

## 29. PROTAC: quimera de direcionamento de proteólise

François Noël, abril 2021

(revisado pelo Dr. Arthur Eugen Kümmerle, UFRRJ)

A Farmacologia, com a Química medicinal-farmacêutica, é um dos pilares do processo de [descoberta de novos fármacos](#) (Drews, 2000), o qual é muito dinâmico. Desta forma, precisamos ficar atentos às novas estratégias propostas, ainda mais quando elas representam uma quebra de paradigma como é o caso da PROTAC. PROTAC é um acrônimo para o inglês *PRO*teolysis *TAR*geting *CHI*mera que define uma micromolécula hetero-bifuncional composta de dois domínios ativos (daí o termo quimera) interligados por um espaçador, capaz de ativar a degradação de proteínas por proteólise via o proteassoma. Um domínio ativo é capaz de se ligar a proteína alvo enquanto o outro é capaz de reconhecer a ligase E3, responsável por desencadear o processo de ubiquitinação. De forma simplificada, as PROTACs atuam ao trazer a maquinaria de ubiquitinação em estreita proximidade à proteína alvo, mediando o início da cascata de degradação de forma catalítica. Em função deste mecanismo, a estratégia da PROTAC baseada na degradação de uma proteína teria várias vantagens em relação à clássica inibição da sua atividade, como apontado por Churcher (2018):

1. Alta potência (celular) devido ao modo de ação catalítico. De fato, contrariamente ao alto nível de ocupação do receptor/alvo geralmente exigido para inibir uma proteína, no caso da PROTAC uma baixa ocupação pode ser suficiente para manter uma taxa de degradação superior à produção desta proteína, levando rapidamente a um esgotamento significativo da proteína alvo, o que culmina com o efeito farmacológico desejado. Desta forma, evita-se a necessidade de altas concentrações do fármaco já que o valor de [CE<sub>50</sub>](#) celular é menor do que o [K<sub>d</sub>](#). Nota-se que neste tipo de estudos, emprega-se geralmente o parâmetro CD<sub>50</sub>, e não CE<sub>50</sub>, para definir a concentração observada que produz 50% da **degradação** máxima;
2. Alta seletividade, que pode ser alcançada de diferentes formas; (Smith e cols., 2019);
3. Ampla aplicação em termos de alvos celulares e sistemas *in vivo*, já que o sistema de ligases de ubiquitina é muito conservado;
4. Possibilidade de estender a duração do efeito farmacológico caso uma PROTAC seja capaz de esgotar rapidamente uma população de proteínas cuja síntese é lenta.

Em função do mecanismo das PROTACs, algumas características seriam vantajosas e outras nem tanto. Uma vantagem seria de não haver necessidade de ter um sítio de ligação identificado ao qual o fármaco inibidor teria que se ligar para bloquear a atividade da proteína. A “marcação” para descarte poderia ocorrer em

qualquer parte da proteína. Por outro lado, a existência de curvas concentração-efeito em sino (U invertido) dificulta a escolha adequada da dose a ser administrada (Bondeson e cols., 2015).

Para quem se interessa aos aspectos históricos, nota-se que o termo PROTAC apareceu pela primeira vez na literatura em 2001 (Sakamoto e cols., 2001). O segundo marco importante foi a descrição da primeira PROTAC não peptídica, um derivado de nutilina que foi capaz de se associar à Mdm2, uma ligase de ubiquitina, e assim induzir a degradação do receptor androgênico, via proteassoma (Schneekloth e cols., 2008). Em função dos avanços na área, em 2013 foi fundada a primeira *spinout* (Arvinas) graças ao licenciamento da tecnologia PROTAC pela universidade de Yale, nos Estados Unidos da América, sendo o indício de que esta estratégia poderia ser algo mais do que uma simples ferramenta experimental. A prova de conceito quanto a real possibilidade de aplicação clínica das PROTACs veio em 2015 com a publicação de quatro artigos, sendo um deles demonstrando a inibição catalítica total de uma proteína *in vivo* (Bondeson e cols., 2015). Neste contexto, vale a leitura da recente revisão sobre o tema, 20 anos depois que o conceito teórico de PROTAC foi proposto (Békés e cols., 2022).

Em termos práticos, quais são as perspectivas de termos em breve um fármaco PROTAC em uso clínico? Ainda não sabemos, mas já existem vários ensaios clínicos em curso, sendo os dois mais avançados conduzidos pela empresa pioneira supracitada (Arvinas), já com resultados preliminares positivos que foram considerados como prova de conceito clínico para o uso terapêutico de PROTACs (Békés e cols., 2022): um [ensaio clínico de fase 1/2](#) com uma PROTAC (ARV-110) biodisponível oralmente e que degrada o receptor androgênico, em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração; e outro [ensaio clínico de fase 1/2](#) com a PROTAC ARV-471, sozinha e em combinação com palbociclibe, em pacientes com câncer de mama ER+/HER2 localmente avançado ou metastático (mBC). Até o final de 2021, outras dez PROTACs entraram em estudo clínico de fase I e muitas mais devem logo surgir (Békés e cols., 2022). Ademais, já existem pequenas empresas especializadas, como a [BOC Sciences](#) que oferecem serviços como de projetar, sintetizar e otimizar moléculas PROTAC assim como de estabelecer métodos analíticos e realizar a avaliação biológica de tais substâncias.

Finalmente, vale destacar a recente iniciativa de Schneider e cols. (2021) que usaram uma abordagem sistemática, inspirada de projeto avaliando os possíveis alvos identificados no genoma, para embasar a tomada de decisão sobre se um alvo específico pode ou não ser passível de modulação usando uma PROTAC. Estes autores consideram que 1.336 proteínas seriam potenciais alvos viáveis para PROTACs.

Concluimos que as PROTACs podem representar uma ferramenta poderosa para estender o espaço químico para novos tipos de alvos anteriormente considerados intratáveis ou para os quais não haveria como planejar fármacos (Békés e cols., 2022).

## **Referências**

- Békés M., Langley D.R., Crews C.M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat. Rev. Drug Discov.* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00371-6>
- Bondeson D.P., Mares A., Smith I.E., Ko E., Campos S., Miah A.H. e cols. Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs. *Nat. Chem. Biol.* 11: 611–617, 2015.
- Churcher I. Protac-Induced Protein Degradation in Drug Discovery: Breaking the Rules or Just Making New Ones? *J. Med. Chem.* 61: 444–452, 2018.
- Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 287(5460): 1960-1964, 2000.
- Sakamoto K.M., Kim K.B., Kumagai A., Mercurio F., Crews C.M., Deshaies R.J. Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1–Cullin–F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98(15): 8554–8559, 2001.
- Schneekloth A.R., Pucheault M., Tae H.S., Crews C.M. Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18: 5904–5908, 2008.
- Schneider M. , Radoux C.J., Hercules A., Ochoa D., Dunham I. , Lykourgos- Panagiotis Zalmas L-P. e cols. The PROTACtable genome. *Nat. Rev. Drug Discov.* 20(10): 789-797, 2021.
- Smith B.E., Wang S.L., Jaime-Figueroa S., Harbin A., Wang J. Hamman B.D., Crews C.M. Differential PROTAC substrate specificity dictated by orientation of recruited E3 ligase. *Nat. Commun.* 10: 131, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08027-7>