

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.05.008  
文章编号: 1005-8982 (2025) 05-0046-07

综述

## 蛋白水解靶向嵌合体技术在恶性肿瘤治疗中的研究进展\*

刘小凤<sup>1</sup>, 陈元静<sup>1</sup>, 周娟红<sup>1</sup>, 席毓淋<sup>1</sup>, 杜盟盟<sup>2</sup>, 刘会玲<sup>1,2</sup>

(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 妇产科, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** 传统的癌症治疗方式主要包括手术、放疗和化疗。近年来,随着对癌症发病机制的深入了解,免疫及靶向治疗也成为癌症治疗的重要临床策略。放疗和化疗对正常细胞的毒副作用较大,免疫及靶向治疗易产生耐药性从而降低疗效。为解决这一难题,靶向特定的致病蛋白成为人们研究的热点。蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)的出现为癌症的治疗带来了希望,其是一类消除靶蛋白的新型药物,通过泛素-蛋白酶体系统诱导目的蛋白泛素化降解,与小分子抑制剂相比,其还能特异性降解致病目标蛋白,同时在降低药物毒性和不良反应、克服耐药性及靶向“不可成药”靶点等方面具有独特优势。该文综述PROTAC技术在恶性肿瘤中的研究进展,评估其在治疗中的优劣势,为癌症治疗提供参考。

**关键词:** 蛋白水解靶向嵌合体; 恶性肿瘤; 不可成药; 靶向治疗

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

## Research progress on proteolysis-targeting chimera (PROTAC) technology in the treatment of malignant tumors\*

Liu Xiao-feng<sup>1</sup>, Chen Yuan-jing<sup>1</sup>, Zhou Juan-hong<sup>1</sup>, Xi Yu-lin<sup>1</sup>, Du Meng-meng<sup>2</sup>, Liu Hui-ling<sup>1,2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**Abstract:** Traditional cancer treatment modalities primarily include surgery, radiotherapy, and chemotherapy. In recent years, with an in-depth understanding of cancer pathogenesis, immunotherapy and targeted therapy have also emerged as pivotal clinical strategies for cancer management. However, radiotherapy and chemotherapy exhibit substantial toxic side effects on normal cells, while immunotherapy and targeted therapies are prone to drug resistance, thereby diminishing therapeutic efficacy. To address these challenges, targeting specific pathogenic proteins has become a focal area of research. The advent of proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) has introduced a promising therapeutic avenue for cancer treatment. PROTACs represent a novel class of agents designed to eliminate target proteins by hijacking the ubiquitin-proteasome system (UPS) to induce ubiquitination and degradation of the target protein. Compared to small-molecule inhibitors, PROTACs not only specifically degrade pathogenic target proteins but also demonstrate unique advantages in reducing drug toxicity and adverse effects, overcoming drug resistance, and targeting "undruggable" oncogenic proteins. This review summarizes recent advancements in PROTAC technology for malignant tumors, evaluates its strengths and limitations in therapeutic

收稿日期: 2024-08-22

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82260557); 甘肃省人民医院内科研基金项目(No: 23GSSYF-8)

[通信作者] 刘会玲, E-mail: liuhuiling75@163.com; Tel: 13919944989

applications, and provides insights to inform future research in cancer therapy.

**Keywords:** proteolysis-targeting chimeras; malignant tumors; undruggable targets; targeted therapy

传统的治疗方法对癌症的治疗已经进入了瓶颈期。近年来,免疫及靶向治疗给癌症治疗带来了新方向,但由于其易产生耐药性从而降低疗效。蛋白水解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimeras, PROTAC)是异双功能小分子,具有与目标蛋白(protein of interest, POI)相结合的部分,还拥有与E3泛素连接酶相连接的部分,从而导致POI的泛素化,随后被泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)降解<sup>[1]</sup>。PROTAC不需要高亲和力靶标结合,也不需要与活性位点结合,因此其有可能靶向对小分子抑制剂不敏感的相关疾病蛋白。目前,PROTAC部分药物已经进入临床试验阶段。本文综述PROTAC的作用机制及其在恶性肿瘤治疗方面的应用,为探索新的治疗策略提供思路。

