

靶向蛋白降解技术在癌症治疗中的应用进展*

姚富丽, 李宗颖, 沈柳伶, 李丹丹[△]

重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010

摘要:靶向蛋白降解(TPD)技术是一种通过招募细胞内蛋白酶体或溶酶体系统清除致病蛋白的新技术,为疾病治疗提供了新策略。与传统治疗方法相比,TPD具有作用于“不可成药”靶点、克服耐药性、高选择性等优势,其中,蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)和分子胶是其代表性方法,在 E3 连接酶拓展、接头设计及递送系统等方面均取得重大进展,并逐步进入临床研究。PROTAC 与分子胶不仅能够靶向关键癌蛋白、克服耐药,还能通过调节免疫反应达到治疗的目的,展现出广阔的临床应用前景。文章综述了两类技术的研究进展及其在癌症治疗中的应用现状,并结合检验医学视角,探讨其在疗效监测和个体化用药中的潜力与挑战。



李丹丹

关键词:蛋白降解; 蛋白水解靶向嵌合体; 分子胶; 靶向治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.002

中图法分类号:R730.2;R446.9

文章编号:1673-4130(2025)21-2571-08

文献标志码:A

Advances in the application of targeted protein degradation technology for cancer treatment*

YAO Fuli, LI Zongying, SHEN Liuling, LI Dandan[△]

Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: Targeted protein degradation (TPD) technology is an emerging approach that utilizes intracellular proteasome or lysosome systems to eliminate disease-causing proteins, providing novel strategies for disease treatment. Compared with conventional therapies, TPD has advantages such as targeting "undruggable" proteins, overcoming drug resistance and high selectivity. Among them, proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) and molecular gels are representative methods, which have achieved significant progress in E3 ligase expansion, linker design, and delivery systems, and are gradually entering clinical research. PROTACs and molecular gels can not only target key oncoproteins and overcome resistance, but also modulate immune responses for therapeutic purposes, demonstrating broad clinical application prospects. This article reviews the research progress of the two types of technologies and their current application status in cancer treatment, and discusses their potential and challenges in efficacy monitoring and individualized medication from the perspective of laboratory medicine.

Key words: protein degradation; proteolysis-targeting chimeras; molecular gels; targeted therapy

癌症、炎症等多种疾病的发生发展与蛋白质的表达异常或功能失调密切相关。传统的治疗药物多为

* **基金项目:**重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2025NSCQ-GPX0390);重庆市科卫联合医学科研项目(2023MSXM035);重庆市中青年医学高端人才项目(YXGD202425)。

专家简介:李丹丹,中共党员,医学博士后,副主任技师/副研究员,硕士生导师,双创导师,重庆市中青年医学高端人才;现就职于重庆医科大学第二临床医学检验科,主要从事感染性、免疫性疾病及肿瘤的实验室诊断及临床疾病相关标志物检测新技术研究;主持国家自然科学基金青年项目 1 项,中国博士后科学基金第 73 批面上项目 1 项,重庆市科卫医学联合项目 2 项,重庆市自然科学基金项目 2 项,重庆市高等教育教学改革研究项目 1 项,重庆市博士后研究项目特别资助 1 项;以第一或通信作者(含共同)发表 SCI 论文 10 余篇,授权国家发明专利 2 项,申请受理 2 项;荣获第九届中国国际“互联网+”大学生创新创业大赛重庆赛区金奖、中国国际大学生创新大赛重庆赛区金奖,以及第九届全国大学生生命科学竞赛(创新创业类)国家级一等奖,并被授予“重庆市优秀创新创业导师”“重庆市优秀指导教师”荣誉称号。

[△] **通信作者,** E-mail: lidandan@cqmu.edu.cn.

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251016.1310.002\(2025-10-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251016.1310.002(2025-10-16))

蛋白抑制剂,即通过抑制蛋白活性发挥作用,但有些蛋白质并无抑制剂发挥作用的相关靶点,导致常规药物仅能靶向约 20% 的可成药蛋白,且容易因为治疗靶点的突变而产生耐药性^[1]。靶向蛋白降解(TPD)技术是一种利用内源性蛋白降解系统如泛素-蛋白酶体系统(UPS)和溶酶体进行蛋白质降解的新方法,可以最大限度地减少脱靶效应并克服耐药性,为传统意义上“不可药物治疗”的相关疾病提供靶向治疗,成为近年来生物医药领域的研究热点^[2-6]。

在真核细胞中,存在可以清除异常蛋白的蛋白酶体和溶酶体,一般而言,蛋白酶体通过 UPS 消除短寿命蛋白质和可溶性错误折叠蛋白质^[7],除蛋白酶体外,UPS 还包括各种泛素连接酶和去泛素化酶(DUB)。而溶酶体负责降解长寿命蛋白质、不溶性蛋白质聚集体、大分子化合物等^[8]。TPD 技术的核心是设计能诱导目标蛋白与降解系统相互作用的分子,通过泛素化修饰标记靶蛋白并被降解系统降解,其中,蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)和分子胶是具有代表性的 2 项技术。近年来,多种运用 PROTAC 技术的药物已进入临床试验,分子胶由于其独特的稳定性及相对分子质量小的特点也备受关注,但相关临床药物研究较少^[9]。随着对 TPD 研究的不断深入,TPD 分子设计效率和靶点覆盖范围显著增加,有望开发更多的药物对癌症进行治疗^[10-11]。本文对 PROTAC、分子胶等 TPD 技术的研究现状及其在肿瘤治疗中的应用进展进行综述,以期为未来发展及相关研究提供参考。

