综述

蛋白降解靶向嵌合体药物的研究进展

钱　浩，周伟澄，蔡正艳*

（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

摘要：蛋白降解靶向嵌合体（PROTACs）是当前抗肿瘤药物研究的热点之一，具有抗肿瘤作用高效且持久、选择性好、毒性低的特点。文章总结了靶向雌激素受体、雄激素受体、BCR-ABL、组蛋白去乙酰化酶 4 以及甲基转移酶样 3 等 PROTACs 新药的研究进展。

关键词：蛋白降解靶向嵌合体；抗肿瘤活性；新药发现；临床研究；ARV-471；ARV-110；ARV-766；研究进展

中图分类号：R979.1；R914.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-82551001-8255(2024)06-0750-11

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.002

Research Progress of Proteolysis Targeting Chimera Drugs

QIAN Hao, ZHOU Weicheng, CAI Zhengyan*

(*National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) are currently one of the hot spots in antineoplastic agent research. They have efficient and durable anti-tumor effects, good selectivity, and low possible toxicity. This review summarizes the research progress of new PROTAC drugs targeting estrogen receptors, androgen receptors, BCR-ABL, histone deacetylase 4, methyltransferase-like 3.

Key Words: proteolysis targeting chimera; antitumor activity; drug discovery; clinical study; ARV-471; ARV-110; ARV-766; research progress

蛋白质是生命活动的承担者，其功能由蛋白结构决定，而其构象变化往往会引发疾病。在靶向蛋白质降解（targeted protein degradation，TPD）途径被发现之前，传统药物开发的主流是开发蛋白质活性调节剂（抑制剂或激活剂），通过抑制或激活靶标蛋白直接去调控蛋白质的功能。然而，人体中只有少数蛋白可通过活性调节剂调控，约 80%与疾病相关的蛋白，包括折叠蛋白、转录因子，以及非酶催化的蛋白等都难以成为药物靶点。大多数疾病相关蛋白尚无针对性药物的原因有以下 2 点。其一，一些蛋白质可能具有多种功能和催化结构域，仅阻断一种功能可能是不够的。其二，一些药物靶点没有特定的活性催化位点。因此，传统的蛋白活性调节剂不能应用于这些疾病相关蛋白[1]。而且，传统的蛋白活性调节剂通常通过占据靶蛋白的活性位点以阻断其功能，但长时间占据药物靶点可能会导致受体配体结合域的点突变、表达剪切变异体等，从而诱发耐药性，降低药物的疗效。因此，相较于这种基于传统作用方式的药物，近年来出现的以蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis targeting chimeras，PROTACs）为代表的 TPD 技术具有多种优势。例如：更优且更持久的药效、更少的给药剂量和给药频率、

收稿日期：2023-12-26

作者简介：钱　浩（1999—），男，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：蔡正艳（1979—），女，研究员，博士生导师，从事药物化学研究。

E-mail：caizy2007@163.com

更高的选择性、更低的潜在毒性，以及能克服小分子耐药性、能靶向不可成药蛋白等。本综述主要归纳了以 PROTACs 为代表的、基于 TPD 的药物研究进展，并从构效关系的角度总结和分析了 PROTACs 设计和优化的一般原则和策略。

1 分子胶（molecular glue）

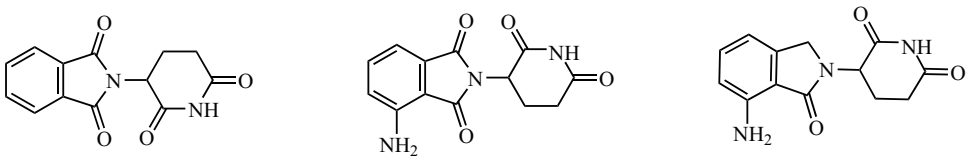
分子胶是一种诱导蛋白接近的小分子蛋白降解剂，主要通过诱导或稳定 E3 连接酶和靶蛋白之间的蛋白 - 蛋白相互作用，形成三元复合物，导致蛋白质泛素化和随后的蛋白酶体降解。目前，全球共有 3 个分子胶药物上市，分别是沙利度胺（**1**）及其衍生物来那度胺（**2**）和泊马度胺（**3**），化学结构如图 1 所示。这些药物具有免疫调节、抗炎和抗肿瘤作用，用于治疗多发性骨髓瘤等疾病。此外，它们又是 E3 泛素连接酶 cereblon U（CRBN U）的配体[2—4]，可以用来设计 PROTAC 分子。

除了获批上市的药物外，还有许多化合物处于临床前研究阶段，图 2 为一些代表性分子胶降解剂。

酪蛋白激酶 1α（casein kinase 1α，CK1α）是 1 种普遍表达的胞质丝氨酸 / 苏氨酸激酶，参与 Wnt/β- 连环素（β-catenin）和 p53 信号转导的调节[5]。CK1α 可促进多种肿瘤细胞（淋巴瘤细胞、肺癌细胞、肾癌细胞和结直肠癌细胞）的存活，表明能够影响 CK1α 水平或活性的化合物具有广泛的潜在临床应用。IKZF1/3 属于与染色质重塑相关的锌指 DNA 结合蛋白家族的转录因子，其过度表达与 B 细胞恶性肿瘤有关[3]。NISHIGUCHI 等[6] 以 9 种儿科肿瘤细胞系筛选了 CRBN 配体小分子库（包含 3 630 种化合物），得到了 CK1α、IKZF1/3 的降解剂 SJ7095（**4**）。化合物 **4** 对 CK1α 的半数降解浓度（50% degradation concentration，DC_{50}）为 15 nmol/L。尽管 **4** 能非常高效地降解 CK1α 和 IKZF1/3，但其对 CK1α 的选择性不够高，会导致非特异性细胞毒性。为了开发选择性 CK1α 降解剂，基于对先前报道的 **2** 与 E3 泛素连接酶的底物受体（CRBN/DDB1）和 CK1α 复合物晶体结构的研究[4]，研究者模拟了 **4** 与其复合体的结合模式，从而设计、合成了一系列在 C5 位取代的衍生物；其中，甲基苯甲酰胺基团取代的 SJ0040（**5**）活性较高，对 CK1α 的 DC_{50} 为 11 nmol/L，在 100 nmol/L 浓度下的最大降解水平（maximal level of degradation，D_{max}）为 88%。在此基础上，将 **5** 的甲基苯甲酰胺基团替换成不同的芳杂环生物等排体，得到了高选择性的 CK1α 蛋白的体内 / 外降解剂 SJ3149（**6**）。**6** 具有较强的 CK1α 降解活性，DC_{50} 仅为 3.7 nmol/L，在 100 nmol/L 条件下的 D_{max} 为 95%，对血液瘤和实体瘤都具有良好的抗增殖活性。化合物 **4** ～ **6** 的化学结构如图 2 所示。