## 1 PROTAC

### 1.1 发展历程

PROTAC最初是由耶鲁大学CREWS教授和加州理工学院DESHAIES教授在2001年提出并验证的,2001年第一个小分子PROTAC诞生<sup>[2]</sup>。2008年,SCHNEEKLOTH等<sup>[3]</sup>成功开发出首个全小分子PROTAC,实现了雄激素受体(androgen receptor, AR)的降解,并证明了跨膜小分子PROTAC 2的可行性。2010年ITOHO等<sup>[4]</sup>将细胞凋亡蛋白抑制剂(cell Inhibitor of apoptosis protein, cIAP)配体应用于PROTAC设计,并开发出首个基于cIAP1配体的PROTAC 3,实现了细胞维甲酸结合蛋白(CRABP-I/II)的靶向降解。2014年,GALDEANO等<sup>[5]</sup>、ZENGERLE等<sup>[6]</sup>设计并开发了一系列靶向E3泛素连接酶VHL的配体,并在VHL配体VHL032的基础上成功开发了首个基于VHL配体的PROTAC 4,实现了含溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)的靶向降解。同年,一些免疫调节剂如沙利度胺和泊马度胺的靶点被发现是CRBN。与CRBN结合后,产生的复合物可以招募Ikaros、Aiolos和酪蛋白激酶1A1(CK1a)等蛋白,从而诱导这些蛋白的泛素化降解。在此基础上,2015年

WINTER等<sup>[7]</sup>成功开发了首个基于CRBN配体的PROTAC 5,实现了BET蛋白的靶向降解。2019年,首批PROTAC分子进入临床试验,第一个进入临床试验的PROTAC降解剂是ARV-110,ARV-110通过将AR募集到Cullin-RING连接酶4-cereblon连接酶复合物(CRL4-CRBN)中靶向AR。2020年,针对雌激素受体(estrogen receptor, ER)和AR的治疗已进入临床试验阶段<sup>[8]</sup>。至少有20种PROTACs已进入临床试验,其中进展最快的是ARV-471,目前正处于Ⅲ期临床试验。

### 1.2 作用机制

PROTAC是一种利用泛素-蛋白酶体系统降解靶蛋白的蛋白水解嵌合靶向体,是一种异源双功能分子,由靶蛋白配体、E3泛素连接酶配体和连接体组成:靶蛋白配体募集并结合POI,而E3泛素连接酶配体募集并结合E3泛素连接酶,PROTAC同时结合POI和E3连接酶形成POI-PROTAC-E3连接酶三元复合物,诱导POI泛素化,使其被UPS降解,随后PROTAC被回收以靶向下一个POI,依次降解目标蛋白,从而抑制肿瘤的生长<sup>[1]</sup>。靶向蛋白降解是一种新型的治疗方式,可靶向降解难以被小分子抑制剂靶向的蛋白质。靶向蛋白被多个泛素单位标记,从而被26S蛋白酶体降解。这种标记功能是通过E1泛素激活酶、E2泛素结合酶和E3泛素连接酶的协同作用来实现的<sup>[9]</sup>。PROTAC的应用致力于一些难以被传统小分子靶向抑制剂抑制的蛋白,这些致病蛋白质是极其顽固的,一部分蛋白的活性位点是宽而浅的口袋,很难与小分子桥接,另一些则具有“光滑”的表面,结合位点较少<sup>[10]</sup>。

### 1.3 配体及连接子的设计研究

**1.3.1 E3连接酶的选择** 已知在人类基因组中编码了600多种E3连接酶,迄今为止只有几种E3连接酶被成功用于靶向蛋白质降解,包括VHL<sup>[11]</sup>、CRBN<sup>[12]</sup>、cIAPs<sup>[13]</sup>和鼠双微粒体2(murine double minute 2, MDM2)<sup>[14]</sup>。目前应用最广泛的是VHL和CRBN,其因结构良好、高亲和力及具有相容的理化性质应用于小分子配体治疗开发。

