

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.012

· 综述 ·

靶向溶酶体途径的蛋白降解新技术发展及应用

Development and application of lysosome-targeting protein degradation technologies

何俊杰^{1,2} 综述; 续繁星¹, 陈国江^{1,2} 审阅(1. 沈阳药科大学 无涯创新学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 军事医学研究院 国家安全特需药品全国重点实验室, 北京 100850)

[摘要] 靶向蛋白质降解技术作为一种突破性治疗方法, 在肿瘤治疗领域展现出替代传统抑制剂的巨大潜力。其中溶酶体靶向嵌合体(LYTAC)是一种新兴技术, 通过标记特定蛋白并将其引导至溶酶体降解, 可有效降解癌细胞膜上的蛋白和细胞外靶蛋白, 突破了传统蛋白酶体依赖型降解技术的空间局限性。相较于蛋白水解靶向嵌合体等泛素-蛋白酶体依赖技术, LYTAC展现出三大显著优势: (1) 降解靶标范围扩展至传统“不可成药”靶点; (2) 通过配体工程实现组织特异性递送; (3) 克服获得性耐药机制。重点评述LYTAC在肿瘤治疗中的突破性应用, 尤其是同类首创的有效药物, 强调了其在靶向难治性蛋白质方面的广泛应用潜力, 以期为研究人员提供全面参考, 推动LYTAC技术的深入研究与临床转化。

[关键词] 靶向蛋白降解; 溶酶体降解; 溶酶体靶向嵌合体; 肿瘤

[中图分类号] R730.51; Q26 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 08-0881-07

与传统的小分子疗法相比, 靶向蛋白降解技术在处理不可成药靶点方面展现出显著优势。与蛋白水解靶向嵌合体不同, 溶酶体靶向嵌合体(lysosome-targeting chimeras, LYTAC)通过溶酶体降解途径降解细胞外和膜上的目标蛋白(protein of interest, POI)^[1-2], 它是一个双功能共轭物, 会将POI与细胞表面溶酶体靶向受体连接而形成三元复合物^[3], 所用受体有阳离子-非依赖性甘露糖-6-磷酸受体(cation-independent mannose-6-phosphate receptor, CI-M6PR) (又称IGF2R)^[4]和去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)。CI-M6PR是广泛表达的跨膜受体, 其主要作用是将携带甘露糖-6-磷酸部分的酶引导至溶酶体内; ASGPR则在哺乳动物肝细胞特异性表达^[3], 可以特异性高效识别末端含有非还原半乳糖或者以N-乙酰半乳糖胺残基(N-acetylgalactosamine, GalNAc)为末端的糖蛋白或糖链, 介导糖蛋白的结合、内化和溶酶体降解^[5]。两受体均为可回收型, 无论有无配体均经历组成型内吞-再循环, 使其成为蛋白质降解研究和治疗的理想靶点^[6]。自BANIK等^[4]于2020年设计并开发了第一个LYTAC以来, 越来越多的研究人员开始关注这种新型肿瘤治疗方法^[7]。LYTAC已逐渐应用于包括肝癌和乳腺癌在内的各种肿瘤, 能显著降低肿瘤相关蛋白的表达, 取得了良好的治疗效果^[8]。

1 靶向蛋白降解技术的发展历程

靶向蛋白降解(targeted protein degradation, TPD)技术是一种新兴且具有深远影响的药物开发策略, 其核心理念在于通过特异性降解目标蛋白实现治疗目的, 已成为革新药物研发的重要策略^[9]。传统

TPD技术, 如蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimera, PROTAC)、分子胶等, 虽已取得显著进展, 但受限于泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)^[10]的空间局限性, 其降解范围局限于细胞内可溶性蛋白。本文聚焦于LYTAC技术, 因其开创性地利用溶酶体降解途径, 为膜蛋白相关疾病(如肿瘤免疫逃逸、神经退行性疾病^[11])提供了全新解决方案, 突破了靶向蛋白降解的瓶颈。下文将系统梳理TPD技术发展脉络(图1), 重点解析LYTAC技术的特性与研究进展。

1.1 传统TPD技术的发展与局限

TPD技术的起源可追溯至UPS的机制解析。2001年PROTAC概念首次提出, 开创了双功能分子诱导蛋白降解的先河, 通过连接靶蛋白与E3连接酶实现蛋白酶体依赖的降解^[12]。2015年后, ARV-110、ARV-471等临床候选药物的出现, 推动了PROTAC从实验室向临床转化^[13]。与此同时, 分子胶技术(如来那度胺^[14])通过重构E3连接酶-底物界面实现“不可成药”靶点的降解^[15], 其小分子属性显著改善了药代动力学特性。

