

# 大健康与新医疗

BIG DATA Health  
and New Medical

2023年  
第17  
期

上海科学技术情报研究所  
上海市前沿技术发展研究中心  
技术与创新支持中心(TISC)



## 分子胶研究进展

### 编者按

分子胶 (Molecular glues) 是近年来小分子药物研发领域的革命性突破。不同于传统小分子抑制剂，分子胶可以诱导两种通常不相互作用的蛋白质之间的相互作用，克服不可成药难题。目前大多数分子胶被开发用于诱导 E3 泛素连接酶与靶蛋白之间的新型相互作用，导致靶蛋白降解，也即分子胶降解剂 (molecular glue degrader, MGD)。此外，一些非降解剂分子胶也在发展中。

2023 年，资本“寒冬”持续，各赛道发展平缓，但近期分子胶赛道热度攀升，在巨头合作、融资、研发等方面均有好消息。笔者梳理近期分子胶相关的理论研究、药物研发及市场动态，供读者参考。

## 目 录

<b>理论研究.....</b>	<b>3</b>
分子胶 RMC-4998/RMC-6291 打破 KRAS 不可成药的传说.....	3
加州大学伯克利分校发现靶向 NF- $\kappa$ B 的共价分子胶降解剂.....	6
上科大发现分子胶可增强 PD-1 抗体肿瘤免疫疗效.....	7
<b>药物研发.....</b>	<b>9</b>
BMS 创新分子胶 iberdomide 在中国启动 3 期临床.....	9
格博生物新型分子胶降解剂在中国获批临床试验.....	10
Salarius 展示 SP-3164 的最新临床前数据.....	12
分迪药业首个双靶点分子胶新药临床试验获批.....	14
<b>市场动态.....</b>	<b>15</b>
罗氏与 Monte Rosa 合作开发分子胶药物.....	15
基因泰克与 Orionis Biosciences 合作开发分子胶药物.....	15
分子胶发现人创办新公司 Magnet Biomedicine.....	16

## 理论研究

### 分子胶 RMC-4998/RMC-6291 打破 KRAS 不可成药的传说

KRAS 基因编码一种小的、膜结合的 GTPase，在正常细胞中，KRAS 起着分子开关的作用，在失活（与 GDP 结合）和激活（与 GTP 结合）之间循环。体细胞 KRAS 突变会减弱该蛋白的酶活性，导致 GTP 结合型、激活的 KRAS 的积累、下游信号过度激活，从而导致失控的细胞增殖。

KRAS 突变在各种癌症中普遍存在，但这种致癌蛋白先前被认为是不可成药的，因为它的表面相对平坦，没有明显的小分子结合口袋。2013 年，加州大学旧金山分校的化学生物学家 Kevan Shokat 在 Nature 杂志上首次报道了可共价选择性结合 KRASG12C 突变半胱氨酸的分子，为靶向 KRAS 的药物开发带来了新的希望。基于这些突破性发现，FDA 于 2021 及 2022 年先后批准 KRAS G12C 抑制剂 sotorasib 和 adagrasib 上市，这些药物为具有 KRASG12C 突变的癌症患者带来了显著的生存益处。

从具体机制来看，这些抑制剂选择性地靶向失活的 GDP 结合型 KRAS G12C（第一代 KRAS G12C 抑制剂通过抑制失活的 GDP 结合型 KRAS G12C 向

激活的 KRAS G12C 转化来发挥药理活性) ，但一些患者可能不响应这类抑制剂或产生耐药。2023 年 8 月 17 日，最新发表在 Science 杂志上的一项研究中，Memorial Sloan Kettering 癌症中心及 Revolution Medicines 的研究团队报道了一种利用分子胶靶向激活的 GTP 结合型 KRAS G12C 的新方法。这种分子胶招募细胞伴侣亲环素 A (cyclophilin A, CYPA)来阻断 KRASG12C 诱导的致癌信号。

CYPA 最初被发现是免疫抑制药物 cyclosporin A 的高亲和力受体。随后，CYPA 被发现具有参与蛋白质折叠的肽基脯氨酰顺反异构酶活性。值得注意的是，CYPA-cyclosporin A 复合物被发现能够结合并抑制钙调磷酸酶的活性（钙调磷酸酶是辅助性 T 细胞中钙信号传导所必需的）。这揭示了一种前所未有的小分子作用模式，它像分子胶一样将两种不相互作用的蛋白质结合在一起，以显示其活性。除了 cyclosporin A ，另外两种大环免疫抑制药物 FK506 和 rapamycin 也被发现起分子胶的作用。通过搜索 cyclosporin A 类天然产物，科学家们发现了也能够与 CYPA 结合的 sanglifehrin A。CYPA - sanglifehrin A 复合体的高分辨率晶体结构揭示了在 sanglifehrin A 中存在一个最小的三肽基序，介导

