通过大规模筛选得出在活体内稳定,且能够进入肿瘤并调节 MYC 活性的化合物,有潜力成为 MYC 直接抑制剂(MYC inhibitor, MYCi)。

MYCi 与 MYC 的第 366~381 位氨基酸结合。这段序列能够与一些其他小分子结合,因而被认为是热点,称之为 MYCHot1。MYCHot1 由相对富集疏水残基的氨基酸序列组成,比起周围区域没有那么无序,而且预计显示瞬态二级结构。小分子 MYCi 与 MYC 上该区域的直接结合为它们破坏 MYC-MAX 复合物提供了一个结构基础。此外,MYCi 与 MYC 的相互作用也通过蛋白酶体途径增强了 MYC 的降解^[37]。

虽然目前还没有 MYCi 进入临床阶段,但基础实验结果显示,部分抑制剂在小鼠肿瘤模型中表现出良好的药代动力学、体内耐受性和疗效,其中研究最为广泛的属 MYCi361 和 MYCi975^[37]。

2.2.1 MYCi361

研究表明,MYCi361 抑制了 MYC 依赖的癌细胞的活力,包括前列腺癌、白血病、淋巴瘤和神经母细胞瘤等,其半抑制浓度(inhibitory concentration, IC₅₀)较低,且在体内具有良好的药代动力学,能够抑制 MYC 驱动的肿瘤生长,这种效力极大程度上依赖于完好的免疫系统。但在缓解肿瘤的同时,在单药疗效所需的剂量下,其毒副作用较大,因此 MYCi361 长期耐受性可能较低。毒性研究显示其最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)为每天 240 mg/kg(口服)^[37]。

2.2.2 MYCi975

相比之下,MYCi975 具有和前者近似的活性同时,耐受性大大增加。MYCi975 同样能够抑制 MYC 依赖的癌细胞活力,并抑制 MYC 转录活性。毒理分析显示 MYCi975 最大耐受剂量达到了 MYCi361 的 4 倍以上。同时,对照组的其余各项指标均未见明显的病理异常^[37]。

另外,MYCi 还能够影响 TME,包括免疫细胞浸润和上调 PD-L1 表达,为 MYCi 与抗 PD-1/PD-L1 联合治疗增强抗肿瘤疗效提供了理论依据。研究证明,MYCi 与恩杂鲁胺联用对于前列腺癌 22Rv1、LNCaP 及 C4-2B 三种细胞株均具有协同效果;对于三阴性乳腺癌,MYCi 与紫杉醇或多柔比星联用增强了对细胞的生长抑制^[38-39]。

3 总结与展望

MYC 因其在肿瘤生物学、宿主免疫和 TME 等各个方面的重要作用而成为肿瘤治疗的研究热点。过去很长时间对 MYC 的临床研究未取得突破性进展,主要由于其蛋白质结构高度无序和缺乏结合袋或特异性的酶活性等,这些问题随着对其基础研究的深入及药物化学技术的改进都在逐步得以解决。目前一个主要研究思路就是通过抑制 MYC 转录、抑制 MYC 活性、抑制 MYC 相关复合物形成等针对 MYC 的机制或共结合因子的方法来间接抑制 MYC。从这个角度而言,寻找新药必须充分理解 MYC 介导肿瘤发生与进展的机制。另外一个思路是通过大规模筛选找出能够进入肿瘤并调节 MYC 活性的活体内稳定小分子化合物,即 MYC 直接抑制剂。研究发现许多 MYC 直接或间接抑制剂已在多种肿瘤中发挥了有效的抑瘤效应,显现了其可能成为多种实体肿瘤、血液系统肿瘤靶向治疗药物的优势和潜力。此外,还有部分研究发现 MYC 与肿瘤免疫抑制治疗联用增强了免疫治疗的疗效,MYC 与一些化疗药联用也展示出了对于患者而言相较化疗单药更长的生存获益,有望促进 MYC 抑制剂的应用与长足发展。