随着研究的深入, 传统TPD技术暴露两大核心问题: 其一, 蛋白酶体仅能降解胞内可溶性蛋白, 无法处理跨膜蛋白及大分子复合物; 其二, UPS依赖性降解易受肿瘤微环境异常(如蛋白酶体活性抑制)干扰^[16]。这些局限性催生了新一代降解技术的探索。

[基金项目] 国家自然科学基金(No.81672803); 沈阳药科大学“优青”托举计划(No.YQ202114)

[作者简介] 何俊杰(2000—), 男, 硕士生, 主要从事抗体药物研发的研究

[通信作者] 陈国江; 续繁星(扫码获取作者联系方式)



1.2 LYTAC: 靶向细胞外及膜蛋白的前沿策略

LYTAC 技术是 TPD 领域的一项重要创新, 于 2020 年首次提出, 标志着 TPD 技术从胞内降解向跨膜/胞外靶向降解的转变。近年来, LYTAC 技术不断发展, 已经从基于抗体的第一代发展到小分子糖肽偶联物, 分子量从 >150 000 优化至 <5 000。新型 LYTAC 分子的设计和更多溶酶体受体的探索, 使其在肿瘤及神经退行性疾病治疗中均取得显著进展, 展现出广阔应用前景^[17]。

1.3 其他新兴降解技术简析

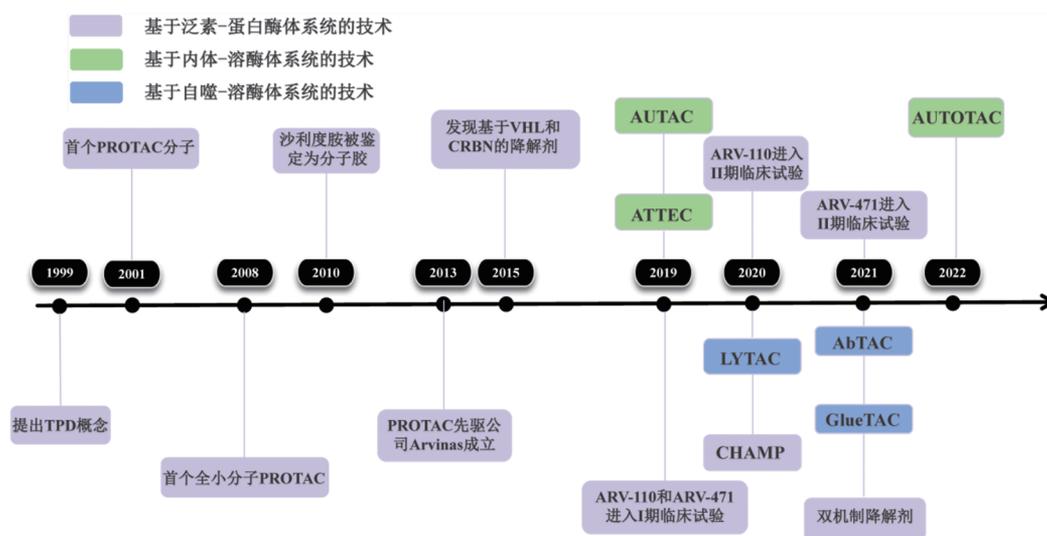


图1 TPD技术的发展过程

2 LYTAC 的组成与作用机制

下文将介绍 LYTAC 的组成与作用机制(图2)。

2.1 LYTAC 的组成

2.1.1 靶蛋白结合域

这一部分由能够特异性结合目标蛋白的配体或抗体片段构成, 用于识别并结合细胞表面的受体蛋白、分泌蛋白或其他胞外蛋白。

(1) 抗体片段: 常用单链抗体 (single chain fragment variable, scFv)、抗原结合片段或纳米抗体, 通过噬菌体展示或酵母展示技术筛选出对目标蛋白具有纳摩尔级亲和力的变体^[20]。例如, 针对 EGFR 或 PD-L1 的 scFv 已被成功应用于 LYTAC 设计。

(2) 非抗体配体: 也可采用天然配体 (如细胞因子、生长因子) 或适配体^[21]。

(3) 双特异性设计: 部分 LYTAC 采用双表位结合策略, 通过同时结合目标蛋白的两个不同表位, 增强复合物稳定性并降低脱靶风险。

2.1.2 溶酶体靶向配体

溶酶体靶向配体是 LYTAC 的另一关键结构, 负责引导复合物进入溶酶体降解途径。目前研究较多

以抗体为基础的 PROTAC (antibody-based PROTAC, AbTAC) 技术通过抗体介导的溶酶体靶向扩展了工程化降解范围^[18], 而自噬靶向嵌合体 (autophagy-targeting chimera, AUTAC) 和自噬连接化合物 (autophagosome-tethering compound, ATTEC) 技术则通过自噬-溶酶体途径清除错误折叠蛋白^[19], 尽管这些技术各具特色, 其应用仍受限于靶标类型或组织分布特性。相较而言, LYTAC 在靶标普适性与临床验证进度上更具突破性意义。

