

# 蛋白降解靶向嵌合体在消化道肿瘤中的应用进展

雷靖, 阮露晞, 杨晖, 陈美丽, 袁忆航, 李惠子, 张全安

南京医科大学附属江宁医院肿瘤科, 江苏 南京 211100

**摘要:** 蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 是一种有效的靶向蛋白降解 (TPD) 策略。作为一种异源双功能分子, PROTAC 由目标蛋白 (POI) 共轭物、连接器和 E3 连接酶配体组成, 能够通过劫持细胞的泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 来诱导蛋白质的泛素化蛋白酶体降解, 从而从细胞中移除特定的致癌蛋白。目前, 已有越来越多的靶向消化道肿瘤的 PROTAC 成功研发, 其中许多 POI 已被证实为有效的临床药物靶点。本文将详细阐述 PROTAC 的工作机制、研究进展以及其在消化道肿瘤研究中的应用, 并将探讨 PROTAC 在癌症治疗中的优势、潜在挑战以及其在未来抗肿瘤治疗中的前景。

**关键词:** 蛋白降解靶向嵌合体; 靶向蛋白质降解; 消化道肿瘤; E3 连接酶

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)03-0464-05

## Advances in the application of proteolysis targeting chimeras in gastrointestinal tumors

LEI Jing, RUAN Luxi, YANG Hui, CHEN Meili, YUAN Yihang, LI Huizi, ZHANG Quan'an

Department of Oncology, The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211100, China

Corresponding author: ZHANG Quan'an, E-mail: quananzhang\_doctor@163.com

**Abstract:** Proteolysis targeting chimera (PROTAC) represents an effective strategy for targeted protein degradation (TPD). As a heterobifunctional molecule, PROTAC is composed of a conjugate for the protein of interest (POI), a linker, and an E3 ligase ligand. It induces ubiquitin-proteasome system (UPS)-mediated protein degradation by hijacking the cellular UPS, thereby removing specific oncogenic proteins from cells. Till now, an increasing number of PROTACs targeting gastrointestinal cancer have been successfully developed, with many POIs validated as effective targets for clinical drugs. This article will elucidate the working mechanism of PROTACs, their research progress, and their applications in the study of gastrointestinal cancer. Furthermore, it will explore the advantages and potential challenges of PROTACs in cancer treatment, as well as their prospects in future antitumor therapies.

**Keywords:** Proteolysis targeting chimera; Targeted protein degradation; Gastrointestinal tumors; E3 ligase ligand

**Fund program:** Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20161110)

蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis targeting chimera, PROTAC) 属于靶向蛋白质降解 (targeted protein degradation, TPD) 技术家族之一<sup>[1]</sup>。其独特之处在于对靶向蛋白的高度选择性调控, 通过调整连接体的长度和稳定性, 优化三元配合物的结构, 从而实现对特定靶标的调控。PROTACs 借助 E3 连接酶的组织选择性, 揭示了全新的靶向机制<sup>[2]</sup>。迄今已成功开发约 50 种靶向蛋白质的 PROTACs, 其中多项已进入临床验证, 成为癌症治疗的有力候选药物。消化道肿瘤作早期症状隐匿, 侵袭性强, 进展迅速, 对全球健康构成重大威胁。在中国, 消化道肿瘤在癌症新发病例和死亡病例中排名靠前<sup>[3-4]</sup>。然而, 消化道肿瘤的预后受到早期诊断的制约, 且晚期癌症的治疗亦存在局限性<sup>[5]</sup>。近期研究表明, 在消化道肿

瘤方面, PROTAC 的前景看好<sup>[6]</sup>。本综述重点关注 PROTAC 的原理、技术应用, 研究在消化道肿瘤细胞系和动物模型中的成果, 以及临床试验前景。通过综合分析, 有望为进一步开发和应用 PROTAC 于消化道肿瘤治疗提供新的思路 and 战略, 以便为患者提供更加有效和个体化的治疗方案。

