

蛋白降解靶向嵌合体技术及其天然产物衍生分子应用于乳腺癌治疗的研究进展

罗英梅, 高茵, 郑佳* (广东医科大学海洋与热带医学学院, 广东湛江 524023)



专家简介: 郑佳, 广东医科大学海洋与热带医学学院课题组负责人, 博士生导师。2009年与2012年于暨南大学分别获得应用化学本科及硕士学位, 2016年于华南理工大学获得有机化学博士学位, 2017–2021年于斯德哥尔摩大学进行博士后研究。2022年加入广东医科大学, 主要从事海洋源优势骨架导向的活性分子设计、抗肿瘤药物、小环化学与氟化学研究。主持广东省自然科学基金面上项目、海外名师项目、普通高校特色创新项目、湛江市海洋青年人才项目等。截至目前, 以第一作者或通信作者身份在 *Nature Catalysis*、*Nature Communications*、*Chemical Society Reviews*、*Journal of the American Chemical Society*、*Angewandte Chemie International Edition* 等国际顶级期刊上发表学术论文 10 余篇。

摘要: 乳腺癌已成为全球女性发病率最高且发病率呈上升趋势的恶性肿瘤。化疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等传统治疗手段在临床上取得了一定成效, 但其耐药性问题严重影响了治疗效果。蛋白降解靶向嵌合体 (Proteolysis Targeting Chimeric, PROTAC) 技术作为一种新兴的蛋白质降解策略, 为治疗耐药性乳腺癌提供了新的可能性, 其中天然产物衍生的 PROTAC 分子展现出巨大潜力。该文总结了 PROTAC 技术在乳腺癌治疗中的应用现状、不同分子分型乳腺癌的关键靶点 PROTAC 的研究进展, 探讨基于天然产物的 PROTAC 分子设计及其在乳腺癌治疗中的潜在价值及基于 PROTAC 技术开发的海洋药物在乳腺癌治疗中的研究前景。

关键词: 乳腺癌; 蛋白降解靶向嵌合体; 天然产物; 靶点

中图分类号: R 979.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 06-0545-11

Application and prospect of proteolysis targeting chimeric technology and its natural product-derived molecules in breast cancer treatment

LUO Yingmei, GAO Yin, ZHENG Jia* (School of Marine and Tropical Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Breast cancer has become the most prevalent malignancy among women globally, with an increasing incidence rate. Traditional treatment modalities such as chemotherapy, endocrine therapy, and molecular targeted therapy have achieved certain clinical successes, but their effectiveness is severely compromised by drug resistance issues. Proteolysis Targeting Chimeric (PROTAC) technology, as an emerging protein degradation strategy, offers new possibilities for treating drug-resistant breast cancer, particularly PROTAC molecules derived from natural products exhibited great potential. This review summarized the current status and future trends of PROTAC technology in breast cancer treatment. It focuses on PROTAC research progress targeting different molecular subtypes of breast cancer, delves into the design of PROTAC molecules based on natural products, and explores their potential value in breast cancer treatment. Additionally, the review provides new insights into the prospects of marine drugs developed based on PROTAC technology in breast cancer treatment.

Key words: breast cancer; proteolysis targeting chimeric; natural products; target

乳腺癌是全球女性最常患的恶性肿瘤, 发病率不断攀升, 严重危及女性生命健康。传统化疗、内分泌治疗

与分子靶向治疗虽有成效, 但耐药性问题限制了疗效提升^[1]。本文系统梳理蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC)

收稿日期: 2024-10-30

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (2023A1515012657)

作者简介: 罗英梅, 女, 在读博士研究生, E-mail: 13650439125@163.com

通信作者: 郑佳, 男, 博士, E-mail: jia.zheng@gdmu.edu.cn

技术及其天然产物衍生分子在乳腺癌治疗方面的现状与发展走向,以期对基于PROTAC技术开发海洋药物在乳腺癌治疗中的设计提供参考。

1 乳腺癌治疗现状

在乳腺癌分子病理学诊断中,根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达水平不同,乳腺癌可粗略分为3类:激素受体阳性(ER+)、HER-2阳性(HER-2+)和三阴性乳腺癌(TNBC)^[1]。大约70%的乳腺癌严重依赖ER触发因子来促进肿瘤生长和存活^[2]。用于治疗ER+的乳腺癌药物,包括芳香酶抑制剂(AI)、选择性ER调节剂(SERM)和选择性ER降解剂(SERD)等均有明显疗效,但其原发性和继发性耐药仍然是威胁乳腺癌群体生命安全的隐患。HER-2+乳腺癌通过大分子单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂或抗体偶联药物阻止人体表皮生长因子在HER-2上的附着,从而阻断癌细胞的生长。相较于ER+和HER-2+亚型, TNBC缺乏特异性表达,是目前乳腺癌治疗中最棘手的挑战之一,其常规治疗仍是细胞毒药物,缺乏FDA批准的针对TNBC的靶向药物^[3]。

2 PROTAC技术研究现状

2001年, Craig Crews教授及其团队首次提出了PROTAC的概念^[4]。PROTAC是包含两个不同配体的异双功能分子,其中一头用于结合目标蛋白(POI),另一头用于结合E3连接酶。其原理是将E3连接酶引入POI区域,通过E3连接酶进行泛素化,并随后进

行蛋白酶体分解^[5]。图1显示了PROTAC降解过程:PROTAC穿透细胞,与E3连接酶和POI作用,实现POI降解。进膜后,PROTAC结合POI和E3连接酶,催化多聚泛素化,由蛋白酶体降解。E3将泛素从E2复合物移至POI,重复形成多聚泛素化POI,被蛋白酶体识别降解。三元络合物稳定时,Ub分子移动至POI并泛素化,降解POI以达疗效。即PROTAC由1个与E3泛素连接酶结合的配体和1个通过接头与靶蛋白结合的配体组成,可诱导细胞内靶蛋白的多聚泛素化和蛋白酶体降解。PROTAC展现了一种相较于传统方法而言,独树一帜的活性机制^[6]。其核心优势在于,PROTAC介导的蛋白质降解过程是1个高度事件驱动的过程,这与传统药物通过占位驱动来影响蛋白质功能的模式截然不同。传统药物通常需长时间占据特定的生物活性位点以发挥药效,而PROTAC只需提供结合活性,触发靶蛋白与E3酶结合从而引发降解。这种特性使得它能够实现更为高效的靶标降解,有效规避耐药性的问题。理论上讲,仅需催化量的PROTAC即可预期引发靶蛋白显著减少,这一需求量相较于传统药物而言更为科学合理^[7]。因此,在面对恶性肿瘤的耐药性增长问题时,PROTAC展现出了非凡的潜力^[8]。