的两类受体为: CI-M6PR (阳离子非依赖性甘露糖-6-磷酸受体)、ASGPR (去唾液酸糖蛋白受体)。

CI-M6PR 配体特征: M6P 修饰的糖链 (如溶酶体酶上的 N-连接聚糖), 通过重组技术将 M6P 糖基化引入抗体 Fc 区或融合蛋白; 表达广泛性: CI-M6PR 在几乎所有细胞表面表达, 尤其富集于成纤维细胞和免疫细胞, 但再循环速率较慢, 可能限制降解效率^[17]; 工程化优化: 通过多聚化 M6P 配体 (如三聚体 M6P) 可增强受体结合亲和力, 促进复合物内化。

ASGPR 的配体特征: 能识别包含末端半乳糖或 N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 残基的多种配体; 肝脏特异性: ASGPR 在肝细胞表面高表达 (>500 000 个受体/细胞), 结合后触发高效内吞, 使其成为肝靶向 LYTAC 的理想选择^[3]; 局限性: 非肝组织应用受限, 需借助组织特异性启动子或纳米载体实现靶向递送。

2.2 靶蛋白与 LYTAC 的结合

LYTAC 通过其靶蛋白结合域与目标蛋白结合, 形成稳定的蛋白-配体复合物, 确保了对特定目标蛋白的高选择性, 而不影响其他蛋白质的功能。

2.3 与溶酶体靶向受体的相互作用:

溶酶体靶向配体与受体的结合触发级联信号:

(1)受体聚集与激活:配体结合诱导受体二聚化或多聚化,激活网格蛋白介导的内吞通路。例如,ASGPR结合GalNAc后招募 β -arrestin,促进网格蛋白包被形成^[22]。(2)pH依赖性解离:CI-M6PR在早期内体(pH 6.0~6.5)中释放M6P配体,而受体返回细胞膜重复利用;ASGPR则在更酸性环境(pH 5.5)下释放GalNAc。(3)竞争性抑制对策:通过提高配体亲和力或引入非天然糖基(如6-磷酸甘露糖类似物)减少内源性溶酶体酶的竞争性结合。

2.4 受体介导的内吞

LYTAC-靶蛋白-受体复合物的内吞过程分为四阶段:(1)网格蛋白包被囊泡形成:衔接蛋白(AP2复合物)识别受体胞内段的酪氨酸基序(如CI-M6PR的Y24/S25),募集网格蛋白形成包被小窝^[23]。(2)内吞泡成熟:囊泡脱去包被后与早期内体融合,腔内pH从7.4降至6.0,触发配体-受体解离。(3)多泡体(multivesicular body, MVB)形成:内体膜向内出芽形成腔内囊泡,此过程依赖内体分选复合物^[24]。(4)溶酶体融合:最后MVB被运输与溶酶体融合,腔内囊泡内容物暴露于溶酶体酶内^[25]。

2.5 靶蛋白降解

在溶酶体内,靶蛋白暴露于酸性环境并在各种水解酶的作用下被降解。溶酶体内包含多种酶类(如蛋白酶、核酸酶、糖苷酶等),这些酶对内化的目标蛋白进行全面降解,将其分解为小分子碎片。

3 与其他蛋白质降解技术的比较

LYTAC相较于PROTAC、AUTAC、ATTEC及分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)嵌合体技术等其他靶向蛋白降解技术,在作用机制、靶点范围及治疗应用方面展现出独特优势。以下从多个角度对比分析其核心优势(表1)。

3.1 靶点范围更广,突破胞内限制

相较于PROTAC(仅能降解胞内可溶性蛋白),

LYTAC可靶向传统“不可成药”的细胞外蛋白(如PD-L1、细胞因子)和跨膜蛋白(如EGFR^[26]、CD71),显著拓展了可降解靶点的范围。而AUTAC和ATTEC虽基于自噬-溶酶体途径,但主要针对胞内蛋白聚集体或细胞器(如线粒体),CMA则依赖特定多肽基序(如KFERQ),应用场景受限^[27]。