其与 CYPA 的相互作用。

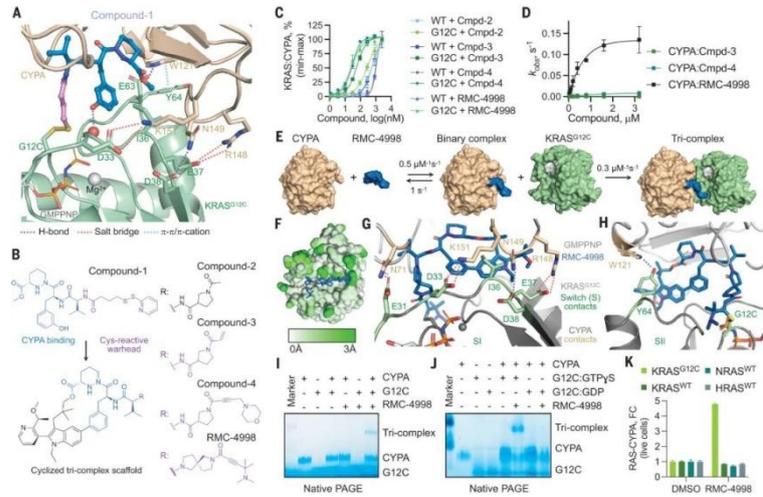


图 1 开发靶向 KRASG12C 激活状态的三元复合物抑制剂

在这项最新发表在 Science 上的研究中，科学家们通过在 sangliferhin A 的三肽 CYPA 结合基序上连接一个半胱氨酸反应片段，开始寻找 GTP 结合型 KRASG12C 的抑制因子。得到的工具化合物能够诱导与 CYPA、GMPPNP(一种 GTP 类似物)结合 KRASG12C 三元复合物的形成。基于该复合物的晶体结构，科学家们对工具化合物进行了优化，最终得到的先导化合物 RMC-4998 对 GTP 结合型 KRASG12C 表现出了高效力和选择性，阻断了其信号活性（下图）。这些结果为进一步开发临床候选药物 RMC-6291 铺平了道路，该药物目前正在晚期 KRASG12C 突变癌症患者的 I/Ib 期临床试验(NCT05462717)中进行测试。

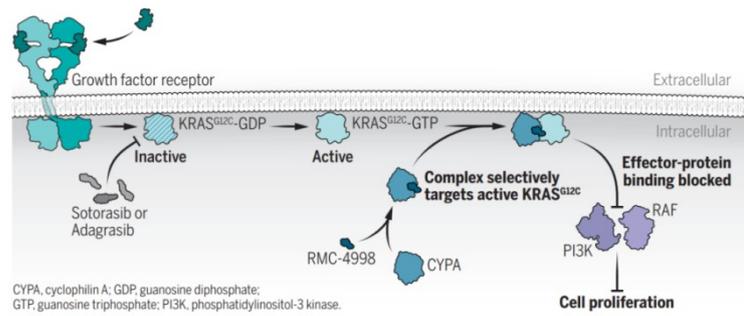
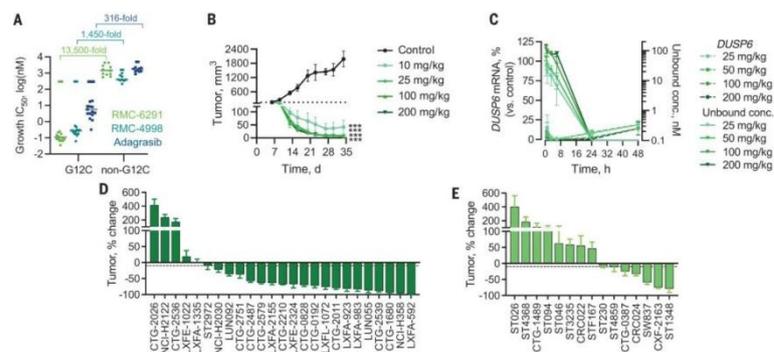


图 2 以分子胶抑制 KRAS 突变

RMC-4998 诱导三元复合物形成的能力部分归因于 RMC-4998 结合诱导的 CYPA 的新形态表面的形成，涉及 CYPA 的至少四个残基：Asn71、Lys151、Arg148 和 Trp121。值得注意的是，原本不与 KRASG12C 相互作用的 CYPA 在与 RMC-4998 结合后，能够与 KRASG12C 形成广泛的表面相互作用。综合先前的研究表明，CYPA 能够以一种配体依赖的方式与不同的蛋白质形成直接相互作用，包括钙调磷酸酶（通过 cyclosporin A），肌苷单磷酸脱氢酶-2（通过 sanglifehrin A），以及与 GTP 结合型 KRASG12C（通过 RMC9448），这表明 CYPA 表面可能具有适应新的相互作用表面环境的不寻常的能力。

与传统的 KRASG12C 小分子抑制剂(如 sotorasib 和 adagrasib)相比，CYPA 结合分子胶具有几个优点。首先，CYPA-RMC-4998 复合物更广泛的复合表面

的形成使得选择性靶向 KRASG12C-GTP 成为可能。其次，三元复合物中 CYPA 的存在阻塞了 KRASG12C 顶部的空间，阻止了与已知下游效应蛋白的结合，包括 RAF 和 PI3K。此外，KRASG12C-GTP 与 RMC4998 和 CYPA 表面残基的多重相互作用使得 KRAS 或 CYPA 的耐药突变更难出现。该研究已经证实，参与 KRASG12C 相互作用的一个 CYPA 残基突变没有完全阻碍 CYPA-RMC-4998-KRASG12C 复合物的形成。