1 TPD 技术研究现状

1.1 PROTAC

1.1.1 E3 连接酶的拓展 人体内有超过 600 种 E3 连接酶,然而仅有少量这些酶的配体应用于 TPD,大多集中在 4 种主要的 E3 连接酶:小鼠双微体 2 同源物(MDM2)、凋亡蛋白抑制剂(IAP)、VHL 和 CRBN。发现新的 E3 连接酶并优化其配体对于开发新的靶向治疗药物和增强药理学功效至关重要^[12-13]。

Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(KEAP1)与核因子相

关 E2 因子 2(Nrf2)相互作用以调节细胞保护性蛋白。因此,KEAP1-Nrf2 的蛋白质-蛋白质相互作用抑制剂的发现引起了人们对应激相关疾病治疗的关注^[14]。2021 年,WEI 等^[15]使用 E3 连接酶配体 KEAP1 开发了 PROTAC MS83,其在 MDA-MB-468 细胞中对溴结构域包含蛋白(BRD)3 和 BRD4 的降解比 dBET1 更持久。2022 年,PEI 等^[16]发现了一种天然产物长胡椒碱(PL)作为 E3 连接酶配体,他们先用竞争性活性位点导向蛋白质分析谱法证实 PL 可与多种 E3 连接酶结合,再将 PL 与 CDK 9 选择性抑制剂(SNS-032)偶联合成了可靶向降解 CDK9 的 PROTAC 955,并使用 TurboID 诱饵实验测出 KEAP1 是 955 通过 PL 共价连接招募的唯一 E3 连接酶蛋白。

簇集素蛋白 2(CUL2) E3 连接酶蛋白 fem-1 同源物 B(FEM1B)是细胞对还原性应激反应的重要调节因子。2022 年,HENNING 等^[17]发现一种基于氯乙酰胺的共价配体 EN106,作为 FEM1B 的配体,EN106 可通过 ABPP 与 FEM1B 上的半胱氨酸之间形成了一个直接的共价键。利用这一特性,他们将 EN106 与 JQ1 和达沙替尼的偶联形成了 NJH-1-106 和 NJH-2-142,并成功降解了 BRD4 和 BCR-ABL。2024 年,BANSOD 等^[18]发现三结构域蛋白 4 (TRIM4)可以作为 E3 连接酶,通过第 415 和 439 号位的赖氨酸的泛素化结合来降解肿瘤进展位点 2 (TPL2)。ZHU 等^[19]报道了 KEAP1,其为 CRL3 复合物的特异性配体,它们可以特异性结合,并通过泛素介导抗氧化蛋白硫氧还原蛋白(SRX)残基的降解。斑点型 POZ 蛋白(SPOP)在调节蛋白质降解中起着关键作用,并在各种癌症中高效表达,包括前列腺癌和浆液性子宫内膜癌,大多数肾癌和几乎所有的透明细胞肾癌。2025 年,DENG 等^[20]报道了 PROTAC MS479,它可以直接结合 GLP 作为桥接蛋白招募 SPOP,从而实现对 BRD4/3/2 的靶向降解,见图 1。由此证明 SPOP 也可作为 E3 连接酶。此外,DCAF1、KLHDC2、SKP1 等新型 E3 连接酶也被开发利用于靶向蛋白降解^[21-23]。

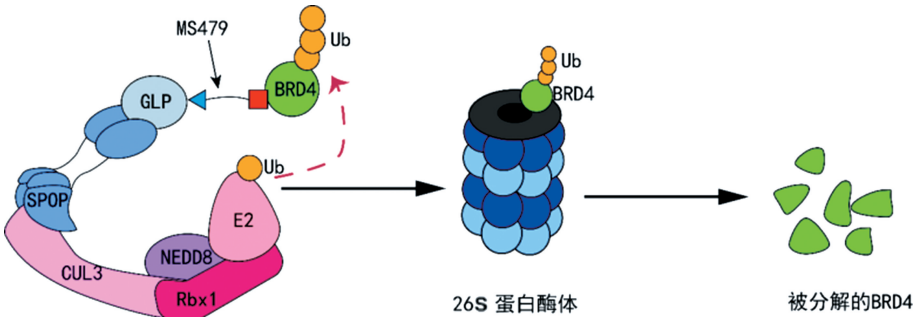


图 1 MS479 通过 GLP 招募 SPOP 降解 BRD4

1.1.2 接头设计、合成及应用 PROTAC 的活性及降解效率受配体的亲和力、接头的性质和亲和力等的影响,所以除了拓展 E3 连接酶外,其对接头的优化也至关重要。HAN 等^[24]研究证明,尽管在 PROTAC 的设计过程中使用了活性较弱的 VHL 配体,但通过优化接头仍然可以实现具有弱活性 VHL 配体的 PROTAC 对目标蛋白的高效降解,故对接头的优化很有必要。三唑是稳定而具有多种功能的化合物,加了三唑的接头,可以很好地促进 PROTAC 与靶蛋白和 E3 泛素连接酶形成三元复合物来增强靶蛋白的降解活性,还可增强 PROTAC 分子与靶蛋白的结合亲和力^[25]。2022 年,LOREN 等^[26]报道发现,当 4-羟基他莫昔芬用作弹头并通过含三唑的接头与 E3 配体连接时,得到的 PROTAC 可以有效降解雌激素受体(ER),并且发现在优化接头长度和连接方式后,化合物 VHL-1 在 MCF-7 细胞系中具有最好的 ER α 降解活性,与以前报道的 ER 蛋白降解剂相比,三唑的引入大大提高了 VHL-1 的降解活性。2025 年,ZHAO 等^[27]使用三唑将先导咪唑加吡啶的酪氨酰-DNA 磷酸二乙酯酶 1(TDP1)抑制剂与沙利度胺连接在一起,形成了许多不同长度接头的 PROTAC 二价缀合类似物,这些类似物可以募集 VHL 和 CRBN 从而达到降解 TDP1 的目的,较短的接头在体外基于凝胶的荧光测定中保留对 TDP1 的微摩尔级抑制。PIERRI 等^[28]基于三唑和喹啉杂环支架,设计和合成了一系列 BRD9 靶向降解剂,通过计算机模拟评价、合成、结合亲和力测定和体外分析,最终鉴定出了 2 种基于 VHL 的 PROTAC,其在急性髓性白血病细胞中具有较强的蛋白质降解和抗增殖活性。见图 2。