2 PROTACs

人体内约 80%的细胞蛋白通过泛素 - 蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）降解：蛋白质首先与泛素蛋白共价附着，启动泛素化过程；随后，由蛋白酶体识别并降解为被泛素标记的目标蛋白[4,7—8]。PROTACs 是一种异形双功能分子，由与目标蛋白结合的配体和可招募 E3 泛素连接酶的配体组成[9]。在细胞中，PROTACs 能够识别并选择性地结合靶蛋白，招募特定的 E3 泛素连接酶，通过 E3 泛素连接酶与 E2 泛素结合酶的共同作用，实现靶蛋白的泛素化[10]，并使靶蛋白被蛋白酶体识别、降解。



1 **2** **3**

图 1 1 ～ 3 的化学结构

Fig.1 Chemical Structures of **1** – **3**

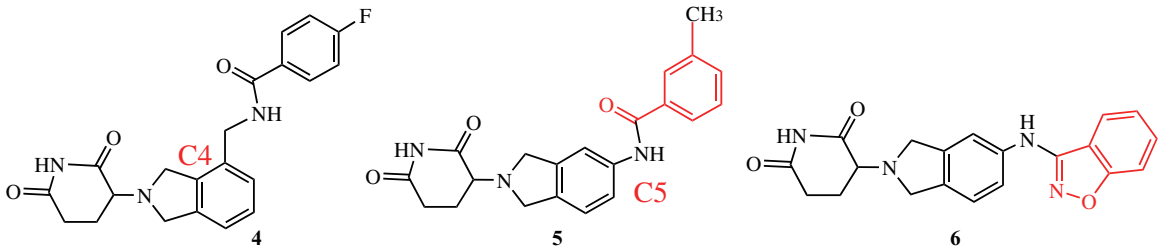


图 2　4 ～ 6 的化学结构

Fig.2　Chemical Structures of **4** – **6**

2.1　PROTACs 的结构特征

PROTAC 主要由 3 个部分组成：靶蛋白配体、E3 连接酶配体以及连接二者的连接链。

根据分子可变性，连接链可分为柔性和刚性 2 种。柔性链主要是一些长度不等的聚乙二醇链和（不）饱和烷烃链；刚性链主要以哌嗪环、哌啶环和氮杂螺环为代表。已报道的 PROTAC 分子中较常用的连接链结构如表 1 所示。

已鉴定的人 E3 泛素连接酶超过 600 多种[11]，但缺乏高亲和力和特异性的小分子配体，限制了 PROTAC 技术的广泛应用。已报道的 PROTAC 分子中常用的有效 E3 连接酶是 von-hippel-lindau（VHL）和 cereblon（CRBN）。其中，较常见的 CRBN 配体结构主要是上节中提到的分子胶药物 **1**、**2** 和 **3**；较常用的 VHL 配体主要是 VH101（**7**）、VH298（**8**）和 VH032（**9**），化学结构如图 3 所示。

目前 PROTACs 的研究主要以恶性肿瘤治疗为主，靶蛋白配体主要选择具有高亲和力的小分子拮抗药 / 激动药。靶点包括雌激素受体（estrogen receptor，ER）、雄激素受体（androgen receptor，AR）等。接下来，本文将针对不同的靶点介绍 PROTACs 在恶性肿瘤治疗领域中的研究进展。

表 1　常用连接链的类型和结构

Tab.1　The Types and Structures of Connection Chains

类型	结构
柔性连接链	*n*=1～10 烷基链；*n*=1～5 PEG链
	炔基双哌啶环；哌嗪
刚性连接链	氮杂螺环；氮杂螺环

2.2　靶向 ER 的 PROTACs

美国 Arvinas 公司基于 CRBN 配体研发的 3 个 PROTACs 分子已进入临床试验阶段。其中，ARV-

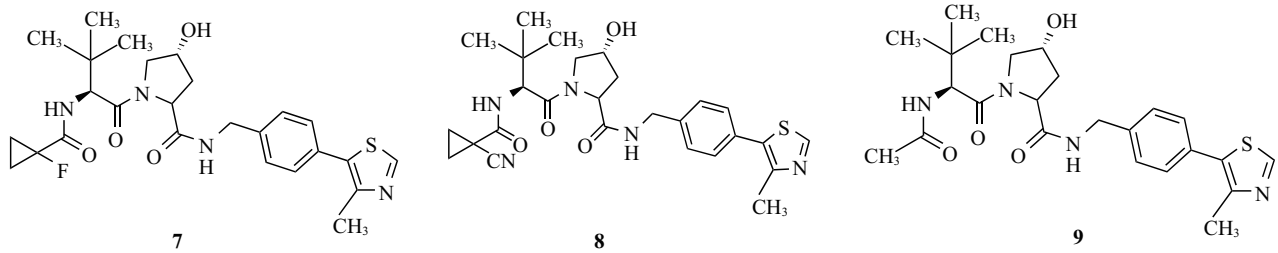


图 3　7 ～ 9 的化学结构

Fig.3　Chemical Structures of **7** – **9**

471(**10**，化学结构如图 4 所示）是 ER 降解剂[12]，用于治疗局部晚期或转移性 ER 阳性 / 人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阴性的恶性肿瘤患者，目前已进入临床Ⅲ期阶段。