**1.3.2 靶配体的选择** 由于E3泛素连接酶仅在细胞内存在,目标蛋白也必须位于哺乳动物细胞的细

胞质内。与此同时,为了保证 PROTAC 分子的有效性,相关蛋白配体的选择至关重要。DNA 编码文库(DNA-encode library, DEL)技术是一种用于蛋白质降解物的配体鉴定的补充方法,其与配体的结合位点和功能活性无关,在没有任何进一步的结构支持的情况下,提供了潜在的连接体附着载体(在 DNA 条形码附着点上)<sup>[15]</sup>。2021 年报道了一项利用 DEL 发现新的雌激素受体- $\alpha$ (ER $\alpha$ )配体的原理验证研究,这些配体随后转化为活性蛋白质降解剂<sup>[16]</sup>。DEL 技术在发现新的 E3 连接酶配体方面也有潜在的用途。

**1.3.3 连接物(linker)的选择** 在蛋白质降解剂的设计中,靶蛋白的 E3 连接酶之间的化学连接物受到药物化学领域越来越多的关注。通常使用简单的烷基或聚乙二醇连接体来测量连接体长度,以找到目标蛋白和 E3 连接酶的最佳间距。由于蛋白质之间的空间冲突,连接体太短会阻止高效三元复合物的形成;太长则可能失去三元配合物的正协同性<sup>[17]</sup>。此外,连接体也能影响 PROTACs 的理化性质,如代谢稳定性、膜渗透性和水溶性<sup>[18]</sup>。

## 2 PROTAC 在恶性肿瘤中的治疗

与传统的小分子抑制剂相比,PROTAC 具有独特的作用机制。PROTAC 直接靶向并催化 POI 的降解,从而影响蛋白质的生物学功能,这个过程不需要与目标蛋白长时间的紧密结合;此外,当 POI 突变或低水平表达时,PROTAC 能够更好地发挥作用。因此,PROTAC 技术在作用于“不可成药”目标蛋白、克服耐药性上具有巨大的潜力<sup>[19]</sup>,有望成为一种新兴的治疗策略。

### 2.1 靶向“不可成药”蛋白

就目前而言,仍有很大一部分人类蛋白质组是不可成药的,不可成药蛋白因结构平坦无特点,传统的药物很难与这些结构相结合。与小分子抑制剂相比,PROTAC 可以降解细胞内蛋白,包括不可成药的靶标,例如转录因子和支架蛋白。但目前的小分子 PROTAC 方法无法靶向没有小分子结合剂的不可成药的蛋白质,为了解决这一难题,XIONG 等<sup>[20]</sup>开发并设计了一种桥接 PROTAC 技术,其利用一种小分子结合剂来招募桥接蛋白及其目标蛋白(protein of interest, POI),从而使蛋白质复合

物与 E3 连接酶接近并诱导 POI 优先降解于桥接蛋白。应用这种桥接 PROTAC 策略,XIONG 等<sup>[20]</sup>还发现了 MS28,细胞周期蛋白 D1 的首创降解剂。细胞周期蛋白 D1 是一种重要的细胞周期调节剂,可激活细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6),在肿瘤的发生和维持中都是必不可少的,细胞周期蛋白 D1 的缺失可保护小鼠免受 neu 和 ras 癌基因诱导的乳腺癌,在患有 ErbB2 驱动的乳腺癌的成年小鼠中,细胞周期蛋白 D1 的诱导缺失阻止了肿瘤的生长<sup>[21]</sup>。但细胞周期蛋白 D1 是不可成药的,目前尚无小分子细胞周期蛋白 D1 结合剂的相关报道。由于缺乏小分子结合剂,细胞周期蛋白 D1 不能被常规地 PROTAC 靶向。XIONG 等<sup>[20]</sup>利用桥接 PROTAC 方法降解细胞周期蛋白 D1,通过使用与 VHL 配体相连的直接 CDK4/6 小分子结合剂,将细胞周期蛋白 D1-CDK4/6 复合物与 VHL E3 连接酶结合,从而降解细胞周期蛋白 D1,在此过程中 PROTAC 优先降解细胞周期蛋白 D1 而不是 CDK4/6。这为 PROTAC 能靶向不可成药的蛋白质提供一个更为宽广的平台。

