分子胶：从偶然发现到理性探索

—— 专利视角下的研究进展与产业现状

医药魔方NextPat团队

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

CONTENT | 目录

1. 分子胶的偶然发现之路

2. 分子胶的理性设计探索

3. 分子胶研究进展与产业现状

注：本课件数据统计范围截止于2024/08/15

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

医药魔方
PHARMCUBE



01. 分子胶的偶然发现之路

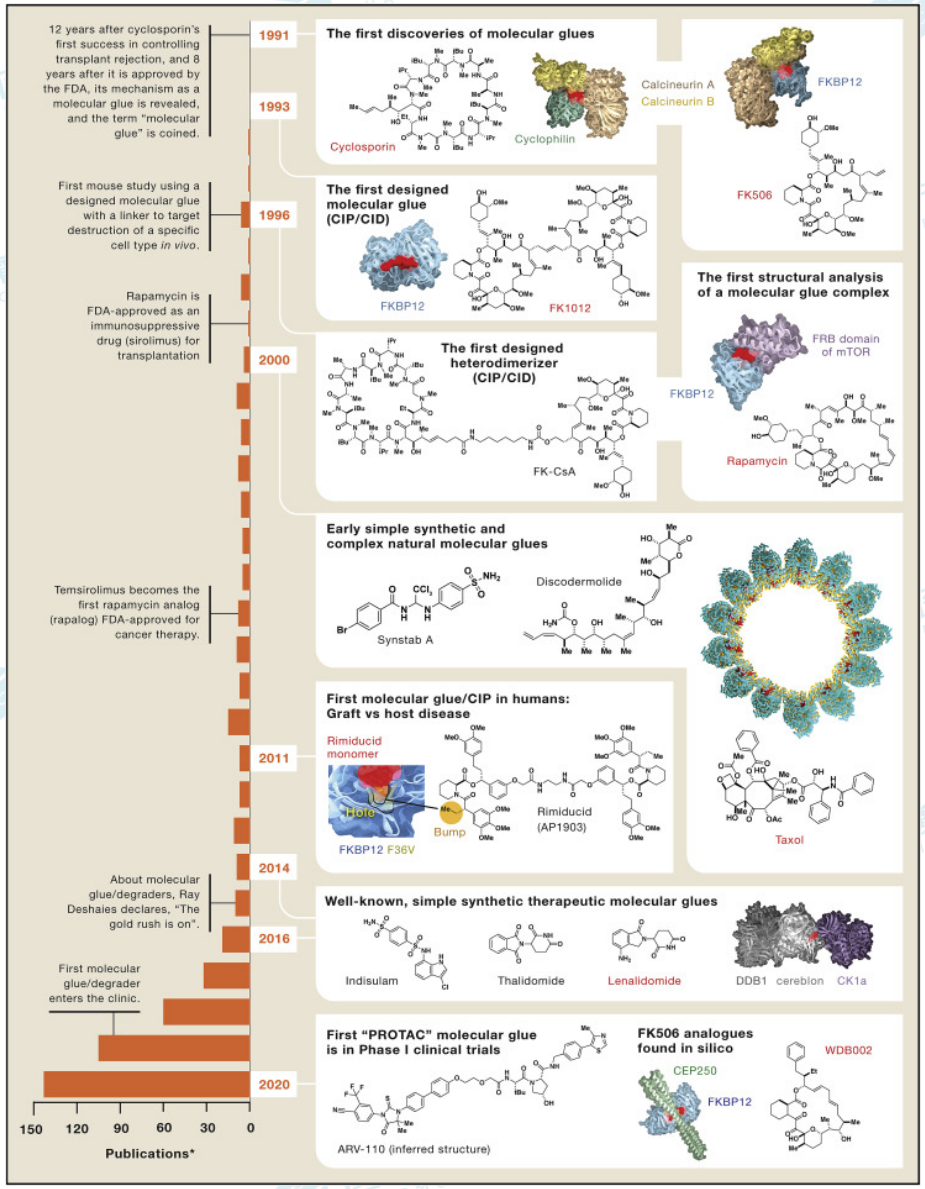
诸多偶然发现的故事奠定了分子胶的根基

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

分子胶(Molecular Glue, MG)的兴起

分子胶的学术热度

■ 2014年开始呈指数级上升



分子胶阶段性发展史

1983：环孢菌素A被获批以防止器官移植排斥反应；FK506被发现

1991：**环孢菌素，FK506的机制确定，“分子胶”概念首次提出**

Cell, Vol. 66, 807–815, August 23, 1991, Copyright © 1991 by Cell Press

Calcineurin Is a Common Target of Cyclophilin-Cyclosporin A and FKBP-FK506 Complexes

Jun Liu,* Jesse D. Farmer, Jr.,* Willam S. Lane,† Jeff Friedman,‡ Irving Weissman,‡ and Stuart L. Schreiber*

1999：雷帕霉素作为免疫抑制药物被FDA批准上市（mTOR-FRB-FKBP12分子胶）

2007：雷帕霉素类似物替西罗莫司获批上市

2010：东京工业大学Hiroshi Hand的团队发现Thalidomide结合了E3泛素连接酶cereblon

2014: IMiDs的分子胶降解剂机制被发现，带动深入探索分子胶

ARTICLE

doi:10.1038/nature13527

Structure of the DDB1–CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide

Eric S. Fischer[1,2], Kerstin Böhm[1,2], John R. Lydeard[3], Haidi Yang[4], Michael B. Stadler[1,2,5], Simone Cavadini[1,2], Jane Nagel[4], Fabrizio Serluca[4], Vincent Acker[4], Gondichatnahalli M. Lingaraju[1,2], Ritesh B. Tichkule[4], Michael Schebesta[4], William C. Forrester[4], Markus Schirle[4], Ulrich Hassiepen[4], Johannes Ottl[4], Marc Hild[4], Rohan E. J. Beckwith[4], J. Wade Harper[3], Jeremy L. Jenkins[4] & Nicolas H. Thomä[1,2]

2015：分子胶概念成熟，**淘金潮开始**

2019：首个分子胶降解剂进入临床

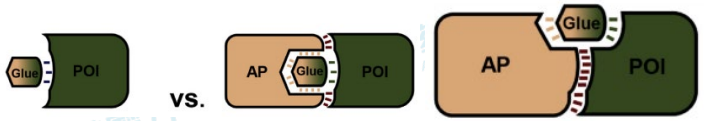
2019：磺胺类药物的MGD机制被确证

2019： FKBP12分子胶Rapadocin发现

2020：FKBP12分子胶WDB002发现，分子胶理性设计开始

2020-至今：分子胶概念Biotech兴起，多项重磅交易与投融资、学术论文井喷式涌现

分子胶的定义

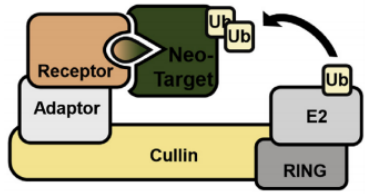


A: MG与POI弱结合力，需要伴侣蛋白(AP)辅助增强与POI的结合力

e.g. **CypA-KRAS、FKBP12-mTOR**

B: AP与POI的PPI较弱，MG可以稳定PPI

e.g. **14-3-3-Erα、DDB1-CDK12**



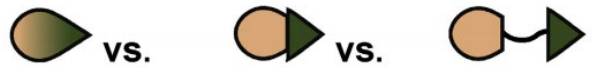
C: E3招募，降解诱导型分子胶（分子胶降解剂，MGD）

e.g. **CRBN-IKZF1/3**



D:分子内MG，诱导POI变构

e.g. **SHP2、CBL-B**



广义：分子胶具有两种不同蛋白质的相互作用域，伴侣蛋白与靶标交互部分可以错综复杂的交织或清晰分开；可以是单价或二价（PROTAC）

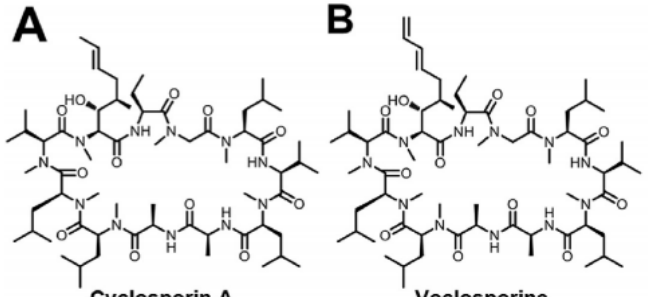
Cell 184.1 (2021): 3-9.
Current Research in Chemical Biology 2 (2022): 100018.

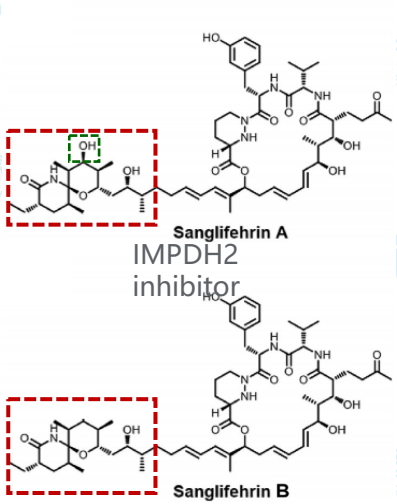
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

天然产物分子胶——Cyclophilin A(CypA)与FKBP12分子胶

Cyclophilin A分子胶

- 首个分子胶及其类似物





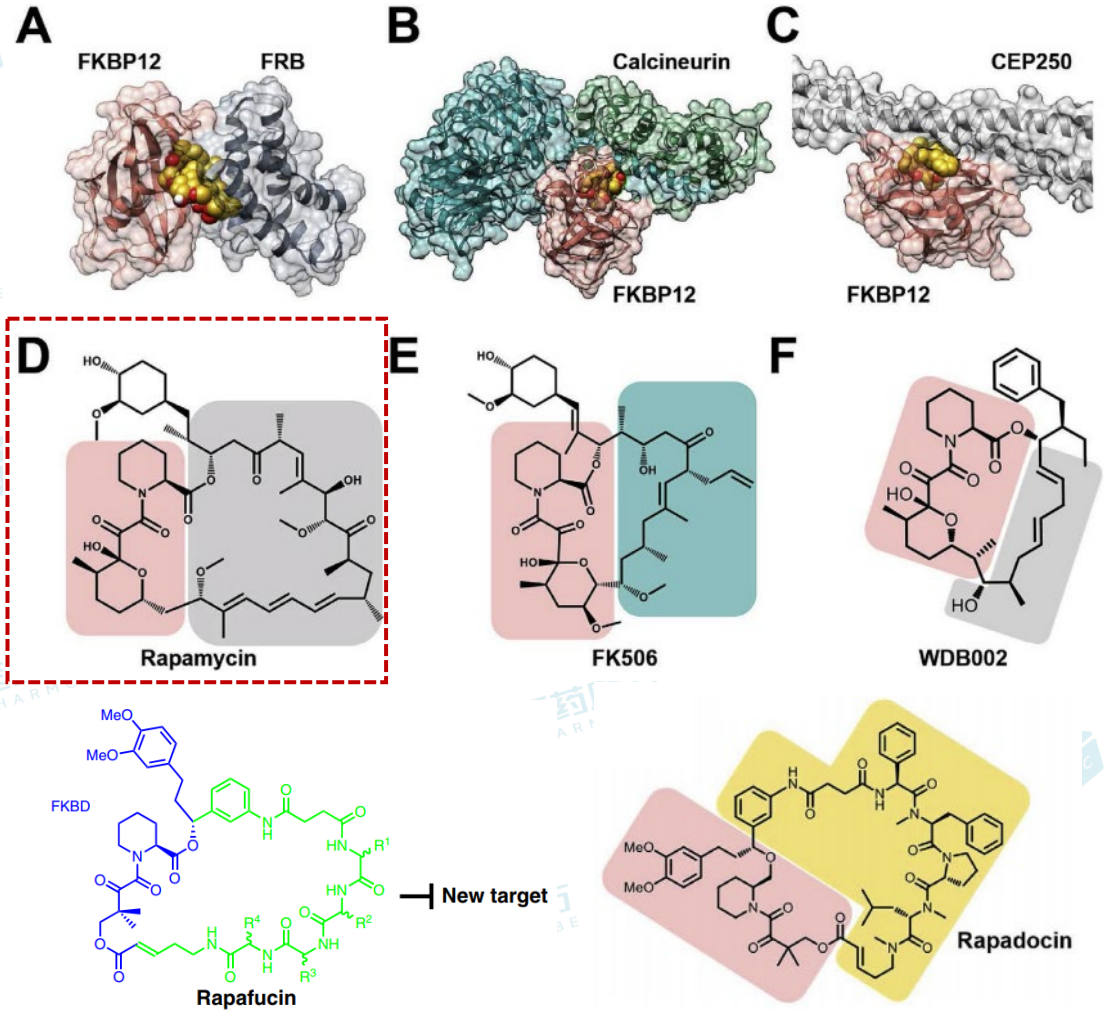
已上市天然产物分子胶

- Cyclosporin A、FK506及其系列类似物得到了市场的充分认可

药品名称	靶点	研发机构	疾病	全球阶段
环孢素(Cyclosporin A)	Cyp; CaN	Sandoz	类风湿性关节炎;银屑病;角结膜炎等	批准上市
伏环孢素(Voclosporine)	Cyp; CaN	Lux Biosciences; CSL Vifor(CSL)	狼疮性肾炎;非感染性葡萄膜炎;斑块状银屑病等	批准上市
他克莫司(FK506)	FKBP12; CaN	Fujisawa Pharmaceutical(Astellas Pharma)	肝移植排斥;心脏移植排斥;肺移植排斥等	批准上市
吡美莫司	FKBP12; CaN	MEDA(Viatris); Novartis	特应性皮炎;湿疹;口腔扁平苔藓等	批准上市
西罗莫司(雷帕霉素)	mTORC1; FKBP12	Ayerst Laboratories(Pfizer)	肾移植排斥;药物洗脱支架;淋巴管肌瘤等	批准上市
乌米莫司	mTORC1; FKBP12	Biosensors International	药物洗脱支架	批准上市
佐他莫司	mTORC1; FKBP12	Medtronic; Abbott	药物洗脱支架;冠心病;不稳定性心绞痛等	批准上市
依维莫司	mTORC1; FKBP12	Novartis	心脏移植排斥;肾细胞癌;肾移植排斥等	批准上市
替西罗莫司	mTORC1; FKBP12	Pfizer	肾细胞癌;器官移植排斥等	批准上市

FKBP12分子胶

- 由rapamycin与FK506启发开发的Rapafucin平台，给予分子胶理性设计的无限可能



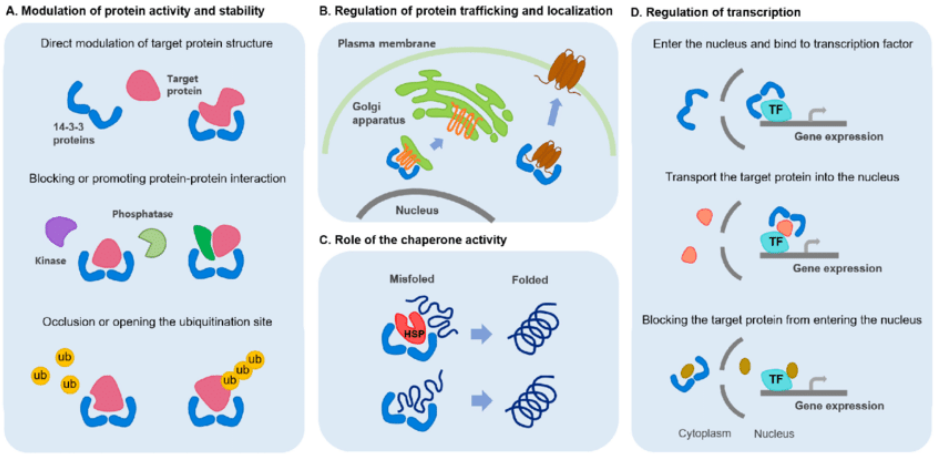
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

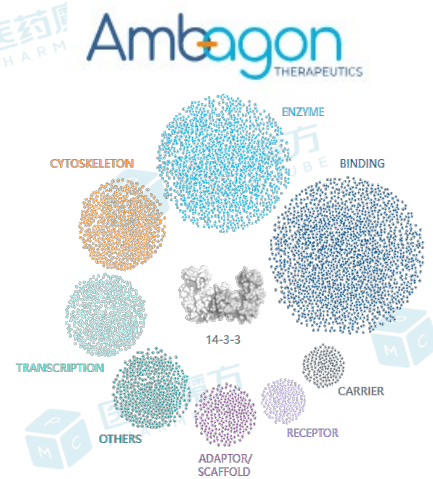
Current Research in Chemical Biology 2 (2022): 100018.
Nature Chem **11**, 254–263 (2019).
Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jul 21;117(29):17195-17203

天然产物分子胶——14-3-3蛋白，PPI稳定剂

14-3-3蛋白作用机制

- 14-3-3蛋白是在所有真核细胞中表达的保守调节分子家族。14-3-3蛋白能够结合多种功能多样的信号蛋白。**超过200种信号蛋白已被报道为14-3-3配体。**
- 通过分子胶稳定14-3-3蛋白与POI的PPI，可以阻断POI的功能。

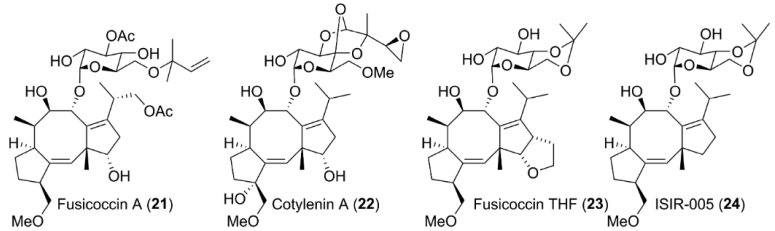




TARGET CLASS	TARGET ACTIVITY	STAGE
Adaptor / Scaffold	Integrator / distributor of RTK & oncogenic TK signaling	Hit-to-lead
Kinase	Relay for oncogenic signaling	Hit exploration
Kinase	Regulator of endolysosomal processes and vesicular trafficking	Hit exploration
TF	Regulator of cell cycle, proliferation, survival	Target validation
TF	Effector of multiple oncogenic signaling pathways	Target validation

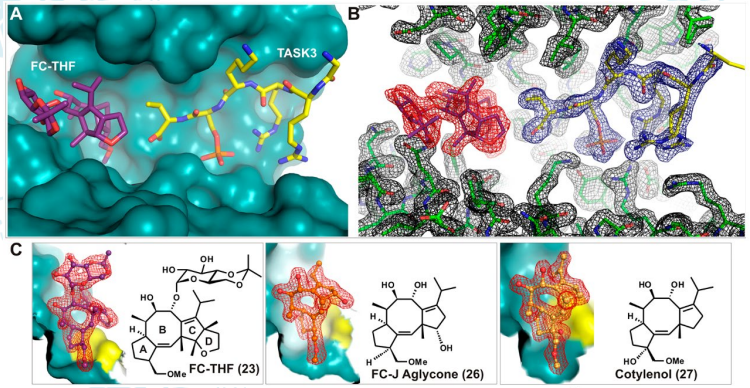
BMB Reports 2020; 53(10): 500-511
Academic Press, 2011, 22(7): 713-719.
J. Med. Chem. 2018, 61, 9, 3755–3778

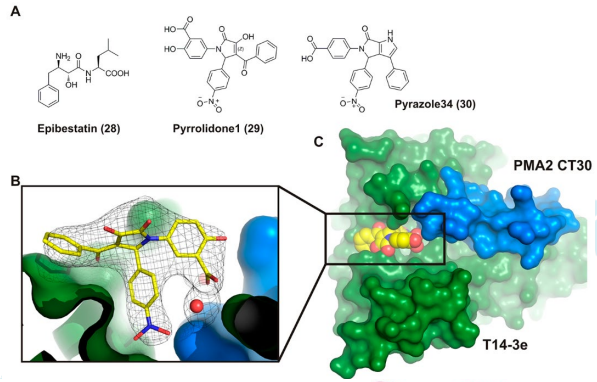
泛靶点的天然14-3-3分子胶及其类似物

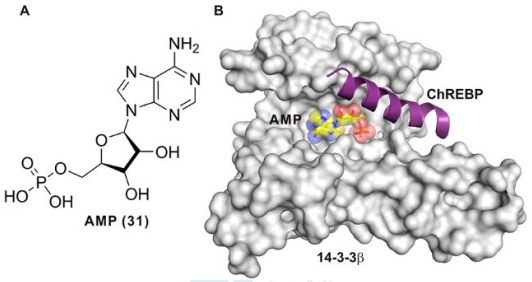


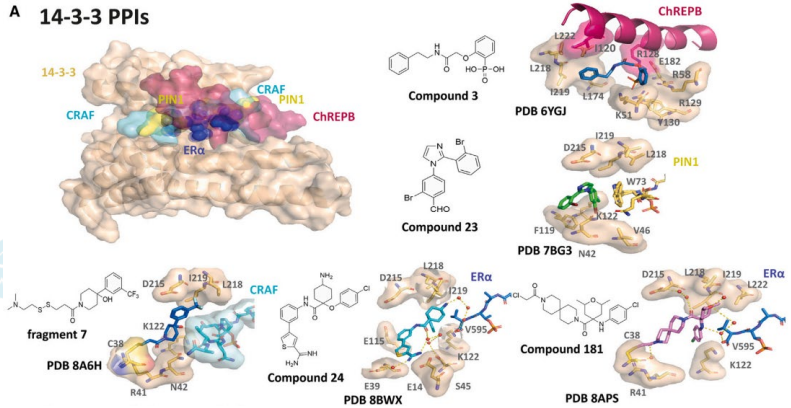
合成14-3-3分子胶，涉及诸多靶点

- 已报道多个14-3-3分子胶，涉及靶点TASK3、PMA2、ChREBP、PIN1、CRAF、ERα等
- 活性较差，成药性不足，缺乏应用前景。14-3-3分子胶的发展尚未有起色。





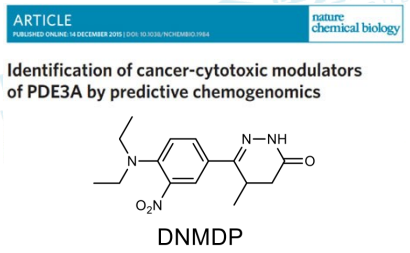




Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

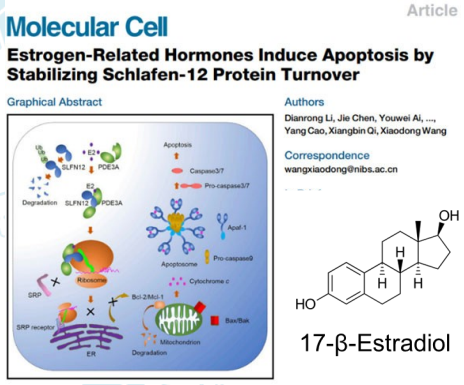
前途未卜的PDE3A/SLFN12分子胶

➢ PDE3A分子胶发展历程


ARTICLE
nature chemical biology
Identification of cancer-cytotoxic modulators of PDE3A by predictive chemogenomics
DNMDP

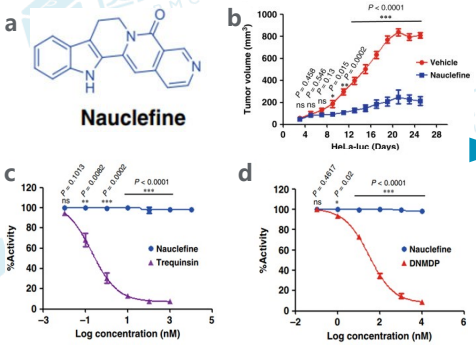
2016年，de Waal发现化合物DNMDP可以通过PDE3A和SLFN12介导细胞凋亡

Nat Chem Biol. 2016;12(2):102-108.


Article
Molecular Cell
Estrogen-Related Hormones Induce Apoptosis by Stabilizing Schlafen-12 Protein Turnover
Graphical Abstract
Authors
Dianrong Li, Jie Chen, Youwei Ai, ..., Yang Cao, Xiangbin Qi, Xiaodong Wang
Correspondence
wangxiaodong@nibs.ac.cn
17-β-Estradiol

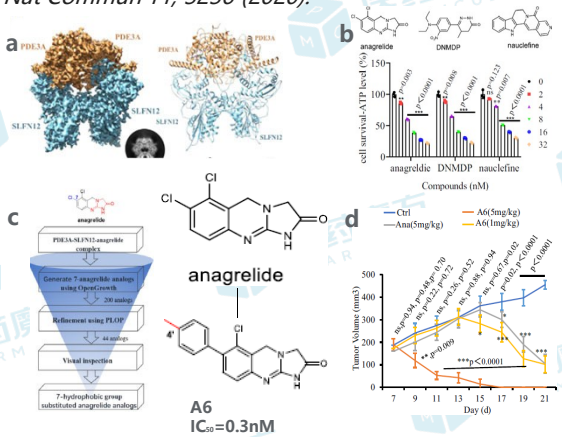
2019年，Wang发现化合物E2，首次证明PDE3A&SLFN12介导细胞凋亡机制

Mol Cell. 2019 Sep 19;75(6):1103-1116.e9.


Nauclefine
Vehicle
Nauclefine
Nauclefine
Trequinsin
Nauclefine
DNMDP
Log concentration (nM)

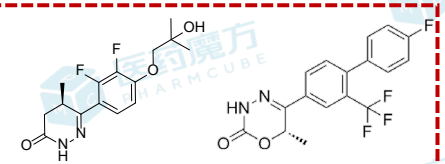
2020年，Wang发现Nauclefine，且不抑制PDE酶活性

Nat Commun 11, 3236 (2020).


anagrelide
A6
IC50=0.3nM

2021年，Wang证明该复合物呈蝴蝶状，并筛选出A6，且体内药效显著

Nat Commun 12, 6204 (2021).

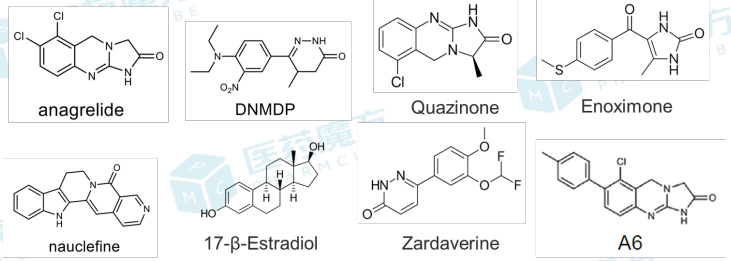

OPB-171775　BAY2666605

2020年11月，Otsuka首个PDE3A/SLFN12分子胶OPB-171775进入临床 (**Unknown**)

2021年3月，Bayer，BAY2666605进入临床(**Terminated**)

➢ PDE3A分子胶的转化医学潜质

- **PDE3A-SLFN12相互作用降低SLFN12的磷酸化，SLFN12去磷酸化增加了SLFN12的 RNase活性，SLFN12的RNase活性是细胞毒性PDE3A调节剂诱导细胞死亡必需的**，以此调控线粒体途径介导的细胞凋亡。
- OPB-171775在**TKI耐药胃肠道间质瘤**中表现出显着的抗肿瘤活性（**2024**, doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-0096.）
- BAY2666605在体内抑制**肉瘤和卵巢癌**PDX模型的肿瘤生长，同时具有出色的脑渗透性，使**胶质母细胞瘤**成为一个有前景的适应症。（Cancer Res (**2022**) 82 (12_Supplement): 2663.）


anagrelide
DNMDP
Quazinone
Enoximone
nauclefine
17-β-Estradiol
Zardaverine
A6

➢ 新一代PDE3A/SLFN12分子胶

序号	公开号	申请人	公开日	优先权日
1	WO2017150654A1	Otsuka Pharmaceutical	2017-09-08	2016-03-04
2	WO2018141835A1	Bayer, The Broad Institute	2018-08-09	2017-02-03
3	WO2018141835A1	Bayer, The Broad Institute	2018-08-09	2017-02-03
4	WO2019025562A1	Bayer, The Broad Institute	2019-02-07	2017-08-04
5	WO2019025554A1	Bayer, The Broad Institute	2019-02-07	2017-08-04
6	WO2019081486A1	Bayer, The Broad Institute	2019-05-02	2017-10-24
7	WO2020157199A1	Bayer, The Broad Institute	2020-08-06	2019-02-01
8	WO2020157236A1	Bayer, The Broad Institute	2020-08-06	2019-02-01
9	WO2020157194A1	Bayer, The Broad Institute	2020-08-06	2019-02-01
10	WO2020157189A1	Bayer, The Broad Institute	2020-08-06	2019-02-01
11	WO2020157201A1	Bayer, The Broad Institute	2020-08-06	2019-02-01
12	WO2020157188A1	Bayer, The Broad Institute	2020-08-06	2019-02-01
13	WO2022184748A1	Bayer, The Broad Institute	2022-09-09	2021-03-03
14	CN117903077A	上海超阳药业	2024-04-19	2023-01-13
15	WO2024109919A1	盛睿泽华	2024-05-30	2022-11-24 | 2022-12-01

【凯泰动态】盛睿泽华完成数千万元天使轮融资，致力于药物"早期发现+快速开发"独有技术平台化

——凯泰资本合伙人 黄泽华 01 关于盛睿泽华 盛睿泽华的创业团队由来自美国知名高校及制药公司资深科学家邓立盛博士领衔，在精准医学及其创新药方面具有非常丰富的经验…

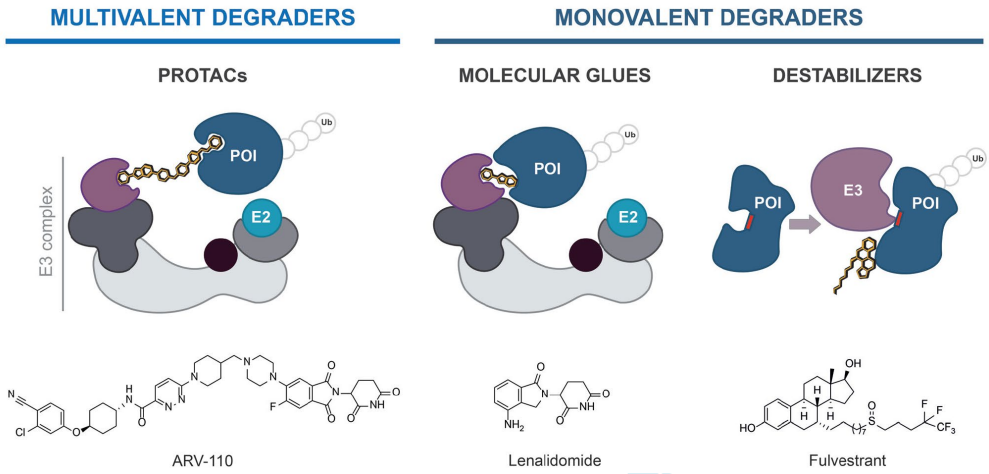
凯泰资本 2022-7-30

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

分子胶降解剂 VS PROTAC

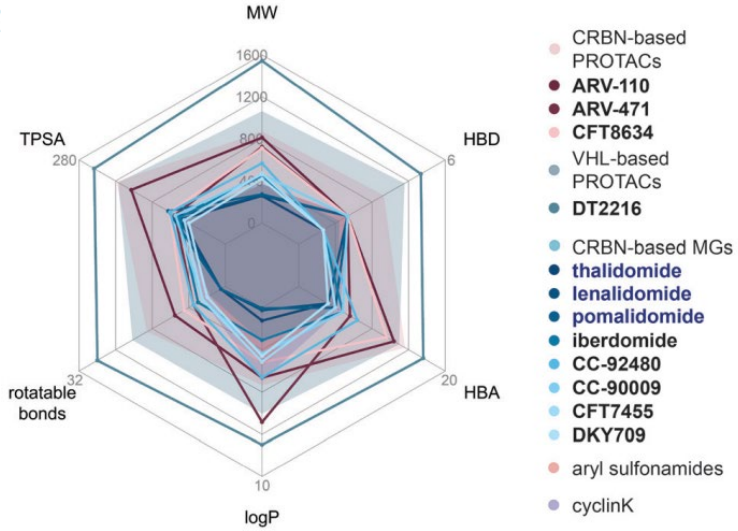
分子胶与PROTAC机制对比

- 分子胶与PROTAC机制相近，但结构更简单



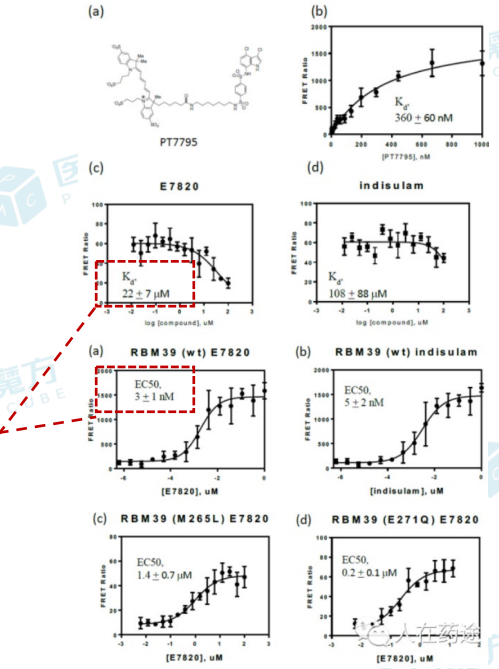
临床阶段分子胶与PROTAC的RO5性质对比

- 分子胶比PROTAC更符合RO5



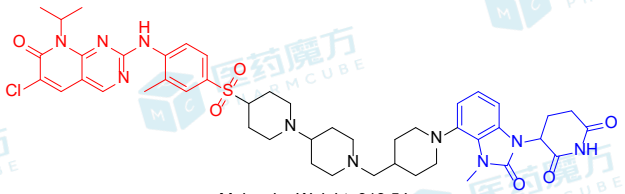
分子胶与PROTAC性质对比，存在理论优势

	Molecular glues	PROTACs
Feature	Monovalent	Bivalent
Linker	No	Yes
Molecular weight	<500 Da	700-1000 Da
Lipinski's rule of 5	Within	Defy
Target	To be determined	Predictable
Binding pocket	Not required	Required
Binding affinity	Weak binding affinities for either E3 ligase or target protein is needed, display an event driven catalytic mechanism of action.	Strong binding to E3 ligase and the target protein, two ligands are connected by a linker.
Oral	Easy	Probably，only In CRBN-based



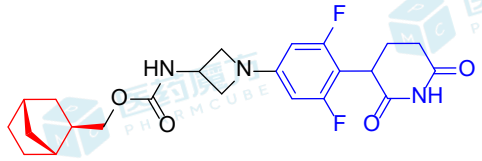
同靶点视角下的分子胶与PROTAC

- 分子胶比PROTAC分子量更小，理化性质更好



Molecular Weight: 913.54
CLogP: 3.31191
LogS: -10.26

I-10
Kymera Therapeutics
WO2024039901A2



Molecular Weight: 447.48
CLogP: 4.20338
LogS: -5.488

Cpd.3
Monte Rosa Therapeutics
WO2024092039A1

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

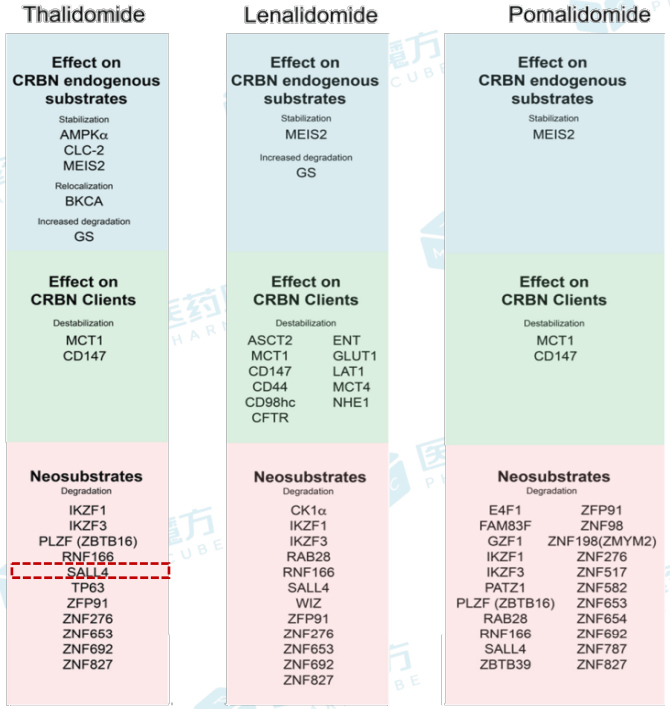
ImiDs类MGDs——CRBN分子胶

沙利度胺的罪孽与救赎

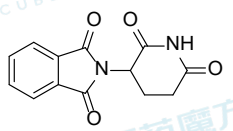
- IMiDs通过招募CRBN诱导多个底物蛋白酶体降解，该发现也成为PROTAC的开发浪潮的开端
- IMiDs商业化的成功也为开发新型分子胶奠定市场基础
- Thalidomide、Lenalidomide、Pomalidomide微小的结构差异，导致活性与选择性上的巨大差异，也成为开发新型分子胶的理论基础



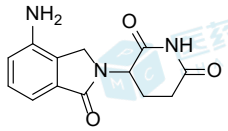
- 微小的结构差异导致活性与选择性上的巨大差异，奠定了选择性分子胶的理论基础



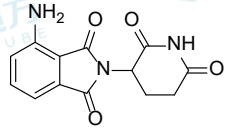
代表性IMiDs及其类似物



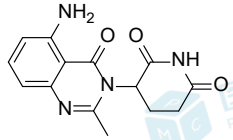
Thalidomide
FDA approved, 1998
IKZF 1/3



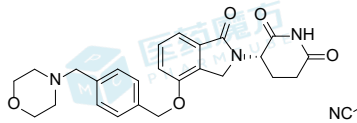
Lenalidomide
FDA approved, 2006
IKZF 1/3, CK1α
Celgene（BMS）
12.8B sales in 2021



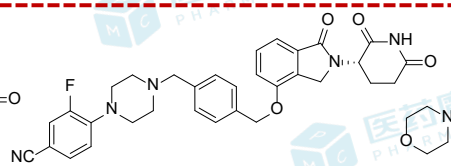
Pomalidomide
FDA approved, 2006
IKZF 1/3
Celgene（BMS）
3.44B sales in 2023



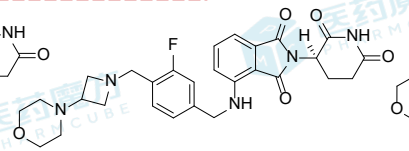
Avadomide (CC-122)
IKZF 1/3, ZFP91
Phase II,R/R MM, DLBCL
Celgene（BMS）



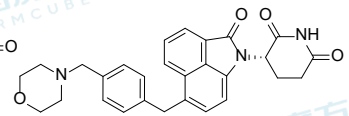
Iberdomide (CC-220)
IKZF 1/3, ZFP91/98
Phase III, for various cancers
Celgene（BMS）



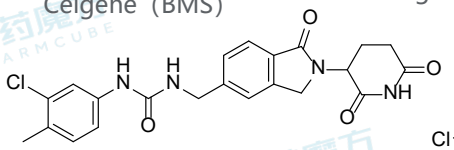
Mezigdomide (CC-92480)
IKZF 1/3
Phase III, for R/R MM
Celgene（BMS）