**图 3 三元复合物抑制剂有效且选择性地抑制 KRASG12C 驱动的肿瘤生长**

RMC-4998 和 RMC-6291 在 KRASG12C 依赖性肿瘤细胞中均可阻断致癌信号，并在这些癌症的人类异种移植模型中带来了深度且持久的肿瘤消退。与现有的 KRASG12C-GDP 抑制剂相比，RMC-6291 究竟是否具有更强的疗效和更持久的患者反应非常令人期待。

总结来说，这项研究证明，分子胶 RMC-4998 及 RMC-6291 被证明可以重

塑细胞伴侣亲环素 A (CYPA) 的表面，形成一个对激活型 KRAS 具有亲和力的新形态界面，并通过与激活状态突变 KRASG12C 蛋白的半胱氨酸残基的共价、不可逆结合，实现了对 KRASG12C 突变体的高选择性。被“困”在这些三复合物中的激活型 KRASG12C(ON) 被阻断，无法与传递致癌信号的下游效应分子相互作用。

Science 杂志针对这项新成果配发的一篇观点文章称，RMC4998 和 RMC-6291 的成功开发体现了结构生物学、理性设计和药物化学在分子胶发现中的力量。该研究中针对 KRASG12C 的药物发现方法，也可能用于其它 KRAS 突变体及其它不可成药靶点的药物开发。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/zj2lnJrLnoId4iV1otnHLg>

## 加州大学伯克利分校发现靶向 NF- $\kappa$ B 的共价分子胶降解剂

2023 年 4 月，来自美国加州大学伯克利分校的 Daniel K. Nomura 课题组在 Cell Chemical Biology 上发表了题为 Chemoproteomics-enabled discovery of a covalent molecular glue degrader targeting NF- $\kappa$ B 的文章，在这篇文章报道的工作

中，他们通过筛选一个共价配体库，并利用化学蛋白质组学平台发现了一个独特的依赖 E2 泛素结合酶的共价分子胶。

首先，他们选用了 HAP1 细胞系，从一个含有 750 个丙烯酰胺结构的分子库中进行抗增殖活性筛选，在第一轮筛选中一共得到了 11 个阳性分子，其中 3 个分子——EN222，EN450 和 EN266 表现出强的增殖抑制活性（> 90%）。接下来作者验证这 3 个分子的增殖抑制活性是否通过泛素化-蛋白酶体降解系统，发现 EN450 和 EN266 在对照组中的细胞数显著少于 UBE2M 敲除组，其中 EN450 尤为明显，成为了后续重点研究对象。作者后续发现 EN450 的增殖抑制活性会被 NEDD 化抑制剂 MLN4924 和蛋白酶体抑制剂硼替佐米抑制，进一步证实了 EN450 的抗增殖抑制活性是依赖于 UPS 降解系统的。

接下来，作者利用基于同位素串联正交蛋白水解活性的蛋白质分析(isoTOP-ABPP)寻找 EN450 的共价结合靶点。通过竞争性分析 HAP1 细胞中的 EN450 共价蛋白靶向与半胱氨酸反应性炔烃功能化碘乙酰胺探针标记，作者一共发现了 81 个潜在靶点，通过对这些潜在靶点的讨论与分析，作者倾向于认为 EN450 更

有可能直接与 UPS 系统中的某个蛋白结合，而不是直接与目标蛋白结合，因此作者优先验证了这些潜在靶点中唯一直接参与 UPS 降解过程的蛋白——UBE2D1/2/3/4，一类 E2 泛素结合酶。作者最终确定了 UBE2D1 中的 C111 是 EN450 的共价结合靶点。

最后作者使用 TMT 定量蛋白组学技术，确定了 NFκB1 是 HAP1 细胞中被降解的蛋白靶点，并且在 WB 中观察到了 NFκB1 的前体蛋白 p105 和加工后与 DNA 直接结合的 p50 都存在降解，而在 NEDD 化抑制剂 MLN4924 的存在下，观察到 NFκB1 蛋白含量的下降，没有观察到 EN450 引起的进一步下调。最后，作者通过 pulldown 实验，证实了 UBE2D1、NFκB1 和分子胶 EN450 之间形成了复合物。

在这项研究中，作者使用共价化学蛋白质组学发现了一种共价分子胶降解剂，该降解剂独特地诱导 E2 泛素连接酶 UBE2D1 与核转录因子 NFκB1 的接近，以 NEDD 化和蛋白酶体依赖的方式降解 NFκB1。这项研究同时表明，E2 泛素连接酶的变构位点可以被小分子分子胶直接靶向，与新底物蛋白进行相

互作用。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/tZT4iI1DFeRkTp-3sVk0tQ>

## 上科大发现分子胶可增强 PD-1 抗体肿瘤免疫疗效

近日，上海科技大学生命科学与技术学院仓勇教授团队在 Cell 子刊 Cell Chemical Biology 上发表了题为：Lenalidomide bypasses CD28 co-stimulation to reinstate PD-1 immunotherapy by activating Notch signaling 的研究论文。

该研究发现分子胶药物来那度胺可以恢复 PD-1 抗体的肿瘤免疫治疗效果，并抑制缺乏 T 细胞共刺激信号的小鼠的肿瘤生长。这表明来那度胺可以增强 PD-1 抗体治疗癌症的潜力。

仓勇教授是达歌生物（Degron Therapeutics）的联合创始人兼首席科学官，达歌生物是一家具有独特分子胶（Molecular Glue）靶向蛋白降解技术平台的新药研发公司，该公司于 2022 年 6 月 9 日完成 2200 万美元 A 轮融资。