### 2.2 规避耐药性

耐药性是治疗恶性肿瘤的主要障碍之一。目前发现蛋白质疗法因获得性耐药性而失去疗效,这通常是由突变或过度表达的蛋白质靶标引起的。癌细胞通过多种机制抵抗抗癌药物,例如增强抗癌药物外排、增强 DNA 修复、增强干性和减弱细胞凋亡<sup>[22]</sup>。通过细胞泛素-蛋白酶体蛋白降解机制,PROTAC 技术为癌症治疗提供了一种潜在的替代治疗方式。其中一个显著优势是其可以克服一些传统靶向治疗的耐药机制,该技术得到了一些研究证据的支持。例如:BCR-ABL1 靶向 PROTAC 解决慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)的耐药性问题,Crews 实验室开发了 BCR-ABL1 PROTAC GMB-475,该化合物由变构 ABL1 抑制剂 GNF- 和 VHL 募集配体,在人 CML K562 细胞和鼠 Ba/F3 细胞中显示出高水平的融合蛋白靶标的泛素化和降解,以及抑制下游效应因子。重要的是,GMB-475 有效降解了具有 T315I 突变的野生型 BCR-ABL1 和 BCR-ABL1,其还使对伊马替尼耐药的 Ba/F3 BCR-ABL1 细胞重新敏感。此外,GMB-475 诱导 CML CD43<sup>+</sup>细胞凋亡,同时对相同

浓度的健康 CD43<sup>+</sup> 细胞几乎没有不良影响<sup>[23]</sup>。再者, ER 靶向 PROTAC 解决了 ER 调节剂耐药性问题<sup>[24]</sup>。研究发现, 与 ER 降解剂相比, PROTAC 诱导的 ER $\alpha$  降解更彻底有效, 在治疗内分泌抵抗性乳腺癌方面可能更有效, 因此其有潜力替代 ER 降解剂成为治疗乳腺癌的新方案。例如, HU 等<sup>[25]</sup>开发了几种基于雷洛昔芬的 ER $\alpha$ -PROTAC, 其中最有效的是 ERD-308。除此之外, 还有 BET 靶向 PROTAC 解决 CRPC 和 TNBC 的耐药性问题<sup>[26-27]</sup>、CDK4/6 靶向 PROTAC 解决 CDK6 过表达引起的耐药性<sup>[28]</sup>、表皮生长因子受体靶向 PROTAC 解决点突变和支架功能引起的耐药性<sup>[29]</sup>、布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 靶向 PROTAC 解决结合位点突变引起的耐药性<sup>[30]</sup>等。

令人担忧的是, PROTAC 降解药物对 E3 连接酶极其依赖, 肿瘤细胞会通过损害 E3 连接酶而产生耐药性。事实上, 研究证明, 在长时间治疗后, 肿瘤细胞获得了对 VHL 和 CRBN 招募 PROTAC 的抗性<sup>[31]</sup>。ZHANG 等<sup>[31]</sup>使用带有 VHL 和 CRBN 配体的 BET-PROTACs 作为模型系统, 证明了慢性治疗后癌细胞对基于 VHL 和 CRBN 的 PROTACs 的耐药性都可能发生。与许多靶向治疗不同, 对 BET-PROTACs 的耐药不是由影响化合物与靶标结合的继发性突变引起的。相比之下, 对基于 VHL 和基于 CRBN 的 BET-PROTACs 的获得性耐药主要是由于基因组改变损害了相关 E3 连接酶复合物的核心成分引起的。对基于 VHL 的 BET-PROTAC 的抗性是 CUL2 位点的多重基因组改变导致 CUL2 丢失引起的。对基于 CRBN 的 BET PROTAC 的抗性是染色体缺失导致 CRBN 基因的丢失而引起的。此外, PROTAC 可以通过在较短的药物暴露时间和低剂量后降解整个蛋白质来规避获得性耐药性。MOREAU 等<sup>[32]</sup>使用 2 种不同的 PROTAC 原型, 一种针对核蛋白 BRD9, 另一种针对酪氨酸激酶, 证明了 DCAF1 在生理条件下在细胞模型中靶向蛋白质降解的作用。但小分子 PROTAC 通常表现出不利的药代动力学并且缺乏肿瘤特异性, 由于其在正常组织中的非特异性分布, 还可能会导致全身毒性。