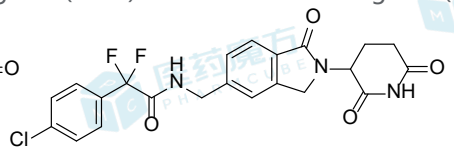
Golcadomide (CC-99282)
IKZF 1/3
Phase III, for lymphoma
Celgene（BMS）



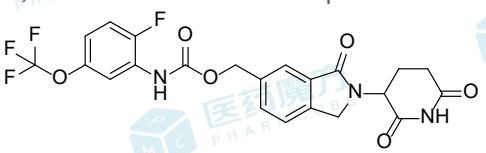
CFT7455
IKZF 1/3
Phase II, for NHL，MM
C4 Therapeutics



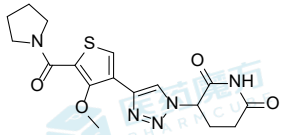
CC-885
GSPT1
Preclinical
Celgene（BMS）



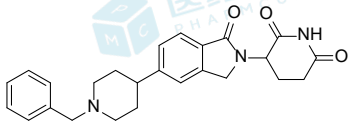
Eragidomide (CC-90009)
GSPT1
Phase I/II, for AML, Terminated
Celgene（BMS）



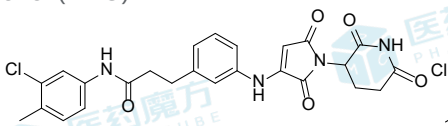
MRT-2359
GSPT1
Phase I/II, for NSCLC, SCLC, DLBCL
Monte Rosa Therapeutics



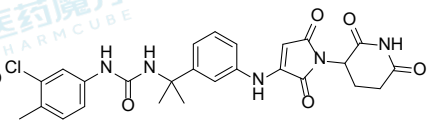
TMX-4116
CK1α
Preclinical
DANA-FARBER/STANFORD



NVP-DKY709
IKZF2
Phase I, for MM, NSCLC, TNBC
Novartis



ALV1
IKZF2
Preclinical
Dana-Farber



ALV2
IKZF2
Preclinical
Dana-Farber

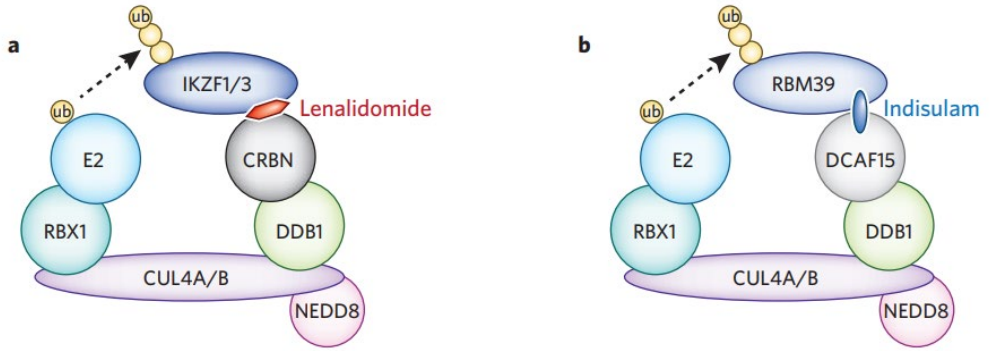
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

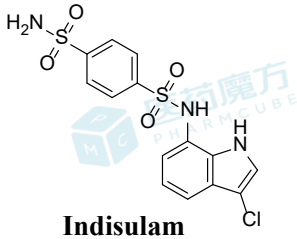
J. Pers. Med. 2021, 11(11), 1185

芳基磺酰胺类MGDs——DCAF15分子胶

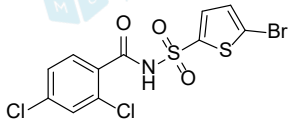
磺胺类药物抗增殖原理：类IMiDs

- 磺酰胺处理导致RBM39通过配体介导的RBM39和DCAF15之间的直接相互作用招募至$CRL4^{DCAF15}$ E3连接酶复合物。RBM39 的招募导致其 $CRL4^{DCAF15}$依赖性泛素化和降解。进一步的实验证据证实RBM39的缺失是该化合物抗增殖作用的原因。
- **RBM39的耗尽导致明显的剪接缺陷，并且造血细胞和淋巴细胞系对indisulam治疗不成比例地敏感。**将indisulam功效与整体基因表达相关联，从而确定 DCAF15表达作为预测药物反应的生物标志物。
- 与IMiDs较窄的SAR相比，**磺胺类DCAF15分子胶在结构上更多样化**，进一步剖析其SAR对于理解DCAF15诱导蛋白降解具有重要意义。
- **现有磺胺类药物活性较差，难成药**，亟需开发新的RBM39分子胶降解剂。

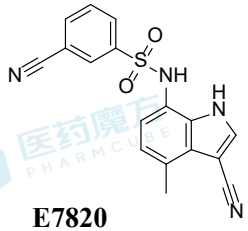




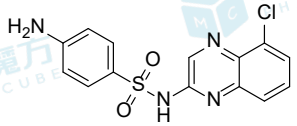
Indisulam



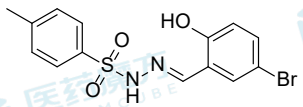
Tasisulam



E7820



CQS



dCeMM1

新一代RBM39分子胶开发

- 管线信息，数据源自医药魔方NextPharma

药品名称	作用机制	研发机构	疾病	全球阶段	全球研发状态
Indisulam (E7070)	RBM39分子胶	Eisai	癌症	II期临床	Inactive
E7820	RBM39分子胶	Eisai	癌症	II期临床	Active
ST-00937	RBM39分子胶	Seed Therapeutics	癌症	临床前	Active
RBM39 program	RBM39分子胶	Recursion Pharmaceuticals	卵巢癌	临床前	Active

- 专利信息，数据源自医药魔方NextPat

序号	公开号	申请人	公开日	优先权日
1	WO2019147783A1	Dana-Farber Cancer Institute	2019-08-01	2018-01-25
2	WO2020210139A1	Peloton Therapeutics	2020-10-15	2019-04-10
3	WO2022169755A1	Triana Biomedicines	2022-08-11	2021-02-02
4	WO2022173805A1	Triana Biomedicines	2022-08-18	2021-02-09
5	WO2023059899A1	Triana Biomedicines	2023-04-13	2021-10-08
6	WO2023064058A1	Peloton Therapeutics	2023-04-20	2021-10-12
7	WO2023064152A1	Merck Sharp & Dohme	2023-04-20	2021-10-12
8	WO2024039689A1	Recursion Pharmaceuticals	2024-02-22	2022-08-15
9	WO2024129634A1	Recursion Pharmaceuticals	2024-06-20	2022-12-02

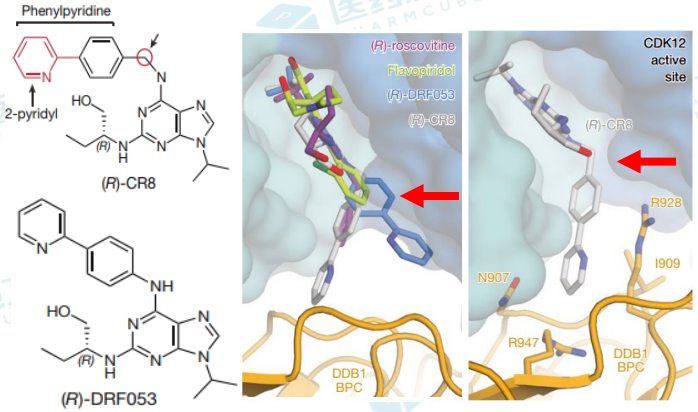


Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

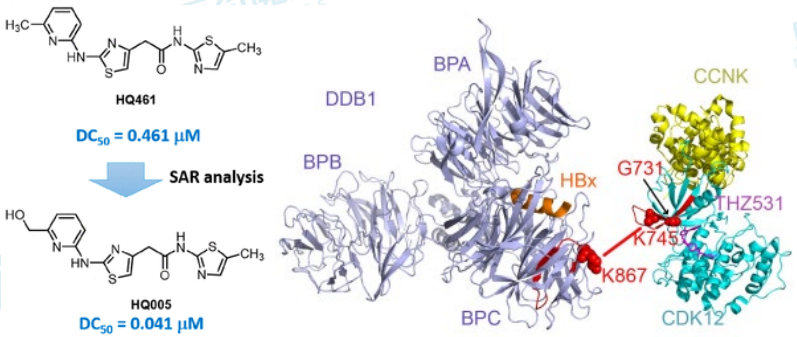
Nat Chem Biol 16, 15–23 (2020).

化学基因组筛选——基于DDB1的CDK12/CCNK分子胶

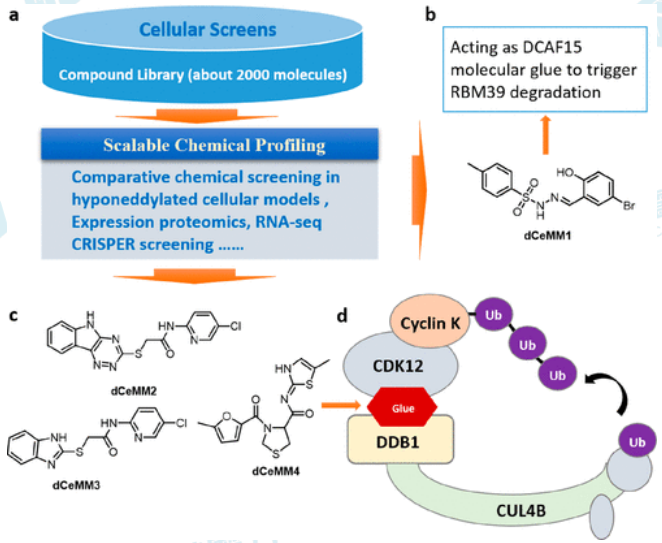
系统数据挖掘发现CR8



化学遗传学手段

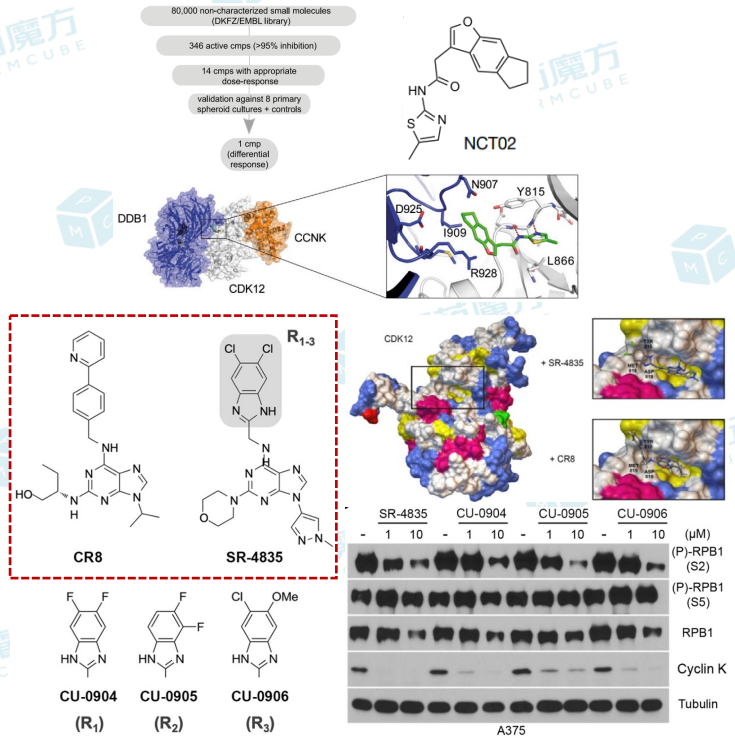


CeMM的可扩展化学分析策略



Nature. 2020 Sep;585(7824):293-297.
Cell Death Discov. 9, 459 (2023).
Nat Chem Biol 16, 1199–1207 (2020).
Cell Rep. 2021 Jul 20;36(3):109394.
Elife 9 (2020): e59994.

其他筛选策略

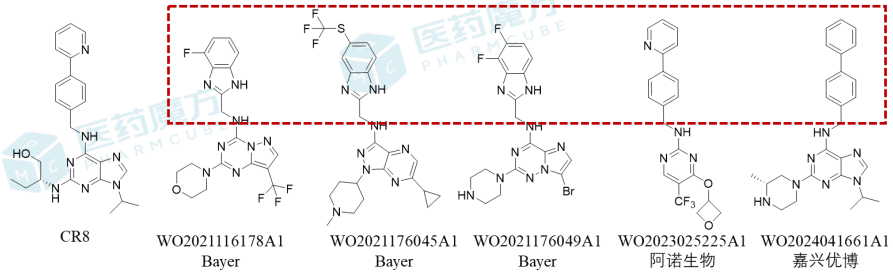


CDK12/CCNK分子胶的发现

- Pan-CDK抑制剂CR8被发现其细胞毒性与CRL衔接子DDB1的表达相关。
- 基于新的高通量筛选策略发现了多个新分子骨架的CDK12/CCNK分子胶
- DDB1和CDK12/CCNK之间检测到的**基础低亲和力表明，任何适合该界面腔的分子都可能增强它们的结合**，这也是CDK12分子胶骨架多样性的原因。
- MGD通过**协调远距离PPI而不是直接重新编程靶-E3界面来诱导靶降解。**
- 给予**分子胶设计新的启发：发现已有的弱PPI，通过分子胶去增强其结合。**
- 基于这些发现的新型CDK12/CCNK分子胶正在开发中。

新一代CDK12/CCNK分子胶

序号	公开号	申请人	公开日	优先权日
1	WO2021116178A1	Bayer	2021-06-17	2019-12-11 | 2020-03-06
2	WO2021176045A1	Bayer	2021-09-10	2020-03-06
3	WO2021176049A1	Bayer	2021-09-10	2020-03-06
4	WO2023025225A1	阿诺生物	2023-03-02	2021-08-27
5	WO2023203174A1	Proxygen	2023-10-26	2022-10-14
6	WO2023203172A1	Proxygen	2023-10-26	2022-10-14
7	WO2024041661A1	嘉兴优博	2024-02-29	2022-08-26
8	WO2024125551A1	阿诺生物	2024-06-20	2022-12-16

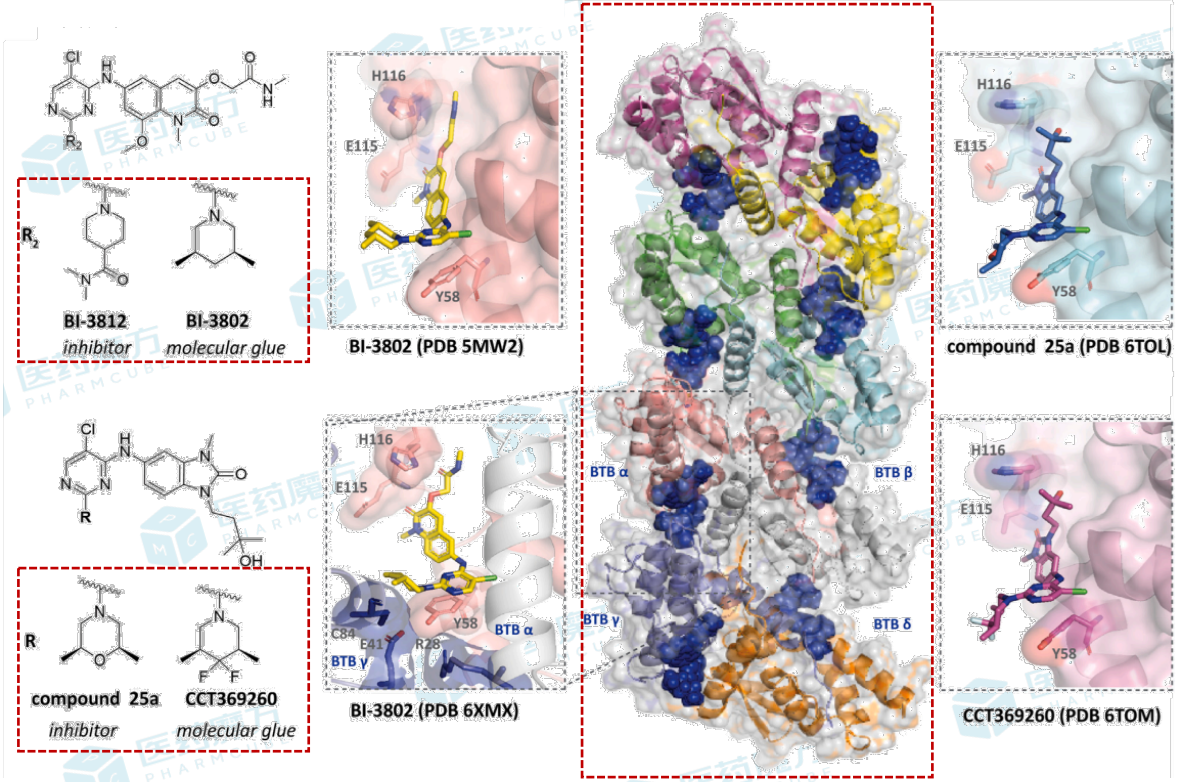


Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

BCL6分子胶——屡屡受挫后的希望曙光

BCL6分子胶的发现

- BCL6是DLBCL领域热门靶点。
- BI-3802偶然发现可以诱导BCL6的寡聚化，从而导致蛋白酶体依赖性降解。**与抑制剂相比具有更强的抗增殖能力。**
- 全基因组CRISPR-Cas9筛查与耐药性筛查发现**SIAH1** E3连接酶在药物依赖性和内源性BCL6降解中起关键作用。
- BI-3802的溶剂暴露区域只有微小的变化就足以激活或废除分子胶的作用模式。
- 配体诱导聚合和随后的蛋白质去稳定的概念为TPD提供了有吸引力的新机会。
- BI3802理化性质很差，无法体内实验，结构优化后的化合物CCT2369260，CCT373566未改变这一缺陷。

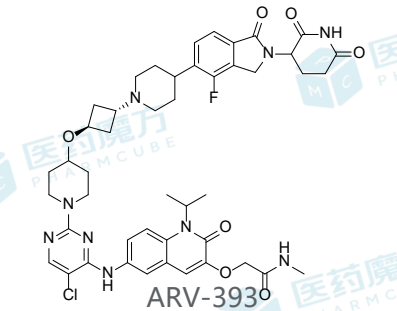


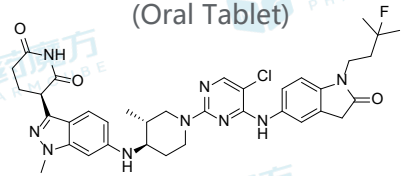
Cell Chem Biol. 2024 Apr 25:S2451-9456(24)00130-2.

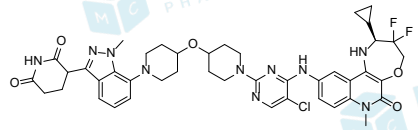
BCL6：小分子低迷，分子胶落后，PROTAC暂时领先

药品名称	作用机制	研发机构	疾病	全球阶段
ARV-393	BCL6 PROTAC	Arvinas	NHL	I期临床
BMS-986458	BCL6 PROTAC	Bristol-Myers Squibb	NHL	I期临床
BCL6 PROTAC	BCL6 PROTAC	AstraZeneca	DLBCL	临床前
BI-3802	BCL6分子胶	Boehringer Ingelheim	癌症	临床前
CCT369260	BCL6分子胶	Institute of Cancer Research	DLBCL	临床前
CCT373566	BCL6分子胶	Institute of Cancer Research	淋巴瘤	临床前

■ BCL6 PROTAC

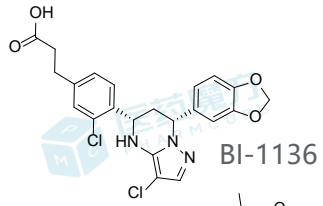


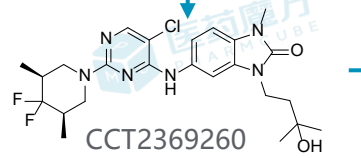


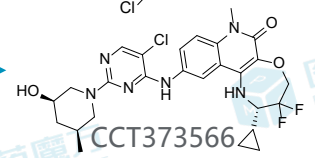


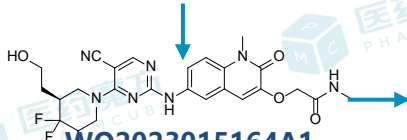
■ BCL6分子胶

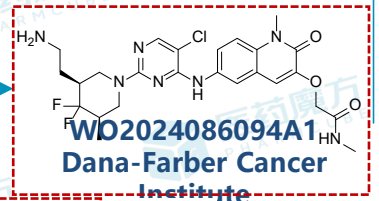












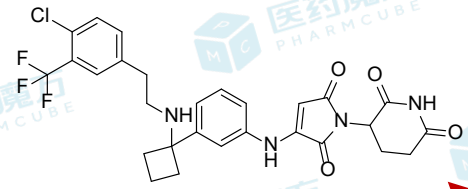
Compound	1	2a	97	50	51a	BI-3802	CCT-369260	Cmp A	Cmp B
HiBiT SU-DHL-4 DC_{50} (μM)	0.020	0.105	0.012	0.039	0.002	0.005	0.015	0.005	0.048
Kinetic solubility @pH 7.4 (μM)	108	265.5	403.5	<1.56	<1.56	<1.56	<1.56	<1.56	<1.56
Kinetic solubility (FaSSIF, μM)	208	NT	NT	50.8	6.35	2.97	2.92	<1.56	<1.56
Kinetic solubility (FeSSIF, μM)	232	NT	NT	244	113	11.3	216	1.82	213
Human Liver Microsome Stability Clint (μL/min/mg)	<6.1	<6.1	4.3	6.9	<6.1	23.8	12.3	<3.7	30.0

成药性上显著提升，有望成为未来BCL6分子胶进入临床的基石

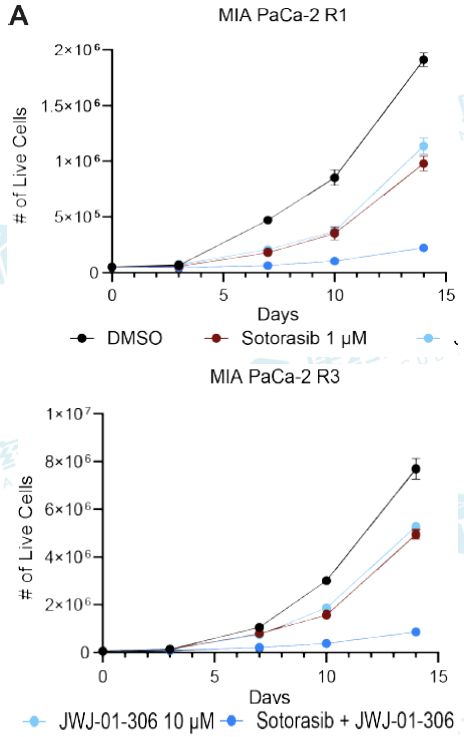
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

文献中其他降解型分子胶

ZBTB11: JWJ-01-306: CRBN



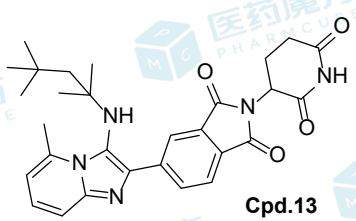
JWJ-01-306



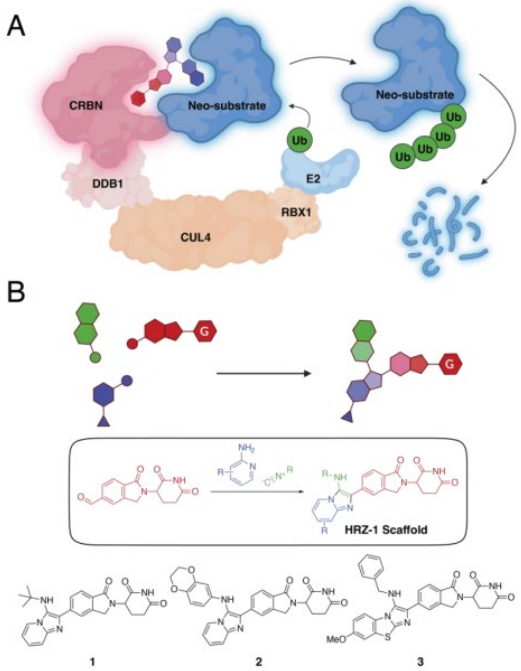
OXPHOS靶点**ZBTB11**的分子胶降解剂JWJ-0-306，靶向K-Ras抑制剂耐药性PDAC，表明**ZBTB11是K-Ras抑制剂抗性PDAC中的一个漏洞。**

University of California
bioRxiv, 2024, doi: 10.1101/2024.05.19.594824.

CK1α/WEE1: Cpd.13: CRBN



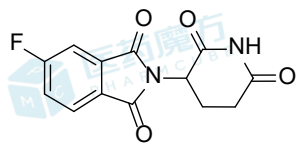
Cpd.13



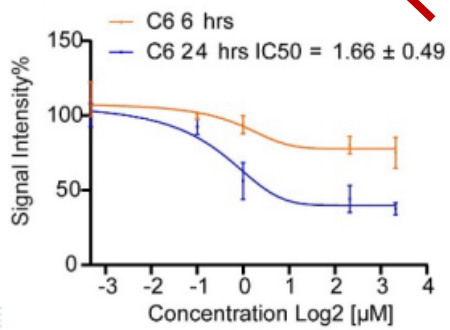
使用多组分反应作为中心模块化核心形成步骤的含戊二酰亚胺分子胶合成方法。筛选鉴定**CK1α/WEE1分子胶**，结构优化得到选择性**WEE1**分子胶降解剂Cpd.13

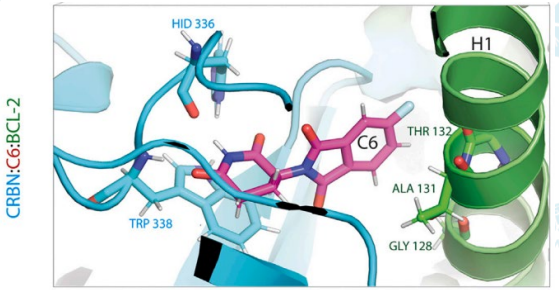
University of Toronto
bioRxiv, 2024, doi: 10.1101/2024.05.04.592550

BCL-2: C6: CRBN



C6

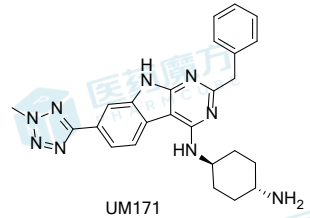




对沙利度胺类化合物进行了全蛋白质组分析，并查明了特异性靶向和降解**BCL-2**蛋白的衍生物。能够**降解对Venetoclax耐药的BCL-2突变**，从而提高果蝇肠道肿瘤模型的存活率。研究结果强调了E3连接酶表面的靶向修饰在改变其结合亲和力和实现新的底物蛋白谱方面的关键作用。

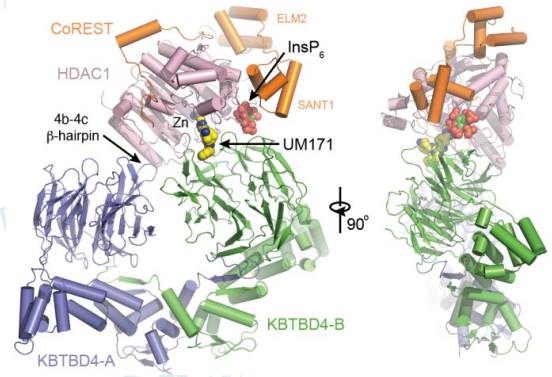
Goethe University Frankfurt
Cell Reports Physical Science 5.5 (2024).

HDAC1/2: UM171: KBTBD4



UM171
ExCellThera,

造血干细胞移植



UM171是离体**人类造血干细胞（HSC）自我更新的有效小分子激动剂**。通过选择E3连接酶KBTBD4，UM171促进CoREST转录辅阻遏物复合物成员的降解，从而限制 HSC 损耗。
在 LSD1-HDAC1/2-CoREST（LHC）复合物中，**CoREST充当支架，在其两端募集LSD1和HDAC1/2**。添加UM171后，**UM171的主要靶标是 HDAC1/2，CoREST被泛素化并迅速降解，随后 LSD1很快降解。**

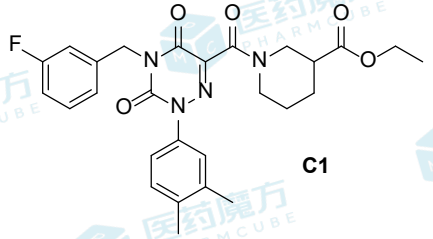
Harvard University
Biorxiv, 2024, doi.org/10.1101/2024.05.14.593897

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

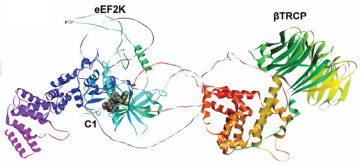
E3 Ligase　POI

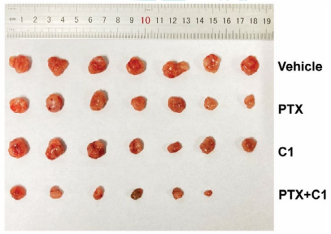
文献中其他降解型分子胶

eEF2K: C1: β-TRCP





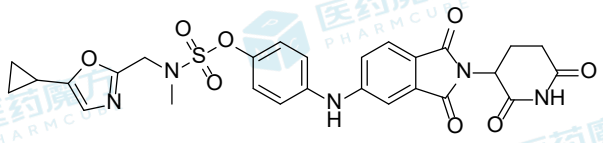


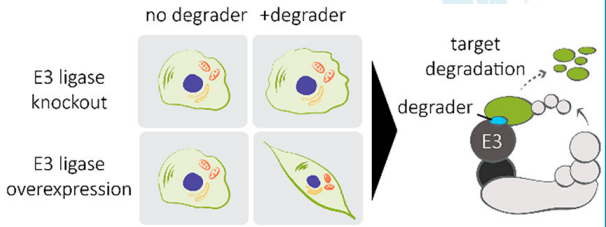


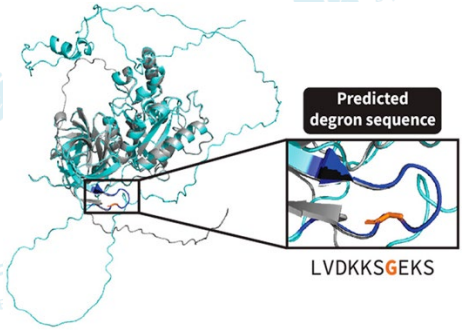
C1是**eEF2K**的新型分子胶降解剂，在TNBC的细胞培养物、小鼠异种移植模型和患者来源的肿瘤类器官中表现出强大的抗癌活性。C1可通过增强eEF2K与**β-TRCP**之间的结合来增加eEF2K的多泛素化，从而促进eEF2K的降解。此外，C1与紫杉醇的联合治疗也对TNBC具有协同抗肿瘤作用。

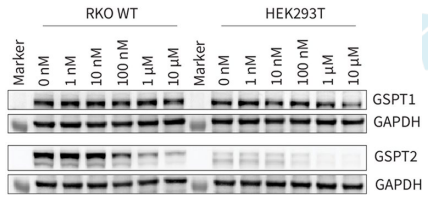
Central South University
Adv. Sci. 2024, 11, 2305035.

GSPT2: FL2-14: CRBN





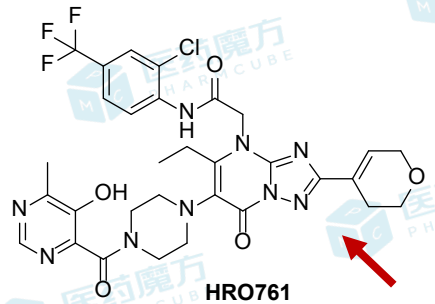


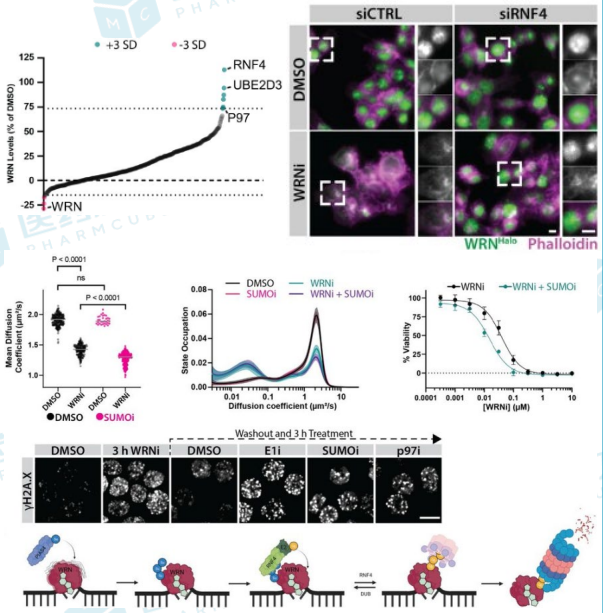


利用同基因CPA化合物库筛选得到的FL2-14可以**CRBN**依赖性方式降解GSPT2，且与和GSPT2密切相关的GSPT1 相比更具选择性。

CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Science
ACS Chem Biol. 2023 Dec 15; 18(12): 2464–2473.

WRN: HRO761: PIAS4/RNF4

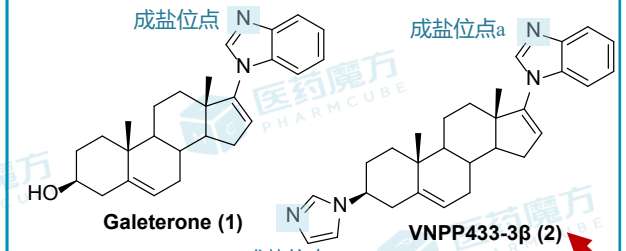


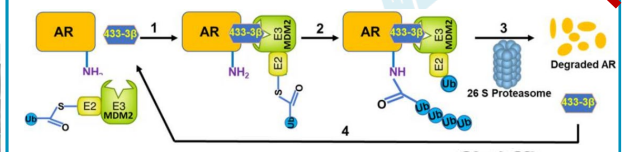


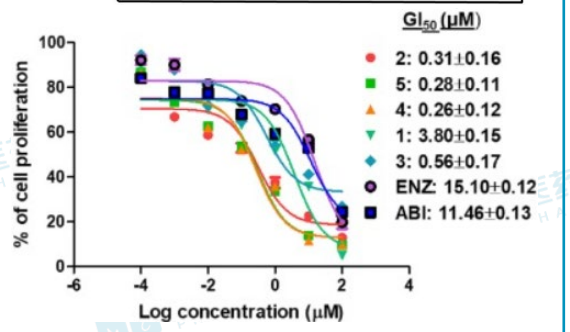
HRO761是通过**PIAS4-RNF4通路**诱导WRN降解的分子胶化合物。并且，这种导致WRN降解的事件序列似乎是MSI-H依赖的，在MSI-H细胞中，同时抑制WRN和SUMO化具有叠加的毒性效应。

Eikon Therapeutics
bioRxiv, 2023, doi: 10.1101/2023.12.08.570895

AR/AR-V7: VNPP433-3β: MDM2







Galeterone是目前临床三期的AR拮抗剂。VNPP433-3β发现于在对Galeterone类似物的研究过程中，该化合物能够将前列腺癌的关键驱动因素**AR和MDM2结合在一起，导致前列腺癌细胞中f-AR和AR-V7的泛素化和随后的降解。**后续研究表明，盐酸盐化合物**3**(mono-HCl·**1**)、**4**(mono-HCl·**2a**)和**5**(di-HCl·**2**)具有优于母体化合物**1**和**2**的口服生物利用度和安全性，且**相比恩杂鲁胺和多西紫杉醇对侵袭性难以治疗的CWR22Rv1细胞和肿瘤异种移植物更加有效。**

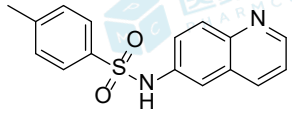
University of Maryland School of Medicine
Bioorg Chem. 2023 Oct: 139: 106700.
Cancers (Basel). 2023 Feb; 15(4): 1198.

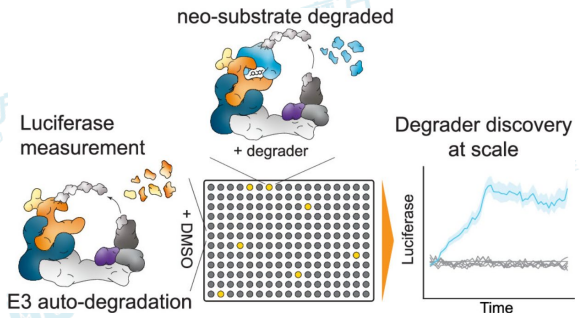
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

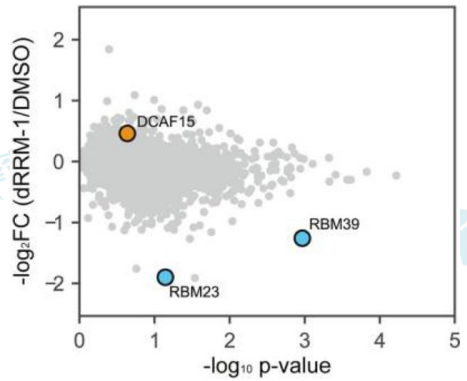
E3 Ligase POI

文献中其他降解型分子胶

RBM23 & RBM39: dRRM-1: DCAF15



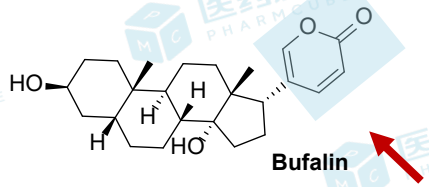


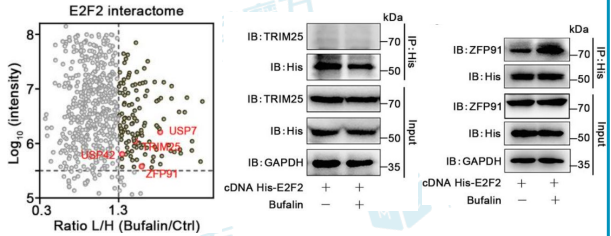


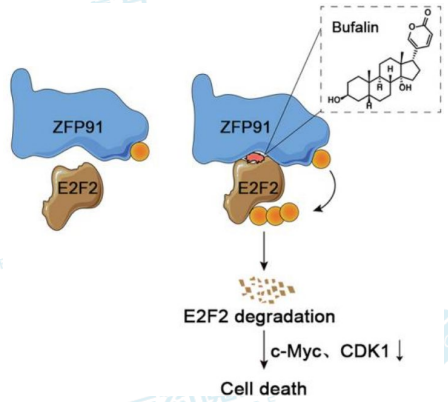
dRRM-1是通过连接酶示踪法筛选出分子胶化合物，可通过与**DCAF15**的结合降解RBM23和RBM39，为开发新的治疗策略提供了潜在的分子工具。

CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Science
J Am Chem Soc. 2023 Jan 18;145(2):1176-1184.

