

选择性雌激素受体降解剂在乳腺癌治疗中的研究进展



郑 菲^{1,2}, 徐 成¹, 陈文敏², 王苑邴²

1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 (沈阳 110016)

2. 甘李药业股份有限公司 (北京 101100)

【摘要】 乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤, 其中雌激素受体 (ER) α 阳性乳腺癌约占 70%。迄今为止, 治疗 ER α 阳性乳腺癌的首要干预措施是传统内分泌治疗, 但该治疗引起的耐药问题仍然是乳腺癌长期治疗的主要障碍。为了克服此弊端, 口服 ER 降解剂以及新兴的蛋白降解药物技术相继问世, 本综述将重点总结靶向降解 ER α 的最新药物研究进展, 为后续治疗 ER α 阳性乳腺癌的药物研发提供参考。

【关键词】 乳腺癌; 雌激素受体; 内分泌治疗; 选择性雌激素受体降解剂; 蛋白降解靶向嵌合体

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Application of targeted estrogen receptor depressants in the treatment of breast cancer

ZHENG Fei^{1,2}, XU Cheng¹, CHEN Wenmin², WANG Yuanli²

1. School of Life Sciences and Biopharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Shengyang 110016, China

2. Ganlee Co., Ltd, Beijing 101100, China

Corresponding author: XU Cheng, Email: 2443759092@qq.com

【Abstract】 Breast cancer is the most common malignant tumor in women worldwide, and estrogen receptor (ER) α -positive breast cancer accounts for about 70%. To date, the primary intervention for the treatment of ER α -positive breast cancer is traditional endocrine therapy, but the problem of drug resistance caused by this treatment remains a major obstacle to long-term treatment of breast cancer. In order to overcome this disadvantage, oral estrogen receptor degraders and emerging protein degrading drug technologies have been developed. This review will focus on the latest research progress of targeted ER α degradation drugs, so as to provide reference for the subsequent development of drugs for the treatment of ER α -positive breast cancer.

【Keywords】 Breast cancer; Estrogen receptor; Endocrine therapy; Selective estrogen receptor degrader; Proteolysis-targeting chimera

据世界卫生组织最新数据, 乳腺癌已取代肺癌成为全球第一大肿瘤。据统计, 2022 年全球女性乳腺癌新发病例约 229.7 万例, 死亡 66.6 万例。在中国, 乳腺癌也是女性最常见的恶性肿瘤, 新

病例高达 35.7 万例^[1]。随着人口老龄化以及乳腺 X 线摄影筛查的广泛应用, 乳腺癌的发病率持续增加。乳腺癌的分子分型主要基于肿瘤细胞表面的受体状态, 包括雌激素受体 (estrogen receptor,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202408135

通信作者: 徐成, 博士, 教授, 硕士研究生导师, Email: 2443759092@qq.com

ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)。根据生物标志物的表达情况,乳腺癌可被分为 3 个主要类型:ER+/PR+/HER2-、ER-/PR-/HER2+ 阳性和三阴性乳腺癌。每种分型由于其独特的生物学特性,不仅反映了肿瘤的生长特性、侵袭性和对治疗的敏感性,也与乳腺癌的转移潜能紧密相关^[2]。其中,ER+/PR+/HER2- 也称 ER 阳性乳腺癌,发生在大部分的乳腺癌病例中,也是发展最缓慢的一种亚型。

1 ER的分子机制和激活途径

全球所有确诊的乳腺癌中,大约 80%~90% 的患者被诊断为 ER 阳性。ER 是一种介导雌激素增殖作用的核激素受体,其天然激动配体包括雌酮 (E1)、雌甾二醇 (E2)、和雌三醇 (E3) 3 种主要的内源性雌激素,其中 E2 是利用芳香化酶细胞色素从睾酮中产生的,也是最主要和最具生物活性的配体分子^[3]。雌激素结合 ER 以后,诱导 ER 受体蛋白的激活构象变化,引发基因调控机制^[4]。ER 主要分为 ER α 和 ER β 两个亚型,有两个不同的基因编码,并在相同或不同的组织中以不同的水平表达。其中 ER α 主要表达于乳房、卵巢、子宫和子宫颈中,ER β 主要表达于肾细胞、脑、心脏、骨、肺、肠黏膜、前列腺和血管内皮^[5]。ER α 是女性生殖道和乳腺中雌激素信号转导的主要媒介,并在乳腺癌发生发展过程中发挥重要调控作用。

ER 激活途径主要分为经典与非经典两种。ER 转录复合体可通过经典途径直接与 ER 的特定 DNA 序列,即雌激素反应原件 (estrogen response element, ERE) 结合调控其表达;也可通过非经典途径间接与 DNA 结合调控不含 ERE 序列的基因的转录^[6]。ER 激活后能刺激下游 C-MYC、PS2 等基因转录、刺激细胞周期蛋白 D、E、A 等蛋白的表达,同时上调几种对乳腺发育至关重要的生长因子等。因此雌激素-ER 信号传导在乳腺正常发育和乳腺癌的发生、发展过程中起到关键性作用,干预其信号传导是传统内分泌治疗 ER 阳性乳腺癌的主要手段^[7]。