单饱和氮杂环在接头中的应用也越来越广泛,哌

啉和哌嗪是常用的材料,作为半刚性化合物,在一定程度上可以增强接头的刚性,并使接头变为更容易参与形成三元复合物的构象,从而增强对靶蛋白的降解活性。当口服给药时,由于 PROTAC 的相对分子质量较大,表现出较差的药代动力学值。连接哌啉或哌嗪后,可为 PROTAC 分子提供碱性中心,有助于提高 PROTAC 的口服生物利用度,增强其在生物药代动力学系统内的代谢。HU 等^[29]报道了一系列使用图卡替尼作为弹头降解 HER2 的 PROTAC。通过分析 HER2 和图卡替尼的分子对接结果,他们在喹啉的第 6 位引入 1-丙基哌嗪,提供后续连接位点,再将 CRBN 配体连接到基于哌嗪环的柔性链上,其中 CH7C4 是最有效的且对靶标具有高选择性。在 10 mg/kg 的剂量下,CH7C4 对 BT-474 异种移植物表现出高达 73% 的肿瘤抑制率。2024 年,LI 等^[30]在利用含有叠氮基的泊马来酰胺类似物来设计 PROTAC 分子 8d,实验结果显示,8d 可以降解溴结构域 PHD 锌指转录因子(BPTF),直接增加肝细胞癌(HCC)细胞上天然细胞毒性受体配体水平,促进了 NK 细胞对其的识别,从而在体外和体内增强 NK 细胞对 HCC 的细胞毒性。

在优化设计接头时,除了引入唑类和单饱和氮杂环外,还有通过结构-活性关系(SAR)优化接头长度^[31]等其他方法。ZHANG 等^[32]报道了一种无接头的 PROTAC,他们将 N-降解子直接偶联到多种癌蛋白的配体上设计出了 Pro-BA,成功降解了 EML4-ALK 和 BCR-ABL,并且通过实验证明无接头的 Pro-BA 分子在底物结合、泛素化和降解、细胞生长抑制和抗肿瘤功效方面表现出优于带有 3 个聚乙二醇(PEG)单元的 Pro-PEG3-BA,其相对分子质量更小,具有良好的口服生物利用度。

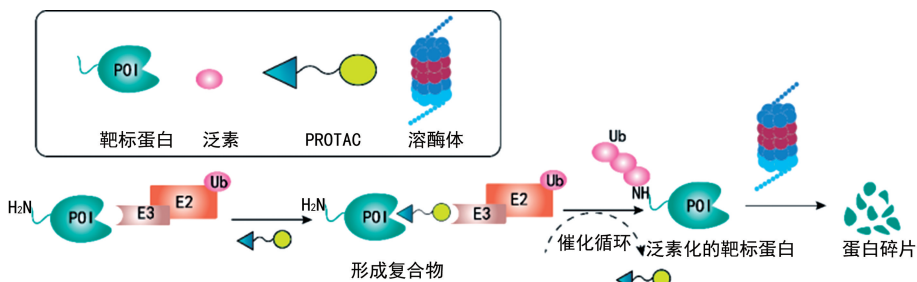


图 2 PROTAC 降解 BRD9

1.1.3 新型给药方式 PROTAC 的相对分子质量较大,从而影响它的膜穿透能力及口服利用度。为解决这一问题,研究人员提出新型的给药方式,协助药物入胞发挥作用。2023 年,HE 等^[33]设计出了一种光笼型 PROTAC(phoBET1),并将其负载于介二氧化硅纳米粒(UMSNs)中,构建出近红外光激活的 PROTAC 纳米笼(UMSNs@phoBET1),从而达到可以光

控靶蛋白降解的目的。在 980 nm 近红外光照射下,UMSNs@phoBET1 纳米笼可被激活,通过可控模式释放活性 PROTAC,降解 BRD4 并诱导 MV-4-11 癌细胞凋亡。2024 年,LIU 等^[34]构建了一种由前列腺素 E 合成酶 3(PTGES3)结合肽与 E3 泛素连接酶配体泊马来酰胺组成的 PTGES3 靶向降解剂,并通过脂质体递送实现高效入胞,见图 3。该复合物在体内外

均能有效诱导 PTGES3 蛋白降解。GAO 等^[35]设计了一个区域受限的 PROTAC 纳米颗粒,它装载了在低氧和正常氧气环境下均可激活的 PROTAC 前体药物,用于精确操纵 BRD4 的降解,并清除肿瘤。纳米颗粒增加了 PROTAC 的穿透力,增加了其生物利用度。