### 1 PROTAC 的基本概念和工作原理

**1.1 PROTAC 的基本概念** PROTAC 在 2001 年被首次提出, 通过动员自身的蛋白降解途径从细胞中移除特定的致癌蛋白。PROTAC 是异源双功能分子, 由目标蛋白 (POI) 共轭物、连接器和 E3 连接酶配体组成 (图 1)。它们的降解功能是通过泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 来实现的<sup>[7]</sup>。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.030

基金项目: 江苏省自然科学基金项目 (BK20161110)

通信作者: 张全安, E-mail: quananzhang\_doctor@163.com

出版日期: 2024-03-20

1.2 PROTAC 工作原理 UPS 是选择性蛋白降解的重要途径。它在三个步骤中降解蛋白:首先, E1 激活酶激活泛素并将其转移到 E2 结合酶;接着 E3 连接酶同时与 POI 和 E2 结合酶结合,使泛素能够附着到 POI 上;最后,蛋白酶体识别并降解泛素标记的 POI。当 PROTAC 进入细胞后, POI 配体特异性地与相应的 POI 结合,而另一个配体则与 E3 连接酶结合。因此,形成了一个 POI-PROTAC-E3 连接酶三元复合物。然后, E3 连接酶通过 E2 结合酶引导 POI 的泛素化。最终,泛素标记的 POI 通过蛋白酶体被特异性识别和选择性降解,三元复合物解离。在这个过程中, PROTAC 可以在细胞内充当催化剂<sup>[7]</sup>。见图 2。

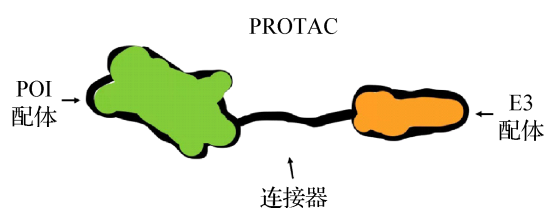


图 1 PROTAC 分子  
Fig. 1 PROTAC molecule

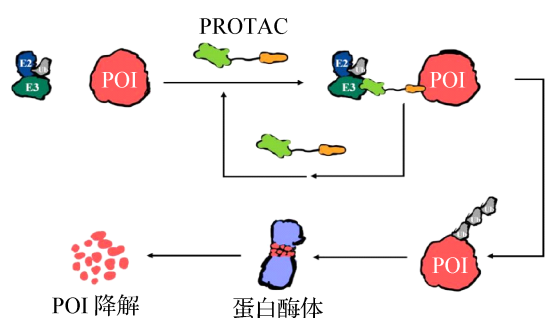


图 2 PROTAC 工作原理  
Fig. 2 Working principle of PROTAC

## 2 PROTAC 的研究进展

TPD 是利用细胞的 UPS 以定向的方式降解感兴趣的靶蛋白, TPD 在很大程度上包含了一系列小分子设计方法, 从 PROTAC 到分子胶<sup>[8-9]</sup>。有数据表明, 目前已经开发了 2 258 个 PROTAC, 以针对 124 个不同的 POI, 其中 6 个最常用靶标[雌激素受体(ER)、雄激素受体(AR)、BTK、ALK、BCR-ABL 和 BRD4]产生的 PROTAC 包含近 30% 的小分子。从 E3 连接酶的角度来看, 绝大多数 PROTAC 目前仅使用两种连接酶: CRBN (1 363 个 PROTAC) 和 VHL (733 个 PROTAC), 在 600 多种可能的 E3 连接酶中, 有可能用于 TPD。此外, 目前还开发了带有针对连接酶 IAP 和 MDM2 的弹头的 PROTAC, 数目相对来说要更少一些(20 个基于 IAP 和 2 个基于 MDM2 的 PROTAC)。此外还有 E3 连接酶的几个共价配体, 包括 RNF114 和 DCAF16。它们已被调整为新底物的 PROTAC 降解剂。Nimbolide 是一种从楝树中提取的天然