2 内分泌治疗药物

2.1 传统内分泌治疗药物

传统内分泌治疗药物主要分为促黄体生成

素释放激素激动剂 (luteinizing hormone releasing hormone agonists, LHRHa): 亮丙瑞林、戈舍瑞林等;芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI): 来那曲唑、阿那曲唑等;选择性 ER 调节剂 (selective ER modulator, SERM): 他莫昔芬、托瑞米芬等^[8]。在 ER 阳性患者中,大约 50% 对内分泌治疗不敏感或无反应性,称为内分泌治疗的耐药性。内分泌治疗耐药分为原发性和继发性。原发性耐药可能与 ER 基因变异以及协同刺激因子表达有关。继发性耐药的精确生物学机制尚不清楚,可能与对乳腺癌信号转导通路 (如磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路和细胞周期蛋白激酶信号通路活化) 及分子如何影响细胞增殖、存活和死亡,以及其对雌激素介导的调控网络等机制的认识有关。耐药后会出现对内分泌治疗药物不敏感甚至无反应的现象,对这些药物的获得性和新生耐药性仍然是 ER 阳性乳腺癌长期治疗的主要障碍^[9],严重威胁患者的生命。氟维司群 (fulvestrant) 是首个被批准的选择性雌激素受体降解剂 (selective ER down-regulator, SERD), 已经成为内分泌治疗后进展患者的标准疗法。其主要通过与癌细胞表面的 ER 相结合,降低 ER 的稳定性,诱导其被细胞正常的蛋白降解机制降解,从而降低 ER 水平,抑制癌细胞的生长 (图 1)^[10]。但这类药物理化性质较差 (口服生物利用度低、500 mg 剂量疗效有限), 给药途径为肌肉注射,患者依从性不佳^[11]。为了解决 fulvestrant 的药理学缺陷,众多药企开始布局患者依从性更高的新一代口服 SERD 药物^[12]。

2.2 口服SERD

由于不同 SERD 与 ER α 的分子相互作用不同,口服 SERD 可以根据其结构和作用机制进行分类:具有 ER α 结合位点和丙烯酸侧链的非甾体分子;具有氨基侧链,诱导 ER α 发生不同的构象变化,影响转录活性并使 ER 易于降解。其中具有丙烯酸侧链的口服 SERD 由于早期临床试验显示出不具优势的疗效和耐受性,所以大多数尚未进入临床试验。具有碱性氨基侧链的口服 SERD,包括艾拉司群 (elacestrant)、giredestrant (GDC-9545)、camizestrant (AZD9833) 等,这些药物在治疗初期和内分泌耐药临床前模型 (包括 ESR1 突变和周期

蛋白依赖性激酶 4/6 抑制耐药的模式) 中均表现出良好的口服生物利用度和显著的抗肿瘤活性^[13]。

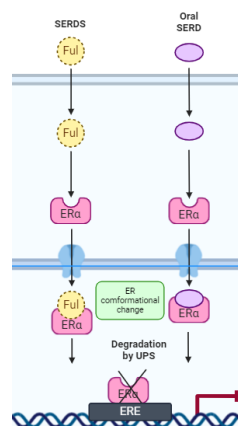


图1 SERDs和口服SERDs与ER结合的作用机制^[10]

Figure 1. Mechanism of binding of SERDs and oral SERDs to ER^[10]

Elaacestrant 是全球首款口服 SERD，于 2023 年 1 月 27 日在美国获批上市，也是第 1 个在 2/3 线 ER+/HER2-乳腺癌全球 III 期临床试验中，被证明可延长无进展生存期的口服 SERD。早期临床试验证明了 elacestrant 的安全性、耐受性、良好的口服生物利用度和穿透血脑屏障的能力^[14]。在 ER+/HER2-乳腺癌患者中，elacestrant 通过蛋白酶体途径诱导 ERα 蛋白降解，进而阻止肿瘤细胞生长。与 fulvestrant 相比，elacestrant 是目前已知的一种能通过血脑屏障的口服 SERD 药物，可显著延长乳腺癌脑转移小鼠的生存期^[15]。2023 年 1 月 27 日，美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 elacestrant 用于绝经后女性或成年男性，这些患者均为 ER+/HER2-、ESR1 突变或转移性的乳腺癌患者，且患者至少既往接受过一种内分泌治疗后出现了疾病进展。这也是 FDA 批准的首个口服 SERD 药物。此次获批是基于 EMERALD (NCT03778931) 的研究结果，EMERALD 是一项随机、开放标签、阳性对照、多中心的 III 期临床试验，招募了 478 例 ER 阳性、HER2 阴性晚期或转移性绝经后女性和男性患者，其中 228 例患者有 ESR1 突变。该试验要求患者在既往接受过一线或二线内分泌治疗 (包括含周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂的一线治疗) 后出现疾病进展。在 228 例有 ESR1 突变的患者中，elacestrant 组和 fulvestrant 或 AI 组的中位无进展生存期分别为 3.8 和 1.9 个月，elacestrant 组进展风险降低了 45%。在安全性方面，最常见的不良

事件 ($\geq 10\%$) 包括肌肉骨骼疼痛、恶心、胆固醇升高、谷草转氨酶升高、甘油三酯升高、疲劳、血红蛋白降低、呕吐、丙氨酸转氨酶升高、钠降低、肌酐升高、食欲下降、腹泻、头痛、便秘、腹痛、潮热和消化不良^[16]。此外，FDA 还批准了 Guardant360 CDx 检测作为辅助诊断方法，以鉴别乳腺癌患者是否可接受 elacestrant 治疗。欧洲药品管理局目前也正在审查 elacestrant 的上市许可申请^[17]。

2021 年 giredestrant (GDC-9545) 分别在欧洲肿瘤内科学会、美国临床肿瘤学会、圣安东尼奥乳腺癌研讨会上报告了多项研究结果。Ia 期研究比较 giredestrant 单药与 giredestrant 联合哌柏西利在局部晚期或转移性 ER+/HER2-乳腺癌患者，giredestrant 以每日 10、30、90/100、250 mg 4 种不同剂量给药，患者均显示出良好的耐受性^[18]。Acel ERA II 期研究评估 giredestrant 与阿那曲唑、giredestrant+ 哌柏西利与阿那曲唑 + 哌柏西利在绝经后早期未治 ER+/HER2-绝经后乳腺癌新辅助疗效 (NCT04436744)。该研究使用相对 Ki-67 减少作为增殖生物标志物来评估 giredestrant 的药效学效应，这表明治疗抑制肿瘤生长的能力。结果显示 giredestrant 组 Ki-67 下降达 75%，而阿那曲唑组为 67%。giredestrant 的安全性与其作用机制一致，与 giredestrant 相关的不良反应 (28%) 少于阿那曲唑 (38%)。没有发生与 giredestrant 有关的 ≥ 3 级不良事件或严重不良事件^[19]。其他 I-III 期研究包括 GO40987 研究、persev ERA 研究、Lid ERA 研究、acel ERA 研究 (WO423120) 等。

