

PROTAC 药物的应用与研究进展^Δ

潘昭平^{1*}, 何谷², 吴逢波^{1#} (1. 四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院皮肤病学研究室, 成都 610041)

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2462-09
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.19



摘要 蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)凭借“事件驱动”的药理学模式,可介导靶蛋白经泛素-蛋白酶体系统降解,为“不可成药”靶点与肿瘤耐药难题提供了新的解决路径。随着2026年vepdegestrant获美国FDA批准用于雌激素受体阳性晚期或转移性乳腺癌,PROTAC正式实现临床转化,目前已有多款靶向雄激素受体、布鲁顿酪氨酸激酶、表皮生长因子受体、白介素1受体相关激酶4的候选药物进入各期临床试验,覆盖肿瘤、炎症性疾病等多个治疗领域。但PROTAC仍面临显著成药瓶颈:高分子量带来理化性质缺陷,造成膜通透性与口服生物利用度不足;固有的“HOOK效应”增加了临床给药方案的制定难度;同时,E3泛素连接酶表达缺失或突变可诱发获得性耐药,且当前可利用的E3配体资源较为有限。为突破上述局限,研究者开发出可控激活修饰、适配体或抗体偶联、纳米递送、多靶点多价态设计等创新研发策略,不同技术各有优势,但同样伴随新的成药性短板,如光敏基团穿透受限、偶联分子稳定性不足、纳米制剂规模化生产困难等。人工智能辅助分子设计、拓展新型E3泛素连接酶配体、拓宽疾病适应证是未来重要发展方向,可能会为PROTAC分子优化、临床前开发与临床转化提供参考。

关键词 蛋白降解靶向嵌合体;vepdegestrant;临床转化;创新策略

Applications and research advances of PROTAC drugs

PAN Zhaoping¹, HE Gu², WU Fengbo¹ (1. Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Laboratory of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT Proteolysis-targeting chimeras (PROTACs), with their “event-driven” pharmacological mode, can mediate the degradation of target proteins through the ubiquitin-proteasome system, providing a new solution to the challenges of “undruggable” targets and tumor drug resistance. With the approval of vepdegestrant by U.S. FDA in 2026 for estrogen receptor-positive advanced or metastatic breast cancer, PROTACs have officially achieved clinical translation. Currently, multiple candidate drugs targeting androgen receptor, Bruton’s tyrosine kinase, epidermal growth factor receptor and interleukin-1 receptor-associated kinase 4 have entered various phases of clinical trials, covering multiple therapeutic fields such as tumors and inflammatory diseases. However, PROTACs still face significant drug development bottlenecks: their high molecular weight leads to defects in physicochemical properties, resulting in insufficient membrane permeability and oral bioavailability; the inherent “HOOK effect” increases the difficulty of formulating clinical dosing regimens; meanwhile, loss or mutation of E3 ubiquitin ligase expression can induce acquired drug resistance, and the currently available E3 ligand resources are relatively limited. To overcome these limitations, innovative research and development strategies such as controllable activation modification, aptamer or antibody conjugation, nanodelivery and multi-target multivalent design have been developed. Different technologies have their own advantages, but they are also accompanied by new drug development shortcomings, such as limited penetration of photosensitive groups, insufficient stability of conjugated molecules and difficulties in large-scale production of nanoformulations. Artificial intelligence-assisted molecular design, expansion of novel E3 ubiquitin ligase ligands and broadening of disease indications are important future development directions, which may provide references for the molecular optimization, preclinical development and clinical translation of PROTACs.

KEYWORDS PROTACs; vepdegestrant; clinical translation; innovative strategies

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No. 82473878, No. 82304298);四川省区域创新合作项目(No.2026YFHZ0130);四川省自然科学基金项目(No.2025ZNSFSC1724)

* 第一作者 助理研究员,博士。研究方向:小分子靶向蛋白降解剂的开发与合成。E-mail: pzp00126@scu.edu.cn

通信作者 主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学、药剂学。E-mail: wfb_sc@163.com

目前临床常用的小分子抑制剂和单克隆抗体多采用“占据驱动”的药理作用模式,即通过与靶蛋白持续结合发挥抑制或激动效应,其药效取决于药物与蛋白活性口袋的契合程度和结合强度。为维持持久的靶点结合,此类药物常需较高的给药剂量,这不仅易引发脱靶风险和不良反应,还易促使编码基因突变和蛋白过表达而诱

发耐药。例如,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)编码基因的C797S突变和布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)编码基因的C481S突变可分别导致奥希替尼和泽布替尼因无法与靶蛋白形成共价键而失效^[1]。此外,人类约80%的蛋白,如转录因子、支架蛋白和非酶蛋白等,缺乏可靶向的活性口袋,这类蛋白被认为是“不可成药”靶点^[2]。

在过去的20年间,以蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimera, PROTAC)为代表的蛋白降解剂的出现突破了传统药物的“占据驱动”作用模式,而采用“事件驱动”的药理学模式。在该模式下,降解剂可通过与靶蛋白短暂结合为致病蛋白贴上“降解标签”并催化其降解消除,为“不可成药”靶点和药物耐药问题提供了新的应对策略^[3]。2020年,Arvinas公司公布了PROTAC药物ARV-110和ARV-471(vepedegestrant)的I期临床试验数据,此后,各类PROTAC药物被相继开发。2026年,vepedegestrant获得美国FDA批准上市,用于治疗晚期或转移性乳腺癌,验证了PROTAC的成药潜力与价值,标志着PROTAC药物正式从实验室走向临床^[4-5]。本文对vepedegestrant的关键临床试验数据进行了整理和总结,并系统综述了代表性PROTAC药物的临床研究现状与临床转化困境,梳理了新型PROTAC在分子设计、前药修饰、递送策略及剂型优化等方面的创新策略,以期PROTAC药物的设计与开发提供参考。

1 PROTAC的作用机制和优势

PROTAC的结构主要由靶蛋白配体(俗称“弹头”)、招募E3泛素连接酶的配体和连接基三部分组成。进入细胞后,PROTAC分子两头分别与靶蛋白和E3泛素连接酶结合,形成“靶蛋白-PROTAC-E3泛素连接酶”三元复合物。这种靶蛋白与E3泛素连接酶空间上的邻近并置,可促使靶蛋白经泛素化修饰后被细胞内蛋白酶体识别并降解。随后,解离出的PROTAC分子又可进入下一轮的催化循环(图1A)。

