

解锁肿瘤领域潜力靶点

—— 新格局、新机会

Insight / December, 2022

目录

Contents

01

全球肿瘤新药研发现状

02

持续的增殖信号

解锁靶点: MYC、MALT1、TNKS、CBP/p300

03

免疫逃逸

解锁靶点: CD39、VISTA

04

持续的血管生成

解锁靶点: CD93

05

表观遗传重编程

解锁靶点: HMGB1、METTL3、LSD1、BRD9

06

总结

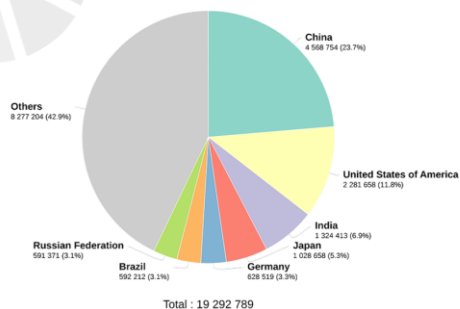
01

全球肿瘤新药研发现状

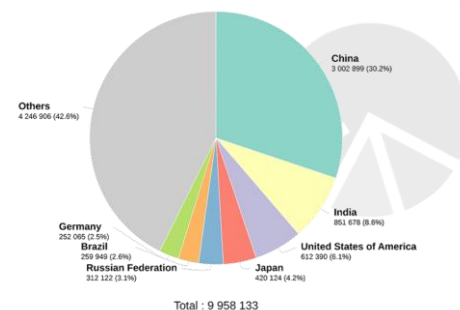
1.1 抗肿瘤药物市场蓬勃发展

- 2020 年中国癌症新发病例 457 万例，死亡病例 300 万例，均居全球第一。
- 预计至 2040 年，全球癌症新发病例达 2800 万，死亡病例达 1620 万。
- 据弗若斯特沙利文数据显示，全球抗肿瘤药物市场蓬勃发展，预计 2025 年将超 3000 亿美元。中国抗肿瘤药物市场持续稳步增长，2020~2025 年复合增长率约为 16.1%，**预计2025年市场规模将超过 4000 亿人民币。**

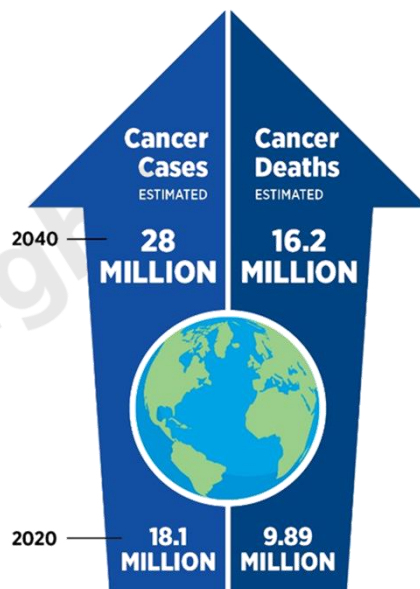
2020 年各国癌症新发病例数及占比



2020 年各国癌症死亡病例数及占比

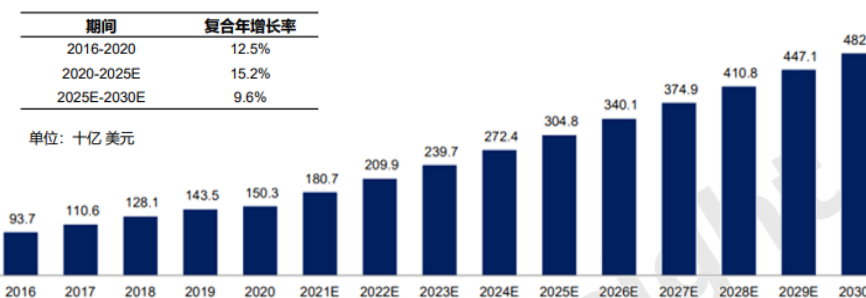


2040 年全球癌症病例数预测

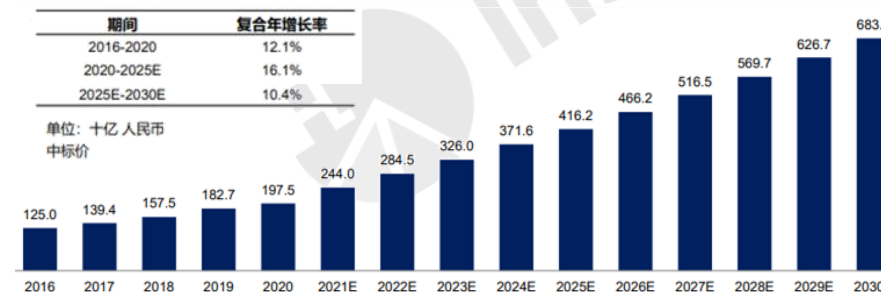


抗肿瘤药物市场规模

全球抗肿瘤药物市场规模, 2016-2030E



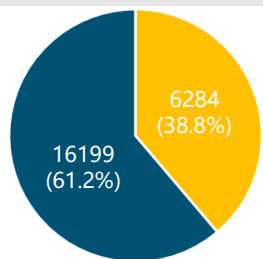
中国抗肿瘤药物市场规模, 2016-2030E



1.2 中国抗肿瘤研发管线增长迅速，靶点布局同质化严重

- 全球共有 6284 个抗肿瘤新药在研项目，**占所有研究领域的 38.8%**。
- 基于市场需求和国内政策鼓励，中国抗肿瘤创新药研发备受追捧。
- 中国在研抗肿瘤新药中 CD19、PD-L1、HER2、PD-1、EGFR 是布局最多的 5 个靶点。
- 中国 TOP10 靶点项目集中度高达 32.0%，**热门靶点扎堆、同质化严重**。

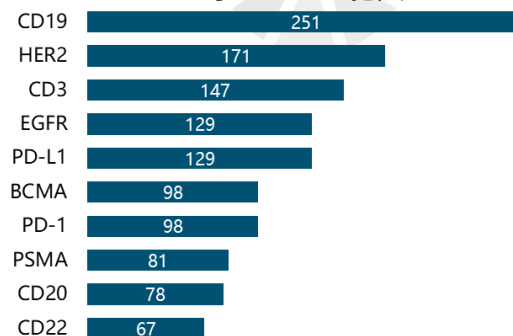
全球抗肿瘤药物占比



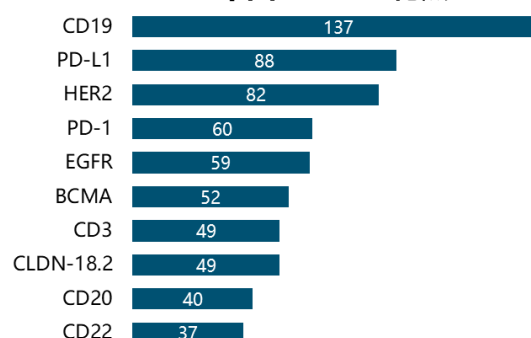
■ 全球肿瘤新药项目 IND-NDA
■ 全球在研新药项目 IND-NDA

抗肿瘤药物靶点布局

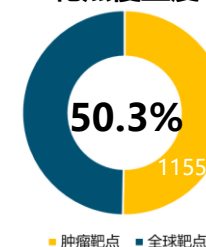
全球 TOP10 靶点



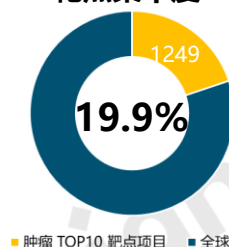
中国 TOP10 靶点



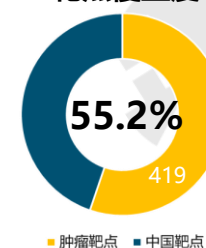
靶点覆盖度



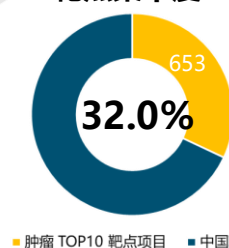
靶点集中度



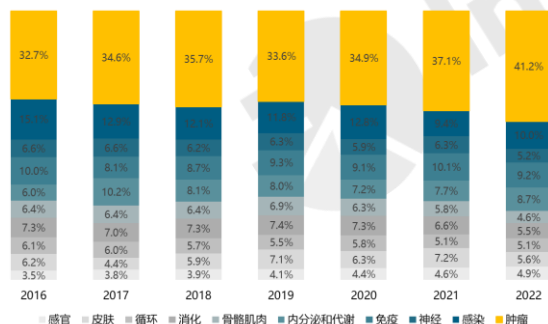
靶点覆盖度



靶点集中度



2016 ~ 2022 中国药企研发管线疾病领域 TOP10

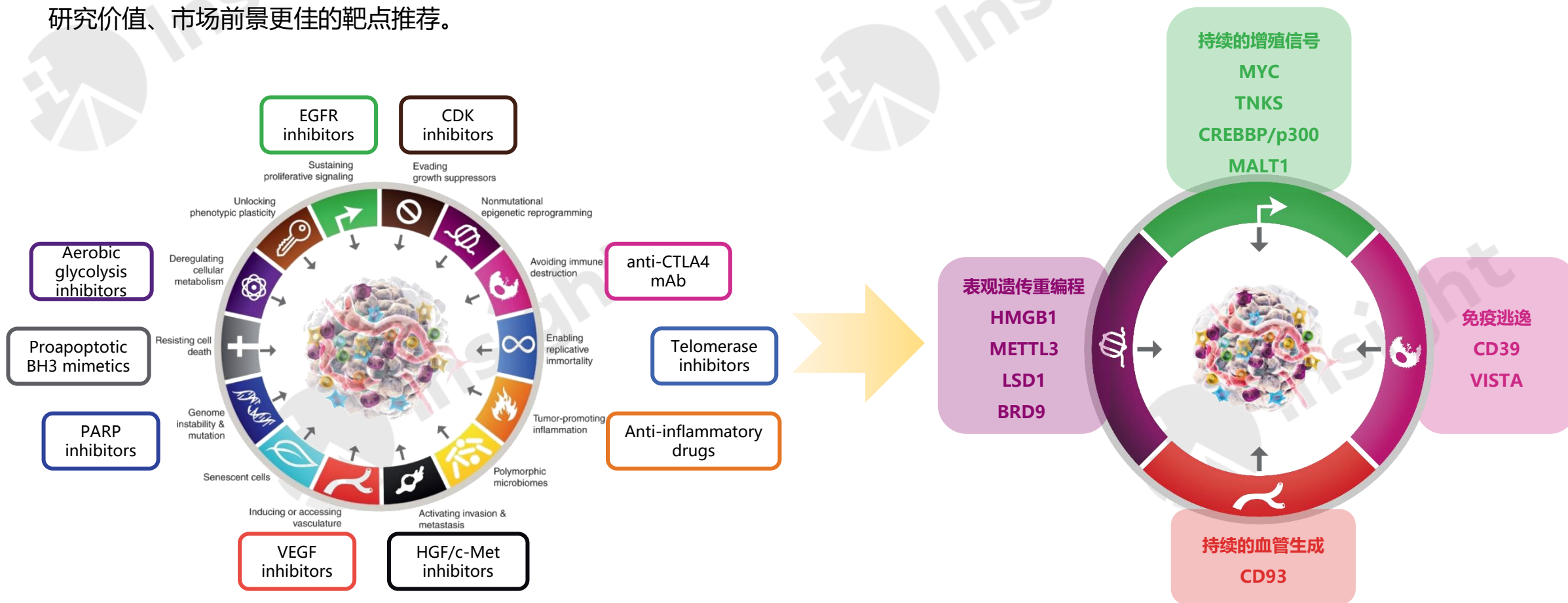


数据来源：Insight 数据库

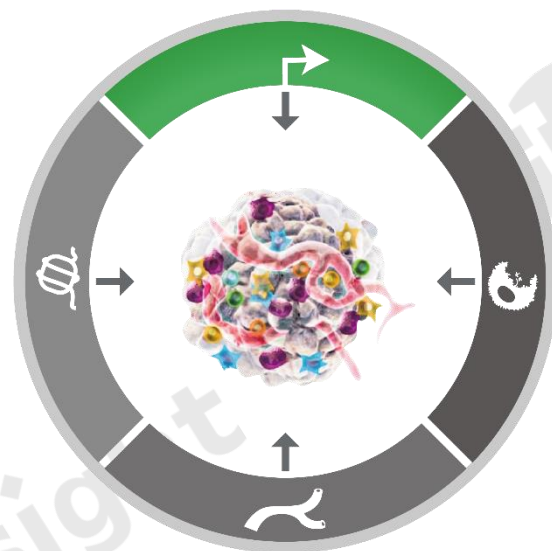
数据说明：抗肿瘤药物统计范围包括研发阶段处于 IND-NDA 的新药项目；中国药企研发管线统计范围包括中国 IND-NDA 所有项目

1.3 癌症发展的生物学过程及应对策略

- 「Hallmarks of Cancer」 是通过将癌症「大数据」的凝练而形成的概念化框架，已被证明在原创性研究中具有持久的启发性价值，为人们理解探索浩如烟海的癌症表型与机制提供了基本的逻辑框架。
- 本报告，Insight 数据分析师团队将就癌症的特征——**持续的增殖信号**、**免疫逃逸**、**表观遗传重编程**和**持续的血管生成**四个方面，做出更具研究价值、市场前景更佳的靶点推荐。



02



持续的增殖信号

推荐靶点:

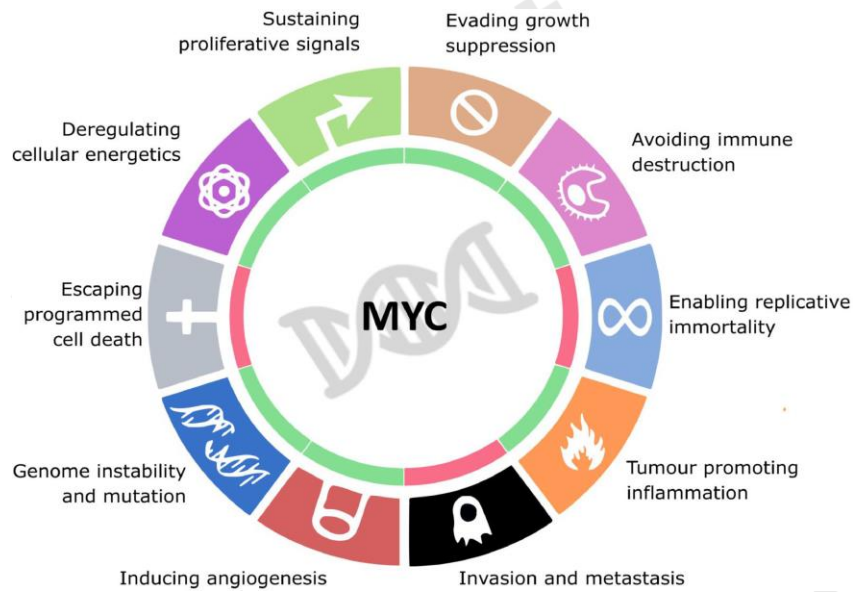
MYC

MALT1

TNKS

CBP/p300

2.1 MYC — 癌蛋白之“不可成药”靶点



MYC 调节癌症的所有特征

MYC 的致癌水平促进增殖信号传导、抑制生长抑制、逃避免疫反应、肿瘤炎症、血管生成、基因组不稳定性及细胞代谢变化；并抑制细胞复制永生、转移和程序性细胞死亡的逃逸。

MYC 致癌基因家族包括 **c-MYC**、MYCN (**N-MYC**) 和 MYCL (**L-MYC**)。三个旁系同源物都具有相似的功能，但在发育过程中表现出不同的表达时间和组织特异性。

“不可成药”靶点的由来：

- MYC 的重要功能域本质上是无序的，并且缺乏酶活性位点；
- MYC 与其专属伴侣 MAX 之间的高亲和力相互作用；
- 不同 MYC 家族成员的部分功能冗余及其核定位（中心部位包含一个核定位信号，定位于细胞核，MYC 主要存在于细胞核中；因此用抗体靶向 MYC 是不可行的）。

MYC 成药或抑制方式

- 直接抑制 MYC-MAX 异二聚体和靶向降解 MYC

- 间接抑制 MYC

靶向 MYC 转录：BRD4、CDK7 和 CDK9

靶向 MYC mRNA 翻译：mTOR、CPEB

针对 MYC 稳定性：USP28、USP36、USP7、

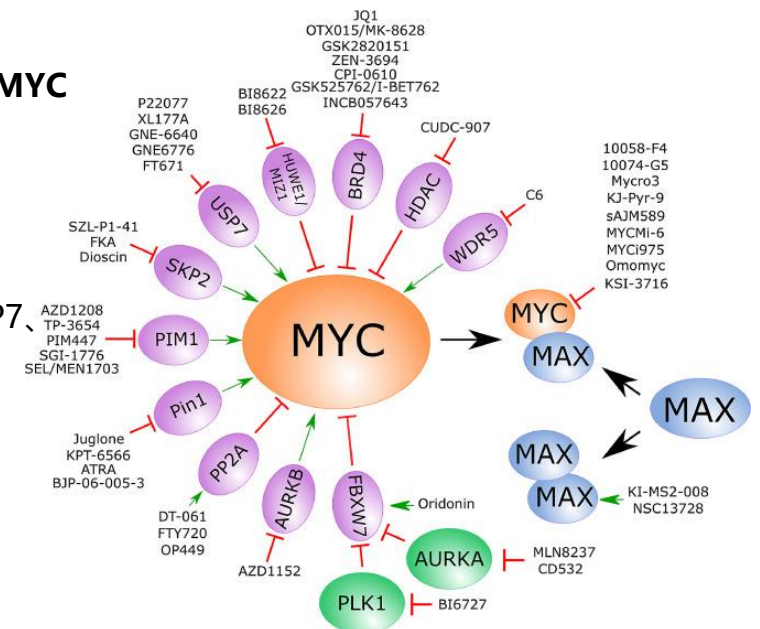
AURKA 和 PLK1

- 与过表达 MYC 的合成致死相互作用

细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1)

检查点激酶 1 (CHK1)

谷氨酰胺酶 (GLS)