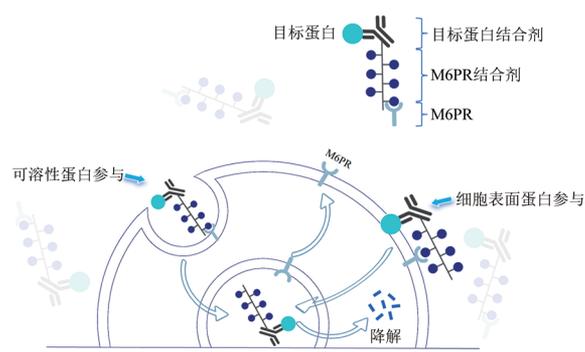


图2 LYTAC结构及作用机制

3.2 组织特异性设计,提升安全性

LYTAC可通过选择组织特异性受体(如肝细胞高表达的ASGPR)实现靶向降解。例如,GalNAc-LYTAC通过结合ASGPR,仅在肝细胞中介导蛋白降解,减少全身性脱靶效应,这一特性在第二代LYTAC技术^[28]中尤为突出。相比之下,PROTAC依赖的E3连接酶广泛表达^[29],可能引发非特异性毒性;ATTEC和AUTAC虽可穿透血脑屏障,但缺乏组织选择性。

3.3 灵活的设计策略与广泛适应症

LYTAC分子结构多样,既可采用抗体(如靶向EGFR的西妥昔单抗)实现高亲和力结合,也可通过小分子或多肽适配体简化设计。其应用领域涵盖肿瘤(如降解PD-L1^[30]抑制免疫逃逸)、神经退行性疾病及代谢性疾病(如调控脂蛋白),而ATTEC^[31]和AUTAC^[32]目前聚焦于神经退行性疾病(如亨廷顿病)和细胞器修复,应用场景相对局限。

表1 靶向蛋白降解途径的技术比较

技术	降解途径	使用靶点	优势	不足
PROTAC	蛋白酶体途径	细胞内蛋白	结构和机制明确,选择性高	依赖E3泛素连接酶的表达,不能降解细胞外蛋白
LYTAC	内体/溶酶体途径	细胞外蛋白;跨膜蛋白	适用于细胞外蛋白和跨膜蛋白,不依赖泛素化和蛋白酶体降解	分子量大,渗透性差;可能会产生免疫反应
AUTAC	大自噬途径	细胞内蛋白;受损细胞器	作用范围广;不依赖蛋白酶体途径;可以降解细胞器	作用机制尚不清晰;依赖K63泛素化;可能影响细胞自噬
ATTEC	大自噬途径	细胞内蛋白;非蛋白靶标	分子量小,透膜性好;作用范围广;不依赖蛋白酶体途径	与LC3结合的化学部分研究较少,设计成本高
CMA嵌合体	大自噬途径	细胞内蛋白;非蛋白靶标	降解速度快;可逆性优越;剂量依赖性;专一性强	透膜性差、稳定性低

4 LYTAC 技术在肿瘤治疗中的应用

在肿瘤治疗中,LYTAC 可以针对癌细胞中过表达的致癌受体和配体,诱导其降解,从而抑制肿瘤生长。

4.1 LYTAC 介导的 HER2 靶向降解:GalNAc 偶联策略增强乳腺癌治疗

HER2 是一种在多种肿瘤类型(包括乳腺癌和胃癌)中常见的过表达受体^[33]。帕妥珠单抗(Ptz)是一种被批准用于 HER2 阳性乳腺癌的 HER2 抗体。AHN 等^[3]将 Ptz 与 tri-GalNAc 配体偶联,开发了靶向 HER2 的 GalNAc-LYTAC。结果表明,Ptz-GalNAc 处理 HepG2 细胞后,HER2 表达下降了 76%,而 Ptz 处理仅降低 38%。

4.2 LYTAC 多肽纳米球靶向 CD24:解除肿瘤免疫抑制

CD24^[34]是一种粘蛋白样磷脂酰肌醇锚定的表面蛋白,广泛表达于多种实体肿瘤中;Siglec-10^[35]是肿瘤免疫反应的另一个调节因子,能抑制免疫细胞的激活,并在巨噬细胞中过度表达。它们都通过 CD24/Siglec-10 信号通路保护癌细胞不被巨噬细胞“吃掉”^[36]。因此,阻断 CD24/Siglec-10 信号通路在增强巨噬细胞免疫功能方面具有重要价值。WANG 等^[37]开发了一种基于纳米球的 LYTAC 降解系统,以两亲性多肽为载体,通过对多肽修饰的 N-乙酰半乳糖胺实现多肽与 ASGPR 的结合,同时两亲性多肽的自组装产生了纳米球结构。利用该纳米颗粒与 EGFR 抗体的交联成功实现了 EGFR 靶向 LYTAC 分子的合成,并通过实验证实了 GalNAc 修饰的纳米球作为 LYTAC 的一部分,可以成功内吞细胞膜表面的 EGFR 蛋白并转运到溶酶体中降解。他们进一步将 CD24 单链抗体与纳米球交联,成功完成了 CD24 蛋白降解体系的开发。通过该体系不仅实现了肝癌细胞表面 CD24 蛋白的降解,而且通过抑制 CD24/Siglec-10 信号通路解除了巨噬细胞与肝癌细胞之间的免疫抑制,增强了巨噬细胞对肝癌细胞的吞噬杀伤能力。最后,通过该平台实现了与葡萄糖氧化酶 GOx^[38]的搭载,成功制备了靶向 CD24 的 GOx-LYTACs 纳米分子。