产物, 被鉴定为 RNF114 的共价修饰剂, 可以分别通过与 JQ1 或达沙替尼的偶联诱导 RNF114 依赖性的 BRD4 或 BCR-ABL 降解<sup>[10]</sup>。利用与 FKBP12 和 BRD4 的选择性配体连接的半胱氨酸反应性片段, 发现了一种用于 TPD 的新型 E3 连接酶 DCAF16。在过去的 20 年, 研究 PROTAC 和其他 TPD 分子的实验模型, 由最初的基于肽的全合成过渡到合理设计的小分子以及到现在的时空控制的 PROTAC。已经从细胞裂解物和细胞培养逐渐转向动物和动物疾病模型进而转向临床试验阶段。Sakamoto 等<sup>[11]</sup>于 2001 年提出的首个 PROTAC 分子着眼于甲硫氨酸氨基肽酶-2 (MetAP-2) 的泛素化降解, 需要强调的是, MetAP-2 是卵胞苷和烟青素这两种血管生成抑制剂的关键靶点。不久后, Sakamoto 和 Deshaies 的研究团队展示了 PROTACs 针对前列腺癌的 AR 和乳腺癌的 ER 的泛素化和降解能力, 这为未来的癌症治疗策略提供了全新视角<sup>[12]</sup>。2019 年标志着一个转折点, 这两种异质双功能小分子进入了第一阶段临床试验, 这预示着经过精心设计的靶向蛋白降解物开始作为潜在治疗方法受到广泛关注。最新的数据显示, 针对 AR 和 ER 的 PROTAC 分子, 即 ARV-110 (临床试验号: NCT03888612) 和 ARV-471 (临床试验号: NCT04072952), 已成功进入第二阶段临床试验<sup>[13]</sup>。

## 3 PROTAC 在消化道肿瘤研究中的应用

消化道肿瘤包括食管癌、胃癌、肝癌、胆管癌、胆囊癌、胰腺癌、小肠癌和结直肠癌等, 大多数胃肠道肿瘤患者早期症状隐匿, 诊断时大多处于晚期。因此, 治疗选择有限, 患者预后往往很差。PROTAC 在前列腺癌和乳腺癌的 I 期临床试验中显示出良好的疗效。PROTAC 可以阻断多种致癌信号通路, 从而抑制肿瘤的发生和发展。

3.1 食管癌 有研究表明, 含有 Src 同源性 2 结构域的磷酸酶 2 (SHP2) 可以作为食管癌治疗的潜在靶点<sup>[14]</sup>。2020 年, 密歇根大学报道了首个 SHP2 的 PROTAC—SHP2-D26<sup>[15]</sup>, 以 SHP099 (第一个报道的靶向 SHP2 变构位点的小分子抑制剂) 为靶头, 以 VHL 配体为 E3 配体。研究结果显示, SHP2-D26 可以以时间和剂量依赖的方式显著降解食管癌 KYSE20 细胞系和人急性单核细胞白血病 (AML) MV4 中的 SHP2 蛋白。SHP2-D26 在细胞外信号调节激酶 (ERK) 磷酸化和细胞增殖的剂量依赖性抑制方面优于 SHP2 抑制剂 SHP099。

3.2 胃癌 中国的胃癌情新发病例和死亡病例分别占全球 44% 和 49%, 在我国所有的恶性肿瘤中, 胃癌的新发病例数和死亡例数均位居第三<sup>[3]</sup>。胃癌的治疗困难主要源于其复杂的分子分型复杂和强烈的异质性, 在分子生物学或基因层面持续发生突变, 使得晚期胃癌的治疗面临巨大挑战。传统化疗在治疗这种疾病方面的疗效有限<sup>[16]</sup>。用于临床治疗胃癌的靶向药物更是少中之少, 故越来越多的学者关注到设计 PROTAC 分子用于临床的可能性。STAT3 信号通路与促进胃癌的发生发展相关<sup>[17]</sup>。来自浙江中医药大学的研究者利用 PROTAC 技术靶向 STAT3 降解, 首次以 S3I-201 作为弹头开发设计了若干个 STAT3 降解剂, 通过对 S3I-201 进行不同位点的