相较于传统药物,PROTAC表现出多种药理学优势(图1B):首先,对于传统药物无法靶向、缺乏明确活性位点或口袋的致病蛋白,如信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)及支架蛋白Ras1激酶抑制因子,PROTAC可通过邻近诱导的方式对上述靶蛋白进行消除,极大降低了药物对靶蛋白活性口袋的依赖程度。目前已有针对STAT3的PROTAC被成功开发的报道,证实了PROTAC在降解“不可成药”靶点上的可行性^[6]。其次,由于PROTAC具有催化性,在亚化学计量比条件下即可催化多个靶蛋白降解并循环作用,因此在理想的生物利用度下给予较低剂量可获得满意疗效,减少了药物蓄积和不良反应的发生风险。例如,动物模型研究表明,0.5 mg/kg ARV-110的抗前列腺癌效果优于20 mg/kg母体药物恩杂鲁胺的效果^[7]。此外,PROTAC可对突变和过表达蛋白进行彻底清除,能有效应对因靶点突变或非激酶功能域异常激活导致的获得性耐药,从而在多种耐药肿瘤中保持优异的抗癌活性^[3,8]。

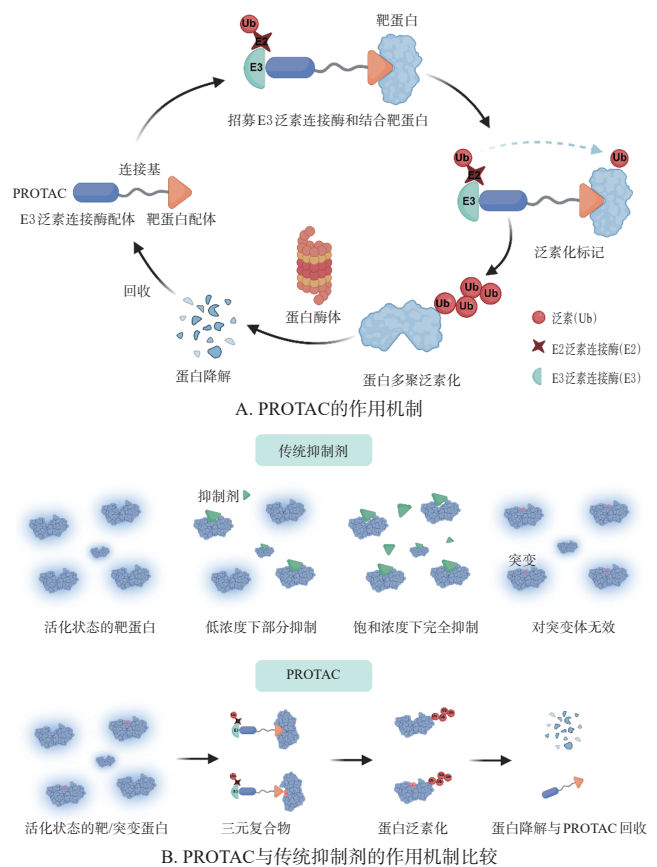


图1 PROTAC的作用机制及其与传统抑制剂的作用机制比较

2 PROTAC的研发进展

2.1 vepedegestrant

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,约70%的患者表现为雌激素受体阳性(estrogen receptor-positive, ER+)^[9]。尽管内分泌疗法在初期治疗中具有显著临床获益,但约50%的患者会因ESR1基因突变导致ER配体非依赖性激活而产生耐药^[10]。ER配体结合结构域(ligand-binding domain, LBD)的D538G和Y537S突变,使乳腺癌细胞在无雌激素刺激的情况下仍能持续增殖^[9]。因此,针对内分泌治疗耐药的ER+乳腺癌,全面降解ER是一种有效的治疗策略。

vepedegestrant是由Arvinas公司和Pfizer公司共同研发的一款靶向ER的口服PROTAC药物,结构上是由拉索昔芬衍生物片段和来那度胺片段连接而成的异双功能分子。其可通过招募cereblon蛋白(CRBN),促使ER泛素化后经蛋白酶体降解,从而有效阻断野生型及耐药突变型ER信号通路。

vepedegestrant的上市批准主要基于一项名为VERITAC-2的III期临床试验结果(NCT05654623)^[4,10]。该试验选择既往对内分泌治疗有效且联用过周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂的晚期ER+/人表皮生长因子受体2阴性(human epidermal growth factor receptor 2-negative, HER2-)转移性乳腺癌患者为受试人群,以氟维司群(500 mg, 肌肉

注射, d₁、d₁₅各1次, 此后每月1次)为阳性对照。试验结果表明, 在270例*ESR1*突变患者中, 服用vepdegestrant (200 mg, qd)可延长患者无进展生存期5个月, 较氟维司群组多3个月, 还可使患者疾病进展和死亡风险降低43%; 此外, vepdegestrant组患者的客观缓解率为18.6%, 而对照组仅有4%。值得注意的是, 在涵盖*ESR1*突变型和野生型的634例总受试人群中, vepdegestrant组与氟维司群组患者的无进展生存期获益无显著差异, 表明vepdegestrant更适用于*ESR1*突变型乳腺癌患者。为此, FDA同步批准了Guardant360 CDx检测用于筛选*ESR1*突变患者, 以指导临床精准使用vepdegestrant。

在安全性方面, vepdegestrant (200 mg, 口服, qd)的不良反应较为轻微, 常见的不良反应有疲劳(26.6%)、转氨酶升高(14.4%)、恶心(13.5%)等。应注意的是, 其说明书对QTc间期延长(9.9%, 3级仅为1.6%)和胚胎-胎儿毒性进行了明确的提醒与警告, 也表示该药可能会引起心脏电活动改变, 增加心律失常和猝死风险。因此, 在服用vepdegestrant期间, 临床应观察患者是否出现胸闷、气短、心悸、胸痛等症状, 以及监测心电图和血清电解质。此外, 说明书还提示, 服用vepdegestrant期间以及末次服药后2周内, 患者应采取避孕措施^[10]。

2.2 其他临床在研PROTAC

在vepdegestrant成功上市的同时, 多种靶向其他靶点的PROTAC也相继进入临床各期试验, 包括雄激素受体(androgen receptor, AR)、BTK、EGFR、白介素1受体相关激酶4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4)等靶点, 覆盖转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)、B细胞恶性肿瘤、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)及自身免疫性/炎症性疾病等, 详见表1。

2.2.1 针对AR的PROTAC

在前列腺癌中, 癌细胞的增殖和存活高度依赖于AR信号通路。AR基因扩增、突变及剪接变异体AR-V7表达是肿瘤获得性耐药的主要机制^[5]。Arvinas公司研发的ARV-110(bavegalutamide)是首个进入临床试验的针对AR的PROTAC^[5,11]。I/II期临床试验显示, ARV-110可使46%携带AR T878A、T878S或H875Y突变的mCRPC患者前列腺特异性抗原(prostate specific anti-

gen, PSA)水平下降50%以上, 即PSA50应答率为46%^[11]。该公司开发的第二代针对AR的PROTAC ARV-766表现出更广泛的蛋白降解谱和更强的降解活性。ARV-766对野生型AR蛋白的DC₅₀<1 nmol/L, 且最大降解效率大于90%。在I/II期临床试验(NCT05067140)中, LBD突变患者服用ARV-766后的PSA50应答率为41%, 其中AR L702H突变患者的PSA50应答率为50%^[12-13]。