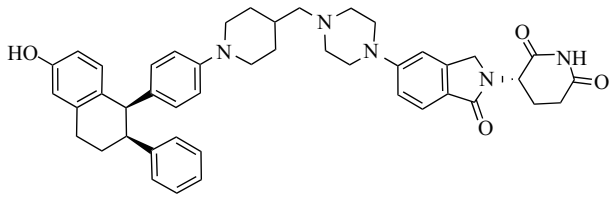


图 4　10 的化学结构

Fig.4　Chemical Structure of **10**

美国 Arvinas 公司又以小分子 ER 调节剂雷洛昔芬作为靶向 ER 的配体、VH032(**9**）为 E3 连接酶配体，合成了先导化合物 **11**，但口服生物利用度较差。用 **2** 代替 **9**，得到的化合物 **12** 对 ER 的降解活性良好。在化合物 **12** 的基础上，将连接链替换为聚乙二醇结构，并在 ER 的配体上引入溴原子，得到了靶向降解 G1-S 相变蛋白 1(G1 to S phase transition 1，GSPT1）的化合物 **13**。修饰雷洛昔芬的结构，得到了化合物 **14**；但由于长碳链化合物的成药性较差，采用刚性连接链对 **14** 进行优化，得到了化合物 **15**。活性筛选结果显示，己二酰亚胺环上手性碳原子为 *S* 构型的化合物 **10**，其降解活性优于 **15**，且对人乳腺癌细胞（MCF-7 细胞）上雌激素受体 α(ERα）的 DC_{50} 为 1.8 nmol/L[12—13]。化合物 **11** ～ **15** 的化学结构如图 5 所示。

体外研究[13]显示，化合物 **10** 可在多种 ER^+ 乳腺癌细胞系（包括 MCF-7、MB-134-VI、T47D、D538G、Y537S、ZR-75-1、BT474、CAMA-1 和 ESR1 突变细胞系）中诱导 ER 降解，DC_{50} 为 1 ～ 2 nmol/L。体内研究[13]显示，在原位、雌二醇依赖的 MCF-7 细胞小鼠异种移植瘤模型中，口服化合物 **10** 每日 1 次，剂量为 10 或 30 mg/kg，肿瘤生长抑制率 >90%，而氟维司汀抑制率仅为 46%；在 30 mg/kg 剂量下，肿瘤细胞的 ER 水平降低 >90%；在耐他莫昔芬的 MCF-7 细胞异种移植瘤模型中，每日 1 次、剂量 30 mg/kg 的化合物 **10** 治疗组小鼠的肿瘤生长抑制率为 65%，并且该组肿瘤细胞的 ER 水平下降 73%。在雌激素受体 1(estrogen receptor 1，ESR1）突变型人源肿瘤异种移植瘤（patient-derived tumor xenograft，PDX）模型中，化合物 **10** 每日口服剂量为 10 mg/kg，肿瘤生长抑制率可达 99%；当每日剂量为 30 mg/kg 时，抑制率可达 106%，比氟维

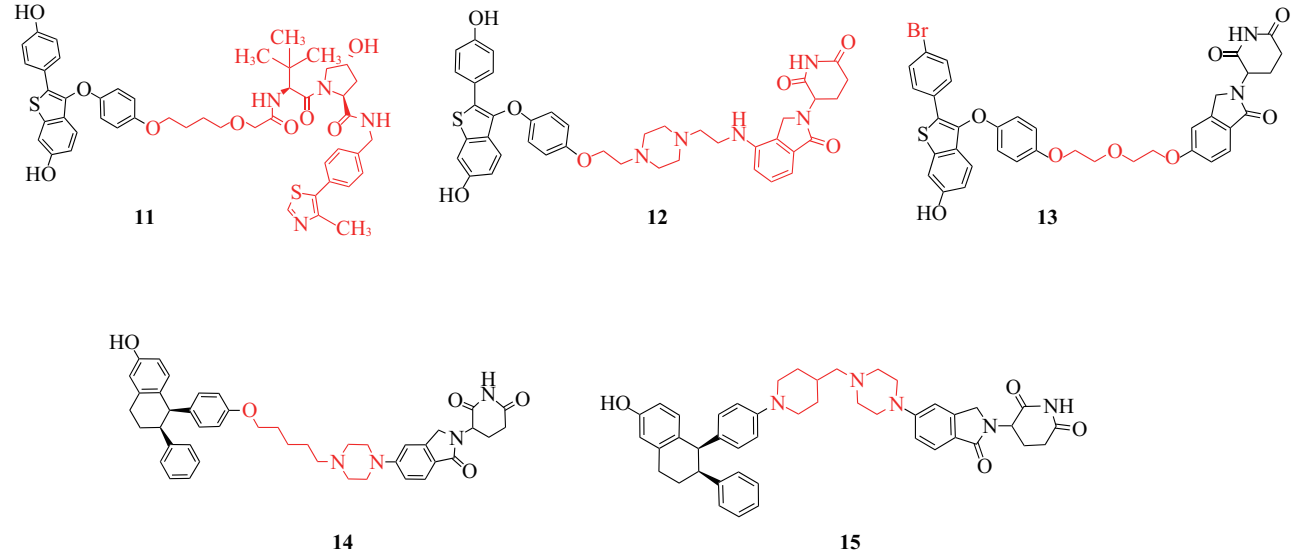


图 5　11 ～ 15 的化学结构

Fig.5　Chemical Structures of **11** – **15**

司汀的肿瘤生长抑制作用更好。

2022 年 11 月，美国 Arvinas 公司公布了化合物 **10** 单药治疗 $ER^+/HER2^-$ 乳腺癌剂量扩展临床试验（NCT04072952）Ⅰ/Ⅱ期的初步结果[14]。结果显示，化合物 **10** 显示出良好的耐受性，大多数报告的治疗相关不良事件（treatment-related adverse event，TRAE）为 1 级或 2 级。对已接受 CDK4/6 抑制剂治疗的患者（*n*=71）的临床获益率（clinical benefit rate，CBR）为 38%；在 ESR1 突变患者（*n*=41）中，CBR 为 51.2%，达到了试验的主要终点。所有可评估患者的次要终点——中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）为 3.7 个月，ESR1 突变患者的 mPFS 为 5.7 个月。对所有患者的 ER 降解幅度与Ⅰ期临床试验结果基本一致，中位值 69%，均值 71%。