结构修饰,将醌类基团与 S3I-201 骨架进行拼合,设计合成的新型 STAT3 抑制剂具有良好的抗胃癌作用<sup>[18]</sup>。在这项研究中,BET 蛋白家族抑制剂 JQ1 可以抑制胃癌细胞的增殖和迁移<sup>[19]</sup>。另外有研究发现 BRD4 mRNA 在胃癌组织中高表达,与不良预后显著相关<sup>[20]</sup>。因此,靶向 BRD 可能是胃癌治疗的重要策略。ARV-825 是一种异质性双功能 PROTAC 分子,可有效降解 BRD4/2/3。它由泊马度胺和靶向 BET 蛋白抑制剂(BETi) OTX015,通过聚乙二醇连接组成<sup>[21]</sup>。研究结果显示,ARV-825 在体外抑制胃癌细胞的增殖和迁移,诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞。此外,ARV-825 比 BET 蛋白家族抑制剂 OTX015 和 JQ1 具有更强的抗肿瘤作用<sup>[22]</sup>。BET 蛋白家族的下游信号分子包括 c-Myc、PLK1、胱硫醚 3 和聚磷酸核糖聚合酶(PARP),它们随着 BRDs 的降解而下调。最终,ARV-825 抑制胃癌细胞生长,促进细胞凋亡。

**3.3 结直肠癌** 靶向 BRD 同样也可能是结直肠癌的重要策略,已有研究者设计出 PROTAC 分子 A1874,它是一种 BRD4 降解剂。A1874 由 BET 抑制剂 JQ1 和 MDM2 抑制剂 idasanutlin 组成,由 PEG 连接。在结肠癌细胞系 HCT116 中,A1874 有效降解 BRD4 并下调转录因子 c-Myc,从而驱动细胞增殖。此外,A1874 增强了肿瘤抑制因子 p53 的稳定性,并提高了其效应蛋白 p21CIP1/WAF1 的表达水平。p53 是 MDM2 的靶标,可在 DNA 受损的细胞中引起细胞周期阻滞和/或诱导凋亡信号的激活。这表明 A1874 能够通过 BRD4 依赖或 BRD4 独立的途径发挥其作用<sup>[23]</sup>。A1874 通过上述途径显著抑制结肠癌细胞的增殖、活力、细胞周期进展、迁移、侵袭及肿瘤生长。Natarajan 设计并制备了基于氨基吡啶的 PROTAC,可选择性降解结直肠癌 HCT116 细胞中的 CDK9,向降解 CDK9 的 PROTAC 是使用 CRBN 配体沙利度胺和含有氨基吡啶的选择性 CDK 抑制剂的接头合成的<sup>[24]</sup>。CDK9 是丝氨酸-苏氨酸激酶 CDK 家族的一员,它通过与细胞周期蛋白相互作用参与细胞周期和基因转录。PROTAC 对 CDK9 的降解可以抑制 RPB1 上 Ser2 的磷酸化,从而抑制促生存蛋白 Mcl-1 的表达。而下调 Mcl-1 的表达,可以增加胰腺癌 MiaPaCa2 细胞对 Bcl2 抑制剂维奈克拉的敏感性。Mcl-1 和 Bcl-xL 同时失活可诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>。因此,基于氨基吡啶的 PROTAC 为胰腺癌和结直肠癌的治疗提供了一种新的方法。组蛋白去乙酰酶(HDAC)家族在表观遗传学调控中起着关键作用。HDAC9 对结直肠癌细胞增殖和转移起着关键作用<sup>[26]</sup>。Smalley 及其团队研制了一组针对 HDAC 降解的 PROTAC。这些 PROTAC 由基于苯甲酰胺结构的 HDAC 抑制剂与通过烷基连接的 VHL/CRBN E3 配体构建。根据连接体和 E3 连接酶配体的长度差异,得到了四种独特的 PROTAC 结构。特别是 PROTAC 4 能够有效的降解 HDAC 1、2 和 3,从而增加组蛋白乙酰化水平,进一步的抑制了结肠癌细胞的增殖<sup>[27]</sup>。因此,通过 PROTAC 介导的组蛋白去乙酰化酶降解在结构阻断复合物中,为恶性肿瘤的表观遗传治疗提供了一个新的潜在策略。