2.3 SERD的局限性

口服 SERD 作为一类新型内分泌治疗药物，对内分泌治疗敏感和 ESR1 突变的乳腺癌患者均有效，为 ER+ 乳腺癌患者提供了更有效、更便捷的治疗选择。然而口服 SERD 也面临一些挑战。例如需较高浓度“占据”靶点 ER 足够长时间才能发挥作用，需要进一步优化药代动力学特性，并深入了解耐药机制以及还需要进行更多研究来评估口服 SERD 在辅助和新辅助治疗中的应用^[20]。因此研究人员还在探索降解 ER 的新技术，只需与靶蛋白有一定的结合率即可降解靶蛋白，可作用于“不可成药”或突变的靶点。

3 蛋白水解靶向嵌合体

内分泌疗法在治疗乳腺癌患者方面取得了巨大成效，但其存在的毒副作用、治疗时间长及耐药等问题接踵而至。泛素化-蛋白酶体系统的蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis targeting chimeras, PROTAC) 技术是一种新兴的靶向治疗策略，其机制与 SERDS 完全不同，是通过的降解乳腺癌细胞中 ER 来发挥治疗作用，可以有效克服耐药，可能会提供相对于 SERD 更高的药效。目前，PROTAC 已在癌症、免疫紊乱、神经退行性疾病等领域展现出了巨大的潜力和前景，并有多数 PROTAC 分子进入了临床试验阶段。预计未来会有更多的 PROTAC 分子作为基础生物学研究工具为人类健康带来益处。

3.1 PROTAC概念及其在药物研发中的应用

PROTAC 是一种异双功能分子，其包括两个功能配体和中间的连接子 3 个部分组成，分子的一端连接结合靶蛋白的配体，另一端连接 E3 连接酶的配体，中间通过合适的 Linker 相连，最终形成靶蛋白-PROTAC-E3 连接酶三元复合物，从而启动泛素化途径降解靶蛋白，并且 PROTAC 在发挥作用后可脱离靶蛋白和 E3 连接酶，释放的 PROTAC 会继续重复下一个蛋白的降解，实现在细胞内循环利用 (图 2)^[21]。相较于传统的小分子药物，PROTACs 药物发现策略具有显著优势，包括更高的选择性和对先前被认为“不可成药”的蛋白质靶点的攻击能力。其摒弃了传统小分子抑制剂依赖的“占位驱动 (occupancy-driven)”方式，转而采用了一种创新的“事件驱动 (event-driven)”药理学策略^[22]。这种策略的显著特点是其能够仅通过催化量的药物来有效地降解细胞内的目标蛋白，从而为探索难以成药靶点提供了全新的路径。

3.2 靶向ER α -PROTAC的分类及研究进展

ER α 被认为是女性生殖道和乳腺中雌激素信号传导的主要介质，并且大多数内分泌耐药性机制依赖于 ER α 的活性。已有多项数据显示，靶向降解 ER α 的策略可以有效规避耐药发生。目前已经开发出了多种靶向 ER α -PROTAC，可根据其 E3 连接酶配体进行分类包括 E3 泛素连接酶复合物的一种底物识别亚基 (cereblon, CRBN)、肿瘤抑制蛋白 (von hippel-lindau, VHL)、凋亡抑

制蛋白 (inhibitor of apoptosis proteins, IAP) 等多种配体。

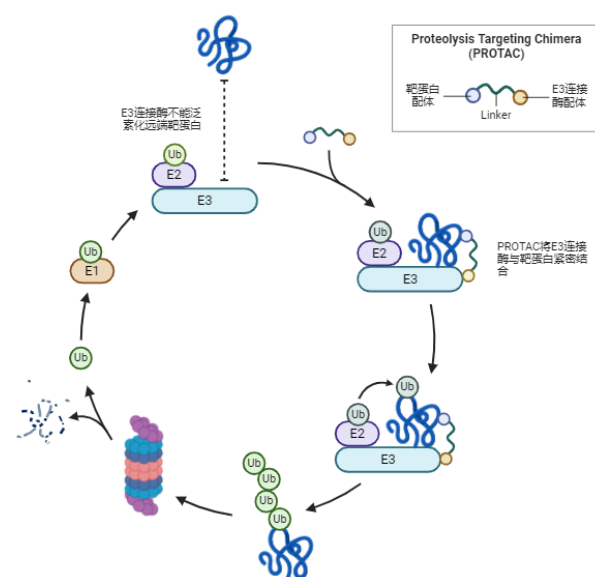


图2 PROTACs的作用机制^[21]

Figure 2. Mechanism of PROTACs^[21]