WANG 等^[36]通过将可靶向降解 BRD4 的 PROTAC 与受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1(ROR1)抗体偶联,开发了一种新型降解剂-抗体偶联物(DAC)。DAC 在抗原结合和内化后表现出较强的降解活性和细胞毒性。与未结合的 PROTAC 相比,DAC 在 PC 3 和 MDA-MB-231 异种移植小鼠模型中表现出更优的药代动力学和强效抗肿瘤功效。WANG 等^[37]的研究发现,分化簇 CD36 介导的内细胞级联是细胞摄取大分子和极性分子、扩展五规则 Ro5 分子(eRo5)和超越五规则 Ro5 分子(bRo5)的主要机制。通过前药方法对 CD36 的结构进行修饰来增加 PROTAC 与 CD36 的亲合力,从而提高了 PROTAC 的细胞摄取、蛋白质降解效率及体内外抗肿瘤活性。这为基于化学诱导的内吞作用的药物发现、开发和潜在的临床应用提供了一种新的方法。

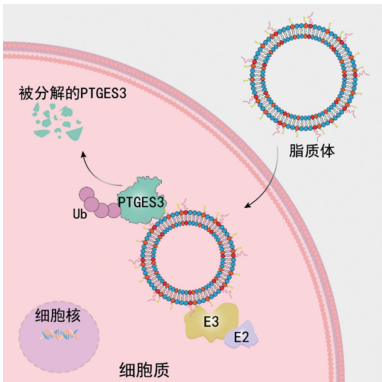


图 3 脂质体辅助给药

1.2 分子胶

1.2.1 用于筛选分子胶的方法 与 PROTAC 一样,分子胶降解剂通过诱导 E3 连接酶与目标蛋白之间的

相互作用来发挥作用,但分子胶的相对分子质量远小于 PROTAC,由于其发现较为偶然,很多学者研究了各种方法去解决这个问题。KING 等^[38]使用共价化学蛋白质组学方法发现了一种共价分子胶降解剂——EN450,它能诱导 E2 结合酶 UBE2D1 与 NFκB1 的结合,以蛋白酶体和泛素化修饰方式降解 NFκB1。HSIA 等^[39]使用正交遗传筛选等方法,研究出了 BRD2 和 BRD4 的双功能降解剂——IBGs,它们不是像 PROTAC 那样以反式连接靶标和连接酶发挥作用,而是同时以顺式接合并连接靶蛋白的 2 个相邻结构域,通过分子内 2 个功能域协同作用增强 E3 连接酶与靶蛋白的相互作用,显著提高了降解效率。KANG 等^[40]通过解析 E3 连接酶与分子胶及靶蛋白形成的复合物结构,并结合计算建模分析,深入研究分子胶诱导靶向降解的作用机制,从而更好地开发分子胶。除此之外,KAPCAN 等^[41]提出了“类分子胶”的概念,他们开发了一种双重邻近标记策略,使嵌合体能够在三元复合体中将非相互作用的血清抗体与肿瘤表面蛋白共价交联,从而达到降解靶蛋白的目的。

1.2.2 各种新发现的分子胶 LI 等^[42]报道了一组可以作为分子胶降解剂的物质,即 JQ1 的衍生物,其通过辅助 DCAF16 共价修饰发挥作用,降解 DRB4。GU 等^[43]报道了一种新型分子胶 Aurovertin B(AB),并确定 AB 是一种有效的抗肿瘤药物,它与冠蛋白 1A (CORO1A)结合,促进其与 NEDD8 和 TRIM4 的相互作用,从而促进 CORO1A 的泛素化和蛋白酶体降解。RAZUMKOV 等^[44]发现了基于 CRBN 的分子胶,可以靶向降解 G₂ 检查点激酶(WEE1),见图 4。WEE1 是一种重要的细胞分裂激酶,可磷酸化并抑制 CDK1/细胞周期蛋白 B 以应对 DNA 损伤,在许多癌症中失调。LI 等^[45]报道了具有二氮杂萘酮支架的新型分子胶 MGD-4,该分子胶可以通过 CRBN 靶向降解 IKAKOS 家族锌指蛋白 (IKZF) 1、IKZF2 和 IKZF3,在 MM 和 AML 细胞中表现出亚微摩尔的抗增殖作用。

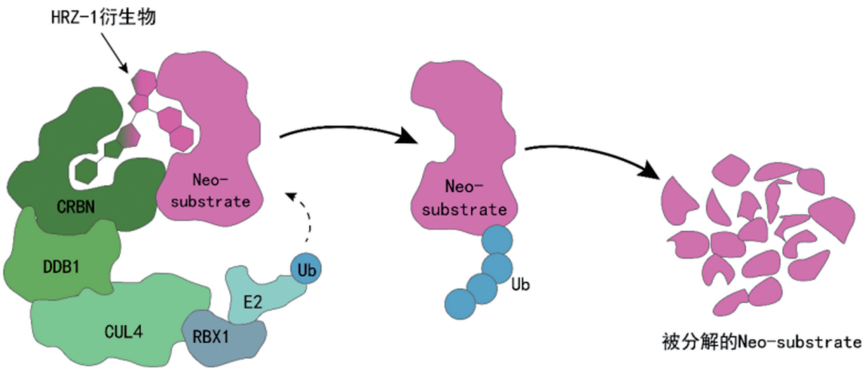


图 4 HZR-1 衍生物(分子胶)降解靶蛋白

2025 年,CHEN 等^[46]开发了能降解 NIMA 相关蛋白激酶 7 (NEK7) 的 LC-04-045,其对 NEK7 具高选择性,还可有效抑制下游细胞因子的分泌,包括 IL-1 β 和 IL-18,表明 NEK7 MGDs 还能治疗炎症性疾病。甲异靛(Mei)已被临床用于治疗慢性粒细胞白血病 (CML),但其发挥作用的确切分子靶点尚不清楚。ZHANG 等^[47] 研究表明,Mei 可作为分子胶水,将 PKMYT1 和 TRIM25 之间的相互作用增强了约 30 倍,从而促进了 PKMYT1 的有效降解。在原位异种移植模型中,PKMYT1 降低可延迟白血病进展并减少淋巴结转移。相信此类研究的增多,能够促进靶向药物的发展,为肿瘤患者带来福音。