E2F2: Bufalin: ZFP91



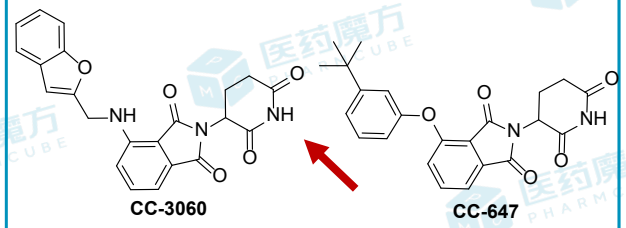


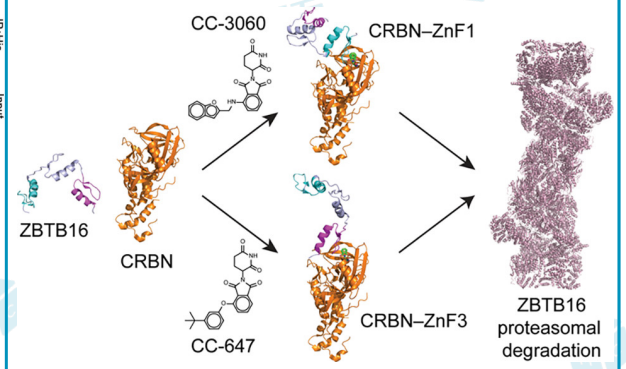


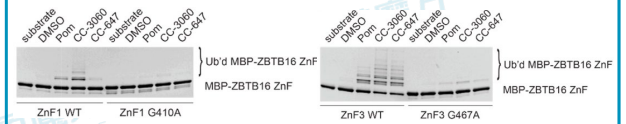
Bufalin是一种独特的天然分子胶，不仅能够靶向E3连接酶**ZFP91**，对E2F2也具有特异性结合能力，但前者远高于后者。研究表明，分子中的吡喃酮结构可能是靶向ZFP91的潜在结构基团，羰基共轭结构可能具有与ZFP91中的半胱氨酸（Cys349）共价结合的亲电加成能力。

Peking University
eBioMedicine. 2022 Dec; 86: 104353.

ZBTB16: CC-3060/CC-647: CRBN



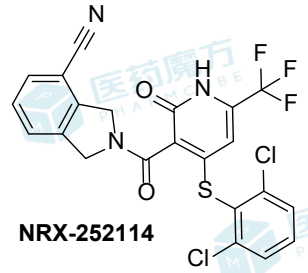


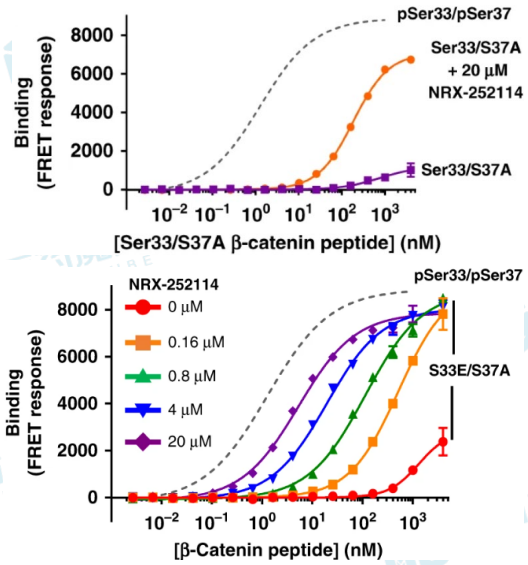


CC-3060和CC-647是两种新型的**CRBN**调节剂(源自Celgene专利**WO2002059106A1**，作为TNF-α抑制剂)，可分别与ZBTB16上不同的ZnF结构域结合促进ZBTB16的降解。前者主要通过与C2H2 ZnF1结构域的相互作用与CRBN/ZBTB16形成三元复合物，后者主要通过与C2H2 ZnF3结构域的相互作用与CRBN/ZBTB16形成三元复合物。这一发现表明了**ZBTB16/RARα重排是驱动疾病的关键因素**，为急性早幼粒细胞白血病的治疗提供了潜在策略。

Bristol Myers Squibb Company
ACS Chem. Biol. 2020, 15, 12, 3149–3158

β- catenin : NRX-252114: β- TrCP





NRX-252114是对经高通量筛选（HTS）获得的包含NRX1532在内的几个化合物进行结构优化得到的分子胶化合物，能够显著提高 S33E/S37A 突变型 β- catenin与**β-TrCP**的结合亲和力，从而促进其泛素化和随后的蛋白酶体降解。

Nurix Therapeutics, Inc.
Nature Communications volume 10, Article number: 1402 (2019)

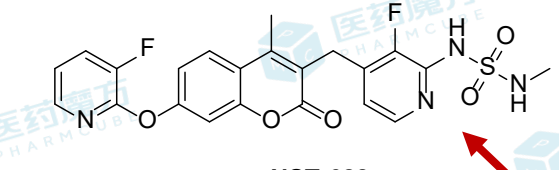
PHARMCUBE

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

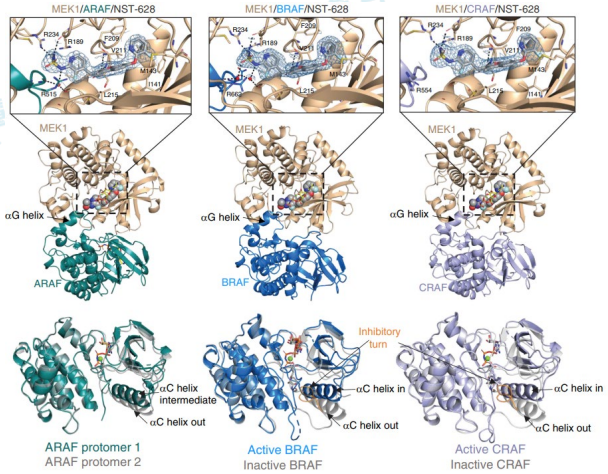
E3 Ligase　POI

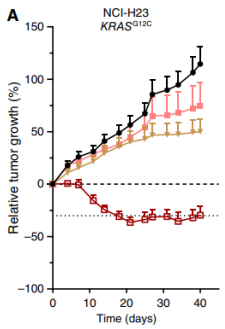
文献中其他PPI稳定型分子胶

RAF: NST-628: MEK1



NST-628

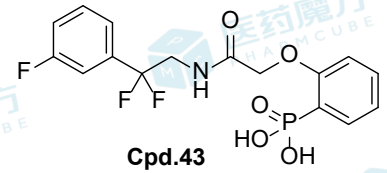




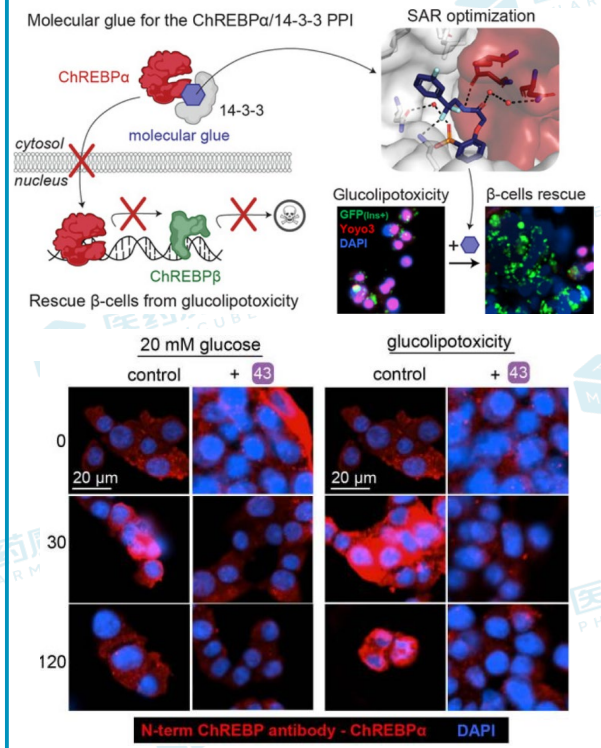
NST-628与RAF的所有亚型结合，并阻止BRAF-CRAF异二聚体的形成，这是与所有现有RAF抑制剂不同的机制。**NST-628 对 RAF-MEK 信号复合物具有有效且持久的抑制作用**，并且对大脑具有高内在渗透性，因此在具有多种MAPK通路改变的细胞和患者来源的肿瘤模型（包括原位颅内模型）中表现出广泛的功效。IK-595与之机理相同，但结构未公开。

Nested Therapeutics
Cancer Discovery, 2024: OF1-OF16.

ChREBPα: Cpd.43: 14-3-3



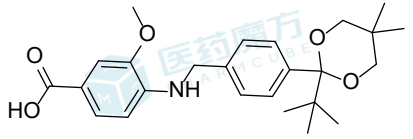
Cpd.43



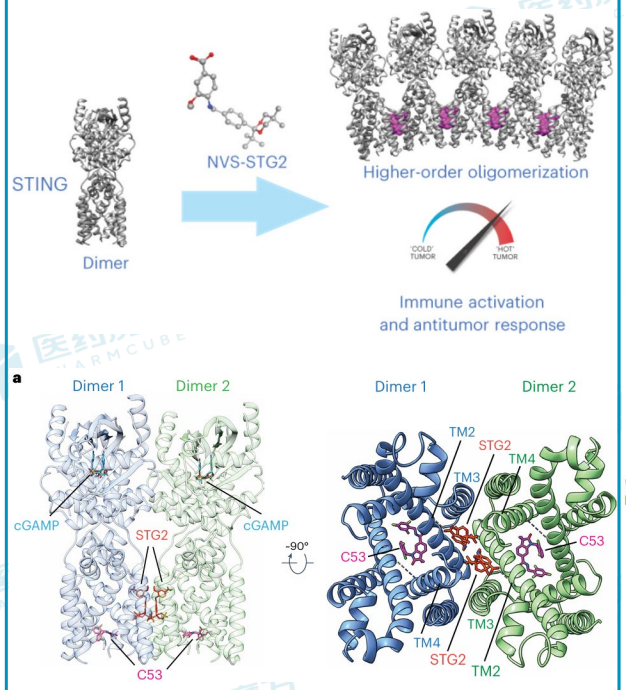
通过结构优化获得的Cpd.43是ChREBPα/14-3-3 PPI 的高效、选择性、活性稳定剂，可通过抑制ChREBP 的转录活性来抑制 T2D 的糖脂毒性，克服当前“直接”靶向葡萄糖反应转录因子（TF）功能的局限性。

Icahn School of Medicine at Mount Sinai
bioRxiv, doi: 10.1101/2024.02.16.580675.

STING: NVS-STG2: STING



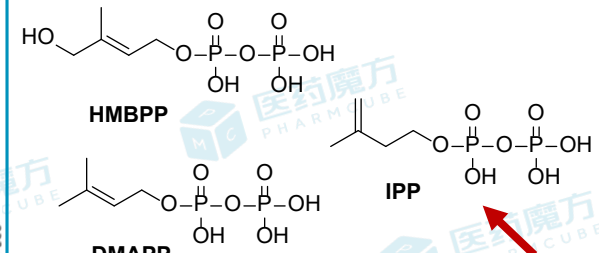
NVS-STG2

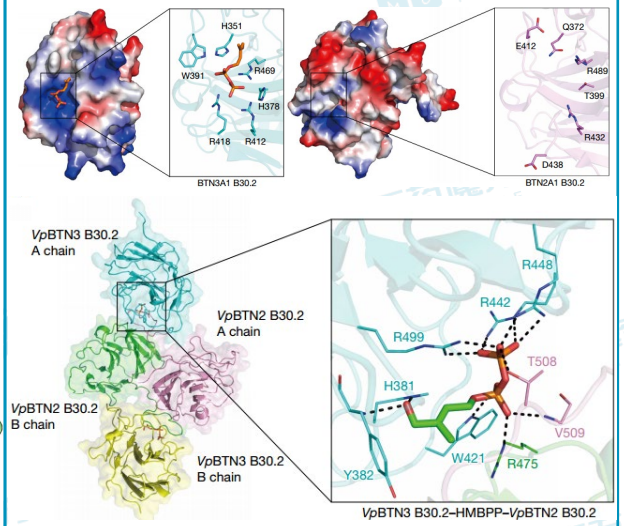


NVS-STG2是通过高通量筛选获得的有效的**STING**变构激动剂。研究表明，NVS-STG2二聚体可有效地充当分子胶，增强两个STING二聚体的界面，从而促进STING的高阶寡聚化。

Novartis
Nat Chem Biol. 2024; 20(3): 365–372.

BTN3A1: HMBPP: BTN2A1





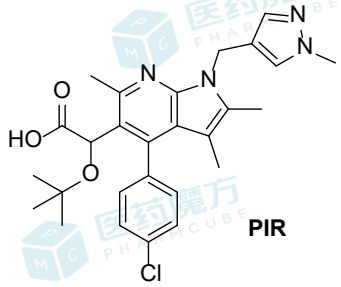
张永辉团队发现HMBPP是致病原感染细胞后在细胞内生成的天然小分子，经HMBPP处理后的γδ T细胞内的**BTN3A1-BTN2A1相互作用**显著增强。但HMBPP在生理条件下带两个负电荷，自身很难进入细胞，磷酸抗原(Pag)前药(ProPAg)化合物的开发不失为γδ T细胞疗法的不错选择。清辉联诺近期公开了HMBPP相关前药专利**WO2024146629A1/WO2024146627A1**，表现出良好的成药性。

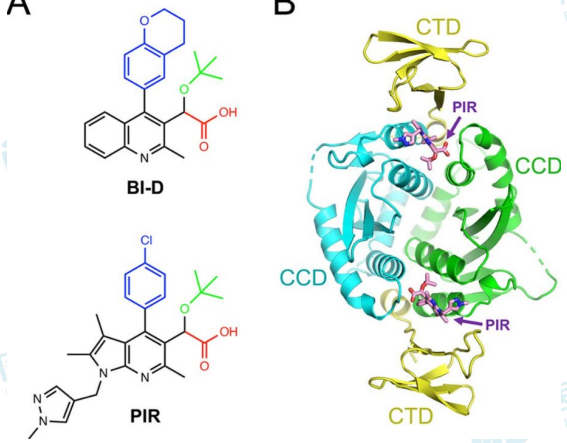
Tsinghua University/清辉联诺
Nature volume 621, pages840–848 (2023)

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

文献中其他PPI稳定型分子胶

CTD: PIR: CDD

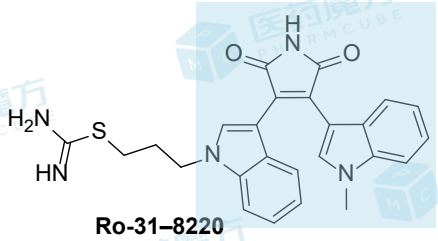


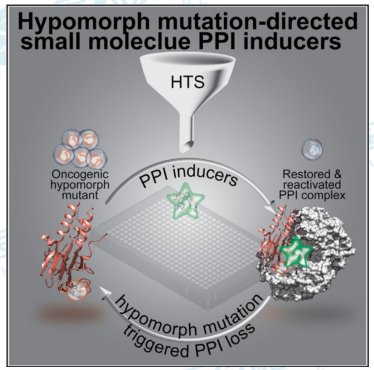


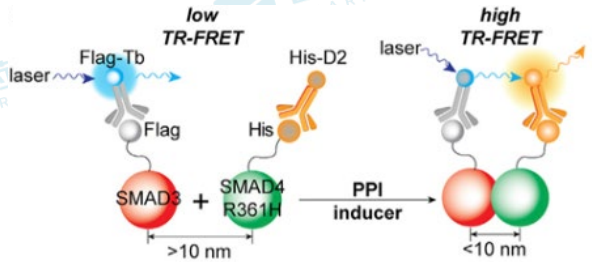
变构HIV-1整合酶（IN）抑制剂（ALLINI）可通过诱导IN的异常多聚化来破坏病毒成熟。研究发现，ALLINI能够在HIV-1 IN CCD二聚体界面处填充一个小且相对刚性的口袋，并**充当分子胶，将CTD从一个IN原聚体粘贴到另一个IN原体的CCD二聚体上**。虽然CTD没有发生实质性的构象变化以实现与CCD二聚体的几何拟合，但在表征的功能IN复合物中尚未观察到CTD-CCD界面。

Francis Crick Institute
mBio. 2023 Jan-Feb; 14(1): e03560-22.

SMAD3: Ro-31–8220: SMAD4



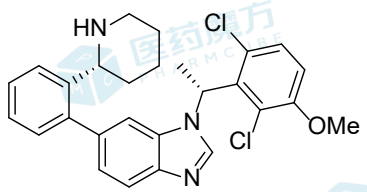


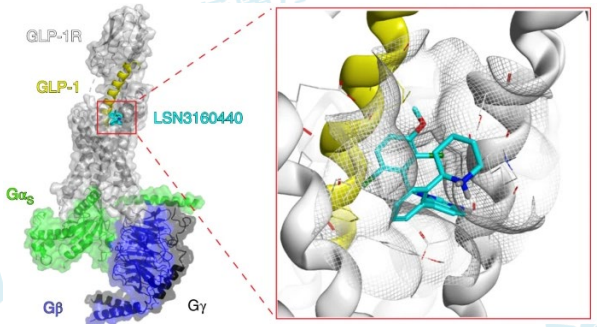


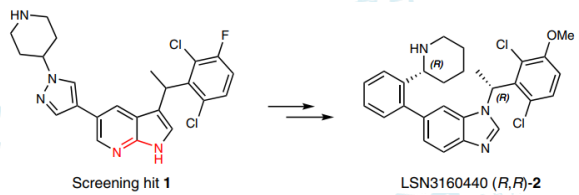
通过TR-FRET技术得到的亚晶型突变特异性分子胶Ro-31–8220，可诱导**SMAD4^{MUT}/SMAD3 PPI**重建TGF-β信号转导从而达抗肿瘤的作用。研究表明，双吲哚马来酰亚胺核心结构可能是其PPI稳定作用的主要原因。

Emory University School of Medicine
Cell Chem Biol. 2021 May 20; 28(5): 636–647.e5.

GLP-1: LSN3160440: GLP-1R



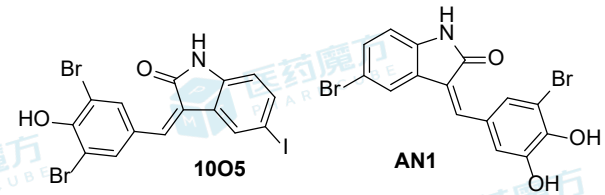


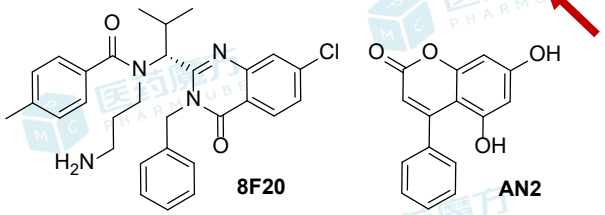


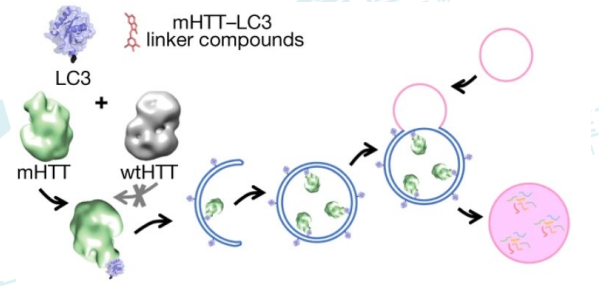
在对弱GLP-1R增强剂1的SAR研究过程中发现了GLP-1R的正变构调节剂LSN316044，该化合物可有效**增强GLP-1引发GLP-1R诱导的cAMP信号传导**，增强胰岛素分泌。此外，LSN3160440具有很强的探针依赖性。

Lilly, S.A.
Nat Chem Biol. 2020 Oct;16(10):1105-1110.

LC3: 10O5: mHTT







采用小分子微阵列（SMM）筛选与wtHTT反筛选相结合的方法得到的化合物10O5、8F20、AN1和AN2，在**促进LC3和mHTT相互作用的同时，不与wt HTT蛋白产生相互作用**。
这些化合物在小鼠体内可靶向mHTT促进其自噬降解，且尚未观察到细胞毒性，在治疗亨廷顿病和其他polyQ疾病方面表现出了巨大潜力。

Fudan University
Nature volume 575, pages203–209 (2019)

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

医药魔方
PHARMCUBE



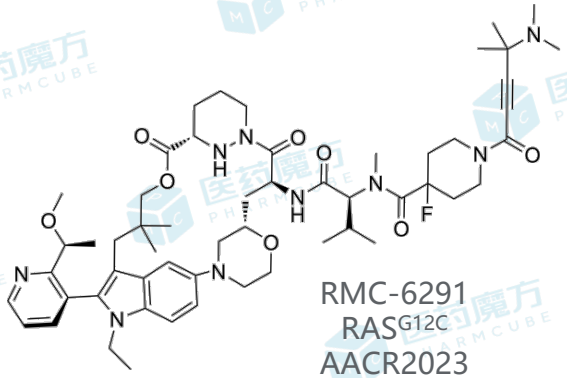
02. 分子胶的理性设计探索

理性设计，突破偶然发现的桎梏

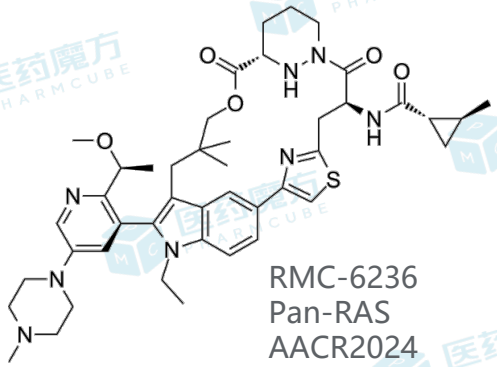
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Revolution Medicines的CypA分子胶开发之路

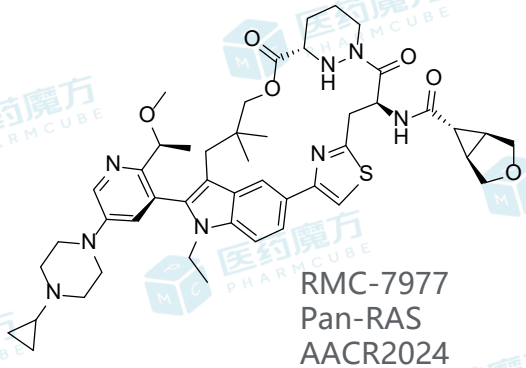
AACR明星分子——RAS (ON)分子胶



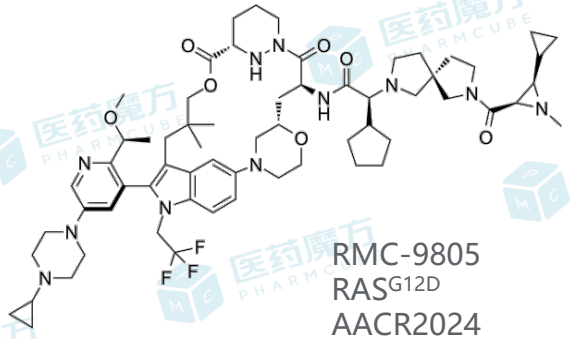
RMC-6291
RAS^{G12C}
AACR2023



RMC-6236
Pan-RAS
AACR2024



RMC-7977
Pan-RAS
AACR2024



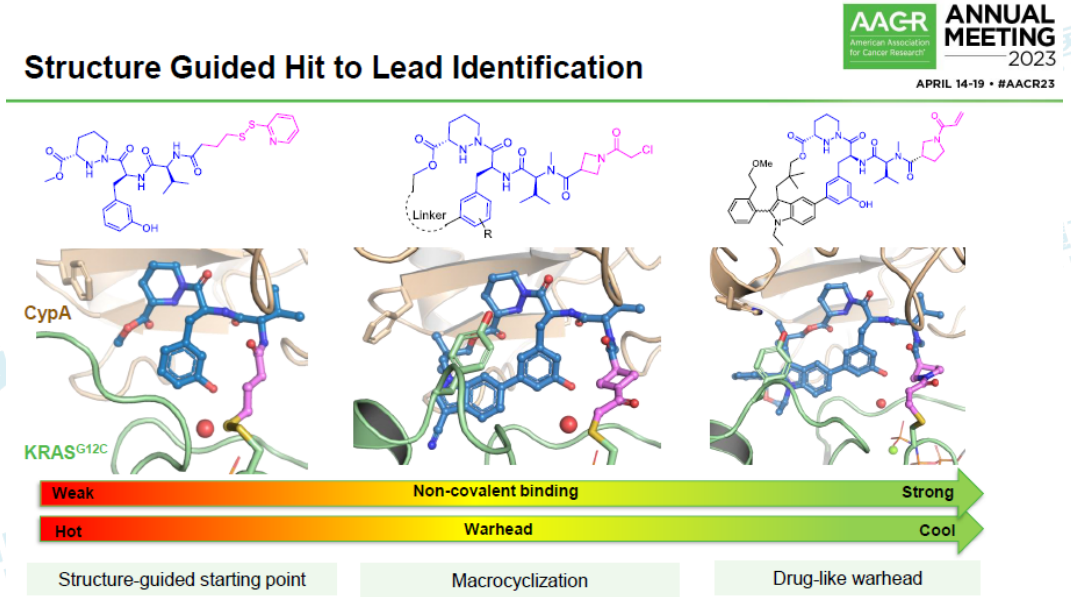
RMC-9805
RAS^{G12D}
AACR2024

Revolution Medicines研发管线

- 围绕RAS(ON)分子胶布局系列产品管线



RAS (ON)分子胶的优化历程



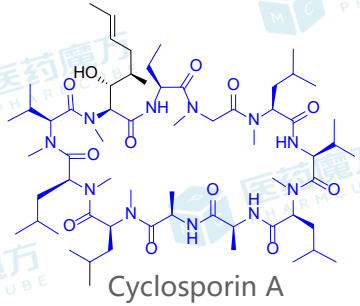
公众号 · 人在药途

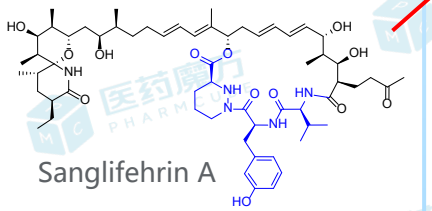
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

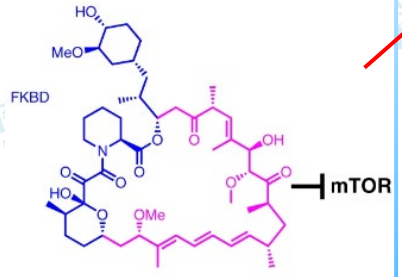
CypA分子胶——十年磨一剑

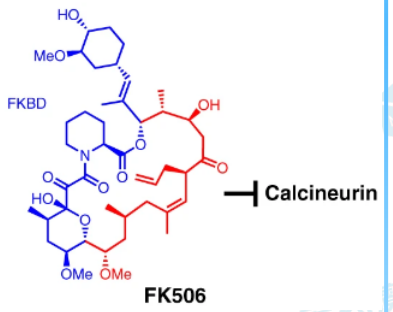
从专利发现研发脉络——Warp Drive Bio的CypA/FKBP分子胶两步走策略

■ 基于CypA的持续开发得到了系列RAS (ON)分子胶，而FKBP12类分子胶未有后续开发

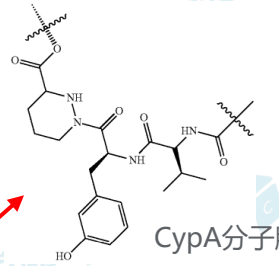


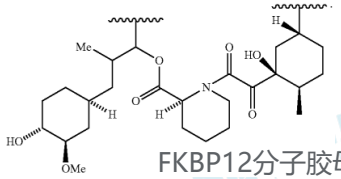






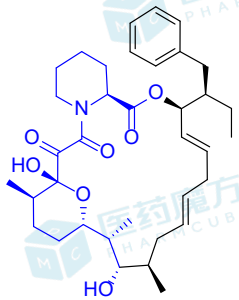
超前的平台技术





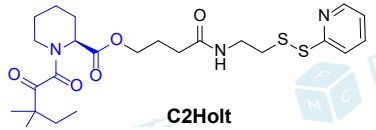
US20160341719A1
优先权日：**2010-10-18**

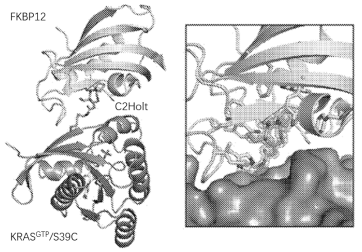
初步探索



WDB002
WO2016112295A1
FKBP12/**CEP250**分子胶

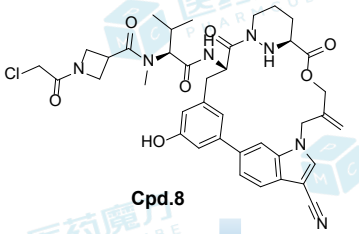
共价交联Hit的设计

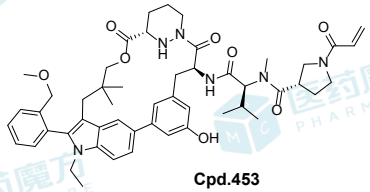




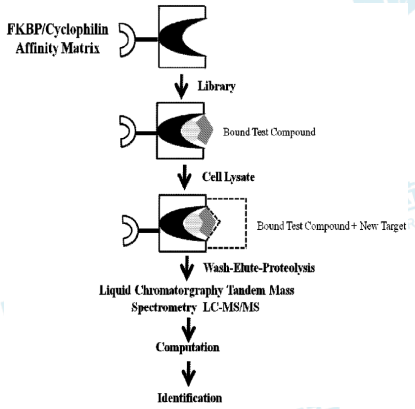
WO2018187423A1
FKBP12/**KRAS**分子胶

分子胶优化

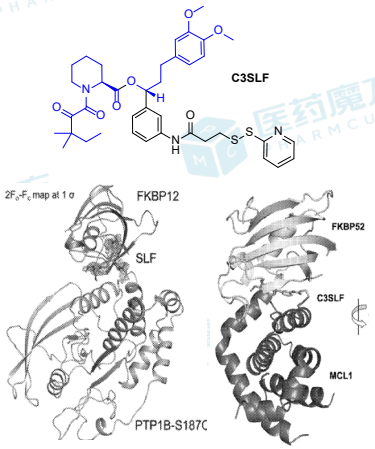




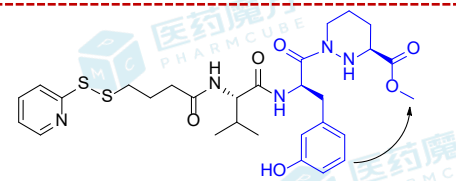
WO2020132597A1



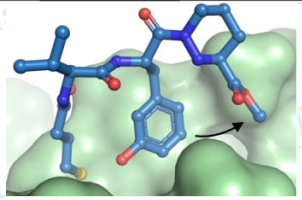
US20160341719A1
优先权日：**2010-10-18**



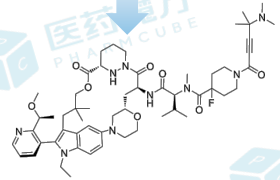
WO2017059207A1
FKBP12/**PTPN1B、MCL1**分子胶



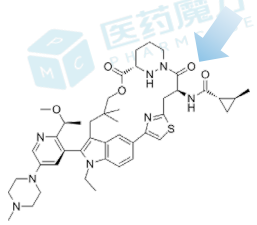
	CypA:Kras	CypA:C3DS:Kras
EC50	30 μM	2.3 μM



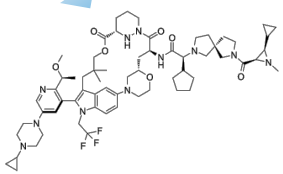
WO2018187423A1
CypA/KRAS^{GTP}分子胶



WO2021091982A1



WO2022217053A1



WO2023060253A1

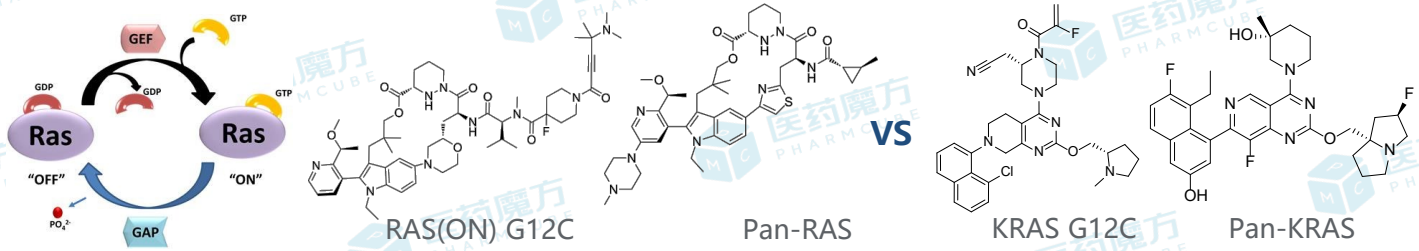
PHARMCUBE

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

RAS(ON)分子胶——KRAS赛道的希望?

RAS (ON)分子胶表现出出色的临床疗效与安全性

- KRAS主要以激活态（ON）形式存在。
- 第一代获批上市的KRAS G12C（如MRTX849）为KRAS(OFF)，临床效果并不理想；基于此开发的Pan-KRAS抑制剂对KRAS (ON)的抑制也较差。
- Revolution Medicines的RAS(ON)分子胶具有理论优势，且在初步临床上表现出积极疗效。



RMC-6236: Treatment-Related Adverse Events

AACR ANNUAL MEETING 2024 • SAN DIEGO

Patients with NSCLC and PDAC Treated at ≥80 mg QD (N = 111)					
Maximum severity of TRAEs	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade
TRAEs occurring in ≥10% of patients, n (%)					
Rash*	58 (52)	25 (23)	7 (6)	0	90 (81)
Nausea	40 (36)	11 (10)	0	0	51 (46)
Diarrhea	28 (25)	14 (13)	1 (1)	0	43 (39)
Vomiting	30 (27)	7 (6)	0	0	37 (33)
Stomatitis	13 (12)	9 (8)	2 (2)	0	24 (22)
Fatigue	11 (10)	6 (5)	0	0	17 (15)
Other select TRAEs, n (%)					
ALT elevation	8 (7)	1 (1)	0	0	9 (8)
AST elevation	8 (7)	0	0	0	8 (7)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (1)	0	0	0	1 (1)
TRAEs leading to dose reduction**, n (%)	0	10 (9)	5 (5)†	0	15 (14)
TRAEs leading to treatment discontinuation, n (%)	0	0	0	1 (1)‡	1 (1)

- Median duration of treatment: 2.1 months (range: 0.2–10.9) (at time of data extraction)
- No fatal TRAEs were observed.

Data Extracted 12 Oct 2023
Arbour et al. ESMO 2023

*Includes preferred terms of dermatitis acneiform, rash maculopapular, rash, rash pustular, dermatitis psoriasiform, erythema, rash erythematous; multiple types of rash may have occurred in the same patient
**The most common TRAE leading to dose reduction was rash.
†Grade 3 TRAEs leading to reduction were rash (n = 4), including one patient with a dose reduction due to rash and decreased appetite, and stomatitis (n = 1).
‡One Grade 4 TRAE occurred in a patient with PDAC at the 80 mg dose level who had a large intestine perforation at the site of an invasive tumor that reduced in size while on treatment.

RMC-6291 was Generally Well Tolerated Across Dose Levels

Total (N=63)				
Maximum Severity of TRAEs	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any Grade
TRAEs occurring in ≥10% of patients, n (%)				
Diarrhea	10 (16)	7 (11)	1 (2)	18 (29)
Nausea	14 (22)	3 (5)	0	17 (27)
ECG QT prolonged	8 (13)	1 (2)	7 (11)	16 (25)
QTcF* ≥ 501 ms	–	–	1 (2)	–
Fatigue	4 (6)	4 (6)	0	8 (13)
Vomiting	6 (10)	2 (3)	0	8 (13)
AST increased	7 (11)	0	0	7 (11)
TRAEs leading to dose reduction, n (%)	0	1 (2)	8 (13)	9 (14)
TRAEs leading to treatment discontinuation, n (%)	0	0	1 (2)	1 (2)

- No treatment-related Grade 4 or 5 AEs or SAEs have been reported.
- No patients had cardiac sequelae (e.g., torsade de pointes) associated with an ECG QT prolonged event

*QTcF refers to QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula.
AE, adverse event; AST, aspartate transferase; ECG, electrocardiogram; SAE, serious adverse event, TRAE, treatment-related adverse event.

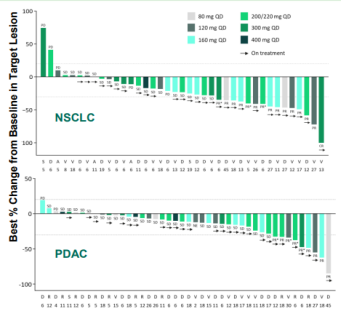
Data Extracted 05 October 2023.

AACR-NCI-EORTC INTERNATIONAL CONFERENCE: MOLECULAR TARGETS AND CANCER THERAPEUTICS

RMC-6236: Clinically Active in KRAS G12X NSCLC and PDAC

AACR ANNUAL MEETING 2024 • SAN DIEGO

Data Extracted 12 Oct 2023
Arbour et al. Presented at ESMO 2023

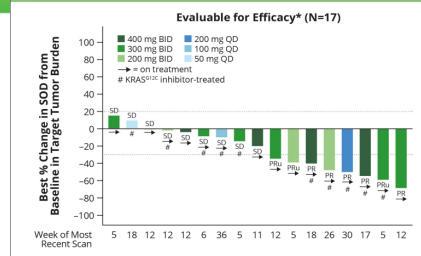


KRAS G12X NSCLC (N=40)[1,2]	
ORR	38%
DCR	85%
SOC Benchmark, Docetaxel[3]	
ORR	13%
DCR	60%

KRAS G12X PDAC (N=46)[1,2]	
ORR	20%
DCR	87%
SOC Benchmark, GnP[3]	
ORR	11%
DCR	56%

(1) Patients who received first dose of RMC-6236 at least 8 weeks prior to data extract date.
(2) Tumor response per RECIST 1.1.
(3) Docetaxel efficacy from CodeBreaK 200, Lancet (2023) 401: 733-746.
GnP=Gemcitabine plus nab-paclitaxel; GnP efficacy from Br J Cancer (2022) 126:1394-1400.

KRAS^{G12C}-Mutant NSCLC Previously Treated With or Naïve to a KRAS^{G12C}(OFF) Inhibitor: Best Response



Tumor Response (per RECIST 1.1)	Prior G12Ci (n=10)	Naïve to G12Ci (n=7)
Best overall response, n (%)		
Partial response†	5 (50)	3 (43)
Stable disease	5 (50)	4 (57)
Progressive disease	0	0
ORR, n (%)	5 (50)	3 (43)
DCR (CR+PR+SD), n (%)	10 (100)	7 (100)

*All treated patients who received a first dose of RMC-6291 at least 8 weeks prior to data extract date; †PR includes 5 confirmed and 3 unconfirmed.
CR, complete response; DCR, disease control rate; G12Ci, G12C inhibitor; PD, progressive disease; PR, partial response; PRu, unconfirmed partial response; SD, stable disease; SOD, sum of diameters; ORR objective response rate; DCR, disease control rate; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors.