由Bristol Myers Squibb公司研发的BMS-986365能够快速、深度清除细胞质与细胞核中的野生型及突变型AR蛋白。临床试验结果显示, BMS-986365对mCRPC患者具有显著的抗肿瘤疗效, 且LBD是否突变不影响该药活性, 表明BMS-986365具有克服AR抑制剂耐药的治疗潜力^[14-15]。

国产管线方面, 海创药业自主研发的PROTAC药物HP518, 目前已基于临床试验(NCT06155084)获得FDA授予的用于mCRPC和AR+三阴性乳腺癌两项适应证的快速通道认定^[16]。

2.2.2 针对BTK的PROTAC

BTK是B细胞受体激活、增殖及下游信号转导的关键信号蛋白, 也是治疗B细胞恶性肿瘤的重要靶点。已有多种共价和非共价BTK抑制剂被成功开发用于治疗B细胞恶性肿瘤, 但长期用药可诱发BTK突变, 例如C481S/F/Y、V416L、T474I和L528W等位点突变, 从而引发肿瘤获得性耐药^[8]。

Nurix Therapeutics公司开发的NX-2127是一种针对BTK的口服PROTAC药物。I期临床试验(NCT04830137)表明, NX-2127可快速降低复发/难治性B细胞恶性肿瘤患者外周血中BTK水平, 降解持续时间长且总降解率>80%。在14例CLL患者中, NX-2127的有效率高达79%; 11例患者观察到肿瘤灶缩小, 且对经匹妥布替尼治疗后产生L528W耐药突变的患者仍然有效(表现为贫血改善和脾脏缩小)^[8]。NX-5948是该公司开发的另一款针对BTK的口服PROTAC药物, 在亚纳摩尔浓度下即可有效降解BTK。NX-5948在I期临床试验(NCT05131022)中表现出良好的安全性和耐受性。Nurix Therapeutics公司于近期公布了NX-5948在慢性自发性荨麻疹中的临床前实验结果, 数据显示, NX-5948能有效减轻小鼠耳部肿胀和降低血管通透性^[17]。

表1 目前处于临床研究阶段的代表性PROTAC药物

研发代号/药物名称	靶点	E3泛素连接酶	适应证	临床阶段	试验编号	研发公司	临床优势
ARV-110/bavegalutamide	AR	CRBN	mCRPC	II期	NCT05177042, NCT03888612	Arvinas	克服AR T878A/H875Y耐药突变
ARV-766	AR	CRBN	mCRPC	II期	NCT05067140	Arvinas	降解AR L702H突变体
BMS-986365	AR	CRBN	mCRPC	III期	NCT04428788, NCT06764485	Bristol Myers Squibb	具有AR降解与拮抗的双重作用
HP518	AR	未公开	mCRPC和AR+三阴性乳腺癌	I/II期	NCT06155084	海创药业	可降解野生型AR蛋白及AR突变体
NX-2127	BTK	CRBN	复发/难治性B细胞恶性肿瘤	I/II期	NCT04830137	Nurix Therapeutics	降解BTK的同时降解Aiolos/Ikaros, 对C481S突变有效
NX-5948	BTK	CRBN	复发/难治性CLL/SLL	III期	NCT05131022	Nurix Therapeutics	半数降解浓度(DC ₅₀)<1 nmol/L, 可透过血脑屏障
BGB-16673	BTK	CRBN	非霍奇金淋巴瘤、CLL/SLL	III期	NCT05006716, NCT06973187, NCT07005713	百济神州	为高选择性非共价BTK降解剂, 并可用于慢性自发性荨麻疹
CFT8919	EGFR	未公开	晚期或转移性NSCLC	I期	NCT06641609	C4 Therapeutics	具有良好的血脑屏障穿透能力
HSK40118	EGFR	CRBN	晚期或转移性NSCLC	I期	NCT06050980	海思科药业	对EGFR C797S突变有效
KT-474(SAR444656)	IRAK4	CRBN	特应性皮炎、化脓性汗腺炎	II期	NCT04772885, NCT06058156, NCT06028230	Kymera 和 Sanofi	首个进入临床的自身免疫性/炎症性疾病PROTAC

CLL: 慢性淋巴细胞白血病; SLL: 小淋巴细胞淋巴瘤。

由百济神州研发的BGB-16673在复发/难治性CLL/SLL I期试验中可使86.4%的患者病情得到缓解,客观缓解率最高可达93.8%(NCT05006716),目前正在进行III期临床试验(NCT06973187)^[18]。此外,一项BGB-16673用于治疗慢性自发性荨麻疹的临床试验也正在进行中(NCT07005713)。

2.2.3 针对EGFR的PROTAC

EGFR的异常激活与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关,也是NSCLC的重要药物治疗靶点,而EGFR的耐药突变(如C797S)严重限制了小分子抑制剂的临床应用^[1]。使用PROTAC靶向降解EGFR突变体,是克服NSCLC获得性耐药的一种有前景的治疗策略。

C4 Therapeutics公司开发的CFT8919是一种针对EGFR的口服PROTAC药物,对EGFR具有较高选择性和降解效能,可有效降解EGFR L858R/C797S、L858R/T790M和L858R/T790M/C797S等突变体。此外,CFT8919还能透过血脑屏障作用于颅内肿瘤。其I期临床试验正在进行,旨在评价其在EGFR突变型晚期/转移性NSCLC中的疗效和安全性(NCT06641609)^[19]。此外,由海思科药业开发的用于治疗晚期/转移性NSCLC的EGFR PROTAC药物HSK40118同样处于I期临床试验(NCT06050980)。

2.2.4 其他PROTAC

PROTAC不仅在肿瘤治疗领域取得突破性进展,在炎症性疾病治疗领域也展现出较高的治疗潜力。Kymera公司和Sanofi公司合作开发的KT-474是一款靶向IRAK4的口服PROTAC药物,在纳摩尔浓度下即可有效降解IRAK4。I期临床试验显示,在健康志愿者中,单次给药后血液中IRAK4降解率 $\geq 93\%$;连续14 d(每日给药50~200 mg)后,其IRAK4降解率可超过95%。在化脓性汗腺炎患者中,KT-474可减少约半数患者的脓肿和结节;在特应性皮炎患者中,KT-474可使湿疹面积缩小37.1%,并使瘙痒程度下降62.9%(NCT04772885)^[20]。I期试验证实,KT-474具有良好的安全性和耐受性,目前两项关于KT-474治疗中、重度化脓性汗腺炎和特应性皮炎患者的疗效和安全性试验正在进行中(NCT06058156、NCT06028230)。