3.2.1 基于CRBN的ER α -PROTACs

ARV-471 是一款新型口服 ER α -PROTAC 蛋白降解剂 (图 3)，由辉瑞与 Arvinas 联合开发，用于治疗局部晚期或转移性 ER+/HER2- 乳腺癌患者^[23]。研究结果表明，ARV-471 在肿瘤细胞中表现出近乎完全的 ER α 降解，作为单药疗法在多种 ER α 相关的异种移植模型中能够有效诱导肿瘤体积缩小^[24]。在 2022 年首个人体 I/II 期研究 (NCT04072952) 的 II 期扩展队列中，ARV-471 单药治疗在重度 ER+/HER2- 晚期乳腺癌患者中显示出临床活性并具有良好的耐受性，以 200 mg ($n=35$) 和 500 mg ($n=36$) 剂量，每日口服 1 次 (QD) 的试验中临床获益率分别为 37.1% (95%CI: 21.5, 55.1) 和 38.9% (95%CI: 23.1, 56.5)；并且在 ESR1 突变亚组中也观察到临床活性，200 mg ($n=19$) 和 500 mg ($n=22$) QD 治疗组的临床获益率分别为 47.4% (95%CI: 24.4, 71.1) 和 54.5% (95%CI: 32.2, 75.6)。上述给药组的大多数不良事件为 1/2 级，少数不良事件的出现导致剂量减少 (500 mg, $n=3$) 或停药 (200 mg, $n=1$; 500 mg, $n=2$)，最终在该研究中接受 200 mg QD 的患者亚组 ($n=9$) 中，观察到高达 95% 的 ER α 降解，中位数为 69%^[25]。故 ARV-471 200 mg QD 被选择为推荐 III 期临床试验的最佳单药剂量。2022 年 11 月 16 日，辉瑞

和 Arvinas 公示了 ARV-471 的 III 期临床试验方案, 计划入组 561 例晚期复发性乳腺癌患者, 与氟维司群头对头对照, 预计在 2024 年初步完成 ARV-471 的 III 期研究^[26]。在乳腺癌领域, 可口服化合物 ARV-471 作为目前最早已进入临床 II 期的重要选手, 势必引发众多关注, 从而引领该技术潮流进入蓄力发展进程之中。

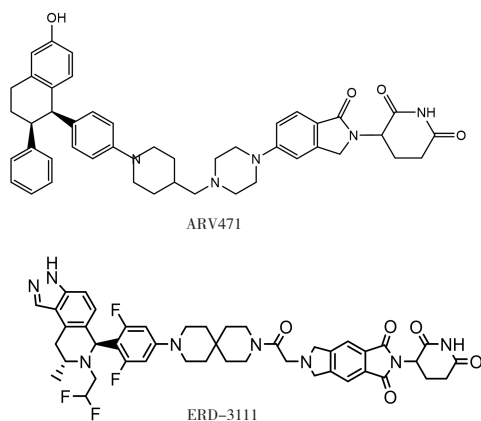


图3 基于CRBN的ER α -PROTACs结构式
Figure 3. ER α -PROTACs structural formula based on CRBN

2023 年, 有研究报道了 ERD-3111 (图 4), 一种有效的口服 ER α -PROTAC。这种嵌合体有一个三环吡唑核心支架, 并有一个新的 CRBN 配体 (TX-16) 作为 E3 连接酶配体^[27]。该化合物可以强效且有效地诱导 MCF-7 和 T47D 细胞中 ER α 蛋白的降解, 并且在大鼠、小鼠和狗中均实现了优异的药代动力学特征以及良好的口服生物利用度。ERD-3111 显示出优异的肝微粒体稳定性, 并且无显著的 hERG (the human Ether-à-go-go-Related Gene, hERG) 毒性或细胞色素 P450 酶 (Cytochrome p450, CYP) 抑制作用^[28]。PK/PD 研究结果表明, 口服 ERD-3111 可以非常有效地降低异种移植肿瘤组织中野生型和突变型 ER α 蛋白的水平, 并实现高血浆和肿瘤组织暴露。在 MCF-7 野生型和 ESR1-D538G/Y537S 异种移植肿瘤模型中, ERD-3111 显示出肿瘤持续性消退, 并且没有动物体重减轻或其他毒性。综上所述, ERD-3111 是一种有效的、口服生物利用度高且高效的 ER α PROTAC 降解剂, 代表了一种用于广泛评估 ER α 乳腺癌治疗的有前途的先导化合物^[29]。

3.2.2 基于VHL的ER α -PROTACs

除了 CRBN 配体, VHL 肿瘤抑制配体作为 E3

连接酶广泛用于 ER α -PROTACs 的发展。2020 年, 有研究报道了第 1 个基于雷洛昔芬和 VHL 配体的 ER α -PROTAC-ERD-308。ERD-308 比 fulvestrant 更彻底地降解 ER^[30], 在 MCF-7 和 T47D 肿瘤细胞表现出良好的细胞活性抑制效果, 可以在 4 h 内有效诱导乳腺癌细胞中 ER 的降解, 半数最大降解浓度分别为 0.17 nmol/L 和 0.43 nmol/L, 最大降解率为 95%^[31]。本次研究证明基于 ERD-308 进一步优化, 有望获得一种新型有效的治疗有效晚期和转移性 ER 阳性乳腺癌患者的候选药物。

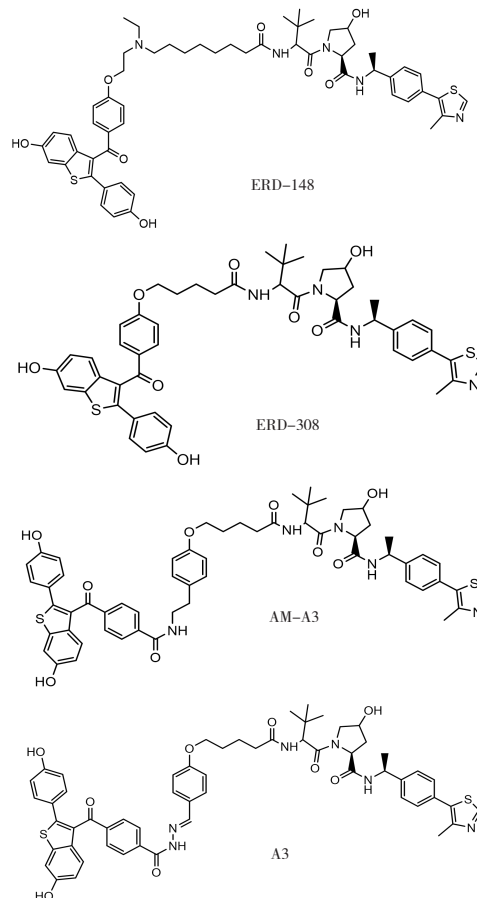


图4 基于VHL的ER α -PROTACs结构式
Figure 4. ER α -PROTACs structural formula based on VHL