2.3　靶向 AR 的 PROTACs

ARV-110（**16**，化学结构如图 6 所示）是 AR 降解剂[15]，用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer，mCRPC）。目前已进入临床Ⅱ期试验。

2018 年，SALAMI 等[16]以恩扎鲁胺（治疗前列腺癌的小分子药物）作为靶向 AR 的配体、VH032（**9**）作为 E3 连接酶配体，通过含（或不含）苯环的聚乙二醇连接链，设计了化合物 **17**、**18** 和 **19**。其中，化合物 **19**（ARCC-4）是强效 AR 降解剂，对人前列腺癌细胞（VCaP 细胞）的 DC_{50} 为 5 nmol/L，但口服生物利用度差。以 **1** 代替 **9** 作为 E3 连接酶配体，以芳氧基四甲基环丁烷类的 AR 拮抗药为蛋白酶配体，设计、合成了化合物 **20** 和 **21**。此二者体内外活性均优于化合物 **19**，但也显示出较差的药代动力学特征。将连接链更换为刚性结构，得到了体内外活性和口服生物利用度均优秀的化合物 **22** 和 **23**，将 AR 蛋白配体中的四甲基环丁烷改造为环己烷，得到了优选化合物 **16**[17]。化合物 **17** ～ **23** 的化学结构如图 7 所示。

体外研究[18]显示，化合物 **16** 在所有受试前列腺癌细胞系（包括 VCaP、LNCaP、T878A、H875Y、F877L 和 M896V 突变体）中都能有效降解 AR，DC_{50} 约为 1 nmol/L。在 VCaP 细胞中，化合物 **16** 介导的 AR 降解能抑制前列腺特异性抗原（prostatic specific antigen，PSA）的表达，抑制 AR 依赖性细胞增殖，并在纳摩尔级浓度下诱导凋亡。此外，化合物 **16** 可降解临床相关的 AR 突变蛋白，并在高雄激素环境中保持活性。体内研究[18]显示，在小鼠异种移植瘤研究中，在每日口服 1 次、剂量为 1 mg/kg 的条件下，观察到 AR 水平下降 90%以上。在 LNCaP、VCaP 和前列腺癌患者源前列腺肿瘤细胞的小鼠异种移植瘤模型中，肿瘤生长和 AR 信号转导均被显著抑制。另外，化合物 **16** 在长期去势、恩扎鲁胺耐药的 VCaP 肿瘤模型中表现出良好的体内疗效，并降低了 AR 靶基因的表达。总之，化合物 **16** 在各种体内、体外系统中均显示出强大的 AR 降解能力。

2022 年 2 月，美国 Arvinas 公司公布了化合物 **16** 治疗 mCRPC 患者的Ⅰ/Ⅱ期临床试验（NCT03888612）数据[19]。数据显示，在携带 AR T878X（T878A 或 T878S）/H878Y 突变肿瘤的患者中，46%的患者显示出 PSA 水平下降≥ 50%（被称为 PSA50）；在 mCRPC 患者亚群中，影像学无进展生存期（radiographic progression free survival，rPFS）达到 11.1 个月。而在接受化合物 **16** 治疗的、携带所有 AR 配体结合域突变（除 L702H 突变以外）肿瘤

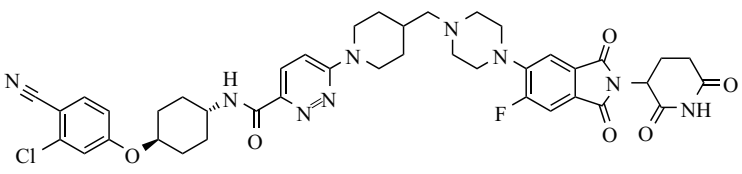
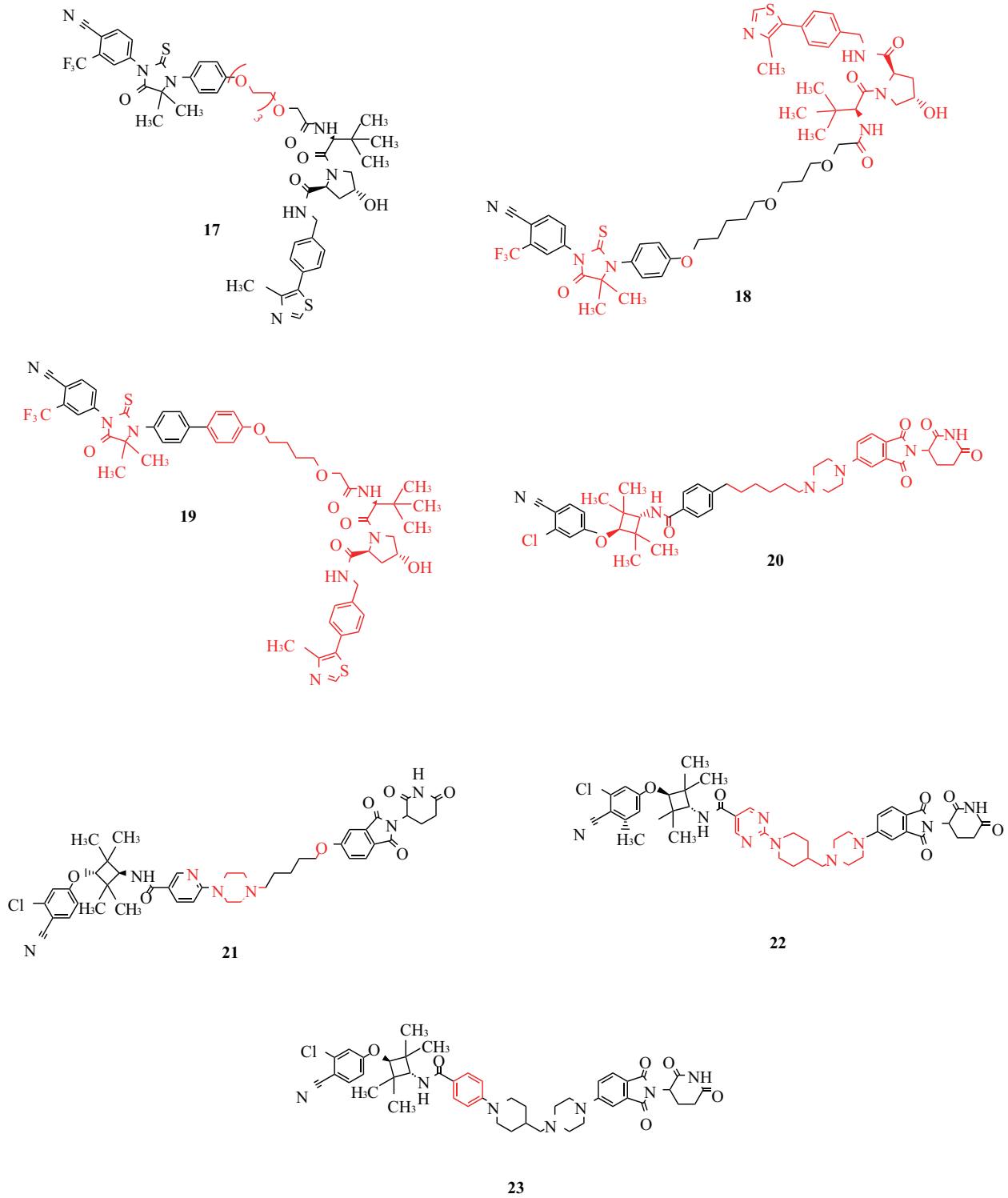