在这项最新研究中，研究团队构建了一个对来那度胺敏感的 CRBN 人源化小鼠模型，并证明来那度胺可以在没有 CD28 受体的情况下共刺激 CD8+ T 细胞

研究他的利用 CD28-KO 的 CRBN 人源化小鼠模型和结直肠癌患者的肿瘤样本，证明来那度胺可以恢复 CD28-CD8+ T 细胞对 PD-1 抗体的反应，从而使 CD28 缺失导致的 PD-1 抗体治疗无效得到恢复。

这项研究证明，来那度胺可以通过上调免疫系统信号分子白细胞介素 2 (IL-2) 的分泌来共同刺激 T 细胞。通过转录组测序，研究团队发现来那度胺还能上调 Notch 靶点。同时阻断 IL-2 和 Notch 信号通路，会限制来那度胺对 T 细胞的共刺激作用，使来那度胺和 PD-1 抗体的联合治疗失效。

来那度胺作为抗骨髓瘤药物于 2005 年获批上市，它能直接杀死骨髓瘤细胞，同时增强 T 细胞抗肿瘤活性以抑制肿瘤生长。来那度胺被批准用于治疗多发性骨髓瘤 (MM)、5q 缺失型骨髓增生异常综合征 (MDS)、套细胞淋巴瘤和其他血液肿瘤。此外，来那度胺的迭代产品泊马度胺，第三代免疫调节剂，作为分子胶在治疗复发难治性多发性骨髓瘤 (MM) 方面也取得了巨大成功。

达歌生物联合创始人兼首席执行官邹丽晖博士表示，基于科学的创新是达歌探索分子胶药物和癌症免疫机制研究的核心战略。仓教授实验室所做的这项工作揭示了 IKZF1 和 IKZF3 的降解剂可以通过调节免疫调节网络重新激活 T 细



胞来攻击癌症。这一发现也为达歌提供了新的思路，可以将这种机制引入公司的分子胶项目。

仓勇教授表示，达歌管线中针对新型肿瘤靶点的分子胶降解剂可以通过化学修饰，选择性地保留降解 IKZF1 和 IKZF3 的能力。因此，此类药物可以通过两种不同的机制杀死癌细胞，即直接失活癌基因和诱导 T 细胞激活免疫反应来控制癌症。

资料来源：<https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20220701/content-1392862.html>

## 药物研发

### BMS 创新分子胶 iberdomide 在中国启动 3 期临床

中国药物临床试验登记与信息公示平台官网公示，百时美施贵宝（BMS）公司及旗下新基（Celgene）公司在中国启动了 iberdomide 胶囊的国际多中心 3 期临床研究，针对适应症为**新诊断的多发性骨髓瘤**。公开资料显示，iberdomide 是一款靶向 Ikaros/Aiolos（IKZF1/3）的蛋白降解疗法，也是一款**基于度胺类分子进一步优化产生的分子胶类化合物**。

多发性骨髓瘤（MM）是一种危及生命的血癌，它是由于骨髓中的浆细胞癌变影响正常血细胞的生成，导致血细胞指数下降、骨骼和肾脏损伤。多发性骨髓瘤的主要治疗方案包括化疗、免疫调节药物（IMiDs，如来那度胺）和/或蛋白酶体抑制剂（PIs，如硼替佐米）联合或不联合干细胞移植。尽管有可用的治疗方法，MM 仍然是一种无法治愈的恶性肿瘤，并且与显著的患者负担相关。

公开资料显示，百时美施贵宝公司的蛋白稳态（Protein Homeostasis）技术平台使用多种不同的方法来达到降解靶标蛋白的效果，其中包括被称为 CELMoD 的分子胶类化合物。它们通过与 E3 泛素连接酶 Cereblon 结合，改变



其底物特异性，让它能够标记与癌症相关的蛋白，促使它们降解。其中，基于度胺类分子进一步优化产生的多款 CELMoD 已经进入临床开发阶段，包括本次在中国启动临床的 iberdomide (CC-220)。

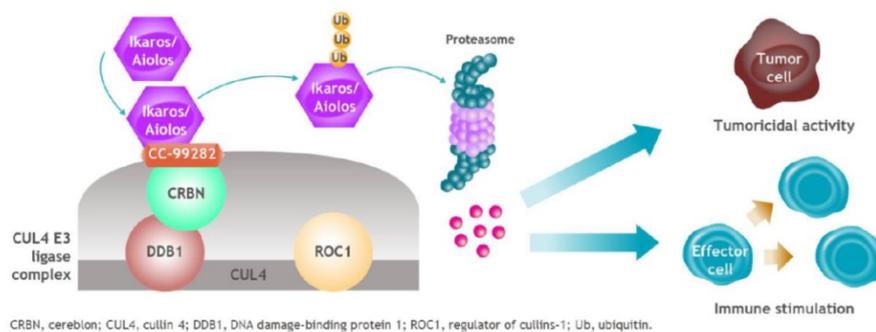


图 1 降解 Ikaros/Aiolos 蛋白的 CELMoD 作用机制

来那度胺和泊马度胺已经是治疗多发性骨髓瘤的常用免疫调节药物。研究人员发现，这两种度胺类分子抗癌的作用机制之一是与 E3 连接酶 Cereblon 结合，导致与癌症相关的蛋白的降解。基于这一机理进一步优化开发的 CELMoD 与 Cereblon 结合后，能够促进对 IKZF1/3 蛋白的降解，不但提高肿瘤“自杀”的活性，而且刺激效应免疫细胞的增殖。