**3.4 肝癌** BRD4 肝细胞癌(HCC)组织中过表达,这或许为 HCC 提供了一个潜在的治疗靶点<sup>[28]</sup>。BETd-260 作为 BRD 的

降解剂,由 BET 抑制剂 HJB-97 和沙利度胺构成,并已证明能在白血病中有效的降解 BRD4<sup>[29]</sup>。Zhang 团队对 BETd-260 在 HCC 中的降解活性进行了研究,发现 BETd-260 在剂量依赖关系中诱导了 BRD2/3/4 的泛素化降解,下调其下游的抗凋亡基因,如 c-Myc、Mcl-1、Bcl-2 和 XIAP 的表达。鉴于细胞凋亡信号通路受 Bcl-2 和 IAP 蛋白家族的调控<sup>[30-31]</sup>,BETd-260 对 HCC 细胞呈现出抑制作用并促进其凋亡<sup>[32]</sup>。

**3.5 胰腺癌** KRAS 激活突变是大多数胰腺癌的驱动因素,其中 KRAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2 通路可诱导转录(如诱导细胞周期蛋白 D 转录),促进细胞周期进程,最终导致癌症发生进展。虽然 BRAF 抑制剂和 MEK1/2 抑制剂对某些肿瘤有一定的抑制作用,但对 KRAS 突变的肿瘤效果不显著。因此研究者致力于探索抵抗 MEK1/2 抑制剂的胰腺癌患者,特别是那些携带 KRAS 突变患者的分子机制。SLUG 是 SNAIL 家族中的一个转录抑制因子,研究发现靶向 SLUG 是治疗胰腺癌的重要策略<sup>[33]</sup>。他们通过使用两种独立的策略来降解 SLUG:一种策略是抑制 MEK5-ERK5 通路来抑制 SLUG 的表达;另一种策略是利用降解标签(dTAG)系统设计和制备 PROTAC。SLUG-FKBP12<sup>F36V</sup> 是通过 dTAG 系统将 FKBP12 突变蛋白(FKBP12<sup>F36V</sup>)与 C 端标记的 SLUG 蛋白融合而产生的。然后,利用 dTAG-13(一种结合 FKBP12<sup>F36V</sup> 和 CRBN 的化合物)连接 SLUG-FKBP12<sup>F36V</sup> 和 CRBN,诱导 SLUG 的降解<sup>[34]</sup>。研究结果证实了靶向降解 SLUG 对 KRAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2 通路耐药的胰腺癌的治疗效果。另外在胰腺癌中,观察到细胞相关和表达升高的肿瘤蛋白(CREPT)上调,与整体生存率降低密切相关。CREPT 的过度表达促进了胰腺癌细胞的增殖、集落形成和迁移<sup>[35]</sup>。Ma 等<sup>[36]</sup>研究者选择了 CCT 结构域中的亮氨酸拉链状基序作为 CREPT 的结合配体,并通过连接剂 6-氨基己酸(AHX)将其连接到 VHL 配体 IYP(OH)AL,从而生成了 PROTAC-PRTC。研究结果表明,PRTC 能够与内源性 CREPT 结合,并以剂量和时间依赖的方式诱导 CREPT 的降解。既往研究已经指出,超大 B 细胞淋巴瘤(BCL-xL,BCL-2 家族的一种抗凋亡蛋白)在胰腺癌的发展和进展中扮演着关键角色,同时也介导了对吉西他滨的耐药性。研究者开发了一种新型 PROTAC DT2216<sup>[37]</sup>,它由 BCL-xL 抑制剂 ABT263 和 VHL 配体通过连接剂组成。研究显示,在胰腺癌细胞中,DT2216 显示出显著的 BCL-xL 降解活性。此外,他们还发现通过靶向 BCL2L1(编码 BCL-xL 的基因),可以增加胰腺癌细胞对吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5-FU)和尼拉帕利的敏感性。