### 2.3 降低药物毒性及不良反应

传统的小分子抑制剂一般不影响 POI 在正常

组织中的表达, 而 PROTAC 对 POI 的降解可能影响正常组织中蛋白质的表达; 此外, PROTAC 可能会对其他蛋白质造成脱靶和意外损伤, 导致严重的毒副作用, 增加药物开发的风险。为了减少对健康组织中蛋白质的损害, 恶性肿瘤中的高表达受体及肿瘤特性蛋白成为 PROTAC 技术中研究的热点。近年来的研究表明, 在健康组织中, 系统应用 PROTAC 可诱导细胞内蛋白质降解, 导致显著的不良反<sup>[32-33]</sup>。近年来已经研究了几种配体修饰策略 (抗体-PROTAC、叶酸-PROTAC 和适配体-PROTAC 偶联物等)。特别是与传统的 PROTAC 相比, 适配体-PROTAC 偶联物在体内显示出更高的肿瘤积累和抗肿瘤效力<sup>[34]</sup>。DRAGOVICH 等<sup>[35]</sup>开发了一种 BRD4 靶向嵌合降解体中衍生的抗体-药物偶联物, 证明其在细胞实验中能更好地将药物递送至前列腺癌细胞中, 同时在前列腺癌和 AML 异种移植模型中都展现出强大的抗原依赖性和抗肿瘤活性, 这表明 BRD4 靶向嵌合降解物的抗体偶联的体内疗效结果在一定程度上可实现临床转化。叶酸受体 1 (folate receptor 1, FOLR1) 是药物进入癌细胞最明确的靶点, 因为 FOLR1 在多种癌症中都有高表达, 而正常组织或细胞很少或不表达 FOLR1。靶向 FOLR1 的策略被应用于 PROTAC 的设计, 减少对正常组织细胞的脱靶毒性。LIU 等<sup>[36]</sup>首次将叶酸靶向策略应用于 PROTAC 技术: 通过酯键将叶酸安装到一个已被充分研究的基于 VHL 的 BRD 降解剂 (ARV-771) 的羟基上, 并开发了一种靶向叶酸受体 PROTAC, 发现在 3 种癌细胞系 (HeLa、OVCAR-8、T47D) 中诱导 BRD 蛋白降解的效率与 ARV-771 一样, 而在非癌性正常细胞系 (HFF-1、HK2、3T3) 中, 其降解 BRD 蛋白的效率低于 ARV-771。相反, 与 ARV-771 相比, 叶酸受体-PROTAC 对 HFF-1 细胞、HK2 细胞和 3T3 细胞的致死性明显低于 ARV-771, 这表明结合了叶酸受体的 ARV-771 对正常细胞的毒副作用较小。但是令人遗憾的是其体内抗肿瘤活性和毒性尚未得到研究。适配体是结构化的核酸分子, 可以以高亲和力和特异性与其靶标相结合<sup>[37]</sup>。适配体具有良好的组织穿透性和体内安全性且免疫原性低<sup>[38]</sup>。因此, HE 等<sup>[34]</sup>利用这一特性开发了一种新的适配体 PROTAC 偶联策略, 以提高传统 PROTACs 的肿瘤特异性靶向性。其是用核酸