根据百时美施贵宝官网，iberdomide 目前有两项适应症已经进入 3 期临床试验阶段，分别针对多发性骨髓瘤 (MM) 的 2L+ 治疗以及新诊断 MM 患者在接受自体干细胞移植后的维持治疗。在治疗接受过多种前期治疗的多发性骨髓瘤

患者的临床试验中，iberdomide 与其它多发性骨髓瘤标准治疗药物联用，已经表现出良好的抗癌活性。

本次百时美施贵宝公司在中国启动的即是一项在**新诊断的多发性骨髓瘤 (NDMM)** 受试者中比较自体干细胞移植 (ASCT) 后使用 iberdomide 维持治疗与来那度胺维持治疗的两阶段、随机、多中心、对照、开放性、3 期研究。

该研究的主要终点指标是无进展生存期，**中国主要研究者**为北京大学人民医院**黄晓军教授**。该研究拟在中国境内入组 183 人，在国际入组 1216 人。

针对多发性骨髓瘤，百时美施贵宝公司此前已经在 2023 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上公布了一项 1/2 期临床研究结果，研究评估了 iberdomide 联合第二代蛋白酶体抑制剂 carfilzomib 及地塞米松，治疗**新诊断的适合移植的 MM 患者**的安全性和疗效。该研究第一阶段的主要目标是确定联合疗法的安全性，2 期研究的主要目标是评估接受 2-4 个周期联合疗法、自体干细胞移植和 6 个周期 iberdomide 巩固治疗的患者的完全缓解 (CR) 和严格缓解 (sCR) 率。

该研究初步结果显示，联合治疗方案较为安全，唯一报道的 3 级治疗相关不良

反应 (TEAEs) 是中性粒细胞减少症。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/txXcU6mO8zBjK0n8fNPrtQ>

## 格博生物新型分子胶降解剂在中国获批临床试验

2023年10月7日，杭州格博生物医药有限公司（简称“格博生物”）收到中国国家药品监督管理局（NMPA）核准签发的《药物临床试验批准通知书》，批准其自主研发的新型分子胶降解剂 GLB-002 在非霍奇金淋巴瘤（NHL）及多发性骨髓瘤（MM）等血液肿瘤中开展临床试验。

格博生物成立于2021年3月，是一家专注于靶向蛋白降解新药（Targeted Protein Degradation, TPD）研发的生物医药公司。成立至今，该公司已获得了近9000万美元融资，投资机构包括高瓴创投、启明创投、礼来亚洲基金、凯泰资本和君联资本等。

分子胶是格博生物的主要研究方向。据格博生物创始人兼首席执行官（CEO）卢刚博士在此前接受药明康德内容团队采访时介绍：“分子胶，顾名思义，它就像一种粘合剂，通过特异性指引两种或多种大分子结合在一起，进而



产生特定的生物学效应。简单来说，分子胶降解剂是一类通过诱导 E3 泛素连接酶底物受体与靶蛋白之间新型蛋白相互作用从而导致靶蛋白降解的小分子。这类药物具有口服利用度高、成药性好、可靶向更多‘不可成药’靶点等优势。”

2023 年 4 月，格博生物开发的新型分子胶降解剂 GLB-001 已获得 FDA 临床默示许可，针对的适应症为髓系恶性肿瘤。目前，该药已在美国临床中心启动受试者入组，并同步在中国递交了 pre-IND 申请。

根据格博生物新闻稿，本次在中国获批临床的 GLB-002 是格博生物自主研发的一款新一代分子胶降解剂，它具有全新化学母核结构的 CRBN E3 连接酶调节剂（CELMoDs）。该候选药可通过与 CRL4CRBNE3 连接酶 CRBN 相结合，促使转录因子 IKZF1（Ikaros）和 IKZF3（Aiolos）的泛素化，继而被蛋白酶体降解，激活多种抗肿瘤的下流反应，最终对 NHL 和 MM 等血液肿瘤发挥治疗作用。

作为新一代分子胶降解剂，GLB-002 已在前期研究中展示出了优于其它在研分子胶药物的优势。蛋白质组学分析显示，GLB-002 具有高度蛋白降解选择性，仅显著降解 IKZF1/3 蛋白，对其它新型底物降解无影响。临床前毒理研究

结果显示，GLB-002 优良的药代动力学性质和高选择性极大提高了 GLB-002 的治疗窗口。同时，GLB-002 在体外 NHL 和 MM 耐药细胞系中也表现出了显著的抗肿瘤增殖活性。

格博生物在新闻稿中表示，GLB-002 有望解决已获批上市的度胺类免疫调节药物（IMiDs）针对 IKZF1/3 非特异性降解造成的选择性差、脱靶毒性和耐药性的问题。同时，与正在开展临床试验的一些第四代 CELMoDs 降解剂相比，GLB-002 对 CRBN 的结合亲和力和新底物蛋白的降解选择性均显著增加，是一款针对 NHL 和 MM 等血液肿瘤极具前景的潜在疗法。