PROTAC领域的研究焦点主要集中在癌症治疗应用上。现阶段,已有数十种PROTAC药物正处于临床试验阶段。其中,于2015年第一个进入临床试验的PROTAC药物ARV-110现已迈入治疗前列腺癌II期临床试验进程,而同样针对前列腺癌的ARV-766、CC-94676、AC-0176以及HP518等药物则正处于I期临床试验阶段。值得注意的是,2024年2月,利用天然内源性激素17 β -雌二醇(E2)作为ER的弹头制备而

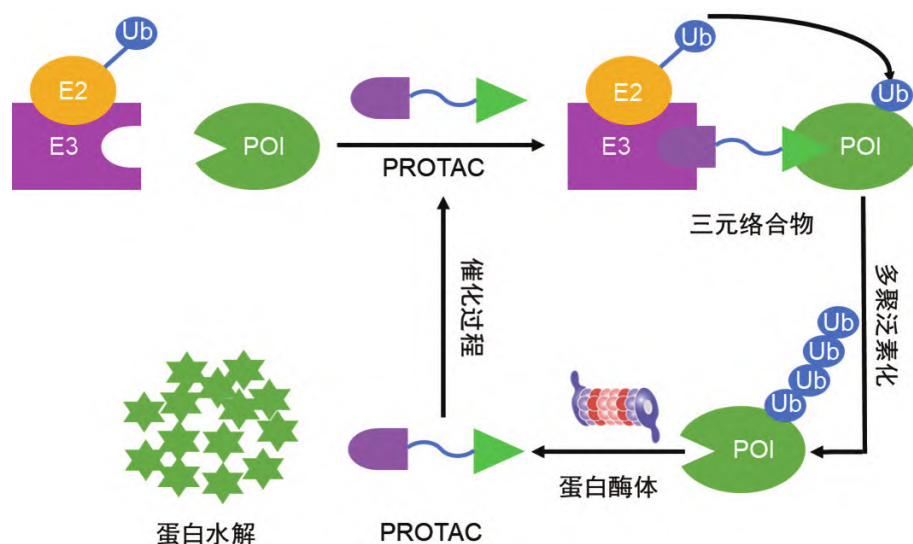


图1 PROTAC介导的POI泛素化和蛋白酶体降解过程

成的ARV-471已被FDA授予单药治疗快速通道资格,用于治疗既往接受过内分泌治疗的ER+、HER-2局部晚期或转移性乳腺癌患者。至此,PROTAC技术为解决耐药问题提供了一种很有前景的策略^[9]。

3 天然产物研究现状

天然产物是抗癌药物和先导化合物的主要来源^[10]。与化学合成的分子相比,天然产物凭借其独特的结构特征、优越的生物相容性和多功能性^[11-12],在药物发现领域持续展现出不可替代的价值。然而,大多数天然产物与蛋白质靶点的相互作用往往仅表现出中等亲和力,这为其新药研发带来了复杂性与困难^[13-14]。PROTAC技术通过利用蛋白质表面嵌入式识别机制,使得天然产物及其衍生物即便在缺乏高亲和力的情况下,也能有效降解目标蛋白,从而在新药研发领域展现出巨大潜力。众多天然产物已被证实可通过特异性结合相关蛋白质靶点来发挥生物活性^[15-16],因此具备作为E3连接酶或POI连接酶的潜力。PROTAC技术在天然产物领域的应用,将是对现有方法(如直接使用生

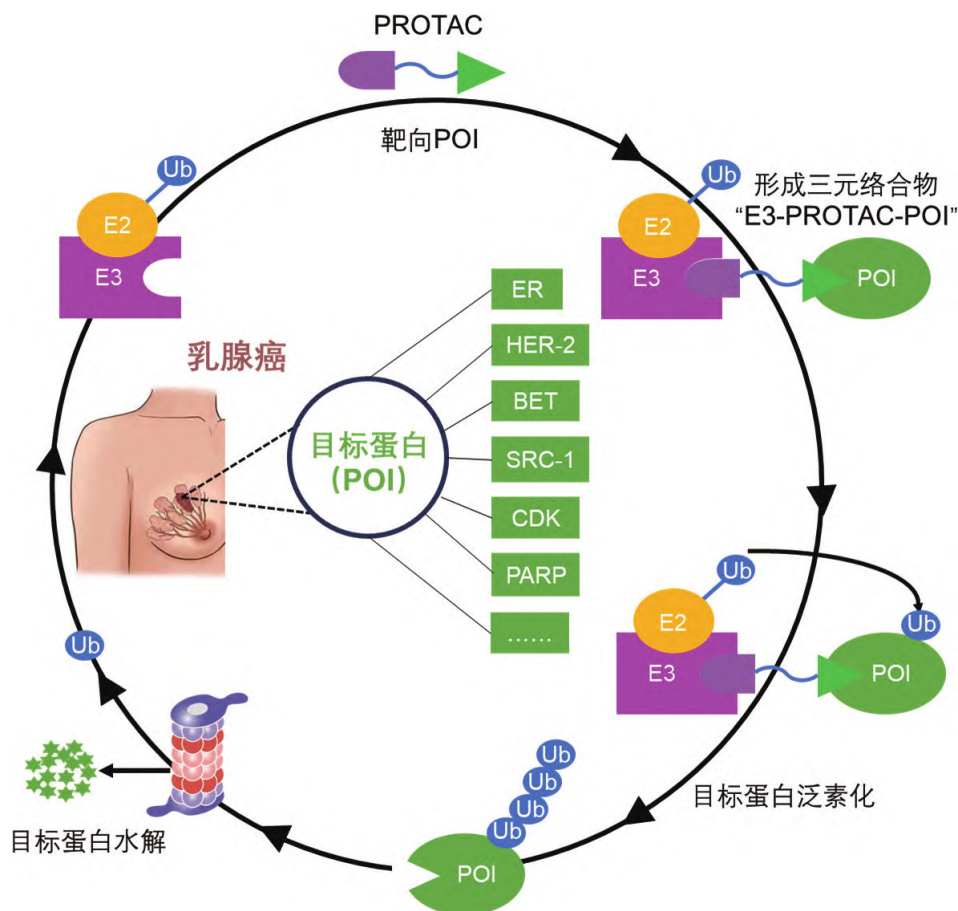
物活性天然产物或其类似物、药效团开发以及药物-抗体偶联物)的有效补充。

4 针对乳腺癌的PROTAC分子

在乳腺癌的治疗领域,PROTAC技术正致力于探索通过直接去除致病靶蛋白来达成治疗目的、有效规避原发性和继发性耐药的新途径^[17]。随着研究的深入,越来越多的PROTAC分子被针对性地开发出来,用于治疗不同类型的乳腺癌。这些尝试不仅拓宽了乳腺癌的治疗手段,也为患者提供了新的希望。在具体作用机制上,PROTAC降解蛋白质涉及泛素连接酶促反应,使目标底物泛素化,泛素化目标底物可进一步被蛋白酶体识别,进而完成蛋白降解(图2),利用这一机制有利于开展对恶性肿瘤的治疗。以下汇总了一些针对乳腺癌治疗的PROTAC分子实例,展示了这一领域的研究进展与潜力。