适配体 AS1411 和可切割连接子修饰溴域和外端 PROTAC,发现该偶联物对核蛋白高表达的 MCF-7 乳腺癌细胞中的 BET 蛋白降解具有良好的特异性。体内实验进一步发现适配体 PROTAC 相比单纯的 PROTAC 对荷瘤小鼠有更好的肿瘤靶向性,对正常细胞的毒副作用更小。适配体与 PROTAC 的偶联可以增强亲本 PROTAC 的肿瘤靶向能力和抗肿瘤效果,为癌症治疗提供了一种很有前景的策略。此外,还开发了用于紫外光诱导蛋白降解的光控式 PROTAC,这些光控式 PROTAC 已被证明可以在体外时空控制蛋白质降解<sup>[39]</sup>。然而,光控式 PROTAC 通常情况下受到短波长(360 nm)紫外线组织穿透曲线差的限制。此外,基于肽的 FOXM1 PROTAC 降解剂被证明可抑制癌症的发展并降低 GLUT1 和 PD-L1 的表达,FOXM1-PROTAC 有效进入细胞后诱导 FOXM1 蛋白降解,强烈抑制各种癌细胞系的活力、迁移及侵袭,并抑制 HepG2 和 MDA-MB-231 细胞异种移植小鼠模型的肿瘤生长,且在正常组织中未检测到毒性。同时,FOXM1-PROTAC 通过下调葡萄糖转运蛋白 GLUT1 和免疫检查点 PD-L1 的蛋白表达水平来降低癌细胞葡萄糖代谢<sup>[40]</sup>。因此基于特异性肽(p-PROTAC)的 PROTAC 设计是一种新兴的方法,可实现 POI 的特异性识别和有效降解,并扩大“不可成药”蛋白质靶向的范围,但由于常规肽的分子量大、细胞渗透性差、稳定性差等不足,越来越多的研究更倾向于小分子 PROTAC 的探索<sup>[41]</sup>。在三阴性乳腺癌中 PROTAC 选择性靶向 MDM2 会使三阴性乳腺癌患者中 p53 突变/缺失的肿瘤细胞凋亡,而对正常细胞影响不大;在异种移植小鼠的治疗中也表现出肿瘤靶向疗效,而对正常细胞无毒性,显著延长了生存期<sup>[42]</sup>。除上述策略外,基于纳米颗粒的胞内递送方法也是设计 PROTAC 技术的一种新型策略。GAO 等<sup>[43]</sup>设计了一种含纳米颗粒的 PROTAC 递送入肿瘤细胞,证明了在乳腺癌小鼠模型中,与光动力疗法联合使用时,含纳米颗粒的 PROTAC 协同诱导肿瘤细胞凋亡。除上述介绍的一系列偶联体外,YANG 等<sup>[44]</sup>也将 X 射线辐射前药激活策略应用于 PROTAC 技术,成功开发出放射治疗诱导型 PROTAC(RT-PROTAC)。另外根据肿瘤缺氧的固有点,开发了缺氧激活型 PROTAC<sup>[45]</sup>。虽然上述

研究表明改造过的 PROTAC 对正常细胞的毒副作用低,但应用于人体上时仍需大量临床试验来证明。因此,将 PROTAC 精确递送至肿瘤和在肿瘤细胞内有效降解 POI 仍然是一项艰巨的挑战。

### 3 不足与展望

无论是作为一种化学生物学工具,还是作为一种新型药物发现形式,PROTAC 的许多潜在应用都尚未得到充分探索。使用 PROTAC 靶向蛋白质降解既带来了新的机遇,也带来了新的挑战。首先在已知的人类基因组中发现了 600 多种 E3 连接酶,迄今为止,只有 < 5% 的 E3 连接酶被招募用于 PROTAC 开发,因此 E3 连接酶的应用还需大量实验来探索。其次,因为 PROTAC 的分子量较大,细胞通透性及溶解度差,也可能会影响口服生物利用度,因此提高 PROTAC 的细胞通透性和生物利用度也是目前的研究热点。另外,PROTAC 的开发过程是一个漫长且复杂的过程,同时可能出现“钩子效应”,即较高的药物浓度不足以出好的治疗效果。潜在毒性是 PROTAC 发展中的又一瓶颈,可能出现“在靶”和“脱靶”相关的副作用。除此之外,PROTAC 的潜在耐药性、无法降解胞外蛋白以及 E3 泛素连接酶自身底物降解等问题,也是 PROTAC 研发需要解决的问题。相信随着该技术的不断进步,PROTAC 可以与小分子抑制剂、单抗和免疫治疗等疗法一样,使更多恶性肿瘤患者从中获益。

#### 参 考 文 献 :

- [1] BULATOV E, CIULLI A. Targeting Cullin-RING E3 ubiquitin ligases for drug discovery: structure, assembly and small-molecule modulation[J]. *Biochem J*, 2015, 467(3): 365-386.
- [2] SAKAMOTO K M, KIM K B, 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(15): 8554-8559.
- [3] SCHNEEKLOTH A R, PUCHEAULT M, TAE H S, et al. Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: en route to chemical proteomics[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(22): 5904-5908.
- [4] ITOH Y, ISHIKAWA M, NAITO M, et al. Protein knockdown using methyl bestatin-ligand hybrid molecules: design and synthesis of inducers of ubiquitination-mediated degradation of cellular retinoic acid-binding proteins[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(16): 5820-5826.