格博生物创始人兼 CEO 卢刚博士表示，GLB-002 是格博生物自主开发的第二款获批临床试验的分子胶产品，也是新一代高选择性 IKZF1/3 分子胶降解剂。临床前数据显示 GLB-002 具有降解活性强、选择性高、蛋白降解更彻底和克服免疫调节药物获得性耐药的特点，格博生物相信 GLB-002 能在不同类型的血液肿瘤患者中获得更优异的临床疗效，期待 GLB-002 成为同类最优产品，更好满足 NHL、MM 等血液瘤患者的临床需求。

资料来源：<https://finance.sina.com.cn/stock/med/2023-10-08/doc-imzqkuwi9019446.shtml>



## Salarius 展示 SP-3164 的最新临床前数据

2023年6月12日，Salarius Pharmaceuticals（简称“Salarius”）在2023年欧洲血液学协会（EHA）混合会议上，展示了题为“一种新型脑结合分子胶 SP-3164，在非霍奇金淋巴瘤中展示出临床前活性”的海报。

具体内容显示：

给药后2小时，SP-3164能够有效降解内外周血单核细胞(PBMC)中 Ikaros 和 Aiolos (I/A)；在24小时内以剂量和时间依赖性方式增加。

在治疗后96小时内，SP-3164不会对临床相关浓度的PBMC产生负面影响。

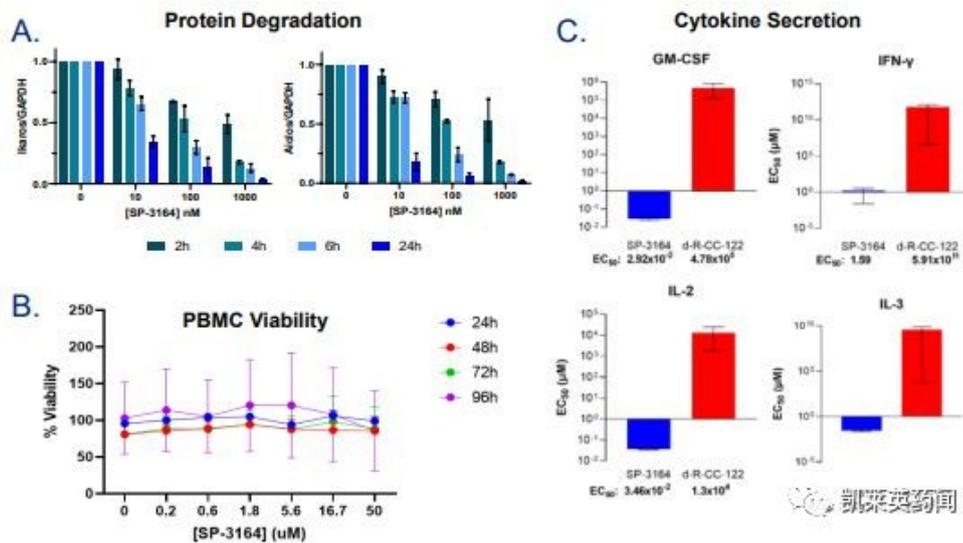


图1 SP-3164 临床前数据

除了具有直接的抗肿瘤作用外，SP-3164还诱导抗癌免疫调节作用。

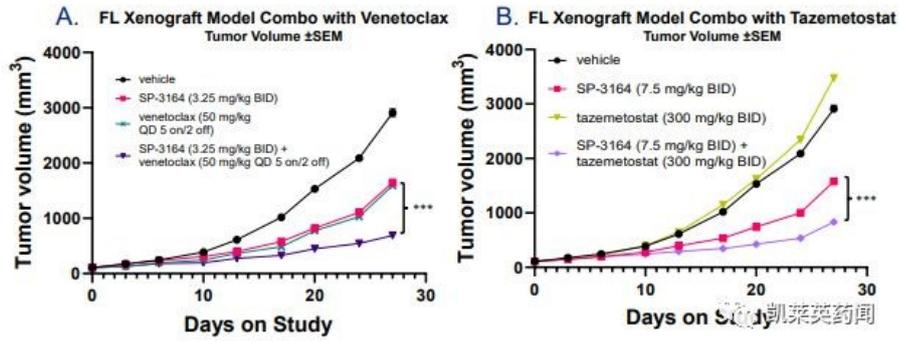


图 2 SP-3164 临床前数据

此外，新的蛋白质组学数据表明，SP-3164 比标准治疗药物来那度胺，诱导更多的促癌蛋白质降解。

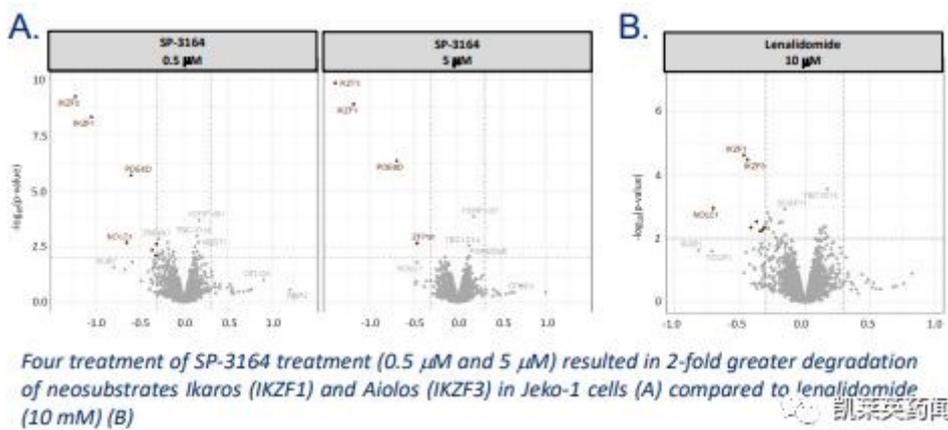


图 3 SP-3164 临床前数据

### 关于 SP-3164

SP-3164 是下一代口服分子胶，使用 Salarius 的氘手性转换平台来稳定阿伐多胺的首选 (S) 对映异构体。阿伐多胺(CC-122)是一种经过广泛研究的临床化合物，在 NHL 和其他血液系统恶性肿瘤中，已显示出令人鼓舞的单药和联合治疗的临床疗效；在分子的手性中心添加氘可防止转化为不需要的 (R) -对映体，

从而开发 (S) -对映异构体作为潜在的新癌症治疗方法。

目前，SP-3164 正在进行 IND 研究，预计将于 2023 年进入临床。

资料来源：<https://www.163.com/dy/article/I74HKDAM0552Q7S2.html>

## 分迪药业首个双靶点分子胶新药临床试验获批

近日，成都分迪药业有限公司(简称：分迪药业)提交的首个以分子胶技术开  
发的双靶点分子胶新药 FD-001 胶囊新药临床试验申请(IND)获国家药品监督管  
理局默示许可(受理号：CXHL2300390 和 CXHL2300391)，适应症为急性髓系白  
血病(AML)、多发性骨髓瘤(MM)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)等血液肿瘤的治疗。

FD-001 是利用分迪药业专有的“ProDeDrug”分子胶合理设计平台开发的一种  