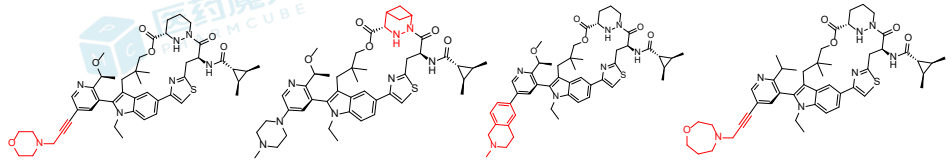
Data Extracted 05 October 2023.

AACR-NCI-EORTC INTERNATIONAL CONFERENCE: MOLECULAR TARGETS AND CANCER THERAPEUTICS

KRAS赛道：RAS(ON)分子胶异军突起

药品名称	作用机制	研发机构	疾病
AMG510	KRAS G12C抑制剂	Amgen	批准上市
MRTX849	KRAS G12C抑制剂	Mirati Therapeutics(BMS)	批准上市
RMC-6291	RAS G12C分子胶	Revolution Medicines	I/II期临床
HRS-4642	KRAS G12D抑制剂	恒瑞医药	I/II期临床
MRTX1133	KRAS G12D抑制剂	Mirati Therapeutics(BMS)	I/II期临床
RMC-9805	RAS G12D分子胶	Revolution Medicines	I期临床
RMC-6236	Pan-RAS分子胶	Revolution Medicines	I/II期临床
YL-17231	Pan-KRAS抑制剂	璎黎药业	I期临床
QTX3034	Pan-KRAS抑制剂	Quanta Therapeutics	I期临床
PF-07934040	Pan-KRAS抑制剂	Pfizer	I期临床
AN9025	Pan-RAS分子胶	阿诺医药	临床前
JYP0015	Pan-RAS分子胶	Erasca;嘉越医药	临床前

专利号	申请人	靶点	公开日
WO2023015559A1	宇道生物	RAS G12C	2023-02-16
WO2023025832A1	Roche	RAS G12C/D/V	2023-03-02
WO2023086341A1	Biomea Fusion	RAS G12C	2023-05-19
WO2023208005A1	豪森（翰森生物）	RAS G12C	2023-11-02
WO2023232776A1	Roche	RAS G12C/D/V	2023-12-07
WO2024008834A1	Roche	RAS G12C/D/V	2024-01-11
WO2024008610A1	Roche	Pan-RAS	2024-01-11
WO2024017859A1	Roche	Pan-RAS	2024-01-25
WO2024060966A1	阿诺生物	Pan-RAS	2024-03-28
WO2024067857A1	明德新药，嘉越医药	Pan-RAS	2024-04-04
WO2024104364A1	阿诺生物	Pan-RAS	2024-05-23
WO2024149819A1	Roche	RAS G12C	2024-7-18
WO2024153208A1	劲方医药	Pan-RAS	2024-07-25



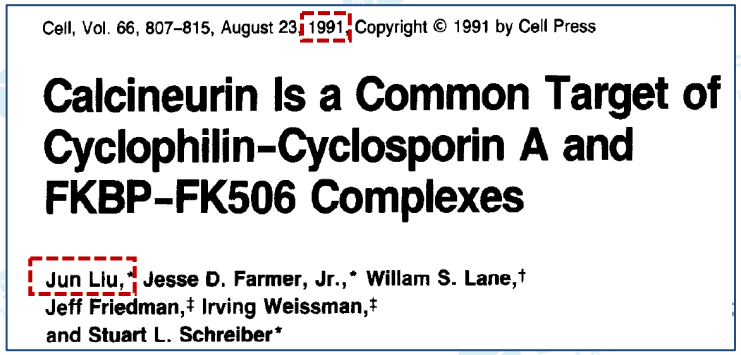
WO2024060966A1 阿诺生物 | WO2024067857A1 明德新药 | WO2024104364A1 阿诺生物 | WO2024153208A1 劲方医药

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Rapafusyn Pharmaceuticals的FKBP12分子胶平台

Rapafucin：基于FKBP12的分子胶平台

- Rapafusyn设计并生成了大型DEL非降解分子胶阵列文库（RapaGlues™），这些文库是在FKBP结合大环肽平台上设计的。这些文库已经成功地为“undruggable”靶点生成新的化学起点，**通常从筛选开始就具有细胞渗透性**。 此外，分子胶的靶标结合肽部分比传统的大环肽更具可调性。

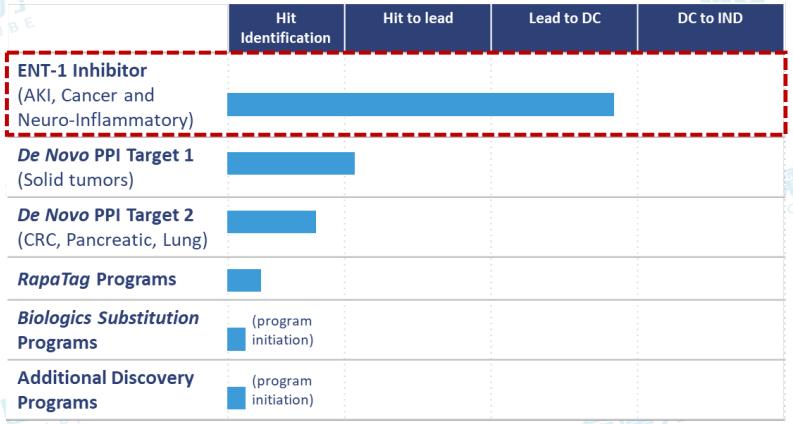

Cell, Vol. 66, 807–815, August 23, 1991 Copyright © 1991 by Cell Press

Calcineurin Is a Common Target of Cyclophilin-Cyclosporin A and FKBP-FK506 Complexes

Jun Liu,* Jesse D. Farmer, Jr.,* Willam S. Lane,† Jeff Friedman,‡ Irving Weissman,‡ and Stuart L. Schreiber*

RapaGlues™ 平台相关管线

- 系列非降解分子胶管线，但尚处早期

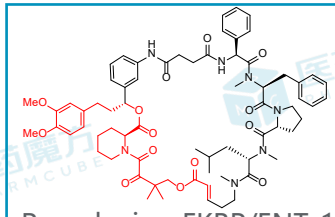


Rapafusyn Pharmaceuticals完成本草资本领投的2800万美元A轮融资，以推进其非降解分子胶药物发现平台


“rapafusyn提供了一类新的具有非降解性分子胶功能的大环分子。它可以靶向细胞膜蛋白或细胞内靶点，包括传统的难成药靶点，如蛋白质相互作用（ppi）靶点、转录因子、...

本草圈 2个月前

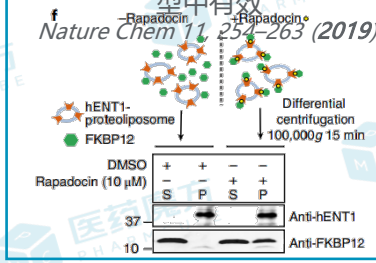
Rapafucin平台的多个FKBP分子胶，展示多疾病领域潜力

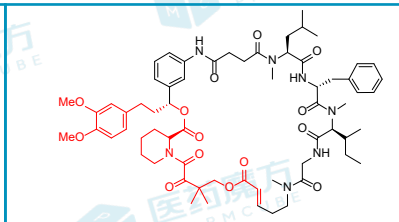


Rapadocin，FKBP/ENT-1 分子胶

在**肾脏缺血再灌注损伤**的动物模型中有效

*Nature Chem 11, 254–263 (**2019**).*

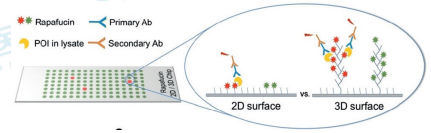


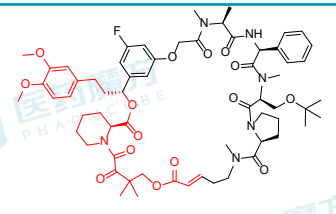


Rapaglutin，FKBP/GLUT-1 分子胶

能成为研究 GLUT 功能的新化学工具，并有望成为开发**抗癌药物**的先导物质

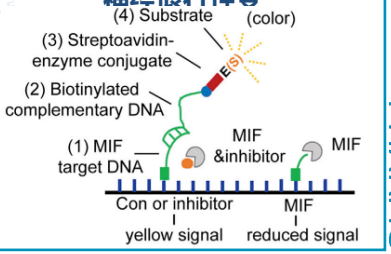
*Angewandte Chemie, **2019**, 131(48): 17318-17322.*





PAANIB-1，FKBP/MIF 分子胶

可预防多种**帕金森病模型中的神经退行性变**



深厚的专利布局

- 最早可追溯至2017年，专利中包含系列FKBP模块化分子，便于筛选发现分子胶新靶点。

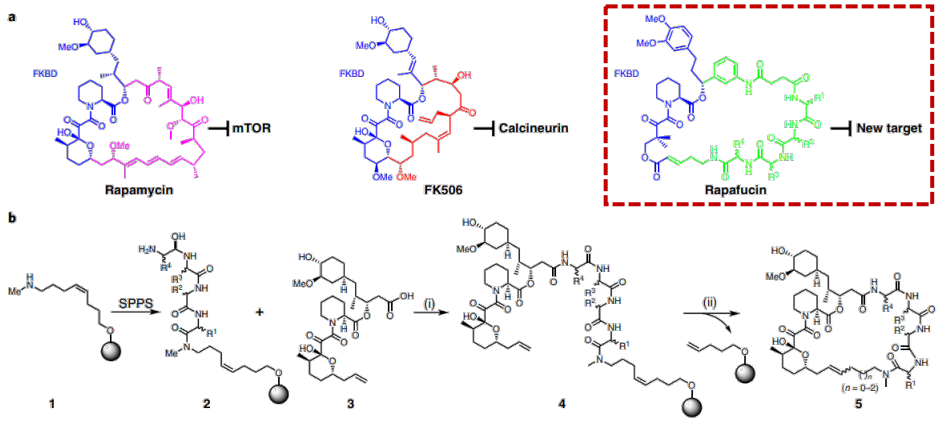
公开号	申请人	靶点	公开日
WO2017136731A1	The Johns Hopkins University	GLUT1分子胶	2017-08-10
WO2017136717A1	The Johns Hopkins University	ENT1分子胶	2017-08-10
WO2017136708A1	The Johns Hopkins University	**Rapafucin平台专利**	2017-08-10
WO2018045250A1	The Johns Hopkins University	MIF分子胶	2018-03-08
WO2020154455A1	The Johns Hopkins University	FK506类似物，加速伤口愈合	2020-07-30
WO2021067439A1	The Johns Hopkins University | **Rapafusyn Research And Development**	**Rapafucin平台专利**	2021-04-08
WO2021071931A1	The Johns Hopkins University	**筛选方法，小分子微阵列**	2021-04-25

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Rapafusyn Pharmaceuticals的FKBP12分子胶平台

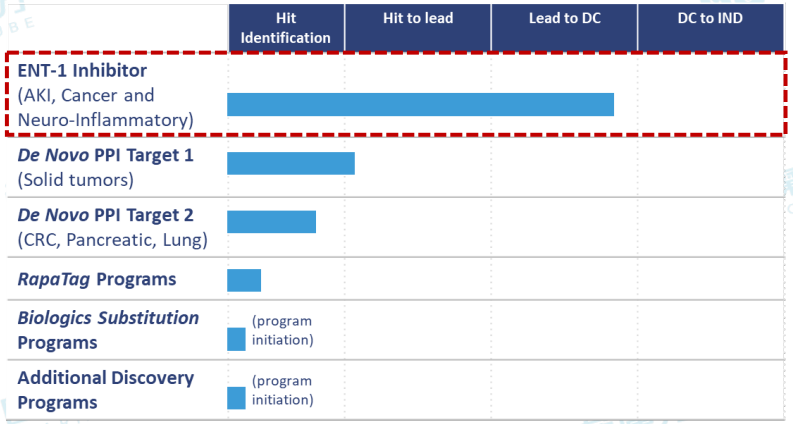
Rapafucin：基于FKBP12的分子胶平台

- Rapafusyn设计并生成了大型DEL非降解分子胶阵列文库（RapaGlues™），这些文库是在FKBP结合大环肽平台上设计的。这些文库已经成功地为“undruggable”靶点生成新的化学起点，**通常从筛选开始就具有细胞渗透性**。 此外，分子胶的靶标结合肽部分比传统的大环肽更具可调性。



RapaGlues™ 平台相关管线

- 系列非降解分子胶管线，但尚处早期



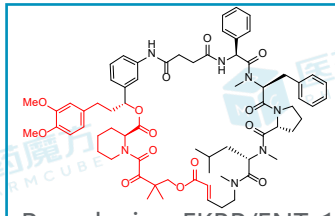
Rapafusyn Pharmaceuticals完成本草资本领投的2800万美元A轮融资，以推进其非降解分子胶药物发现平台



“rapafusyn提供了一类新的具有非降解性分子胶功能的大环分子。它可以靶向细胞膜蛋白或细胞内靶点，包括传统的难成药靶点，如蛋白质相互作用（ppi）靶点、转录因子、...

本草圈 2个月前

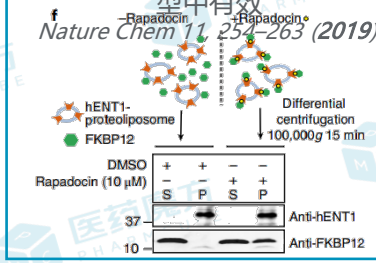
Rapafucin平台的多个FKBP分子胶，展示多疾病领域潜力

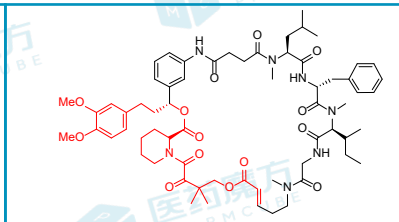


Rapadocin，FKBP/ENT-1 分子胶

在**肾脏缺血再灌注损伤**的动物模型中有效

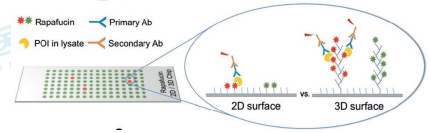
*Nature Chem 11, 254–263 (**2019**).*

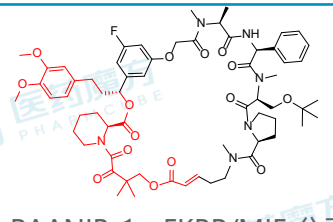




Rapaglutin，FKBP/GLUT-1 分子胶能成为研究 GLUT 功能的新化学工具，并有望成为开发**抗癌药物**的先导物质

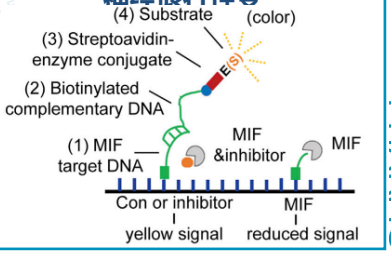
*Angewandte Chemie, **2019**, 131(48): 17318-17322.*





PAANIB-1，FKBP/MIF 分子胶

可预防多种**帕金森病模型中的神经退行性变**



深厚的专利布局

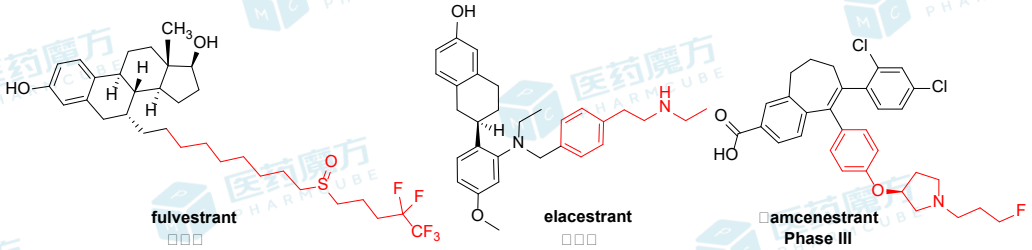
- 最早可追溯至2017年，专利中包含系列FKBP模块化分子，便于筛选发现分子胶新靶点。

公开号	申请人	靶点	公开日
WO2017136731A1	The Johns Hopkins University	GLUT1分子胶	2017-08-10
WO2017136717A1	The Johns Hopkins University	ENT1分子胶	2017-08-10
WO2017136708A1	The Johns Hopkins University	**Rapafucin平台专利**	2017-08-10
WO2018045250A1	The Johns Hopkins University	MIF分子胶	2018-03-08
WO2020154455A1	The Johns Hopkins University	FK506类似物，加速伤口愈合	2020-07-30
WO2021067439A1	The Johns Hopkins University | **Rapafusyn Research And Development**	**Rapafucin平台专利**	2021-04-08
WO2021071931A1	The Johns Hopkins University	**筛选方法，小分子微阵列**	2021-04-25

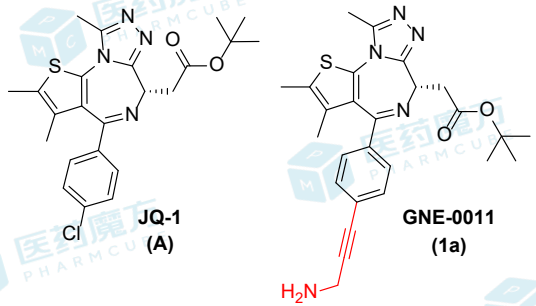
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

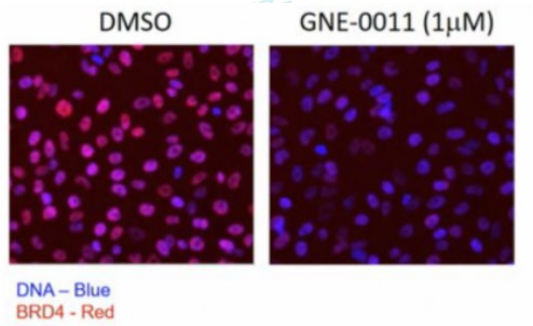
基于“降解尾巴”的分子胶降解剂

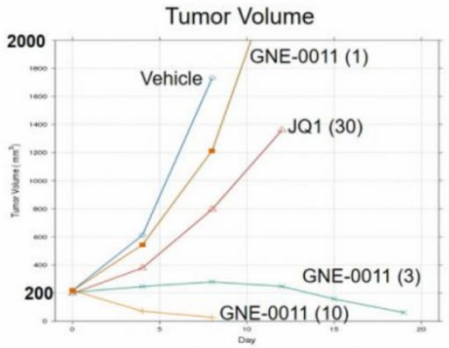
SERD：首类基于“degradation tail”的降解剂



GNE-0011:首个新一代共价分子胶降解剂







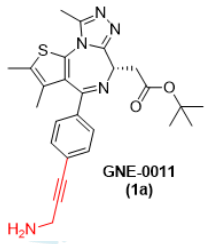
- JQ1 @ 30 mg/kg causes modest tumor growth delay (56%TGI on day 8)
- GNE-0011 @ 3 mg/kg or higher causes more tumor regression than JQ1 @30mg/kg

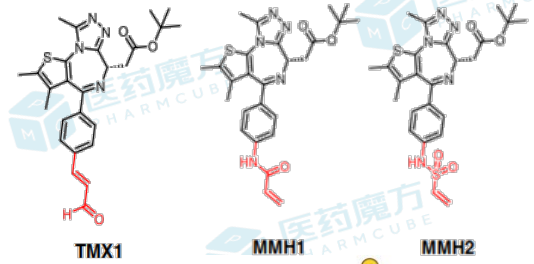
■ GNE-0011表现出优于抑制剂的体内药效，但仍表现出低剂量毒性

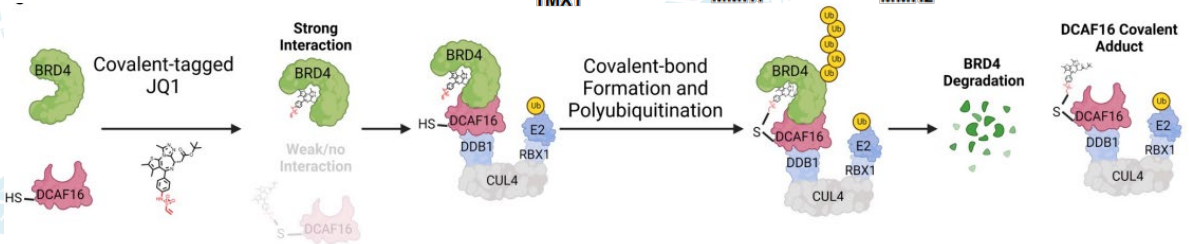
Cancer Res (2019) 79 (13_Supplement): 4452.

GNE-0011及其类似物的DCAF16分子胶机制论证

■ 三元复合物的 冷冻电子显微镜结构表明，**DCAF16 和 BRD4 $_{BD2}$ 具有预先存在的结构互补性**，可最佳定向降解剂的反应部分以进行 DCAF16 $_{Cys58}$ 共价修饰。(*bioRxiv. doi: 10.1101/2023.02.14.528208.*)



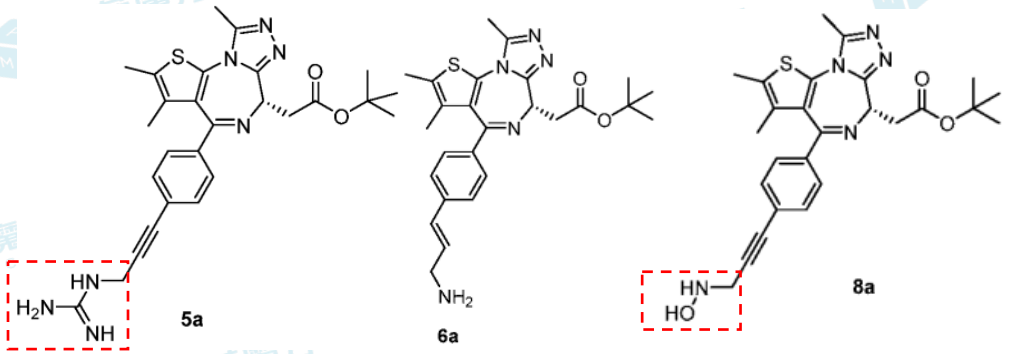




专利中的信息-WO2020055976A1

■ GNE-0011即专利中Cpd.1a。

■ 专利中另有部分化合物具有相近的降解活性



Degradation of BRD4 in PC3-Steap1 cells

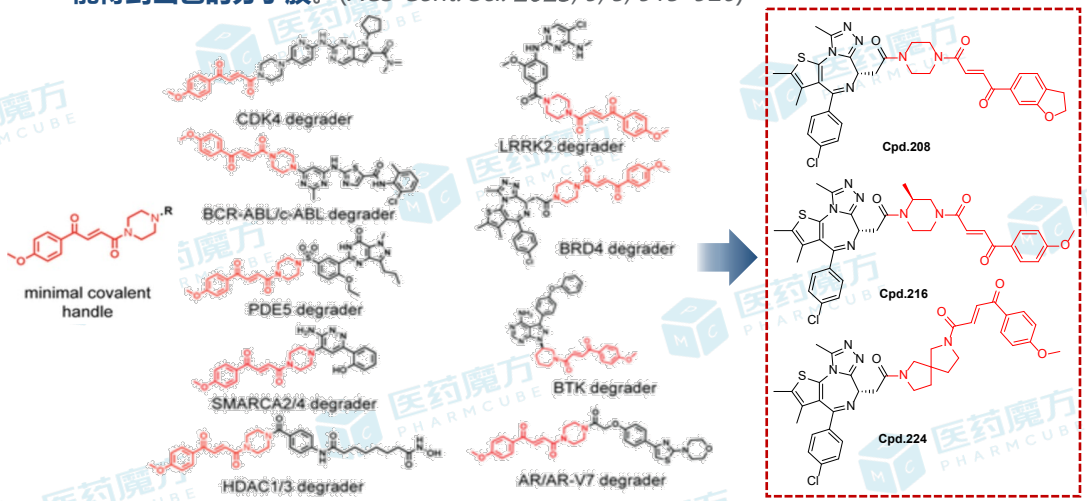
Compound	Average EC_{50} (μM)	S_{inf} (%)
A	>20.0	
1a	0.0014	-84.6
1b	0.0105	-74.5
2a	>20.0	-21.8
3a	>20.0	-41.9
4a	0.0034	-54.7
5a	0.101	-86
6a	0.0048	-73.1
7a	>20.0	
8a	0.0024	-92.6
9a	0.2262	-57.6
10a	>20.0	
11a	>20.0	-43.3
12a	>20.0	
13a	>20	
14a	>20	
15	>20	

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Daniel K. Nomura的共价手柄分子胶设计

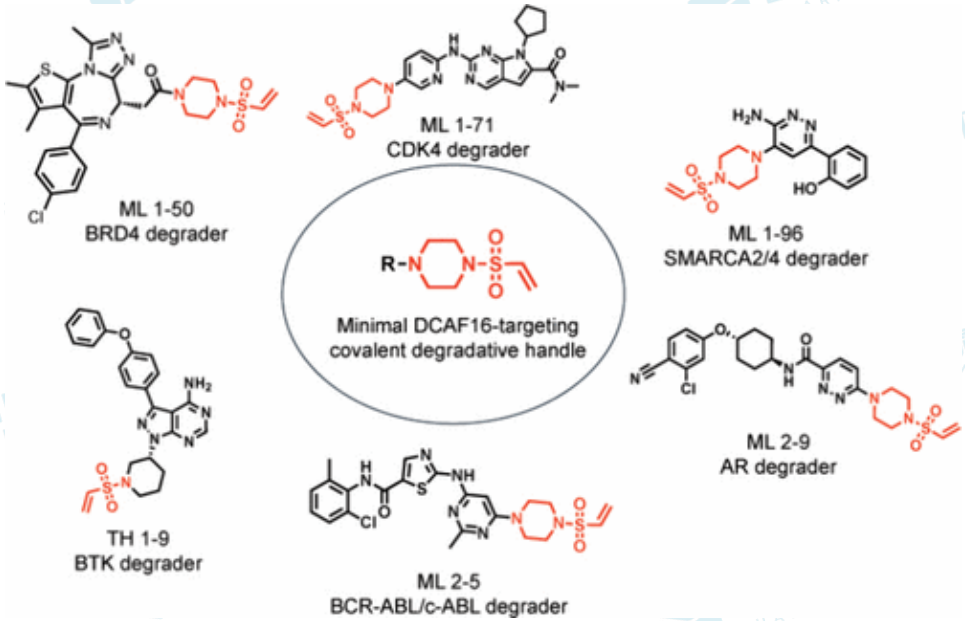
基于RNF126的单价降解剂的合理设计

- “degradation tail” 是将蛋白质靶向配体转化为分子胶降解剂的一种有效手段。
- Nomura找到一种可转座的化学手柄，该手柄显示出与RNF126的相互作用。这一化学手柄表现出对多个蛋白质的降解。
- 从其与**Novartis**共同申请的专利**WO2024086361A1**，可发现这一策略对BRD4降解效果较好，但对其他靶点效果较差。
- 专利中存在通过改动“tail”得到活性更优的BRD4分子胶。**基于其他靶点通过合理优化可能得到出色的分子胶**。(*ACS Cent. Sci. **2023**, 9, 5, 915–926*)



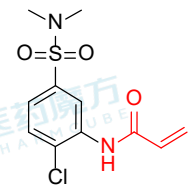
基于 DCAF16 的共价手柄，用于单价降解剂的合理设计

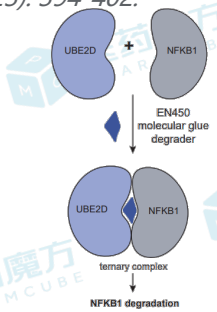
- 合成并筛选了一系列共价JQ1类似物，并鉴定了乙烯基磺酰哌嗪手柄，该手柄可导致细胞中BRD4的有效和选择性降解。
- 这种共价手柄可以移植到跨越许多不同蛋白质类别的多种蛋白质靶向配体上，但活性较差。
(*ACS Cent. Sci. **2024**, doi.org/10.1021/acscentsci.4c00286*)

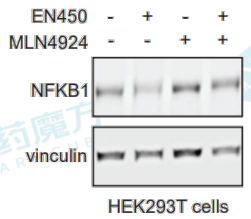


依赖于E2泛素缀合酶的共价分子胶降解剂

- 耦合使用**后端化学蛋白质组学和定量蛋白质组学方法筛选分子胶降解剂**的共价配体库将提供分子胶降解剂及其三元复杂组分和下游机制的快速发现。
- 在这项研究中，我从表型上筛选了抗增殖化合物的共价配体库，并使用化学蛋白质组学平台发现了一种独特**依赖于E2泛素缀合酶(UBE2D)的共价分子胶降解剂EN450**。
Cell chemical biology 30.4 (2023): 394-402.

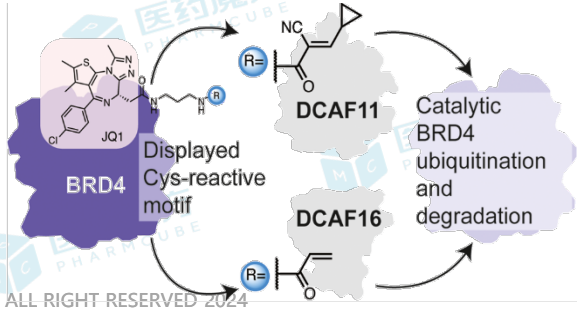


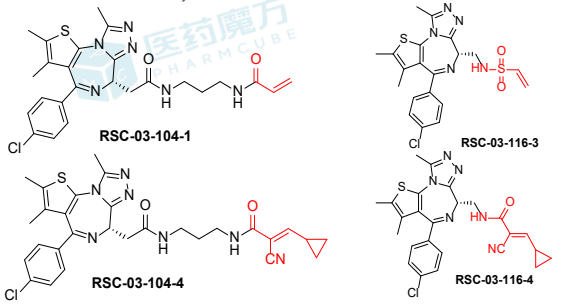




半胱氨酸反应化学的DCAF11/DCAF16分子胶

- 几乎相同的化合物可以参与多种泛素化途径的发现表明，针对寻找和消除化学反应性蛋白质的细胞途径是**将现有小分子药物转化为蛋白质降解分子的可行途径**。
(Stanford University, *J. Am. Chem. Soc. **2023**, 145, 40, 21937–21944*)

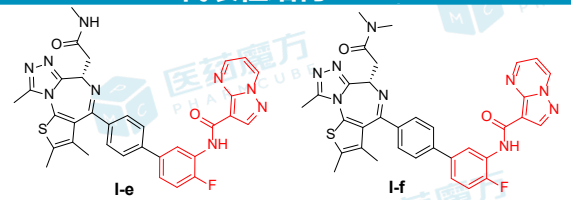




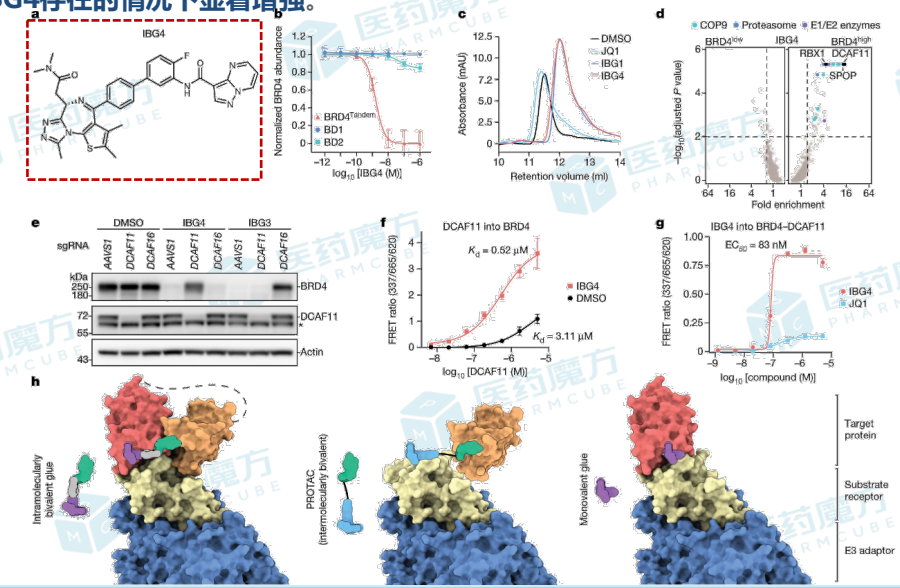
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

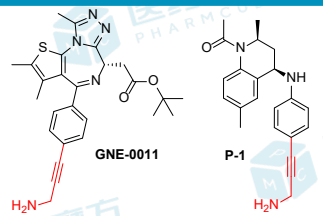
专利中该领域的新进展

BRD4分子胶降解剂的优化

专利号	代表性结构
Plexium WO2022221786A2 公开日：2022-10-20	

- I-f (IBG4)被证明是基于DCAF11的分子胶，且特异性降解BRD4
- **DCAF11在TR-FRET中显示出对BRD4可测量的内在亲和力，并且这种相互作用在IBG4存在的情况下显着增强。**



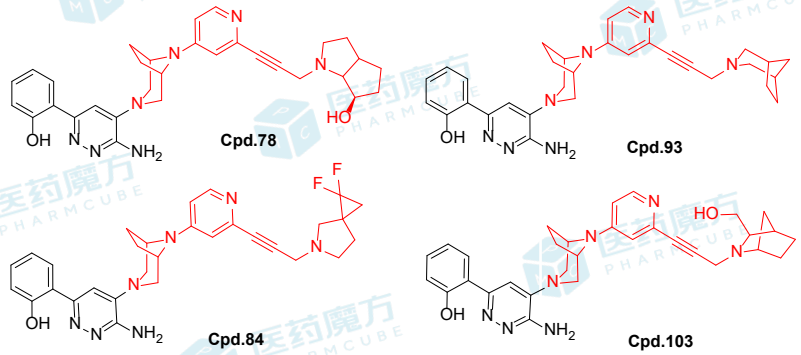
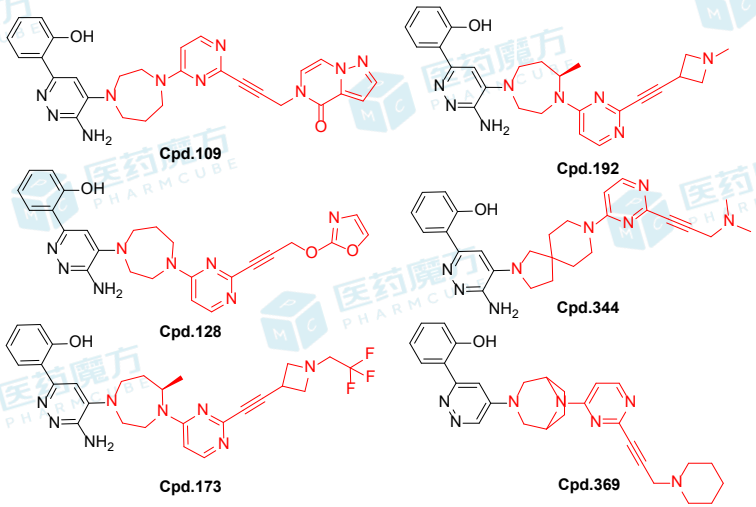
专利号	代表性结构
Plexium WO2023196512A1 公开日：2023-10-12	

Compound #	BRD4 Target Engagement Dose Response: IC_{50} (μM)	BRD4 Degradation Assay in HiBiT-BRD4 HEK 293 Cells - 6 Hour Treatment: Degradation @ 1 μM (%)	BRD4 Degradation Assay in HiBiT-BRD4 HEK 293 Cells - 6 Hour Treatment: DC50 (μM)
P-8	0.00219	9.04	8.34
P-9	0.0172	< 30	> 10.0
P-1	0.198	90.1	0.00448

Nature 627, 204–211 (2024).

选择性SMARCA2分子胶降解剂：合成致死新选择？

- Genentech与Plexium这两篇SMARCA2分子胶专利化合物设计上异曲同工，多个实施例表现出**出色的SMARCA2降解活性，以及对SMARCA4的选择性。**
- 2024 AACR 上 Genentech 报道了其依赖于 E3 连接酶 **FBXO22** 的新分子胶，尽管其隐藏了最后的selective lead的结构，但基于已公开信息，可推知上述分子胶很可能也是基于同一机制
- 选择性SMARCA2降解剂：**PROTAC难口服（VHL），分子胶更胜一筹**?