4.3 LYTAC 驱动的 PD-L1 免疫检查点降解:双正交共价偶联增强抗肿瘤免疫

近年来,免疫检查点阻断(ICB)疗法^[39]虽然取得了巨大的临床成功,但在临床肿瘤治疗中客观缓解率仍然较低。因此 LI 等^[40]提出了一种新的免疫检查点降解(ICD)疗法,依靠 LYTAC 来消耗肿瘤细胞表面的免疫检查点程序性死亡配体-1(PD-L1)。他们

设计的嵌合适配体一方面靶向溶酶体运输受体,另一方面允许 PD-L1 的双正交共价偶联增强特异性结合。首次证明 LYTAC 触发的 PD-L1 降解可以直接导致肿瘤细胞免疫原性凋亡,从而引发肿瘤特异性免疫反应,与 ICB 抗体疗法相比具有明显的优势。最后,该团队还将这一共价 LYTAC 降解方法应用于降解其他的膜蛋白上,包括 EpCAM、Nucleolin 和 MUC1。在高表达 CI-M6PR 的细胞上,这种嵌合体都能够有效降解目标蛋白,证明了共价 LYTAC 降解方法的普适性。

4.4 LYTAC 双功能分子 JW-9:靶向 HPA1 降解并增强 NK 细胞抗肿瘤活性

LI 等^[41]采用 LYTAC 技术设计合成了一种针对肝癌微环境中肝素酶(heparanase, HPA1)的靶向降解化合物 JW-9。它是一个双功能化合物,该化合物包含两个不同的结合区域,这两个区域通过一个化学连接子(linker)连接。其中一个结合区域能够与 ASGPR 相结合,另一个结合区域能与 HPA1 结合。当 JW-9 分子的两个结合区域同时与其各自的配体结合时,会形成一个三元复合物(ASGPR-LYTAC-HPA1)。该化合物通过增加肿瘤细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)^[42]的丰度,激活自然杀伤(NK)细胞表面的自然细胞毒性受体(NCR),从而显著增强了 NK 细胞对肝癌的识别与杀伤能力^[43]。此外, JW-9 也利用机体清除老化蛋白的 ASGPR 系统来降解肝癌靶蛋白 HPA1,借助肝癌细胞自身溶酶体系统降解肝癌免疫抑制性分子,从而增强 NK 细胞的抗癌效应。

4.5 全基因编码 LYTAC(GELYTAC)

最近,来自美国斯坦福大学的 Carolyn Bertozzi 团队提出了全基因编码的 LYTAC 技术,简称 GELYTAC^[44]。GELYTAC 由两个小蛋白模块组成:与目标靶点结合的小蛋白结合剂(即纳米抗体或 scFv)和与 IGF2R 结合的 IGF2(胰岛素生长因子 2)的进化变体。通过定向进化提高了 IGF2-IGF2R 互作的亲和力,并证明了其选择性靶向细胞外 mCherry^[45]、TGF-β^[46]和脱落 IL-6R 胞外域的能力。作者还表明分泌 GELYTAC 的工程化原代人 T 细胞可以有效诱导肿瘤细胞对上述靶标的摄取。该策略可能会应用于肿瘤微环境中靶标的空间选择性降解。

4.6 计算设计的 LYTAC 增强模块:EndoTag

目前已有许多通过修饰天然配体实现靶向蛋白的降解并应用到疾病治疗,然而这些策略往往因为存在内源性配体的竞争和难以实现遗传编码的化学修饰而限制其更广泛的应用。因此 David Baker 团队通过计算设计出了与天然配体正交的内吞引发蛋白

—EndoTag^[47], 来解决上述问题。作者首先利用 ASGPR 蛋白的 EndoTag 连接 EGFR 配体, 实现膜表面受体 EGFR 的胞内降解。而后进一步利用 IGF2R 蛋白的 EndoTag 连接抗 PD-L1 的抗体—阿特殊单抗 (atezolizumab)^[48], 测试了在小鼠体内抗肿瘤的效果。实验结果显示, 与单独阿特殊单抗给药相比, 连接 EndoTag 的实验组小鼠肿瘤体积明显减小, 存活时间显著延长, 证明了 EndoTag 的连接能够显著增强抗体药物的疗效。