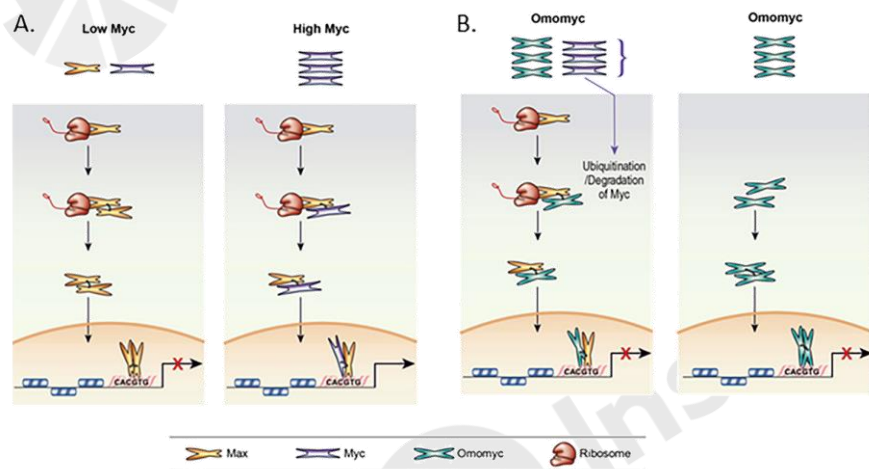


2.1 Omomyc — 重组 MYC 工程肽

Omomyc的发现



- 当 Soucek 还在罗马大学攻读博士学位时，她就已经开始研究 Omomyc，不过当时的关注点在于：**为什么 MYC 不能结合自身？**
- MYC 及其主要结合蛋白 MAX 均包含密切相关的二聚化结构域。但是 MYC 只能结合 MAX，而 MAX 却可以结合包括它自身在内的许多配体。在比较 MYC 和 MAX 的结构后，Soucek 及其同事确定了 4 种可能阻止 MYC 同源二聚化的带电氨基酸，将其替换成中性氨基酸后，**由此产生的工程肽就可以结合内源性 MYC，并命名为 Omomyc。**



Omomyc 作用机理的双重效应

- Omomyc 是一种显性失活 MYC 突变体，其本身具有细胞膜穿透特性，可以进入细胞并发挥抗 MYC 活性，从而导致癌细胞停滞/死亡。
- MYC-MAX 二聚体通常结合 DNA 调节蛋白表达，Omomyc 结合 MYC 并阻断 MYC 与 DNA 的作用。而 Omomyc-Omomyc 和 Omomyc-MAX 二聚体同时结合 DNA 但并不会改变转录，只会阻断 MYC-MAX 二聚体的功能。

具体癌种模型的临床前验证

在 2022 年 EORTC-NCI-AACR 研讨会上，Peptomyc 公布了 Omomyc 作为单药处理三阴性乳腺癌细胞系后，RAD51, PARP1, DDR 和 HR 相关基因的表达被显著降低。并且与奥拉帕利或紫杉醇联用时表现出协同效应。在处理结直肠癌 (CRC) 细胞系中，Omomyc 显著阻碍了 KRAS 突变和野生型细胞系的细胞生长，在 CRC 体内模型中，KRAS 突变 CDX 和 PDX 模型终点的相对肿瘤体积显著减小。



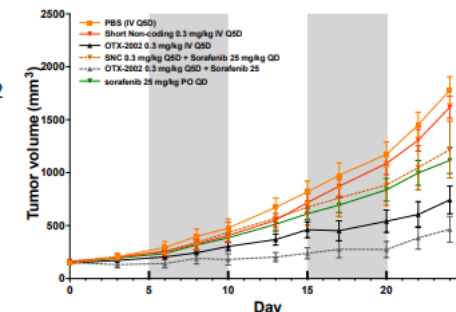
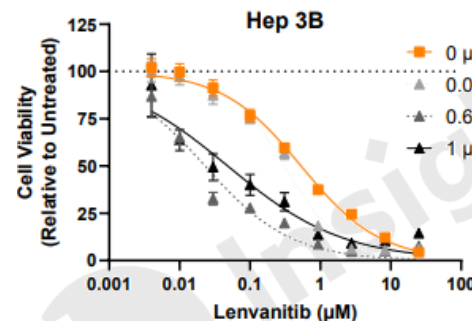
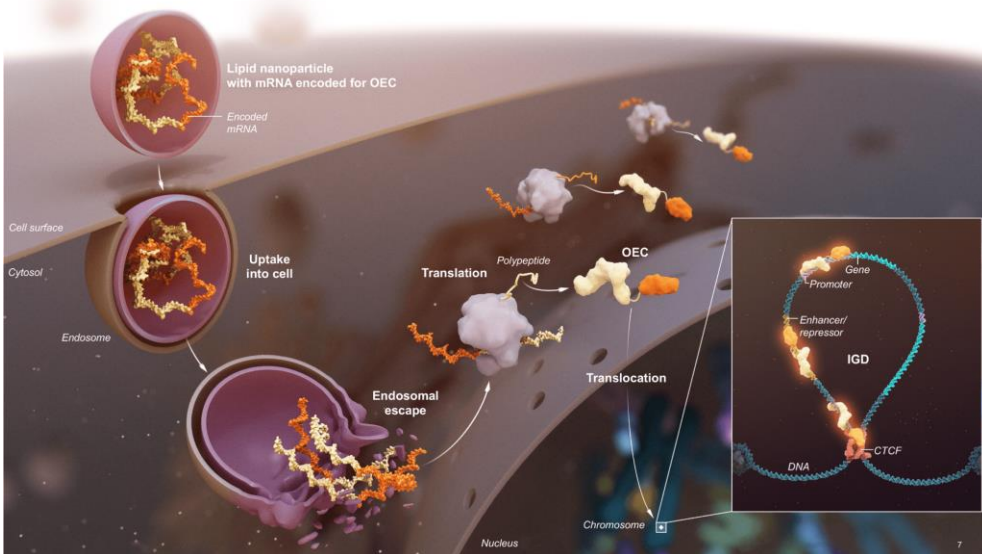
- 在针对晚期实体瘤的 I 期临床试验中，招募了 22 名患者以评估 Omomyc 的安全性，其中 12 名患者中有 8 名病情稳定，抑制了肿瘤的继续生长，另有一名胰腺癌患者的肿瘤缩小了 8%，通过生物标志物验证成功靶向 MYC，并确定了 II 期的推荐剂量为 6.48 mg/kg (NCT04808362)。

2.1 OTX-2002 — MYC 表观遗传调节剂

OMEGA Therapeutics 针对表观遗传调控开发了靶向绝缘基因组域 (IGD) 的新药研发平台: Omega 表观基因组控制器; OMEGA 基于此平台设计了两款通过脂质纳米颗粒 (LNP) 递送的 mRNA 治疗剂:

OTX-2002 和 **OTX-2101**, 旨在通过表观遗传调节在转录前下调 MYC 表达, 同时可能克服 MYC 自动调节。

Target Gene(s)/EpiZip(s)	Disease(s)	OEC	Discovery	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
ONCOLOGY							
MYC H3B.08.qX.Y.Z.930	Hepatocellular Carcinoma	OTX-2002*					
MYC H2009.08.qX.Y.Z.930	Non-Small Cell Lung Cancer	OTX-2101					



临床前研究: OTX-2002 与 HCC 标准疗法下 Sorafenib 和 Lenvatinib 组合在体外和体内显示出协同作用, **使用较低剂量即可获得临床益处和/或改善耐受性。**

- **OTX-2002** 目前正处在 1/2 期 MYCHELANGELO™ I 试验中对复发或难治性肝细胞癌和其他已知与 MYC 相关的实体瘤患者进行评估 (NCT05497453)。
- 2022-10-27, 宣布对首位患者进行给药, 该研究预计将招募约 190 名患者。
- 2022-11-02, FDA 授予 OTX-2002 孤儿药称号。
- **OTX-2101** 作为下一个 OECs 开发候选药物, 用以治疗非小细胞肺癌, 临床开发计划将利用 Nitto 独家授权的肺组织 LNP 技术。



MYC 在肿瘤发生过程中的调控扮演着非常重要的角色, 其结构通常保持高度稳定的同源二聚体, 结合位点相对较弱, 不利于小分子药物靶向, 因此激发了众多药企开展不同药物类别的研究。开拓药业在此赛道布局了四个项目, 涉及化药、分子胶和 PROTAC, 但都处于临床前探索。该靶点下尚无较高阶段的临床试验, **核酸及多肽类型药物成药可能性较高**, 值得此类生物科技公司入手。

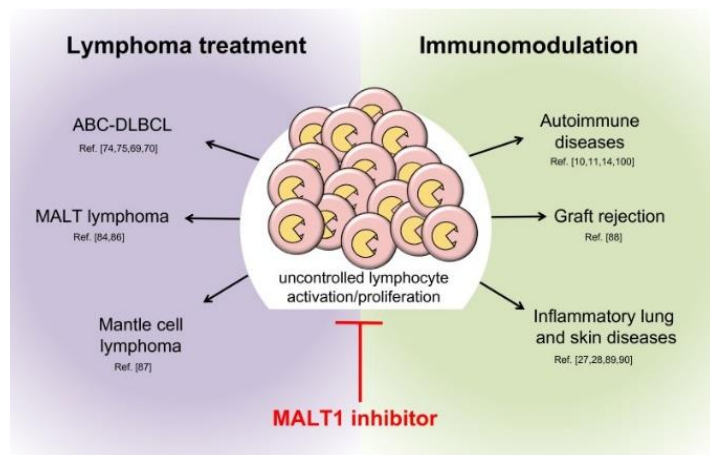
2.2 MALT1 — 淋巴瘤领域新兴靶点

- 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白 1 (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1, MALT1) 常作为支架蛋白和蛋白酶触发下游信号，是调节 NF- κ B 通路的关键信号蛋白。

- **MALT1 是一个多结构域蛋白**：由一个 N 端死亡结构域 (DD)、两个免疫球蛋白 (IgL1 和 IgL2) 结构域、一个 paracaspase (PCASP) 和一个 C 端 IgL3 结构域组成。



- **MALT1 的表达异常与淋巴瘤和自身免疫疾病等密切相关**，是 B 细胞肿瘤和其他 MALT1 相关疾病的潜力靶点。

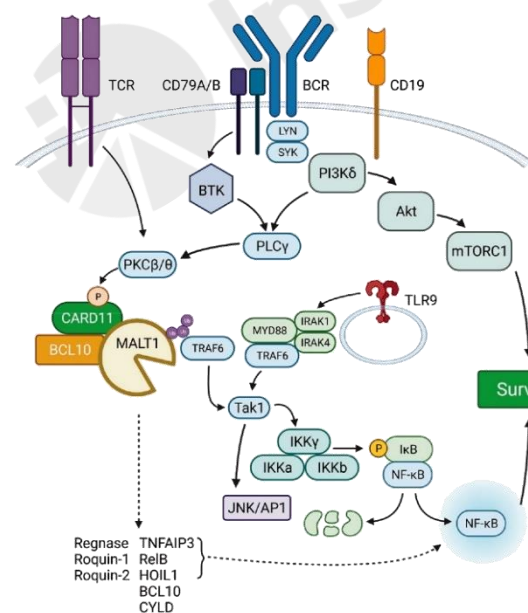


淋巴瘤

自身免疫性疾病

实体瘤

内源性功能



- **MALT1 是 CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) 复合物的主要效应蛋白。**

- TCR 或 BCR 激活触发信号级联反应，导致 CBM 复合物的组装，这对激活转录因子 NF- κ B 和 AP-1 促进淋巴瘤细胞生存和增殖至关重要。

外源性功能

- MALT1 在 Treg 细胞中的蛋白酶功能对于维持实体瘤中具有免疫抑制作用的肿瘤微环境至关重要。

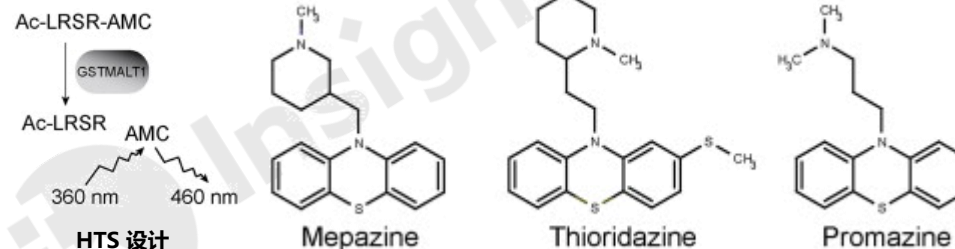
2.2 MALT1 抑制剂开发之路

MALT1 抑制剂开发挑战 —— 改善成药性



- 初代 MALT1 抑制剂为肽类药物，血药浓度降低迅速。
- 第二代 MALT1 抑制剂多作用于变构抑制口袋。

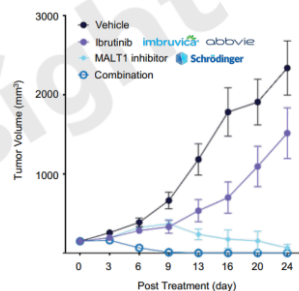
Thioridazine 老药新用



- 研究人员纯化了 GST-MALT1，通过 HTS 发现吩噻嗪类衍生物 Mepazine、Thioridazine*、Promazine 变构抑制 MALT1，并在体内外选择性地杀死 ABC-DLBCL。

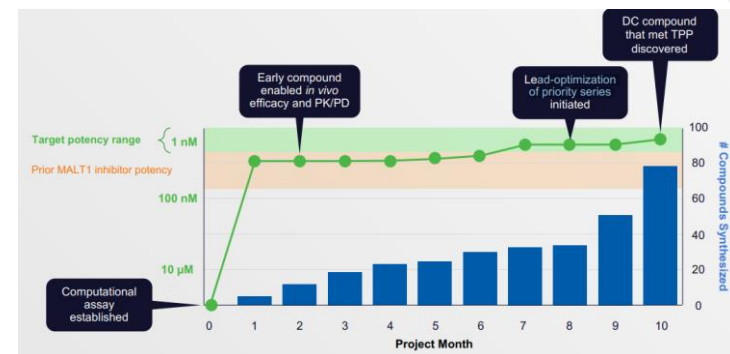
谁将成为 Better-in-Class?

Criteria	JNJ-6786933 Janssen	ONO-XXXX Ono	SGR-1505 Schrödinger
MALT1 binding affinity			
Inhibition of MALT1 functional activity			
Inhibition of target engagement marker			
MALT1-mediated cell killing (potency)			
Clearance (human liver microsomes)			
Plasma Clearance (mouse/hat/dog/kyne)			
Permeability/Efflux			
Solubility			Improved by formulation
Oral Bioavailability			
HERG Affinity			
Cytochrome P450 Inhibition			



- Schrödinger、ONO、JNJ MALT1 抑制剂成药性比较。Schrödinger 平台开放日稿件显示 SGR-1505 成药性更佳。
- SGR-1505 单药及联用在 ABC-DLBCL 模型中具有药效。
- Schrödinger、ONO、JNJ 的产品均已进入临床试验。

AI 赋能，10 个月诞生 SGR-1505



- AI 制药先驱 Schrödinger，其 AI 平台主要通过晶体学、自由能微扰结合机器学习/深度学习辅助药物发现。

2.2 巨头入局，单药、联用双管齐下

医药交易

项目名称	转让方	受让方	交易类型
MALT1 inhibitor program		abbvie	授权/许可
CTX-177			授权/许可
MPT-0118		Monopteros	授权/许可
RHX-317			合作

交易亮点

- Rheos Medicines 与法国非盈利研究机构 CRYOSTEM 建立研究合作，以评估 MALT1 靶向治疗 GvHD。CRYOSTEM 在 HSCT 领域拥有近 5900 名患者捐赠的 200,000 个生物样本，除 GvHD 外已扩展到其他 HSCT 并发症。
- ONO 向 Chordia 支付 8 亿日元作为预付款，并在开始 Phase I 临床研究时支付 25 亿日元作为开发里程碑之一。

B 细胞肿瘤

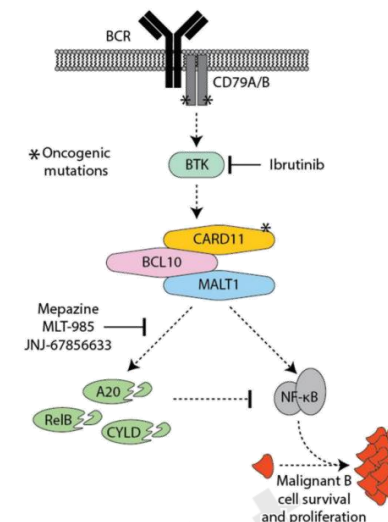
JNJ-67856633	NHL, CLL	Phase 1
CTX-177	NHL, CLL	Phase 1
SGR-1505	B细胞肿瘤	Phase 1

克服 BTK 抑制剂耐药

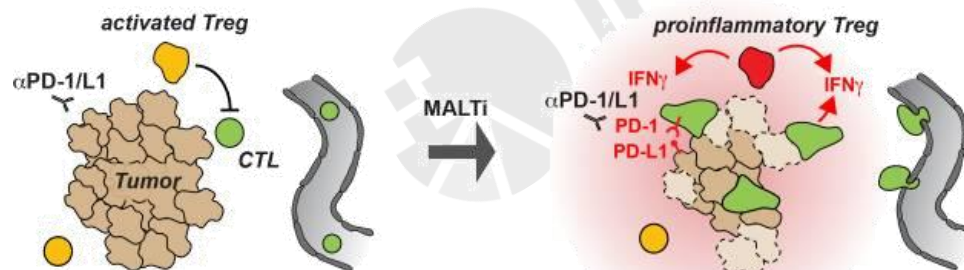
JNJ-67856633 + JNJ-64264681	NHL, CLL	Phase 1
JNJ-67856633 + 伊布替尼	NHL, CLL	Phase 1

联合抗 PD-1 疗法

MPT-0118 + 帕博利珠单抗	实体瘤	Phase 1
-------------------	-----	---------



临床策略



2.2 MALT1 现状及展望

- **在研项目**：据 Insight 数据库统计，截至2022年12月，共有16个靶向MALT1的项目；
- **类别分布**：药理类型多为小分子化药，但也有MALT1降解剂（PROTAC）在研；
- **最高状态**：全球范围内，有6个项目已进入临床，最高进度临床I期；**中国地区仅有 JNJ-67856633 进入临床I期。**

药品名称	成分类别	企业	在研适应症	全球最高进度
JNJ-67856633	化药	强生制药	慢性淋巴细胞白血病 B细胞非霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤	I期
CTX-177	化药	小野制药 Chordia Therapeutics	非霍奇金淋巴瘤 B细胞慢性淋巴细胞白血病	I期
MPT-0118	化药	Monopteros Therapeutics Helmholtz Zentrum München	实体瘤	I期
SGR-1505	化药	Schrödinger	B细胞肿瘤	I期
ABBV-525	化药	印度鲁宾有限公司 艾伯维制药	弥漫性大B细胞淋巴瘤 慢性淋巴细胞白血病 非霍奇金淋巴瘤	I期
RHX-317	化药	Rheos Medicines CRYOSTEM	移植物抗宿主病	批准临床
PS-II-115	PROTAC	Harvard University Weill Cornell Medicine	弥漫性大B细胞淋巴瘤	临床前
MLT-231	化药	诺华制药	淋巴瘤	