3 PROTAC临床转化面临的挑战

首个PROTAC药物vepdegestrant的成功获批虽然证明了PROTAC技术的临床可转化性,但PROTAC药物的研发仍处于初期阶段。其庞大的分子结构导致的理化性质欠佳、异双功能分子固有的“HOOK效应”以及获得性耐药等问题都制约着PROTAC从实验室分子向临床治疗药物的转化^[21]。

3.1 分子量导致理化性质欠佳

由于PROTAC结构中通常含有靶蛋白配体、E3泛素连接酶配体和连接基,故其分子量远超Lipinski规则设定的500 Da。这种较传统小分子抑制剂更为复杂、庞大的分子结构,使PROTAC的成药性面临着多重挑战。例如,高分子量导致的溶解性和膜通透性不佳,使得药

物口服生物利用度降低;而在药物分布方面,大分子组织渗透性差,又会导致药物分布受限,组织浓度不均。首个进入临床试验用于前列腺癌的PROTAC药物ARV-110就因为分子量大,导致口服吸收率低下。在大鼠模型中,禁食状态和与食物同服时的生物利用度分别仅为10.75%和20.97%^[7]。低生物利用度不仅会增加临床给药剂量,也会给患者造成用药负担,制约了该药的临床转化。此外,vepdegestrant说明书也推荐该药与食物一起服用以促进药物吸收。目前,PROTAC分子的透膜机制尚不明确,此类药物的药代动力学特征也还需更多临床前及临床试验数据支持。如何提高PROTAC分子的细胞摄取和生物利用度,并获得理想的理化性质仍是一项重要的挑战。目前已有不少研究拟通过在PROTAC分子中引入可被光或酶切割的修饰基团来改善PROTAC的递送效率和组织特异性;此外,联合应用纳米递送技术(如脂质体、脂质纳米粒),也是提高PROTAC分子生物利用度的有效策略^[22]。

3.2 “HOOK效应”导致非单调的量效关系

在低浓度下PROTAC倾向于与靶蛋白和E3泛素连接酶形成三元复合物产生降解活性,该浓度范围内PROTAC降解效能与浓度呈正相关;而在高浓度下,PROTAC则偏向于分别与靶蛋白或E3泛素连接酶形成无降解活性的二元复合物,此时降解效能与浓度呈负相关。这种超出一定浓度范围,随着浓度升高PROTAC活性反而降低的现象称为“HOOK效应”^[23]。“HOOK效应”使药物量效关系曲线由S型转变为倒U型,不再适用传统单调的量效关系。对此,准确测定每个PROTAC分子最大效能浓度与“HOOK效应”启动浓度之间的窗口范围,是PROTAC临床开发中亟待解决的难题,也给临床给药剂量的确定和调整带来严峻挑战。近期研究表明,通过精确调节弹头与E3泛素连接酶配体的比例,或优化连接基的长度和柔性,可有效扩大PROTAC分子的浓度窗口,减少甚至避免“HOOK效应”的发生。例如,Zhang等^[23]报道的一种纤维型纳米PROTAC可通过结合多个靶蛋白和E3泛素连接酶,对靶蛋白进行浓度依赖性降解,具有抗“HOOK效应”的特性。

3.3 耐药问题

尽管PROTAC药物具有克服靶点突变所致耐药性的能力,但药物发现过程往往伴随耐药机制的快速演化。已有报道表明,对肿瘤细胞长期使用PROTAC后,E2和E3泛素连接酶在mRNA或蛋白水平上的表达将会减少或丧失^[24]。有学者用靶向溴结构域和超末端结构域蛋白(bromodomain and extra-terminal domain protein, BET)的PROTAC连续处理癌细胞后发现,细胞可对基于希佩尔-林道(von Hippel-Lindau, VHL)蛋白和CRBN的PROTAC产生耐药,这种耐药性并非由靶点结合突变所致,而是源于基因组改变,这些改变破坏了相关E3泛素连接酶复合物的核心组分^[24-25]。尽管人类基因组可编码600余种E3泛素连接酶,但目前用于PROTAC设计的主要为CRBN(沙利度胺、泊马度胺)、VHL蛋白

(VH032)、凋亡抑制蛋白(GDC-0152)和鼠双微粒体2蛋白(Nutlin-3)等少数E3泛素连接酶配体,这种有限的E3泛素连接酶/配体选择极大限制了PROTAC的开发,且易催生耐药问题^[26]。因此,扩展可靶向E3泛素连接酶的种类和开发新型E3配体,不仅可实现更精确的组织特异性蛋白降解,还可为减少PROTAC获得性耐药提供新的设计策略。近年来,多种新型E3泛素连接酶配体被相继开发并应用于PROTAC结构设计,例如,新型DDB1和CUL4相关因子11(DDB1 and CUL4 associated factor 11, DCAF11)配体亚芳基-噻唑二酮骨架被成功应用于溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)和CDK4/6等PROTAC的开发^[27];三基序蛋白25(tripartite motif-containing 25, TRIM25)的联苯环类共价小分子配体可诱导BRD4泛素化^[28];环指蛋白114(RING finger protein 114, RNF114)配体nimbolide和EN219可实现BRD4和断裂点簇集区基因-Abelson鼠白血病病毒癌基因同源物(BCR-ABL)融合蛋白的高效降解;DCAF16配体KB02和DCAF15配体E7820相关PROTAC的成功开发,证明DCAF16和DCAF15可作为PROTAC设计中E3泛素连接酶的补充^[29]。此外, Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)配体bardoxolone、雌性化基因1同源物B(FEM1B)配体EN106、Kelch样蛋白41(Kelch-like protein 41, KLHL41)配体EN10及KLHL20配体BTR2000的成功开发,进一步丰富了E3泛素连接酶配体工具箱^[29]。值得注意的是,Novartis公司基于DCAF1高亲和力和配体开发的靶向BRD9和BTK的PROTAC DBr-1和DBt-10,在VHL蛋白缺陷的肾癌细胞系768-O和CRBN缺失的TMD8细胞中,仍能有效降解BRD9和BTK,这为应对因E3泛素连接酶下调或突变所致PROTAC临床耐药性提供了新的药物设计方向^[30]。

4 PROTAC的研发创新策略

针对PROTAC溶解性低、透膜性差、生物利用度低和组织富集率低等问题,研究人员研发了多种创新策略,包括对PROTAC分子结构进行前药修饰,或在PROTAC分子上偶联抗体和适配体,或联合纳米递送系统,或设计多靶点与多价态PROTAC^[22]。

4.1 可控激活型PROTAC

此类PROTAC设计借用前药理念,将光敏片段、酶可催化片段或活性氧(reactive oxygen species, ROS)可激活片段引入PROTAC分子,使PROTAC分子在特定部位释放,从而具有了组织选择性。根据引入片段和激活方式的不同,可分为光控型、酶控型和ROS激活型3类。