在取得喜人疗效的同时,我们也要关注这些涌现的 MYC 抑制新药的安全性,以及可能产生的耐药性问题。并且随着对相关药物研究的不断深入,需

要进一步明确不同的抑制剂最适合的患者类型,比较单药与联合用药能给患者的生存获益,而这些都要立足于对 MYC 结构与功能的充分理解,以及对肿瘤分型的细化与相关技术进步的基础之上。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249.
- [2] WOLF D M, YAU C, WULFKUHLE J, et al. Redefining breast cancer subtypes to guide treatment prioritization and maximize response: predictive biomarkers across 10 cancer therapies[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6):609–623.e6.
- [3] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2020, 198(6):897–907.
- [4] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022[J]. *J Nat Compr Cancer Netw*, 2022, 20(5):497–530.
- [5] DHANASEKARAN R, DEUTZMANN A, MAHAUD-FERNANDEZ W D, et al. The MYC oncogene-the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1):23–36.
- [6] GAO L, SAEED A, GOLEM S, et al. High-level MYC expression associates with poor survival in patients with acute myeloid leukemia and collaborates with overexpressed p53 in leukemic transformation in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(1):99–109.
- [7] CHEN H, LIU H, QING G. Targeting oncogenic Myc as a strategy for cancer treatment [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2018, 3:5.
- [8] WU S Y, XIAO Y, WEI J L, et al. MYC suppresses STING-dependent innate immunity by transcriptionally upregulating DNMT1 in triple-negative breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7):e002528.
- [9] BAUDINO T A, MCKAY C, PENDEVILLE-SAMAIN H, et al. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(19):2530–2543.
- [10] JIANG G, DENG W, LIU Y, et al. General mechanism of JQ1 in inhibiting various types of cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3):1021–1034.
- [11] MARCHESI I, FAIS M, FIORENTINO F P, et al. Bromodomain inhibitor JQ1 provides novel insights and perspectives in rhabdomyosarcoma treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3581.
- [12] ZHANG Y, DUAN S, JANG A, et al. JQ1, a selective inhibitor of BRD4, suppresses retinoblastoma cell growth by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 202:108304.
- [13] XU Y, PACHNIKOVA G, PRZYBILLA D, et al. Evaluation of JQ1 combined with docetaxel for the treatment of prostate cancer cells in 2D- and 3D-culture systems[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:839620.
- [14] WANG H, LIU G, JIN X, et al. BET inhibitor JQ1 enhances anti-tumor immunity and synergizes with PD-1 blockade in CRC[J]. *J Cancer*, 2022, 13(7):2126–2137.
- [15] ZHANG Z, ZHANG Q, XIE J, et al. Enzyme-responsive micellar JQ1 induces enhanced BET protein inhibition and immunotherapy of malignant tumors[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(20):6915–6926.
- [16] AGGARWAL R R, SCHWEIZER M T, NANUS D M, et al. A phase I b/II a study of the pan-BET Inhibitor ZEN-3694 in combination with Enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20):5338–5347.
- [17] BLUM K A, SUPKO J G, MARIS M B, et al. A phase I study of Pelabresib (CPI-0610), a small-molecule inhibitor of BET proteins, in patients with relapsed or refractory lymphoma[J]. *Cancer Res Commun*, 2022, 2(8):795–805.
- [18] ZHANG H, CHRISTENSEN C L, DRIES R, et al. CDK7 inhibition potentiates genome instability triggering anti-tumor immunity in small cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(1):37–54.e9.
- [19] WANG J, ZHANG R, LIN Z, et al. CDK7 inhibitor THZ1 enhances antiPD-1 therapy efficacy via the p38 α /MYC/PD-L1 signaling in non-small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):99.
- [20] SUN J, ZHANG Q, SUN X, et al. THZ1 targeting CDK7 suppresses c-KIT transcriptional activity in gastrointestinal stromal tumours[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1):138.
- [21] KUO K L, LIN W C, LIU S H, et al. THZ1, a covalent CDK7 inhibitor, enhances gemcitabine-induced cytotoxicity via suppression of Bcl-2 in urothelial carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(1):171–180.
- [22] HALD ØH, OLSEN L, GALLO-OLLER G, et al. Inhibitors of ribosome biogenesis repress the growth of MYCN-amplified neuroblastoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(15):2800–2813.
- [23] LOCAL A, ZHANG H, BENBATOUL K D, et al. APTO-

- 253 stabilizes G-quadruplex DNA, inhibits MYC expression, and induces DNA damage in acute myeloid leukemia cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(6): 1177–1186.
- [24] ZHANG W, ZHANG J, XU C, et al. Ubiquitin-specific protease 7 is a drug-able target that promotes hepatocellular carcinoma and chemoresistance [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 28.
- [25] ROBBRECHT D G J, LOPEZ J, CALVO E, et al. A first-in-human phase 1 and pharmacological study of TAS-119, a novel selective Aurora A kinase inhibitor in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 391–398.
- [26] OTTO T, HORN S, BROCKMANN M, et al. Stabilization of N-Myc is a critical function of Aurora A in human neuroblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 67–78.
- [27] MELICHAR B, ADENIS A, LOCKHART A C, et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 395–405.
- [28] FALCHOOK G, COLEMAN R L, ROSZAK A, et al. Alisertib in combination with weekly Paclitaxel in patients with advanced breast cancer or recurrent ovarian cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): e183773.
- [29] XIAO D, YUE M, SU H, et al. Polo-like kinase-1 regulates Myc stabilization and activates a feedforward circuit promoting tumor cell survival[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(3): 493–506.
- [30] DOZ F, LOCATELLI F, BARUCHEL A, et al. Phase I dose-escalation study of volasertib in pediatric patients with acute leukemia or advanced solid tumors [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(10): e27900.
- [31] DÖHNER H, LÜBBERT M, FIEDLER W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy[J]. *Blood*, 2014, 124(9): 1426–1433.
- [32] SINGH A, SHARMA S, KUMAR P, et al. Cellular experiments to study the inhibition of c-Myc/MAX heterodimerization[J]. *Methods Enzymol*, 2022, 675: 193–205.
- [33] Castell A, Yan Q, Fawcner K, et al. A selective high affinity MYC-binding compound inhibits MYC: MAX interaction and MYC-dependent tumor cell proliferation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10064.
- [34] ALSULTAN D, KAVANAGH E, O'GRADY S, et al. The novel low molecular weight MYC antagonist MYCMI-6 inhibits proliferation and induces apoptosis in breast cancer cells[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(2): 587–594.
- [35] BEAULIEU M E, JAUSET T, MASSÓ-VALLÉS D, et al. Intrinsic cell-penetrating activity propels Omomyc from proof of concept to viable anti-MYC therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(484): eaar5012.
- [36] XU Y, YU Q, WANG P, et al. A selective small-molecule c-Myc degrader potently regresses lethal c-Myc overexpressing tumors[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(8): e2104344.
- [37] HAN H, JAIN A D, TRUICA M I, et al. Small-molecule MYC inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(5): 483–497.e15.
- [38] HOLMES A G, PARKER J B, SAGAR V, et al. A MYC inhibitor selectively alters the MYC and MAX cistromes and modulates the epigenomic landscape to regulate target gene expression[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(17): eabh3635.
- [39] TANG M, O'GRADY S, CROWN J, et al. MYC as a therapeutic target for the treatment of triple-negative breast cancer: preclinical investigations with the novel MYC inhibitor, MYCi975 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(2): 105–115.