2 在癌症治疗中的应用

2.1 靶向癌蛋白及克服肿瘤耐药性 肿瘤在治疗过程中,由于抑制剂的长期高浓度作用,可能会造成毒性积累以及突变,导致耐药性或代偿机制的激活。RAS 是人类癌症中常见的癌基因家族,KRAS 基因是 RAS 基因家族中最常见的突变基因,约占有 RAS 驱动癌症的 85%,突变位点常见于甘氨酸残基 (G12、G13)、谷氨酰胺残基 61 (Q61)^[48]。2022 年,LI 等^[49] 报道了低相对分子质量的靶向 PROTAC——KP-14。该分子以 KRAS G12C-IN-3 为弹头,招募 E3 连接酶 CRBN,有效诱导 NCI-H358 细胞中 KRASG12C 的降解并抑制其增殖。YANG 等^[50] 开发了一种高效的 KRASG12C PROTAC,YN14,其可显著抑制肿瘤生长。COUGH 等^[51] 报道了一种强效、选择性、口服生

物可利用的 PROTAC——ARV-471,其可同时结合细胞内 E3 连接酶 CRBN 和 ER 的配体结合结构域 (LBD),通过 UPS 降解 ER。在 ER⁺ 细胞中快速降解 ER,且在突变体中的效果相同。在体内模型中,与氟维司群相比,每日一次口服 ARV-471,显著抑制了肿瘤生长。TAKAKI 等^[52] 报道了 OPB-171775 作为一种新型分子胶,在胃肠道间质瘤 (GIST) 患者来源的异种移植 (PDX) 模型中具有强效抗癌活性,KIT 突变后仍能诱导磷酸二酯酶 3A 和 Schlafen 家族成员 12 之间形成复合物,导致多种细胞应激和死亡 (图 5),提示其有望成为当前对 TKI 耐药的晚期 GIST 患者的新的治疗策略。ZHOU 等^[53] 报道了一种有效的、选择性的、可以口服的 CDK12/13 PROTAC——ZLC491。该化合物在 TNBC MDA-MB-231 细胞中有效降解 CDK12 和 CDK13,还能有效抑制长基因的转录和表达,并显著抑制多种 TNBC 细胞系的增殖。重要的是,ZLC491 在大鼠中的口服生物利用度为 46.8%,并在 MDA-MB-231 异种移植小鼠模型中对 CDK12/13 表现出有效的体内降解作用。XIE 等^[54] 开发了一种基于核酸适体的分子束缚剂,他们将靶向糖基化细胞型朊蛋白 (PrPC) 的适配体 TT-1e 改造成分子束缚剂 TTe-TTe,它可以诱导 PrPC 聚集并将其在黑色素瘤细胞的溶酶体中降解,该束缚剂在体外和体内均能有效抑制黑色素瘤的增殖,不仅为黑色素瘤的治疗提供了新的策略,同时也为朊病毒相关疾病治疗提供了潜在的应用策略。

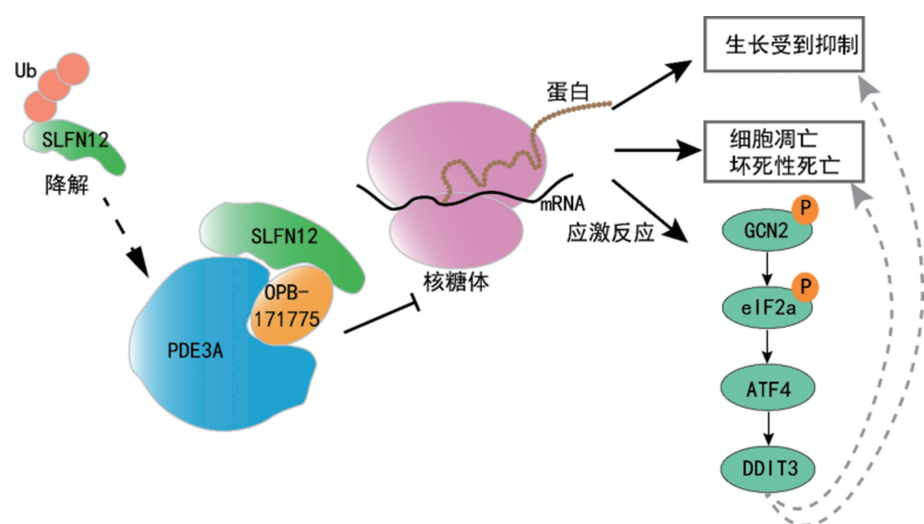


图 5 OPB171775 治疗癌症机制

2.2 参与免疫调节与免疫治疗 免疫治疗,又称生物治疗,是一种通过调节机体免疫反应(增强或抑制)来实现疾病治疗的策略,在癌症领域,免疫治疗展现出广阔的应用前景。Bruton's 酪氨酸激酶 (BTK) 在调节 B 细胞的增殖、成熟和编程细胞死亡过程中发挥关键作用。近年来,抑制 BTK 已成为治疗血液恶性肿瘤和自身免疫性疾病的有效治疗方法。JAIME-

FIGUERDA 等^[55] 合成的 PROTAC——SJF-620,使用了 VHL 和 CRBN 配体,并保持 BTK 配体和接头长度不变。SJF-620 有望成为治疗 C481 突变型慢性淋巴细胞白血病的有效策略。ZHANG 等^[56] 报道了 BTK-PROTAC C13,其具有良好口服生物利用度和靶向 BTK 降解活性,在血液肿瘤细胞中,C13 可显著降低 BTK 蛋白水平并抑制肿瘤细胞生长。因此,C13

