蛋白药物能否为癌症治疗带来曙光？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/33246.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！

蛋白药物能否为癌症治疗带来曙光？。癌症是现代社会挥之不去的阴影。

与健康细胞相比，癌细胞行为的改变是由蛋白质过度表达引起的。这些蛋白质具有促进细胞增殖、存活和迁移等功能，其中一些蛋白质很容易被靶向和抑制，而另一些蛋白质则不易被小分子或抗体接近，因此被认为是“不可成药”。

现在，这一困境正在被一种革命性技术打破。科学家将希望寄托于靶向蛋白降解技术，这种技术能够攻克传统药物无法触及的“不可成药”靶点，并对抗由这些蛋白质过度表达引起的癌症，或将为癌症治疗带来全新可能。

破解“不可成药”蛋白难题

蛋白水解靶向嵌合体（PROTAC）是一种新兴的靶向降解蛋白质的治疗策略。

在医学界，已经发现大概有3000种蛋白质和癌症及其他疾病脱不了干系。FDA批准的药物，仅能对付其中不到700种，其余大部分蛋白质被认为“不可成药”。因为传统药物很难找到合适的“抓手”，即结合位点来阻断其活性。

相比之下，PROTAC只需短暂地“抓住”这类蛋白质，并将其送到人体细胞内天然存在的“垃圾回收站”进行降解，剩下的工作就由细胞自身的机制来完成。完成后，PROTAC又开始寻找下一个目标。这种“抓捕—释放”机制效率极高，意味着仅需极小剂量的PROTAC就能产生持久效果。

PROTAC的另一个优势是“不留余地、斩草除根”。有些蛋白质以多种方式致病，但PROTAC能彻底清除致病蛋白质，从而消除所有可能的致病因素。

三种PROTAC进入III期临床试验

自2019年开始人体试验以来，至少有30种PROTAC进入了临床试验阶段，主要针对癌症，也包括帕金森病、炎症性疾病和疼痛。然而，到目前为止，还没有PROTAC获得批准。

其中，针对乳腺癌、前列腺癌和白血病的3种PROTAC已进入III期临床试验，这是上市前的最后一步。大多数PROTAC针对的是已批准药物作用的蛋白质。

首个进入III期临床试验的PROTAC是Arvinas和辉瑞公司联合开发的vepdegestrant，它能降解大多数乳腺癌生长所依赖的雌激素受体。今年3月初，Arvinas及辉瑞报告称，在带有一种乳腺癌相关突变的试验参与者中，这种降解剂比标准的抗雌激素药物更能延长患者的无病生存期。

与此同时，还有另外两种PROTAC也进入了III期临床试验。一种能降解驱动大多数转移性前列腺癌的雄激素受体；另一种则能降解慢性淋巴细胞白血病所需的BTK酶。针对这些靶点的药物虽已存在，但晚期癌症最终会对它们产生耐药性。

尽管PROTAC前景广阔，但它们也有局限性。它们难以附着在嵌入细胞膜的蛋白质上，也无法降解细胞外的蛋白质。此外，消除整个蛋白质还存在未知风险，并且人们也担心会意外降解其他蛋白质。针对滑膜肉瘤患者体内BRD9蛋白开发的两种首批针对“不可成药”蛋白的PROTAC已被搁置：第一种因心脏毒性而暂停了试验，第二种则因为药物效果不够显著。

英国《自然》杂志报道称，首个PROTAC的批准将是一个重要里程碑，但它很可能是针对一种已有其他药物靶向的癌症相关蛋白质，而针对以前从未被药物靶向过的蛋白质才是“真正的突破时刻”。

分子胶是下一个“潜力股”

除了PROTAC外，各路科研团队还在紧锣密鼓地开发一种名为分子胶的新型蛋白质降解剂。与PROTAC一样，分子胶“盯上”细胞里的泛素连接酶，来给蛋白质做个“大扫除”。但是，分子胶可不玩PROTAC那套“手拉手”的游戏。它不是将连接酶和蛋白质连接在一起，而是只附着在连接酶上，改变酶的表面，从而把蛋白质“忽悠”过来对其进行降解。

最畅销的抗癌药物之一、用于治疗多发性骨髓瘤的来那度胺就是一种分子胶，虽然它当初并非为这一使命而生。

分子胶降解剂的一大优势是，它不需要与想要降解的靶点结合，就能完成降解任务。它们可能比PROTAC更小、化学结构更简单，但难以寻找。

曾任全球生物科技巨头安进公司研究主管的德沙伊斯预计，包括PROTAC和分子胶在内的蛋白质降解剂，将取得大规模成功。不过他认为，完善任何药物技术都需要时间，即使在第一种药物上市后也是如此。这需要整个行业大约十年的共同努力才能实现。就当前而言，PROTAC仍处于这一轨迹的早期阶段。

作者：张佳欣 来源：科技日报

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转发