- [5] GALDEANO C, GADD M S, SOARES P, et al. Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein – protein interaction between the von hippel – lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with *in vitro* nanomolar affinities[J]. J Med Chem, 2014, 57(20): 8657-8663.
- [6] ZENGERLE M, CHAN K H, CIULLI A. Selective small molecule induced degradation of the BET bromodomain protein BRD4[J]. ACS Chem Biol, 2015, 10(8): 1770-1777.
- [7] WINTER G E, BUCKLEY D L, PAULK J, et al. DRUG DEVELOPMENT. phthalimide conjugation as a strategy for *in vivo* target protein degradation[J]. Science, 2015, 348(6241): 1376-1381.
- [8] BÉKÉS M, LANGLEY D R, CREWS C M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(3): 181-200.
- [9] CIECHANOVER A, ORIAN A, SCHWARTZ A L. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction[J]. Bioessays, 2000, 22(5): 442-451.
- [10] LI X, SONG Y C. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) for targeted protein degradation and cancer therapy[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 50.
- [11] KAELIN W G. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein: roles in cancer and oxygen sensing[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2005, 70: 159-166.
- [12] SHI Q L, CHEN L J. Cereblon: a protein crucial to the multiple functions of immunomodulatory drugs as well as cell metabolism and disease generation[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 9130608.
- [13] SILKE J, MEIER P. Inhibitor of apoptosis (IAP) proteins-modulators of cell death and inflammation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(2): a008730.
- [14] IWAKUMA T, LOZANO G. MDM2, an introduction[J]. Mol Cancer Res, 2003, 1(14): 993-1000.
- [15] GOODNOW R A Jr, DUMELIN C E, KEEFE A D. DNA-encoded chemistry: enabling the deeper sampling of chemical space[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(2): 131-147.
- [16] DISCH J S, DUFFY J M, LEE E C Y, et al. Bispecific estrogen receptor  $\alpha$  degraders incorporating novel binders identified using DNA-encoded chemical library screening[J]. J Med Chem, 2021, 64(8): 5049-5066.
- [17] BEMIS T A, LA CLAIR J J, BURKART M D. Unraveling the role of linker design in proteolysis targeting chimeras[J]. J Med Chem, 2021, 64(12): 8042-8052.
- [18] MATHIESON T, FRANKEN H, KOSINSKI J, et al. Systematic analysis of protein turnover in primary cells[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 689.
- [19] MARTÍN-ACOSTA P, XIAO X S. PROTACs to address the challenges facing small molecule inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2021, 210: 112993.
- [20] XIONG Y, ZHONG Y, YIM H, et al. Bridged proteolysis targeting chimera (PROTAC) enables degradation of undruggable targets[J]. J Am Chem Soc, 2022, 144(49): 22622-22632.
- [21] CHOI Y J, LI X Y, HYDBRING P, et al. The requirement for cyclin D function in tumor maintenance[J]. Cancer Cell, 2012, 22(4): 438-451.
- [22] VAGHARI-TABARI M, HASSANPOUR P, SADEGHSOLTANI F, et al. CRISPR/Cas9 gene editing: a new approach for overcoming drug resistance in cancer[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 49.
- [23] BURSLEM G M, SCHULTZ A R, BONDESON D P, et al. Targeting BCR-ABL1 in chronic myeloid leukemia by PROTAC-mediated targeted protein degradation[J]. Cancer Res, 2019, 79(18): 4744-4753.
- [24] BURKE M R, SMITH A R, ZHENG G R. Overcoming cancer drug resistance utilizing PROTAC technology[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 872729.
- [25] HU J T, HU B, WANG M L, et al. Discovery of ERD-308 as a highly potent proteolysis targeting chimera (PROTAC) degrader of estrogen receptor (ER)[J]. J Med Chem, 2019, 62(3): 1420-1442.
- [26] RAINA K, LU J, QIAN Y M, et al. PROTAC-induced BET protein degradation as a therapy for castration-resistant prostate cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(26): 7124-7129.
- [27] NOBLEJAS-LÓPEZ M D M, NIETO-JIMENEZ C, BURGOS M, et al. Activity of BET-proteolysis targeting chimeric (PROTAC) compounds in triple negative breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 383.
- [28] ANDERSON N A, CRYAN J, AHMED A, et al. Selective CDK6 degradation mediated by cereblon, VHL, and novel IAP-recruiting PROTACs[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(9): 127106.
- [29] ZHANG H, ZHAO H Y, XI X X, et al. Discovery of potent epidermal growth factor receptor (EGFR) degraders by proteolysis targeting chimera (PROTAC)[J]. Eur J Med Chem, 2020, 189: 112061.
- [30] DOBROVOLSKY D, WANG E S, MORROW S, et al. Bruton tyrosine kinase degradation as a therapeutic strategy for cancer[J]. Blood, 2019, 133(9): 952-961.
- [31] ZHANG L, RILEY-GILLIS B, VIJAY P, et al. Acquired resistance to BET-PROTACs (proteolysis-targeting chimeras) caused by genomic alterations in core components of E3 ligase complexes[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(7): 1302-1311.
- [32] MOREAU K, COEN M, ZHANG A X, et al. Proteolysis-targeting chimeras in drug development: a safety perspective[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(8): 1709-1718.
- [33] GU S S, CUI D R, CHEN X Y, et al. PROTACs: an emerging targeting technique for protein degradation in drug discovery[J]. Bioessays, 2018, 40(4): e1700247.
- [34] HE S P, GAO F, MA J H, et al. Aptamer-PROTAC conjugates