口服分子胶药物。临床前研究显示，其具有治疗 AML、MM 和 NHL 等血液肿  
瘤的潜力。小鼠异种移植肿瘤模型体内药效研究表明，间断给药可以显著减少  
肿瘤体积，进一步确定了患者的给药频率。重要的是，FD-001 给药不到两周即  
可完全消除肿瘤，并在研究结束前动物体内肿瘤不复发。这是由于 FD-001 可降  
解血液肿瘤中的转录因子 GSPT1 靶蛋白，从而诱导 AML、MM 和 NHL 等肿瘤



细胞的调亡，并能清除肿瘤干细胞且不影响正常造血干细胞，可克服维奈克拉 (Venetoclax)的不足。

临床前研究还表明，FD-001 具有优异的口服吸收能力，使得其在动物体内的药效优于 BMS 的 CC900009 和 BiotheryX 的 BTX-1188。FD-001 在同剂量下体内药效是 CC900009 的 25 倍，完全清除肿瘤的剂量是 BTX-1188 的 1/13。动物安评研究显示，其安全剂量略高于 CC90009。因此，FD-001 相对于前两者具有更宽的安全窗口。

分迪药业 CEO 蔡鑫博士表示，“FD-001 与 CC90009 等单独降解 GSPT1 的分子胶不同，除主要降解 GSPT1，后续研究证明其也降解 IKZF1/3，双靶点的降解结合了对肿瘤细胞的有效杀灭和对免疫系统的调节作用，有望成为同类最优的药物分子，可产生更好的疗效和更少的潜在毒副作用。我们将快速推进该分子胶的临床试验，鉴于 AML 在美国属于罕见病，而在中国具有患者优势，FD-001 有望成为该靶点全球首家获批上市药物。我们也正在通过合作方式积极探索分子胶偶联抗体药物，希望拓展分子胶药物的疾病治疗领域。”

资料来源：<https://finance.sina.com.cn/jjxw/2023-06-27/doc-imyysxhx0406001.shtml>



## 市场动态

### 罗氏与 Monte Rosa 合作开发分子胶药物

2023 年 10 月 17 日，Monte Rosa Therapeutics（简称“Monte Rosa”）宣布，与罗氏（“Roche”）达成战略合作和许可协议，共同开发治疗肿瘤和神经系统疾病的新颖分子胶药物。

根据协议条款，Monte Rosa 将获得 5000 万美元的预付款，并有资格在未来获得可能超过 20 亿美元的临床前、临床、商业和销售里程碑付款以及分级特许权使用费。

此外，双方还商定了一种在前两年内扩大多个目标合作的机制。这种情况下，罗氏需要为提名、临床前、临床、商业和销售里程碑支付额外费用，以及最终产品的分级特许权使用费；Monte Rosa 将针对多个选定的癌症和神经系统疾病靶标进行发现和临床前活动，以达到既定目标，并保留合作项目的全部所有权。

同日，Monte Rosa 还公布了 MRT-2359 的中期临床积极数据，MRT-2359 是一种口服的 GSPT1 分子胶降解剂（MGD），在经过大量预先治疗的肺癌和高

级别神经内分泌癌患者中，表现出良好的耐受性、药代动力学 (PK) 和药效学 (PD) 特征。

Monte Rosa 是一家临床阶段生物技术公司，为肿瘤、自身免疫和炎症性疾病等领域患有严重疾病的患者开发高选择性 MGD 药物。

Monta Rosa 的 QuEEN 发现引擎结合了人工智能引导的化学、多样化的化学库、结构生物学和蛋白质组学，以识别可降解的蛋白质靶点并以前所未有的选择性合理设计 MGD。