4.1 靶向ER的PROTAC分子

与正常组织相比,ER(包括ER α 和ER β 两种异构体)蛋白水平在癌前病变和恶性病变中差异较大,大



Ub: 蛋白质经泛素化反应修饰; E1、E2、E3: 泛素连接酶E1、E2、E3; ER: 雌激素受体; HER-2: 人表皮生长因子受体; BET: 溴结构域和末端外蛋白; SRC-1: 类固醇受体共激活因子-1; CDK: 周期蛋白依赖性激酶; PARP: 多聚ADP-核糖聚合酶。

图2 PROTAC在乳腺癌治疗中降解蛋白质的作用机制

约 70% 的乳腺癌严重依赖于 ER 来促进癌细胞的增殖和转移^[18]。他莫昔芬和氟维司群作为抗雌激素治疗药物,已广泛用于不同阶段 ER+ 乳腺癌治疗,能够竞争性结合并抑制 ER 从而抑制细胞增殖^[19-20]。然而,大多数初治疗效果良好的乳腺癌最终会发展出耐药性^[21-22]。开发既能抑制激素应答性乳腺癌生长又能预防耐药性的新型治疗药物成为一大挑战^[23]。

Cyrus 等^[24]设计了一种靶向 ER 的 PROTAC,其结构的一端嵌入雌二醇,另一端则连接着源自 HIF-1 α 的合成五肽。通过将五肽整合至雌二醇分子的 3 个不同位点,他们成功合成了 3 种不同的 PROTACs。其中, C7 α -五肽 PROTAC (图 3-1) 展现出了卓越的 ER 降解能力和受体亲和力。这些发现为开发能够克服乳腺癌对传统药物(例如他莫昔芬和氟维司群)耐药性的新型 ER 拮抗剂提供了可能。此外,鉴于肿瘤微环境的复杂性, Xie 等^[25]设计了一种在 ER 配体或 E3 配体中融入低氧活化基团(如硝基咪唑和硝基苯)的 ER α PROTAC (图 3-2),从而提高了 PROTAC 在低氧条件下的活性和乳腺癌治疗的安全性。Xie 等^[25]还报道一组基于 OBHSA 支架构建的无 ER β 降解活性的强效和高选择性 ER α PROTAC。在对他莫昔芬敏感和耐药的小鼠乳腺癌模型中,化合物 ZD12 PROTAC (图 3-3) 展现出了优于氟维司群的抗肿瘤效果和 ER α 降解能力。为了规避由配体结合域(LBD)诱导的耐药性, Zhang 等^[7]选择了 ER α 的 DNA 结合域(DBD)作为新的靶点,利用天然的 ERE 序列与 ER α 的 DBD 相互作用,作为 PROTAC 的识别单元,并通过点击反应合成了核酸偶联的 ERE PROTAC (图 3-4)。Disch 等^[26]还构建了用于 ER α WT 和 3 种功能获得性突变体筛选的 DNA 编码化学文库,发现了新的 ER α PROTAC。这项研究从 DNA 编码化学库中筛选出新的双特异性降解 PROTAC,提供了简易设计 PROTAC 的新思路。

4.2 靶向 HER-2 的 PROTAC 分子

在乳腺癌中, HER-2 不仅是重要的驱动基因和预后指标,也是抗 HER-2 药物治疗效果的主要预测因子^[27]。尽管抗 HER-2 治疗在降低 HER-2 阳性乳腺癌转移与复发风险方面取得了显著进展,但耐药性问题仍普遍存在^[28]。Hu 等^[29]报道的 HER-2 选择性 CH7C4 PROTAC (图 3-5) 能够有效降解 HER-2,作为首个体外和体内活性均优于图卡替尼(HER-2 抑制剂)的选择性 HER-2 PROTAC 降解剂,为开发 HER-2 阳性乳腺癌的治疗提供了新策略。Maneiro 等^[30]则开发了一种曲妥珠单抗-PROTAC 偶联物 Ab PROTAC (图 3-6),选

择性靶向降解 HER-2 阳性乳腺癌细胞系。该研究证明了组织特异性降解的概念,克服了 PROTAC 选择性的局限性,具有应用于新靶标的巨大潜力。基于肽的 PROTACs 存在的细胞渗透性差、稳定性和效力低等缺点, Wang 等^[31]设计了一种纳米级 GNCTACs PROTAC (图 3-7),可靶向并降解肿瘤细胞中的 HER-2。该设计利用金纳米团簇(GNCs)连接 HER-2 靶向肽和小脑蛋白(CRBN)靶向配体,能够克服肽基 PROTACs 的内在障碍,有效在细胞质中传递 HER-2 靶向肽并使其免受降解。

4.3 治疗 TNBC 的 PROTAC 分子

TNBC 具有高度侵袭性,临床预后差,无靶向治疗,亟需探索新的治疗策略。由于 TNBC 缺乏 ER 和 HER-2 的表达,因此治疗 TNBC 的 PROTAC 被设计为靶向降解在 TNBC 细胞系中过表达的蛋白质,例如溴结构域和末端外蛋白(BET)、类固醇受体共激活因子-1 (SRC-1)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)和多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (PARP 1)等。BET 蛋白家族(包括 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT)通过 BD1 和 BD2 特异性地结合组蛋白 H3、H4 或非组蛋白中的 N- ϵ -乙酰赖氨酸(KAc)残基,进而调控转录和染色质重塑。Noblejas-López 等^[32]基于 BET 蛋白家族合成并评估了 ARV-825 PROTAC (图 3-8) 和 MZ1 PROTAC (图 3-9) 两种针对 BET 的 PROTACs 在 TNBC 中的抗肿瘤活性,发现这些 PROTACs 有效维持了 MDA-MB-231 和耐药 JQ1 细胞系中 BRD4 的缺失水平。在 TNBC 中,高水平的 SRC-1 表达与患者预后不良有关^[33]。Lee 等^[34]利用 UBR E3 连接酶和 SRC-1 的结合伴侣 STAT 6 开发了一种 SRC-1 降解剂 ND1-YL2 PROTAC (图 3-10),发现 ND1-YL 2 PROTAC 在体外和体内抑制 MDA-MB-231 TNBC 侵袭和迁移。异常的 CDK 活化导致细胞增殖失调,这是癌症的一个关键病理机制^[35]。为避免基于 CRBN 的 CDK 4/6 PROTAC 存在的 CRBN 失活等因素导致的耐药性,Steinebach 等^[36]制备了对 CDK 4 和 CDK 6 都表现出有效的降解能力的 CDK 4/6 PROTAC (图 3-11),同时在不改变 VHL、IKZF 1 或 IKZF 3 的水平,的情况下,对乳腺癌细胞系具有显著的抑制作用。Li 等^[37]基于 PARP1 进一步开发了一种基于合成致死性机制的 NN3 PROTAC (图 3-12),用于降解 TNBC 中因 PARP1 蛋白点突变而导致的 PARPis 获得性耐药。