MALT1 在淋巴瘤、免疫调节和非血液学实体瘤方面的突破研究推动了 MALT1 抑制剂的快速发展。靶向 MALT1 的药物设计已经历从肽类衍生物到变构抑制剂的迭代，并且已有 PROTAC 新型药物形式的出现。从未被满足的临床需求考虑，**MALT1 抑制剂与 BTK 及 BCL-10 的联合策略、患者分层标志物、药效标志物的相关研究同样值得尝试。**

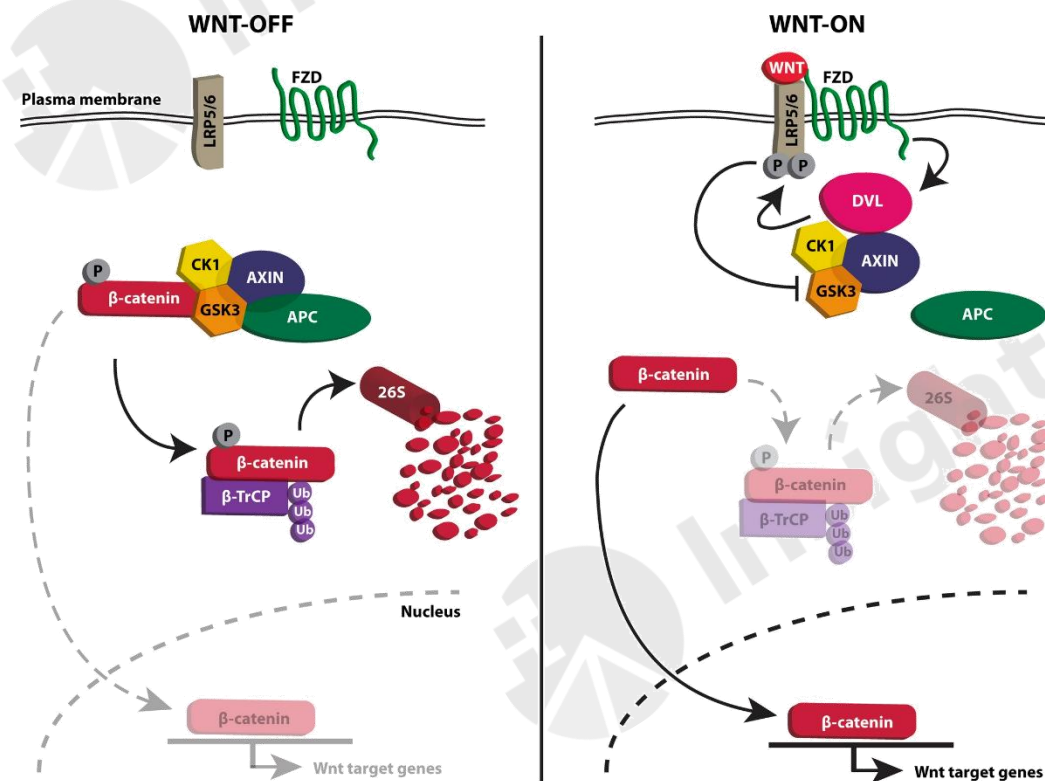
2.3 Wnt/ β -catenin 通路与肿瘤

- Wnt 信号通路是一种进化上保守的信号转导通路，在发育和成年期调节广泛的细胞功能。它控制着发育的多个方面，包括细胞增殖、细胞命运决定、细胞凋亡、细胞迁移和细胞极性。**Wnt 通路的不当激活也是肿瘤发生的主要因素之一。**
- Wnt/ β -catenin 通路被认为是抗癌治疗的潜在重要靶点，但尚未有特异性靶向药物获得批准且只有少数化合物进入了临床试验，部分原因是缺乏通路特异性靶点和许多通路成分的潜在冗余。**随着分子病理学的基础知识不断进步，开发创新的 Wnt/ β -catenin 靶向药物将会为癌症患者的个性化疗法带来新的前景。**

靶向 Wnt 通路的策略

- 目前针对 Wnt/ β -catenin 依赖性肿瘤的主流策略，是抑制 PORCN 蛋白从而阻止 Wnt 的跨膜运输，以及靶向 Wnt/LRP/FZD 以影响配体-受体的作用界面。
- **TNKS** 和 **CBP/p300** 作为细胞内重要的 Wnt 通路调节因子，靶向它们也能够干预恶性肿瘤的进展。因此有巨大的药物开发潜力。

靶点	药理类型	代表药物	临床阶段
PORCN	PORCN 抑制剂	WNT974 - 诺华制药	临床 I 期
Fzd2/5	Wnt-5a 模拟物	Foxy-5 - Wnt Research	临床 II 期
Wnt	Fzd8 融合蛋白	Ipafricept - 拜耳医药	临床 I 期
DKK1	DKK1 中和抗体	DKN-01 - Leap Tx	临床 II 期
TNKS1/2	TNKS 抑制剂	Stenoparib - 卫材药业	临床 II 期
CBP/p300	CBP/p300 抑制剂	Inobrodib - CellCentric	临床 I/II 期



Wnt 信号通路的开与关

2.3 靶向 TNKS 的在研药物一览

- **在研情况:** 据 Insight 数据库统计, 截至 2022 年 12 月前全球范围内共有 13 款靶向 TNKS 的药物。进展最快的已开展临床 II 期研究。国内尚无企业参与布局。
- **机制分布:** 其中 4 款为 PARP 和 TNKS 的双重抑制剂, 适应症布局多为卵巢癌和乳腺癌。TNKS 抑制剂则是基本选择结(直)肠癌进行开发。

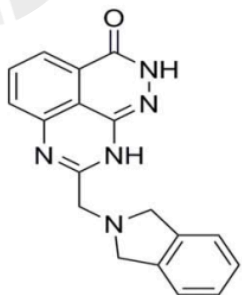
药理类型	药品名称	成分类别	企业	全球适应症在研进度
PARP + TNKS 双重抑制剂	Stenoparib	化药	卫材药业 Allarity Therapeutics Oncoheroes Biosciences	临床 II 期: 乳腺癌, 卵巢癌, 肺癌, 前列腺癌, 结直肠癌, 胰腺癌; 临床 I/II 期: B 细胞肿瘤, 黑色素瘤, 三阴性乳腺癌
	NOIU1402	化药	Jeil Pharmaceutical Onconic Therapeutics	临床 II 期: 卵巢癌; 临床 I 期: 胰腺导管腺癌
	M2912	化药	默克制药	临床前: 结直肠癌
	ZYTP1	化药	印度卡迪拉制药公司	临床前: 实体瘤
TNKS 抑制剂	STP1002	化药	ST Pharm	临床 I 期: 实体瘤
	OM-153	化药	Symeres	临床前: 结肠癌
	K-756	化药	协和麒麟	临床前: 结肠癌
	K-476	化药	协和麒麟	临床前: 结肠癌
	NVP-TNKS656	化药	诺华制药	临床前: 肿瘤
	XAV-939	化药	诺华制药	临床前: 肿瘤
	TI-12403	化药	Pharos iBio KIRAMS	临床前: 肿瘤
	RK-582	化药	日本理化学研究所	临床前: 结肠癌
	RK-287107	化药	日本理化学研究所	临床前: 肿瘤

2.3 Stenoparib — PARP1/2 和 TNKS1/2 双重抑制剂

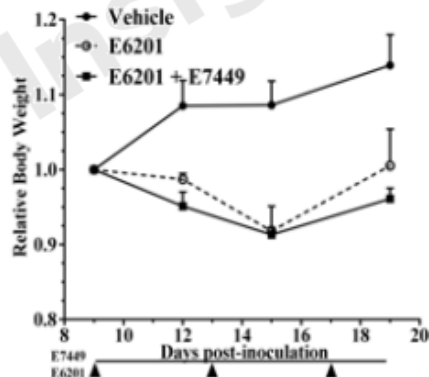
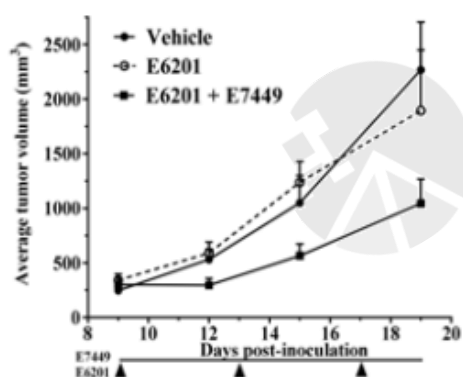
- Stenoparib (E7449) 是由卫材药业研发的一款新型的口服 PARP1/2 + TNKS1/2 双重抑制剂。其潜在优势在于可以靶向 Wnt/ β -catenin 信号依赖型肿瘤。
- 卫材药业将 Stenoparib 在癌症治疗领域内的全球独家权利许可给 Allarity Therapeutics, 并开始扩大其临床试验的布局。

临床前结果

- Stenoparib 在体外 SW480 结直肠癌细胞模型中可以通过下调 AXIN2 的表达从而抑制 Wnt/ β -catenin 的信号转导。
- 在临床前 Wnt1 模型中观察到对 Wnt 信号的药效学影响, 并且 E7449 与 MEK 抑制剂 E6210 的联用产生了协同抗肿瘤作用, 且没有明显的毒性。



	Mean IC50	
	Stenoparib	Olaparib
PARP1	1.0 nM	5.0 nM
PARP2	1.2 nM	1.0 nM
TNKS1/2	50 ~ 100 nM	> 3,000 nM



临床试验格局

- 初步安全性结果: 在一项针对单药 Stenoparib 的开放标签、多中心、I 期研究中, 入组的 41 位患者在接受了 6 个剂量水平的单药治疗后, 最常见的治疗相关副作用是疲劳 (NCT01618136)。
- 在研临床试验:

试验代号/分期	适应症	试验方案	试验设计	入组人数
NCT05571969 I 期	• 实体瘤	Stenoparib + 多韦替尼	单臂	40
NCT03878849 II 期	• 卵巢癌	Stenoparib	单臂	60
NCT03562832 II 期	• 乳腺癌	Stenoparib	单臂	30
EUCTR2019-002071-34-DK II 期	• 乳腺癌 • 卵巢癌 • 肺癌 • 前列腺癌 • 结直肠癌 • 胰腺癌	Stenoparib + LiPlaCis	单臂	40

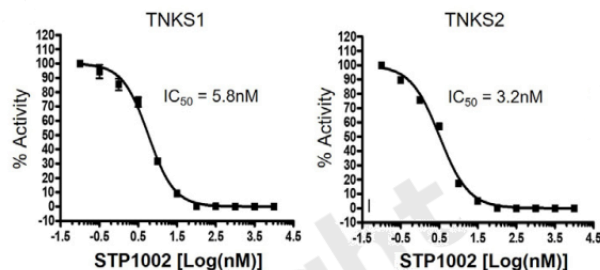
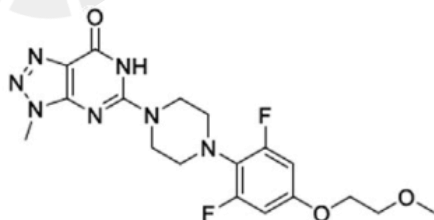
- 目前 Stenoparib 的在研临床试验主要针对其能够抑制 PARP1/2 的作用机制来开展。虽然抑制 TNKS 能够在临床前模型中抑制 Wnt 相关的肿瘤生长且毒副作用良好, 但还有待在人体内做进一步的概念验证。

2.3 STP1002 — 临床前抗肿瘤效果优异且无胃肠道中的靶向毒性

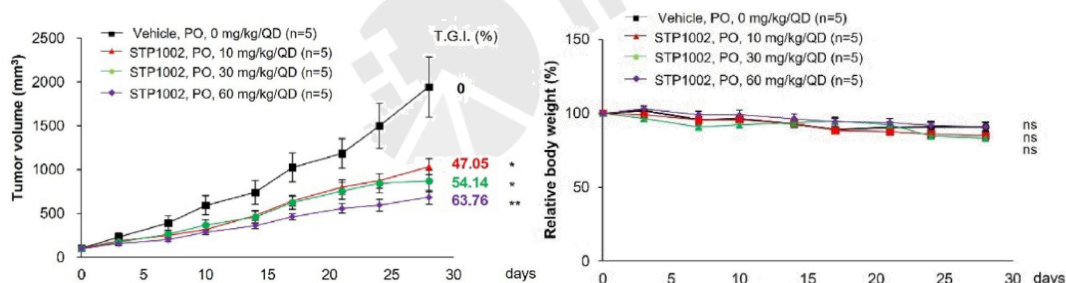
- 韩国的 ST Pharm 开发了一种新型的口服 TNKS 选择性抑制剂 **STP1002**。目前也是唯一进入到临床阶段的 TNKS 抑制剂。
- 今年 7 月，ST Pharm 将 STP1002 的临床前结果发表在了 European Journal of Cancer 期刊上。

临床前结果

- 体外研究表明，STP1002 对 TNKS1/2 具有较高的抑制活性并对 PARP1/2 产生了出色的选择性。
- STP1002 还显示在 **APC 突变的结直肠癌细胞模型中有效抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。**



- 在 APC 突变的结直肠癌 PDX 模型中 STP1002 能够显著地抑制肿瘤生长，并且几乎没有对小鼠的体重产生影响。



在研临床试验

- 2019 年 11 月，ST Pharma 向 FDA 提交了 STP1002 的 IND 申请。
- 目前 ST1002 正在一项开放标签、多中心的剂量递增研究来评估该药物在晚期实体瘤患者中的剂量限制性毒性和药代动力学 (NCT04505839)。

入组人群:

结直肠癌、非小细胞肺癌、胃癌、肾细胞癌或肝细胞癌

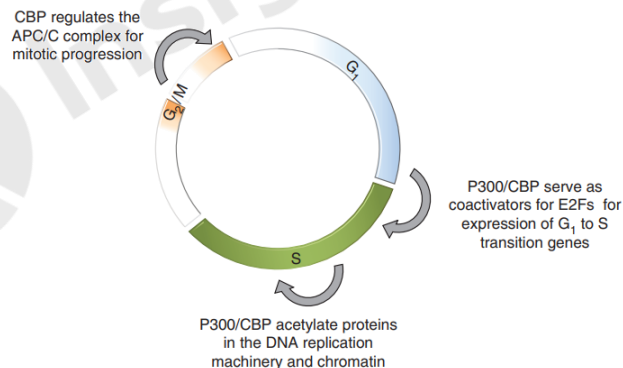
STP1002 PO/QD

TNKS 的未来

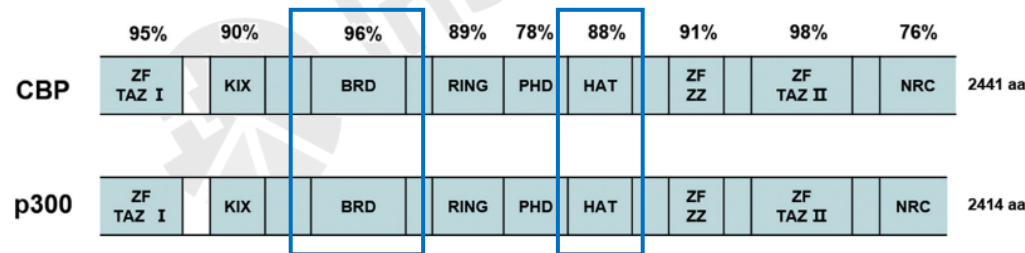
- 靶向 Wnt/ β -catenin 驱动的癌症例如结直肠癌，将**胃肠道毒性控制到最低**将是 TNKS 抑制剂研发的主要难关。
- 相比 Stenoparib 的 PARP1/2+TNKS 双重抑制机制，虽然能在体外抑制 Wnt 通路以及靶向 BRCA 突变肿瘤，但是需要和 MEK 抑制剂联用才能有较好的疗效。
- STP1002 通过优异的临床前结果和良好的 PK profile 展示出 **TNKS 是有效的结直肠癌的药物靶点，值得更广泛的关注。**

2.4 Wnt/ β -catenin 通路中的潜力靶点 — CBP/p300

- 组蛋白乙酰转移酶 **p300** 和 CREB 结合蛋白 (**CBP**) 是两个同源的赖氨酸乙酰转移酶，由于它们的序列同源性和功能重叠与协作，通常被称为 **CBP/p300**。
- CBP/p300 可以在目标基因启动子 (Promoter)、增强子 (Enhancer) 处诱导组蛋白 H3 赖氨酸 27 乙酰化 (H3K27ac)，从而激活基因转录。
- CBP/p300 的多功能性导致它们被病毒性致癌物利用来进行细胞转化，并被**癌细胞利用来实现和维持致癌表型**。



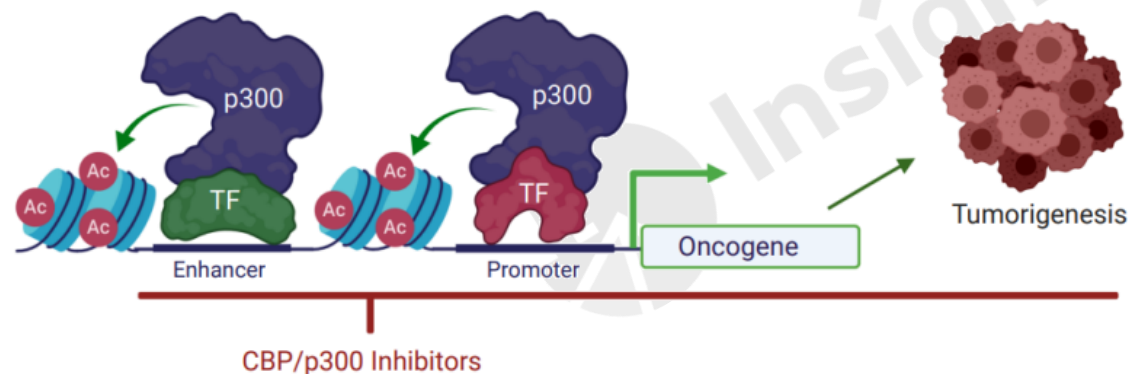
CBP/p300 可以间接调控细胞周期的进展



CBP/p300 具有同源的 BRD 结构域和 HAT 结构域

是肿瘤的关键驱动因素，亦是弱点

- 最近研究发现了 CBP/p300 在癌细胞和耐药癌细胞中过度表达，激活癌基因的转录并诱导其增殖、存活、转移、免疫逃逸和耐药性。因此，小分子的 **CBP/p300 抑制剂** 可以被开发成为有效的抗癌剂。
- CBP/p300 抑制剂或降解剂可以减少 H3K27ac，从而下调癌基因的转录，抑制癌细胞的生长以及肿瘤进展。

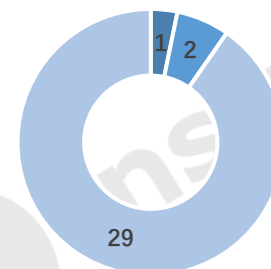


CBP/p300 抑制剂可以阻止癌基因的转录和肿瘤进展

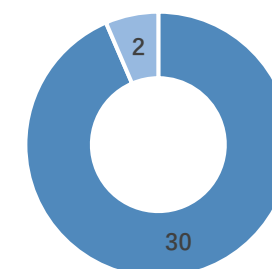
2.4 靶向 CBP/p300 的全球竞争格局

- 在研情况:** 据 Insight 数据库统计, 截至 2022 年 12 月全球范围内共有 32 款靶向 CBP/p300 的药物。其中 3 款药物已有临床进展, **大部分还处于临床前阶段**。共 10 余家企业参与布局, 外资企业为主力, 涉及 GSK、Roche、第一三共等多家 MNC; **内资企业只有海创药业和南京明德新药布局该靶点**。
- 机制分布:** 靶向 CBP/p300 的主流研发策略仍是小分子抑制剂, 从药理类型上可分为: CBP/p300 HAT (组蛋白乙酰转移酶) 抑制剂、CBP/p300 bromodomain (溴结构域) 抑制剂以及 CBP/p300 + BET bromodomain 双重抑制剂。此外, 选择性 PROTAC 也可被用于降解 CBP/p300。

靶向 CBP/p300 研发进度分布



靶向 CBP/p300 成分类别分布



■ 临床 I/II 期 ■ 临床 I 期 ■ 临床前 ■ 小分子化药 ■ PROTAC

Key Products

已有临床进展	Inobrodib	DS17701585	Y08197	临床前
	EP31670	AUR107	TPOP146	
	FT-7051	AU-18069	I-CBP112	
		CPI-1612	C646	
		FT-6876	INTH 454	
		GNE-781	NEO1132	
		GNE-272	...	