2020 年该团队报道了另一种基于雷洛昔芬和 VHL 配体的 ER α -PROTAC、ERD-148。ERD-308 与 ERD-148 的差异在于连接子组成, ERD-148 具有疏水烷基连接体, 而 ERD-308 在连接体中嵌入了醚^[32]。该团队表示在设计 PROTAC 系列化合物中, ERD-148 被认为是最有效的, 并且在 MCF-7 野生型和突变型细胞中均下调 ER α 的表达, 并优于 fulvestrant。研究发现, ERD-148 显著下调 ER α 下游基因 GREB1 的表达, 其下调趋势与 fulvestrant 相

当。ERD-148 对于 ER 阴性、不依赖雌激素的细胞系无明显杀伤作用, 仅在浓度高于 90% 抑菌浓度时显示出较小的非特异性毒性, 这突出了 ERD-148 基于靶点选择性的治疗潜力^[33]。但目前两个化合物均处于临床前研究, 未进入临床研究阶段。

2020 年, Roberts 等^[34]团队报道了靶向 ER α -PROTAC A3 和 AM-A3。其中 A3 采用酰肼连接链来连接 ER 配体和 VHL 配体, 研究发现 A3 可以有效降解 ER+ 肿瘤细胞系中 ER α 水平, 半数最大降解浓度为 10 nmol/L, 最大降解效率高达 95%。随后, 该团队又将 linker 替换成更稳定的酰胺连接链, 得到了降解活性更好的 PROTAC AM-A3, 半数效最大降解浓度为 1.1 nmol/L, 最大降解率为

98%。虽然临床前的活性较好, 但目前也未进入临床阶段。

3.2.3 基于 IAP 的 ER α -PROTACs

基于 E3 泛素连接酶 IAP 的 PROTAC 也称为特异性和非遗传 IAP 依赖性蛋白消除剂 (SNIPER), 并且 IAP 抑制剂及其衍生物通常用作 SNIPER 的 E3 连接酶配体^[35]。2011 年, Itoh 等^[36]报道了首个基于 IAP 的 PROTAC-SNIPER-25 通过在单个分子内连接 ER α 抑制剂雌酮配体和 IAP 配体 (贝他定) 靶向 ER α (图 5)。其发现 SNIPER-25 在 1 nmol/L 时显著降低了乳腺癌细胞 MCF-7 的水平。此研究为后续开发基于 IAP 的靶向 ER α -PROTACs 提供了很好的策略。

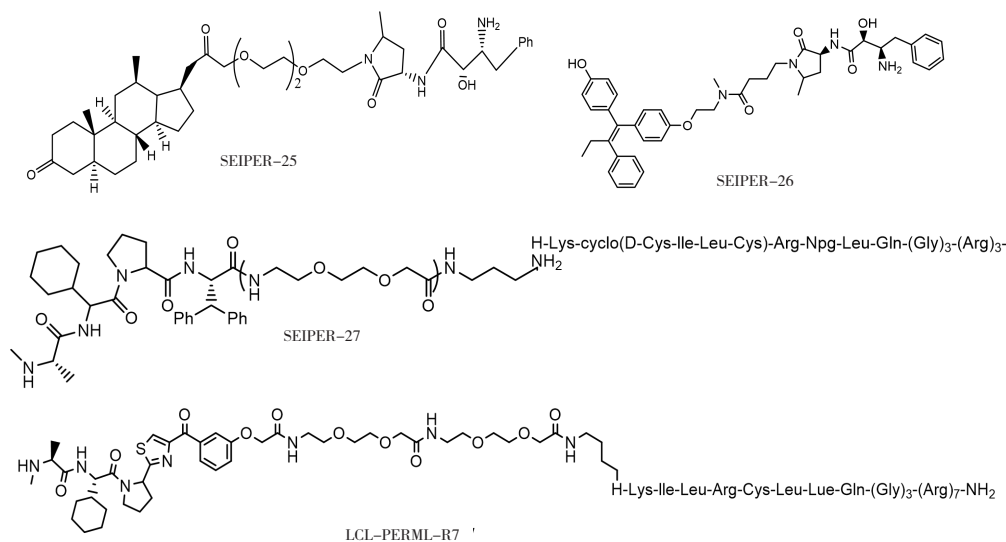


图5 基于 IAP 的 ER α -PROTACs 结构式

Figure 5. ER α -PROTACs structural formula based on CRBN

2012 年, Demizu 等^[37]将 4-羟基他莫昔芬与 IAP 配体 (贝他定) 连接, 合成了 3 种 ER α -SNIPERs。研究发现, 其中 SNIPER-26 在乳腺癌 MCF-7 和 T-47D 细胞上均可以降解 ER α , 并且在低浓度的 10 nmol/L 下也能有效降低 ER α 的水平。此外, 该团队发现 SNIPER-26 可以在 MCF-7 细胞上诱导产生活性氧从而导致细胞死亡。

PERM3 是类固醇受体激活因子 1 的肽类似物, 与 ER α 结合并相互作用。R7 是一个七精氨酸片段, 可以提高 PERM3 的通透性。Demizu 等^[37]基于 PERM3-R7 发现了 SNIPER-27 和 SNIPER-28。SNIPER-27 对 MCF-7 细胞 ER α 和 cIAP1 的表达呈浓度依赖性降低, 但浓度大于 6 nmol/L 时开始出现毒性作用。SNIPER-28 对 ER α 的降解能力略弱于 SNIPER-27, 但在浓度为 20 nmol/L 时才出现毒