光控型PROTAC可分为光笼型PROTAC(opto-PROTAC)、光开关型PROTAC和放疗激活型PROTAC。(1)opto-PROTAC的主要原理为在PROTAC分子中引入光敏保护基团,以封闭PROTAC的分子活性,待药物到达指定组织后,使用紫外线照射,使药物分子的保护基团脱落,从而释放活性PROTAC分子。例如, Liu等^[31]通过在CRBN配体上引入4,5-二甲氧基-2-硝基苄基设计合

成了opto-dBET1和opto-dALK,分别在HEK293FT和NCI-H2228细胞中实现了长波紫外线诱导的BRD4和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)降解。Xue等^[32]在dBET1分子的连接基和CRBN配体中分别引入光敏保护基,同样在Namalwa B淋巴细胞系和斑马鱼胚胎中成功通过光照诱导了BRD4的降解。(2)光开关型PROTAC是指可利用不同波长的光照实现活性构象与灭活构象相互转换的PROTAC分子。该策略通过在PROTAC连接基中引入偶氮苯基团,用530 nm和415 nm的光照分别对分子进行顺反异构调控,使其可在特定组织起效:顺式构象下连接基缩短,不利于三元复合物的形成,PROTAC呈失活态;反式构象下连接基长度延展,PROTAC恢复活性。例如, Pfaff等^[33]合成的反式photoPROTAC-1和顺式photoPROTAC-1在Ramos细胞中实现了对BRD2的可控降解。(3) Yang等^[34]开发了一种放疗诱导的PROTAC策略——通过X射线辐射使PROTAC前药上的苯基叠氮片段经还原和脱羧反应释放活性PROTAC分子,在MCF-7细胞和异种移植模型中,实现了对BRD4和BRD2的时空可控精确降解。值得一提的是,放疗激活型PROTAC还能与放射治疗发挥协同抗肿瘤作用。

在酶控型PROTAC研究方面, Serafini等^[35]利用缺氧条件下吡啶酮基团可被高表达的NAD(P)H/醌氧化还原酶等还原酶生物还原的机制,通过在分子中引入吡啶酮,开发了两种缺氧激活型PROTAC,这两种PROTAC可通过招募CRBN或VHL蛋白,在肿瘤细胞缺氧条件下选择性降解BRD4,而在常氧条件下对BRD4几乎无降解作用。Liu等^[36]将叶酸偶联到现有的PROTAC分子上,合成了多种叶酸激活型PROTAC。这些分子可与癌细胞中高表达的叶酸 α 受体结合并进入细胞,实现PROTAC对癌组织的选择性靶向。其中,在叶酸 α 受体高表达的HeLa、OVCAR-8和T47D肿瘤细胞株中, folate-ARV-771具有与ARV-771相当的蛋白降解能力和细胞增殖抑制活性;而在正常细胞中,上述活性显著降低,表明叶酸修饰后的PROTAC对肿瘤细胞具有良好的选择性。

此外,鉴于肿瘤微环境中ROS浓度较高,而正常组织中较低, Liu等^[37]在PROTAC分子中连接对ROS敏感的芳基硼酸基团,设计了一系列ROS激活型PROTAC。此类PROTAC可在癌细胞株T47D中脱除芳基硼酸,从而高效降解BRD3,而在正常细胞中则保持灭活状态。

4.2 适配体-PROTAC偶联物

适配体是人工合成的单链寡核苷酸,通过指数富集的配体系统进化技术筛选出的适配体对靶蛋白具有高亲和力和高选择性。He等^[38]将PROTAC分子通过二硫键与富含鸟嘌呤的AS1411适配体连接,从而制备了适配体-PROTAC偶联物(aptamer-PROTAC conjugate, APC)。AS1411可靶向肿瘤细胞膜高表达的核仁素,介导肿瘤细胞特异性内吞APC,胞内高浓度的谷胱甘肽还原裂解二硫键后,释放活性PROTAC,诱导BRD4降解。

Zhang等^[39]直接以AS1411适配体作为核仁素靶向配体,通过点击化学策略与VHL配体偶联构建了ZL216;在MCF-7和BT474乳腺癌细胞中,该APC分别实现了77%和60%的核仁素降解。此外,Li等^[40]将苏糖核酸适配体与DNA E盒元件的双价亲和分子同E3泛素连接酶配体泊马度胺偶联,构建了靶向原癌基因*c-Myc/Myc*相关因子X异二聚体的APC,其可浓度依赖性诱导*c-Myc*降解,半数抑制浓度约为53 nmol/L,活性远优于小分子抑制剂MYCi975。

4.3 纳米型PROTAC

纳米材料是一种多功能药物载体,具有高载药量和可修饰性等特点。用纳米材料对PROTAC进行包裹可提高溶解性、稳定性和靶向性,实现精准递送和可控释放。Wang等^[41]将MIL-101(Fe)作为纳米载体合成了名为ARV@MIL-HA-ss-HA的PROTAC纳米粒,该纳米粒显著改善了ARV-771在小鼠体内的分布,并提高了药物对肿瘤组织的靶向性;在去势抵抗性前列腺癌异种移植瘤小鼠模型中,干预组小鼠的中位生存期较ARV-771单药组延长9 d,比空白组延长17 d。

Park等^[42]开发了一种由己糖激酶II抑制剂氯尼达明、VHL募集肽、光敏剂维替泊芬及组织蛋白酶B敏感肽组成的光响应型纳米PROTAC,这些物质通过分子间的疏水作用可自组装成直径约73 nm的球形无载体纳米颗粒。该纳米颗粒可被组织蛋白酶B裂解并释放出PROTAC分子和光敏剂。在三阴性乳腺癌移植瘤小鼠模型中,该纳米颗粒联用光动力疗法可使60%的小鼠实现完全缓解,在肺癌转移模型中也表现出显著抑制转移灶形成的作用。

Yang等^[43]利用pH超敏和酶敏感材料构建了一系列pH/组织蛋白酶B序贯响应的纳米型PROTAC。该PROTAC可以粒径为40 nm的完整结构在血液中进行运输,并在到达肿瘤组织酸性环境后裂解为直径10 nm的小颗粒,进而渗透入细胞,在肿瘤细胞组织蛋白酶B的催化下释放活性PROTAC分子。在荷瘤小鼠体内,该纳米递送系统对CDK4/6的降解效能较游离型PROTAC提高了2.6~3.0倍。

此外,Miyamoto等^[44]将PROTAC分子MZ1与九聚精氨酸和葡聚糖硫酸酯组装,合成了粒径为90 nm的纳米型PROTAC,该药能使胞内MZ1浓度较组装前提高约4倍。