或许可作为治疗淋巴瘤的新型药物。

IKZF2 是调控 T 细胞功能的关键转录因子, IKZF2 缺乏会减少小鼠的肿瘤生长。BONAZZI 等^[57]发现了 IKZF2 的选择性分子胶降解剂 NVP-DKY709,其可将 CRBN 配体的选择性从 IKZF1 转向 IKZF2 从而导致 IKZF2 的降解。在小鼠体内, NVP-DKY709 可延缓人源化免疫系统肿瘤的生长。NVP-DKY709 还可作为癌症免疫治疗的免疫增强剂。CHEN 等^[58]报道了分子胶 PVTX-405,其是一种强效、高选择性和口服有效的 IKZF2 降解剂。PVTX-405 可降解 IKZF2,同时保留其他 CRBN 新底物。PVTX-405 通过降解 IKZF2 增加了炎症因子白细胞介素(IL)-2 的产生并降低 T_{eff} 的抑制活性,促进 T_{eff} 细胞增殖。

HUANG 等^[59]研究团队合成了 NLP@C-PROTAC,其可靶向降解 ZBP1,使 IL-18、IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和干扰素 β (IFN- β)等促炎细胞因子水平降低,导致炎症反应强度降低,相关机制见图 6。这表明 NLP@C-PROTAC 可以特异性降解 Z-DNA 结合蛋白 1(ZBP1),从而抑制促炎细胞因子的产生并调节免疫反应以控制炎症。脆性 X 智力低下蛋白(FMRP)是一种 RNA 结合蛋白(RBP),FMRP 往往在人类肿瘤中异常高表达,与肿瘤的侵袭、转移和免疫逃避密切相关。PENG 等^[60]报道了一种 PROTAC Sc1-VHLL,其可通过泛素化途径在小鼠和人癌细胞中特异性降解内源性 FMRP。FMRP 降解显著改变了癌细胞的分泌模式,导致促炎细胞因子水平增加和免疫调节物质水平减少。在 CT26 荷瘤小鼠模型中,肿瘤细胞内 FMRP 的降解显著促进淋巴细胞和 CD8⁺ T 细胞的浸润,并降低 Treg 细胞的比例,重塑促炎性肿瘤微环境,当与免疫检查点阻断(ICB)疗法组合时,还可以显著抑制肿瘤生长。

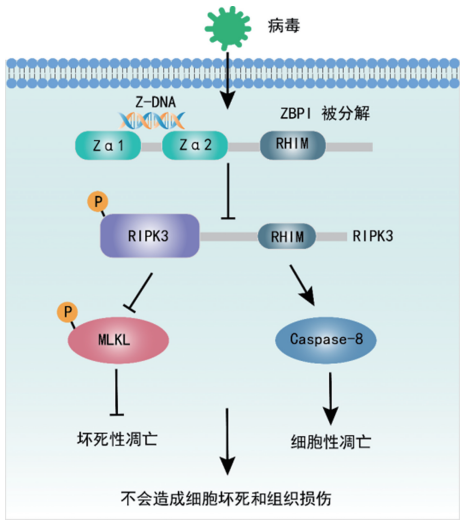


图 6 NLP@C-PROTA 调节免疫反应机制

3 小结与展望

近年来, TPD 技术发展迅速,其凭借最大限度降

低脱靶效应、克服耐药性,以及对传统“不可成药”靶点的有效性,在癌症治疗中展现出巨大潜力。然而, TPD 技术的应用与发展仍面临多重挑战:一是降解途径相对单一,目前大多数 PROTAC 和分子胶依赖于蛋白酶体途径,溶酶体途径相关研究仍显不足;二是 E3 连接酶资源有限,尽管人体内存在 600 余种 E3 连接酶,但当前可应用于 TPD 的仅十余种;三是 PROTAC 相对分子质量较大,导致口服生物利用度和细胞渗透性较差;四是分子胶虽具相对分子质量小和稳定性高的优势,但设计难度大,其发现多依赖于偶然性;五是脱靶问题,这也是目前 TPD 临床应用中面临的最大挑战。

未来 TPD 技术的研究可能侧重于以下 5 个方面:第一,加强溶酶体途径降解的基础研究,深入阐明其分子机制,并将其原理应用于靶向药物开发;第二,挖掘并开发更多可用的 E3 连接酶,扩展降解靶点范围,为 PROTAC 与分子胶技术开辟更广阔的空间;第三,优化 PROTAC 分子结构,降低相对分子质量、提高生物利用度与膜渗透性,从而改善药代动力学特性;第四,建立系统化的分子胶设计与筛选策略,减少对偶然发现的依赖;第五,设计具有更高选择性的 TPD 分子,拓展新型、组织特异性 E3 连接酶,避免依赖于广泛表达的连接酶。随着机制研究与技术创新的不断深入, TPD 有望成为新一代癌症治疗的重要支柱,为人类疾病的精准与高效治疗提供坚实保障。

参考文献

[1] CHERNOBROVKIN A L, CÁZARES-KÖRNER C, FRI-MAN T, et al. A tale of two tails: efficient profiling of protein degraders by specific functional and target engagement readouts[J]. SLAS Discov, 2021, 26(4): 534-546.

[2] SHORER-ARBEL Y, KATZ B Z, GABIZON R, et al. Proteolysis targeting chimeras for BTK efficiently inhibit B-cell receptor signaling and can overcome ibrutinib resistance in CLL cells[J]. Front Oncol, 2021, 11: 646971.