此清单的临床前节选了部分项目, 完整清单请见附录。

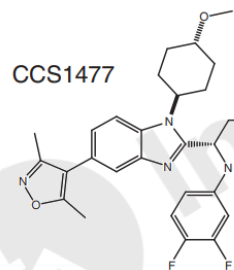
Key Players

gsk GlaxoSmithKline
forma THERAPEUTICS
novo nordisk®
Daiichi-Sankyo 第一三共ヘルスケア
cellzome A GSK Company
Roche
cullgen
Constellation PHARMACEUTICALS A MorphoSys Company
Hinova 海创药业
WuXi AppTec 药明康德

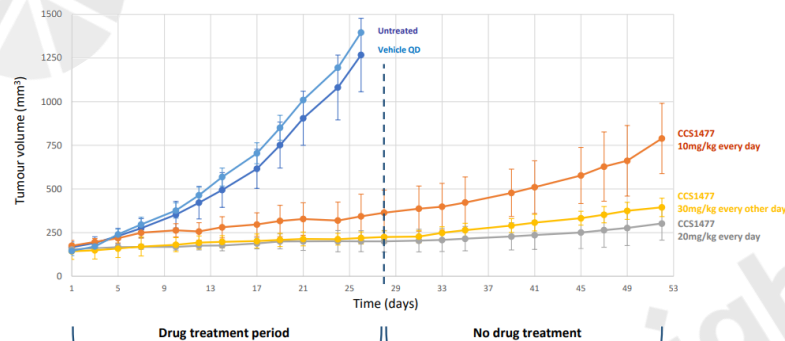
2.4 Inobrodib — 进展最快的 CBP/p300 抑制剂

- Inobrodib (CCS1477) 是由 CellCentric 公司开发的一个选择性 CBP/p300 bromodomain 抑制剂。该企业聚焦于开发针对 CBP/p300 的抗肿瘤药物。

临床前结果



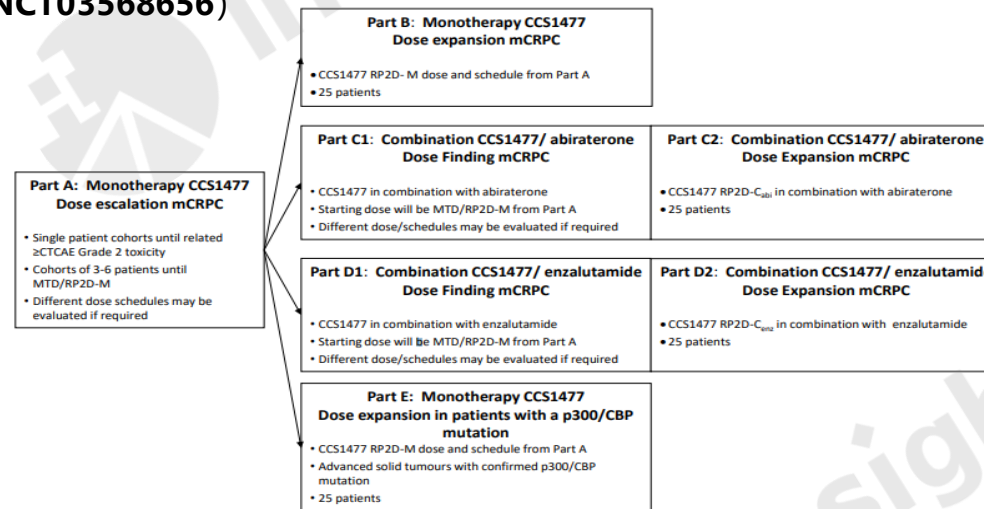
Inobrodib	
CBP/p300 Kd	1.3 / 1.7 nM
BRD4 Kd	222 nM
Selectivity	170



- Inobrodib能够紧密结合 CBP/p300 的溴结构域，从而降解 AR 和 c-Myc 等前列腺癌的重要驱动因子。
- 在 22Rv1 去势抵抗性前列腺癌小鼠模型中，Inobrodib 显示出显著的抗肿瘤活性，并在停药后依然能抑制肿瘤体积增长。

在研临床试验

- 一项首次在人体内开展的开放标签、I/II 期临床试验正在开展中，该研究旨在评估 Inobrodib 单药或联合阿比特龙或恩扎卢胺在晚期/转移性实体瘤中的有效性和安全性。(NCT03568656)

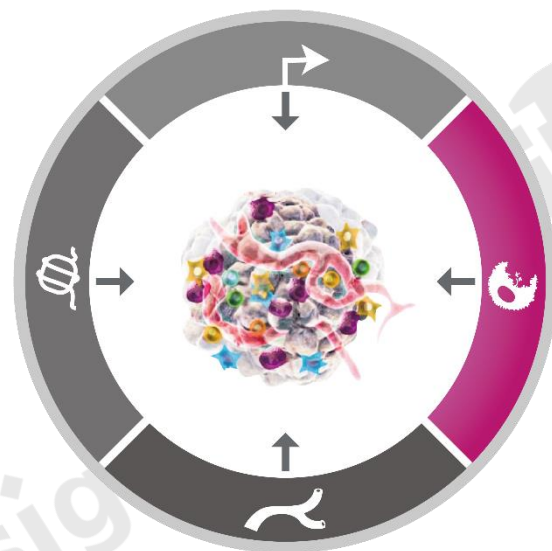


- 在今年的 ASH 大会上，CellCentric 公布了一项正在进行的 I/IIa 期临床试验的初步结果 (NCT04068597)，旨在研究 Inobrodib 在晚期血液肿瘤的安全性和有效性。其中两名患者出现客观缓解，一名患者获得PR，另一名患者在四个月后表现出完全缓解。



- CBP/p300 在细胞生长过程中起到了关键作用，Inobrodib 令人鼓舞的临床前结果也验证了其作为前列腺癌的关键靶点并且值得更多的关注。
- 另外研究表明，CBP/p300 可以募集 CD274 的启动子以调节 PD-L1 的表达。开发和免疫检查点抑制剂联用的 CBP/p300 抑制剂也非常值得尝试。

03



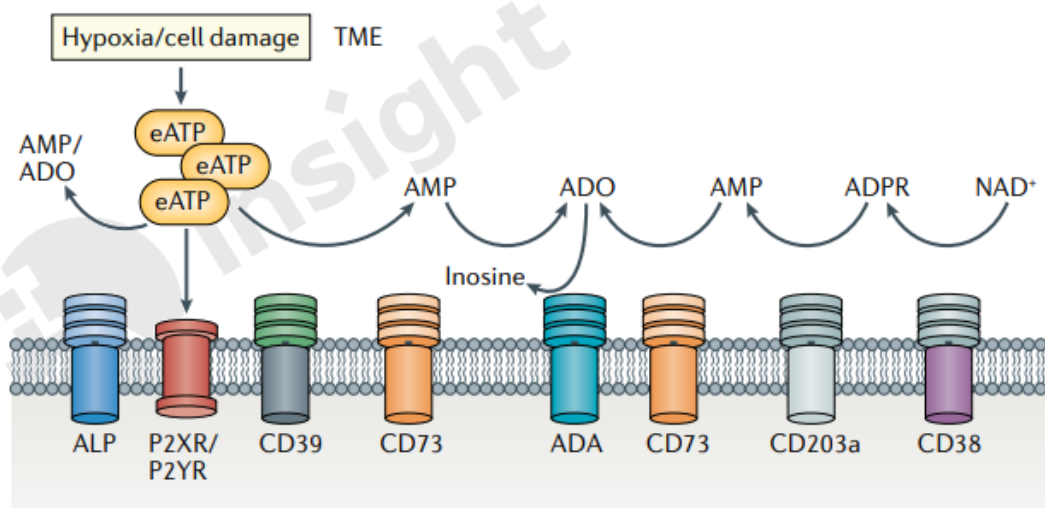
免疫逃逸

推荐靶点:

CD39

VISTA

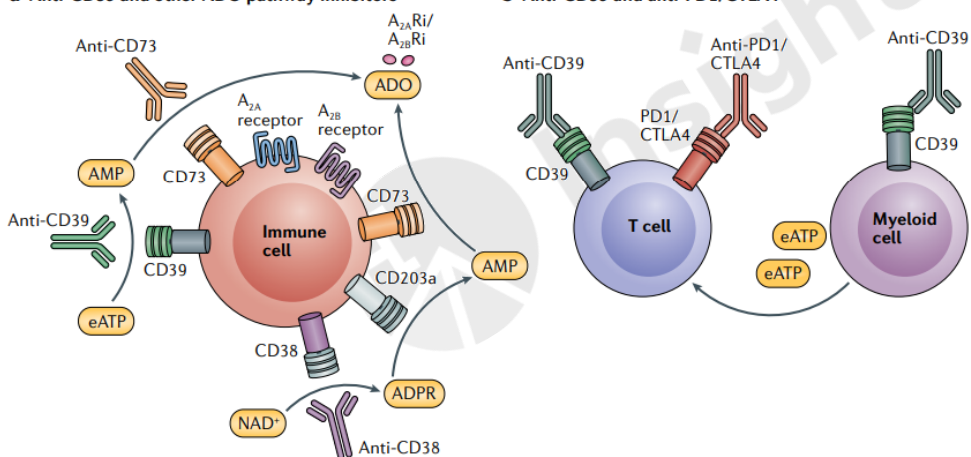
3.1 CD39 — 腺苷通路中的新兴分子



CD39 是腺苷通路中的重要分子，与 CD73 一起介导胞外 ATP 向 ADO 的转化，从而导致肿瘤微环境中的免疫抑制。

- **CD39 结构与功能:** CD39 是一个跨膜蛋白，由 ENTPD1 基因编码而成，具有两个跨膜结构域和一个胞外结构域。CD39 的活性中心在胞外结构域上，CD39 能与胞外 ATP (extracellular ATP, eATP) 结合，并将其水解为 AMP。
- **从 eATP 到 ADO:** 在肿瘤微环境 (TME) 中，累积的 eATP 能通过 P2 嘌呤受体刺激细胞炎症反应，促进对肿瘤的免疫反应；而高浓度的胞外 ADO 能通过腺苷受体 (A2A、A2B 等) 则会导致 TME 中的免疫抑制性微环境。

a Anti-CD39 and other ADO pathway inhibitors

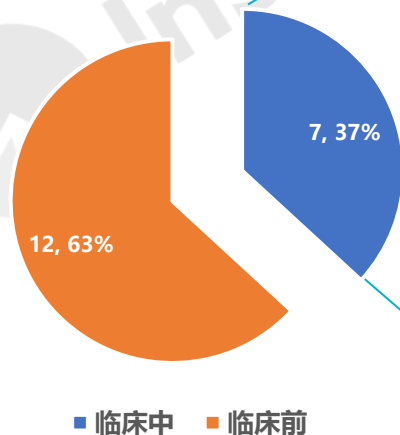


除了单独抑制 CD39 外，联合其他免疫疗法可以起到「1+1>2」的效果。

- **靶向 CD39 和 ADO 通路联合疗法:** 同时阻断 CD39 和其他 ATP-ADO 通路中的蛋白 (CD73, A2A/A2B 受体和 CD38) 可以通过同时提高胞外 ATP 浓度、降低 ADO 浓度来提高治疗效果，还可以降低可能存在的代偿机制的影响。
- **靶向 CD39 和其他免疫检查点联合疗法:** 在一些靶细胞中，CD39 与免疫检查点共表达。同时阻断 CD39 和其他免疫检查点 (例如 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 等) 在临床前模型中显示出了联合抗肿瘤疗效。

3.1 CD39 靶点竞争格局

CD39 靶点项目
临床阶段分布情况



临床进度	药品名称	成分类别	靶点	企业	备注
临床 II 期	IPH5201	单抗	CD39	阿斯利康, Innate Pharma	布局肺癌
临床 II 期	SRF617			Surface Oncology, 诺华制药	布局前列腺癌
临床 I 期	JS019			君实生物, 科博瑞君, 恩瑞尼生物	/
临床 I 期	PUR001			Purinomia Biotech	/
临床 I 期	ES002			科望医药	/
临床 I 期	TTX-030			艾伯维, Trishula, Tizona	/
临床 I 期	ES014	融合蛋白	CD39, TGFB	科望医药	首个 CD39 x TGFB 双靶点 布局胃肠道肿瘤

成分类别——抗体为主

- 从成分类别上来看, CD39 靶向的项目以抗体类为主, **单抗**居多 (12 个), 其次是**双抗** (4 个) 和**抗体类融合蛋白** (1 个)。
- 此外, Secarna 公司开发的 **ASO** (反义寡核苷酸) 类产品, 通过直接降低 CD39 的表达起到治疗效果。

医药交易——大公司入局

- 国外方面, 阿斯利康与 Innate Pharma 合作开发 IPH5201, 目前已进展至临床 II 期。艾伯维与 Tizona 合作成立 Trishula, 专门用于开发 TTX-030。
- 国内方面, 君实生物与恩瑞尼达成合作, 成立科博瑞君开发 JS019。

科望医药——自研+收购

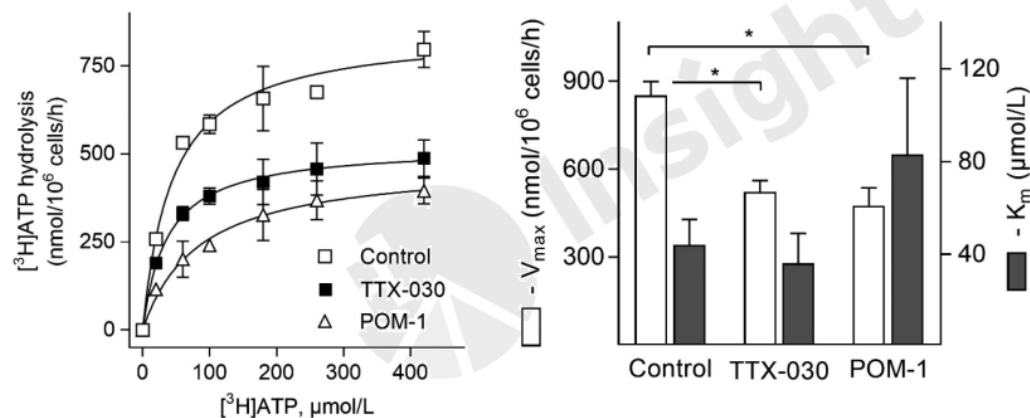
科望医药拥有自研的两款产品, ES002 和 ES014, 且目前两者都处于临床 I 期的状态。在此基础上, **科望医药还从 Enumeral Biomedical 管线中收购了一款靶向 CD39 的抗体 ENUM008**, 成为目前同时开发 CD39 靶点项目最多的公司。

3.1 TTX-030 — 首个进入临床的 CD39 抗体

- TTX-030 最早是由 Tizona Therapeutics 开发的一款抗 CD39 抗体，也是以 CD39 为靶点的首个进入临床阶段的药物。
- 2020年，Tizona Therapeutics 和 AbbVie 合作成立 Trishula Therapeutics，用于专门开发和商业化 TTX-030。

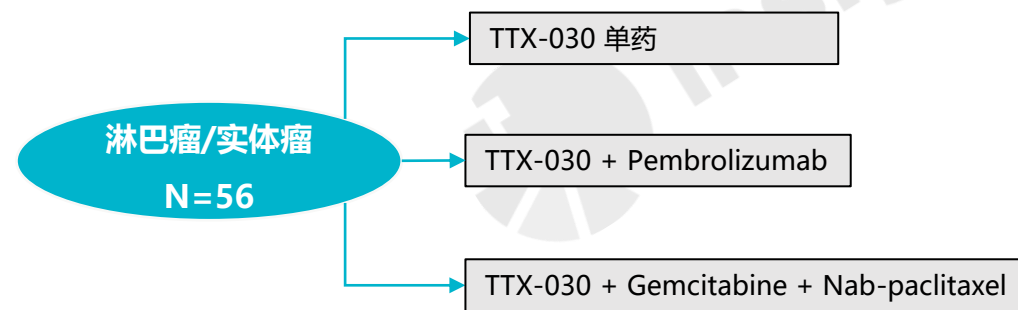
临床前细胞试验中，TTX-030 有效降低了细胞外 ATP 酶的水解速率

- 使用 ^3H 标记的 ATP 在 SK-MEL-28 细胞中进行试验，以空白和 POM-1（一种非选择性 NTPDase 抑制剂）进行对照，测量 CD39 介导的 ATP 水解的动力学参数。可见 TTX-030 可通过抑制 CD39 来有效降低细胞外 ATP 酶的水解速率。



Ib 期临床研究中，TTX-030 显示了初步的抗肿瘤效果

- Ib期临床研究 (NCT04306900) 中，评估了 TTX-030 联合 Budigalimab (PD-1单抗) 和 mFOLFOX6 在晚期不可切除或转移性胃癌或胃食管交界处癌患者的初步临床疗效。在 40 名可评估疗效的患者中，ORR=52.5%，DCR=92.5%，20.5% 的患者出现了 3/4 级的不良事件。不良事件总体上与标准治疗（化疗加抗 PD-1）所见的不良事件一致。
- 目前，该项目尚有一个 I 期试验 (NCT03884556) 正在进行中。该试验将研究 TTX-030 作为单一药物以及与批准的抗 PD-1 免疫疗法和标准化疗相结合的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性。