4.4 抗体偶联PROTAC

抗体偶联(degrader-antibody conjugates, DAC) PROTAC借鉴了抗体偶联药物的成功经验,利用抗体的高度特异性来识别特定的细胞表面抗原,精准地与靶细胞表面上的受体结合,随后经内吞作用将偶联的PROTAC递送至细胞中。该策略可提高PROTAC的细胞和组织特异性,减少其在非靶向细胞和组织中的分布,降低不良反应风险。GNE-987是Genentech公司开发的一种高效BET降解剂,表现出皮摩尔级的细胞效力,但由于体内暴露量低,限制了其成药性。为此,

Pillow等^[45]将GNE-987通过二硫键-碳酸酯键将GNE-987连接到肝胶原凝集素1抗体上,构建了首个DAC分子,其在多个体内异种移植瘤模型中显示出剂量依赖性和抗原依赖性活性,同时还表现出良好的体内稳定性和药代动力学特征。Song等^[46]将GNE-987与抗前列腺特异性膜抗原抗体J591偶联,在前列腺癌细胞LNCaP、22Rv1中实现了对BRD2、BRD3、BRD4等蛋白的高效降解。Maneiro等^[47]合成的曲妥珠单抗-PROTAC偶联物仅在HER2+乳腺癌细胞中选择性降解BRD4,几乎不作用于HER2-细胞,对HER2+乳腺癌细胞具有高特异性。

值得注意的是,由AbbVie公司开发的ABBV-787是首个进入临床研究的DAC药物,其可靶向CD33抗原,从而高效降解急性白血病细胞中的BET蛋白(NCT06068868)。该临床试验是DAC药物的首次临床应用评价,但由于公司战略调整该试验目前已被终止。

4.5 多靶点与多价态PROTAC

通过增加PROTAC分子中弹头的种类或数量,可提高PROTAC靶向蛋白的数量和降解效能。2021年,Zheng等^[48]以吉非替尼和奥拉帕尼分别作为靶向EGFR和多腺苷二磷酸核糖聚合酶的弹头,首次设计合成了一类双靶点PROTAC,并在胰腺癌SW1990细胞中实现了对上述两种蛋白的成功降解。Zhu等^[49]以磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)双靶点抑制剂Gedatolisib作为弹头,成功开发了可同时降解PI3K和mTOR的PROTAC降解剂GP262。GP262在纳摩尔浓度下可有效降解乳腺癌细胞中的PI3K催化亚基p110 α 、p110 γ 以及mTOR,实现了对PI3K/蛋白激酶B/mTOR信号通路的双重抑制。该团队还证实,在乳腺癌体内外模型中,GP262能有效抑制癌细胞的增殖和生长;另外,其还对白血病THP-1细胞株具有抑制效力,显示出治疗乳腺癌和白血病的潜在价值。

Ciulli团队通过在同一PROTAC分子中引入2个BET抑制剂JQ1和1个E3泛素连接酶配体,设计合成了首个三价态PROTAC分子SIM1。与二价态PROTAC相比,SIM1可相继与BD1和BD2结合,在MV4-11和HEK293细胞中表现出更持久和更高的降解效率,并极大地扩展了降解的浓度窗口,使得该PROTAC在浓度高达30 μ mol/L时才观察到“HOOK效应”。此外,在MV4-11细胞中,SIM1表现出优于二价态PROTAC的抑制活性^[50]。虽然增加PROTAC价态可提高蛋白降解效能,但由此带来的化学合成挑战以及分子量增加导致的渗透性变差也是不容忽视的问题。

综上,这些PROTAC的研发创新策略在改善分子渗透性、提高靶向性及增强降解效能等多方面取得显著成效,为PROTAC的临床转化提供了多种技术储备(表2)。其中,可控激活型PROTAC通过特定的信号激活,如局部的紫外或X射线照射、肿瘤微环境中的特异性酶、高浓度ROS等,可在空间和时间上按需降解靶蛋白,实现对病灶组织的精准治疗。通过高特异性适配体与

PROTAC 分子偶联设计的 APC, 显著提升了传统 PROTAC 对肿瘤组织的靶向性, 同时亲水性核酸骨架还能有效改善分子的整体溶解性。同样, 与 APC 设计概念类似的 DAC 利用抗体对肿瘤抗原的特异性识别, 将 PROTAC 分子精准地递送至肿瘤细胞, 大大降低了药物的脱靶风险。以纳米材料为载体的纳米型 PROTAC 在改善 PROTAC 分子溶解性和提高组织靶向性方面具有显著优势, 为提高 PROTAC 的成药性提供了最具前景的技术支持。此外, 多靶点与多价态 PROTAC 则通过增加弹头的种类或数量, 在协同增效和抗耐药方面也展现出显著优势。

表2 各类 PROTAC 创新策略比较

新型 PROTAC 种类	结构特征	优势	劣势
光控型 PROTAC			
光笼型	4, 5-二甲氧基-2-硝基苄基	蛋白降解空间和时间可控	组织穿透性差、局限于皮肤表层疾病
光开关型	偶氮苯		
放疗型	苯基叠氮	空间和时间可控、组织穿透强	额外的电离辐射
酶控型 PROTAC			
NAD(P)H/醌氧化还原酶型	吡啶醌	对肿瘤组织具有较高靶向性	易受肿瘤微环境异质性影响
叶酸受体型	叶酸		
ROS 型 PROTAC			
APC	芳基硼酸		
纳米型 PROTAC	单链寡核苷酸	靶向性高、改善整体分子水溶性	体内稳定性差、负载效率有限
DAC	纳米材料	组织靶向性高、可改善溶解性	规模化生产难度大、质量均一性难控
多靶点与多价态 PROTAC	抗体	靶向性高、内吞作用	免疫原性、研发成本高
	多弹头	协同增效、抗耐药	分子臃肿、理化性质差、“HOOK 效应”风险增高

然而, 这些创新策略也给 PROTAC 分子的成药性带来了新的挑战。首先, 可控激活型 PROTAC 分子引入额外的“开关”或响应基团所带来的结构负担, 是否会影响 PROTAC 的降解效率和成药性仍有待考察; 光敏基团的稳定性、光照对组织有限的穿透性, 以及肿瘤异质性导致的微环境中酶、ROS 浓度的改变, 都将影响可控激活型 PROTAC 的治疗效果。其次, APC 中的适配体易受体内核酸酶的影响, 导致代谢稳定性差, 并且适配体对 PROTAC 分子有限的负载效率也是制约 APC 疗效的重要因素。再次, DAC 潜在的免疫原性风险以及高昂的研发生产成本, 也是研发生产人员无法避免且尚未有效解决的问题。另外, 对于纳米型 PROTAC 而言, 构建稳定可控的纳米递送平台具有较大难度, 并且复杂的制剂工艺和难控的均一性也将是纳米型 PROTAC 临床转化的最大挑战。最后, 多靶点与多价态 PROTAC 臃肿的分子结构导致的理化性质进一步恶化, 以及“HOOK 效应”风险的提高, 也是该策略成药性评价不容忽视的问题。