5 展望

LYTAC 技术作为一种创新的蛋白质降解工具, 未来的发展前景充满了多样性和挑战。以下是对 LYTAC 技术未来可能的发展方向进一步探讨:

(1) 拓展靶向范围。未来 LYTAC 技术将探索更多的靶标蛋白质, 尤其是在罕见疾病和复杂病原体感染中的应用。这将通过识别新的受体和配体组合来实现, 从而扩大 LYTAC 在各种疾病中的适用性。

(2) 优化设计与特异性增强。随着对 LYTAC 结构与功能关系的深入理解, 未来的研究将进一步优化 LYTAC 的设计, 提高其与靶标蛋白的结合亲和力, 并减少脱靶效应^[49]。或许可以通过分子工程和定向进化, 从而提高其治疗效果并减少副作用。

(3) 临床转化与药代动力学改进。将 LYTAC 从实验室转化为临床疗法需要克服一系列技术问题和生物学挑战, 如稳定性、组织分布和免疫原性。未来可以通过优化给药途径和开发新型递送系统来改善这些特性, 推动 LYTAC 从实验室到临床的转化。

6 总结

LYTAC 是靶向蛋白质降解研究领域的一项新兴技术, 其独特的作用路径、广泛的靶点覆盖能力及组织特异性设计, 为降解胞外和膜蛋白提供了不可替代的策略, 尤其在肿瘤免疫和代谢性疾病领域展现出巨大潜力^[20]。通过采用糖蛋白受体介导的机制, LYTAC 能够通过内涵体-溶酶体途径选择性地降解细胞外蛋白和膜蛋白^[50]。这种降解策略将蛋白质靶标的范围从细胞内扩大到细胞外, 虽然其挑战仍存在 (如糖基化修饰的免疫原性、体内清除率高等问题), 但通过改进配体与靶蛋白结合的特异性和亲和力, 利用新型配体 (如叶酸、适配体) 和溶酶体降解新途径 (如转铁蛋白受体、叶酸受体), 不断提高 LYTAC 的有效性和成药性, 降低免疫原性, 将为肿瘤治疗等领域带来革命性的新范式和新方法。

[参考文献]

- [1] ARORA P, SINGH M, SINGH V, *et al.* PROTACs in treatment of cancer: a review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(16): 2347-2360. DOI:10.2174/1389557521666210226150740.
- [2] KHAN S, HE Y H, ZHANG X, *et al.* PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTACs) as emerging anticancer therapeutics[J]. *Oncogene*, 2020, 39(26): 4909-4924. DOI:10.1038/s41388-020-1336-y.
- [3] AHN G, BANIK S M, MILLER C L, *et al.* LYTACs that engage the asialoglycoprotein receptor for targeted protein degradation[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(9): 937-946. DOI:10.1038/s41589-021-00770-1.
- [4] BANIK S M, PEDRAM K, WISNOVSKY S, *et al.* Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 291-297. DOI:10.1038/s41586-020-2545-9.
- [5] HU J, LIU J, YANG D L, *et al.* Physiological roles of asialoglycoprotein receptors (ASGPRs) variants and recent advances in hepatic-targeted delivery of therapeutic molecules *via* ASGPRs[J]. *Protein Pept Lett*, 2014, 21(10): 1025-1030. DOI:10.2174/0929866521666140626102429.
- [6] RAMÍREZ-CORTÉS F, MÉNOVÁ P. Hepatocyte targeting *via* the asialoglycoprotein receptor[J]. *RSC Med Chem*, 2025, 16(2): 525-544. DOI:10.1039/D4MD00652F.
- [7] PERRONE F, CRAPARO E F, CEMAZAR M, *et al.* Targeted delivery of siRNAs against hepatocellular carcinoma-related genes by a galactosylated polyaspartamide copolymer[J]. *J Control Release*, 2021, 330: 1132-1151. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.11.020.
- [8] ZHOU Y X, TENG P, MONTGOMERY N T, *et al.* Development of triantennary N-acetylgalactosamine conjugates as degraders for extracellular proteins[J]. *ACS Cent Sci*, 2021, 7(3): 499-506. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00146.
- [9] WELLS J A, KUMRU K. Extracellular targeted protein degradation: an emerging modality for drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(2): 126-140. DOI:10.1038/s41573-023-00833-z.
- [10] CIECHANOVER A, SCHWARTZ A L. The ubiquitin-proteasome pathway: the complexity and myriad functions of proteins death[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(6): 2727-2730. DOI: 10.1073/pnas.95.6.2727.
- [11] GE R X, CHEN M, LI Q C, *et al.* Targeting neurodegenerative disease-associated protein aggregation with proximity-inducing modalities[J/O]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40195511/>. DOI: 10.1038/s41401-025-01538-2.
- [12] SAKAMOTO K M, KIM K B, KUMAGAI A, *et al.* Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(15): 8554-8559. DOI:10.1073/pnas.141230798.
- [13] BURSLEM G M, CREWS C M. Proteolysis-targeting chimeras as therapeutics and tools for biological discovery[J]. *Cell*, 2020, 181(1): 102-114. DOI:10.1016/j.cell.2019.11.031.
- [14] KRÖNKE J, UDESHI N D, NARLA A, *et al.* Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells [J]. *Science*, 2014, 343(6168): 301-305. DOI:10.1126/science.1244851.
- [15] FRERE G A, DE ARAUJO E D, GUNNING P T. Emerging mechanisms of targeted protein degradation by molecular glues[J]. *Methods Cell Biol*, 2022, 169: 1-26. DOI:10.1016/bs.mcb.2022.01.001.
- [16] LI Y Y, YANG Y, ZHANG R S, *et al.* Targeted degradation of membrane