图 6　16 的化学结构

Fig.6　Chemical Structure of **16**



17 **18** **19** **20** **21** **22** **23**

图 7 17 ～ 23 的化学结构

Fig.7 Chemical Structures of **17** – **23**

的患者中，其 rPFS 为 8.2 个月，其中 36%的人达到了 PSA50。然而，只有 8%携带 AR L702H 突变的患者在接受化合物 **16** 治疗后达到 PSA50。

化合物 **16** 对携带 AR L702H 突变的患者治疗

效果不佳，有研究表明L702H突变是导致耐药的主要原因，约占mCRPC患者总数的11%。因此美国Arvinas公司开发了第二代AR降解剂ARV-766(**24**，化学结构如图8所示)。化合物**24**是基于化合物**16**优化得到的一款AR降解剂，用于治疗CRPC。目前已进入临床Ⅱ期试验。

与化合物**16**相比，化合物**24**在结构上主要有3处改进：①AR配体将原来的环己烷环改成四元环，提高了所需的基因型覆盖率，可能是化合物**24**可作用于多种AR基因突变的原因；②将芳香环上的氯原子替换成甲氧基，可提高体内药物暴露量；③将氟取代的沙利度胺**1**替换为氟取代的苯甲酰胺，己二酰亚胺环上的手性碳原子为单一构型(*S*构型)。

体外研究[20]显示，化合物**24**在前列腺癌细胞(LNCap细胞和VCap细胞)中对野生型AR的DC_{50}分别小于1.3和1 nmol/L，D_{max}分别大于91%和94%。除此之外，针对多种AR突变(包括AR WT、L702H、W742C、T878A/D891H、S889G、M750V T878A/S889G、F877L/T878A)的细胞系都有非常强的降解效果，DC_{50}<10 nmol/L。体内研究[20]显示，在小鼠异种移植瘤模型研究中，化合物**24**在高AR浓度下表现出强大的肿瘤生长抑制作用。当化合物**24**治疗剂量分别为每日10、3和1 mg/kg时，对AR的抑制率分别为98%、74%和34%。与口服恩杂鲁胺(每日1次、剂量20 mg/kg)相比，口服化合物**24**(每日1次、剂量为10和3 mg/kg)降低PSA水平的效果更明显。

2023年7月，美国Arvinas公司公布了化合物**24**治疗mCRPC患者的Ⅰ/Ⅱ期临床试验(NCT05067140)数据[21]。数据显示，在携带AR配体结合域(ligand binding domain，LBD)突变的患者中，42%达到了PSA50。在所有L702H突变的患者中，5例中有3例(60%)达到了PSA50。并且该3例患者同时携带T878/H875突变。在4例实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors，RECIST)可评估的AR LBD突变患者中，1例获得了确认的部分响应，1例获得了未确认的部分响应。化合物**24**耐受性良好，在Ⅰ期剂量递增数据和Ⅱ期中期剂量扩展数据中，大多数TRAE为1级或2级，未发生4级及以上的TRAE，也未报道剂量限制性毒性，治疗导致的停药率(1/47)和剂量降低发生率(2/47)均较低。

2019年，ZHAO等[22]使用几种不同类型的AR拮抗药设计、合成了一系列新型的靶向AR的PROTACs降解剂，筛选出了较有效的化合物ARD-61(**25**)；免疫印迹试验显示，化合物**25**在VCaP和LNCaP细胞株中表现出显著的降解活性，DC_{50}值分别为1.0和7.2 nmol/L。然而，化合物**25**的相对分子质量较大(M_r=1 095.8)，导致其渗透性差，难以成药。HAN等[23]通过将VHL配体中的3-甲基异噁唑改造为1-氟环丙烷-1-甲酰胺，设计、合成了化合物ARD-69(**26**)；**26**的降解活性优于**25**，二者在LNCaP和VCaP细胞中的DC_{50}分别为0.86和0.76 nmol/L。虽然**26**的降解活性明显提高，但相对分子质量仍然很大(M_r=1 129.8)。因此，通过改造VHL配体(去掉4-甲基噻唑基团)和缩短连接链(去掉1个哌啶环)对化合物**25**的结构进行优化，得到化合物ARD-266(**27**)[24]，相对分子质量为915.5。**27**对LNCaP和VCaP细胞上AR的DC_{50}分别为0.5和1.0 nmol/L。然而，由于VHL配体的膜渗透性差、口服利用度低，因此，采用CRBN替代VHL配体，并采用了全刚性连接链的结构，