专利信息	代表性结构
WO2023018648A1 Genentech 公开日：2023-02-16	
WO2023244806A1 Plexium 公开日：2023-12-21 **PLX-61639潜在核心专利**	

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Monte Rosa——Teaching CRBN New Tricks

依托QuEEN™平台基于CRBN的理性设计四步走策略

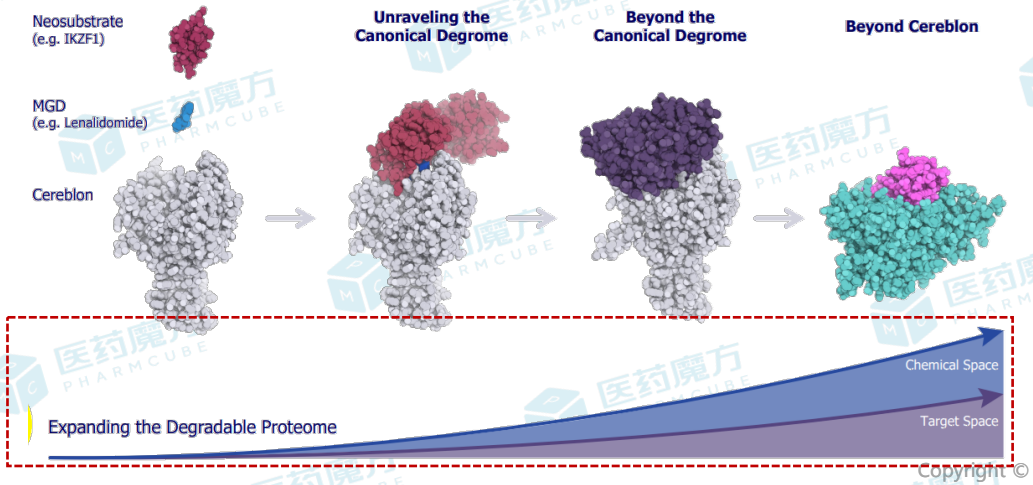
- 传统观点：“undruggable”，serendipity，unselective，Narrow SAR
- Monte Rosa的突破：拓宽靶标，系统化理性设计，AI+SBDD，高选择性MGDs

Overcoming Past Limitations of Molecular Glue Degraders

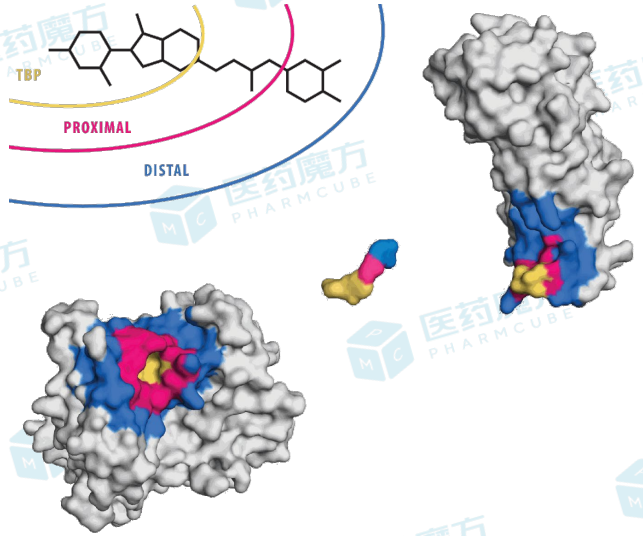
Traditional thinking	Monte Rosa Therapeutics approach
'Target space is limited'	QuEEN™ has vastly expanded the degradable target space across a broad range of undruggable protein classes
'MGDs are identifed by serendipity'	QuEEN™ enables target centric and systematic discovery of MGDs
'MGDs are not selective'	AI-driven and structure-based design enable rational Med Chem optimization of MGDs
'Med Chem rules don't apply to MGDs'	High selectivity achievable even within the same protein class, family and isoforms

- CRBN新底物→挖掘传统降解底物→挖掘非传统降解底物→挖掘CRBN外的新E3连接酶
- 极大拓宽MGD的化学空间与靶标空间

Our Rational Approach to Unleash the Full Potential of MGDs



基于CRBN的分子胶模块化设计策略



多个创新型分子胶管线

Monte Rosa Pipeline and Upcoming Milestones

Target	Compound	Indication(s)	Discovery / IND-Enabling / Clinical	Next Anticipated Milestone	Ownership
GSPT1	MRT-2359	NSCLC, SCLC and other MYC-driven Malignancies		RP2D in Q2 2024	
VAV1	MRT-6160	Autoimmune Disease – Systemic and CNS		IND submission in Q2 2024	
NEK7	MRT-8102	IL-1β/NLRP3 driven Inflammatory Diseases		IND submission in Q1 2025	
	LO (2nd generation)			Development candidate	
CDK2	LO	Breast Cancer		Development candidate in 2024	
CCNE1 (Cyclin E1)	LO	CCNE1 amplified tumors		Development Candidate	
Discovery Targets	-	Multiple		Lead optimization	
Discovery Targets	-	Oncology and Neurological Diseases		Undisclosed	Roche

Oncology　Immunology　Inflammation　Various

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

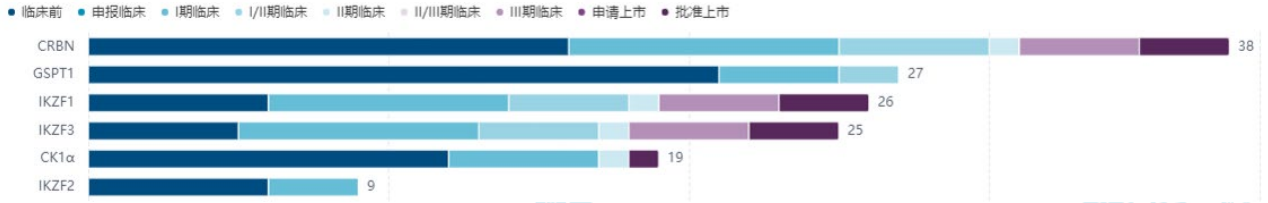
开发CRBN新底物(neosubstrates)

文献中CRBN相关新底物

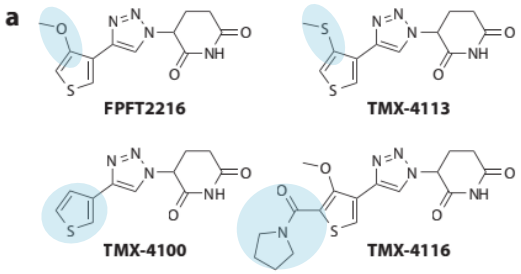
- 针对CRBN新底物的MGDs
- 已有多个靶点已被开发或进入临床阶段

Protein Name	G-loopa	Domain Comment	Protein Name	G-loopa	Domain Comment
IKZF1/3	Yes	C2H2 ZF	ZNF98	Yes	C2H2 ZF
RAB28	No	Other	**WIZ**	Yes	C2H2 ZF
CK1α	Yes	Kinase	FAM83F	No	Other
GSPT1	Yes	Beta-barrel C-T domain	PATZ1	Yes	C2H2 ZF
GSPT2	Yes	GSPT1 homolog	TP63	Yes	p53, DNA-binding domain
ZFP91	Yes	C2H2 ZF	PLK1	No	Kinase
DTWD1	Yes	DTW domain	ZBTB16	Yes	C2H2 ZF
RNF166	Yes	C2HC RNF-type and RING-type ZF	BNIP3L	No	Disordered with BH3 domain
ZNF692	Yes	C2H2 ZF	CYP19A1	No	Aromatase
ZNF276	Yes	C2H2 ZF	ARID2	No	Other
ZNF653	Yes	C2H2 ZF	**IKZF2/4**	Yes	C2H2 ZF
ZNF827	Yes	C2H2 ZF	ZNF654	Yes	C2H2 ZF
BCL6	Yes	C2H2 ZF	HBS1L	Yes	GSPT1 structural homolog
BCL6B	Yes	C2H2 ZF	ZMYM2	Yes	MYM-type ZF
ZBTB7B	Yes	C2H2 ZF	**CDK4**	Yes	Kinase
HIC2	Yes	C2H2 ZF	ZKSCAN5	Yes	C2H2 ZF
EGR1	Yes	C2H2 ZF	eIF3i	Yes	WD beta-propeller domain
OSR1	Yes	C2H2 ZF	**PDE6D**	Yes	Phosphodiesterase
SALL3	Yes	C2H2 ZF	FAM83G	No	Other
OSR2	Yes	C2H2 ZF	MYH9	Yes	SH3 domain
SALL1	Yes	C2H2 ZF	DIDO1	No	PHD ZF
SALL4	Yes	C2H2 ZF	ZNF536	Yes	C2H2 ZF
GZF1	Yes	C2H2 ZF	ZNF687	Yes	C2H2 ZF
ZBTB39	Yes	C2H2 ZF	GATAD2A	No	GATA-type ZF

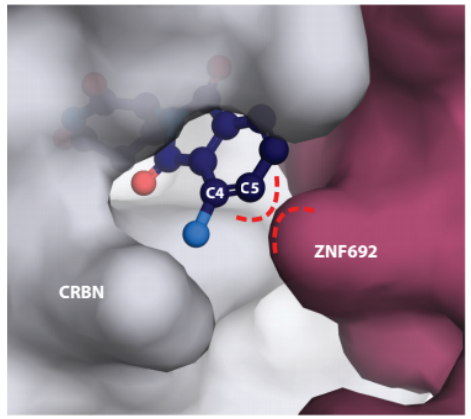
现有分子胶降解剂管线多以CRBN底物为靶标

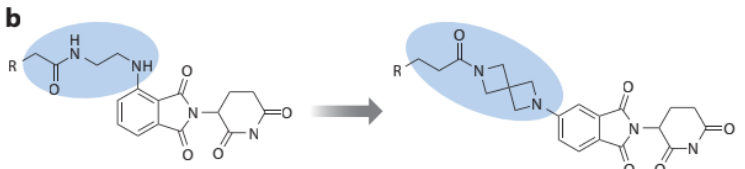


狭窄的SAR导致底物多样化

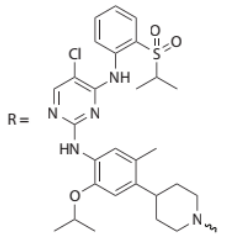


	PDE6D	IKZF1	IKZF3	CK1α
FPFT2216	+	+	+	+
TMX-4113	+	–	–	+
TMX-4110	+	–	–	–
TMX-4116	–	–	–	+





	ZNF276	ZNF653	ZNF827	ZNP91	E4F1	ZNF787	ZNF517	ZNF654	PATZ1	ZNF582	ZKSCS	IKZF3	SALL4	ALK
MS4078	+	+	+	+	+	–	+	+	+	–	–	–	–	+
dALK-11	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+



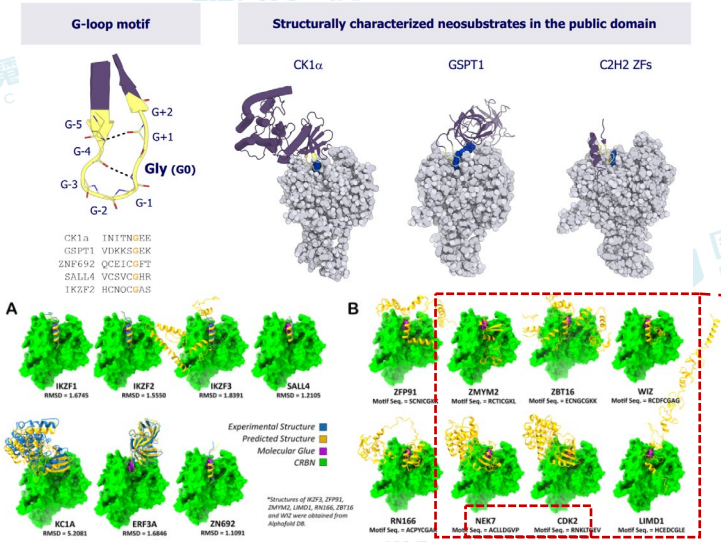
■ 热门肿瘤靶标 ■ 已开发靶点

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

基于降解决定子发掘CRBN新的规范化降解底物

G-loop：降解决定子

- 针对CRBN靶标结构分析，发现均含有保守甘氨酸的8个氨基酸的蛋白质折叠

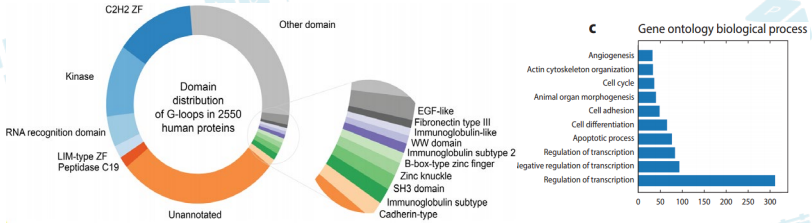


Monte Rosa 的成果

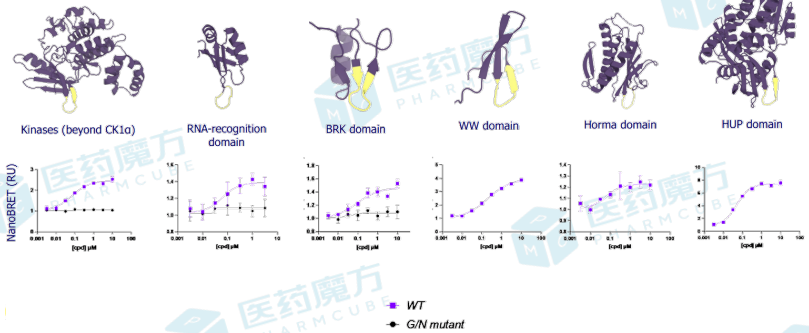
上科大/达歌仓勇团队成果

J. Chem. Inf. Model. ***2022****, 62, 6160−6171*

- 基于**AlphaFold2**的蛋白质结构分析，筛选发现8692个表面暴露G环，存在于2550个蛋白质靶点中。包含诸多“undruggable”靶标



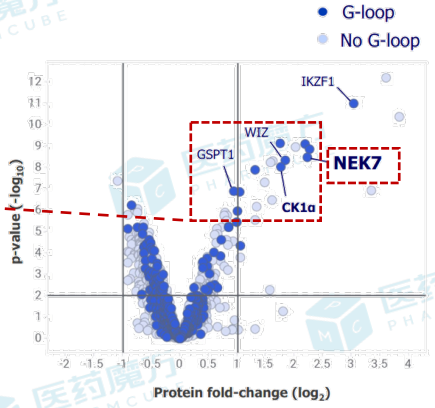
- 概念验证：涉及多个知名蛋白结构域。甘氨酸为关键，突变导致丧失亲和力



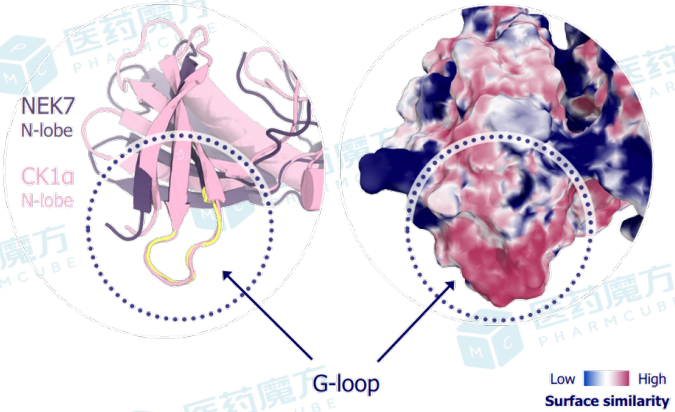
NEK7：基于G-loop发现的新靶点

- 大范围CRBN配体库，蛋白质组学筛选发现多个G-loop靶点，其中NEK7具有与CK1α高度相似的G-loop

Promiscuous MGDs induce proximity of multiple G-loop targets to CRBN



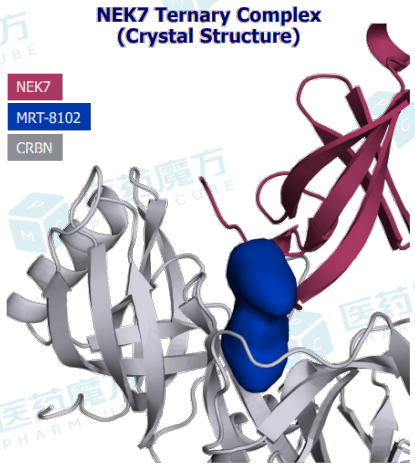
NEK7 and CK1α share high G-loop surface similarity



MRT-8102，具有高选择性、良好成药性，以及体内外药效

MRT-8102 is a Potent, Selective NEK7-Directed MGD With a Favorable Drug-like Profile

NEK7 Ternary Complex (Crystal Structure)



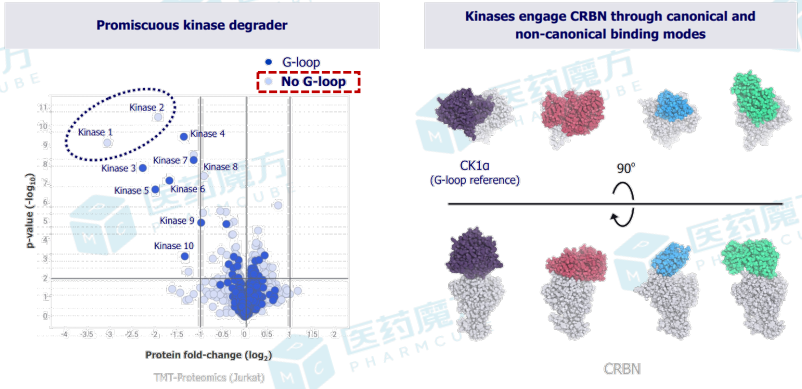
MGD Activity Profile	
CRBN Binding (HTRF, IC_{50})	0.2 μM
NEK7 Degradation (CAL51, DC_{50}/Dmax)	10 nM / 89%
Selectivity (TMT proteomics)	Excellent selectivity profile in different cell lines
Physicochemical Properties	
LogD	1.47
MW	<450
Thermodynamic Solubility	166 μM
ADMET Profile	
Oral Bioavailability	Yes
Metabolite Profile (*in vitro*)	No unique human metabolites or GSH adducts (mics)
Safety Pharmacology	
Mini-Ames	Negative
hERG (patch clamp)	No inhibition (EC50> 30 μM)
Counterscreens (panel with 44 proteins)	No inhibition

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

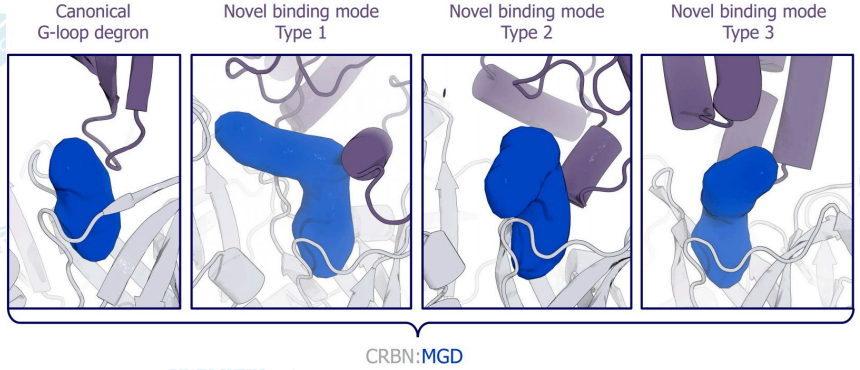
基于PPI寻找非G-loop的规范化底物

蛋白质组学发现非G-loop靶点也可以被降解

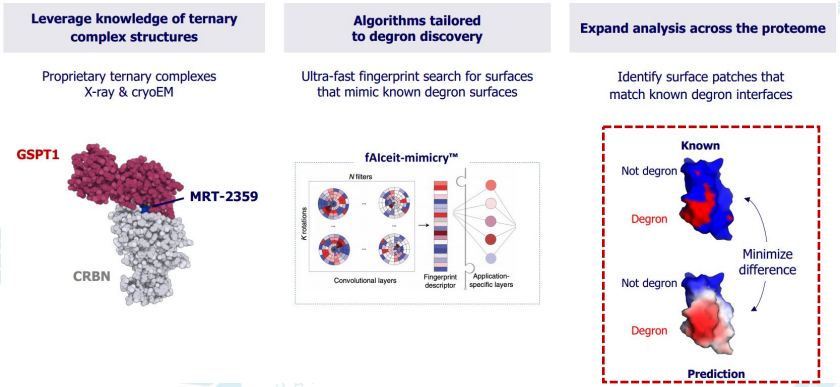
- CK1α与CRBN结合具有不同作用模式，同时包含G-loop模式与非G-loop模式



- 新的结合模式在**结构、序列和MGD结构上高度多样化**

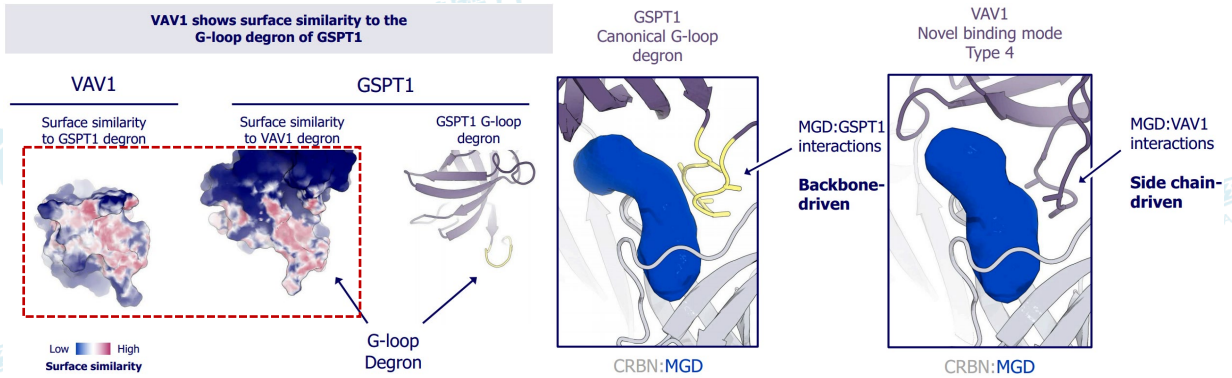


- 通过AI引擎分析发现**与已知CRBN靶点结合表面高度相似的蛋白界面。**

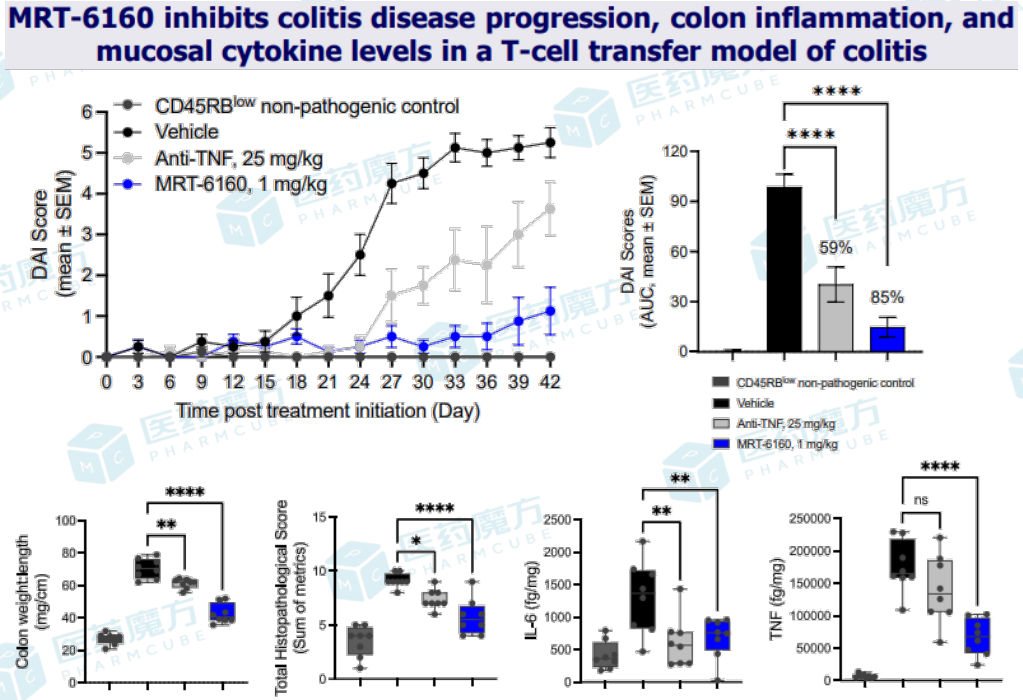


VAV1：与GSPT1 G-loop表面高度相似性靶点

- 依托于AlphaFold+结构生物学



IND分子MRT-6160，在结肠炎模型中表现出出色疗效



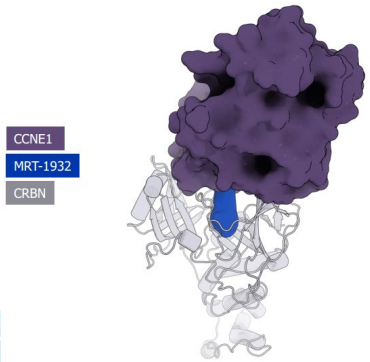
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

MGD变构调节的非规范化降解底物的发现

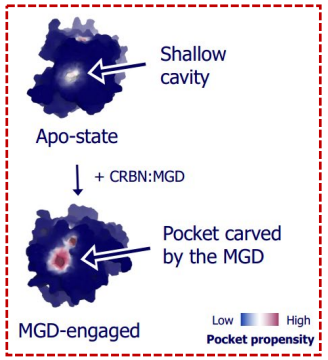
MGD能雕刻靶蛋白浅表口袋

CCNE1-directed MGDs Engage a Cryptic Pocket at the Target Interface

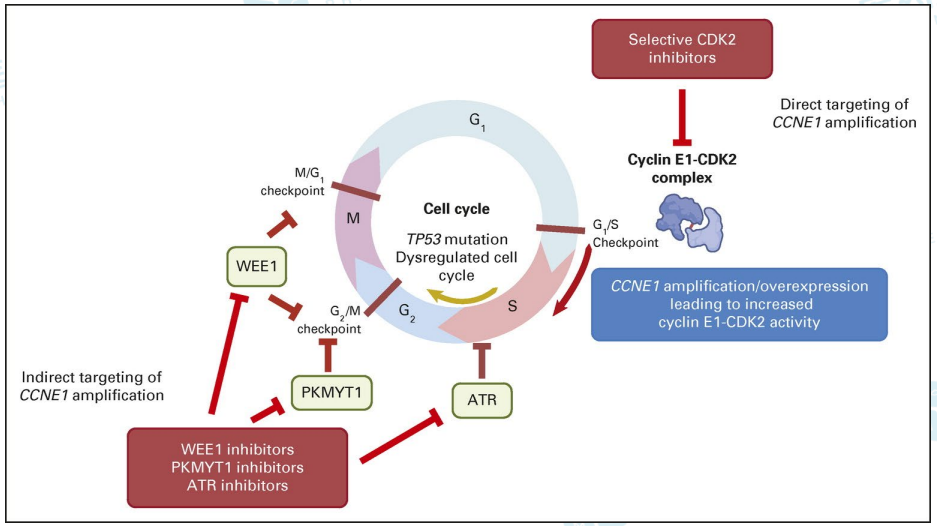
CCNE1 binds CRBN through a novel binding mode



MGD induces a cryptic pocket on the CCNE1 surface

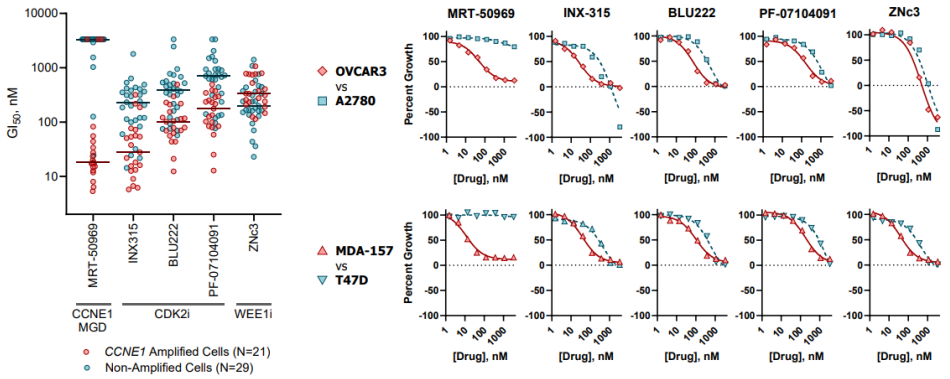


CCNE1扩增是CDK2/WEE1/PKMYT1底层机制



CCNE1分子胶的差异化活性

MRT-50969 Shows Superior Differential Activity in CCNE1 Dependent Cell Lines Compared to Clinical-Stage CDK2 and WEE1 Inhibitors

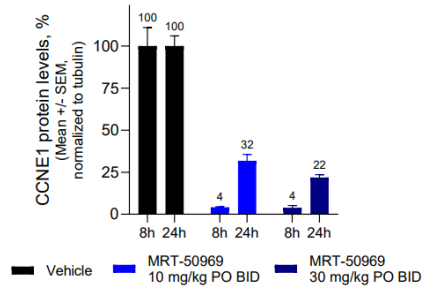


5 Day CyQuant Assay, Bars indicate median GI_{50}

CCNE1分子胶表现出良好的体内药效

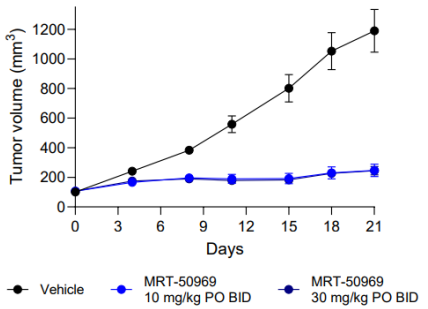
MRT-50969 Inhibits Tumor Growth in a CCNE1 Amplified Gastric Cancer Model *in vivo*

MRT-50969 degrades CCNE1 *in vivo*



Day 21/8h and 24h PD, Western blot, MKN1 CDX

MRT-50969 inhibits tumor growth in CCNE1 amplified gastric cancer model



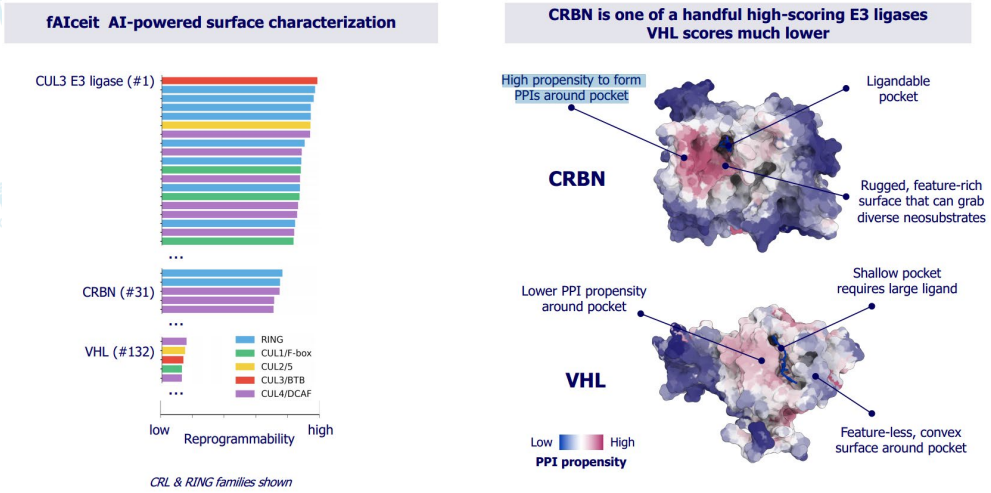
21-day efficacy study in MKN1 CDX model

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

超越CRBN——开发适用于MGD的新的E3连接酶

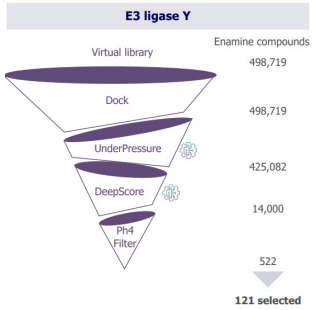
对CRL&RING家族评价发现多个潜力E3

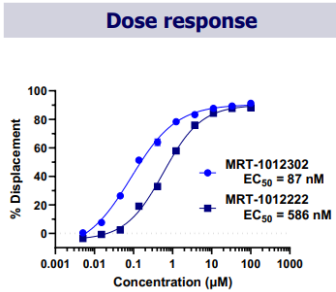
- CRBN具有坚固、功能丰富的表面，可抓取各种新基质，具有高潜力形成新的PPI
- VHL的浅口袋需要大的配体，口袋周围较平坦，PPI潜力低
- CRBN是高分E3，而VHL评分较低，同时发现诸多评分优于CRBN的E3

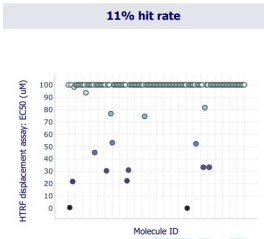


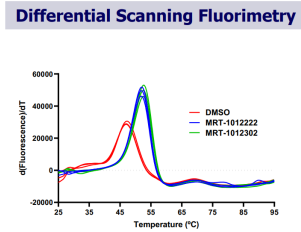
- 基于某新E3连接酶Y，虚拟筛选发现了nM活性配体

Headlong Virtual Screen Identifies Novel Scaffolds to a New E3 Ligase



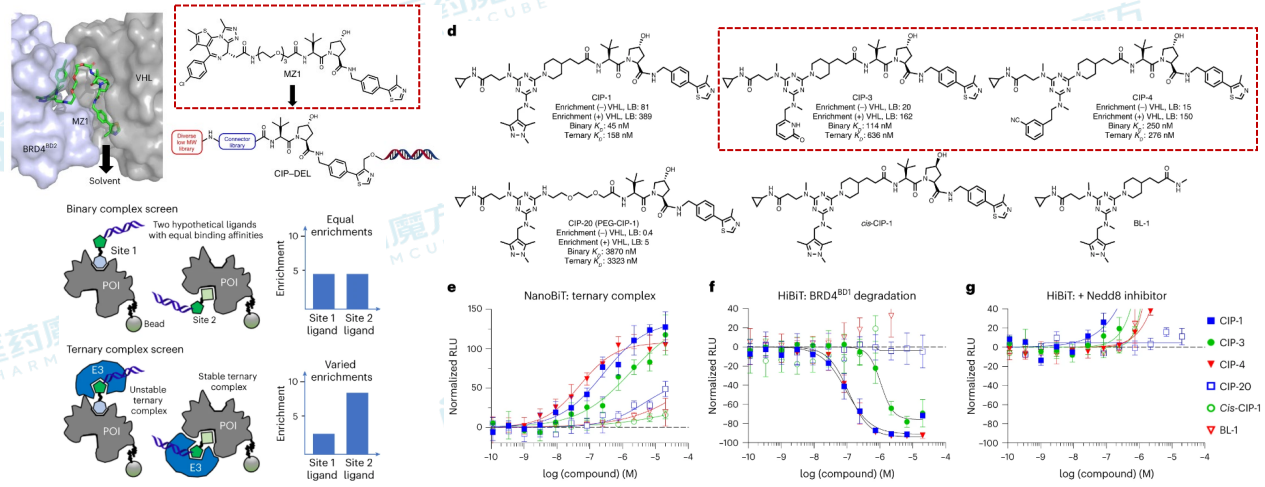






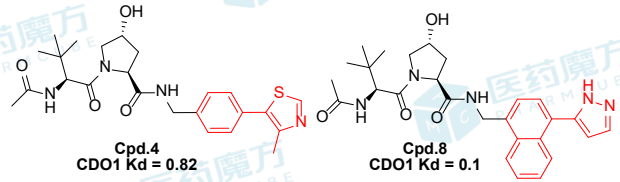
Novartis基于DEL的VHL分子胶概念验证

- DEL+蛋白质阵列进行新底物鉴定，在细胞中证实了导致BRD4降解的三元复合物形成，得到了一系列类分子胶。

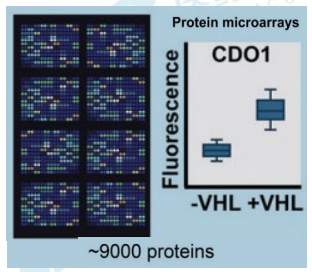


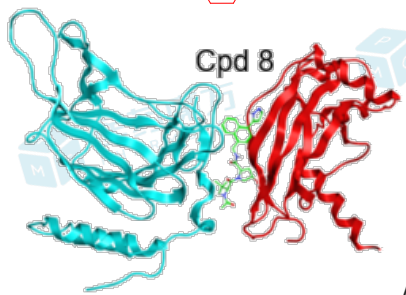
里程碑——Novartis报道首个VHL/CDO1分子胶

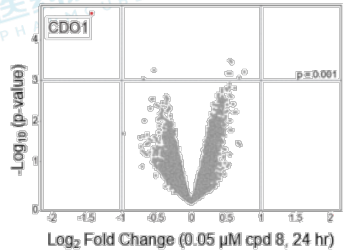
- 蛋白质阵列进行新底物鉴定，适用于检测到蛋白质募集和/或降解的细胞筛选中容易被遗漏的弱分子胶相互作用，基于此发现了VHL分子胶靶标CDO1。
- 虽然CDO1的疾病背景不明确（缺乏应用价值），但证明VHL分子胶降解剂是可实现的，同时可扩展到其他靶标。



Cmpd	VHL-cpd K_D (SPR)	VHL-cpd-CDO1 K_D (SPR)	CDO1 recruitment (TR-FRET) (AC_{50}/ Amax)	CDO1 recruitment (NanoBiT) (AC_{50}/ Amax)	CDO1 degradation (HiBiT) (absDC$_{50}$/ % deg @ 6hr)
4	0.068	0.82	0.111 / 208.8	0.334 / 578.3	0.349 / 77.00
8	0.072	0.1	0.071 / 1119	0.306 / 694.7	0.008 / 98.46







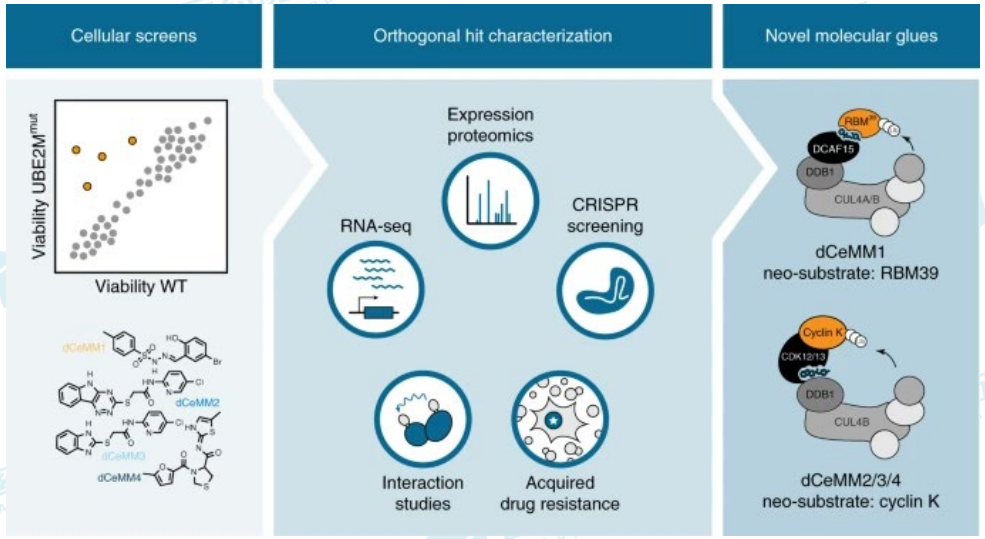
Nat Chem Biol. ***2024*** *Feb;20(2):170-179.*
Biorxiv, ***2024****, https://doi.org/10.1101/2024.01.25.576086*

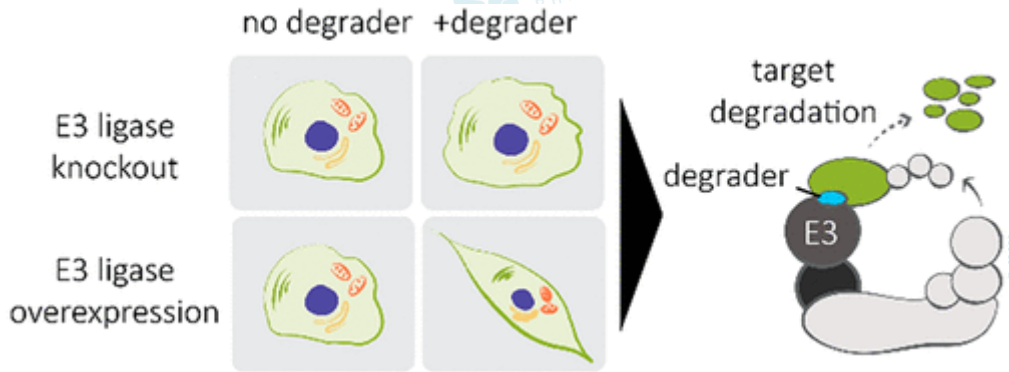
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

其他理性发现策略

Proxygen——E3敲除筛选策略

- CeMM研究中心衍生企业，分子胶发现平台依托于CeMM。
- 基于基因组学、蛋白质组学和生化技术等技术，Proxygen的高度通用、专有的发现引擎，支持针对难以成药或不可成药靶点的分子胶降解剂的大规模特异性和无偏倚的筛选。