#### 4 PROTAC 的优势

PROTAC 通过 UPS 介导的降解工具,展示了其与传统小分子药物在机制上的独特性。不同于传统药物主要依赖的“占据驱动机制”(由靶标的占据驱动),PROTAC 实施了一种“事件驱动机制”<sup>[38]</sup>。作为这一机制下的催化剂,它可以有效地、可逆地催化靶蛋白的降解,即便是在其三元复合物的瞬时或低丰度状态下。考虑到 PROTACs 的催化作用模式,其对剂

量、给药频次和毒性的需求可能显著低于传统小分子药物。特定的配体,特别是那些与 POI/E3 展现低亲和力和高选择性的<sup>[39]</sup>,对于 PROTAC 的活性至关重要,它们能迅速地形成并解散功能性的三元复合物。在治疗应用方面,PROTAC 不仅能完全中和靶标的生物活性,还能克服因 POI 的非催化功能或因功能突变导致的抵抗性。令人瞩目的是,PROTAC 具有靶向传统上被视为“不可药靶”的蛋白的能力,例如核受体<sup>[40]</sup>、转录因子<sup>[41]</sup>和折叠蛋白<sup>[42]</sup>。这意味着与小分子抑制剂相比,它可以绕过由代偿性蛋白表达引发的治疗挑战<sup>[43]</sup>。最后,鉴于不同组织中 E3 连接酶的差异表达。PROTAC 的靶向特异性与组织选择性得以增强。从而可能为优化其治疗窗口和安全性提供策略。