5 总结与展望

从 21 世纪初 PROTAC 技术被提出到 2026 年 vepdegestrant 获得 FDA 批准, 短短二十余年间 PROTAC 技术得到了飞速发展。从“占据驱动”抑制到“事件驱动”降解, PROTAC 的成功开发开创了新的药物作用模式, 为以往传统药物难以治疗的疾病及肿瘤耐药提供了新的治疗选择。虽然 PROTAC 药物的研究已取得了令人鼓舞

的进展, 但在分子设计、E3 泛素连接酶拓展及适应证扩充方面仍需实现新的突破, 以推动更多 PROTAC 药物进入临床。在分子设计方面, 设计结构精简的 PROTAC 分子已成为发展趋势, 以使 PROTAC 的药代动力学参数更符合人体用药需求。简化时需保留弹头与 E3 泛素连接酶配体之间的足够间距, 过短的连接基会阻碍三元复合物的形成, 且合理使用连接基还能有效降低“HOOK 效应”。此外, 人工智能辅助设计方法的兴起, 也为更为高效的 PROTAC 设计提供了保障。例如, 以卷积神经网络算法为核心的 DeepUSI 可用于预测 E3 泛素连接酶底物; 基于强化学习的三维连接基生成模型 PROTAC-INVENT, 可通过整合三元蛋白质复合物的三维结构信息, 生成满足预定义三维结构和化学约束的连接基团; 集成随机森林分类器、梯度提升分类器、支持向量机及多层感知器等多种经典机器学习算法的 AI-DPAPT 则可用于预测 PROTAC 分子的生物活性^[51]。2025 年 11 月, Insilico Medicine 公司利用人工智能平台 Chemistry42 成功完成了新型 PROTAC 分子 D16-MIP2 的从零设计, 该降解剂在 0.7 nmol/L 下实现了对膜相关酪氨酸/苏氨酸 1 激酶的高效降解^[52]。在拓展 E3 泛素连接酶方面, 发现新的 E3 泛素连接酶并开发新型配体是当前重要的研究任务。这不仅可提高 PROTAC 的组织特异性, 还能在 E3 泛素连接酶突变导致耐药时提供替代配体, 如 TRIM25、RNF114、DCAF1、DCAF11、DCAF15、DCAF16、KEAP1、FEM1B、KLHL41 等多种 E3 泛素连接酶及其配体的开发。再者, 通过开发新型 PROTAC 分子扩展此类药物的适应证亦刻不容缓。在炎症性疾病(如类风湿关节炎)、神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)、代谢性疾病(如糖尿病)、病毒性感染性疾病及遗传/罕见疾病(如早衰症和肌萎缩侧索硬化症)中许多致病蛋白缺乏合适的活性口袋, PROTAC 技术通过诱导蛋白降解可为这些疾病提供全新的干预策略, 如 KT-474 为特应性皮炎患者带来了新的治疗药物; 首个在早衰模型中降低早衰蛋白水平的 PROTAC 分子 UCM-18142 也为早衰治疗研究提供了新的范式^[53]; 此外, 寡核苷酸-PROTAC 分子 dFUS-E9C 可显著降解小鼠脑内海马及皮层区的肉瘤融合蛋白 Fus, 给肌萎缩侧索硬化症的治疗带来了希望^[54]。

相信随着 PROTAC 药物设计方法的不断发展和成熟, 以及与前药修饰技术、纳米递送系统的适当融合, PROTAC 有望成为继小分子抑制剂和单克隆抗体之后的又一类临床常用药物, 给肿瘤、神经退行性疾病、自身免疫性/炎症性疾病等的精准治疗带来新的希望。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Du Z F, Kan H F, Sun J H, et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Drug Resist Updat, 2025, 82:101266.

[2] Zhang C, Liu Y, Li G, et al. Targeting the undruggables: the power of protein degraders[J]. Science Bulletin, 2024,

69(11):1776-1797.

- [3] Salami J, Crews C M. Waste disposal: an attractive strategy for cancer therapy[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1163-1167.
- [4] 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 preclinical ER+ breast cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16): 3549-3563.
- [5] Neklesa T, Snyder L B, Willard R R, et al. Abstract 5236: ARV-110: an androgen receptor PROTAC degrader for prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (Suppl. 13): 5236.
- [6] Wu D M, Zhou H B, Bai L C, et al. Discovery of SD-965 as a potent, selective, and efficacious STAT3 PROTAC degrader[J]. *J Med Chem*, 2026, 69(7): 8364-8387.
- [7] He Y F, Zheng Y D, Zhu C G, et al. Radioactive ADME demonstrates ARV-110's high druggability despite low oral bioavailability[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(16): 14277-14291.
- [8] Montoya S, Bourcier J, Noviski M, et al. Kinase-impaired BTK mutations are susceptible to clinical-stage BTK and IKZF1/3 degrader NX-2127[J]. *Science*, 2024, 383(6682): eadi5798.
- [9] Grinshpun A, Chen V, Sandusky Z M, et al. ESR1 activating mutations: from structure to clinical application[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(1): 188830.
- [10] Campone M, De Laurentiis M, Jhaveri K, et al. Vepdegestrant, a PROTAC estrogen receptor degrader, in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(6): 556-568.
- [11] Gao X, Burris H A, Vuky J, et al. Phase 1/2 study of ARV-110, an androgen receptor (AR) PROTAC degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 17-17.
- [12] Petrylak D P, McKean M, Lang J M, et al. ARV-766, a proteolysis targeting chimera (PROTAC) androgen receptor (AR) degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): initial results of a phase 1/2 study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl. 16): 5011.
- [13] Petrylak D P, Stewart T F, Gao X, et al. A phase 2 expansion study of ARV-766, a PROTAC androgen receptor (AR) degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (Suppl. 6): TPS290.
- [14] Rathkopf D E, Patel M R, Choudhury A D, et al. Safety and clinical activity of BMS-986365 (CC-94676), a dual androgen receptor ligand-directed degrader and antagonist, in heavily pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(1): 76-88.
- [15] Rathkopf D E, Patel M R, Choudhury A D, et al. First-in-human phase 1 study of CC-94676, a first-in-class androgen receptor (AR) ligand-directed degrader (LDD), in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (Suppl. 4): 134.
- [16] Azad A, Gurney H, Underhill C, et al. Preliminary data from a dose-escalation phase 1 study with HP518, an AR PROTAC degrader: safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and first assessment of anti-tumor activity in patients (Pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (Suppl. 4): 124.
- [17] Searle E, Forconi F, Linton K, et al. Initial findings from a first-in-human phase 1a/b trial of NX-5948, a selective bruton's tyrosine kinase (BTK) degrader, in patients with relapsed/refractory B cell malignancies[J]. *Blood*, 2023, 142: 4473.
- [18] Ahn I, Parrondo R, Thompson M, et al. Updated efficacy and safety results of the Bruton tyrosine kinase (BTK) degrader BGB-16673 in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) from the ongoing phase 1 CaDanCe-101 study[J]. *Blood*, 2025, 146(Suppl. 1): 85.
- [19] C4 Therapeutics. C4 Therapeutics presents preclinical data on CFT8919, a selective degrader of EGFR L858R, at Keystone Symposium on targeted protein degradation [EB/OL]. (2021-06-07)[2026-08-11]. <https://ir.c4therapeutics.com/news-releases/news-release-details/c4-therapeutics-presents-pre-clinical-data-cft8919-selective/#footer>.
- [20] Edmondson S D. Discovery of the first clinical protein degrader for the treatment of autoimmune indications: orally bioavailable and selective IRAK4 degrader KT-474[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(20): 18017-18021.
- [21] Wang Y, Jiang X Y, Feng F, et al. Degradation of proteins by PROTACs and other strategies[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(2): 207-238.
- [22] Cornu M, Lemaitre T, Kieffer C, et al. PROTAC 2.0: expanding the frontiers of targeted protein degradation[J]. *Drug Discov Today*, 2025, 30(6): 104376.
- [23] Zhang N Y, Hou D Y, Hu X J, et al. Nano proteolysis targeting chimeras (PROTACs) with anti-hook effect for tumor therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(37): e202308049.
- [24] Ottis P, Palladino C, Thienger P, et al. Cellular resistance mechanisms to targeted protein degradation converge toward impairment of the engaged ubiquitin transfer pathway[J]. *ACS Chem Biol*, 2019, 14(10): 2215-2223.
- [25] Shirasaki R, Matthews G M, Gandolfi S, et al. Functional genomics identify distinct and overlapping genes mediating resistance to different classes of heterobifunctional degraders of oncoproteins[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(1): 108532.
- [26] Zeng S X, Huang W H, Zheng X L, et al. Proteolysis tar-