[3] CAO S, MA L, LIU Y, et al. Proteolysis-targeting Chime-ra (PROTAC) modification of dovitinib enhances the anti-proliferative effect against FLT3-ITD-positive acute my-eloid leukemia cells [J]. J Med Chem, 2021, 64 (22): 16497-16511.

[4] SAMARASINGHE K T G, AN E, GENUTH M A, et al. OligoTRAFTACs: a generalizable method for transcrip-tion factor degradation[J]. RSC Chem Biol, 2022, 3(9): 1144-1153.

[5] WU S, JIANG Y, HONG Y, et al. BRD4 PROTAC degra-der ARV-825 inhibits T-cell acute lymphoblastic leukemi-a by targeting ‘Undruggable’ Myc-pathway genes [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 230.

[6] XU Y, YUAN Y, FU D Q, et al. The aptamer-based RNA-PROTAC [J]. Bioorg Med Chem, 2023, 86:

- 117299.
- [7] KAWAHATA I, FUKUNAGA K. Degradation of tyrosine hydroxylase by the ubiquitin-proteasome system in the pathogenesis of Parkinson's disease and dopa-responsive dystonia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3779.
- [8] BALLABIO A, BONIFACINO J S. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2):101-118.
- [9] SLABICKI M, KOZICKA Z, PETZOLD G, et al. The CDK inhibitor CR8 acts as a molecular glue degrader that depletes cyclin K[J]. *Nature*, 2020, 585(7824):293-297.
- [10] LIU Y, YANG J, WANG T, et al. Expanding PROTACtable genome universe of E3 ligases[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6509.
- [11] LI F, HU Q, ZHANG X, et al. DeepPROTACs is a deep learning-based targeted degradation predictor for PROTACs[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7133.
- [12] WERTZ I E, WANG X. From discovery to bedside: targeting the ubiquitin system[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(2):156-177.
- [13] MI D, LI Y, GU H, et al. Current advances of small molecule E3 ligands for proteolysis-targeting chimeras design [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 256:115444.
- [14] LEE S, HU L. Nrf2 activation through the inhibition of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction [J]. *Med Chem Res*, 2020, 29(5):846-867.
- [15] WEI J, MENG F, PARK K S, et al. Harnessing the E3 ligase KEAP1 for targeted protein degradation[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(37):15073-15083.
- [16] PEI J, XIAO Y, LIU X, et al. Piperlongumine conjugates induce targeted protein degradation[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(2):203-213. e17.
- [17] HENNING N J, MANFORD A G, SPRADLIN J N, et al. Discovery of a covalent FEM1B recruiter for targeted protein degradation applications [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(2):701-708.
- [18] BANSOD S, DODHIAWALA P B, GENG Y, et al. The TRIM4 E3 ubiquitin ligase degrades TPL2 and is modulated by oncogenic KRAS[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(9):114667.
- [19] ZHU F, LI L, CHEN Y, et al. CRL3(Keap1) E3 ligase facilitates ubiquitin-mediated degradation of oncogenic SRX to suppress colorectal cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):10536.
- [20] DENG Z, CATLETT J, LEE Y, et al. Harnessing the SPOP E3 ubiquitin ligase via a bridged proteolysis targeting Chimera (PROTAC) strategy for targeted protein degradation[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(8):8634-8647.
- [21] SCHRÖDER M, RENATUS M, LIANG X, et al. DCAF1-based PROTACs with activity against clinically validated targets overcoming intrinsic- and acquired-degrader resistance[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):275.
- [22] HICKEY C M, DIGIANANTONIO K M, ZIMMERMAN K, et al. Co-opting the E3 ligase KLHDC2 for targeted protein degradation by small molecules [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31(2):311-322.
- [23] HONG S H, DIVAKARAN A, OSA A, et al. Exploiting the cullin E3 ligase adaptor protein SKP1 for targeted protein degradation [J]. *ACS Chem Biol*, 2024, 19(2):442-450.
- [24] HAN X, ZHAO L, XIANG W, et al. Discovery of highly potent and efficient PROTAC degraders of androgen receptor (AR) by employing weak binding affinity VHL E3 ligase ligands [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(24):11218-11231.
- [25] XIA L W, BA M Y, LIU W, et al. Triazol: a privileged scaffold for proteolysis targeting chimeras [J]. *Future Med Chem*, 2019, 11(22):2919-2973.
- [26] LOREN G, ESPUNY I, LLORENTE A, et al. Design and optimization of oestrogen receptor PROTACs based on 4-hydroxytamoxifen [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 243:114770.
- [27] ZHAO X Z, WANG W, AL MAHMUD M R, et al. Application of a bivalent "click" approach to target tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) [J]. *RSC Med Chem*, 2025, 16(5):1969-1985.
- [28] PIERRI M, BOVE G, GAZZILLO E, et al. Unveiling new triazoloquinoxaline-based PROTACs designed for the selective degradation of the ncBAF chromatin remodeling subunit BRD9[J]. *Chemistry*, 2025, 31(34):e202404218.
- [29] HU M, LI Y, LI J, et al. Discovery of potent and selective HER2 PROTAC degrader based Tucatinib with improved efficacy against HER2 positive cancers [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 244:114775.
- [30] LI Y, BAI L, LIANG H, et al. A BPTF-specific PROTAC degrader enhances NK cell-based cancer immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2025, 33(4):1566-1583.
- [31] ZAMAN S U, PAGARE P P, MA H, et al. Novel PROTAC probes targeting KDM3 degradation to eliminate colorectal cancer stem cells through inhibition of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *RSC Med Chem*, 2024, 15(11):3746-3758.
- [32] ZHANG J, CHEN C, CHEN X, et al. Linker-free PROTACs efficiently induce the degradation of oncoproteins [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):4794.
- [33] HE Q, ZHOU L, YU D, et al. Near-infrared-activatable PROTAC nanocages for controllable target protein degradation and on-demand antitumor therapy [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(15):10458-10472.
- [34] LIU S, YUAN F, DONG H, et al. PTGES3 proteolysis using the liposomal peptide-PROTAC approach [J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1):144.
- [35] GAO J, JIANG X, LEI S, et al. A region-confined PROTAC nanoplateform for spatiotemporally tunable protein degradation and enhanced cancer therapy [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):6608.