4.4 基于天然产物治疗乳腺癌的 PROTAC 分子

自 2001 年开发了基于天然鹅膏菌素 1 的

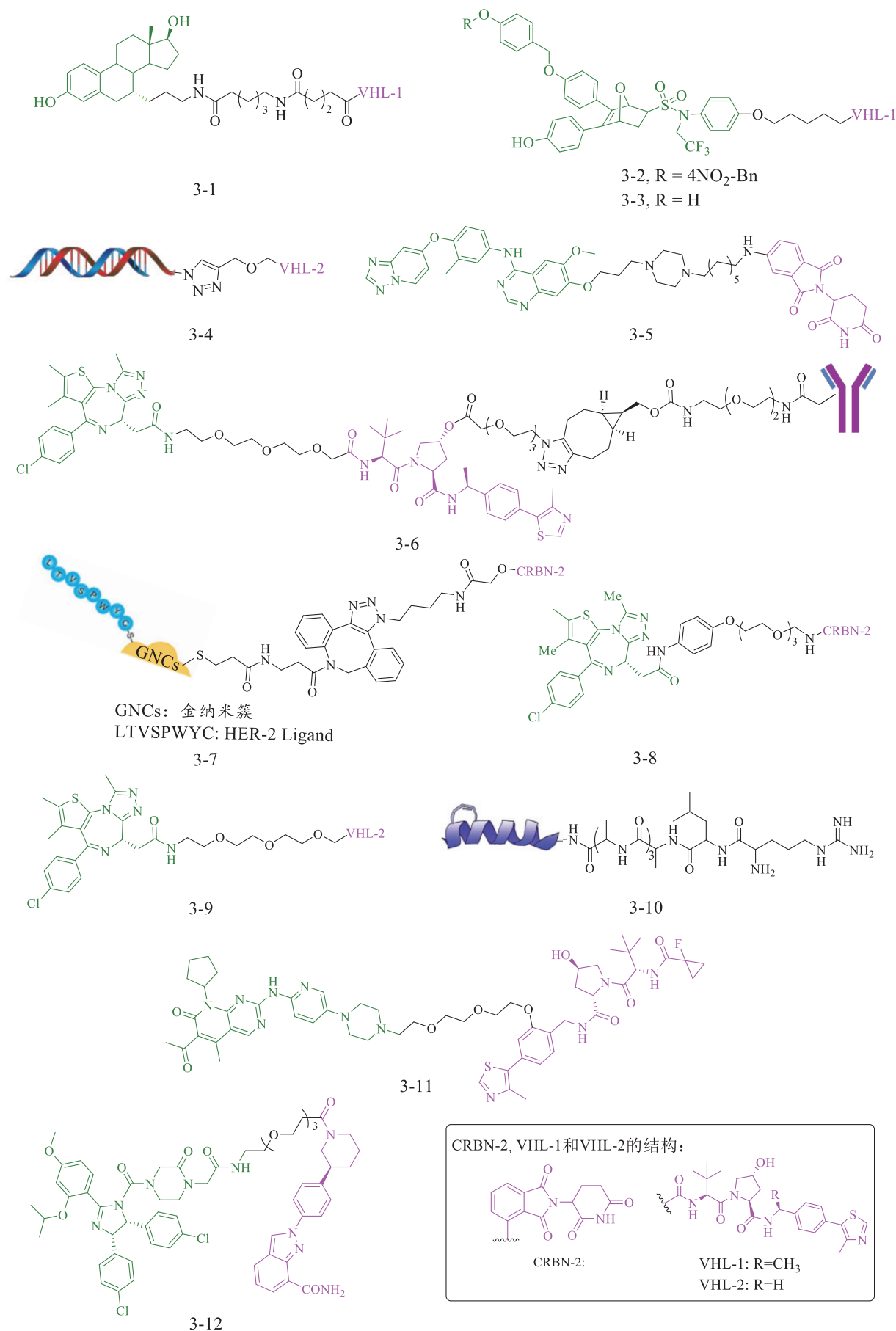
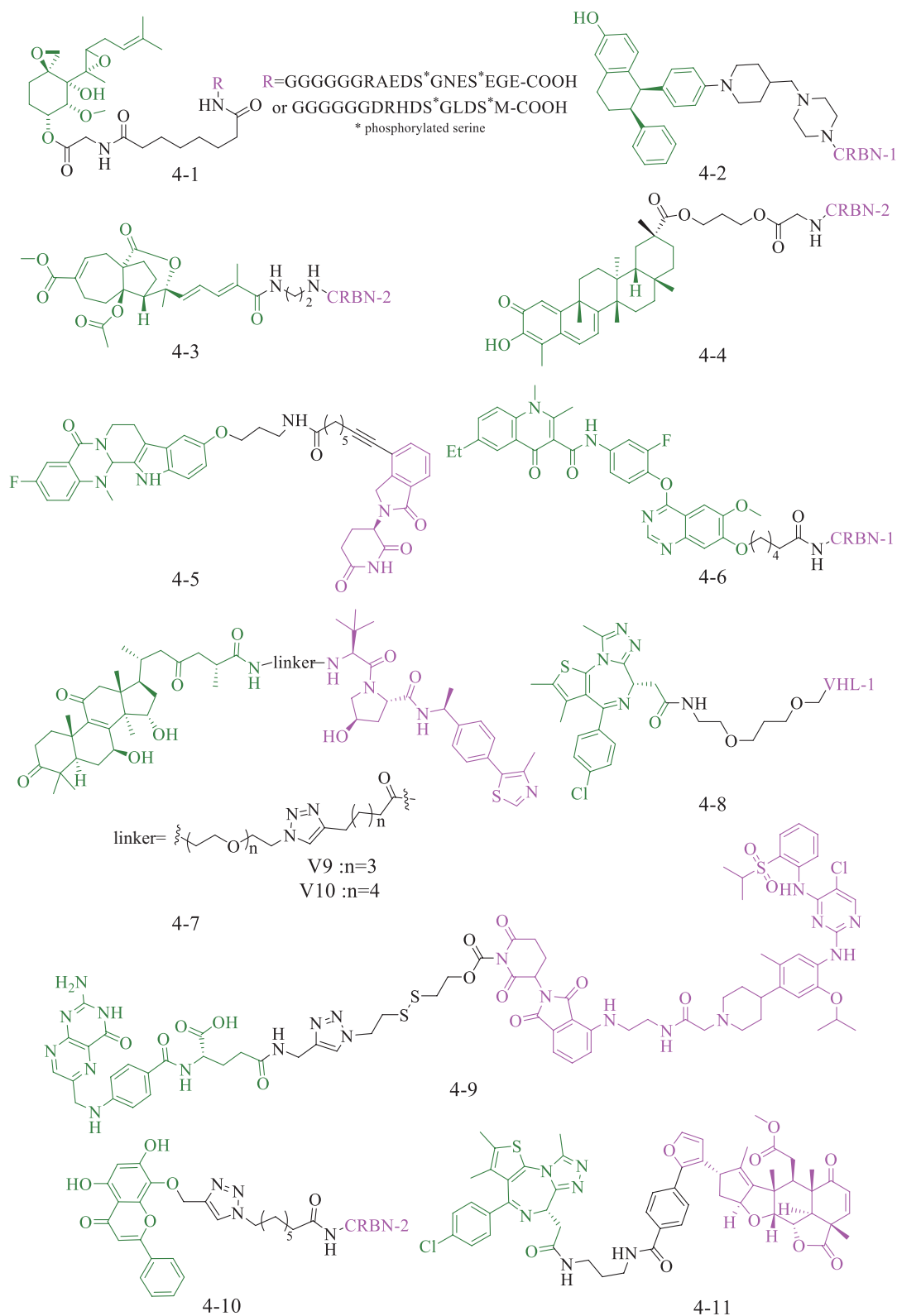