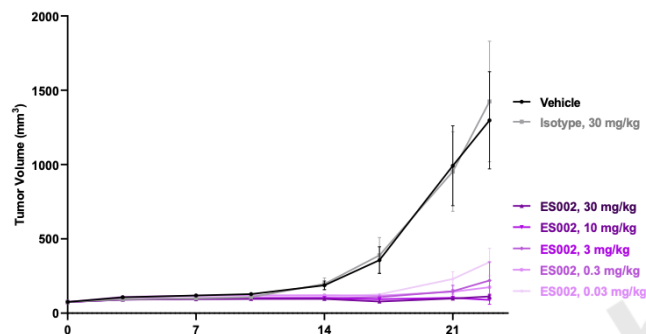
3.1 科望医药 CD39 临床阶段项目

ES-002

- ES-002 是国内药企开发的首个进入临床阶段的靶向 CD39 的抗体，已于 2022 年 1 月在美国开展 I 期单药临床试验，并于 2022 年 2 月取得 CDE 默示许可。

ES-002 在小鼠模型中展示了良好的抗肿瘤活性

在 PBMC 人源化小鼠中的抗肿瘤活性



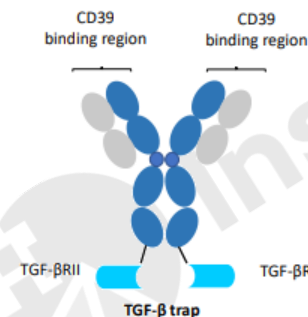
- 临床前结果显示，ES-002 在 MOLP-8 PBMC 人源化小鼠模型中展现出显著的单药抗肿瘤活性，在所有的治疗组别中均观察到肿瘤体积有统计学意义的减少，即使是最低剂量 0.03 mg/kg 也显示了良好的抑瘤效果。

作为腺苷通路中的新兴分子，CD39 可能会在未来的肿瘤治疗中发挥更大的效果



- 腺苷通路在肿瘤免疫中发挥着重要的作用，靶向该通路的策略已在 CD73，腺苷 A_{2A} 受体等靶点中得到验证。CD39 作为的腺苷通路中的新靶点，相比于其他全新机制的靶点，其开发的成功率更高，一些大药企也开始通过合作、授权、收购的方式开始入局。
- 鉴于 eATP 和细胞外腺苷在 TME 内调节免疫反应的微妙平衡，CD39 靶向治疗有可能以更多方面的方式影响肿瘤-免疫相互作用。未来与腺苷通路抑制剂、免疫检查点抑制剂或者化疗、细胞疗法的联用可能会使其在临床上发挥更大的效果。

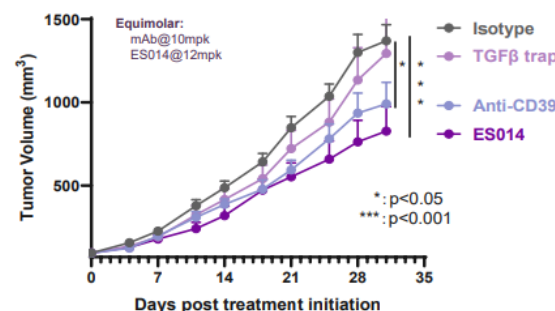
ES-014



TGF-β 可抑制 T 细胞激活并诱导腺苷通路中的限速酶 CD39 的表达。靶向 CD39 选择性地引导至 TME，抑制 TGF-β 活性。其抗 CD39 活性进一步通过减少抑制性腺苷来逆转 TME 的免疫抑制。

ES014 已于 2022 年 5 月获得 FDA 批准开展临床试验。

SK-MEL 5 in PBMC Engraft Model

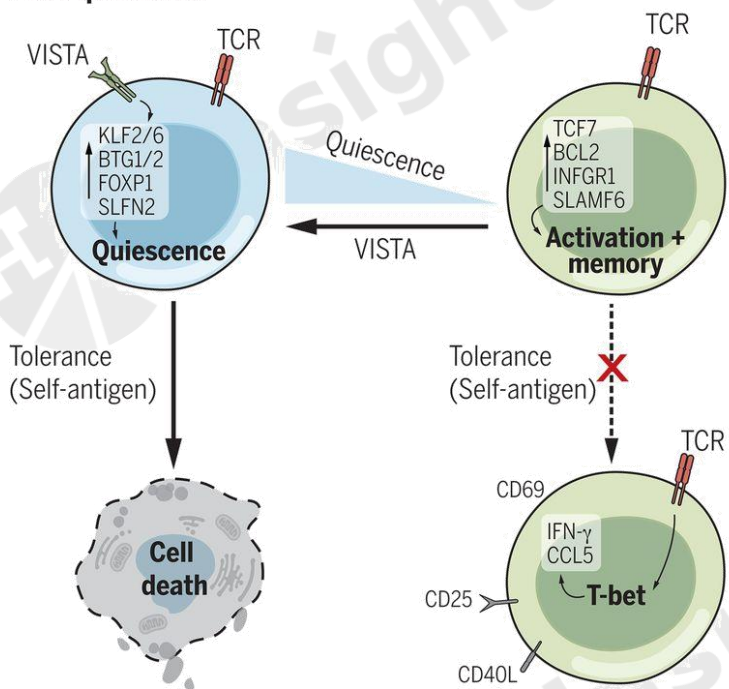


ES-014 抗肿瘤活性优于单靶点药物

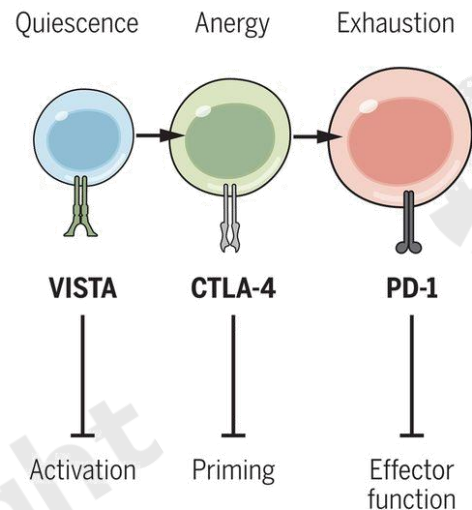
- 临床前结果显示，在 PBMC 人源化模型中，ES014 可有效地抑制肿瘤生长，效果优于 TGF-β trap 或抗 CD39 抗体单独使用。

3.2 VISTA — 免疫检查点中的新机制

Expression of VISTA is important for maintaining T cell quiescence

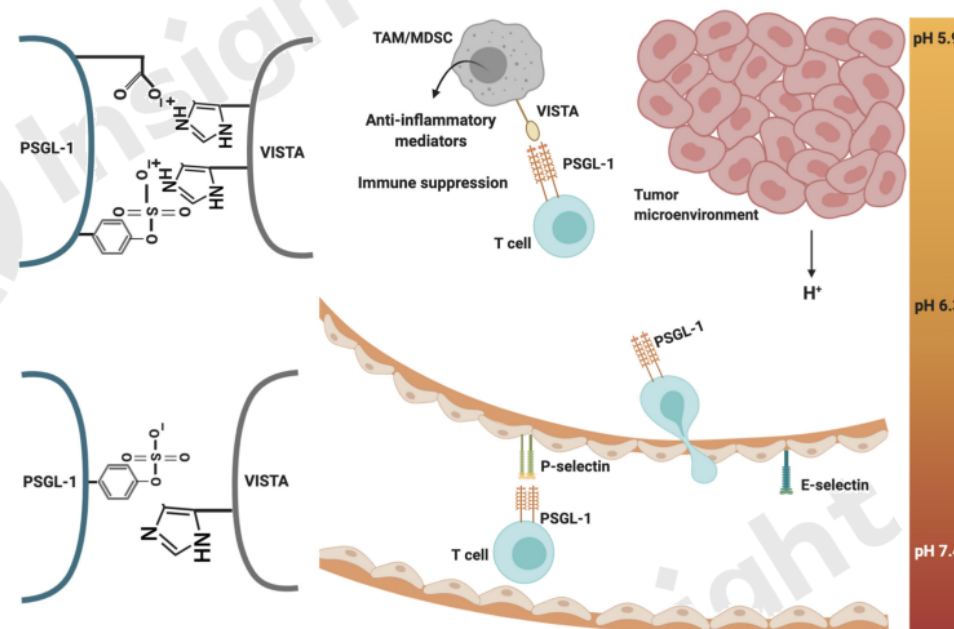


Integration of VISTA with other well-established negative checkpoint regulators of T cell activation



维持 T 细胞静息状态的免疫检查点

- VISTA 是免疫检查点的一种，但与同为免疫检查点的 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 不同，VISTA 表达于 **naïve T cell**，能独立抑制 T 细胞活化以维持 **T 细胞静息状态**。CTLA-4 在 **T 细胞活化后** 短暂地在细胞表面表达，并通过限制共刺激在启动阶段抑制 T 细胞活化。PD-1 在 **启动后期表达** 并在效应器阶段抑制 T 细胞。

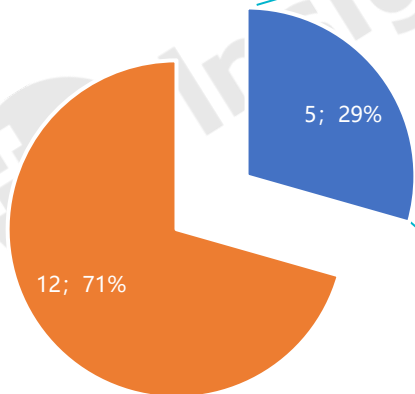


VISTA 与其配体结合具有 pH 敏感性

- VISTA 与其配体的结合受体内 pH 环境影响，其天然配体 PSGL-1 在 **酸性** 条件下才能与 VISTA 结合，在中性条件下无法进行结合。这给药物开发提供了新的策略，可以开发具有 **酸性选择性的** 药物，在靶向 TME 的酸性环境以减少对正常细胞的杀伤。

3.2 VISTA 靶点竞争格局

VISTA 靶点项目
临床阶段分布情况



■ 临床中 ■ 临床前

在研进度	药品名称	成分类别	靶点	企业	备注
临床 II/III 期	CA-170	化药	VISTA PD-L1, PD-L2	Curis, Aurigene	主要布局肺癌
临床 I 期	HMBD-002	单抗	VISTA	Hummingbird Bioscience	/
临床 I 期	W0180			皮尔法伯	/
临床 I 期	Onvatilimab			Curis, ImmuNext	/
申请临床	KVA12123			Kineta	/

成分类别——抗体为主

- 从成分类别上来看，VISTA 靶向的项目以**抗体类**为主（12 个），有少部分**化药**项目，但 Curis 的化药项目目前进度最高，为临床 II/III 期。
- Immunext 公司将自己的单抗产品授权给 Curis 后，开始开发以 VISTA 激动性抗体为基础的 **ADC 产品**。

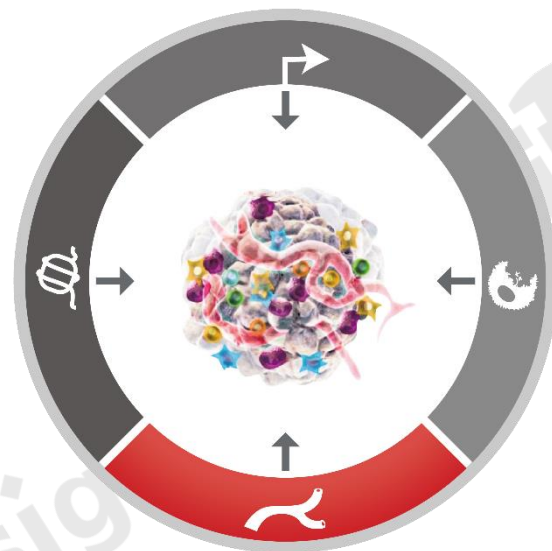
国内外进度

- 目前进入临床阶段的 VISTA 靶向药物均为国外企业开发，尚未有国内企业项目进入临床阶段。
- 国内苏州思坦维，广州昂科免疫，北京天光实生物的项目目前均处于临床前阶段，且基本为抗体类产品。

Curis 公司

Curis 公司拥有两款正在开发的 VISTA 靶向产品，两款产品均为与其他公司**合作产品**，目前处于临床试验阶段。其中 CA-170 为化药，进度最高，与 **Aurigene** 公司合作开发，Onvatilimab 为单抗，从 **ImmuNext** 获得独家权利。

04



持续的血管生成

推荐靶点:
CD93

4.1 大牛背书 — CD93 赛道广阔

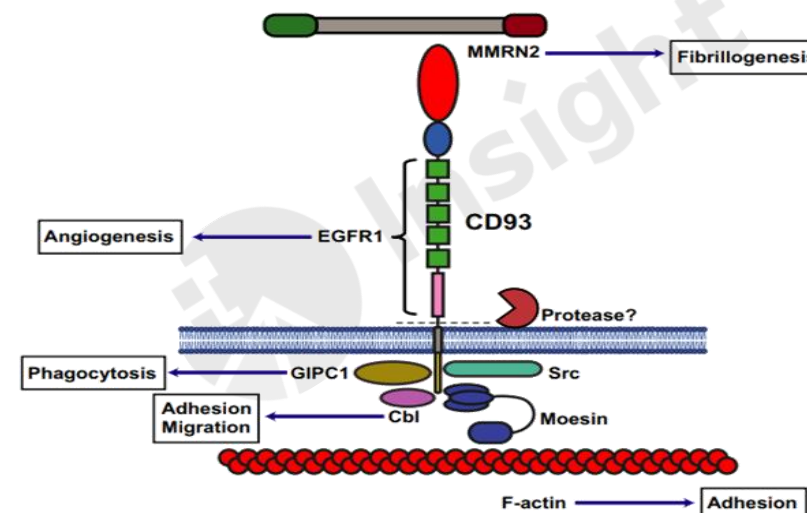
背景介绍

- CD93 (Cluster of Differentiation 93)：一种主要在内皮细胞、未成熟B细胞和单核细胞中表达的C型凝集素样单次跨膜受体，已被报道在血管生成、细胞间粘附、宿主防御中发挥作用。
- 陈列平：1999年首次发现现称为PD-L1的免疫球蛋白样分子，并证明其过度表达可导致T细胞死亡并促使肿瘤免疫逃逸；此后阐明通过单克隆抗体阻断PD-1/PD-L1结合可帮助人体抵御癌症；2018年因作为PD-L1第一发现人却未获诺贝尔生理学或医学奖引发国内学者热议。除去学者身份，与多家企业关系密切：担任NextCure、再鼎、辉瑞、Vcanbio、君实、GenomiCare和Tayu的科学顾问委员会/董事会成员，还赞助了NextCure、Tayu、勃林格殷格翰的研究基金。

抗 CD93 单抗全球新药概览

药品名称	成分类别	企业	适应症	在研进度	转化联系
DCBY02	单特异性抗体	DynamiCure	实体瘤	临床 I 期	陈列平
DCSZ11				临床前	
JS013		君实	肿瘤	临床前	

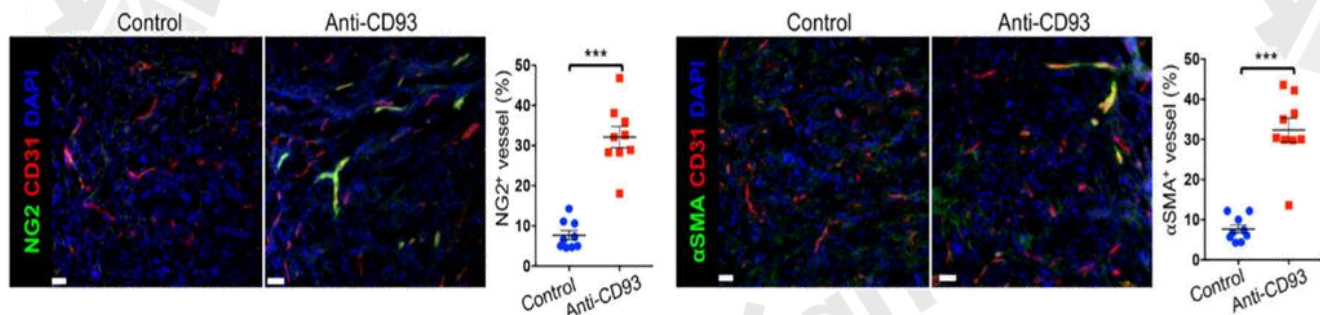
CD93 结构简图



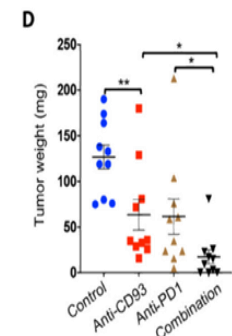
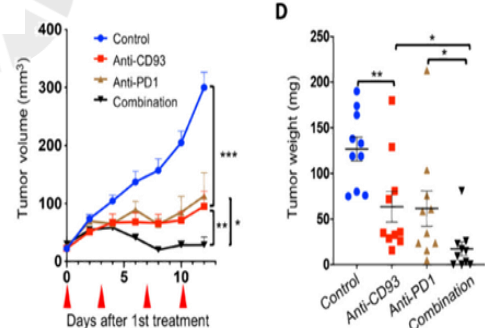
4.1 转化依据良好 — 朱玉文/陈列平文献解析

科罗拉多大学安舒茨分校朱玉文和耶鲁大学陈列平等人以上游 VEGF 切入，确定研究对象 CD93，鉴定新配体 IGFBP7；体内验证 IGFBP7/CD93 相互作用在恶性肿瘤血管系统中的高相关性，由此提供有潜力的抗癌新方向——IGFBP7/CD93 阻断，不仅能够促进血管成熟，使肿瘤血管系统正常化，还能够促进药物递送、提高免疫治疗效果。两大教授为此研究成果布局专利 WO2021062128。

CD93 促进血管被周细胞和平滑肌细胞覆盖 (标志物指示: NG2 周细胞; α SMA 平滑肌细胞)

