

研究合成可用于肿瘤特异性蛋白降解和乳腺癌精准治疗的高分子蛋白降解剂

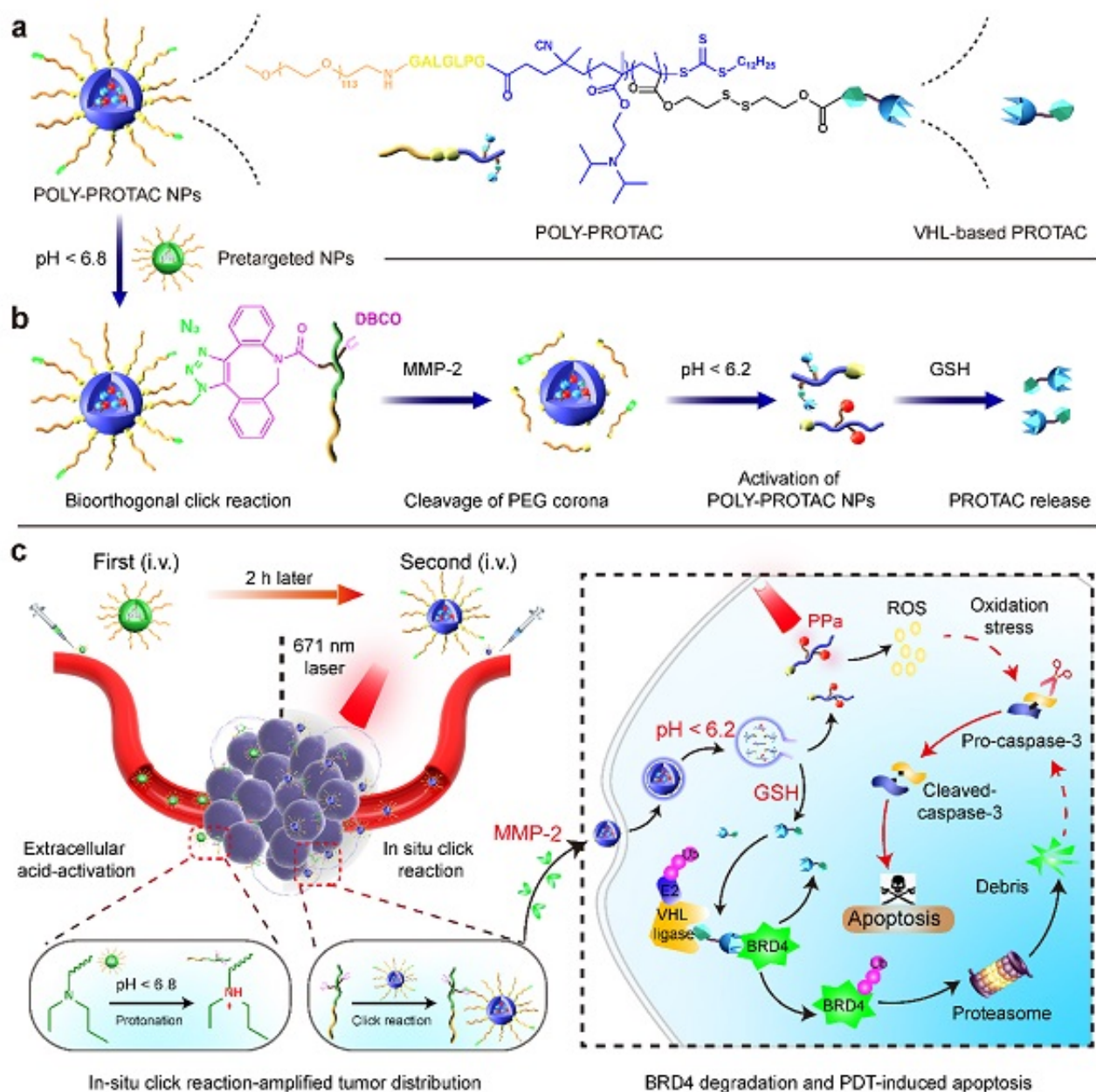
作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19361.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

蛋白质降解靶向嵌合体（proteolysis targeting chimeras, PROTACs）可高效降解蛋白质从而实现多种疾病治疗，受到广泛关注。尽管前景看好，但传统PROTAC小分子的药代动力学行为并不理想，且缺乏肿瘤特异性，其持续保持的高效催化降解特性会不可控降解正常组织部位POI蛋白，导致严重的毒副作用，限制了临床应用。因此，精准递送PROTAC分子至肿瘤部位并有效降解瘤内目标蛋白，对于开发PROTAC抗肿瘤药物至关重要。7月26日，中国科学院上海药物研究所于海军课题组与同济大学、复旦大学附属中山医院、华东师范大学合作，在《自然-通讯》（Nature Communications）上，发表了题为Engineered bioorthogonal POLY-PROTAC nanoparticles for tumour-specific protein degradation and precise cancer therapy

Adv Mater, 2020. 1907210；Adv Mater 2021, 2101155；Adv Mater, 2021, 2102668），创新性提出了一种聚合物化PROTAC（POLY-PROTAC）纳米治疗策略，实现了肿瘤特异性PROTAC递送和蛋白降解。该成果展示了POLY-PROTAC精准降解目标蛋白以及基于PROTAC的高效肿瘤治疗前景。为实现PROTAC的精准肿瘤递送，研究合成了系列基于von Hippel-Lindau（VHL）配体的小分子PROTACs，而后通过共价的可逆加成-断裂链转移聚合（RAFT）将含有二硫键修饰的前体PROTACs连接在两亲性的高分子聚合物上。该高分子聚合物可自组装形成均一稳定的纳米粒，且具有肿瘤细胞外酶环境，胞内酸环境和还原环境的响应性，从而该纳米粒可实现肿瘤组织的特异性聚集和高效渗透。此外，研究对该纳米粒进行了叠氮化修饰以通过生物正交策略进一步增加纳米粒在肿瘤组织的蓄积滞留。为此，研究设计了载有DBCO基团的肿瘤细胞外微酸环境响应的预靶向纳米粒。该纳米粒可在肿瘤细胞外微酸环境下解离并暴露DBCO基团，从而通过点击化学反应捕获叠氮修饰的POLY-PROTAC纳米粒。滞留的N3@POLY-PROTAC纳米粒在肿瘤微环境中过表达的MMP-2酶作用下实现PEG脱壳从而更易在肿瘤组织渗透和被肿瘤细胞摄取；进入细胞后，纳米粒的肿瘤细胞内微酸环境响应性使其解离并恢复其荷载的光敏剂焦脱镁叶绿素a（PPa）的荧光活性，同时过表达的谷胱甘肽（GSH）切断连接PROTAC分子的二硫键将其释放以降解目标蛋白。研究证明了该生物正交的POLY-PROTAC纳米粒联合光动力治疗可有效激活凋亡蛋白caspase-3，从而实现高效抗肿瘤作用。该研究提出了特异性递送PROTAC分子至肿瘤部位的通用型纳米平台，并证实了其抗肿瘤潜能。研究工作得到国家自然科学基金、上海市科学技术委员会、上海市健康委员会等的支持。研究中的生物效应评价部分得到张江实验室国家蛋白质科学研究（上海）设施的支持。 [论文链接](#)



生物正交POLY-PROTAC纳米粒用于肿瘤特异性蛋白降解和精准治疗的示意图
研究团队单位：上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发