

# Fehérje lebontást kiváltó, célzott kiméra vegyületek (PROTACs). Új, ígéretes irányzat a gyógyszerkutatásban

## Molecular chimeras targeting protein degradation (PROTACs). Novel, promising concept in the contemporary drug discovery

Prof. Dr. DORMÁN György<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, H-6720 Szeged, Zrínyi u. 9.

<sup>2</sup>Innobios BT, H-2081 Piliscsaba, Fényesliget stny. 1/a.

### ABSTRACT

The traditional small molecule-driven drug therapies are based on the classical „lock-and-key” concept, thus, in order to inhibit the activities of target proteins, small molecule inhibitors competitively bind to the active sites of the target proteins. However, this old concept has serious limitations. The new paradigm, which could revolutionize drug discovery, is the targeted protein degradation via proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) [1]. It takes advantage of the ubiquitin–proteasome system to selectively degrade a protein of interest (POI). The roots of the new concept are back to early 2000s. Ciechanover, Hershko and Rose won the Nobel Prize in Chemistry jointly for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation in 2004. Its function is to remove the unwanted or damaged proteins in the body.

PROTACs is a bifunctional heterodimer that bind simultaneously to a POI and to an E3 ubiquitin ligase, the two ends being linked together by a chemical spacer. The close vicinity of the POI and the E3 ligase caused by the PROTACs trigger its ubiquitin tagging and degradation of the POI by the 26S proteasome. Because PROTACs do not require inhibiting the target protein's enzymatic activity, it need only to bind to any cavity on the surface of the proteins to induce their degradation. These facts hold novel therapeutic opportunities:  $\geq 80\%$  of disease-associated proteins are undruggable (not having sites where their function could be interfered); only sub-stoichiometric amounts are needed resulting in a low systemic exposure, which reduces the off-target problems and toxic side effects.

Most common E3 ligases exploited in PROTACs are pVHL, Mdm2, beta-TrCP1, cereblon, and c-IAP1. In the last 10 years extensive research has been initiated to identify novel E3 ligase binding ligands, as well as to build PROTACs conjugates with appropriate linkers to effectively degrade disease-associated proteins in various therapeutic areas. The first targeted protein degrader hit the clinic in 2019.

In the presentation, the history and relevance of PROTACs will be covered, with the design and synthetic aspects, and success stories including the on-going research activities in Hungary.

**Keywords:** proteolysis-targeting chimeras (PROTACs), drug discovery, E3 ligase, ubiquitin–proteasome system, protein degradation

### ÖSSZEFOGLALÓ

A hagyományos kismolekulás gyógyítás a klasszikus “kulcs-zár” koncepción alapszik azaz annak érdekében, hogy egy betegség-hordozó fehérje aktivitását gátolni tudjuk a kismolekulának kompetitív módon kell kötődnie a célfehérje aktív helyéhez. Azonban a régi koncepciónak számos korlátja van. Az új paradigma, amely forradalmasíthatja a gyógyítást, a célzott fehérje lebontás un. proteolízist kiváltó kiméra vegyületek által (PROTACs) [1]. PROTACs az ubikvitin-proteaszóma rendszert használja ki és szelektív módon képes lebontani a kérdéses fehérjét (POI). A módszer gyökerei a 2000-es évek elejére vezethetők vissza. Ciechanover, Hershko és Rose közösen kapta a 2004. évi kémiai Nobel-díjat az ubikvitin által mediált fehérje lebontás felfedezéséért. A lebontás lényegében a feleslegessé vált, vagy sérült fehérjék eltávolítását végzi a szervezetben.

PROTACs egy kétfunkciós heterodimer, ami egyidejűleg kötődik az elbontandó fehérjéhez és az E3 ubikvitin ligázhoz, valamint a 2 végén egy molekuláris távtartón át van összekapcsolva. A célzott fehérje és az E3 ligáz térközelsége eredményeként a PROTACs molekula kiváltja az ubikvitinálást és a

kívánt fehérje lebontását a 26S proteaszóma által. PROTACs nem igényli a célfehérje aktivitásának gátlását, a fehérje lebontás kiváltásához csak az szükséges, hogy a célfehérje felületének bármilyen üregéhez kötődjön. Ez a tény új terápiás lehetőséget hordoz, mivel a betegség-hordozó fehérjék  $\geq 80\%$ -a “nem gyógyszerrelhető” (azaz nincs olyan kötőhelye, amin át a funkcióját befolyásolni lehet); szubsztöchiometriás mennyiség elegendő az aktivitás kiváltásához, ami csökkenti a szisztémás terhelést, az egyéb fehérjékhez való kötődést és így a nemkívánt mellékhatásokat.

A leggyakrabban alkalmazott E3 ligázok: pVHL, Mdm2, beta-TrCP1, cereblon, és c-IAP1. A legutóbbi 10 évben intenzív kutatások kezdődtek új E3 ligáz kötő ligandumok azonosítására, ill. új megfelelő távtartóval ellátott PROTACs konjugátumok felfedezésére, amelyek hatékonyan bontják le a betegség-hordozó fehérjéket. Az első célzott fehérjebontó konjugátum 2019-ben került klinikai fázisba.

Előadásomban a PROTACs terület fejlődését, a tervezési és szintetikus szempontokat, valamint sikertörténeteket kívánok bemutatni, kitérve a hazai kutatásokra is.

**Kulcsszavak:** proteolízist kiváltó kiméra vegyületek (PROTACs), gyógyszerfelfedezés, E3 ligáz, ubikvitin – proteaszóma rendszer, fehérje degradáció

[1] Pettersson, M., & Crews, C. M. (2019). PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs)—past, present and future. *Drug Discovery Today: Technologies*, 31, 15-27.