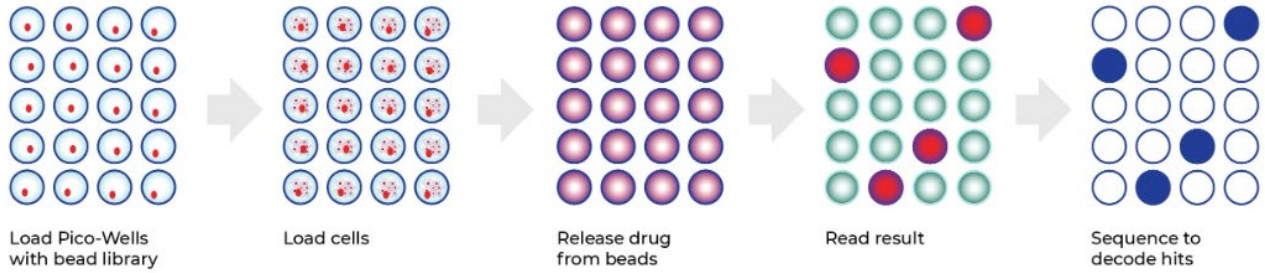




Plexium——DEL+超高通量微型化细胞检测

Plexium的平台将 **“on-bead” DNA编码文库（DEL）筛选技术与超高通量微型化细胞检测**相结合，能够在与疾病相关的细胞环境中直接测量一个或多个目标蛋白的降解情况。

- 下一代DEL组合库方法识别细胞活性降解剂候选药物
- 主要检测读数是鉴定在疾病相关细胞环境中降解代表性细胞中**感兴趣靶标**的化合物
- 单一方法可用于识别致病蛋白的分子胶或直接单价降解剂
- **允许访问细胞内的全系列E3连接酶**



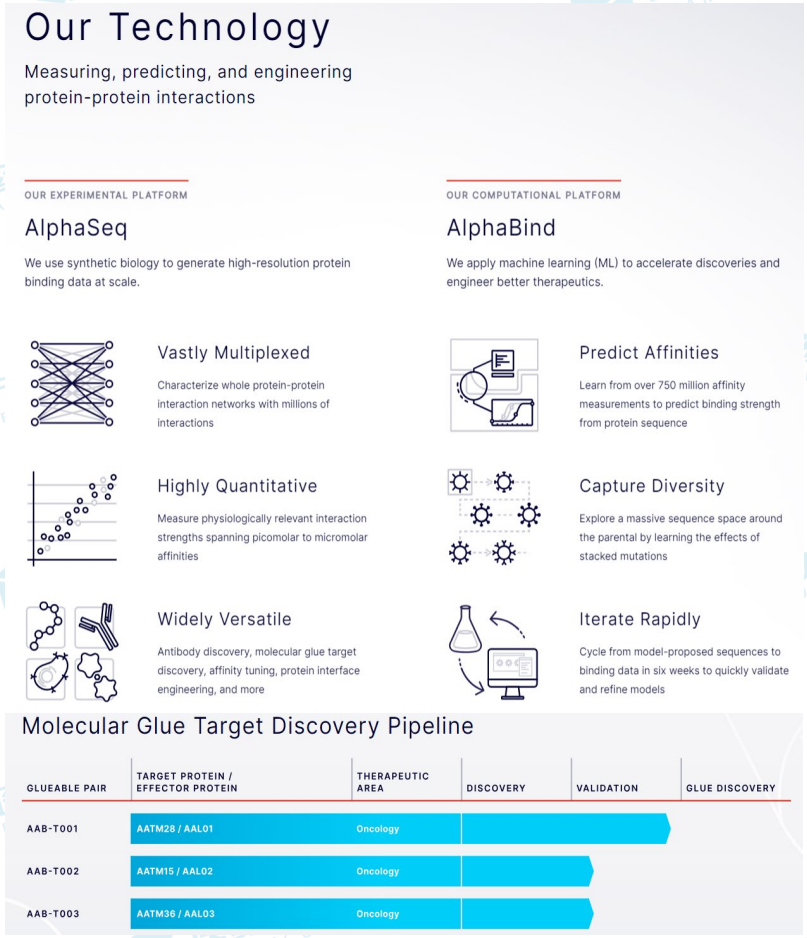
PROGRAM	MODALITY	INDICATION	STAGE OF DEVELOPMENT	RIGHTS
PLX-4545 (IKZF2)	Molecular glue	Multiple solid tumors	PHASE 1	Plexium
PLX-61639 (SMARCA2)	Direct degrader	SMARCA4MUT solid tumors	IND-ENABLING	Plexium
CDK2	Molecular glue	Cyclin E amplified solid tumors	LEAD OPTIMIZATION	Plexium
CRAF	Direct degrader	RAS driven tumors	LEAD OPTIMIZATION	Plexium
Undisclosed	Direct degrader	Undisclosed	DISCOVERY	Plexium
Undisclosed	Molecular glue	Undisclosed	DISCOVERY	Plexium
Partnered Programs	Molecular glue	CNS	DISCOVERY	abbvie

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

其他理性发现策略

A-Alpha Bio——全系PPI鉴定

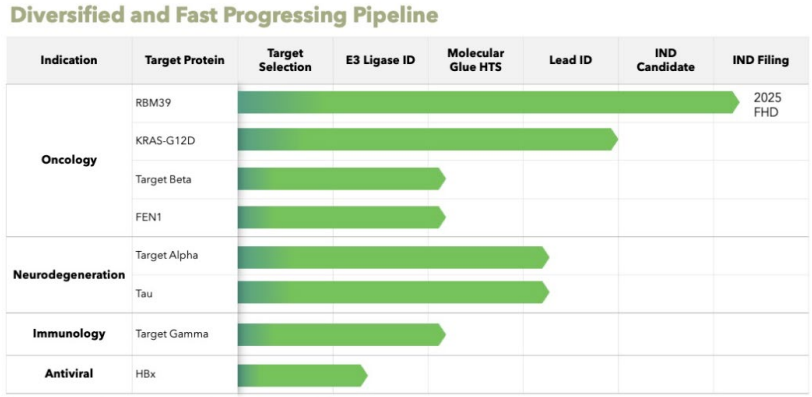
- **A-Alpha Bio**拥有两个核心技术平台：AlphaSeq能够快速且定量地测量数百万种蛋白质间的**结合亲和力**；AlphaBind则是一个计算平台，它使用全球最大型之一的**蛋白质相互作用数据库**进行训练，能够基于序列预测蛋白质结合强度。
- A-Alpha Bio公司采用了一种高通量酵母细胞表面展示系统来测试蛋白之间的相互作用，最终目标是通过优先识别和改进现有的蛋白质相互作用，来增加发现有效分子胶的成功率。
- **与Amgen的合作已取得多个里程碑。**



Seed Therapeutics——E3优中择优

- 共同创始人Avram Hershko因发现泛素介导的蛋白质降解于2004年获得诺贝尔奖。
- Seed Therapeutic强调在分子胶药物开发中选择恰当的E3连接酶的重要性。
- 选择一个能够经受包括高通量筛选和基于细胞的活性测试等所有检验的E3连接酶，是避免在长期研发结束后因需更换E3连接酶而重复研究的关键。



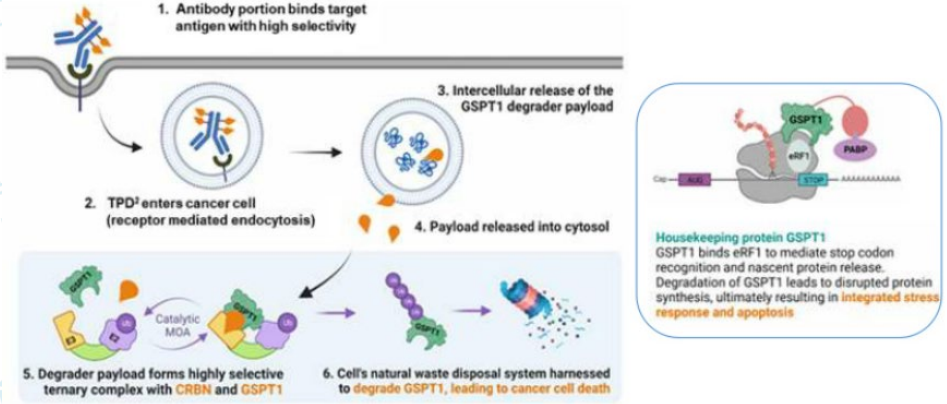


Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

万物皆可偶联——抗体偶联分子胶

Orum Therapeutics的GSPT1 DAC

- Orum的HER2-GSPT1 DAC、CD33-GSPT1 DAC表现出出色的体内外药效。
- ORM-5029在同等剂量下展现出与T-Dxd同等的体内抗肿瘤活性。
- **ORM-6151的出色临床前数据赢得了BMS的青睐。**

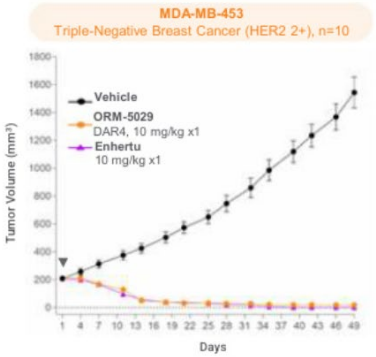


Panel of Breast Cancer Cell lines

Cell Line	CC-885 IC50 (M)	ORM-5029 IC50 (M)	Enhertu (M)	HER2 mRNA Expression
ZR-75-30	4.09E-10	1.10E-10	9.42E-09	11.4
BT-474	2.14E-10	1.51E-10	>2.00E-08	10.5
SK-BR-3	1.37E-09	2.81E-10	7.53E-10	10.8
MDA-MB-453	1.89E-09	3.38E-10	>2.00E-08	8.0
HCC202	1.74E-09	5.75E-10	>2.00E-08	11.0
HCC1569	1.96E-09	6.24E-10	8.37E-10	11.1
UACC-812	1.45E-08	8.15E-10	>2.00E-08	10.9
MDA-MB-361	1.53E-09	8.64E-10	4.74E-09	9.7
T-47D	4.32E-10	9.96E-10	>2.00E-08	6.3
HCC1419	2.61E-09	1.11E-09	>2.00E-08	11.6
HCC2218	3.01E-09	1.20E-09	4.36E-09	10.8
MDA-MB-175-VII	1.26E-09	1.20E-09	>2.00E-08	7.5
AU565	4.13E-09	1.69E-09	5.59E-10	11.6
HCC2157	1.24E-09	1.44E-08	>2.00E-08	6.5

Efficacy: High / Medium / Low

HER2 Expression: HER2 3+ / HER2 2+



专利号	申请人	靶点	公开日
WO2021198965A1	Orum Therapeutics	HER2 – GSPT1	2021-10-07
WO2021198966A1	Orum Therapeutics	GSPT1	2021-10-07
WO2022254377A1	Orum Therapeutics	CD33-GSPT1	2022-12-08
WO2022254376A1	Orum Therapeutics	CD33-GSPT1	2022-12-08
WO2023037268A1	Orum Therapeutics	CD79b/CD20/BCMA/PSMA – GSPT1	2023-03-16
WO2023170608A1	Orum Therapeutics	PD-1/CD25/CD7 - CBL-B	2023-09-14
WO2024075080A1	Orum Therapeutics	CD56 - GSPT1	2024-04-11

达歌生物/F5/康朴生物：积极布局DAC管线

- 达歌生物/F5 Therapeutics/康朴生物披露管线已有DAC相关信息
- F5 Therapeutics/康朴除布局肿瘤领域，在自免领域也有DAC布局
- 从专利中也能发现国内ADC明星企业宜联生物、石药也有GSPT1 DAC布局

达歌生物

Therapeutic Area	Molecular Glue Degrader Target	Target ID and Validation	MoA Study	Hit to Lead/Lead Op	Pre-Clinical Development	Ph1	Indication
Oncology	HuR (ELAVL1)						CRC; HCC; GBM; others
	WEE1						Pediatric; DDR combo; others
	GSPT1						ADC Payload
	undisclosed						Lymphoma
	Multiple Targets						

F5 Therapeutics

Degrader Antibody Conjugates (DACs)-Warheads

Warhead(s)	MOA	Indication(s)	in vitro POC	Lead ID	in vivo POC	Lead Optimization	Candidate Nomination	Warhead Ownership
FFT-135	GSPT/HBS1L degrader	HCC, CRC, Gastric						f5 Therapeutics
FFT-087	Immuno-Oncology	Breast, SCC NSCLC, HCC, Head & Neck Cancers						f5 Therapeutics
FFT-105	TNF-α Stimulation	Gastric & CRC						f5 Therapeutics
FFT-160	TNF-α Stimulation	Gastric & CRC						f5 Therapeutics

康朴生物

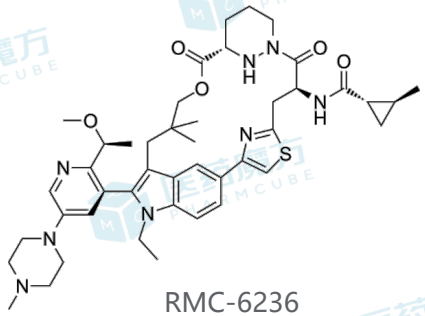
在研项目	机制	适应症	临床前	IND	I 期	II 期
KPG-818	CRL4-CRBN 分子胶 蛋白质降解剂	系统性红斑狼疮(SLE)				
		炎症性肠病(IBD)				
		白塞氏病(BD)				
		多发性骨髓瘤(MM)				
		非霍奇金淋巴瘤 (NHL)				
KPG-121	CRL4-CRBN 分子胶 蛋白质降解剂	转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)				
KP-09S	CRL4-CRBN 分子胶 蛋白质降解剂	血液肿瘤				
DAC-1	分子胶-抗体双重靶向	实体瘤				
DAC-2	分子胶-抗体双重靶向	血液肿瘤				
DAC-3	分子胶-抗体双重靶向	自身免疫性疾病				

肿瘤 自身免疫性疾病

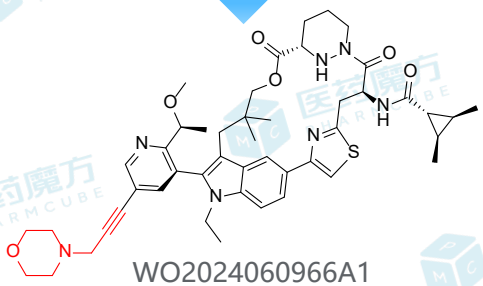
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

终南捷径——基于已知分子胶的结构优化(部分举例)

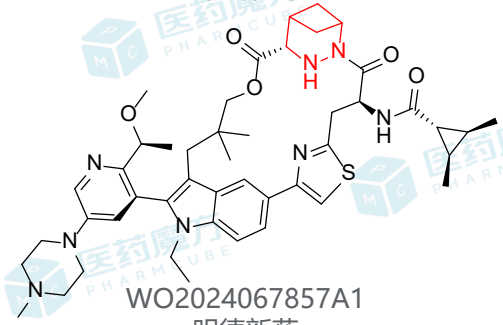
CypA-RAS分子胶



RMC-6236

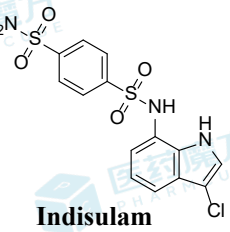


WO2024060966A1
阿诺生物

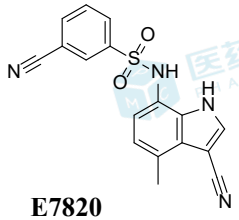


WO2024067857A1
明德新药

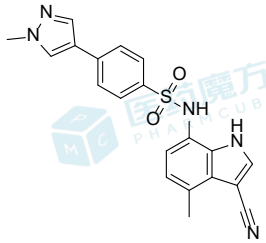
DCAF15-RBM39分子胶



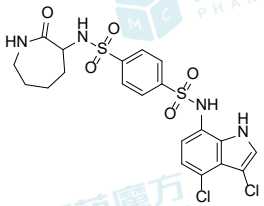
Indisulam



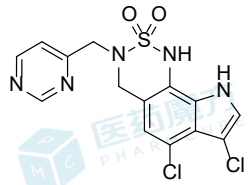
E7820



WO2024129634A1
Recursion Pharmaceuticals

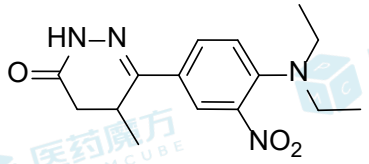


WO2022169755A1
Triana Biomeicines

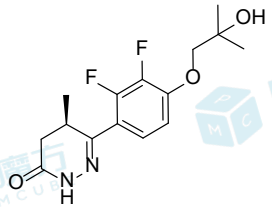


WO2023064058A1
Peloton Therapeutics

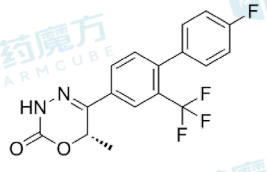
PDE3A-SLFN12分子胶



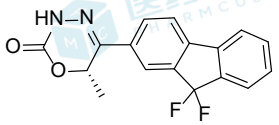
DNMDP



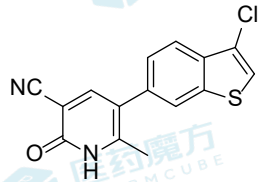
OPB-171775



BAY2666605

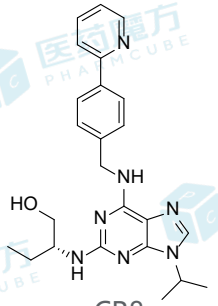


CN117903077A
上海超阳

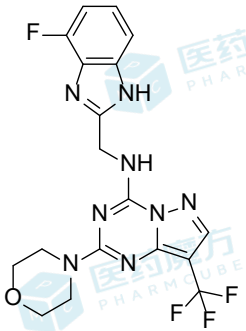


WO2024109919A1
盛睿泽华

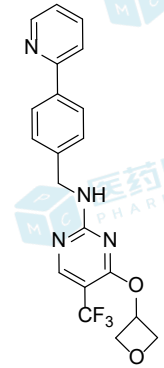
CDK12-DDB1分子胶



CR8



WO2021116178A1
Bayer



WO2023025225A1
阿诺生物

PHARMCUBE

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

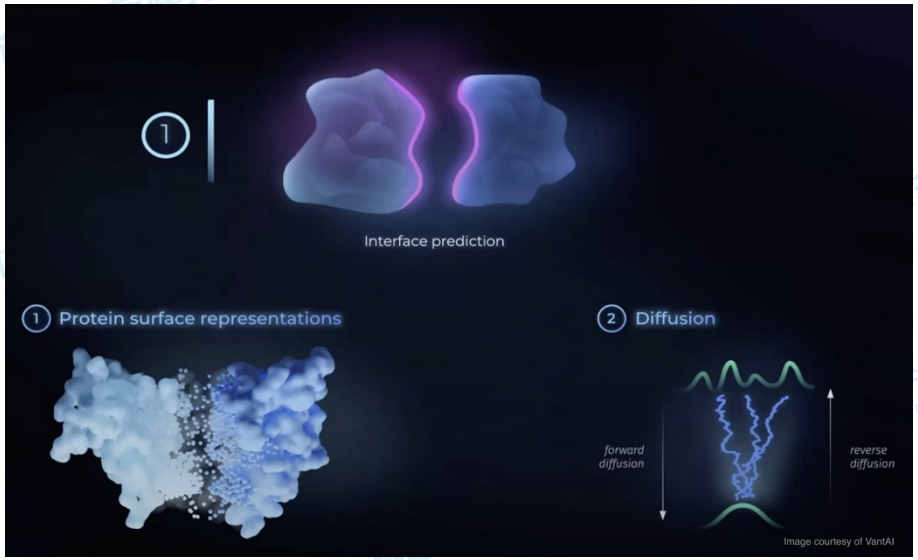
总结：分子胶的理性设计思路整理

- Revolution：基于CypA的分子胶开发平台
- Rapafusyn：FKBP12分子胶

天然产物衍生、依赖CypA/FKBP12伴侣蛋白的非降解分子胶

- 靶点驱动的基于“降解尾巴”的分子胶降解剂
- Monte Rosa基于CRBN分子胶理性设计四步走策略
- Proxygen：E3敲除筛选策略
- Plexium：DEL+高通量细胞检测
- A-Alpha Bio: 基于AI发现弱PPI
- SEED：筛选评估合适的E3
- Orum：抗体偶联分子胶平台
- 基于已知分子胶的结构优化

靶点驱动/E3驱动:基于AlphaFold与结构生物学的AI发现稳定PPI策略的分子胶降解剂



VantAI——making protein interactions programmable

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

医药魔方
PHARMCUBE

03. 分子胶研究进展与产业现状

掌握全球分子胶的前沿动态

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

分子胶赛道交易盘点——平台为王，MNC频繁出手

■ MNC纷纷绑定知名分子胶概念Biotech，开发新型分子胶药物，频频涌现大额交易；平台合作为主要特点

No.	受让方（MNC为主）	转让方(Biotech)	交易金额	时间	发现方法
1	Revolution Medicines	Warp Drive Bio	/	2018/10/16	并购，以获得其高度创新的药物模式 (SMART™)
2	Bristol-Myers Squibb	Celgene	**740**	2019/11/20	并购，获得了三款“度胺”类上市产品与分子胶发现平台
3	Novartis	Orionis Biosciences	/	2020/3/5	为期四年的合作协议，利用Allo-Glues平台寻找蛋白质degraders和其他药物
4	Eli Lilly	Seed Therapeutics	7.8	2020/11/13	利用SEED的RITE3平台开发用于CNS适应症的口服分子胶，已实现多个里程碑
5	Boehringer Ingelheim	Proxygen	/	2020/12/7	合作探索分子胶降解剂
6	Novartis	Dunad Therapeutics	13.24	2021/11/2	应用其可调节和高选择性平台来生产新型共价和TPD小分子药物，重点关注与诺华达成的多达四个药物靶点
7	Kymera	A-Alpha Bio	/	2021/11/16	发现和表征新型E3泛素连接酶对和高价值的治疗靶点，用于分子胶的合理和前瞻性设计和开发。
8	Salarius Pharmaceuticals	DeuteRx	2.75	2022/1/13	并购，获得IKZF1/3分子胶降解剂DRX-164扩充产品管线
9	Amgen	Plexium	5	2022/2/3	合作以确定新型靶向蛋白质降解疗法
10	Johnson & Johnson	VantAI	/	2022/4/13	分子胶项目合作
11	Boehringer Ingelheim	VantAI	/	2022/4/20	分子胶项目合作
12	Bristol-Myers Squibb	A-Alpha Bio	/	2022/4/23	确定和表征新的E3泛素连接酶对和BMS的靶标，用于潜在的设计和分子胶的开发，以诱导靶向蛋白质降解
13	Abbvie	Plexium	/	2022/4/28	将艾伯维广泛的神经科学能力与Plexium的综合 TPD 平台相结合，能够针对历史上具有挑战性的药物靶点发现新疗法。
14	Merck KGaA	Amphista Therapeutics	10.44	2022/5/4	利用公司专有Eclipsys平台，开发新一代蛋白降解疗法
15	Bristol-Myers Squibb	Amphista Therapeutics	12.8	2022/5/4	利用公司专有Eclipsys平台，开发新一代蛋白降解疗法
16	Bristol-Myers Squibb	evotec	**50**	2022/5/10	利用独有的EVOpanOmics和EVOpanHunter平台及基于AI/ML的药物发现和开发平台，为BMS寻找新药丰富分子胶管线。
17	Merck KGaA	Proxygen	5.54	2022/6/2	合作开发分子胶降解剂
18	Ono Pharmaceutical	Captor Therapeutics	2.07	2022/11/14	合作开发用于治疗神经退行性疾病的小分子蛋白降解剂
19	Incyte	BioTheryX	3.6	2023/4/5	研究合作和许可协议，以发现新型肿瘤学目标的靶向蛋白质降解剂
20	Merck & Co.	Proxygen	**25.5**	2023/4/5	合作开发分子胶降解剂
21	Roche (Genentech)	Orionis Biosciences	**20.47**	2023/9/20	使用Orionis的药物发现平台Allo-Glue™，合作以发现针对主要疾病领域（包括肿瘤学和神经退行性疾病）具有挑战性目标的新型小分子药物
22	Amgen	A-Alpha Bio	/	2023/9/26	发现了Amgen选择的靶点与一组E3泛素连接酶之间的几种弱相互作用，表明可通过增强与小分子的结合来诱导TPD。
23	Roche	Monte Rosa Therapeutics	**20.5**	2023/10/17	利用其Queen分子胶发现平台，合作发现针对癌症和神经系统疾病的新型分子胶降解剂
24	Bristol-Myers Squibb	Orum Therapeutics	1.8	2023/11/6	许可引进CD33-GSPT1抗体偶联降解类药物ORM-6151
25	Blueprint Medicines	VantAI	12.5	2024/1/9	分子胶项目合作
26	Bristol-Myers Squibb	VantAI	6.74	2024/2/13	AI加速分子胶发现
27	Novo Nordisk	Neomorph	14.6	2024/2/26	合作发现用于心脏代谢和罕见疾病的新型分子胶降解剂
28	Takeda	达歌生物	12	2024/5/23	利用其GlueXplorer®平台，针对武田选定的特定疾病靶点发现、验证和优化分子胶降解剂
29	Eisai	Seed Therapeutics	15	2024/8/7	合作开发多种未公开的神经退行性疾病和肿瘤学靶点的新型分子胶降解剂。

■ 数据截止于2024-8-15

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

分子胶概念Biotech——资本宠儿

■ 分子胶赛道频现大额融资，并得到诸多知名投资机构的追捧

项目名称	国家	最新融资时间	最新轮次	融资金额	最新投资机构	累计融资金额
Orum Therapeutics	韩国	2021-06-23	B轮	5400万美元		8400.00万美元
AevisBio	韩国	2022-03-02	A轮	1000万美元	未知机构	1000.00万美元
Pin Therapeutics	韩国					
Revolution Medicines	美国	2023-03-07	增发	3.45亿美元	NASDAQ:RVMD	**13.15亿美元**
Salarius Pharmaceuticals	美国	2023-05-16	增发	600万美元	NASDAQ:SLRX	3520.00万美元
C4 Therapeutics	美国	2024-01-04	增发	2500万美元	贝达药业	4.78亿美元
BioTheryX	美国	2021-05-20	E轮	**9200万美元**	Alexandria Venture Investments,Lumira Ventures,Avidity Partners,Deep Track Capital,Surveyor Capital,Tekla Capital Management,Rock Springs Capital,Janus Henderson Investors,Farallon Capital,Point72 Asset Management	**1.27亿美元**
F5 Therapeutics	美国	2020-12-28	种子轮	未披露	Viva BioInnovator	--
Magnet Biomedicine	美国	2023-09-19	A轮	5000万美元	Newpath Partners,ARCH Venture Partners	5000.00万美元
Nested Therapeutics	美国	2022-10-06	A轮	9000万美元	Cowen Healthcare Investments,Section 32,Avidity Partners,**高盛集团**,Foresite Capital	**1.25亿美元**
Orionis Biosciences	美国	2022-10-19	战略投资	5500万美元	Cormorant Asset Management,**诺华**	5500.00万美元
Plexium	美国	2022-02-23	战略投资	**1.02亿美元**	RA Capital Management,Surveyor Capital,NeoTribe Ventures,DCVC,Lux Capital,Pappas Capital,M Ventures,BVF Partners,鼎丰生科资本,TCG Crossover,SoftBank Vision Fund,CRV,The Column Group	**1.65亿美元**
Seed Therapeutics	美国	2020-11-14	战略投资	1000万美元	**礼来**	1000.00万美元
Triana Biomedicines	美国	2022-04-07	A轮	**1.1亿美元**	RA Capital Management,Logos Capital,Atlas Venture,Surveyor Capital,**辉瑞风险投资**,美国光速	1.10亿美元
Rapafusyn Pharmaceuticals	美国	2022-09-20	A+轮	2800万美元	龙磐投资, 本草资本, 比邻星创投	5800.00万美元
AmbAgon Therapeutics	美国	2022-01-06	A轮	8500万美元	Mission BioCapital,RA Capital Management,Surveyor Capital,Droia Oncology Ventures,Nextech Invest,MRL Ventures Fund,AbbVie Ventures,Inkef	8500.00万美元
Monte Rosa Therapeutics	欧洲	2021-06-24	IPO	2.223亿美元	NASDAQ:GLUE	**4.46亿美元**
Amphista Therapeutics	欧洲	2022-12-13	B+轮	未披露	Dementia Discovery Fund	6050.00万美元
达歌生物	中国	2022-06-09	A轮	2200万美元	芯航资本,德屹资本,元生创投,幂方健康基金,百度风投,凯风创投	3200.00万美元
分迪药业	中国	2021-05-14	战略投资	3500万元人民币	广州瑞奥生物	541.41万美元
格博生物	中国	2022-08-01	A+轮	2200万美元	**礼来亚洲基金**,启明创投,凯泰资本	9200.00万美元
康朴生物	中国	2023-08-30	B+轮	近亿元人民币	一村资本,龙磐投资,银杏谷资本,晓池资本,锐合资本,沂景资本,北极光创投	6447.76万美元
上海超阳	中国	2023-07-19	战略投资	1000万元人民币	苑东生物投资	141.80万美元
星亢原生物	中国	2021-07-08	A+轮	数千万美元	五源资本,云九资本,洲嶺资本,贝塔斯曼亚洲投资基金,**红杉中国**,元生资本	9300.00万美元
医诺康	中国	2023-12-01	Pre-A轮	近亿元人民币	乾道基金,隆门资本,中金策投资,华金资本,聚明创投	2609.12万美元
优济普世	中国	2023-07-21	股权转让	--	上实资本	464.07万美元
标新生物	中国	2024-04-22	战略投资	--	粤民投资,司南园科	2242.98万美元
阿泰克生物	中国	2022-07-18	Pre-A轮	--	**红杉中国**	--
济景医药	中国	2021-07-15	A轮	3000万美元	和玉资本,夏尔巴投资,经纬创投,MRL Ventures Fund,巢生资本,华盖资本	3000.00万美元

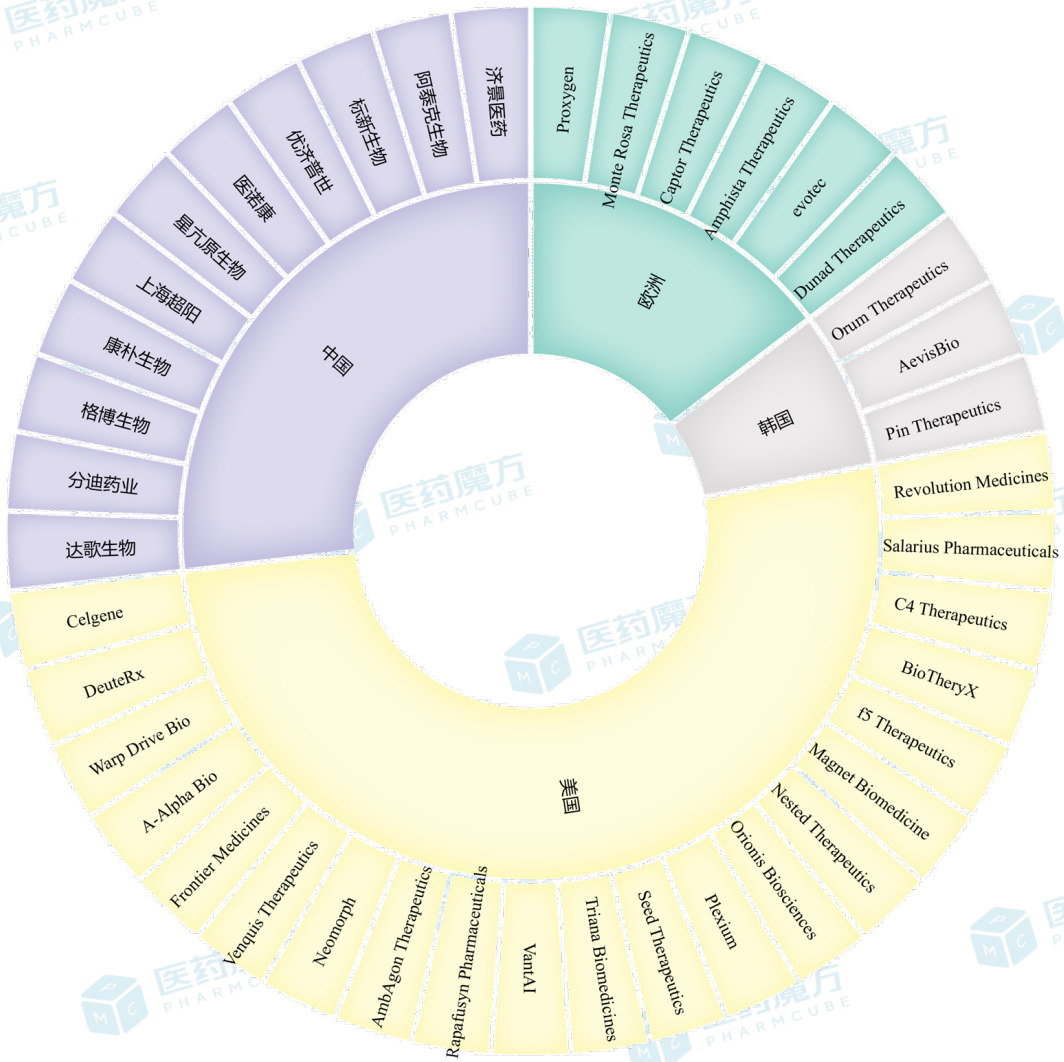
■ 数据截止于2024-8-15

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

分子胶赛道可视化分析

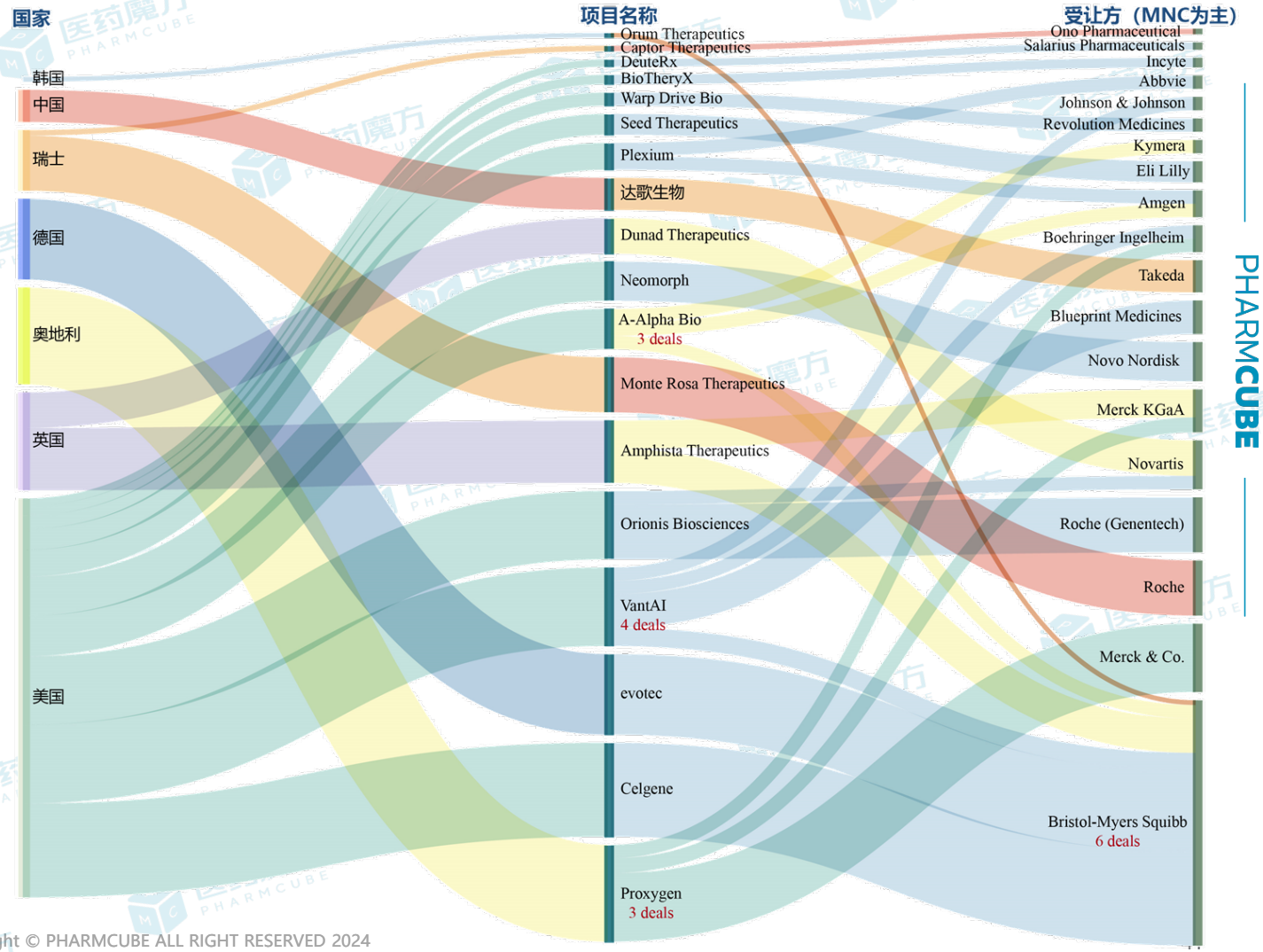
美国公司过半，中国位居第二

- 美国共有21家分子胶概念公司，中国有11家。
- 知名分子胶Biotech均来自欧美。



交易主要来自欧美，中国分子胶尚未有起色

- 美国10笔，欧洲6笔，中韩仅各有一笔
- MNC方面，BMS出手最积极，共有6笔相关交易。
- Biotech方面，VantAI得到四家MNC的青睐，Proxygen与A-Alpha Bio其次，有三笔相关交易。

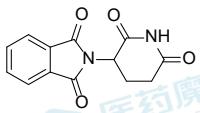


Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

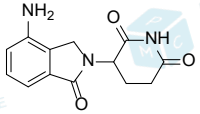
分子胶开发——机遇与风险并存

分子胶赛道:成功与失败并存

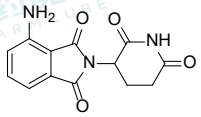
- 第一批分子胶的临床开发并不顺利。
- 下一代的分子胶是否有望复刻来那度胺/泊马度胺的商业化成功?
- 谁将会是分子胶赛道新的“重磅炸弹”药物?