- [36] WANG L, KE Y, HE Q, et al. A novel ROR1-targeting antibody-PROTAC conjugate promotes BRD4 degradation for solid tumor treatment[J]. *Theranostics*, 2025, 15(4):1238-1254.
- [37] WANG Z, PAN B S, MANNE R K, et al. CD36-mediated endocytosis of proteolysis-targeting chimeras[J]. *Cell*, 2025, 188(12):3219-3237. e18.
- [38] KING E A, CHO Y, HSU N S, et al. Chemoproteomics-enabled discovery of a covalent molecular glue degrader targeting NF- κ B[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(4):394-402. e9.
- [39] HSIA O, HINTERNDORFER M, COWAN A D, et al. Targeted protein degradation via intramolecular bivalent glues[J]. *Nature*, 2024, 627(8002):204-211.
- [40] KANG C, XU W. Leveraging structural and computational biology for molecular glue discovery[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(3):2048-2051.
- [41] KAPCAN E, KRYGIER K, DA LUZ M, et al. Mimicry of molecular glues using dual covalent chimeras[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):2855.
- [42] LI Y D, MA M W, HASSAN M M, et al. Template-assisted covalent modification of DCAF16 underlies activity of BRD4 molecular glue degraders[J]. *Nat Chem Biol*, 2024, 20(12):1640-1649.
- [43] GU W J, LIU X X, SHEN Y W, et al. TRIM4 enhances small-molecule-induced neddylation-degradation of CO-RO1A for triple negative breast cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2024, 14(18):7023-7041.
- [44] RAZUMKOV H, JIANG Z, BAEK K, et al. Discovery of CRBN-dependent WEE1 molecular glue degraders from a multicomponent combinatorial library[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(46):31433-31443.
- [45] LI P, HU X, FAN Z, et al. Novel potent molecular glue degraders against broad range of hematological cancer cell lines via multiple neosubstrates degradation[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1):77.
- [46] CHEN L, HUANG L, WEN W, et al. Selective and potent molecular glue degraders for NIMA-related kinase 7[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(12):e202500169.
- [47] ZHANG Z X, LI S Y, LI F F, et al. Meisoindigo acts as a molecular glue to target PKMYT1 for degradation in chronic myeloid leukemia therapy[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(21):2413676.
- [48] LAZO J S, SHARLOW E R. Drugging undruggable molecular cancer targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56:23-40.
- [49] LI L, WU Y, YANG Z, et al. Discovery of KRas G12C-IN-3 and pomalidomide-based PROTACs as degraders of endogenous KRAS G12C with potent anticancer activity[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 117:105447.
- [50] YANG N, FAN Z, SUN S, et al. Discovery of highly potent and selective KRAS(G12C) degraders by VHL-recruiting PROTACs for the treatment of tumors with KRAS(G12C)-mutation[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 261:115857.
- [51] GOUGH S M, FLANAGAN J J, TEH J, et al. Oral estrogen receptor PROTAC vepdegestrant (ARV-471) is highly efficacious as monotherapy and in combination with CDK4/6 or PI3K/mTOR pathway inhibitors in pre-clinical ER⁺ breast cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16):3549-3563.
- [52] TAKAKI E O, KIYONO K, OBUCHI Y, et al. A PDE3A-SLFN12 molecular glue exhibits significant antitumor activity in TKI-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16):3603-3621.
- [53] ZHOU L, ZHOU K, CHANG Y, et al. Discovery of ZLC491 as a potent, selective, and orally bioavailable CDK12/13 PROTAC degrader[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(20):18247-18264.
- [54] XIE T, ZHANG Y, LING N, et al. Aptamer as a molecular tethering agent induces PrP(C) aggregation and degradation to inhibit melanoma proliferation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(28):e202425051.
- [55] JAIME-FIGUEROA S, BUHIMSCHI A D, TOURE M, et al. Design, synthesis and biological evaluation of Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) as a BTK degraders with improved pharmacokinetic properties[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(3):126877.
- [56] ZHANG J, CHE J, LUO X, et al. Structural feature analysis strategies toward discovery of orally bioavailable PROTACs of Bruton's tyrosine kinase for the treatment of lymphoma[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(13):9096-9125.
- [57] BONAZZI S, D'HENNEZEL E, BECKWITH R E J, et al. Discovery and characterization of a selective IKZF2 glue degrader for cancer immunotherapy[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(3):235-247. e12.
- [58] CHEN Z, DHRUV H, ZHANG X, et al. Development of PVTX-405 as a potent and highly selective molecular glue degrader of IKZF2 for cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):4095.
- [59] HUANG R, HU Y, WANG Y F, et al. Targeted degradation of ZBP1 with covalent PROTACs for anti-inflammatory treatment of infections[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(19):e202423524.
- [60] PENG R, HUANG Q, WANG L, et al. G-quadruplex RNA based PROTAC enables targeted degradation of RNA binding protein FMRP for tumor immunotherapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63(47):e202402715.

(收稿日期:2025-04-02 修回日期:2025-09-20)

(本文编辑:宣艳艳 张耀元)