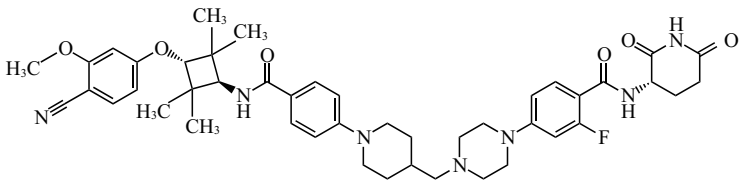


图8　24的化学结构

Fig.8　Chemical Structure of **24**

得到了化合物 **28**(ARD-2128)[25]，其对 LNCaP 和 VCaP 细胞上 AR 的 DC_{50} 分别为 8.3 和 0.3 nmol/L。由于 **28** 的相对分子质量（M_r=820.4）明显降低，小鼠口服生物利用度达到 67%。进一步优化得到的化合物 ARD-2585(**29**)[26] 对 LNCaP 和 VCaP 细胞的 DC_{50} 分别为 0.1 和 0.04 nmol/L，口服生物利用度（51%）也与化合物 **28** 相当。化合物 **25** ～ **29** 的化学结构如图 9 所示。

2.4 靶向 BCR-ABL 的 PROTACs

慢性髓细胞性白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）常见的致病机制是致癌融合蛋白 BCR-ABL 中 c-ABL 激酶结构域缺乏自身抑制[27]。尽管 BCR-ABL 抑制剂的应用使得该疾病的治疗取得了很大进展，但长期给药所引发的耐药性仍然是一个难以解决的问题。2019 年，ZHAO 等[28] 将 **9** 和达沙替尼（第二代 BCR-ABL 抑制剂）通过一系列不同长度的聚乙二醇连接链连接，合成了一系列 PROTAC 分子。细胞生长抑制试验显示，化合物 **30** 表现出对人慢性髓细胞性白血病细胞（K562 细胞）较强的抑制活性，半数抑制浓度（IC_{50}）为 14.9 nmol/L；而基于更短聚乙二醇单位的 **31**、**32**、**33** 无抑制活性。尽管这些化合物具有抑制肿瘤细胞生长的活性，但免疫印迹试验结果显示，在 10 μmol/L 浓度下，它们都未能降解 K562 细胞中的 BCR-ABL 蛋白。因此，将聚乙二醇类连接链替换为不同长度的全碳链，得到一系列化合物；其中，化合物 **34** 显示出较优的降解活性（DC_{50}=8.2 nmol/L），缩短碳链得到的 **35**、**36**、**37** 活性均降低。化合物 **30** ～ **37** 的化学结构如图 10 所示。