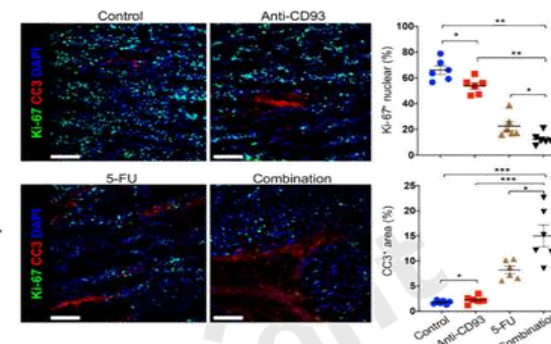


CD93 促进 ICB 效果

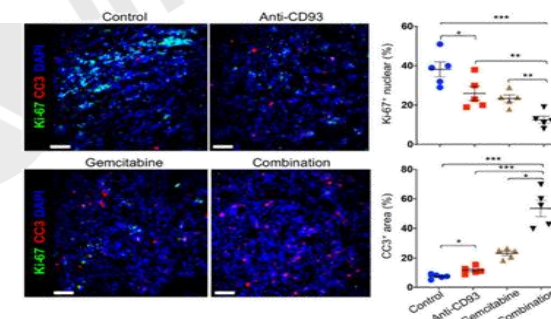
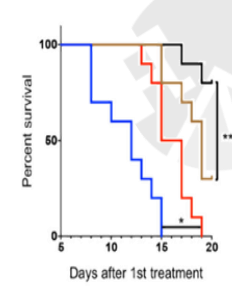
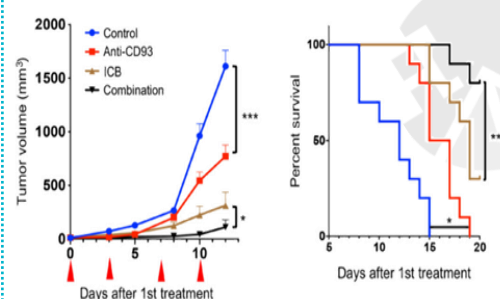
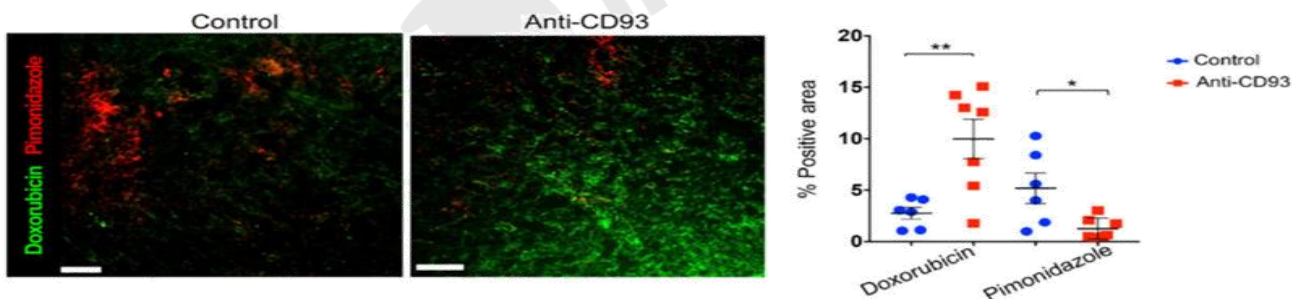


CD93 促进化疗效果

(标志物指示: Ki-67 细胞增殖; CC3 细胞凋亡)



CD93 促进多柔比星递送; 减少细胞缺氧 (哌莫硝唑指示)



4.1 DynamiCure vs 君实

DynamiCure: 项目更多, 速度更快

- 陈列平为 DynamiCure 联合创始人之一。
- DynamiCure 得到了陈列平和朱玉文 CD93 的 exclusive global rights.
- DynamiCure 所有权专利 WO2021247769A1。

DCBY02 临床 I 期

- 2022-08-22, FDA 批准 DCBY02 (DC-6001-101 part A) 推进到 I 期临床。
- 2022-08-09 首次提交 **NCT05496595**; 2022-10-26 开始试验 —— 评估 DCBY02 作为单一疗法 (21天为周期, 单次静脉输注) 在晚期或转移性实体瘤患者中的安全性和有效性。

DCSZ11 计划 IND

- DC-6001-101 part B——DCSZ11, DynamiCure 计划 2022 第四季度提交 IND。

小结

学术大牛的科研成果往往对应更高的转化成功率, 若能与大牛建立保持良好的联系, 入局也近水楼台, 不少药企邀请大牛担任自己的科学顾问, 或许也是出于此考量。

君实生物: 国内首家

- 陈列平自 2018-06-24 起担任君实的独立非执行董事。

JS013 准备 I 期临床

2021 中期报告: 立项肿瘤。

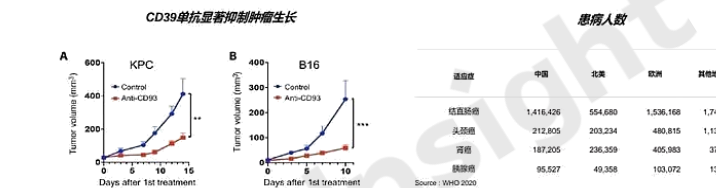
2021-10-28

2021-11-03

路演: 核心布局胰腺癌、肾癌、头颈癌和结直肠癌。

CD93 —— 肿瘤治疗新靶点

- CD93是人类原发性肿瘤血管生成基因标记中的高突变基因之一, 在胰腺癌、肾癌、头颈癌和结直肠癌等多种实体瘤中观察到了肿瘤血管中CD93的过表达
- 阻断CD93能够促使肿瘤血管系统正常化, 促进药物递送、提高免疫治疗效果



2022-03-07

「2022 向特定对象发行 A 股股票募集资金使用的可行性分析报告」: 正在准备「Phase I clinical study of JS013 monotherapy and combined with other drugs in the treatment of solid tumors」, 同样先在实体瘤中校验。

05



表观遗传重编程

推荐靶点:

HMGB1

METTL3

LSD1

BRD9

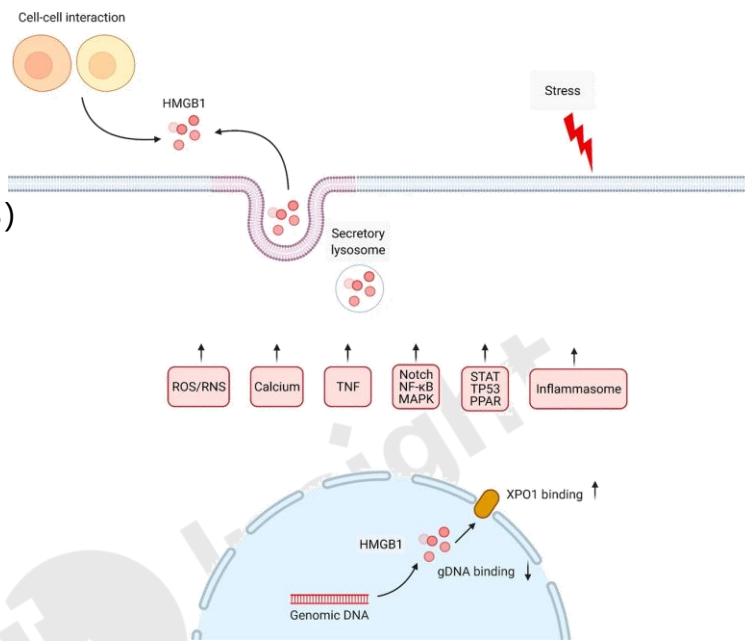
5.1 HMGB1 和分泌释放机制

HMGB1, 高迁移率组蛋白 1, 是一种染色质蛋白, 因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有高迁移率且没有聚集迹象而得名。主要位于细胞核并与染色质结合, 可以在各种应激条件下从细胞核穿梭到细胞质, 然后进入细胞外空间介导炎症和免疫反应。在细胞核中, HMGB1 是维持染色体结构和功能的 DNA 伴侣。在细胞质中, HMGB1 可通过与 BECN1 蛋白结合促进自噬。其表达与脓毒症、恶性肿瘤和免疫性疾病相关, HMGB1 的水平可能反映了炎症和组织损伤的严重程度。

HMGB1 主动分泌

参与信号和调节剂

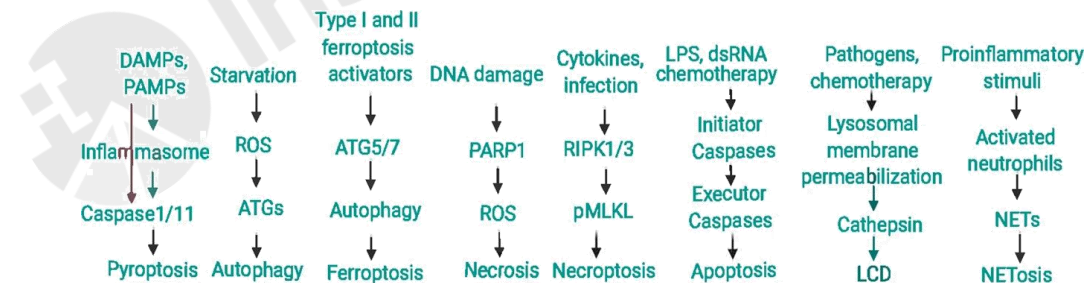
- 活性氧/活性氮 (ROS/RNS)
- 钙离子
- 肿瘤坏死因子
- 核输出蛋白 (XPO1)
- Notch/NF-κB/MAPK
- STAT/TP53/PPAR
- 炎症小体
- 分泌溶酶体
- 细胞间相互作用



主动分泌释放模型

- 刺激激活靶细胞直接释放
- 包装到细胞内囊泡中通过膜融合释放

HMGB1 被动释放



在各种类型的细胞死亡后被动释放, 例如: 坏死、坏死性凋亡、细胞凋亡、NETosis、溶酶体介导的细胞死亡、细胞焦亡、自噬依赖性细胞死亡和铁死亡, 以响应各种刺激或损伤。

关键调节因子

- PARP1
- RIPK3
- 组织蛋白酶
- 抗氧化酵素
- 脱氧核糖核酸酶
- 蛋白酶
- 自噬相关 (ATG) 蛋白
- 酸碱度

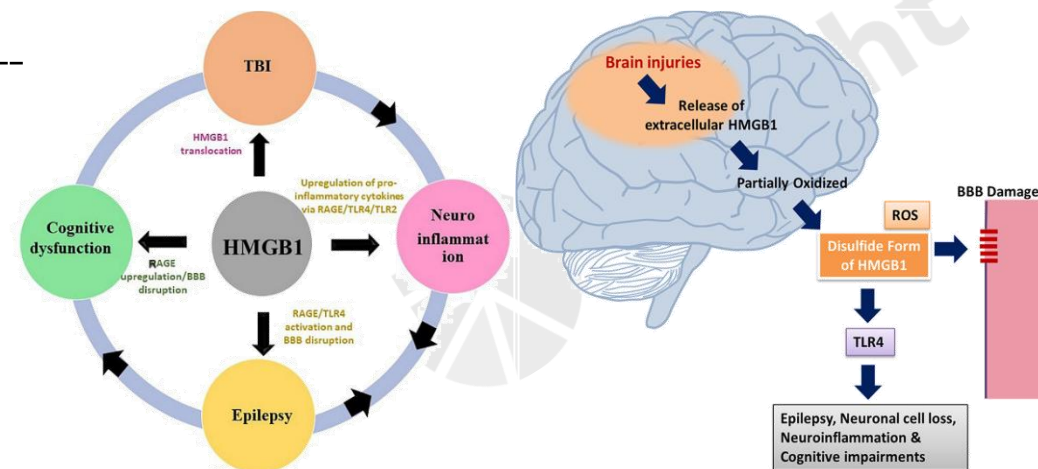
5.1 HMGB1 全球在研项目

药品名称	成分类别	靶点	企业	适应症
MK-7110	抗体类融合蛋白	HMGB1 HSP70 HSP90 SIGLEC10	Oncolmune, 默沙东	临床 III 期: 移植物抗宿主病, 2019冠状病毒病 临床 II 期: 炎症 临床 I/II 期: 实体瘤, 黑色素瘤
SB17170	化药	HMGB1	Spark BioPharma	临床 I 期: 实体瘤 临床前: 肿瘤
SB1703	化药	HMGB1	Spark BioPharma	临床前: 黑色素瘤
AFX-2101	化药	HMGB1	Afecta Pharmaceuticals	临床前: 中枢神经系统损伤
18-mer-HP	化药	HMGB1	University of North Carolina	临床前: 急性肝衰竭
HBP08	多肽	HMGB1	瑞士意大利语区大学	临床前: 炎症

- SB17170 是活性代谢物 SB1703 的前体药物，临床前试验验证了 SB17170 特异性结合 HMGB1 抑制肿瘤微环境中的免疫抑制细胞，抑制其分泌各种细胞因子，从而增强抗肿瘤活性。
- 今年 8 月，Spark BioPharma 开展了这项针对标准治疗失败的局部晚期或转移性实体瘤的 I 期临床试验。通过设置不同剂量队列比较 MTD、PK/PD、安全性等验证抗肿瘤活性，首例患者已于 10 月 17 日完成入组。当前试验还处在招募中，预期 2024 年中完成。
- 另有四个项目还处在临床前研究阶段。

通过脑损伤释放的机制

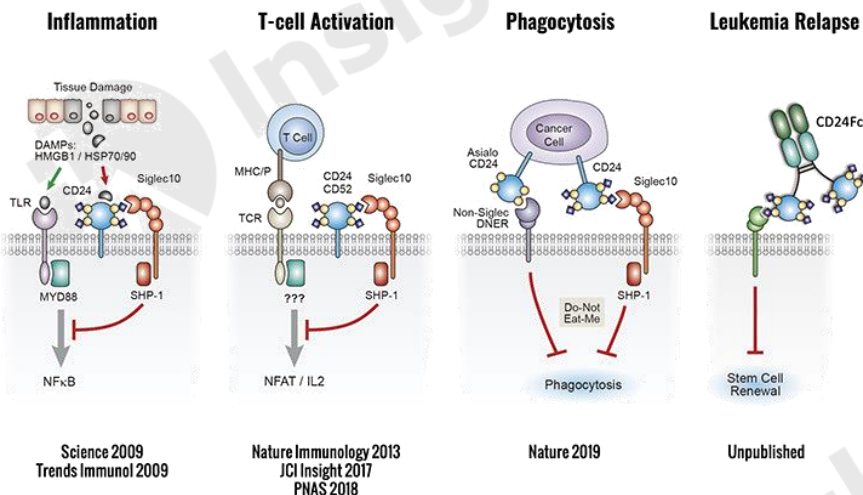
- HMGB1 易位是由脑损伤和癫痫发生引起的。垂死的细胞、神经元和胶质细胞负责释放可被部分氧化的细胞外 HMGB1。神经元兴奋性通过二硫化物 HMGB1 激活 TLR4 信号调节促炎活性来增强，通过产生 ROS 促进其二硫化物形式的 HMGB1 稳定。
- HMGB1 成为外伤性脑损伤、神经炎症、癫痫和认知功能障碍的常见生物标志物和潜在靶标，抑制 HMGB1/RAGE/TLR4 信号轴可能是一种针对多种 HMGB1 介导疾病的新型治疗策略。



5.1 MK-7110 (CD24Fc)

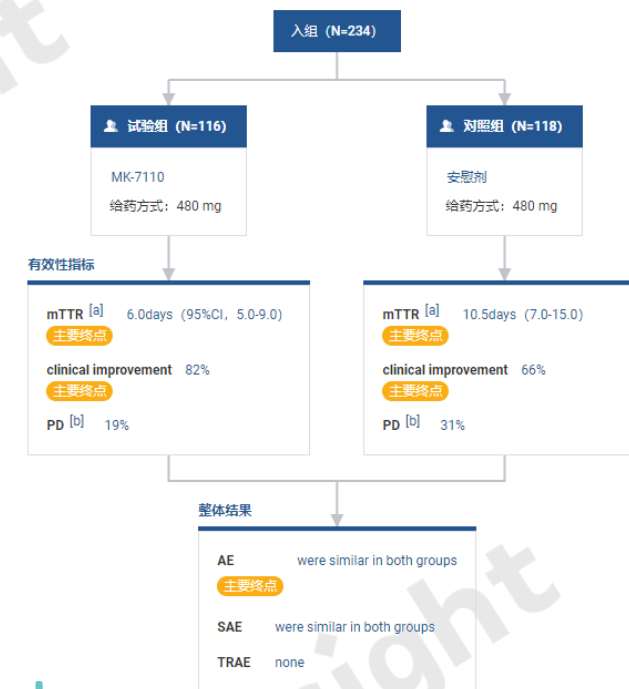
CD24 and Siglecs in Immunity and Cancer Biology:

Pioneered by Oncolmmune Co-founders



临床试验

- 针对 COVID-19 的 III 期临床 (NCT04317040) 中期结果表现积极，中位改善时间短于对照 (6.0 vs 10.5 days)，临床改善作为主要终点明显高于对照 (82% vs 66%)，这些数据表明，针对组织损伤反应的炎症可能为 COVID-19 住院患者提供一种治疗选择。
- 2021 年 4 月 15 日，默沙东宣布将停止开发 MK-7110 用于治疗 COVID-19 住院患者。该药是默沙东于 2020 年通过 4.25 亿美元收购 Oncolmmune 后获得。考虑到额外时间和资源成本，默沙东决定停止该适应症的研发。
- MK-7110 针对同种异体造血干细胞移植后的移植物抗宿主病 II 期临床试验 (NCT02663622) 表现积极，干细胞移植后患者的 OS/RFS 均显著高于对照。
- MK-7110 同时启动了针对移植物抗宿主病 (GVHD) 预防性治疗的 III 期试验，并且正在扩展到其他适应症，包括代谢紊乱和免疫治疗相关的不良反应在多个计划的临床试验中。



CD24Fc 具有双重作用机制:

- CD24Fc 结合 HMGB1/HSP70/HSP90，捕获炎症刺激以防止它们与 TLR 受体相互作用；
- CD24Fc 结合 Siglec G/10 并调节宿主对组织损伤的反应 Siglec G/10 相关的 SHP1 抑制信号。

这两种机制可以协同作用以调节免疫反应。

靶向或者抑制 HMGB1，为解决细胞死亡、肿瘤机会性转移、创伤性损伤、炎症性反应等疾病提供了新的解决思路。当前研究机制清晰、项目布局较少，研发小分子靶向药物还处在蓝海市场。

5.2 小分子间接靶向基因的新选择 — METTL3 初现竞争格局

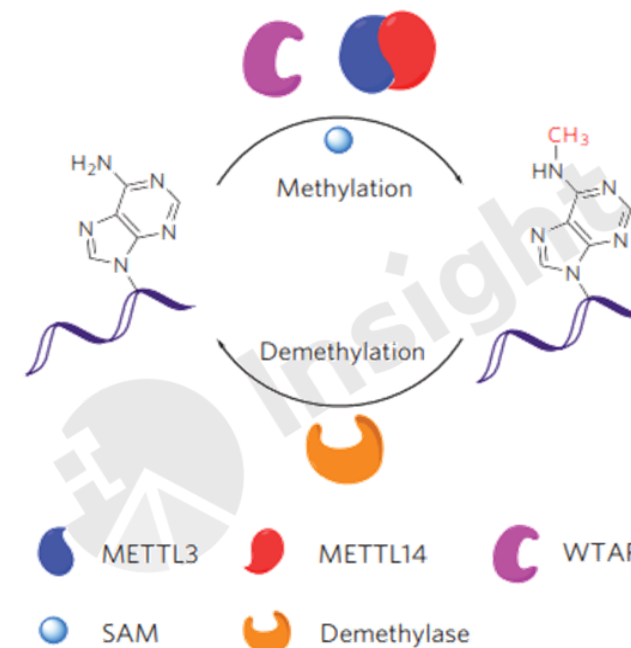
背景介绍

- 表观遗传学：不改变基因序列而调控基因表达的可遗传或可继承机制的统称，主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、RNA 修饰。
- **METTL3**：全称为甲基转移酶样蛋白3，又称为 N6-腺苷甲基转移酶复合体催化亚基（N6-adenosine-methyltransferase complex catalytic subunit）。作为 METTL 家族成员之一，存在 s-腺苷甲硫氨酸（s-adenosylmethionine, SAM）结合域，参与组成甲基化酶复合物（主要包含 METTL3-METTL14），**催化 SAM 的甲基转移至 RNA 腺苷的 N6 位上，即 RNA m6A 修饰。METTL3i 通过直接靶向 METTL3 从而间接调控 METTL3 靶 RNA，即小分子 RNA 修饰疗法。**