Thalidomide
FDA approved, 1998
IKZF 1/3



Lenalidomide
FDA approved, 2006
IKZF 1/3, CK1α
12.8B sales in 2021



Pomalidomide
FDA approved, 2006
IKZF 1/3
3.44B sales in 2023

药品名称	靶点	研发机构	全球阶段	中国阶段	全球研发状态
eragidomide	GSPT1	Celgene(BMS)	I/II期临床	临床前	Inactive
BTX-1188	GSPT1;IKZF1/3	BioTheryX	I期临床	临床前	Inactive
DKY709	IKZF2	Novartis	I期临床	I期临床	Inactive

CFT7455 (IKZF1/3分子胶)临床结果引发的C4 Therapeutics股价过山车

- 初步临床结果因为安全性堪忧，公司股价腰斩。通过调整给药方案后，其安全性得到了提升。



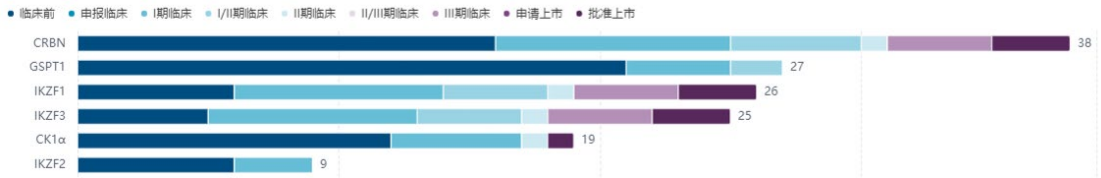
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

分子胶开发——保守与创新并存

分子胶企业的起步趋于保守

药品名称	靶点	研发机构	全球阶段	中国阶段	全球研发状态
golcadomide	IKZF1/3	Celgene(BMS)	III期临床	III期临床	Active
iberdomide	IKZF1/3	Celgene(BMS)	III期临床	III期临床	Active
mezigdomide	IKZF1/3	Celgene(BMS)	III期临床	III期临床	Active
avadomide	IKZF1/3	Celgene(BMS);百济神州	II期临床	临床前	Active
CFT7455	IKZF1/3	C4 Therapeutics	I/II期临床	临床前	Active
GT929	IKZF1/3	标新生物	I/II期临床	I/II期临床	Active
ICP-490	IKZF1/3	诺诚健华	I/II期临床	I/II期临床	Active
KPG-818	IKZF1/3	康朴生物	I/II期临床	I期临床	Active
MRT-2359	GSPT1	Monte Rosa Therapeutics	I/II期临床	临床前	Active
RMC-6236	KRAS	Revolution Medicines	I/II期临床	临床前	Active
eragidomide	GSPT1	Celgene(BMS)	I/II期临床	临床前	Inactive
BTX-1188	GSPT1; IKZF1/3	BioTheryX	I期临床	临床前	Inactive
DKY709	IKZF2	Novartis	I期临床	I期临床	Inactive
DRX-164	IKZF1/3	Salarius Pharmaceuticals;DeuteRx	I期临床	临床前	Active
FD-001	GSPT1	分迪药业	I期临床	I期临床	Active
GLB-001	CK1α	格博生物	I期临床	I期临床	Active
GLB-002	IKZF1/3	格博生物	I期临床	I期临床	Active
GT919	IKZF1/3	标新生物	I期临床	I期临床	Active
Helios CELMoD	IKZF2	BMS	I期临床	临床前	Active
IK-595	Raf kinase; MEK	Ikena Oncology	I期临床	临床前	Active
KPG-121	CK1α; IKZF1/3	康朴生物	I期临床	临床前	Active
NST-628	MAPK	Nested Therapeutics	I期临床	临床前	Active
PLX-4545	IKZF2	Plexium	I期临床	临床前	Active
ST-00937	RBM39	Seed Therapeutics	临床前	临床前	Active

分子胶赛道过于同质化



创新性临床前管线开始涌现，涉及多个疾病领域

- 创新性分子胶管线尚处早期，多数尚未有专利公开
- 有望将分子胶赛道带往新的高度，可能会是未来分子胶领域新的突破

药品名称	靶点	研发机构	适应症	临床阶段
BCL11A degrader	BCL11A	Monte Rosa	镰状细胞病;β-地贫	临床前
BMS-986470	WIZ	Bristol-Myers Squibb	镰状细胞病	**Phase I/II**
dWIZ-2	WIZ	Novartis	镰状细胞病;β-地贫	**IND-Enabling**
GLB-005	WIZ	格博生物	镰状细胞病;β-地贫	临床前
CDK2 degrader	CDK2	Monte Rosa	卵巢癌;乳腺癌	临床前
CDK2 degrader	CDK2	Plexium	CCNE1扩增实体瘤	临床前
BRD9 degrader	BRD9	Amphista Therapeutics	肿瘤	临床前
FEN1 degrader	FEN1	Seed Therapeutics	肿瘤	临床前
CCNE1 degrader	CCNE1	Monte Rosa	肿瘤	临床前
PLX-61639	SMARCA2	Plexium	SMARCA2突变实体瘤	临床前
CRAF degrader	CRAF	Plexium	RAS驱动肿瘤	临床前
Hur degrader	Hur（ELAVL1）	达歌生物	CRC，HCC，GBM	临床前
WEE1 degrader	WEE1	达歌生物	肿瘤	临床前
GLB-003	WEE1	格博生物	肿瘤	临床前
SLX-3065	CDK9	Biolexis Therapeutics	前列腺癌	临床前
AEV410x	PLK1	AevisBio	TNBC	临床前
CPT-101	NEK7	Captor Therapeutics	自身免疫性疾病	临床前
CPT-513	NEK7	Captor Therapeutics	脑渗透性神经炎症	临床前
MRT-8102	NEK7	Monte Rosa	炎症(未指明)	**IND-Enabling**
MRT-6160	VAV1	Monte Rosa	自免：全身/CNS	**IND-Enabling**
Tau degrader	Tau	Seed Therapeutics	神经系统疾病	临床前
AEV103[1]	TNF-α	AevisBio	阿尔兹海默病	临床前
GRK2 degrader	GRK2	分迪药业/寰柏生物	心力衰竭	临床前
ASHA-624	SARM1	Asha Therapeutics	AD、PD、ALS	临床前
TF degrader	not available	Kymera Therapeutics	狼疮;抗体介导的排斥反应	临床前
HBx degrader	HBx	Seed Therapeutics	抗病毒	临床前
undisclosed	undisclosed	/	。。。。。。	临床前

■ 已有专利公开 ■ 国内bioteh

1. *Alzheimer's & Dementia, 2022, 18(11): 2327-2340. / WO2024035626A1*

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Novartis/BMS的WIZ分子胶——SCD & β-地贫

转录因子WIZ是以前未被识别的HbF阻遏蛋白

- BMS的CELMoD平台重点项目，**BMS-986470已进入Phase I/II**
- Novartis设计了一个大型**CRBN偏向配体库**，用于目标导向和表型药物发现活动的研究。表型筛选鉴定出第一个分子**dWIZ-1**，其中的化合物可诱导HbF，而不会对红细胞增殖和分化产生有害影响。进一步优化得到了成药性良好的**dWIZ-2**。
- 小鼠/NHP体内药效显示dWIZ-2处理导致剂量依赖性WIZ降解和骨髓中总HbF和HbF⁺人成红细胞比例的增加。

DRUG DEVELOPMENT

A molecular glue degrader of the WIZ transcription factor for fetal hemoglobin induction

Pamela Y. Ting[1]*, Sneha Borikar[1], John Ryan Kerrigan[1], Noel M. Thomsen[1], Eamon Aghania[1], Amelia E. Hinman[1], Alejandro Reyes[2], Nicolas Pizzato[2], Barna D. Fodor[2], Fabian Wu[2], Muluken S. Belew[1]†, Xiaohong Mao[1], Jian Wang[1], Shripad Chitnis[1], Wei Niu[1]‡, Amanda Hachey[1], Jennifer S. Cobb[1], Nikolas A. Savage[1], Ashley Burke[1], Joshiawa Paulk[1], Dustin Dovala[3], James Lin[3], Matthew C. Clifton[3], Elizabeth Ornelas[3], Xiaolei Ma[3]§, Nathaniel F. Ware[1], Carina C. Sanchez[1], John Taraszka[1], Remi Terranova[2], Judith Knehr[2], Marc Altorfer[2], S. Whitney Barnes[4], Rohan E. J. Beckwith[1]¶, Jonathan M. Solomon[1], Natalie A. Dales[1]#, Andrew W. Patterson[1], Jürgen Wagner[2], Tewis Bouwmeester[2], Glenn Dranoff[2]**, Susan C. Stevenson[1], James E. Bradner[1]*††

Figure 1

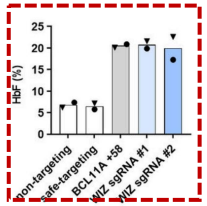
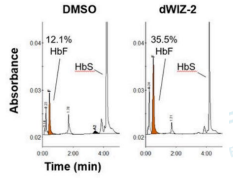
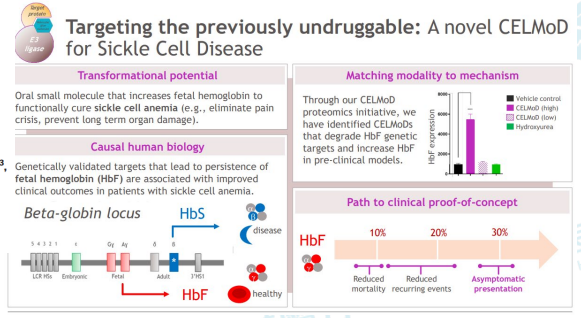
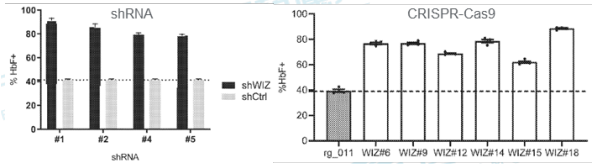


Figure 2

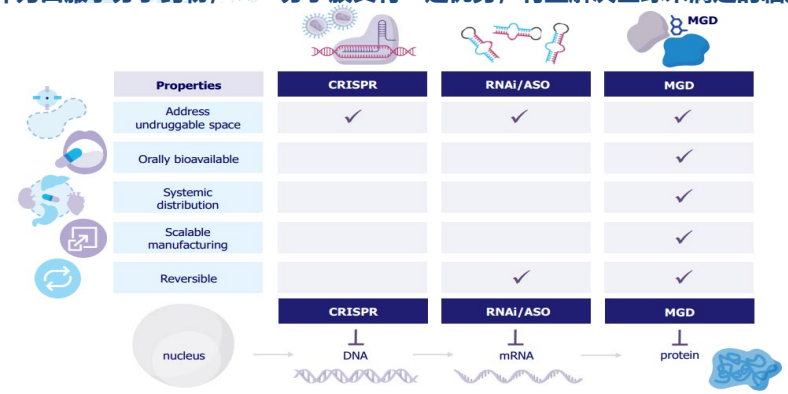






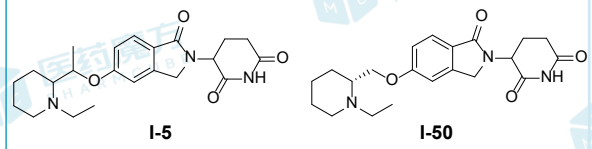
分子胶相较于基因编辑/核酸药物的潜在优势

- 作为一种化学敲除策略，分子胶在口服生物利用度、系统性分布、可扩展改造、可逆性等方面具有优势。
- **靶向BCL11A的基因工程造血干细胞已上市，除价格高昂外，其复杂性和临床实施可能会限制其可及性和影响，特别是在SCD负担最大的发展中国家。**
- **作为口服小分子药物，WIZ分子胶具有一定优势，有望解决全球未满足的临床需求。**



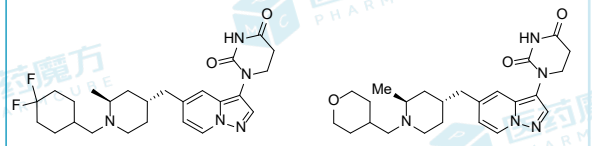
WIZ分子胶专利

专利代表性结构	相关活性



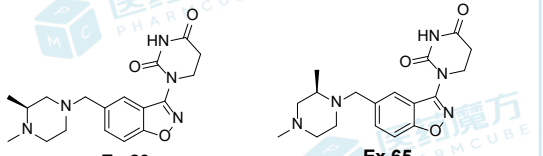
WO2021124172A1, Novartis, 公开日：2021-6-24

Cpd No.	WIZ AC50 (μM)	WIZ Amax	WIZ (100-Amax) Degradation (%)	HbF AC50 (μM)	HbF Amax
I-5	0.029	2.1	97.9	0.08	78.3
I-50	0.227	9.9	90.1	9.436	68.2



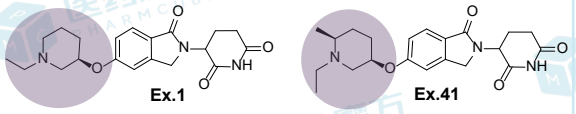
WO2022195454A1, Novartis, 公开日：2022-9-22

Cpd No.	WIZ AC50 (μM)	WIZ Amax	WIZ (100-Amax) Degradation (%)	HbF AC50 (μM)	HbF Amax
141	0.002	9	91	0.006	90
142	0.011	11	89	0.038	89



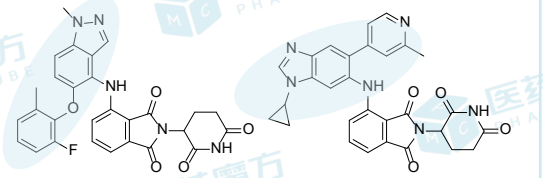
WO2022195355A1, Novartis, 公开日：2022-9-22

Cpd No.	WIZ AC50 (μM)	WIZ Amax	WIZ (100-Amax) Degradation (%)	HbF AC50 (μM)	HbF Amax
29	0.0064	11	89	0.045	80
65	0.089	16	84	0.172	76



WO2022254362A1, Novartis, 公开日：2022-12-08

Cpd No.	WIZ AC50 (μM)	WIZ Amax	WIZ (100-Amax) Degradation (%)	HbF AC50 (μM)	HbF Amax
1	0.016	24.04	75.96	0.047	68.5
41	0.00014	11.4	88.6	0.025	73.1



WO2024097932A1, Bristol-Myers Squibb, 2024-05-10

Cpd No.	HbF Induction (%)	WIZ EC50(μM)	ZBTB7A EC50 (μM)
10	67~100	<0.01	>0.1
16	67~100	<0.01	>0.1

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

https://www.bms.com/assets/bms/us/en-us/pdf/r-and-d-day/2023/bmy-r-and-day-presentation.pdf

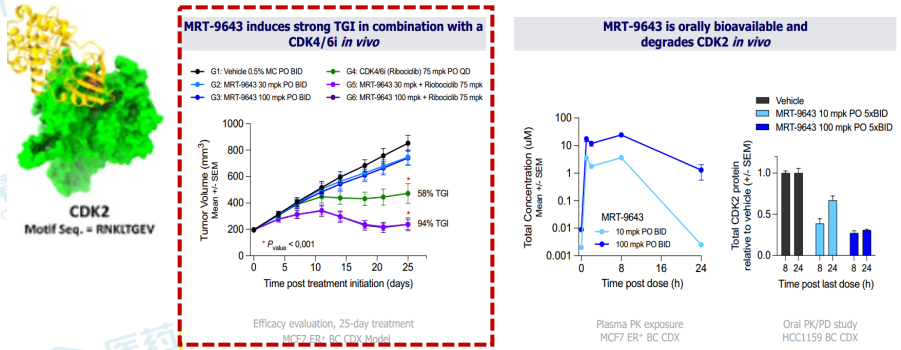
Science. ***2024*** *Jul 5;385(6704):91-99.*

Monte Rosa的CDK2分子胶——SM三大领域PK最好范例

CDK2分子胶良好的体内药效

- CDK2可能也是CRBN的G-loop规范化底物

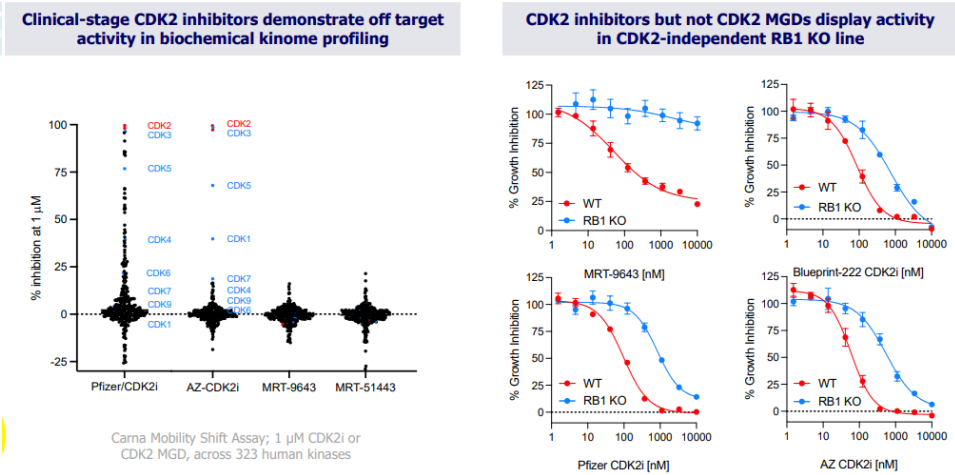
Orally Bioavailable MGD MRT-9643 Demonstrates Activity as Single Agent and in Combination with CDK4/6i in ER+ Breast Cancer



CDK2分子胶出色的选择性

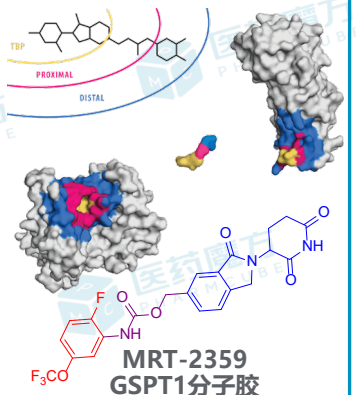
- CDK2分子胶表现出**远超临床阶段CDK2抑制剂的选择性**
- 选择性差导致CDK2抑制剂对CDK2非依赖RB1 KO细胞系有活性

MRT-9643 Displays Superior Selectivity Compared to Clinical CDK2 Inhibitors



CDK2分子胶专利——模块化分子设计

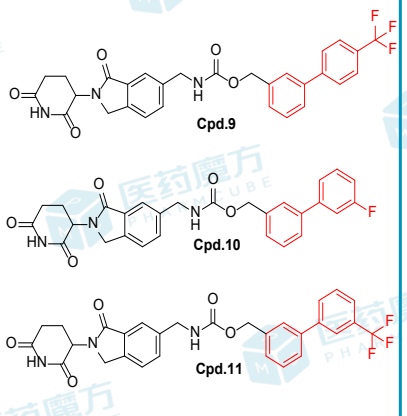
WO2024086347A1
公开日：2024-04-25
分子胶降解剂的设计方法



MRT-2359
GSPT1分子胶

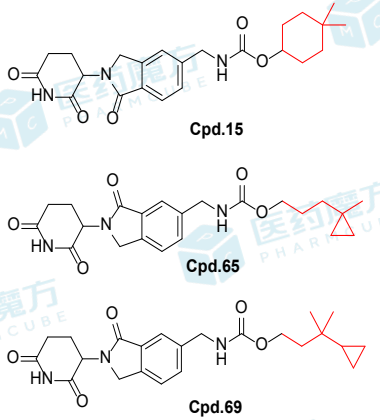
明显的模块化分子设计

WO2023069700A1
公开日2023-04-27



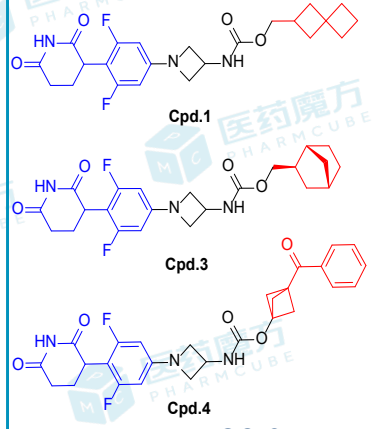
Dmax = 50 ~ 80 %

WO2023069720A1
公开日2023-04-27



Dmax = 50 ~ 80 %

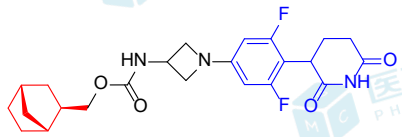
WO2024092039A1
公开日2024-05-02



Dmax ≥ 80 %

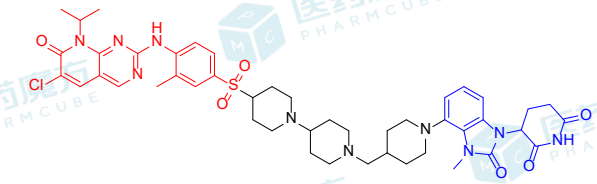
分子胶 vs PROTAC vs 抑制剂，孰优孰劣？

- CDK2抑制剂PF-07104091的一期临床结果显示其在先前接受过CDK4/6i治疗后病情进展的HR+/HER2-mBC患者中，经大量治疗后显示出抗肿瘤活性。
- **CDK2 PROTAC与分子胶尚未进入临床，疗效尚未可知。**
- **分子胶具有媲美抑制剂的成药性。**



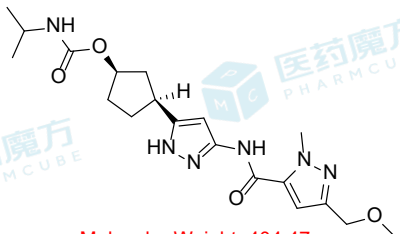
Molecular Weight: 447.48
CLogP: 4.20338
LogS: -5.488

Cpd.3
Monte Rosa Therapeutics
WO2024092039A1



Molecular Weight: 913.54
CLogP: 3.31191
LogS: -10.26

I-10
Kymera Therapeutics
WO2024039901A2



Molecular Weight: 404.47
CLogP: 0.849464
LogS: -3.811

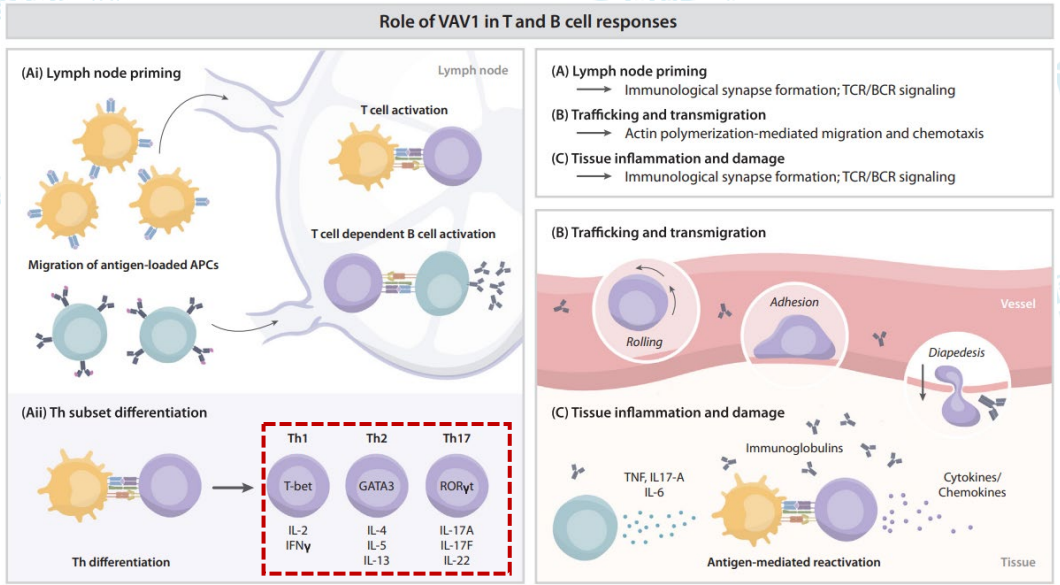
PF-07104091
Pfizer
Phase II

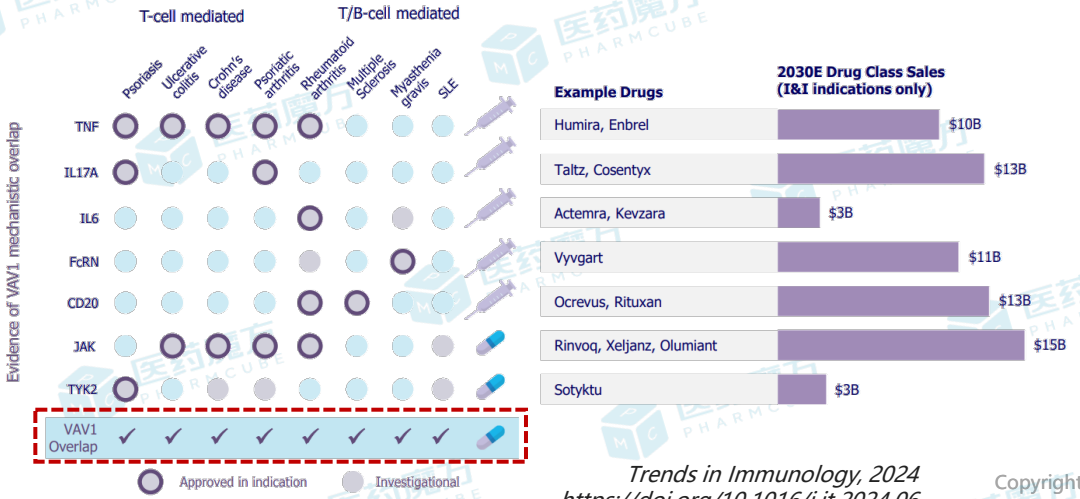
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Monte Rosa的VAV1分子胶——自免潜力新靶点?

VAV1:自免/慢性炎症性疾病的潜力靶点

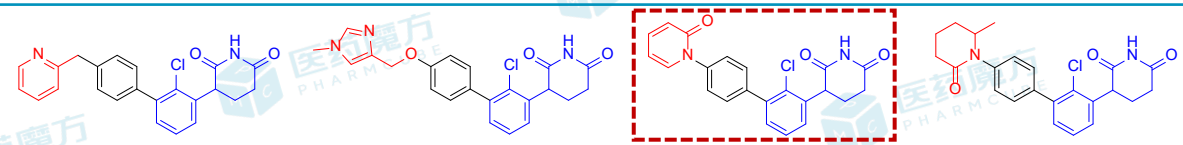
- VAV1 是经多次验证的T细胞和B细胞受体下游的关键支架蛋白和信号分子
- **VAV1敲除能阻断T细胞介导的B细胞活性**(IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-2, TNF, sIgG)
- VAV1分子胶作为安全的口服疗法有望治疗多种自身免疫性疾病





Trends in Immunology, 2024
https://doi.org/10.1016/j.it.2024.06.004

首个VAV1分子胶专利 (WO2024151547A1，2024-7-18)



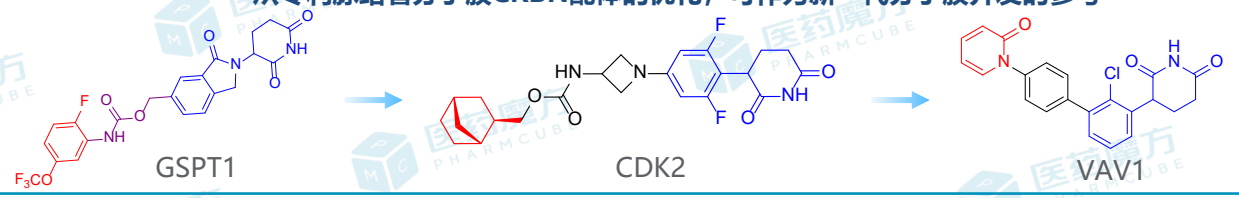
Cpd.169
DC_{50} = 5.59 nM
D_{max} = 98.1 %

Cpd.183
DC_{50} = 5.55 nM
D_{max} = 95.7 %

Cpd.185，**潜在PCC**
DC_{50} = 7 nM
D_{max} = 97 %

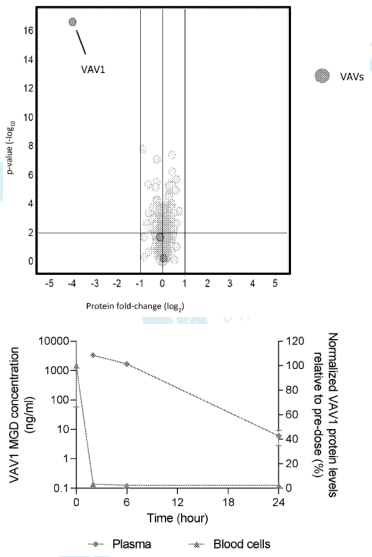
Cpd.200
DC_{50} = 5.14 nM
D_{max} = 97 %

■ **从专利脉络看分子胶CRBN配体的优化，可作为新一代分子胶开发的参考**

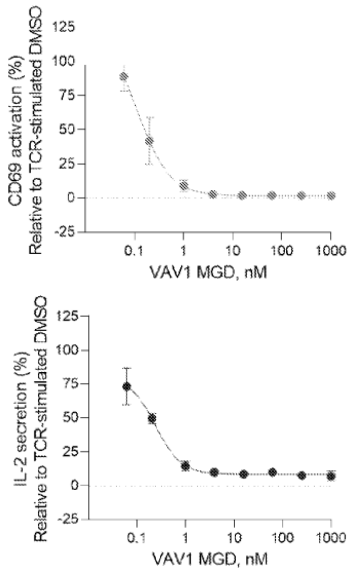


GSPT1 → CDK2 → VAV1

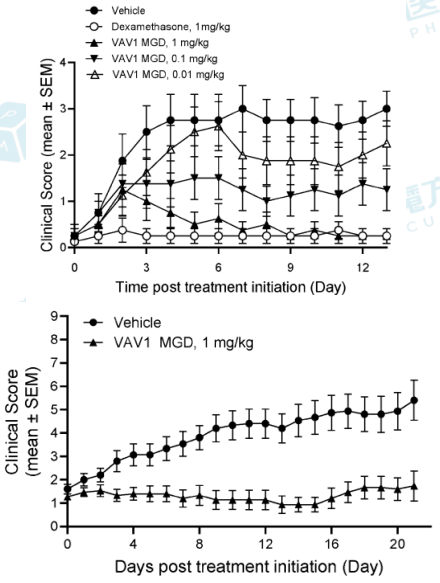
- 对VAV1高选择性
- 能在外周单核细胞(PBMC)中降解VAV1



- VAV1 的降解导致TCR介导的CD69激活、IL-2分泌和原代T 细胞增殖的抑制



- 分子胶剂量依赖性抑制多种自免小鼠模型疾病进展(MS、IBD、CIA等)

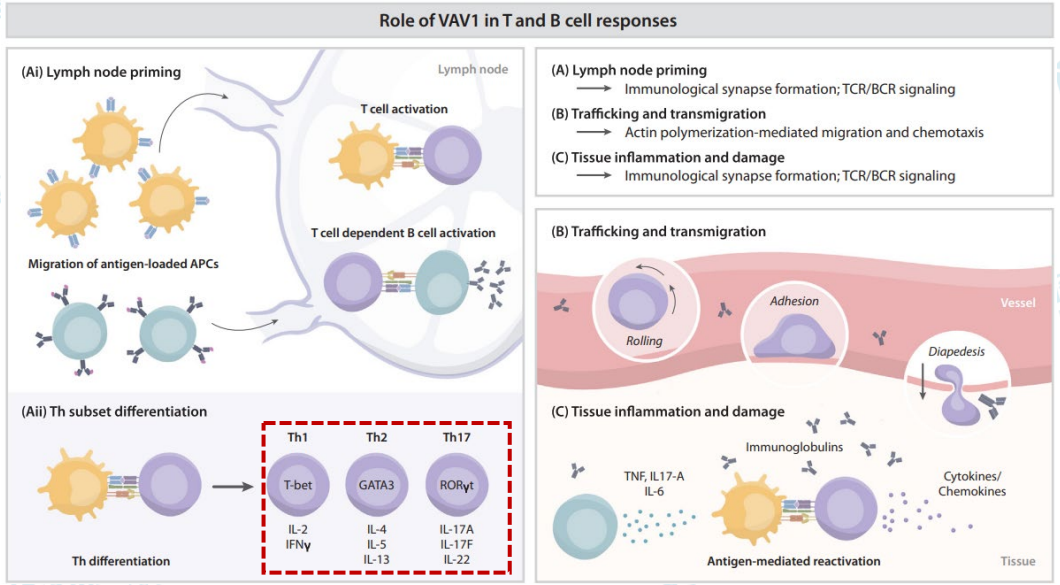


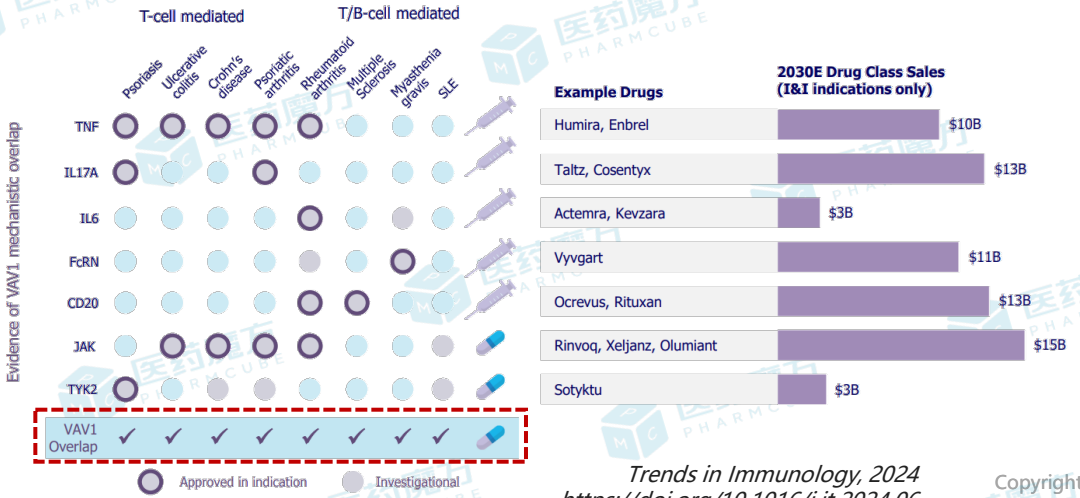
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Monte Rosa的VAV1分子胶——自免潜力新靶点?