- and extracellular proteins with LYTACs[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(1): 1-7. DOI:10.1038/s41401-024-01364-y.
- [17] AHN G, RILEY N M, KAMBER R A, *et al.* Elucidating the cellular determinants of targeted membrane protein degradation by lysosome-targeting chimeras[J/OL]. *Science*, 2023, 382(6668): eadf6249[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37856615/>. DOI:10.1126/science.adf6249.
- [18] CHEN S Y, CUI J L, CHEN H Y, *et al.* Recent progress in degradation of membrane proteins by PROTACs and alternative targeted protein degradation techniques[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2023, 262: 115911[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37924709/>. DOI:10.1016/j.ejmech.2023.115911.
- [19] TAKAHASHI D, MORIYAMA J, NAKAMURA T, *et al.* AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(5): 797-810. DOI:10.1016/j.molcel.2019.09.009.
- [20] LIN J Y, JIN J M, SHEN Y W, *et al.* Emerging protein degradation strategies: expanding the scope to extracellular and membrane proteins[J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8337-8349. DOI: 10.7150/thno.62686.
- [21] LI L, XIE S B, ZHOU J, *et al.* Utilizing aptamers in targeted protein degradation strategies for disease therapy[J]. *J Pathol*, 2025, 266(2): 134-143. DOI:10.1002/path.6422.
- [22] ZHANG Y F, LIU H L, ZHEN W N, *et al.* Advancement of drugs conjugated with GalNAc in the targeted delivery to hepatocytes based on asialoglycoprotein receptor[J/OL]. *Carbohydr Res*, 2025, 552: 109426[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40068307/>. DOI:10.1016/j.carres.2025.109426.
- [23] BABST M. MVB vesicle formation: ESCRT-dependent, ESCRT-independent and everything in between[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(4): 452-457. DOI:10.1016/j.ccb.2011.04.008.
- [24] HENNE W M, BUCHKOVICH N J, EMR S D. The ESCRT pathway[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(1): 77-91. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.05.015.
- [25] ARYA S B, COLLIE S P, PARENT C A. The ins-and-outs of exosome biogenesis, secretion, and internalization[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(2): 90-108. DOI:10.1016/j.tcb.2023.06.006.
- [26] LI Y, SONG J, GE R X, *et al.* Targeting both wild-type EGFR and its drug-resistant mutants with erlotinib-aptamer conjugates[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2025, 296: 117871[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40554308/>. DOI:10.1016/j.ejmech.2025.117871.
- [27] FAN X L, JIN W Y, LU J, *et al.* Rapid and reversible knockdown of endogenous proteins by peptide-directed lysosomal degradation[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3): 471-480. DOI:10.1038/nn.3637.
- [28] ZHANG C, LIU Y B, LI G C, *et al.* Targeting the undruggables—the power of protein degraders[J]. *Sci Bull*, 2024, 69(11): 1776-1797. DOI:10.1016/j.scib.2024.03.056.
- [29] FU M J, JIN H, WANG S P, *et al.* Unleashing the power of covalent drugs for protein degradation[J]. *Med Res Rev*, 2025, 45(4): 1045-1076. DOI:10.1002/med.22101.
- [30] WANG H B, YAO H, LI C S, *et al.* HIP1R targets PD-L1 to lysosomal degradation to alter T cell-mediated cytotoxicity[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(1): 42-50. DOI:10.1038/s41589-018-0161-x.
- [31] LI Z Y, ZHU C G, DING Y, *et al.* ATTEC: a potential new approach to target proteinopathies[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 185-187. DOI: 10.1080/15548627.2019.1688556.
- [32] ZHANG Y Q, LIU X X, KLIONSKY D J, *et al.* Manipulating autophagic degradation in human diseases: from mechanisms to interventions[J]. *Life Med*, 2022, 1(2): 120-148. DOI: 10.1093/lifemedi/lnac043.
- [33] SHI J H, GUO W Z, JIN Y, *et al.* Recognition of HER2 expression in hepatocellular carcinoma and its significance in postoperative tumor recurrence[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1269-1278. DOI: 10.1002/cam4.2006.
- [34] LI L Y, CHEN J, GE C, *et al.* CD24 isoform a promotes cell proliferation, migration and invasion and is downregulated by EGR1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1705-1716. DOI:10.2147/OTT.S196506.
- [35] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, *et al.* CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-396. DOI: 10.1038/s41586-019-1456-0.
- [36] LI X C, TIAN W Z, JIANG Z X, *et al.* Targeting CD24/Siglec-10 signal pathway for cancer immunotherapy: recent advances and future directions[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(2): 31[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38279998/>. DOI: 10.1007/s00262-023-03606-0.
- [37] WANG K, YU A, LIU K W, *et al.* Nano-LYTACs for degradation of membrane proteins and inhibition of CD24/siglec-10 signaling pathway[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(13): e2300288[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36866919/>. DOI: 10.1002/adv.202300288.
- [38] LI S, WANG Q H, JIA Z, *et al.* Recent advances in glucose oxidase-based nanocarriers for tumor targeting therapy[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(10): e20407[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37780773/>. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e20407.
- [39] POINTER K B, PITRODA S P, WEICHSELBAUM R R. Radiotherapy and immunotherapy: open questions and future strategies[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(1): 9-20. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.10.003.
- [40] LI Y Q, LIU X L, YU L, *et al.* Covalent LYTAC enabled by DNA aptamers for immune checkpoint degradation therapy[J/OL]. *J Am Chem Soc*, 2023[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37910771/>. DOI:10.1021/jacs.3c03899.
- [41] LI Y J, SHEN Y Q, CHEN H, *et al.* A heparanase-specific LYTAC degrader reinforces natural killer cell cytotoxicity within the tumor microenvironment[J/OL]. *Cell Rep Phys Sci*, 2024, 5(12): 102339 [2025-07-11]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrp.2024.102339>. DOI: 10.1016/j.xcrp.2024.102339.
- [42] PRYDZ K, SIMM R, DAVYDOVA E, *et al.* Ephrin-B1 regulates cell surface residency of heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) and complexes with the HSPG CD44V3-10 and fibroblast growth factor receptors[J/OL]. *Glycobiology*, 2025, 35(6): cwaf020[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40294072/>. DOI: 10.1093/glycob/cwaf020.
- [43] PAL P, WAHI P, SAHU A, *et al.* Pro- and anti-inflammatory role of complement in cancer[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2025, 55(6): e51767 [2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40498246/>. DOI: 10.1002/eji.202451767.
- [44] YANG J L, YAMADA-HUNTER S A, LABANIEH L, *et al.* Directed evolution of genetically encoded LYTACs for cell-