METTL3 全球新药竞争格局概览

药品名称	成分类别	企业	适应症	在研进度	项目特色
STC-15	化药	Storm Therapeutics	肿瘤	临床 I 期	最快
			急性髓系白血病, 结直肠癌, 淋巴瘤	临床前	
STM2457		急性髓系白血病	临床前	最先	
METTL3抑制剂		Accent Therapeutics, 益普生	急性髓系白血病	临床前	最多融资
Cpd-564		安徽医科大学	急性肾损伤	临床前	国内首家/新用途
UZH2	University of Zurich		肿瘤	临床前	药化设计可参考

METTL3 催化 RNA m6A



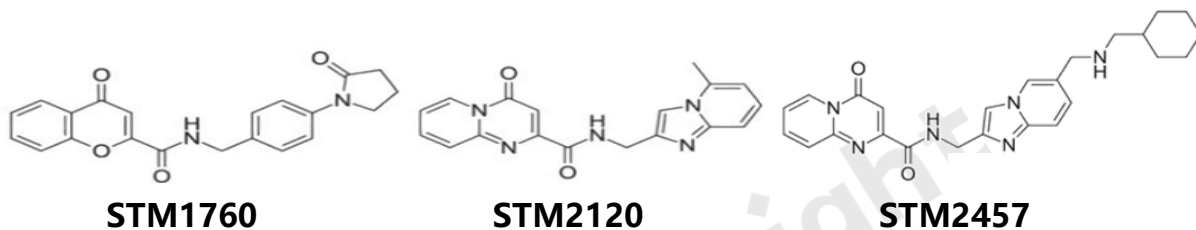
5.2 STORM/剑桥领跑

融资：仅一轮，金额尚可

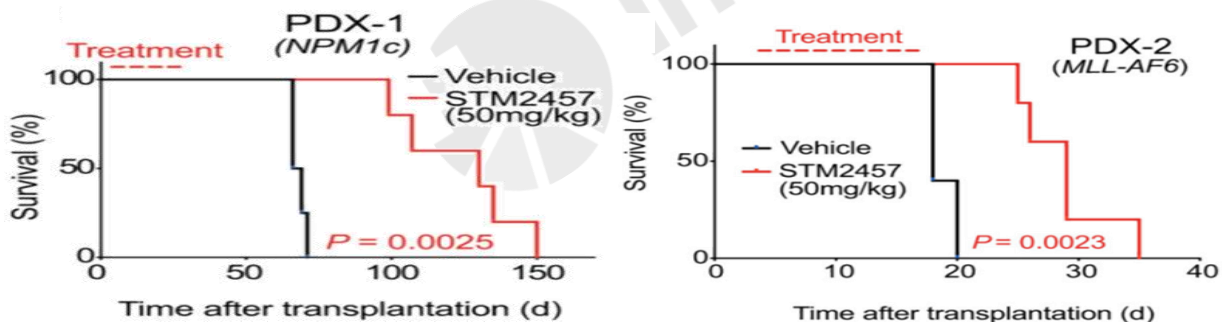
2019-05-20 A 轮融资累计总额达 **3000 万英镑** (3843 万美元)；投资公司 Cambridge Innovation Capital 等。

最先开发 —— STM2457

药物发现 + 药靶验证：25 万量级化合物库 HTS，命中 STM1760，继续优化，PK 掉 STM2120 (IC50 64.5 μ M)，确立 STM2457 (IC50 51.7 μ M)；结构解析和酶活实验证实 STM2457 结合 METTL3 SAM 结合域。



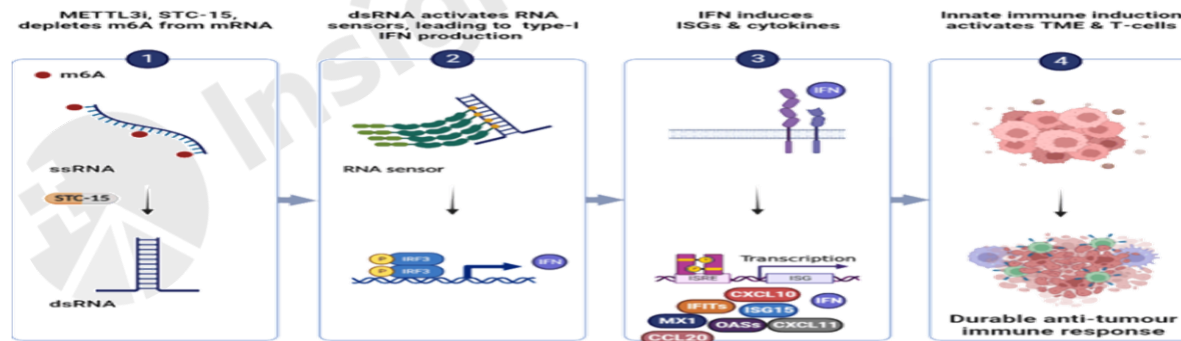
体内药效良好：两种 AML 异种移植小鼠模型均延长生存期。



数据来源：Insight 数据库
图片来源：STORM 官网

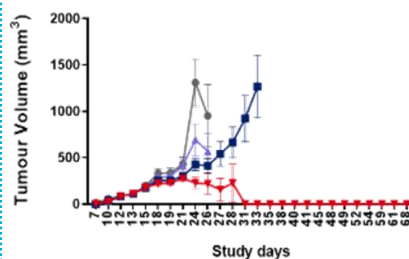
最快进展 —— STC-15

作用机制：靶向 METTL3，通过下游通路激活炎症因子，刺激免疫反应

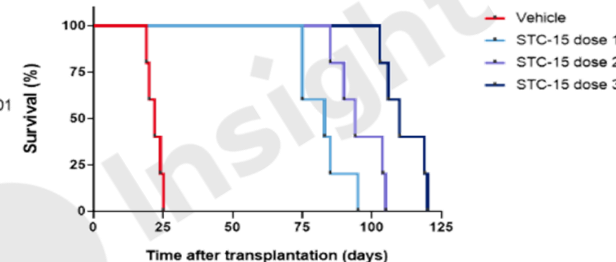


体内药效：单药或联药潜力兼具

• STC-15 + 抗 PD1：协同抑癌



• 单药：AML 模型延长生存期



• 2022 SITC MC38 结直肠癌和 A20 淋巴瘤：STC-15 + 抗 PD1 抗体促使肿瘤消退，且在停止治疗后很长一段时间内，小鼠仍保持无肿瘤甚至抗肿瘤状态。

在研临床：2022-09-22 I 期临床 (NCT05584111)，晚期无限制瘤种评估安全性、PK、PD 和临床活性。

5.2 Accent/益普生紧追

融资：已两轮，金额更大

从专利优先权日看 Accent 入局稍晚于 STORM，也无手握进临床的最前沿项目；但从投融资看 Accent 却获更多资本青睐（两轮累计超 **1 亿美元** 融资）：

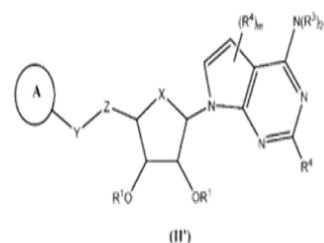
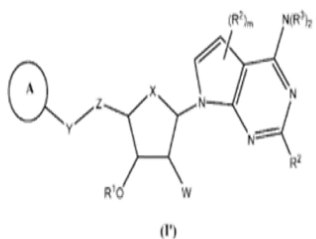
- 2018-05-18 A 轮融资 **4000 万美元**，投资公司 Column Group 等。
- 2020-04-23 EcoR1 Capital 牵头，B 轮融资新获 **6300 万美元**。

交易：确定益普生，待定阿斯利康 —— 共同开发 METTL3i

- 2020-06-04 与 **阿斯利康** 合作发现、开发和商业化 RNA 修饰疗法（虽未指明合作 METTL3i，但就 Accent 核心开发，阿斯利康此次交好少不了其对 METTL3i 的看好与期待）。
- 2021-10-18 给予 **益普生** 独家许可，允许其合作研究、开发、制造和商业化 METTL3i。

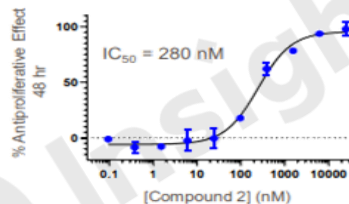
METTL3 抑制剂

专利：WO2021079196 保护通式 (I') 或 (II')

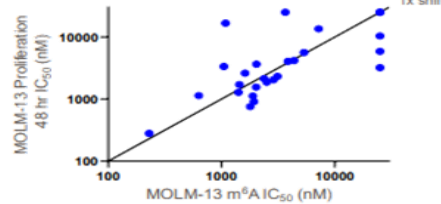


临床前：由机制切入，验证 METTL3/14 对于 AML 成靶可靠性，筛选潜力 METTL3i，仅 **细胞系** 药效数据。

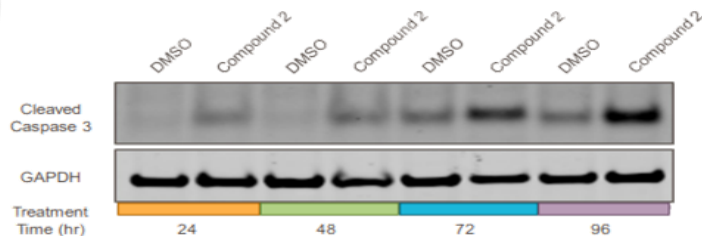
Compounds Show Antiproliferative Activity



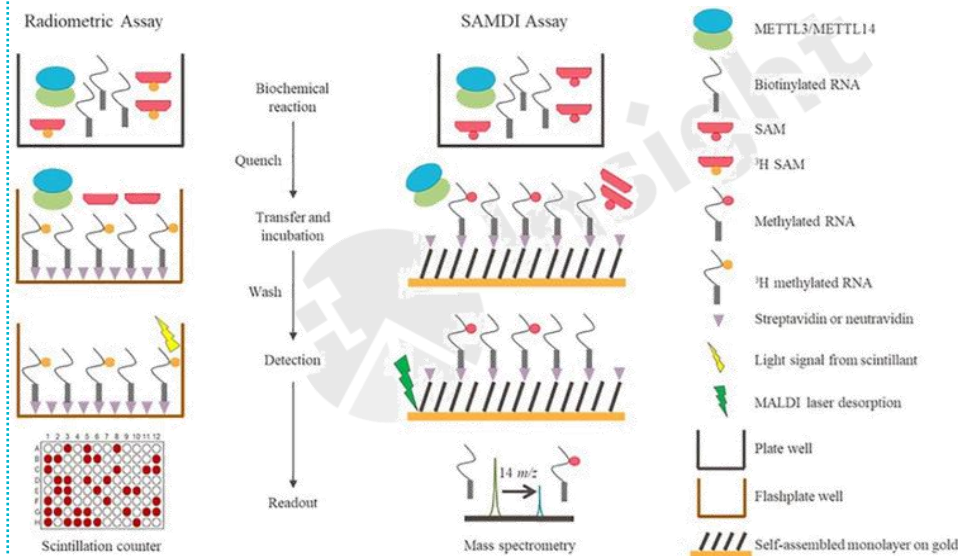
Correlation Seen for m⁶A and Proliferation IC₅₀s



Inhibitor Treatment Induces Apoptosis



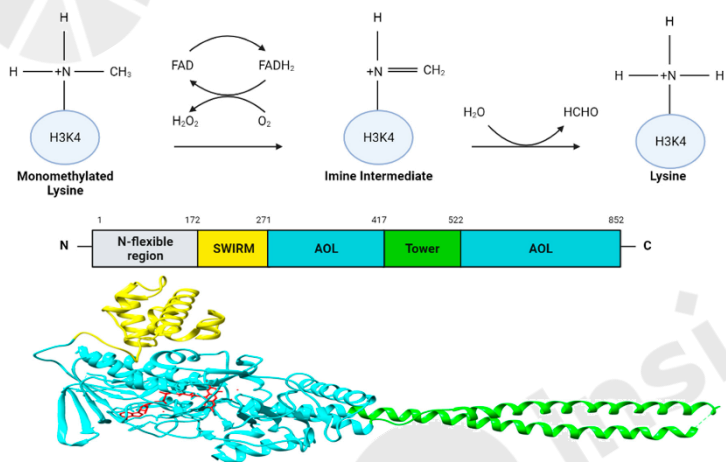
原创新技术：辅助 METTL3i 开发——self-assembled monolayer desorption/ionization (**SAMDI**) technology.



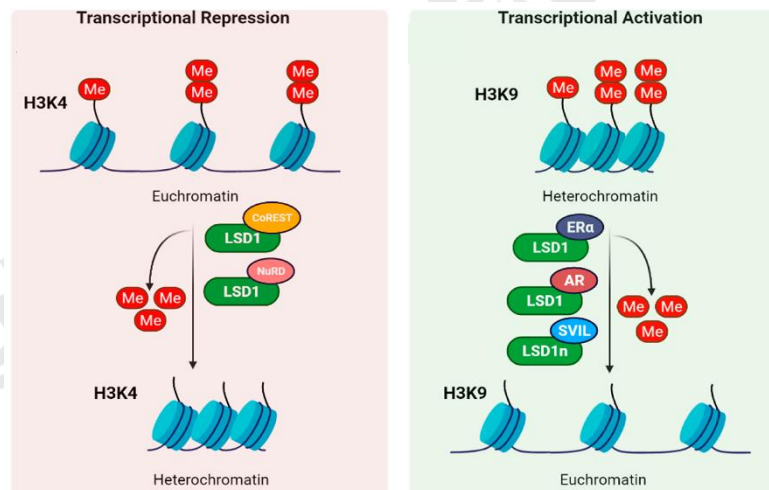
5.3 组蛋白修饰 —— LSD1

- 组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1) 又名 KDM1A (lysine-specific demethylase 1A) 或 AOF2 (flavin-containing amine oxidase domain-containing protein 2), 是一个由 852 个氨基酸组成黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 依赖性单胺氧化酶 (MAO)。它能够与 CoREST、NuRD 等蛋白质复合物相互作用**催化 H3K4me1/me2 去甲基化, 从而导致转录抑制**; 也通过与 AR/ER 结合后, **能使 H3K9me1/me2 去甲基化, 引起激素受体依赖的基因转录激活**。
- LSD1 通过控制组蛋白或非组蛋白的甲基化状态, 广泛参与多种细胞过程的控制, 包括细胞增殖、分化、干性以及与癌症化疗耐药相关的上皮-间质转化、DNA 甲基化、细胞运动、血管生成和衰老。随着 LSD1 被发现在多种恶性肿瘤中高表达, 而抑制其活性可有效抑制肿瘤的发生发展, 已成为重要的抗肿瘤表观遗传靶点。

去甲基化过程和 LSD1 结构



LSD1 去甲基化相关复合物及介导的基因调控



LSD1 与非组蛋白相互作用影响细胞生命活动



- LSD1 与 MAO 是同源蛋白, 而 Schule 等发现 MAO 抑制剂反苯基环丙胺 (TCP) 对 LSD1 有比较弱的抑制作用, 通过和 FAD 不可逆共价结合抑制了 LSD1 的活性。以 TCP 为母核的衍生物, 是当前研究最多的一类 LSD1 抑制剂。
- 然而, 不可逆 LSD1 抑制剂与 FAD 共价结合且与多种靶标具有高亲和力, 因此常伴有严重的不良反应。而可逆性 LSD1 抑制剂在表型和安全性方面具有的潜在优势, 使之成为该领域的研究热点。

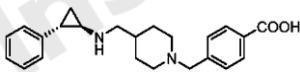
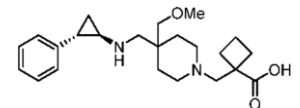
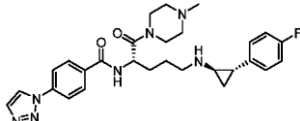
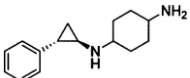
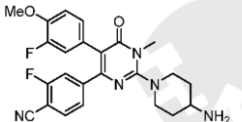
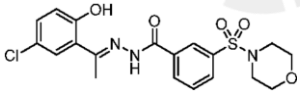
5.3 靶向 LSD1 肿瘤药物的全球布局

- **研发格局:** 据 Insight 数据库统计, 多家 MNC 已将 LSD1 纳入了研发管线, **国内也有 6 家企业紧随其后**。当前该靶点的肿瘤药物全球有 38 个, 均为化药。当前国内 3 个, 国外共 12 个药物进入临床研究, **主要用于以急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征为主的血液肿瘤和以小细胞肺癌为主的实体瘤**。除了自研, 企业也会积极引进大学或研发机构的早期研发成果, 加快 LSD1 抑制剂的开发。

药品名称	研发机构	全球最高进度	在研适应症进度
Bomedemstat	Imago Biosciences(转让方), 默沙东 (受让方)	临床 II 期	临床 II 期: 骨髓纤维化, 血小板增多, 真性红细胞增多症, 骨髓增生性肿瘤 临床 I/II 期: 小细胞肺癌 临床 I 期: 急性髓系白血病, 骨髓增生异常综合征
CC-90011	新基医药, 百时美施贵宝	临床 II 期	临床 II 期: 小细胞肺癌, 鳞状非小细胞肺癌 临床 I 期: 去势抵抗性前列腺癌, 非霍奇金淋巴瘤, 急性髓系白血病
ladademstat	Oryzon Genomics, 美国国家癌症研究所	临床 II 期	临床 II 期: 急性髓系白血病, 小细胞肺癌, 神经内分泌肿瘤 临床 I/II 期: 急性白血病
JBI-802	Jubilant Therapeutics, Jubilant Pharmova	临床 I/II 期	实体瘤
Seclidemstat	Salarius Pharmaceuticals (受让方), HLB LifeScience, University of Texas MD Anderson Cancer Center, University of Utah (转让方)	临床 I/II 期	临床 I/II 期: 尤文肉瘤, 粘液样脂肪肉瘤, 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤, 骨外黏液样软组织肉瘤, 透明细胞肉瘤, 纤维肉瘤, 骨髓增生异常综合征, 慢性髓系白血病 临床 I 期: 实体瘤, 卵巢癌, 子宫内膜癌
INCB 59872	Incyte Corporation	临床 I/II 期	临床 I/II 期: 肿瘤 临床 I 期: 尤文肉瘤, 镰状细胞病
GSK 2879552	葛兰素史克	临床 I/II 期	临床 I/II 期: 骨髓增生异常综合征 临床 I 期: 急性白血病, 小细胞肺癌
TAS1440	Astex Pharmaceuticals, 大冢制药, 大鹏药品工业	临床 I 期	急性髓系白血病
LH-1802	江苏联环药业 (受让方), 中科院上海药物研究所 (转让方)		骨髓增生异常综合征, 急性髓系白血病
HE006	南昌弘益科技	临床 I 期	急性髓系白血病
SYHA1807	石药集团		小细胞肺癌