## 5 PROTAC 的挑战以及展望

对于 PROTAC,其未来研究方向和潜力主要集中于探索多样化的 E3 连接酶和具有低分子量、高活性的 E3 配体,以扩大治疗靶点和适应证的应用范围;结合抗体偶联技术、纳米药物递送策略以优化药物药理特性和安全性;利用先进的计算预测工具进行新型分子设计;以及考虑将我国特有的中药分子库作为潜在的治疗靶点和配体资源。值得注意的是 PROTAC 的细胞渗透机制仍待明确。与传统的小分子相比,其细胞、组织渗透性有所降低,但为了调控细胞内的 UPS,其需要有效的进入细胞,因此,提高 PROTAC 的膜通透性是其发挥药效的关键。除了对 PROTAC 分子进行化学修饰,考虑使用脂质体或其他纳米递送系统来增强其细胞摄取也是一个值得探索的方向。当前,PROTAC 的设计主要依赖于已知的 POI/E3 配体作为“诱饵”,但部分已知的 POI/E3 配体可能缺乏足够的特异性,导致脱靶效应。因此,鉴定高特异性的 POI/E3 配体对于开发高效且安全的 PROTAC 至关重要。值得关注的是,POI 不仅存在于病变组织中,也可能存在于正常组织中,这可能增加脱靶效应和不良反应的风险。此外,E3 连接酶的突变或功能丧失可能导致对 PROTAC 的抗性。近期的研究进展表明,为了最大化减少非靶向组织的毒性,已有基于前药的 PROTAC (pro-PROTAC) 被开发出来。这种策略可以通过受体介导的内化来实现生物学效果,还有一些新型的 pro-PROTAC 如光活化的 PROTACs,它们可以通过光照来控制其活性,从而为蛋白降解治疗提供了新的策略。其他不同模式的 pro-PROTAC 同样展现出在减轻潜在的非靶向毒性方面的潜力。综合考虑,PROTAC 技术预示了充满希望的治疗前景,有越来越多的 PROTAC 已经被成功开发用于胃肠道肿瘤,它们可以通过阻断多种致癌信号通路抑制肿瘤的发生和发展,然而目前尚未有 pro-PROTAC 在内的最新 PROTAC 用于胃肠道癌症的治疗。另外,尽管已有多种 PROTAC 进入乳腺癌、前列腺癌、肺癌和血液系统肿瘤的临床试验阶段,但还没有这些药物在胃肠道癌症治疗中的临床试验报道。但笔者坚信,在不断深化对 PROTAC 技术的理解和研究中,未来会开发出更有效的异源双功能降解剂,为胃肠道肿瘤患者提供更优质和多样的抗肿瘤药物选择。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Békés M, Langley DR, Crews CM. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 181-200.
- [2] Kelm JM, Pandey DS, Malin E, et al. PROTACing oncoproteins: targeted protein degradation for cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 62.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [4] Qu RZ, Ma YP, Zhang ZP, et al. Increasing burden of colorectal cancer in China [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(8): 700.
- [5] Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1470-1491.
- [6] Kraehenbuehl L, Weng CH, Eghbali S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 37-50.
- [7] Qi SM, Dong JY, Xu ZY, et al. PROTAC: an effective targeted protein degradation strategy for cancer therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 692574.
- [8] Wu T, Yoon H, Xiong Y, et al. Targeted protein degradation as a powerful research tool in basic biology and drug target discovery [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(7): 605-614.
- [9] Kostic M, Jones LH. Critical assessment of targeted protein degradation as a research tool and pharmacological modality [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(5): 305-317.
- [10] Tong BQ, Spradlin JN, Novaes LFT, et al. A nimbolide-based kinase degrader preferentially degrades oncogenic BCR-ABL [J]. *ACS Chem Biol*, 2020, 15(7): 1788-1794.
- [11] Sakamoto KM, Kim KB, 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 USA*, 2001, 98(15): 8554-8559.
- [12] Sakamoto KM, Kim KB, Verma R, et al. Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2003, 2(12): 1350-1358.
- [13] Li X, Song YC. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) for targeted protein degradation and cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 50.
- [14] Bentires-Alj M, Paez JG, David FS, et al. Activating mutations of the Noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8816-8820.
- [15] Wang ML, Lu JF, Wang M, et al. Discovery of SHP<sub>2</sub>-D26 as a first, potent, and effective PROTAC degrader of SHP<sub>2</sub> protein [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(14): 7510-7528.
- [16] Li S, Yu WB, Xie F, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint blockade, antiangiogenesis, and chemotherapy for locally