性作用^[38]。此研究提示确定药物的安全剂量也是获得良好的治疗窗口的关键。

2021 年, Yokoo 等^[39]成功开发了以 ER α 结合肽 PERML 为基础, 由天然氨基酸组成的钉合肽 stPERML-R7。stPERML-R7 包含 1 个七-精氨酸基序和 1 个碳氢化合物缝合部分, 与母体多肽 PERML 相比, stPERML-R7 显示出更高的 α 螺旋性和与 ER α 相似的结合亲和力。结果表明, 缝合 PERML 是延长降解活性持续时间的有效途径。此外, 降解剂 LCL-stPERML-R7 对 ER α 的转录抑制活性高于肽配体 (stPERML) 和不具有装订结构的降解剂 (LCL-PERML-R7)。在肽中引入碳氢化合物可以增加其化学成分。这可能是克服肽基降解剂局限性的策略之一, 也扩大了可以进入蛋白质表面的肽配体的可用性。

3.2.4 其他类型的ER α -PROTACs

AC0682 也是目前正在进行临床试验的 ER α -PROTAC。AC0682 是 Accutar Biotech 公司基于其人工智能药物研发平台利用 ACCU Degron 技术研发的。AC0682 的化学结构尚未公开^[40]。通过同时结合 E3 连接酶和 ER, AC0682 在多个 ER 阳性乳腺癌细胞系中诱导了纳摩尔级别最大降解浓度, 有效将 ER α 降解, 包括他莫昔芬耐药的长期无雌激素培养的 (LTED) 细胞系和表达临床相关 ESR1 突变的细胞系 (Y537S 和 D538G)。AC0682 对蛋白酶体依赖性 ER α 的降解在治疗数小时后达到峰值, 导致 ER α 调节基因的表达减少, 随后细胞生长受到抑制。在体内实验中, AC0682 的口服给药实现了大量的药物暴露和口服生物利用度, 并且在多种动物中具有良好的耐受性。在雌二醇依赖的 MCF-7 异种移植瘤中, 每日口服 AC0682 导致剂量依赖性的肿瘤生长抑制/消退, 同时在研究终止时肿瘤中 ER α 蛋白降低超过 90%, 特别是 3 mg/kg 每日口服给药达到了肿瘤停滞的效果。在雌二醇依赖和他莫昔芬耐药的 MCF-7 模型中, AC0682 联合帕博西尼 (palbociclib) 具有明显的协同作用^[41]。AC0682 正在进行 I 期临床试验 (NCT05489679 和 NCT05080842), 以评估其治疗 ER+/HER2- 晚期乳腺癌或转移性乳腺癌患者的安全性、耐受性、药动学和有效性^[42]。

3.3 PROTAC发展优势及挑战

PROTAC 技术优势在于利用细胞内泛素蛋白酶系统降解整个靶蛋白的双功能小分子, 对靶蛋白的酶活性和非酶活性均能起到清除作用, 其疗效不易受到靶蛋白增加或突变的影响, 在一定程度上能克服内分泌治疗药物的耐药性^[43]。

截止目前共有两款 ER α -PROTAC 进入临床, 其中进展最快的是由辉瑞与 Arvinas 联合开发 ARV-471 已启动临床 III 期试验, 另外一款由冰洲石生物公司研发的 AC-0682 开展 I 期临床研究, 前景可期。但目前也面临着很大的挑战, PROTAC 药物还处于相对早期阶段, PROTAC 降解剂从设计、合成到生物评价需要大量工作去探索。首先, 由于分子量比较大导致溶解度差、渗透性差、吸收差、口服生物利用度低、代谢稳定性差、合成难度大等问题^[44]。近年来, 研究人员通过不断改善 E3 连接酶配体以及 PROTAC 分子

的整体改造用于改善 PROTAC 此问题。本文基于 E3 连接酶配体对 ER α -PROTAC 进行分类总结, 对比而言 CRBN 配体是在口服吸收方面处于更合适的化学空间。由于 CRBN 的分子量小和广泛的靶点适应性等优点, 近年来人们也在不断探索新型 CRBN 配体, 用来改善 PROTAC 成药性。其次, 潜在毒副作用不明确。潜在毒性是 PROTAC 发展的另一瓶颈, 其毒理学及潜在副作用目前尚未有成熟的机理模型定量模拟和描述药动学和药效学之间的关系, 可能出现“在靶”和“脱靶”相关的副作用。仍需要探索人体药代动力学预测和模拟剂量之间, 人群之间的 PK 和 PD 预测^[45]。最后, 传统 PROTACs 器官靶向性差, 易削弱治疗效果并引发非靶标组织的不良反应。除了对 PROTAC 分子进行结构修饰外, 递送系统也可以成为一种有效的辅助策略^[46]。因此, PROTAC 和多功能递送系统的联合将为靶向蛋白降解领域开辟新的研究方向。

4 结语

在治疗 ER 阳性乳腺癌领域中, 口服 SERD 类药物虽然对 ESR1 突变的乳腺癌患者有显著的治疗效果, 但对于 ESR1 未突变患者却没有疗效, 且药动学特性还需要进一步完善。这提示了口服 SERD 药物获益人群的生物标记物相关研究的探索之路任重而道远, 也引发了研究人员对于新技术的开发与探索。