图3 针对不同分子分型乳腺癌的 PROTAC 分子

PROTAC (图 4-1) 用于降解甲硫氨酸氨肽酶-2 (MetAP-2) 以来, PROTAC 技术在天然产物研究与开发领域的应用便备受瞩目^[4]。2024 年, FDA 批准的 ARV-471 (图 4-2) 作为治疗接受过内分泌治疗的 ER 阳性、HER-2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者的 PROTAC 降解剂, 标志着这一技术的重大突破。该药物利用天然内源性激素 17 β -雌二醇 (E2) 作为 ER 的弹头制备而成^[38]。土槿皮酸 B (PAB), 一种源自日本土槿皮根和树干的三环二萜类化合物^[39], 对包括乳腺癌在内的多种肿瘤生长具有显著抑制作用^[40-42]。Zhou 等^[43]设计并合成了首批基于 PAB 的 PROTAC (图 4-3), 通过连接 PAB 和 CRBN 配体实现了对 CD147 (PAB 的靶蛋白) 的靶向降解, 为致癌 CD147 蛋白的降解提供了一种可行方法, 并展示了基于 PAB 的 PROTAC 作为癌症治疗药物先导化合物的潜力。Gan 等^[44]研发了一种用于治疗乳腺癌的基于天然产物雷公藤红素 (CST) 的 PROTAC (图 4-4), 该 PROTAC 能够通过内源性泛素-蛋白酶体系统选择性地降解肿瘤细胞中的 GRP94 和 CDK1/4, 显著抑制细胞增殖和迁移, 并通过凋亡途径诱导细胞凋亡, 体内给药实验表明其能安全有效地抑制肿瘤生长。吴茱萸二胺, 一种从吴茱萸果实中提取的天然五元杂环生物碱, 因其抗菌、抗炎和抗氧化等多种生物活性而闻名。为探索该化合物的分子靶点并增强其抗肿瘤活性, Chen 等^[13]设计合成了吴茱萸碱的 PROTAC 衍生物 (图 4-5), 研究表明该衍生物在体内外均能有效降解 RNA 核酶外切酶 4 (REXO4), 展现出高效的乳腺癌治疗活性和较低的毒副作用。同时, 该 PROTAC 对 REXO4 mRNA 水平几乎无影响, 表明 REXO4 是其直接靶点。He 等^[45]报道了一系列新的 AXL PROTAC (AXL, 一种受体酪氨酸激酶, 图 4-6), 在 MDA-MB-231 TNBC 细胞中能有效消耗 AXL, DC50 值为 5 nmol/L。与相应的激酶抑制剂相比, 该化合物对 TNBC 细胞的 AXL 信号激活、细胞增殖、迁移和侵袭均有显著改善。Li 等^[46]基于天然产物灵芝酸 A (GAA) 对 MDM2 的亲和力, 设计并合成的 V9 PROTAC 和 V10 PROTAC (图 4-7) 均可与 MDM2 结合并通过泛素-蛋白酶体系统降解 MDM2 蛋白, 对乳腺癌细胞具有较强的抗增殖作用。其中 V10 对 MDA-MB-231 细胞 (TNBC) 的选择性是 GAA 的 5 倍, 有望成为未来 TNBC 治疗的新型先导化合物。Liu 等^[47]开创性地报道了叶酸 PROTAC (图 4-8) 的设计, 该分子通过三唑连接臂将叶酸与 ARV-771 偶联, 凭借 FOLR1 介导的内吞途径进入细胞内部, 并在水解酶的作用下

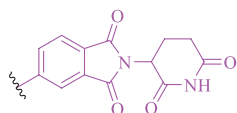
被激活, 从而恢复其诱导蛋白质降解的能力。此外, Chen 等^[48]研发了首个基于 CRBN 的叶酸 PROTAC, 其中二硫键在谷胱甘肽 (GSH) 的作用下发生还原断裂, 释放出针对 ALK 的活性分子 MS4048 PROTAC (图 4-9)。汉黄芩素被确认为细胞周期蛋白依赖性激酶 9 (CDK9, IC50 值为 190 nmol/L) 的高效抑制剂, 揭示了其作为抗癌作用潜在治疗靶点的价值^[49-50]。在此基础上, Bian 等^[51]合成了一系列以汉黄芩素为骨架、针对 CDK9 的 PROTAC 分子。通过人乳腺癌细胞 MCF-7 的 Western blot 分析发现, 与广泛抑制 CDK 家族的汉黄芩素不同, 汉黄芩素 PROTAC 分子 (图 4-10) 能够特异性地降解 CDK9, 并对过表达 CDK9 的癌细胞展现出显著的细胞毒性。四羟黄酮作为一种天然产物及高效的 BRD4 选择性抑制剂, 在 4T1 和 MC38 细胞构建的小鼠肿瘤模型中, 展现了良好的肿瘤抑制活性。Kim 等^[52]则利用 BRD4 的抑制剂 3', 4', 7, 8-四羟黄酮设计了一种 BRD4 PROTAC, 通过持续下调 BRD4 水平, 有效抑制乳腺癌进展。从印楝叶中提取的萜类天然产物 Nimbolide 在乳腺癌治疗中展现出了强大的抗癌活性^[53]。近期, Gong 等^[54]通过将 Nimbolide 与 BET 家族抑制剂 JQ1 偶联, 成功合成了一系列 Nimbolide 基 PROTAC 分子。其中, XH2 PROTAC (图 4-11) 对 BRD4 表现出卓越的降解活性, 甚至超过了已知的基于 JQ1 的 MZ85 PROTAC。