5.3 LSD1 抑制剂 —— 机遇与挑战并行

- 同为**不可逆抑制剂** (TCP 衍生物), GSK2879552 无论的临床研究因副作用及疗效均未达预期均已终止, INCB59872 则因企业战略调整而终止, 但 Bomedemstat 和 ladademstat 在初步临床表现积极。而**可逆抑制剂** CC-90011 和 Seclidemstat 的初步临床表现均为积极。

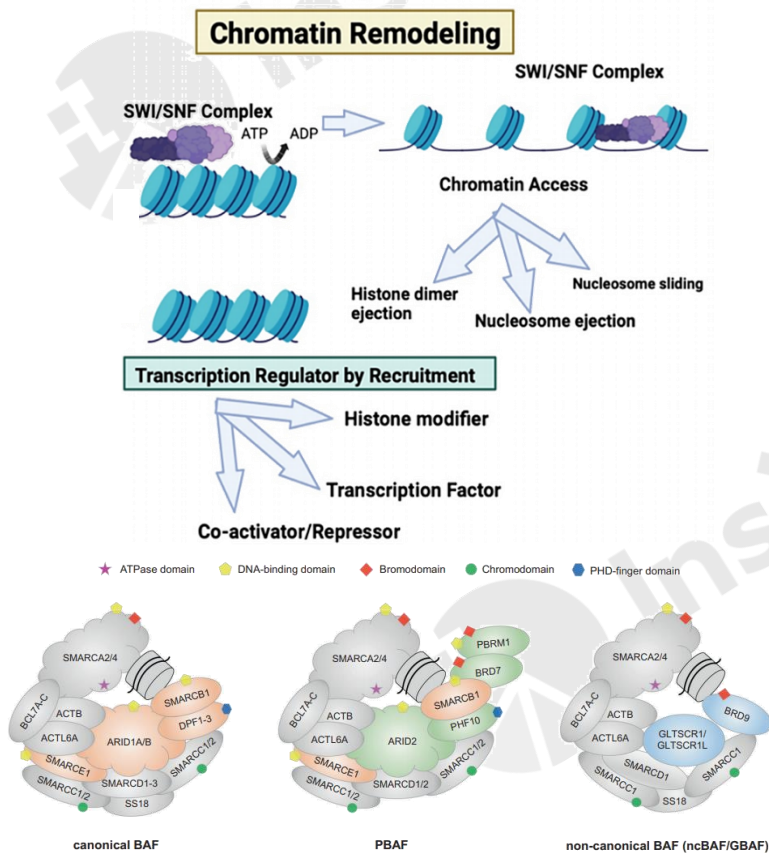
试验药	结构式	登记号	临床阶段	适应症	用药方案	相关临床结果
GSK2879552		NCT02034123	I 期	小细胞肺癌 (复发或难治)	单用	不佳 (因疾病控制不佳且不良事件发生率高终止)
		NCT02177812	I 期	急性髓系白血病 (复发难治)	单用 与全反式维甲酸 (ATRA) 联用	不佳 (因风险收益不佳终止)
		NCT02929498	I/II 期	骨髓增生异常综合征	GSK 2879552 + 阿扎胞苷	
INCB59872		NCT02712905	I/II 期	肿瘤	单用 与 ATRA/阿扎胞苷/纳武利尤单抗联用	
		NCT03132324	I 期	镰状细胞病	单用	因商业战略原因终止
		NCT03514407	I 期	尤文肉瘤	单用	
Bomedemstat (IMG-7289)		NCT03136185	II 期	骨髓纤维化	单用	积极
		NCT04254978	II 期	原发性血小板增多症	单用	积极
ladademstat (ORY-1001)		EUCTR2018-000482-36-ES	II 期	急性髓系白血病	与阿扎胞苷联用	积极
CC-90011		NCT03850067	I 期	小细胞肺癌 (广泛期)	与依托泊苷, 顺铂联用	积极
		NCT02875223	I 期	实体瘤和非霍奇金淋巴瘤 (晚期; 复发或难治)	单用	积极
		NCT03600649	I 期	尤文肉瘤, 骨肉瘤	与托泊替康, 环磷酰胺联用	积极
Seclidemstat (SP-2577)		NCT03895684	I 期	实体瘤 (晚期)	单用	积极
		NCT04734990	I/II 期	骨髓增生异常综合征, 慢性髓系白血病	与阿扎胞苷联用	积极



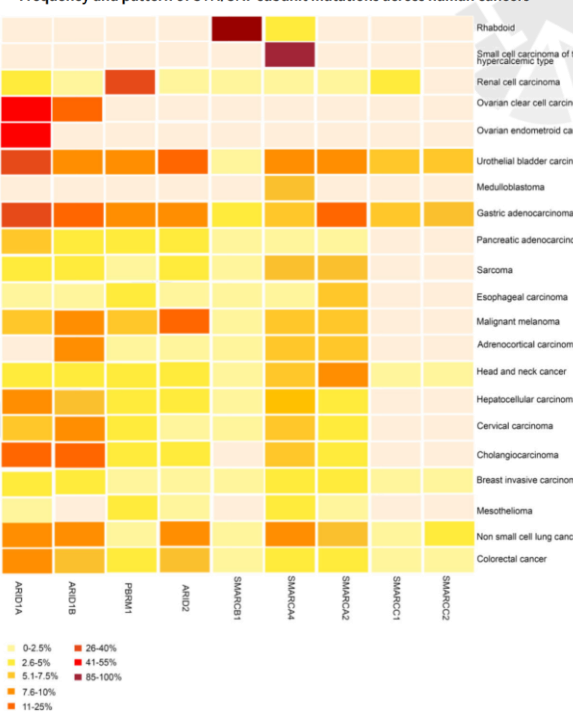
- 基于 TCP 的不可逆 LSD1 抑制剂潜在的脱靶反应性和其他副作用还是可通过结构优化改善, 同时选择合适的癌种开发也至关重要。
- 从 Seclidemstat 和 CC-90011 来看, 可逆抑制剂在临床应用方面是优选的。当前, 基于已发现有 LSD1 抑制活性的天然化合物骨架, 采用 HTS 和 hit-to-lead 优化等基本策略发现新型有效的可逆抑制剂也是不错的研发思路。
- 针对特定癌种, 与标准的化疗药物联用也是 LSD1 抑制剂在临床应用中的不错选择。

5.4 染色质重塑 — BRD9 见缝插针

- SWI/SNF 复合物 (Switch/sucrose nonfermenting complex), 属于 ATP 依赖性染色质重塑复合物之一, 能利用 ATP 水解产生的能量来滑动或弹出核小体, 使染色质由致密转为开放状态, 通过募集转录因子、共激活因子和阻遏因子以及组蛋白修饰因子, 在染色质重塑和转录调控中发挥关键作用。
- SWI/SNF 复合物是由许多不同和可变的亚基组成的复杂大分子组装体, 哺乳动物主要分为 **cBAF**, **PBAF**, **ncBAF** 三种亚型, 它们都包含两个相互排斥的催化亚基 SMARCA4 或 SMARCA2 (也分别称为 BRG1 或 BRM) 之一, 并共享许多相关蛋白亚基。



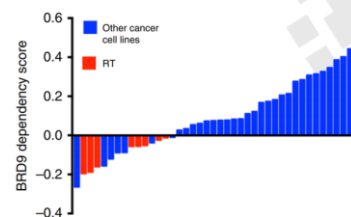
Frequency and pattern of SWI/SNF subunit mutations across human cancers



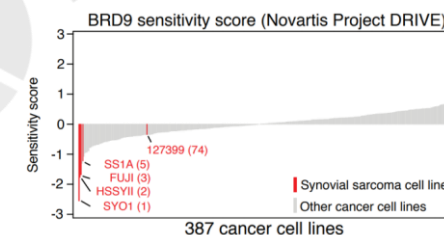
共享结构域呈灰色, 在 ncBAF 中未发现的 BAF 亚基呈橙色, PBAF 特异性亚基呈绿色, ncBAF 特异性亚基呈蓝色

- SWI/SNF 复合物首次参与肿瘤发生是因为发现 **SMARCB1** 基因在几乎所有**横纹肌样瘤**病例中突变失活。之后许多全基因组和外显子组测序研究中揭示了编码 SWI/SNF 复合体成分的基因在 20-25% 的人类癌症中发生了突变。
- 当两个基因的表达或功能共同缺陷时会发生**合成致死**, 引起细胞死亡, 而仅其中一个基因的缺陷会导致存活的表型, 由此产生了 SWI/SNF 缺陷肿瘤中的弱点。如 SMARCA4 缺陷的肿瘤对 SMARCA2 耗竭敏感, 而 ARID1B 是 ARID1A 突变癌症存活所必需的。此外, **BRD9** 是 **SMARCB1** 缺陷型**恶性横纹肌样瘤**和**滑膜肉瘤 (SS18-SSX)** 中的一个特殊弱点。

Malignant Rhabdoid Tumor
Homozygous SMARCB1 deletion²



Synovial Sarcoma
SS18-SSX fusion-driven ejection of SMARCB1¹



5.4 靶向 BRD9 药物的全球布局

BRD9 是构成 ncBAF 复合体的亚基之一，也是溴结构域（BRD）家族 IV 的成员，可读取组蛋白乙酰化标记，如 H3K14ac、H3K27ac 或 H3K9ac，从而将 SWI/SNF 染色质重塑复合物募集到染色质中。**BRD7 与 BRD9 具有高度序列同一性并形成高度保守的整体结构，但在结合口袋附近有一些显著的微小差异。**因此，BRD7 和 BRD9 的生物学作用明显不同，这可以解释它们分别在 pBAF 或 ncBAF 中的互斥性。鉴于 BRD9 在表观遗传学的生物学功能，特别是 SWI/SNF 复合物缺陷肿瘤中的重要性，针对 BRD9 的抑制剂和降解剂开发也越来越多。**然而，由于 BRD7/9 结合口袋的高度序列保守性，某些化学探针会表现出双重 BRD7/9 活性。**

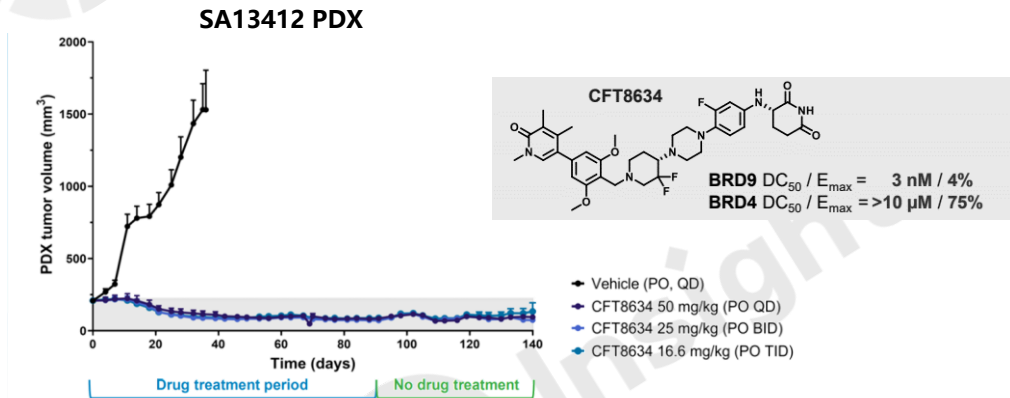
- 据 Insight 数据库统计，当前全球针对 BRD9 已有 13 个项目，主要用于肿瘤治疗，只在国外较受关注，且 **C4 Therapeutics、勃林格殷格翰、葛兰素史克很看重该靶点，均已布局了两款产品，尚无内资药企参与布局。**现今已有两个 **PROTAC** 步入早期临床研究，且均针对**滑膜肉瘤**这一罕见癌症。

药品名称	研发机构	成分类别	靶点	全球最高在研进度	适应症
CFT8634	C4 Therapeutics	PROTAC	BRD9	临床I/II期	滑膜肉瘤，实体瘤
FHD-609	Foghorn Therapeutics	PROTAC	BRD9	临床I期	滑膜肉瘤
CFT7503	C4 Therapeutics	PROTAC	BRD9		滑膜肉瘤
GSK602	葛兰素史克	化药	BRD9		肿瘤
GNE-375	基因泰克，罗氏	化药	BRD9		肺癌
BI-7273	勃林格殷格翰	化药	BRD9		/
BI-9564	勃林格殷格翰	化药	BRD9		/
GSK6776	葛兰素史克	化药	BRD9, BRD7	临床前	/
EA-89-YM35	丹娜法伯癌症研究所	化药	BRD9		急性白血病，多发性骨髓瘤
QA-68-ZU81	丹娜法伯癌症研究所	PROTAC	BRD9		急性白血病，多发性骨髓瘤
dBRD9	丹娜法伯癌症研究所	PROTAC	BRD9		急性髓系白血病
VZ185	University of Dundee	PROTAC	BRD9, BRD7		/
LP99	牛津大学	化药	BRD9, BRD7		炎症

5.4 BRD9 靶向降解剂 — CFT8634 vs FHD-609

CFT8634 是基于 C4 Therapeutics 的 TORPEDO® 蛋白降解平台设计开发的一款具有口服生物活性，靶向 BRD9 的 **BiDAC™** 降解剂，用于治疗 BRD9 依赖型癌症，包括滑膜肉瘤和 **SMARCB1 缺失癌症**，且已在滑膜肉瘤的 **PDX 模型中证明有效**。

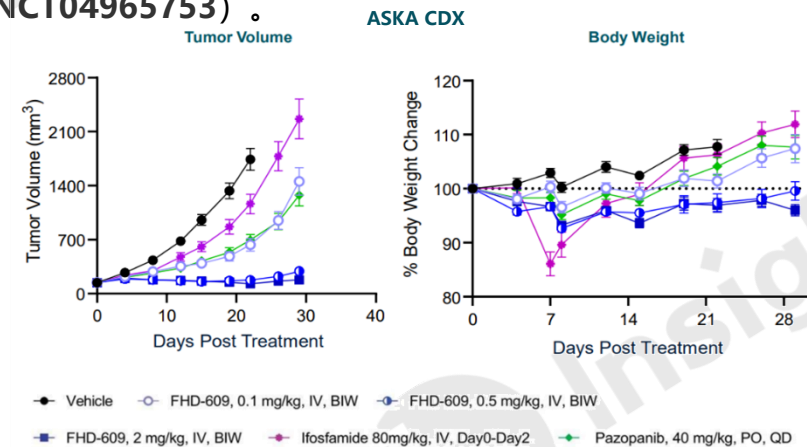
- 2022 年 3 月，FDA 授予 CFT8634 **孤儿药** 资格，用于治疗软组织肉瘤。
- 目前以滑膜肉瘤和 SMARCB1 失效肿瘤为入组特征的临床试验正在招募中 (**NCT05355753**)。



Foghorn Therapeutics 借助其 Gene Traffic Control™ 平台开发了一类靶向染色质调控系统的药物，以治疗依赖该系统的疾病。如通过靶向 cBAF 亚型染色质重塑复合物中 ARID1B 来治疗另一组成亚基——ARID1A 突变驱动的肿瘤。

FHD-609 也是基于该平台开发的一款有效的、选择性的、**静脉内给药**的 BRD9 蛋白降解剂。在 **SS18-SSX 突变的滑膜肉瘤 CDX 模型中表现出剂量依赖性的抗肿瘤活性，且预示着良好的耐受性**。

- 目前以 SS18-SSX 重排和或滑膜肉瘤，SMARCB1 缺失肿瘤为入组特征临床正在招募中 (**NCT04965753**)。



- BRD9 在软组织肉瘤是致命的弱点，但在其他肿瘤也是软肋，已有研究表明在**血液肿瘤、肝细胞癌、胃肠道间质瘤**等更为常见的肿瘤发展中起着关键作用，作为肿瘤的治疗靶点具有广阔前景。
- 相比于传统的小分子抑制剂，**BRD9 降解剂**在抗肿瘤中效果更显著，也是开发靶向药物的主流。

抗肿瘤药物市场蓬勃发展，但短期内「扎堆」现象在所难免

- 截至今年 12 月，全球抗肿瘤药物项目累计 16380 项，而中国地区项目 5483 项，比例升高至 47.5%。不仅如此，**中国已越来越早期加入到全球同步研发中，其中不乏早期探索研究。**
- 2021 年 7 月，CDE 发布「关于公开征求《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》意见的通知」，强调药物研发要「以患者利益为核心，以临床价值为导向」。**靶点扎堆、赛道同质化严重是中国制药行业面临的困境，《征求意见稿》的发布，无疑是对当下内卷严重的研发现状提出了新的挑战。**

解锁肿瘤领域潜力靶点，主动拓宽赛道和发现新格局

- Insight 数据分析师团队对今年肿瘤领域的靶点进行了深度分析后，从经典的「Hallmarks of Cancer」中精选了四个驱动肿瘤发生的核心特征：「**持续的增殖信号**」、「**免疫逃逸**」、「**持续的血管生成**」和「**表观遗传重编程**」作为出发点；我们找到了 11 个具有研发潜力的新兴靶点，从**基础研究—转化研究—临床研究**盘点了靶点的研发现状以及展望了未来。
- 从市场的竞争格局来看，我们推荐的潜力靶点**在国内的肿瘤领域赛道尚属浩瀚的蓝海市场**。各靶点的成药性基本得到验证，其名下进展最快的项目也基本有着良好的安全性。对于目前国内的创新药研发而言，**错位竞争更容易脱颖而出**。长远来看，在药物的早期研发阶段就可对标国际「First-in-Class」水平，可能会给企业带来更好的竞争格局。

什么是创新，如何创新？差异化竞争将成为破局关键

- 「创新」并不绝对意味着是「首个」，更不是「唯一」。把药物创新从单纯追求「First-in-Class」的固有思维中跳出来，盲目的「Fast-follow」和「License-in」将很难行得通。**满足患者治疗需求是药物研发的终极目标，以患者需求为核心，以临床价值为导向，从多维度进行思考，将会发现更多的创新点和机会。**

Thank You.

声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告



扫码加 Insight 助手微信，
领取完整数据清单