- mediated delivery[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(13): e2320053121[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38513100/>. DOI:10.1073/pnas.2320053121.
- [45] FAGES-LARTAUD M, TIETZE L, ELIE F, *et al.* *mCherry* contains a fluorescent protein isoform that interferes with its reporter function[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 892138[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017355/>. DOI:10.3389/fbioe.2022.892138.
- [46] PENG D D, FU M Y, WANG M N, *et al.* Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461253/>. DOI:10.1186/s12943-022-01569-x.
- [47] HUANG B W, ABEDI M, AHN G, *et al.* Designed endocytosis-inducing proteins degrade targets and amplify signals[J]. *Nature*, 2025, 638: 796-804. DOI:10.1038/s41586-024-07948-2.
- [48] ARAFAT H M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113365[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39447408/>. DOI:10.1016/j.intimp.2024.113365.
- [49] XUE Y, BOLINGER A A, ZHOU J. Novel approaches to targeted protein degradation technologies in drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2023, 18(4): 467-483. DOI: 10.1080/17460441.2023.2187777.
- [50] MAMUN M A, BAKUNTS A G, CHERNORUDSKIY A L. Targeted degradation of extracellular proteins: state of the art and diversity of degrader designs[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 52[2025-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40307925/>. DOI: 10.1186/s13045-025-01703-4.

[收稿日期] 2024-12-25

[修回日期] 2025-07-11

[本文编辑] 黄静怡