从 PROTAC 概念的提出到 PROTAC 药物进入临床评估已经走过 20 余年的时间。作为一种新兴的技术, PROTAC 引起了学术界以及制药界的极大关注。尤其在过去的几年, PROTAC 分子在 I 期、II 期临床试验中已表现出惊人结果。PROTACs 相比于传统小分子药物有极大的优势, 比如解决耐药、提高选择性、靶向不可成药的靶点和消除整个蛋白等。与此同时, 基于该技术的药物开发也面临诸多挑战。针对 ER α -PROTAC 的开发, 目前受到配体可用性和合理设计限制的约束, 可用于设计的 E3 泛素连接酶非常有限, 发现和扩展新型可用的 E3 泛素连接酶也是未来研究方向之一。本文分析传统内分泌药物的应用前景并着重总结靶向降解 ER α 的新型降解药物研究进展, 为后续治疗 ER α 阳性乳腺癌的药物研发提供策略和指导方向。近些年取得的初步成果已经使人们对

PROTAC 寄予了厚望, 期待这一新的治疗策略最终应用于临床, 使肿瘤患者获益。

参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 2 Do Nascimento RG, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?[J]. *Mastology*, 2020, 30: e20200024. DOI: [10.29289/25945394202020200024](https://doi.org/10.29289/25945394202020200024).
- 3 Akram M, Iqbal M, Daniyal M, et al. Awareness and current knowledge of breast cancer[J]. *Biol Res*, 2017, 50(1): 33. DOI: [10.1186/s40659-017-0140-9](https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9).
- 4 刘宇婷, 刘鹭雯, 何怡青, 等. 雌激素受体相关信号通路在乳腺癌内分泌治疗耐药中的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2024, 53(9): 7–11. [Liu YT, Liu YW, He YQ, et al. Research progress of estrogen receptor-related signaling pathway in breast cancer resistance to endocrine therapy[J]. *Journal of Medical Research*, 2019, 53(9): 7–11.] DOI: [10.11969/j.issn.1673-548X.2024.09.002](https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2024.09.002).
- 5 Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, et al. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential[J]. *Steroids*, 2014, 90: 13–29. DOI: [10.1016/j.steroids.2014.06.012](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.012).
- 6 Yaşar P, Ayaz G, User SD, et al. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling[J]. *Reprod Med Biol*, 2016, 16(1): 4–20. DOI: [10.1002/rmb2.12006](https://doi.org/10.1002/rmb2.12006).
- 7 Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, et al. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1786. DOI: [10.1038/s41467-021-22024-3](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22024-3).
- 8 Patel R, Klein P, Tiersten A, et al. An emerging generation of endocrine therapies in breast cancer: a clinical perspective[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1): 20. DOI: [10.1038/s41523-023-00523-4](https://doi.org/10.1038/s41523-023-00523-4).
- 9 Fan W, Chang J, Fu P. Endocrine therapy resistance in breast cancer: current status, possible mechanisms and overcoming strategies[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(12): 1511–1519. DOI: [10.4155/fmc.15.93](https://doi.org/10.4155/fmc.15.93).
- 10 Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 1–24. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.12.012).
- 11 Iorfida M, Mazza M, Munzone E. Fulvestrant in combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- metastatic breast cancers: current perspectives[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2020, 12: 45–56. DOI: [10.2147/BCTT.S196240](https://doi.org/10.2147/BCTT.S196240).
- 12 Wang Y, Tang SC. 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. DOI: [10.1007/s10555-022-10066-y](https://doi.org/10.1007/s10555-022-10066-y).
- 13 Neupane N, Bawek S, Gurusinge S, et al. Oral SERD, a novel endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(3): 619. DOI: [10.3390/cancers16030619](https://doi.org/10.3390/cancers16030619).
- 14 Varella L, Cristofanilli M. Evaluating elacestrant in the management of ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer: evidence to date[J]. *Onco Targets Ther*, 2023, 16: 189–196. DOI: [10.2147/OTT.S400563](https://doi.org/10.2147/OTT.S400563).
- 15 Wardell SE, Nelson ER, Chao CA, et al. Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(5): 713–724. DOI: [10.1530/ERC-15-0287](https://doi.org/10.1530/ERC-15-0287).
- 16 Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, et al. Phase I study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader, in ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1360–1370. DOI: [10.1200/JCO.20.02272](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02272).
- 17 Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28): 3246–3256. DOI: [10.1200/JCO.22.00338](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338).
- 18 Elgene L, Komal LJ, Jose APF, et al. A phase Ib study to evaluate the oral selective estrogen receptor degrader GDC-9545 alone or combined with palbociclib in metastatic ER-positive HER2-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 1023–1023. DOI: [10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1023](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1023).
- 19 Miguel M, Elgene L, Mariana CMG, et al. AcelERA breast cancer (BC): phase II study evaluating efficacy and safety of giredestrant (GDC-9545) versus physician's choice of endocrine monotherapy in patients (pts) with estrogen receptor-positive, HER2-negative (ER+/HER2-) locally advanced or metastatic breast cancer (LA/mBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): TPS1100–TPS1100. DOI: [10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS1100](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS1100).
- 20 Qureshi Z, Jamil A, Altaf F, et al. Elacestrant in the treatment landscape of ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced breast cancer: a contemporary narrative review[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(8): 4624–4633. DOI: [10.1097/MS9.0000000000002293](https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002293).
- 21 Békés M, Langley DR, Crews CM. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 181–200. DOI: [10.1038/s41573-021-00371-6](https://doi.org/10.1038/s41573-021-00371-6).
- 22 Dang CV, Reddy EP, Shokat KM, et al. Drugging the 'undruggable' cancer targets[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 502–508. DOI: [10.1038/nrc.2017.36](https://doi.org/10.1038/nrc.2017.36).
- 23 Han X, Sun Y. PROTACs: a novel strategy for cancer drug discovery and development[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(3): e290. DOI: [10.1002/mco2.290](https://doi.org/10.1002/mco2.290).
- 24 Qi SM, Dong J, Xu ZY, et al. PROTAC: an effective targeted protein degradation strategy for cancer therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 692574. DOI: [10.3389/fphar.2021.692574](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.692574).
- 25 ARV-471: Phase 2 VERITAC trial results—Arvinas[EB/OL]. (2024-08-30) [2024-10-18]. <https://ir.arvinas.com/static-files/e0d56eb4-13c4-43e9-935d-f24a18d2fe6e>.
- 26 Hamilton EP, Ma C, De Laurentiis M, et al. VERITAC-2: a