相比陆地生态系统, 海洋生物因总量庞大、物种多样性丰富、资源可再生及成药潜力显著, 成为新药研发的关键资源^[55-57]。历经约 60 a 研究, 科研人员已自海洋中鉴别出约 40 000 种潜在药物活性成分 (MNP)。相较于陆生药物, 海洋生物新药发现率更高, 成药性为陆源生物的 6 倍。目前, 逾 1 500 种 MNPs 进入临床前研究, 超 20 种海洋新药进入临床试验, 预示其为新药研发的重要方向。在乳腺癌治疗方面, 也不乏海洋天然产物的例子。2021 年, Ahmed 等^[58]发表了 1 篇关于治疗乳腺癌海洋肽的综述, 其中 Symplostatin 1 (图 5-1, IC50s=0.15 nmol/L), HTI-286 (图 5-2) 等海洋来源的肽已被证实体内外均有治疗乳腺癌的效果。2023 年 Hussain 等^[59]概述了上百种潜在的海洋次级代谢产物, 这些从海洋来源如海绵、海洋海藻、被囊动物、海洋细菌和真菌中分离出来的次级代谢产物对许多乳腺癌细胞具有细胞毒性。譬如 Crambescidin 800 (图 5-3), Renieramycin M (图 5-4), Aragusterol A (图 5-5), Dictyostatin-1 (图 5-6) 等 IC50s 仅为纳摩尔级别。其中, 从红树林相关真菌焦曲霉获得的一种具有



CRBN-1和CRBN-2的结构:

CRBN-1:



CRBN-2:

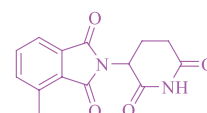


图4 基于天然产物治疗乳腺癌PROTAC分子

蛇胆素骨架的海洋倍半萜 6-*epi*-ophiobolin G(图 5-7), 是一种潜在的ER α 降解剂,对MCF-7 癌细胞具有抑制作用^[60]。基于海洋天然产物软海绵B通过结构简化所筛选出的类似物,研发出了Eribulin mesylate(图 5-8), 是一种非紫杉烷类微管动力学抑制剂。目前, Eribulin mesylate作为老年HER/2 阴性转移性乳腺癌(MBC) 患者的二线治疗药物^[61]。基于海洋天然产物设计 PROTACs 是一种有前景的策略,有助于加快海洋药物在乳腺癌治疗中的研发进程。

5 小结与展望

本文系统回顾了 PROTAC 技术在乳腺癌治疗领域的应用进展,并针对不同分子分型乳腺癌所对应的关键靶点总结了相应的 PROTAC 分子。研究结果表明,这些 PROTAC 分子在细胞水平上能有效降解目标蛋白,部分化合物在动物模型中也显示出了积极的治疗效果,为解决乳腺癌治疗中的耐药性问题提供了新的思路。PROTAC 技术的快速发展已推动了一系列药物的研发进程。目前,至少有 20 种 PROTAC 药物正在临床试验中,其中化合物 ARV-471 已被 FDA 授予单药治疗快速通道资格,用于治疗既往接受过内分泌治疗的 ER 阳性、HER-2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者。这一标志性事件不仅为 ARV-471 后续的临床研究与应用奠定了坚实基础,更为整个 PROTAC 技术在乳

腺癌治疗领域的进一步拓展提供了极具价值的参考范例与成功经验借鉴。

天然产物作为抗癌药物和先导化合物的重要来源, PROTAC 技术的运用显著加快了天然产物新药研发的进程^[10, 62]。一方面,天然产物为 PROTAC 药物的设计提供了丰富的结构多样性。另一方面, PROTAC 技术通过与蛋白质组学分析等先进技术的结合,成功对多个潜在的癌症治疗靶点进行了精准验证,从而为乳腺癌新药研发工作开辟出崭新的方向^[13, 63]。本文汇总了基于天然产物的抗乳腺癌 PROTAC 药物分子设计的研究进展,许多陆生天然产物在 PROTAC 技术的加持下发展成具有前景的候选药物。放眼成药性更高的蓝色药库, PROTAC 技术的引入有望在海洋天然产物中发掘出更多具有优异抗乳腺癌活性的分子,进而开发出更安全、更高效的乳腺癌治疗药物。

然而, PROTAC 技术在展现出诸多优势与巨大潜力的同时,也不可避免地暴露出一些局限性与潜在风险。与传统药物通过占位驱动来影响蛋白质功能的模式截然不同,事件驱动的 PROTAC 只需提供结合活性,触发靶蛋白与 E3 酶结合从而引发高效的靶标降解。在成功降解一个靶蛋白分子后, PROTAC 能够从三元复合物中解离并迅速进入下一轮循环被再度利用。这种“催化”性能虽然在理论上为高效降解靶蛋白提供了可能,但也潜藏着风险隐患。倘若 PROTAC