2.5 靶向组蛋白去乙酰化酶 4(histone deacetylase 4，HDAC4) 的 PROTACs

HDAC4 是依赖锌的去乙酰化酶，在骨骼肌、大脑、结肠、小肠和卵巢等组织均有表达。HDAC4 的异常表达可能导致多种疾病，如胃癌、结肠癌、

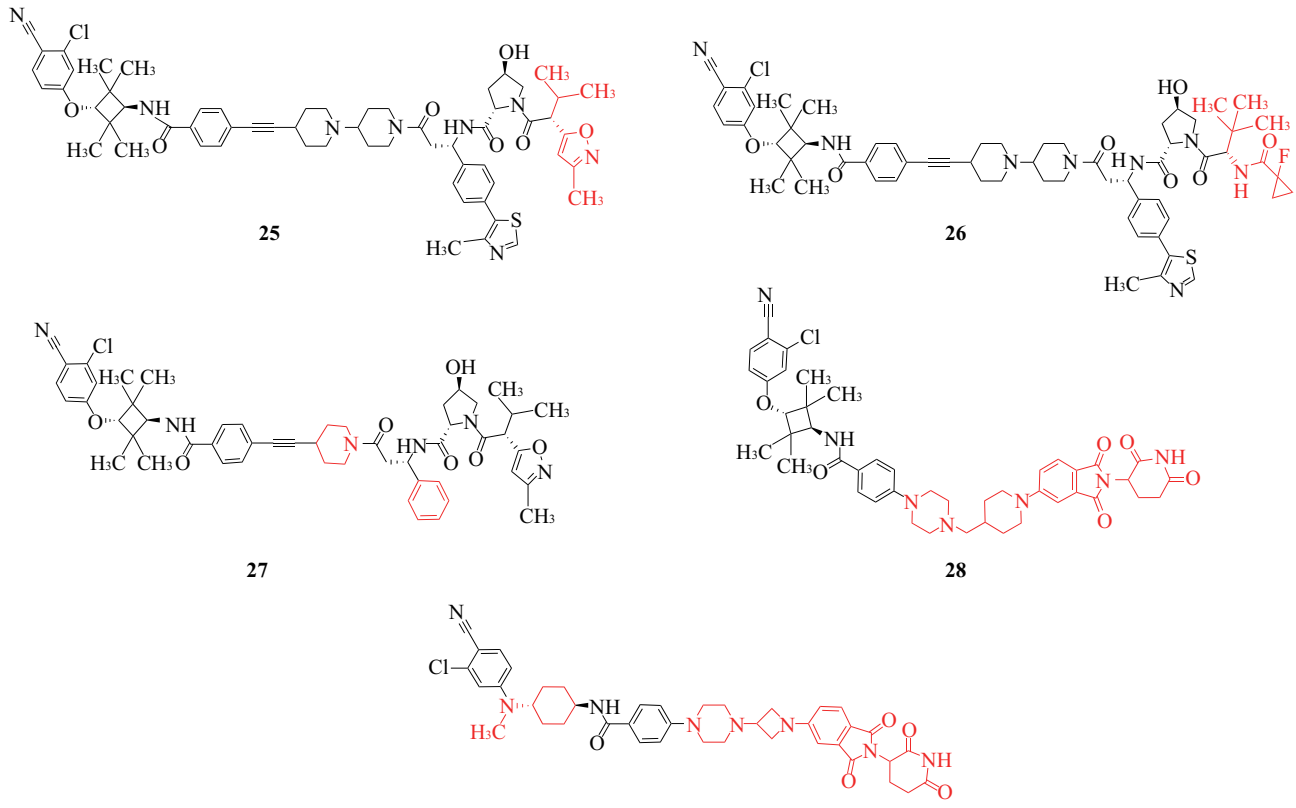


图 9 25 ～ 29 的化学结构

Fig.9 Chemical Structures of **25** – **29**

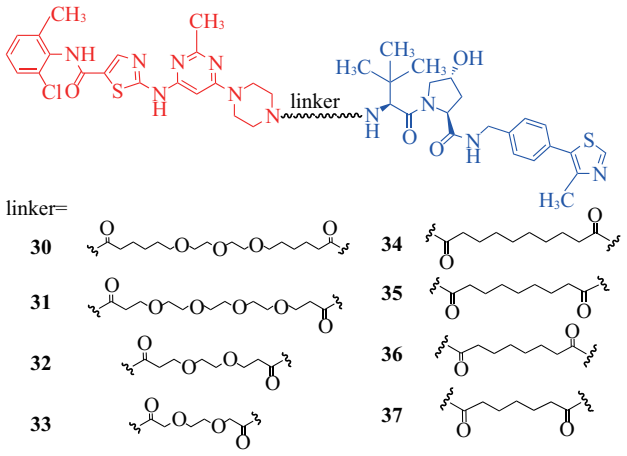


图 10　30 ～ 37 的化学结构

Fig.10　Chemical Structures of **30** – **37**

食管癌等[29]。有研究[30]通过 1 条 8 个原子的碳链将他喹莫德（HDAC4 抑制剂）和 **1** 连接，设计了 1 种靶向降解 HDAC4 的化合物 **38**（化学结构如图 11 所示），能有效降低肿瘤细胞中 HDAC4 的水平（DC_{50}=0.86 μmol/L），从而抑制肿瘤细胞的增殖。

2.6　靶向甲基转移酶样 3（methyltransferase-like 3，METTL3）的 PROTACs

METTL3 作为 N^6- 甲基腺苷（m^6A）mRNA 的修饰转移酶，参与肿瘤生成等多种生物学过程的基因调控。研究[31]显示，在多种恶性肿瘤患者体内，METTL3 的表达量均有所上调。因此，开发靶向 METTL3 的治疗策略在临床上具有重要意义。专利[32]报道，通过不同长度的烷基链将 METTL3 抑制剂和 VHL 配体连接，设计了一系列靶向降解 METTL3 的化合物；生物活性试验显示，化合物 **39** ～ **43** 都可以降解 METTL3，其中的化合物 **40** 在 100 nmol/L 下对 METTL3 的降解率可达 85%，显示出较好的降解活性。化合物 **39** ～ **43** 的化学结构如图 12 所示。

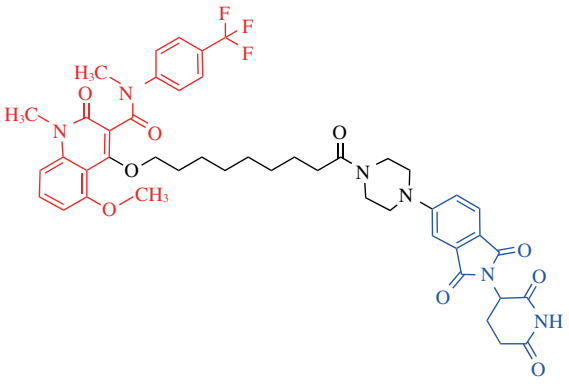


图 11　38 的化学结构

Fig.11　Chemical Structure of **38**

3　结语

近年来，以 PROTACs 为代表的 TPD 技术表现出对恶性肿瘤相关靶点的药物开发具有巨大潜力，已成为抗肿瘤药的主要研究方向之一。目前，已经有多个 PROTACs 药物正在进行临床研究，且取得了积极的结果。与传统的占用驱动（event-driven）小分子药物相比，基于 TPD 这种

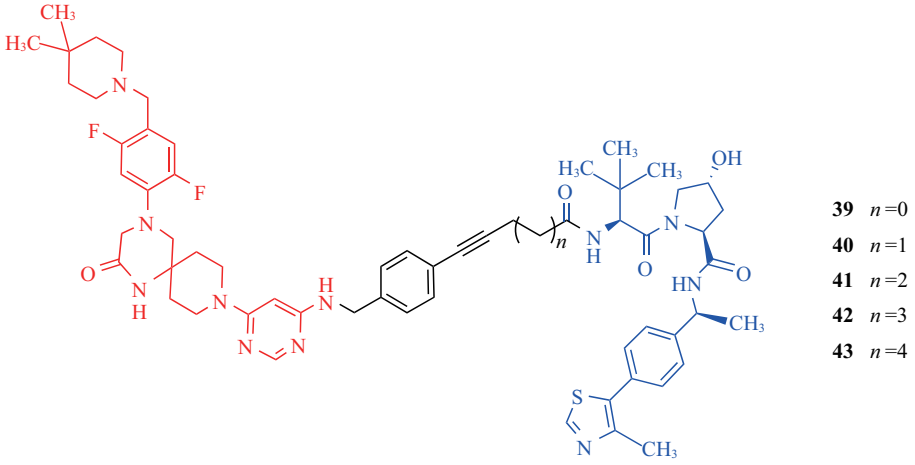


图 12　39 ～ 43 的化学结构

Fig.12　Chemical Structures of **39** – **43**

新机制的 PROTACs 药物具有高效和持久的抗肿瘤作用，并且选择性高。然而，由于 PROTACs 的相对分子质量较大，违背了传统药物化学的类药五原则，导致基于该技术开发的药物通常细胞渗透性低、口服生物利用度较差。并且，对 PROTACs 的优化很难总结出成体系的构效关系，不利于新药物的开发。针对这些挑战，应扩展能够用于 PROTACs 分子设计的 E3 连接酶小分子配体数量，同时开发高效的合成方法，快速、高效地构建大规模的化合物库，以实现高通量筛选和分子优化，逐步总结规律，改善 PROTACs 的理化性质和成药性，使其能够早日应用到临床治疗中。

参考文献：

[1] NEKLESA T K, WINKLER J D, CREWS C M. Targeted protein degradation by PROTACs [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, **174**: 138-144.

[2] LOPEZ-GIRONA A, MENDY D, ITO T, *et al*. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide [J]. *Leukemia*, 2012, **26**(11): 2326-2335.

[3] KRÖNKE J, UDESHI N D, NARLA A, *et al*. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells [J]. *Science*, 2014, **343**(6168): 301-305.