- Phase III study of vepdegestrant, a PROTAC ER degrader, versus fulvestrant in ER+/HER2-advanced breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2024, 20(32): 2447–2455. DOI: [10.1080/14796694.2024.2377530](https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2377530).
- 27 Chen Z, Hu B, Rej RK, et al. Discovery of ERD-3111 as a Potent and Orally Efficacious Estrogen Receptor PROTAC Degradar with Strong Antitumor Activity[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(17): 12559–12585. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.3c01186](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01186).
- 28 Rej RK, Allu SR, Roy J, et al. Orally bioavailable proteolysis-targeting chimeras: an innovative approach in the golden era of discovering small-molecule cancer drugs[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(4): 494. DOI: [10.3390/ph17040494](https://doi.org/10.3390/ph17040494).
- 29 Chen Z, Hu B, Rej RK, et al. Discovery of ERD-3111 as a potent and orally efficacious estrogen receptor PROTAC degrader with strong antitumor activity[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(17): 12559–12585. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.3c01186](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01186).
- 30 Liu J, Ma J, Liu Y, et al. PROTACs: a novel strategy for cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 2): 171–179. DOI: [10.1016/j.semcancer.2020.02.006](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.006).
- 31 Zeng S, Huang W, Zheng X, et al. Proteolysis targeting chimera (PROTAC) in drug discovery paradigm: recent progress and future challenges[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 210: 112981. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112981](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112981).
- 32 Hu B, Hu J. Complete elimination of estrogen receptor α by PROTAC estrogen receptor α degrader ERD-148 in breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 203(2): 383–396. DOI: [10.1007/s10549-023-07136-2](https://doi.org/10.1007/s10549-023-07136-2).
- 33 Gonzalez TL, Hancock M, Sun S, et al. Targeted degradation of activating estrogen receptor α ligand-binding domain mutations in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(3): 611–622. DOI: [10.1007/s10549-020-05564-y](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05564-y).
- 34 Roberts BL, Ma ZX, Gao A, et al. Two-stage strategy for development of proteolysis targeting chimeras and its application for estrogen receptor degraders[J]. *ACS Chem Biol*, 2020, 15(6): 1487–1496. DOI: [10.1021/acschembio.0c00140](https://doi.org/10.1021/acschembio.0c00140).
- 35 Wang C, Zhang Y, Shi L, et al. Recent advances in IAP-based PROTACs (SNIPERs) as potential therapeutic agents[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 1437–1453. DOI: [10.1080/14756366.2022.2074414](https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2074414).
- 36 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. DOI: [10.1016/j.bmc.2011.09.041](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.041).
- 37 Demizu Y, Okuhira K, Motoi H, et al. Design and synthesis of estrogen receptor degradation inducer based on a protein knockdown strategy[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(4): 1793–1796. DOI: [10.1016/j.bmcl.2011.11.086](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.086).
- 38 Ohoka N. Development of protein knockdown technology as emerging drug discovery strategy[J]. *Yakugaku Zasshi*. 2018, 138(9): 1135–1143. DOI: [10.1248/yakushi.18-00113](https://doi.org/10.1248/yakushi.18-00113).
- 39 Yokoo H, Ohoka N, Takyo M, et al. Peptide stapling improves the sustainability of a peptide-based chimeric molecule that induces targeted protein degradation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8772. DOI: [10.3390/ijms22168772](https://doi.org/10.3390/ijms22168772).
- 40 Han X, Sun Y. Strategies for the discovery of oral PROTAC degraders aimed at cancer therapy[J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2022, 3(10): 101062. DOI: [10.1016/j.xcrp.2022.101062](https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2022.101062).
- 41 He W, Zhang H, Perkins L, et al. Abstract PS18-09: novel chimeric small molecule AC682 potently degrades estrogen receptor with oral anti-tumor efficacy superior to fulvestrant[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4_Supplement): PS18-09. [https://DOI.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS18-09](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS18-09).
- 42 Li J, Chen X, Lu A, et al. Targeted protein degradation in cancers: Orthodox PROTACs and beyond[J]. *Innovation (Camb)*, 2023, 4(3): 100413. DOI: [10.1016/j.xinn.2023.100413](https://doi.org/10.1016/j.xinn.2023.100413).
- 43 Rej RK, Thomas JE 2nd, Acharyya RK, et al. Targeting the estrogen receptor for the treatment of breast cancer: recent advances and challenges[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(13): 8339–8381. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.3c00136](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00136).
- 44 Wang Z, Che S, Yu Z. PROTAC: Novel degradable approach for different targets to treat breast cancer[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 198: 106793. DOI: [10.1016/j.ejps.2024.106793](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106793).
- 45 Kaur R, Chaudhary G, Kaur A, et al. PROTACs: a hope for breast cancer patients?[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(3): 406–417. DOI: [10.2174/1871520621666210308100327](https://doi.org/10.2174/1871520621666210308100327).
- 46 李永正, 张静娟, 宋健, 等. 蛋白降解靶向纳米嵌合体在肿瘤治疗中的应用进展 [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2024, 16(10): 26–34. [Li YZ, Zhang JJ, Song J, et al. Targeted protein degradation of the progress in the application of nano chimeras in tumor therapy[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2024, 16(10): 26–34.] DOI: [10.12037/YXQY.2024.10-04](https://doi.org/10.12037/YXQY.2024.10-04).

收稿日期: 2024 年 08 月 30 日 修回日期: 2024 年 10 月 18 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