- (APCs) for tumor-specific targeting in breast cancer[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(43): 23299-23305.
- [35] DRAGOVICH P S, PILLOW T H, BLAKE R A, et al. Antibody-mediated delivery of chimeric BRD4 degraders. part 2: improvement of *in vitro* antiproliferation activity and *in vivo* antitumor efficacy[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(5): 2576-2607.
- [36] LIU J, CHEN H, LIU Y, et al. Cancer selective target degradation by folate-caged PROTACs[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(19): 7380-7387.
- [37] KALRA P, DHIMAN A, CHO W C, et al. Simple methods and rational design for enhancing aptamer sensitivity and specificity[J]. *Front Mol Biosci*, 2018, 5: 41.
- [38] THIEL K W, GIANGRANDE P H. Intracellular delivery of RNA-based therapeutics using aptamers[J]. *Ther Deliv*, 2010, 1(6): 849-861.
- [39] XUE G, WANG K, ZHOU D L, et al. Light-induced protein degradation with photocaged PROTACs[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(46): 18370-18374.
- [40] WANG K, DAI X Y, YU A, et al. Peptide-based PROTAC degrader of FOXM1 suppresses cancer and decreases GLUT1 and PD-L1 expression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 289.
- [41] JIN J M, WU Y, CHEN J J, et al. The peptide PROTAC modality: a novel strategy for targeted protein ubiquitination[J]. *Theranostics*, 2020, 10(22): 10141-10153.
- [42] ADAMS C M, MITRA R, XIAO Y C, et al. Targeted MDM2 degradation reveals a new vulnerability for p53-Inactivated triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(5): 1210-1229.
- [43] GAO J, HOU B, ZHU Q W, et al. Engineered bioorthogonal POLY-PROTAC nanoparticles for tumour-specific protein degradation and precise cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4318.
- [44] YANG C R, YANG Y C, LI Y J, et al. Radiotherapy-triggered proteolysis targeting chimera prodrug activation in tumors[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(1): 385-391.
- [45] CHENG W Y, LI S S, WEN X Q, et al. Development of hypoxia-activated PROTAC exerting a more potent effect in tumor hypoxia than in normoxia[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2021, 57(95): 12852-12855.

(张西倩 编辑)

本文引用格式：刘小凤, 陈元静, 周娟红, 等. 蛋白水解靶向嵌合体技术在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(5): 46-52.

Cite this article as: LIU X F, CHEN Y J, ZHOU J H, et al. Research progress on proteolysis-targeting chimera (PROTAC) technology in the treatment of malignant tumors[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(5): 46-52.