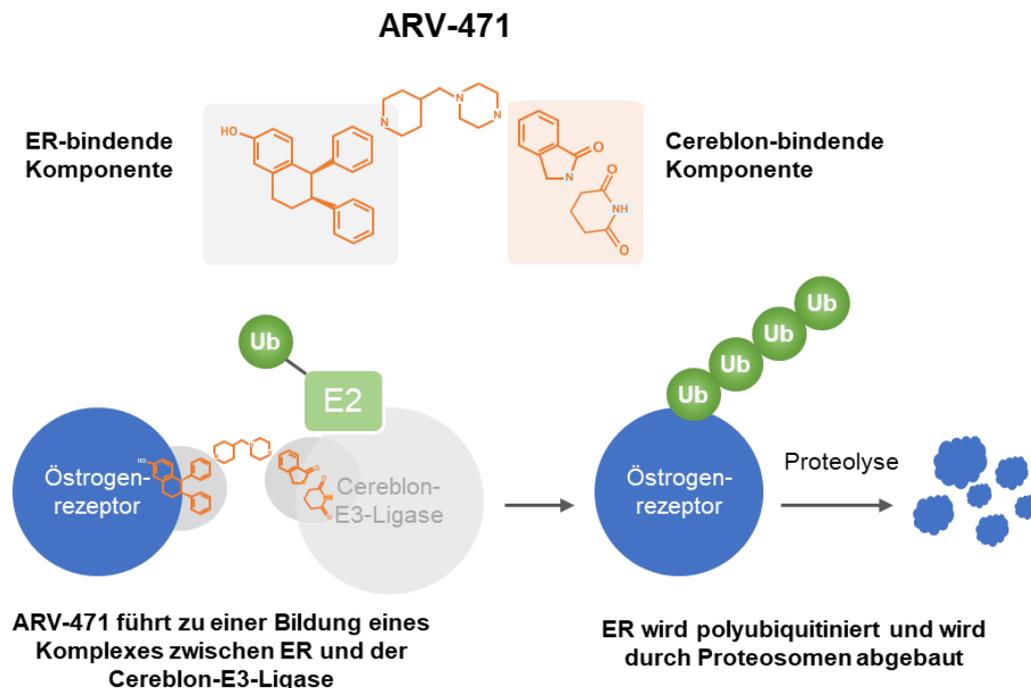


Neues aus der Pipeline

PROTAC-ER-Degrader: mit neuem Wirkmechanismus gegen Hormonrezeptor-positive Tumore

PROTAC-Protein-Degraders sind small molecules, die aus zwei Proteinbindedomänen bestehen, die über einen Linker miteinander verbunden sind. Eine der Domänen bindet an ein abzubauenendes Zielprotein, während die andere gleichzeitig eine E3-Ubiquitin-Ligase anzieht. Auf diese Weise wird die Übertragung von Ubiquitin (Ubiquitinierung) auf das Zielprotein induziert, was seinen Abbau über das Ubiquitin–Proteasom-System zur Folge hat.¹ Dieser Wirkmechanismus macht PROTAC-Moleküle zu potenziell vielversprechenden Wirkstoffen, insbesondere beim Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs (HR+/HER2- BC) mit endokriner Resistenz, bei dem aufgrund der hohen Östrogensensitivität eine nahezu vollständige Suppression des Östrogenrezeptors (ER)-therapeutisch von Vorteil ist, da hier der ER gezielt abgebaut werden kann.



ER, Östrogenrezeptor; PROTAC, Proteolysis Targeting Chimera; Ub, Ubiquitin.

Die direkte und unmittelbare Induktion der ER-Ubiquitinierung und die sich daraus ergebende ER-Degradation unterscheidet PROTAC-ER-Degrader von selektiven ER-Degradern

(SERDs), die bereits beim HR+/HER2- mBC eingesetzt werden. Letztere zielen ebenfalls auf den ER-Abbau ab, wirken jedoch auf indirekte Weise. Dies wird auf die reduzierte Fähigkeit zurückgeführt, dass SERD-gebundene ER in den Zellkern zu translozieren, wodurch dieses aufgrund eingeschränkter Mobilität abgebaut wird. Im Vergleich zu SERDs ist der PROTAC-induzierte ER-Abbau vollständiger und könnte somit bei der Behandlung endokrin-resistenter HR+ Mammakarzinome potenziell wirksamer sein.^{2,3} Des Weiteren haben PROTAC-ER-Degrader das Potenzial, den Östrogenrezeptor unabhängig vom Mutationsstatus zu degradieren.²

Aktuell steht mit Vepdegestrant (ARV-471) ein Vertreter der Substanzklasse der PROTAC-ER-Degrader auf dem Prüfstand. In einer globalen Phase-III-Studie (NCT05654623) wird die experimentelle Substanz bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem HR+/HER2- mBC gegen den SERD Fulvestrant geprüft.^{4,5} Die Studie, an der Zentren in über 30 Ländern mitwirken, hat bereits mit der Rekrutierung begonnen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten, bei denen nach vorheriger endokriner Therapie und CDK4/6-Inhibition eine Progression aufgetreten ist. Dabei wird nach *ESR1*-Mutationen und viszeraler Metastasierung stratifiziert. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation und der Population mit pathogener *ESR1*-Mutation.⁴ In einer weiteren Phase-III-Studie (NCT05909397) wird Vepdegestrant in Kombination mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib im Vergleich zu Letrozol plus Palbociclib beim fortgeschrittenem HR+/HER2- Brustkrebs ohne vorherige systemische Therapie in diesem Setting evaluiert.⁶

Die Zukunft wird zeigen, inwieweit dieser innovative Wirkmechanismus tatsächlich mit verbesserter Wirksamkeit einhergeht. Ergebnisse aus präklinischen und früheren klinischen Studien liegen vor. Diese rechtfertigen Phase-III-Studienprogramme und die Hoffnung auf weitere wirksame Therapieoptionen beim metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom. Nähere Informationen können Sie gerne bei Ihrem Medical Affairs Ansprechpartner erfragen.

Referenzen

1. Békés M, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21:181–200.
2. Hanker AB, et al. *Cancer Cell.* 2020;37(4):496-513
3. Burke MR, et al. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:872729.
4. Hamilton EP, et al. *Future Oncol.* 2024;20(32):2447-2455.
5. [clinicaltrials.gov. NCT05654623. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654623.](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654623)
6. [clinicaltrials.gov. NCT05909397. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05909397.](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05909397)