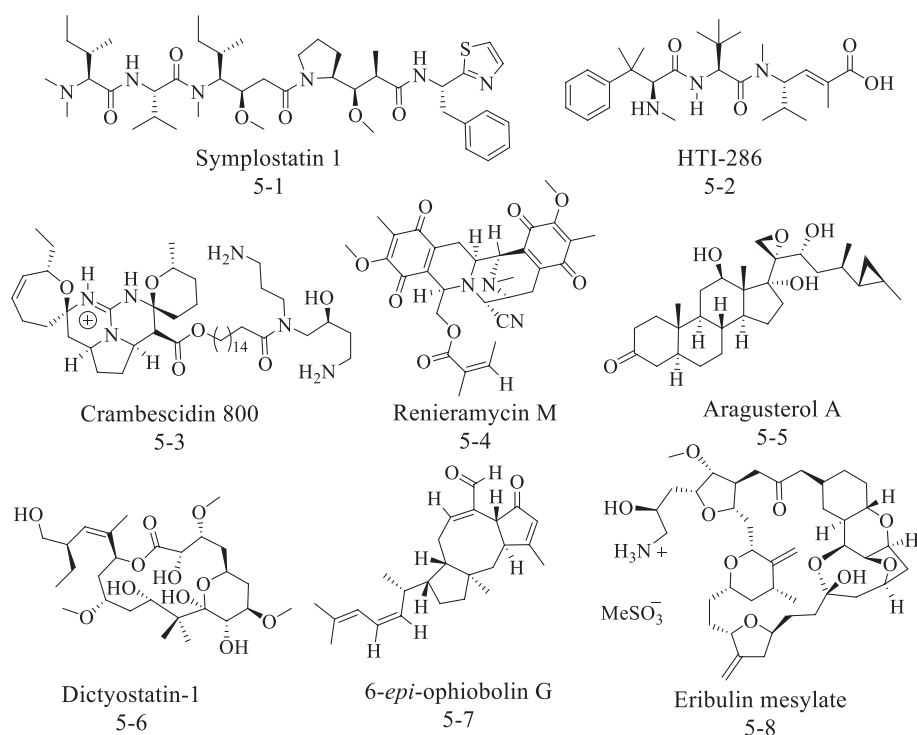


图 5 抗乳腺癌的海洋天然产物和海洋药物

分子缺乏精准的调控机制或者在组织选择性方面表现欠佳,导致其无限制地降解靶蛋白,可能致使正常组织细胞内的靶蛋白也遭受降解破坏从而引发严重的毒副作用。

综上所述, PROTAC 技术在乳腺癌治疗领域的应用前景广阔,但也面临着一些挑战和局限性。在未来的研究中,研究人员需要继续优化 PROTAC 分子的设计策略,平衡其高效降解与安全性问题,充分发挥多学科交叉优势,以实现更精准、安全且高效的乳腺癌治疗。同时,研究人员也需要加强海洋天然产物与 PROTAC 技术的结合研究,发掘更多具有优异抗乳腺癌活性的分子,开发出更多安全、有效、经济的乳腺癌治疗药物,为乳腺癌患者带来福音。

参考文献:

- [1] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review [J]. JAMA, 2019, 321(3): 288-300.
- [2] BURSTEIN H J, TEMIN S, ANDERSON H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(21): 2255-2269.
- [3] LI X, SONG Y. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) for targeted protein degradation and cancer therapy [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 50.
- [4] 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.
- [5] KONSTANTINIDOU M, LI J, ZHANG B, et al. PROTACs-a game-changing technology [J]. Expert Opin Drug Discov, 2019, 14(12): 1255-1268.
- [6] ITOH Y, KITAGUCHI R, ISHIKAWA M, et al. Design, synthesis and biological evaluation of nuclear receptor-degradation inducers [J]. Bioorg Med Chem, 2011, 19(22): 6768-6778.
- [7] ZHANG X, ZHANG Z, XUE X, et al. PROTAC degrader of estrogen receptor α targeting DNA-binding domain in breast cancer [J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2022, 5(11): 1109-1118.
- [8] SUN X, RAO Y. PROTACs as potential therapeutic agents for cancer drug resistance [J]. Biochem, 2019, 59(3): 240-249.
- [9] HE Y, KHAN S, HUO Z, et al. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) are emerging therapeutics for hematologic malignancies [J]. J. Hematol Oncol, 2020, 13(1): 103.
- [10] GUO M, JIN J, ZHAO D, et al. Research advances on anti-cancer natural products [J]. Front Oncol, 2022, 12: 866154.
- [11] LIU M, MARTYN A P, QUINN R J. Natural product-based proteolysis targeting chimeras (PROTACs) [J]. Nat Prod Rep, 2022, 39(12): 2292-2307.
- [12] PARKER C G, KUTTRUFF C A, GALMOZZI A, et al. Chemical proteomics identifies SLC25A20 as a functional target of the ingenol class of actinic keratosis drugs [J]. ACS Cent Sci, 2017, 3(12): 1276-1285.
- [13] CHEN S, BI K, LIANG H, et al. PROTAC derivatization of natural products for target identification and drug discovery: design of evodiamine-based PROTACs as novel REXO4 degraders [J]. J Adv Res, 2024, 63: 219-230.
- [14] 汪纪楠. 基于系统药理学的多靶标弱结合药物发现方法与应用 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2017.
- [15] DING Y, XUE X. Medicinal chemistry strategies for the modification of bioactive natural products [J]. Molecules, 2024, 29(3): 689.
- [16] RODRIGUES T, REKER D, SCHNEIDER P, et al. Counting on natural products for drug design [J]. Nat Chem, 2016, 8(6): 531-541.
- [17] KARGBO R B. Selective estrogen receptor degraders for the potential treatment of cancer [J]. ACS Med Chem Lett, 2020, 11(4): 412-413.
- [18] NEGI A, KESARI K K, VOISIN-CHIRET A S. Estrogen receptor- α targeting: protacs, snipers, peptide-protacs, antibody conjugated protacs and snipers [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(11): 2523.
- [19] SHASTRY M, HAMILTON E. Novel estrogen receptor-targeted agents for breast cancer [J]. Curr Tremor Oncol, 2023, 24(7): 821-844.
- [20] WANG Y, TANG S C. The race to develop oral SERDs and other novel estrogen receptor inhibitors: recent clinical trial results and impact on treatment options [J]. Cancer Metastasis Rev, 2022, 41(4): 975-990.
- [21] NIETO-JIMÉNEZ C, MORAFAIRILE E C, ALONSO-MORENO C, et al. Clinical considerations for the design of PROTACs in cancer [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 67.
- [22] RODRIGUEZ-GONZALEZ A, CYRUS K, SALCIUS M, et al. Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer [J]. Oncogene, 2008, 27(57): 7201-7211.
- [23] XIE B, YIN Z, HU Z, et al. Discovery of a novel class of PROTACs as potent and selective estrogen receptor α degraders to overcome endocrine-resistant breast cancer in vitro and in vivo [J]. J Med Chem, 2023, 66(10): 6631-6651.
- [24] CYRUS K, WEHENKEL M, CHOI E Y, et al. Jostling for position: optimizing linker location in the design of estrogen receptor-targeting PROTACs [J]. Chem Med Chem, 2010, 5(7): 979-985.
- [25] XIE B, XU B, XIN L, et al. Discovery of estrogen receptor α targeting caged hypoxia-responsive PROTACs with an