geting chimera (PROTAC) in drug discovery paradigm: recent progress and future challenges[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 210:112981.

- [27] Liang J Y, Liu Y Y, Zhao M, et al. Arylidene-thiazolidione scaffold acts as the E3 ligand of DCAF11 for PROTAC design[J]. *J Med Chem*, 2026, 69(3):2349-2369.
- [28] McPhie K A, Esposito D, Pettinger J, et al. Discovery and optimisation of a covalent ligand for TRIM25 and its application to targeted protein ubiquitination[J]. *Chem Sci*, 2025, 16(23):10432-10443.
- [29] Li Z Z, Huang X L, Zhao X C, et al. The expanding E3 ligase-ligand landscape for PROTAC technology[J]. *Targets*, 2025, 3(4):30.
- [30] Schröder M, Renatus M, Liang X Y, et al. DCAF1-based PROTACs with activity against clinically validated targets overcoming intrinsic- and acquired-degrader resistance[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):275.
- [31] Liu J, Chen H, Ma L N, et al. Light-induced control of protein destruction by opto-PROTAC[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(8):eaay5154.
- [32] 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.
- [33] Pfaff P, Samarasinghe K T G, Crews C M, et al. Reversible spatiotemporal control of induced protein degradation by bistable photoPROTACs[J]. *ACS Cent Sci*, 2019, 5(10):1682-1690.
- [34] 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.
- [35] Serafini M, Twigger S A, Delfas G, et al. Indolequinone-based hypoxia-activated proteolysis targeting chimeras selectively degrade BRD4 in hypoxic cancer cells[J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(40):36352-36364.
- [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] Liu H X, Ren C W, Sun R H, et al. Reactive oxygen species-responsive pre-PROTAC for tumor-specific protein degradation[J]. *Chem Commun*, 2022, 58(72):10072-10075.
- [38] 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*, 2021, 60(43):23299-23305.
- [39] 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.
- [40] Li X T, Zhang Z, Gao F Y, et al. C-myc-targeting PROTAC based on a TNA-DNA bivalent binder for combination therapy of triple-negative breast cancer[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(16):9334-9342.
- [41] Wang C Y, Jiang X, Lei J P, et al. Nanozyme-mediated PROTACs delivery for targeted protein degradation and ferroptosis sensitization in prostate cancer[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2026, 65(19):e6657773.
- [42] Park B, Choi J, Lee J H, et al. Reprogramming of cancer metabolism via photoresponsive nano-PROTAC enhances pyroptosis-mediated immunotherapy[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):310.
- [43] Yang L Q, Yang Y, Zhang J, et al. Sequential responsive nano-PROTACs for precise intracellular delivery and enhanced degradation efficacy in colorectal cancer therapy[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9:275.
- [44] Miyamoto M, Saito K, Yokoo H, et al. Reductively activated CPP: PROTAC nano complexes enhance target degradation via efficient cellular uptake[J]. *RSC Chem Biol*, 2025, 6(11):1705-1710.
- [45] Pillow T H, Adhikari P, Blake R A, et al. Antibody conjugation of a chimeric BET degrader enables *in vivo* activity[J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(1):17-25.
- [46] Song S W, Liu Y H, Liu J Q, et al. In silico-driven THIOMAB approach for stable PROTAC conjugates by docking payloads in antibody cavities[J]. *Bioconjugate Chem*, 2025, 36(5):960-970.
- [47] Manciro 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.
- [48] Zheng M Z, Huo J F, Gu X X, et al. Rational design and synthesis of novel dual PROTACs for simultaneous degradation of EGFR and PARP[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(11):7839-7852.
- [49] Zhu W T, Chen J, Zhang W Q, et al. Discovery of the first potent PI3K/mTOR dual-targeting PROTAC degrader for efficient modulation of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(24):26188-26205.
- [50] Imaide S, Riching K M, Makukhin N, et al. Trivalent PROTACs enhance protein degradation via combined avidity and cooperativity[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(11):1157-1167.
- [51] Ghosh P, Dhir R, Sharma D, et al. Integrating AI into next-generation PROTAC Engineering: a comprehensive toolkit for rational PROTAC design[J/OL]. *Mol Divers*, 2026. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-026-11567-6>.
- [52] Wang Y Z, Wang X M, Liu T T, et al. Discovery of a bi-functional PKMYT1-targeting PROTAC empowered by AI-generation[J]. *Nat Commun*, 2025, 16:10759.
- [53] Macicior-Michelen J, Telechea M, Fernández D, et al. First generation proteolysis targeting chimeras (PROTACs) for the treatment of progeria[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2026, 13(32):e21608.
- [54] Ge R X, Chen M, Wu S J, et al. DNA nanoflower oligo-PROTAC for targeted degradation of FUS to treat neurodegenerative diseases[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):4683.

(收稿日期:2026-06-27 修回日期:2026-09-09)

(本文责编:孙 冰)