- advanced gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8.
- [17] Jin JM, Wu YP, Zhao Z, et al. Small-molecule PROTAC mediates targeted protein degradation to treat STAT3-dependent epithelial cancer[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(22): e160606.
- [18] 李昊斌. 靶向STAT3的小分子抑制剂和降解剂的设计、合成和生物活性评价[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- Li HB. Design, synthesis, and biological evaluation of small molecular inhibitors and degraders targeting STAT3[D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2023.
- [19] Zhou SQ, Zhang S, Wang L, et al. BET protein inhibitor JQ1 down-regulates chromatin accessibility and suppresses metastasis of gastric cancer via inactivating RUNX2/NID1 signaling[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(3): 33.
- [20] Dong XC, Hu XM, Chen JJ, et al. BRD4 regulates cellular senescence in gastric cancer cells via E2F/miR-106b/p21 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 203.
- [21] Lu J, Qian YM, Altieri M, et al. Hijacking the E3 ubiquitin ligase cereblon to efficiently target BRD4[J]. *Chem Biol*, 2015, 22(6): 755-763.
- [22] Liao XM, Qian XQ, Zhang ZM, et al. ARV-825 demonstrates anti-tumor activity in gastric cancer via MYC-targets and G2M-checkpoint signaling pathways[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 753119.
- [23] Hines J, Lartigue S, Dong HQ, et al. MDM2-recruiting PROTAC offers superior, synergistic antiproliferative activity via simultaneous degradation of BRD4 and stabilization of p53[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 251-262.
- [24] Wood DJ, Endicott JA. Structural insights into the functional diversity of the CDK-cyclin family[J]. *Open Biol*, 2018, 8(9): 180112.
- [25] Robb CM, Contreras JI, Kour S, et al. Chemically induced degradation of CDK9 by a proteolysis targeting chimera (PROTAC)[J]. *Chem Commun*, 2017, 53(54): 7577-7580.
- [26] Falkenberg KJ, Johnstone RW. Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(9): 673-691.
- [27] Smalley JP, Adams GE, Millard CJ, et al. PROTAC-mediated degradation of class I histone deacetylase enzymes in corepressor complexes[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2020, 56(32): 4476-4479.
- [28] Li GQ, Guo WZ, Zhang Y, et al. Suppression of BRD4 inhibits human hepatocellular carcinoma by repressing MYC and enhancing BIM expression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 2462-2474.
- [29] Zhou B, Hu JT, Xu FM, et al. Discovery of a small-molecule degrader of bromodomain and extra-terminal (BET) proteins with picomolar cellular potencies and capable of achieving tumor regression[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(2): 462-481.
- [30] van Delft MF, Wei AH, Mason KD, et al. The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(5): 389-399.
- [31] Srinivasula SM, Hegde R, Saleh A, et al. A conserved XIAP-interaction motif in caspase-9 and Smac/DIABLO regulates caspase activity and apoptosis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 112-116.
- [32] Zhang HP, Li GQ, Zhang Y, et al. Targeting BET proteins with a PROTAC molecule elicits potent anticancer activity in HCC cells[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1471.
- [33] Bilal F, Arenas EJ, Pedersen K, et al. The transcription factor SLUG uncouples pancreatic cancer progression from the RAF-MEK1/2-ERK1/2 pathway[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(14): 3849-3861.
- [34] Nabet B, Roberts JM, Buckley DL, et al. The dTAG system for immediate and target-specific protein degradation[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(5): 431-441.
- [35] Yang G, Wang YC, Xiao JC, et al. CREPT serves as a biomarker of poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell Oncol*, 2021, 44(2): 345-355.
- [36] Ma DH, Zou YT, Chu YX, et al. A cell-permeable peptide-based PROTAC against the oncoprotein CREPT proficiently inhibits pancreatic cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3708-3721.
- [37] Thummuri D, Khan S, Underwood PW, et al. Overcoming Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer Using the BCL-XL-Specific Degradator DT2216[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(1): 184-192.
- [38] Riching KM, Caine EA, Uhr M, et al. The importance of cellular degradation kinetics for understanding mechanisms in targeted protein degradation[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(14): 6210-6221.
- [39] Sosić I, Bricelj A, Steinebach C. E3 ligase ligand chemistries: from building blocks to protein degraders[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(9): 3487-3534.
- [40] Zhang L, Li L, Wang X, et al. Development of a novel PROTAC using the nucleic acid aptamer as a targeting ligand for tumor selective degradation of nucleolin[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 30: 66-79.
- [41] Bushweller JH. Targeting transcription factors in cancer-from undruggable to reality[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(11): 611-624.
- [42] Poongavanam V, Atilaw Y, Siegel S, et al. Linker-dependent folding rationalizes PROTAC cell permeability[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(19): 13029-13040.
- [43] 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.

收稿日期: 2023-09-19 修回日期: 2023-10-31 编辑: 王宇