- inherent bicyclic skeleton for breast cancer treatment [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 137: 106590.
- [26] DISCH J S, DUFFY J M, LEE E C Y, et al. Bispecific estrogen receptor α degraders incorporating novel binders identified using DNA-encoded chemical library screening [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(8): 5049-5066.
- [27] RIMAWI M F, SCHIFF R, OSBORNE C K. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer [J]. *Ann Rev Med*, 2015, 66: 111-128.
- [28] GARRETT J T, ARTEAGA C L. Resistance to HER2-directed antibodies and tyrosine kinase inhibitors: mechanisms and clinical implications [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(9): 793-800.
- [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] MANEIRO M A, FORTE N, SHCHEPINOVA M M, et al. Antibody-PROTAC conjugates enable HER2-dependent targeted protein degradation of BRD4 [J]. *ACS Chem Biol*, 2020, 15(6): 1306-1312.
- [31] WANG Z, TAN M, SU W, et al. Persistent degradation of HER2 protein by hybrid nanoPROTAC for programmed cell death [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(9): 6263-6273.
- [32] 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.
- [33] QIN L, LIU Z, CHEN H, et al. The steroid receptor coactivator-1 regulates twist expression and promotes breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 3819-3827.
- [34] LEE Y, HEO J, JEONG H, et al. Targeted degradation of transcription coactivator SRC-1 through the N-degron pathway [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(40): 17548-17555.
- [35] GELETA B, MAKONNEN E, ABAY S M. Cyclic dependent kinase (CDK): role in cancer pathogenesis and as drug target in cancer therapeutics [J]. *J Cancer Sci Ther*, 2016, 8(6): 160-167.
- [36] STEINEBACH C, NG Y L D, SOSIČ I, et al. Systematic exploration of different E3 ubiquitin ligases: an approach towards potent and selective CDK6 degraders [J]. *Chem Sci*, 2020, 11(13): 3474-3486.
- [37] LI G, LIN S S, YU Z L, et al. A PARP1 PROTAC as a novel strategy against PARP inhibitor resistance via promotion of ferroptosis in p53-positive breast cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115329.
- [38] FLANAGAN J J, NEKLESA T K. Targeting nuclear receptors with PROTAC degraders [J]. *Mol Cell Endocr*, 2019, 493: 110452.
- [39] CHIU P, LEUNG L T, KO B C B. Pseudolaric acids: isolation, bioactivity and synthetic studies [J]. *Nat Prod Rep*, 2010, 27(7): 1066-1083.
- [40] LIU M L, SUN D, LI T, et al. A systematic review of the immune-regulating and anticancer activities of pseudolaric acid B [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 394.
- [41] ZHANG H, LI J C, LUO H, et al. Pseudolaric acid B exhibits anti-cancer activity on human hepatocellular carcinoma through inhibition of multiple carcinogenic signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152759.
- [42] YANG K, WANG J Q, LI K, et al. Pseudolaric acid B induces apoptosis associated with the mitochondrial and PI3K/AKT/mTOR pathways in triple-negative breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(5): 193.
- [43] ZHOU Z, LONG J, WANG Y, et al. Targeted degradation of CD147 proteins in melanoma [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 105: 104453.
- [44] GAN X, WANG F, LUO J, et al. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) based on celastrol induce multiple protein degradation for triple-negative breast cancer treatment [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 192: 106624.
- [45] HE R, SONG Z, BAI Y, et al. Discovery of AXL degraders with improved potencies in triple-negative breast cancer (TNBC) cells [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(3): 1873-1891.
- [46] LI Y, LI G, ZUO C, et al. Discovery of ganoderic acid A (GAA) PROTACs as MDM2 protein degraders for the treatment of breast cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 270: 116367.
- [47] 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.
- [48] CHEN H, LIU J, KANISKAN H U M, et al. Folate-guided protein degradation by immunomodulatory imide drug-based molecular glues and proteolysis targeting chimeras [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16): 12273-12285.
- [49] POLIER G, DING J, KONKIMALLA B V, et al. Wogonin and related natural flavones are inhibitors of CDK9 that induce apoptosis in cancer cells by transcriptional suppression of Mcl-1 [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(7): e182.
- [50] POLIER G, GIAISI M, KÖHLER R, et al. Targeting CDK9 by wogonin and related natural flavones potentiates the anti-cancer efficacy of the Bcl-2 family inhibitor ABT-263 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(3): 688-698.
- [51] BIAN J, REN J, LI Y, et al. Discovery of wogonin-based PROTACs against CDK9 and capable of achieving antitumor activity [J]. *Bioorg Chem*, 2018, 81: 373-381.
- [52] KIM S L, CHOI H S, LEE D S. BRD4/nuclear PD-L1/RelB circuit is involved in the stemness of breast cancer cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 315.

- [53] ELUMALAI P, BRINDHA MERCY A, ARUNKAMAR R, et al. Nimbolide inhibits invasion and migration, and down-regulates uPAR chemokine gene expression, in two breast cancer cell lines [J]. *Cell Prolif*, 2014, 47(6): 540-552.
- [54] GONG Y A, WANG S Q, CHEN X B, et al. Utilizing natural products as new E3 ligase ligands for targeted protein degradation[J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(12): 881-883.
- [55] SHANG J, HU B, WANG J, et al. Cheminformatic insight into the differences between terrestrial and marine originated natural products [J]. *J Chem Inf Model*, 2018, 58(6): 1182-1193.
- [56] KONG D X, JIANG Y Y, ZHANG H Y. Marine natural products as sources of novel scaffolds: achievement and concern [J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(21-22): 884-886.
- [57] MUNRO M H G, BLUNT J W, DUMDEI E J, et al. The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential [J]. *Prog Ind Microbiol*, 1999, 35: 15-25.
- [58] AHMED S, MIRZAEI H, ASCHNER M, et al. Marine peptides in breast cancer: therapeutic and mechanistic understanding [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112038.
- [59] HUSSAIN A, BOURGUET-KONDRACKI M L, MAJEED M, et al. Marine life as a source for breast cancer treatment: a comprehensive review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114165.
- [60] ZHAO Y, ZHAO C, LU J, et al. Sesterterpene MHO7 suppresses breast cancer cells as a novel estrogen receptor degrader [J]. *Pharm Res*, 2019, 146: 104294.
- [61] DE LUCA R, ALU M, GENOVA G, et al. Use of Eribulin mesylate as second-line therapy in elderly patients with HER/2 negative metastatic breast cancer (MBC): efficacy, tolerability and quality of life [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(24):12727-12734.
- [62] LUO Z, YIN F, WANG X, et al. Progress in approved drugs from natural product resources [J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(3): 195-211.
- [63] LIU T T, YANG H, ZHUO F F, et al. Atypical E3 ligase ZFP91 promotes small-molecule-induced E2F2 transcription factor degradation for cancer therapy [J]. *EBioMedicine*, 2022, 86 :104353.

(责任编辑: 林加西)