VAV1:自免/慢性炎症性疾病的潜力靶点

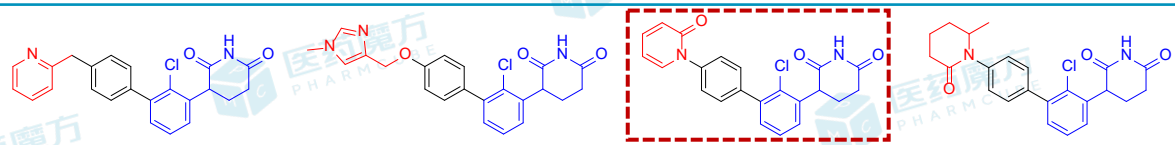
- VAV1 是经多次验证的T细胞和B细胞受体下游的关键支架蛋白和信号分子
- **VAV1敲除能阻断T细胞介导的B细胞活性**(IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-2, TNF, sIgG)
- VAV1分子胶作为安全的口服疗法有望治疗多种自身免疫性疾病





Trends in Immunology, 2024
https://doi.org/10.1016/j.it.2024.06004

首个VAV1分子胶专利 (WO2024151547A1，2024-7-18)



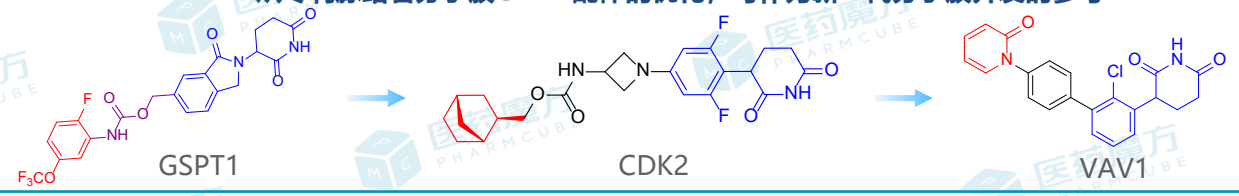
Cpd.169
DC_{50} = 5.59 nM
D_{max} = 98.1 %

Cpd.183
DC_{50} = 5.55 nM
D_{max} = 95.7 %

Cpd.185，**潜在PCC**
DC_{50} = 7 nM
D_{max} = 97 %

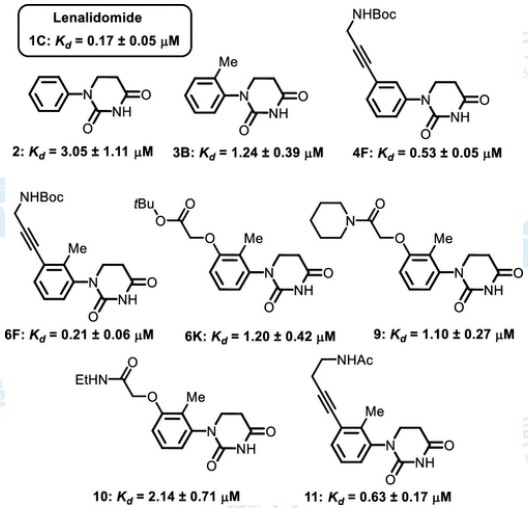
Cpd.200
DC_{50} = 5.14 nM
D_{max} = 97 %

■ **从专利脉络看分子胶CRBN配体的优化，可作为新一代分子胶开发的参考**

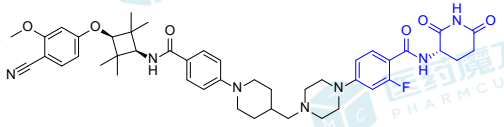


GSPT1 → CDK2 → VAV1

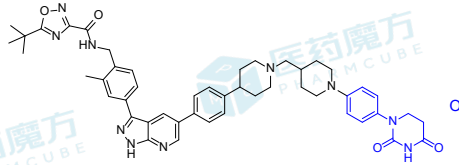
■ **PROTAC在CRBN配体优化上走在了前列**



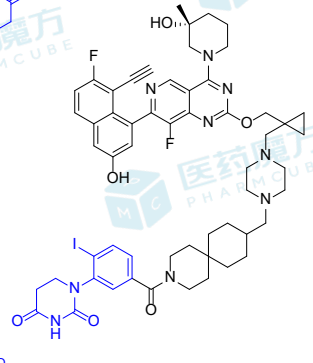
J. Med. Chem. 2023, 66, 2904−2917



Arvinas
AR PROTAC
ARV-766



百济神州
BTK PROTAC
WO2021180103A1



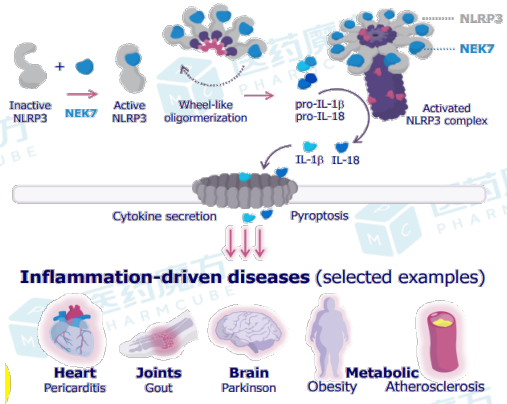
领泰生物
Pan-KRAS PROTAC
WO2024083256A1

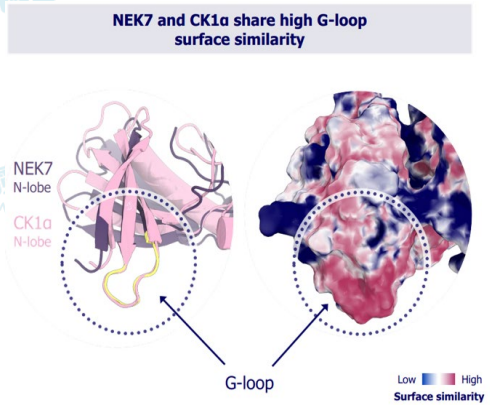
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Monte Rosa/Captor的NEK7分子胶——NLRP3相关炎症

NEK7:NLRP3生物作用关键支架蛋白

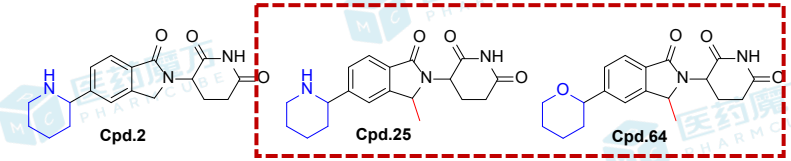
- NEK7是一种必需蛋白，介导NLRP3炎性体组装和激活。**NLRP3炎症小体的激活严重依赖于NEK7**。
- NEK7降解剂有可能克服NLRP3抑制剂与感染易感性增加相关的局限性。选择性降解NEK7去除其支架功能，产生有效的炎症抑制作用。



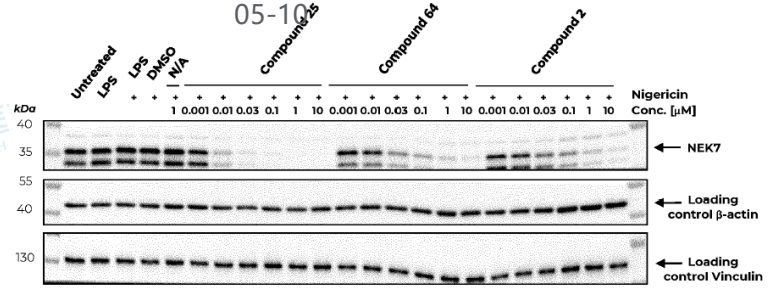


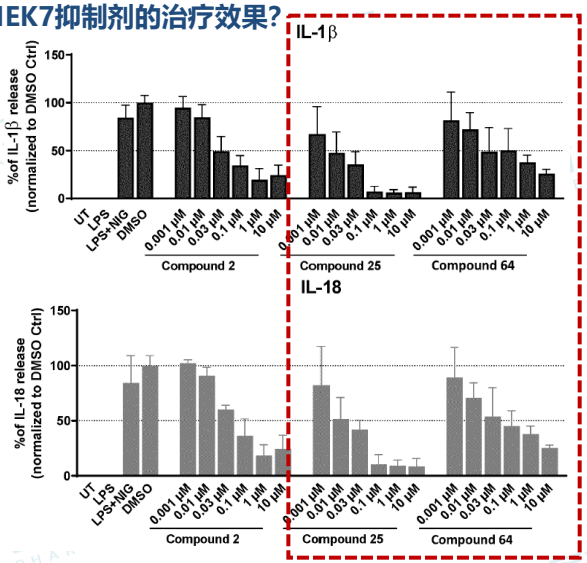
Captor Therapeutics：全球首个NEK7分子胶专利

- Halia Therapeutics的NEK7变构抑制剂HT-6184的一期结果表现积极，已进入二期。
- **鉴于NEK7的支架蛋白功能，NEK7分子胶是否能表现出优于NEK7抑制剂的治疗效果?**



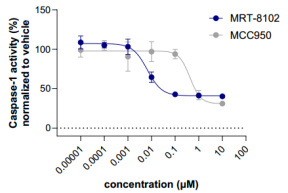
WO2024094819A1, 公开日2024-05-10



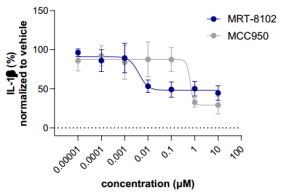


MRT-8102表现出出色的抗炎体内外药效

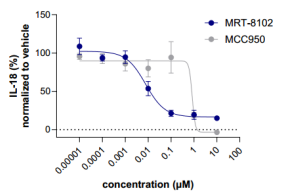
MRT-8102 inhibits caspase-1 activity in hMDMs after stimulation



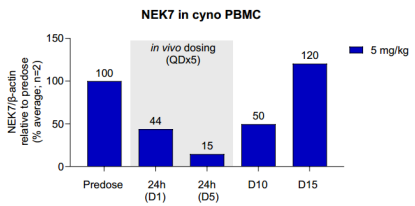
MRT-8102 inhibits IL-1β secretion by hMDMs after stimulation



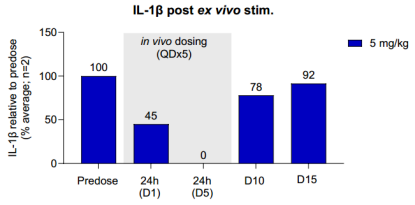
MRT-8102 inhibits IL-18 secretion by hMDMs after stimulation



MRT-8102 induces degradation of NEK7 *in vivo* over several days

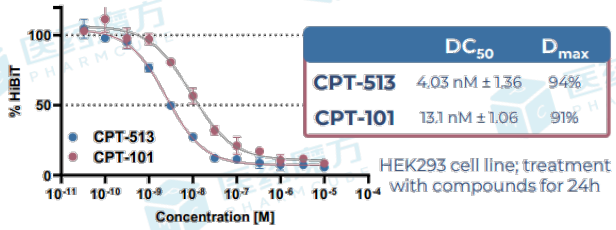


***In vivo* NEK7 degradation leads to inhibition of NLRP3 inflammasome in *ex vivo* stimulation assay**



Captor的高选择性NEK7分子胶

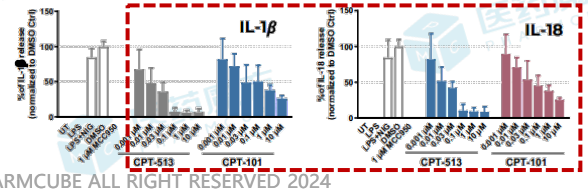
- Captor的NEK7分子胶表现出高活性、良好成药性与透脑活性
- 同时这类分子脱靶活性弱，并**对CRBN新底物(IKZF1，IKZF2，CK1α，ZFP91，GSPT1)具有高选择性**



	DC_{50}	D_{max}
CPT-513	4.03 nM ± 1.36	94%
CPT-101	13.1 nM ± 1.06	91%

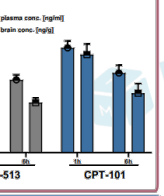
HEK293 cell line; treatment with compounds for 24h

➢ Dose-dependent decrease in the production of pro-inflammatory cytokines IL-1β and IL-18

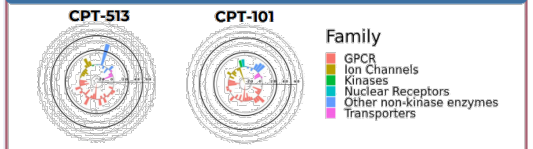


PK parameters		CPT-513	CPT-101
IV	$F_{u,plasma}$	0.88	0.44
	$F_{u,brain}$	0.53	0.26
	Dose	1	1
	AUC_{inf}	582.5	541.8
	$T_{1/2}$	3.1	0.87
	Cl	31	30.9
	V_d	8.1	2.3
PO	Dose	10	10
	C_{max}	253.1	2238
	T_{max}	1	0.4
	$T_{1/2}$	4.1	4
	AUC_{inf}	1883	5637
	F	32%	>95%

Blood–brain barrier permeation



Off-target interactions



➢ Clean profile in SafetyScreen44 panel™

➢ No off-target above 50% threshold @ 10 μM

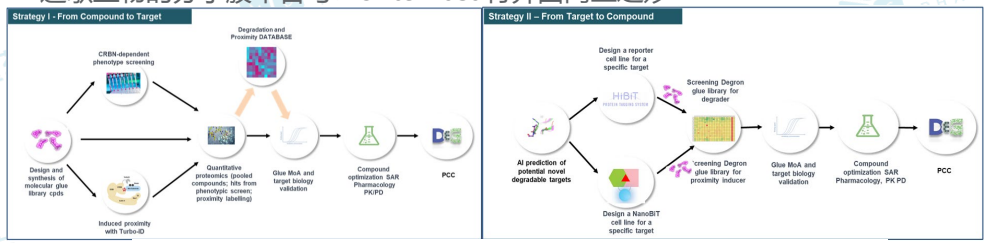
Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

达歌生物——Hur分子胶 & WEE1分子胶

达歌的GlueXplorer分子胶发现平台

- 基于**CRBN配体库**的AI+蛋白质组学+表型筛选的策略
- 达歌生物的分子胶平台与Monte Rasa有异曲同工之妙

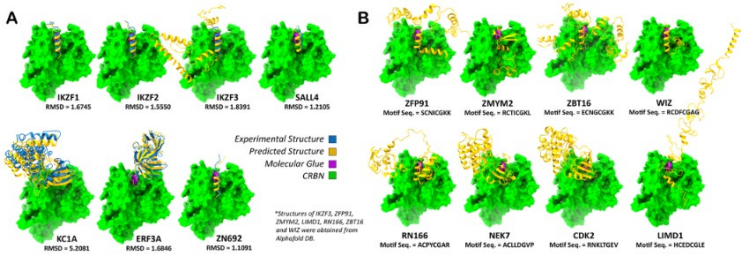
技术平台

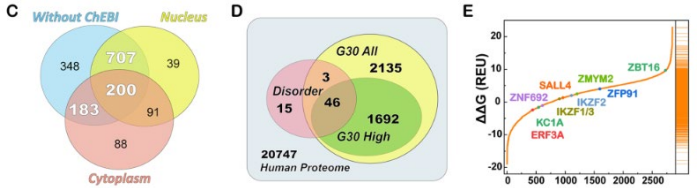


PPI-Miner: A Structure and Sequence Motif Co-Driven Protein–Protein Interaction Mining and Modeling Computational Method

Lin Wang, Feng-lei Li, Xin-yue Ma, Yong Cang, and Fang Bai*

Cite This: *J. Chem. Inf. Model.* 2022, 62, 6160–6171 Read Online



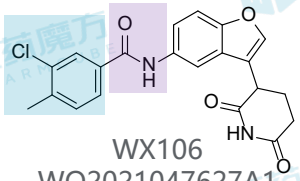


公司管线

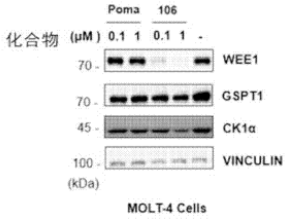
Therapeutic Area	Molecular Glue Degrader Target	Target ID and Validation	MoA Study	Hit to Lead/Lead Op	Pre-Clinical Development	Ph1	Indication
Oncology	HuR (ELAVL1)						CRC; HCC; GBM; others
	WEE1						Pediatric; DDR combo; others
	GSPT1						ADC Payload
	undisclosed						Lymphoma
	Multiple Targets						
Inflammation/ Metabolic Disease	undisclosed						Inflammation
	Multiple Targets						
	Pre-Validated Targets						
Rare Genetic Disease	Multiple Targets						

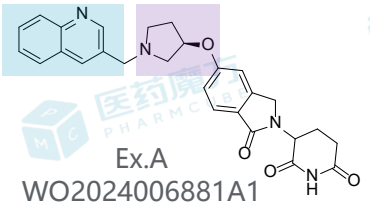
WEE1分子胶

- WEE1抑制剂临床进展不佳，前途未卜，WEE1分子胶能否破局？
- Bristol Myers Squibb也在布局WEE1分子胶，给予该赛道良好背书。

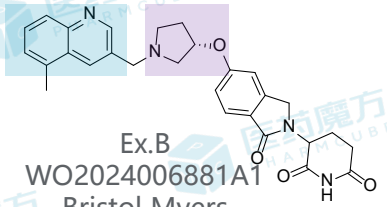


WX106
WO2021047627A1
达歌生物





Ex.A
WO2024006881A1
Bristol Myers Squibb

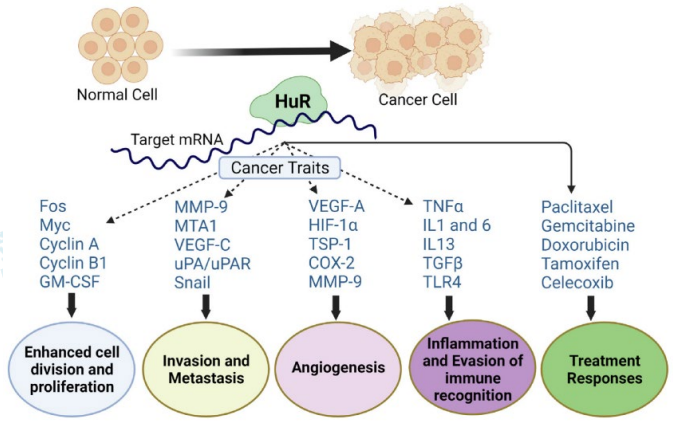


Ex.B
WO2024006881A1
Bristol Myers Squibb

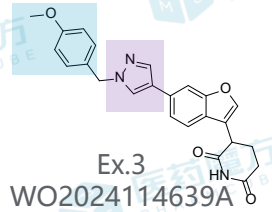
Ex.	MKN45 Cell Prolif. 120hr (EC50, uM)	MKN45 Cell Prolif. 120hr (Ymin-Obs)	293T-LentiX WEE1-ePL Degradation 4hr (EC50, uM)	293T-LentiX WEE1-ePL Degradation 4hr (Ymin)
A	0.057	11.3875	0.0066	26.8182
B	0.0369	12.09	0.0053	26.805

FIC：达歌的Hur分子胶

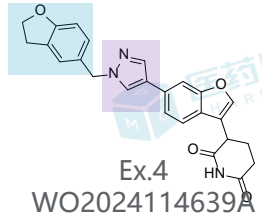
- HuR是RNA结合蛋白，创新性肿瘤靶点，尚无临床在研药物。
- HuR常被认为是“undruggable”靶点，已有一些Hur抑制剂被报道，但活性较差
- 达歌的HuR分子胶属于全球首创



- 可能存在与Monte Rosa相似的模块化分子设计
- 基于CRBN配体库的筛选与优化可能是分子胶发现的优选策略



Ex.3
WO2024114639A1



Ex.4
WO2024114639A1

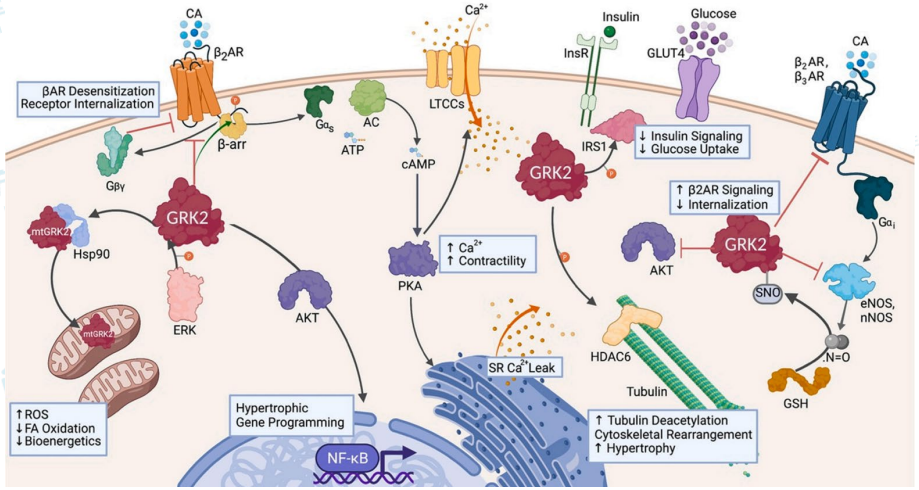
Example ID	HuR Degradation	Anti-proliferation activity（Colo205，IC_{30}）
3	≥ 70 %	≤ 200 nM
4	≥ 70 %	≤ 200 nM

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

分迪/寰柏的GRK2分子胶——GPCR领域，心衰靶点，FIC

GRK2是心力衰竭潜力靶点

- 心力衰竭患者GRK2表达上调
- 诸多药企(武田、强生、GSK)布局过GRK2抑制剂，受限于成药性
- 也有企业布局PROTAC，分子胶可能是最优解？



Targeting Adiponectin Receptor 1 Phosphorylation Against Ischemic **Heart Failure**.

Zhu D, Zhang Z, Zhao J, Liu D, Gan L, Lau WB, Xie D, Meng Z, Yao P, Tsukuda J, Christopher TA, Lopez BL, Gao E, Koch WJ, Wang Y, Ma XL.

Circ Res | 16.5【2023最新】 | Q1 | 医学-1区,外周血管病-1区

2022 Jul 8;131(2):e34-e50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319976. Epub 2022 May 25.

PMID: 35611695 Free PMC article.

GRK2 in Lymphocytes: Expanding the Arsenal of **Heart Failure** Prognostics.

Travers JG, Schafer AE, Blaxall BC.

Circ Res | 16.5【2023最新】 | Q1 | 医学-1区,外周血管病-1区

2016 Apr 1;118(7):1049-51. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308542.

PMID: 27034271 Free PMC article. No abstract available.

Elevated myocardial and lymphocyte **GRK2** expression and activity in human **heart failure**.

Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E, De Amicis V, Margulies KB, Leosco D, Trimarco B, Koch WJ.

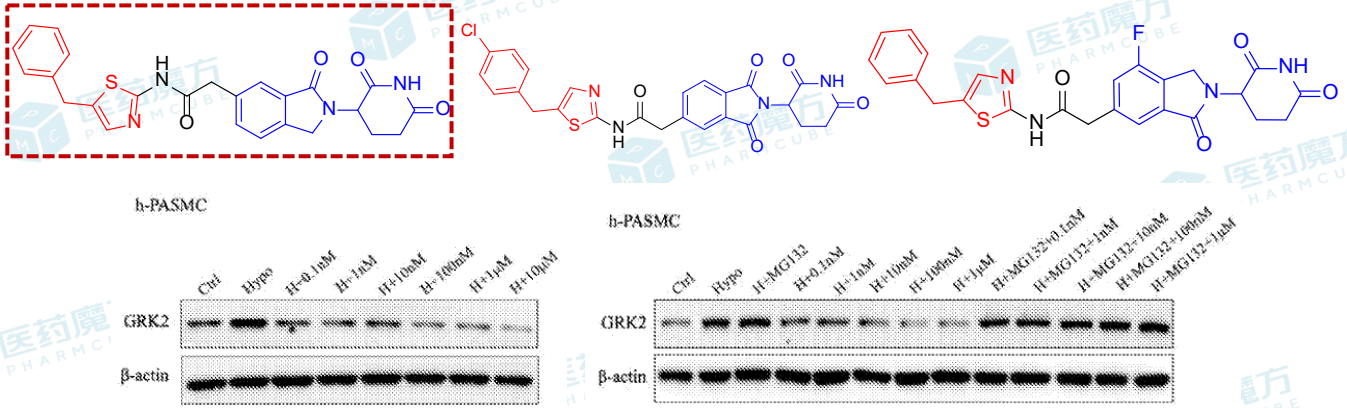
Eur Heart J | 37.6【2023最新】 | Q1 | 医学-1区,心脏和心血管系统-1区

2005 Sep;26(17):1752-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehi429. Epub 2005 Jul 29.

PMID: 16055494

FIC的口服GRK2分子胶：WO2024165075A1，2024-8-15

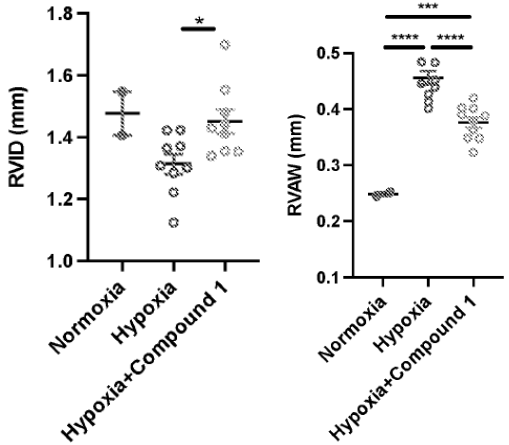
- 低氧处理GRK2表达显著上调，Cpd.1 (红框)显著降低GRK2表达水平，且呈剂量依赖



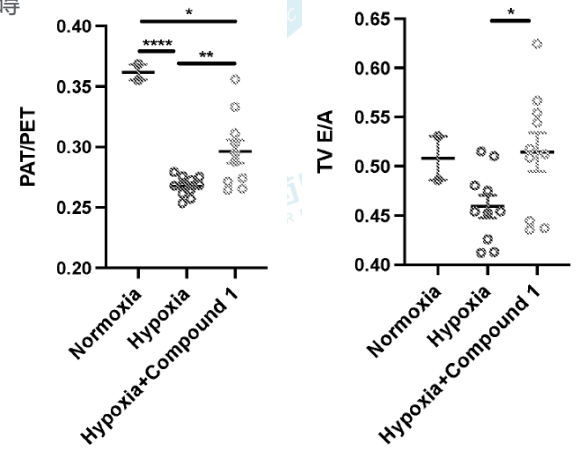
口服Cpd.1有效缓解缺氧引起的肺动脉高压(PAH)小鼠模型的心衰

- 口Cpd.1，给药一周，显着抑制右心室重构和肺动脉压升高，表明化合物1是用于预防或治疗PAH的有前途的药物。

- Cpd.1显著改善右心室内内径(RVID)与右心室前壁厚度（RVAM），表明Cpd.1可有效改善病理性心室重构。



- Cpd.1显著改善肺动脉加速时间(PAT)、肺动脉射血时间(PET)的比值(PAT/PET)，以及三尖瓣口E峰值(TVE)血流速度和三尖瓣口A峰值(TVA)血流速度的比值(TVE/A)，表明有效改善了缺氧引起的右心功能障碍



Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

Amphista——邓迪大学孵化，26S蛋白酶体分子胶?

Amphista的Eclipsys™ 分子胶发现平台

- Amphista是邓迪大学TPD专家Alessio Ciulli衍生企业
- Amphista 的新颖机制方法和化学主导的策略支持开发具有**更好类药特性**的TPD药物，提供**口服生物利用度和有效的组织渗透（包括中枢神经系统）**，并扩大可成功针对多种具有挑战性的疾病的一流药物的开发范围。

	Amphista	Traditional Bifunctional Degraders
	Proprietary chemical warheads	CRBN VHL
SAR flexibility	Highly flexible SAR: desired chemical properties easily introduced into degraders	Fixed warheads, limited SAR: introduction of preferred properties difficult/impossible
IP status	Novel warheads, proprietary IP position	Widely reported – little/no warhead IP available
Oral bioavailability	Routinely available	Possible in some cases with CRBN
CNS penetration	Druglike properties greatly increase CNS potential	Accessible by exception only
Overall druglike properties	Good drug exposure and efficacy across range of tissues	Variable efficacy across cells/tissues

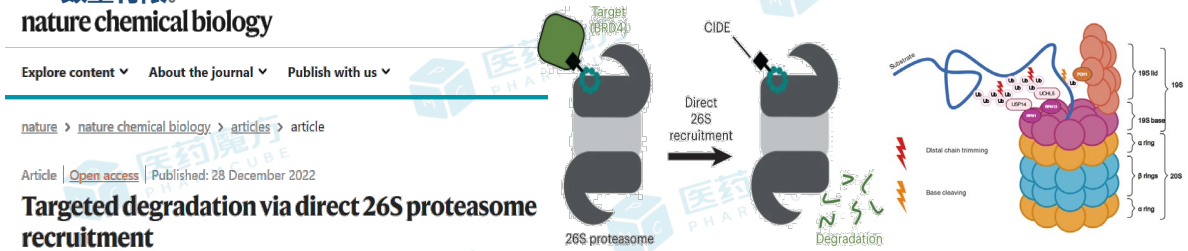
- 相比于一代降解剂（PROTAC：warhead受限，IP范围狭窄，F%难优化仅限CRBN，CNS渗透性差，总体类药性差），**Amphista的独特分子胶具有广泛的优势。**
- **首个管线分子胶，选择性诱导BRD9与DCAF16接近，导致BRD9强烈而快速的降解（存疑）**。

Amphista Therapeutics unveils new differentiated mechanism of action for BRD9 degradation at 2024 Protein Degradation in Focus Symposium

23 May 2024

- First presentation of a novel mechanism of action for the degradation of BRD9 – completely differentiated from cereblon- or VHL-based PROTACs
- Amphista's bifunctional BRD9 degraders selectively induce BRD9 to DCAF16 proximity and serve as molecular glues, leading to strong and rapid degradation of BRD9
- Discovery further underscores Amphista's proprietary chemistry and high-quality science which is being applied to the discovery and development of additional targeted glues beyond BRD9

- Genentech在2022年的NCB报道了蛋白降解新机制：**传统依赖E3的TPD方法取决于POI是否存在可用的赖氨酸以及连接酶在相关组织中的表达和亚细胞定位；将蛋白质直接靶向26S蛋白酶体将提供一种诱导有效底物降解的替代策略。但该方法目前受限于针对26S亚基的合适配体数量有限。**



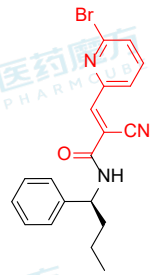
Nat Chem Biol 19, 55–63 (2023).
DOI: 10.3384/diss.diva-167520

专利盘点：依赖去泛素化酶(DUB)的分子胶降解剂

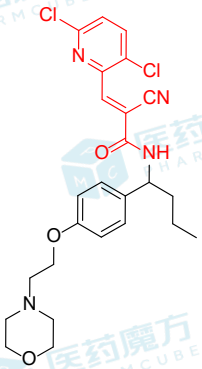
公开号	DUB	降解底物	专利标签	公开日
WO2019238816A1	UCHL5	BRD4	UCHL5配体、PROTAC	2019-12-19
WO2019238886A1	USP14	BRD4	USP14配体、PROTAC	2019-12-19
WO2019238817A1	RPN11	BRD4	RPN11配体、PROTAC	2019-12-19
WO2022129925A1	UCHL5	BRD4、CDK9	UCHL5配体、PROTAC	2022-06-23
WO2023242597A1	UCHL5	BRD4、BRD9、SMARCA2	PROTAC、**分子胶**	2023-12-21
WO2023242598A1	UCHL5	AR、ER	**分子胶**	2023-12-21
WO2024057021A1	UCHL5	BRD9	**分子胶**	2024-03-21

配体优化 分子胶设计

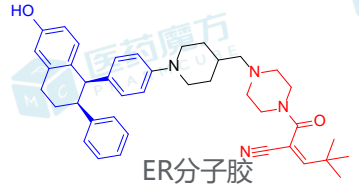
- 文献中UCHL5抑制剂



WP1130



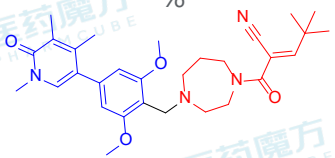
EOAI3402143(G9)



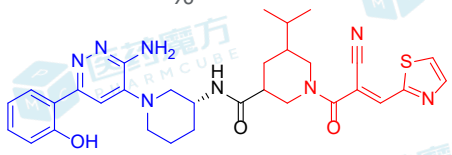
ER分子胶
WO2023242598A1
DC_{50} ≤ 10 nM; Dmax = 50 ~ 65 %



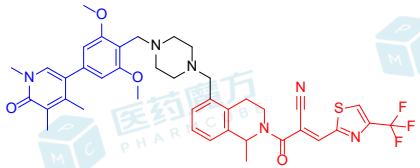
AR分子胶
WO2023242598A1
DC_{50} ≤ 10 nM; Dmax = 50 ~ 65 %



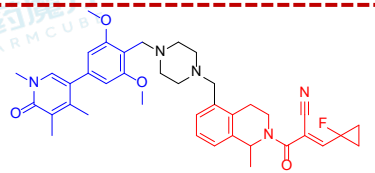
BRD9/BRD4分子胶，非选择性
WO2023242597A1
DC_{50} ≤ 25 nM; Dmax ≥ 70 %



SMARCA2分子胶
WO2023242597A1
Dmax = 65 ~ 80 %



BRD9分子胶，选择性
WO2024057021A1
DC_{50} ≤ 1.25 nM; Dmax ≥ 75 %



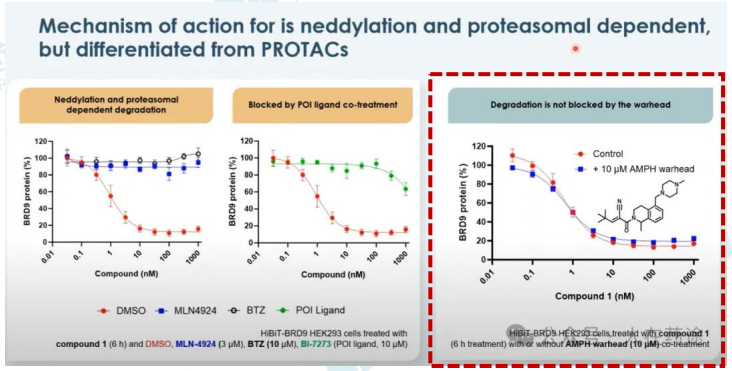
BRD9分子胶，选择性
WO2024057021A1
DC_{50} ≤ 1.25 nM; Dmax ≥ 75 %

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

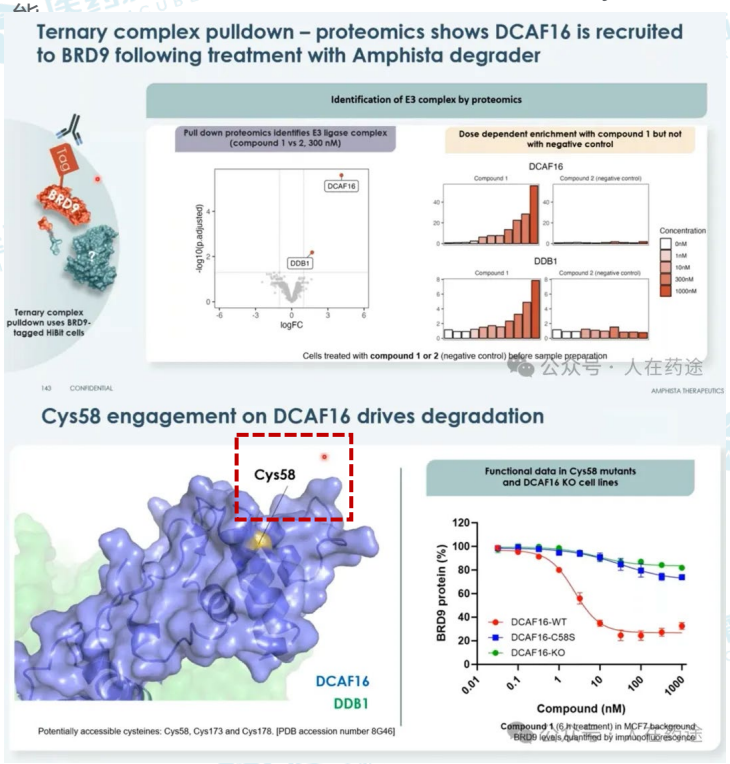
Amphista——失之东隅，收之桑榆

瞄准UCHL5，误中DCAF16

- 加入降解决定子并不影响降解活性，这与TPD机制相悖

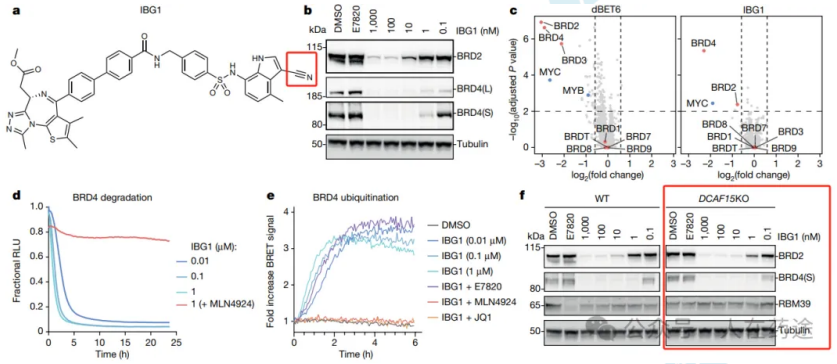


- 蛋白质组学+结构生物学发现共价结合DCAF16 Cys58发挥降解功



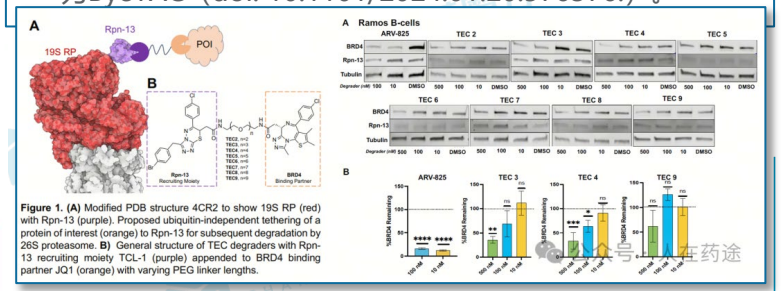
DCAF16：CRBN后的分子胶新选择？

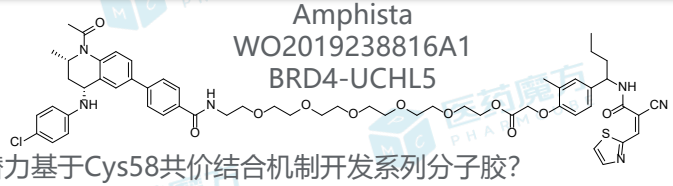
- Alessio Ciulli实验室设计基于DCAF15配体E7820的分子胶，机制验证却通过DCAF16（无机制论证）*Nature 627, 204–211 (**2024**).*



26S 蛋白酶体降解剂，希望曙光

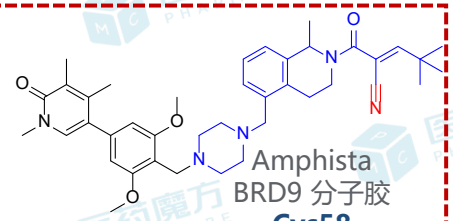
- 加州大学于今年初在 Biorxiv 发表的文章证实了不依赖于E3连接酶的 26S 蛋白酶体降解剂的可行性，并将其命名为为ByeTAC（doi: 10.1101/2024.01.20.576376.）。



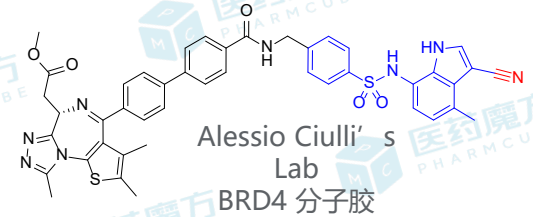


Amphista
WO2019238816A1
BRD4-UCHL5

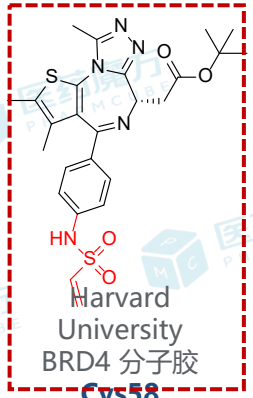
- 目前文献/专利报道DCAF16分子胶，DCAF16 binder部分形式各异，是否有潜力基于Cys58共价结合机制开发系列分子胶？



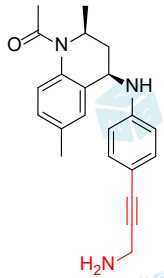
Amphista
BRD9 分子胶
Cys58



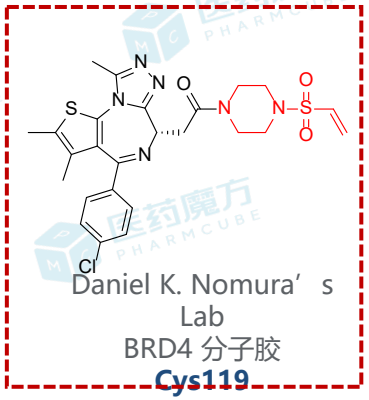
Alessio Ciulli’s Lab
BRD4 分子胶



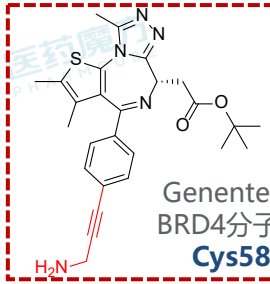
Harvard University
BRD4 分子胶
Cys58



Plexium
BRD4 分子胶



Daniel K. Nomura’s Lab
BRD4 分子胶
Cys119



Genentech
BRD4分子胶
Cys58

PHARMCUBE

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024



NextPat

更精准高效的医药专利数据库

NextPat是一款垂直医药领域的专利数据产品，提供专利检索、分析、监测一站式服务，旨在辅助项目决策，助力行业创新。

1. 全球医药行业专利数据
2. 人工解读 + AI解析数据
3. 打通其他魔方产品数据
4. 功能贴合医药工作场景

欢迎扫码申请数据库免费试用

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

想及时获取医药行业最新热点动态及机会？

扫描二维码免费订阅

福利限时开放中....

福利1：免费订阅医药行业最新动态邮件

魔方新闻日报

每日早8：00发送，快速知晓医药行业重点/热点事件

- ·组织架构调整及人事变动
- ·企业投融资及授权交易
- ·药物研发和注册进展
- ·人物专访、专家观点和综合性深度分析

新药动态日报(英文版)

纵览每日全球医药行业每日热点和前沿事件

- ·监管机构审评审批动态
- ·最新药物临床试验进展
- ·全球重磅交易/合作事件
- ·前沿转化医学文献追踪
- ·全球重要学术会议梳理
- ·魔方精选行业研究报告

核心行业数据监测周报

总结上一周核心行业数据，更新竞争格局，了解热门事件

- ·中国境内重点赛道药物申报动态
- ·中国境内招采和政策要闻
- ·全球重点临床结果和热门投融资事件
- ·重点公司战略和管线进展、前沿医学、行业分析等

福利2：免费订阅医药行业最新交易/投融资事件消息，支持预警第一时间推送至微信手机端



扫描右侧二维码关注医药魔方数据库公众号
在底部菜单栏-订阅助手即可完成订阅



PHARMCUBE

免责声明 Disclaimer of liability

本报告由医药魔方制作,未经医药魔方许可,严禁将本报告大规模传阅。

医药魔方不对本报告内的数据做超出客户服务协议之外的承诺。本报告不构成任何立项、投资、交易建议。阅读者应审慎使用本报告信息，如因阅读者使用不当造成损失，医药魔方概不负责。医药魔方不会因为接收人收到本报告而视其为客户。

对本报告有任何疑问和建议或者是数据上的需求，欢迎扫码添加魔方君企业微信联系。

This report is produced by PharmCube and is only available for paid users of PharmCube. Mass distribution or circulation of this report without permission is strictly prohibited.

PharmCube does not make any commitments beyond the customer service agreement for the data in this report. Information in this report should not be considered project initiation or personalized investment/business advice. The receipt of this report does not necessarily make a recipient a PharmCube client.

For any inquiries, suggestions or needs for data, please scan the QR code or reach us by e-mail.

Contact us
Email: hi@pharmcube.com
Tel: 010-64736966
021-66292268

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024

55

医药魔方 | 数据智略与咨询
Data Intelligence & Consulting

感谢陪伴 THANK YOU

关注魔方Plus

Copyright © PHARMCUBE ALL RIGHT RESERVED 2024