[4] PETZOLD G, FISCHER E S, THOMA N H. Structural basis of lenalidomide induced CK1α degradation by the $CRL4^{CRBN}$ ubiquitin ligase [J]. *Nature*, 2016, **532**(7597): 127-130.

[5] JIANG S J, ZHANG M F, SUN J H, *et al*. Casein kinase 1α: biological mechanisms and theranostic potential [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, **16**(1): 23.

[6] NISHIGUCHI G, MASCIBRODA L G, YOUNG S M, *et al*. Selective CK1α degraders exert antiproliferative activity against a broad range of human cancer cell lines [J]. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 482.

[7] FINLEY D. Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, **78**: 477-513.

[8] COUX O, TANAKA K, GOLDBERG A L. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 1996, **65**: 801-847.

[9] LI K, CREWS C M. PROTACs: past, present and future [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, **51**(12): 5214-5236.

[10] PICKART C M, EDDINS M J. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1695**(1-3): 55-72.

[11] LI W, BENGTSON M H, ULBRICH A, *et al*. Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling [J]. *PloS One*, 2008, **3**(1): e1487.

[12] SNYDER L B, FLANAGAN J J, QIAN Y M, *et al*. The discovery of ARV-471, an orally bioavailable estrogen receptor degrading PROTAC for the treatment of patients with breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, **81**(13_Suppl): 44.

[13] LIN X, XIANG H, LUO G S. Targeting estrogen receptor α for degradation with PROTACs: a promising approach to overcome endocrine resistance [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, **206**: 112689.

[14] Arvinas. Arvinas announces ARV-471 achieves a clinical benefit rate of 38% in evaluable patients and continues to show a favorable tolerability profile in its phase 2 expansion trial (VERITAC) [EB/OL]. (2022-12-22) [2024-03-01]. https://ir.arvinas.com/node/9526/pdf.

[15] HALFORD B. Arvinas unveils PROTAC structures [J]. *Chem Eng News*, 2021, **99**(14): 5.

[16] SALAMI J, ALABI S, CREWS C M, *et al*. Androgen receptor degradation by the proteolysis-targeting chimera ARCC-4 outperforms enzalutamide in cellular models of prostate cancer drug resistance [J]. *Commun Biol*, 2018, **1**: 100.

[17] SNYDER L B, NEKLESA T, CHEN X, *et al*. Discovery of ARV-110, a first in class androgen receptor degrading PROTAC for the treatment of men with metastatic castration resistant prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, **81**(13_Suppl): 43.

[18] NEKLESA T, SNYDER L B, WILLARD R, *et al*. ARV-110: an oral androgen receptor PROTAC degrader for prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, **37**(7_Suppl): 259.

[19] Arvinas. Arvinas PROTAC® protein degrader bavdegalutamide (ARV-110) continues to demonstrate clinical benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer [EB/OL]. (2022-02-17) [2024-03-01]. https://ir.arvinas.com/node/9036/pdf.

[20] Arvinas. Discovery of ARV-766, an androgen receptor degrading PROTAC® for the treatment of men with metastatic castration resistant prostate cancer [EB/OL]. (2023-04-14)

［2024-03-01］. https://www. arvinas. com/wp-content/uploads/2023/04/discovery-of-arv-766-androgen-receptor-degrading-protac% C2% AE-treatment-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer. pdf.

［21］ Arvinas. Arvinas announces interim data from the ARV-766 phase 1/2 dose escalation and expansion trial showing promising signals of efficacy in late-line mcrpc, including in patients with AR L702H mutations［EB/OL］.（2023-06-08）［2024-03-01］. https://ir. arvinas. com/node/9911/pdf.

［22］ ZHAO L J, HAN X, LU J F, *et al*. A highly potent PROTAC androgen receptor（AR）degrader ARD-61 effectively inhibits AR-positive breast cancer cell growth *in vitro* and tumor growth *in vivo*［J］. *Neoplasia*, 2020, **22**(10): 522-532.

［23］ HAN X, WANG C, QIN C, *et al*. Discovery of ARD-69 as a highly potent proteolysis targeting chimera（PROTAC）degrader of androgen receptor（AR）for the treatment of prostate cancer［J］. *J Med Chem*, 2019, **62**(2): 941-964.

［24］ HAN X, ZHAO L J, XIANG W G, *et al*. Discovery of highly potent and efficient PROTAC degraders ofandrogen receptor（AR）by employing weak binding affinity VHL E3 ligase ligands［J］. *J Med Chem*, 2019, **62**(24): 11218-11231.

［25］ HAN X, ZHAO L J, XIANG W G, *et al*. Strategies toward discovery of potent and orally bioavailable proteolysis targeting chimera degraders of androgen receptor for the treatment of prostate cancer［J］. *J Med Chem*, 2021, **64**(17): 12831-12854.

［26］ XIANG W G, ZHAO L J, HAN X, *et al*. Discovery of ARD-2585 as an exceptionally potent and orally active PROTAC degrader of androgen receptor for the treatment of advanced prostate cancer［J］. *J Med Chem*, 2021, **64**(18): 13487-13509.

［27］ TALPAZ M, SHAH N P, KANTARJIAN H, *et al*. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias［J］. *N Engl J Med*, 2006, **354**(24): 2531-2541.

［28］ ZHAO Q J, REN C W, LIU L Y, *et al*. Discovery of SIAIS178 as an effective BCR-ABL degrader by recruiting von hippel-lindau（VHL）E3 ubiquitin ligase［J］. *J Med Chem*, 2019, **62**(20): 9281-9298.

［29］ 张　頔, 穆冠群, 杨　洋. 组蛋白去乙酰化酶 4 与人类疾病［J］. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, **33**(10): 999-1007.

［30］ 南昌市第一医院. 一种靶向降解 HDAC4 的化合物及其制备方法和应用: 中国, 117624134A［P］. 2024-03-01.

［31］ 刘彦希, 刘家琪, 关宗彬, 等. 甲基转移酶 METTL3 与肿瘤相关性研究进展［J］. 吉林医药学院学报, 2023, **44**(2): 121-124.

［32］ 中国科学院上海药物研究所. 一类靶向降解 METTL3 的双功能化合物和药物组合物及应用: 中国, 117586340A［P］. 2024-02-23.