基于 QuEEN 平台，MontaRosa 已开发了 7 种药物，其中 MRT-2359 是唯一获批进入临床阶段的药物。

资料来源：<https://new.qq.com/rain/a/20231018A06QBC00>

## 基因泰克与 Orionis Biosciences 合作开发分子胶药物

Orionis Biosciences 于 2023 年 9 月 21 日宣布与罗氏 (Roche) 旗下基因泰克 (Genentech) 达成金额高达 20 亿美元的多年合作，将共同针对重大疾病领域中的挑战性靶点发现新型分子胶药物，包括肿瘤学和神经退行性疾病。

Orionis Biosciences 是一家旨在发现条件性活化药物以治疗危及生命疾病的



公司。这些药物通过独特的诱导分子接近和协同机制与新靶标相互作用，并增强效力和精确度。该公司开发重点是利用其专有 Allo-glue 平台开发单价分子胶药物，并使用其 a-Kine 平台开发新类型的精密生物制品和基于细胞因子的免疫疗法。该公司正在推进一个深度和多样化的药物模式管线，包括开发可以高精度方式调节适应性和先天性免疫系统的药物，为癌症和其他疾病患者开发有效单药疗法开辟一条新的途径。

Orionis 的 Allo-Glue 平台通过多种独特的方法，针对以传统发现方法难以开发药物的疾病靶标，发现潜在靶向小分子药物。该平台整合了一套专有的化学生物学技术，包括生物测定、计算分析、化学文库和高通量发现自动化等，用于合理设计和优化可促进或诱导活细胞中蛋白质相互作用的小分子。这包括可促进相互作用导致目标降解的分子胶，或通过直接作用或变构机制来调节目标蛋白功能的小分子。

根据协议条款，Orionis 将负责发现和优化基因泰克所指定靶点的分子胶，而基因泰克将负责这类小分子的临床前后期、临床开发、监管申请和商业化。



Orionis 将获得 4700 万美元的预付款，并有资格获得可能超过 20 亿美元的开发里程碑款项。

资料来源：<https://new.qq.com/rain/a/20230921A052U100>

## 分子胶发现人创办新公司 Magnet Biomedicine

近日，一家生物技术公司 Magnet Biomedicine 宣布完成 5000 万美元 A 轮融资，并正式走出隐匿模式。本轮融资由创始和初始投资方 Newpath Partners 和 ARCH Venture Partners 共同领投。

本轮所筹集的资金将会用于支持其搭建差异化技术平台 TrueGlue，以及开发针对心血管疾病、肿瘤学和免疫性疾病的多元化项目组合。

### 分子胶发现人创办，推出“下一代”分子胶化合物

分子胶通常是一类能将两个以上蛋白质相连接的化学小分子。这类小分子通过修饰泛素连接酶表面促进或诱导 E3 泛素连接酶与靶蛋白之间发生蛋白-蛋白相互作用（PPI），从而使靶蛋白泛素化，并降解掉这些靶蛋白。

与传统的抑制剂不同，分子胶不是通过竞争抢占蛋白空间结构发挥作用，而是通过改变蛋白形成新的构型，然后驱动这些蛋白具备新功能来发挥其生理



功能。也因此，分子胶极大扩展了小分子药物可靶向成药靶点范围。近年来，其已经成为了创新药研发领域最热门的研究方向之一。

“分子胶为变革治病方式提供了极大的机会，然而最近的进展主要集中在可将致病蛋白和 E3 连接酶结合的化合物上面，分子胶的大部分潜力尚未开发出来。我们希望找到可以合理选择和设计更多具有高临床治疗意义分子胶候选分子的策略。”Stuart Schreiber 在官方的新闻稿中说道。

Stuart Schreiber 是药物化学领域的顶级科学家，他是博德研究所的创始核心成员、化学生物学的开创者、化学合成专家。他也是分子胶的发现人，20 世纪 90 年代首次提出了“分子胶”这一概念。他的实验室与 Jerry Crabtree 一起绘制了第一个膜到核的信号通路 calcium-calcineurin-NFAT；还共同发现了 mTOR，并阐明了 mTOR 依赖性营养反应信号网络。

也正是基于在化学生物学领域尤其是分子胶方面多年的研究积累，Stuart Schreiber 决心创办一家专注于“下一代”分子胶的生物技术公司。经过与其他联合创始人 Michael Rosbash 以及 Benjamin Cravatt 等的深入交流和沟通，2023 年他们正式创办了 Magnet Biomedicine，并获得了知名生命科学领域风投 Newpath



Partners 和 ARCH Venture Partners 的支持。

据 Stuart Schreiber 介绍，新成立的公司 Magnet Biomedicine 可能会开发降解剂，但是重点在于超越分子胶的传统开发方法，推出“下一代”的分子胶。不限于此前可将致病蛋白与 E3 连接酶的化合物，该公司的目标是重新构想分子胶可靶向的疾病靶点，开发不同种类的配体分子。

该公司首席执行官 Brian Safina 进一步解释道，公司的“下一代”分子胶更专注于组织特异性抑制，可以通过将合理选择的呈递蛋白（分子胶）与靶蛋白结合，特异性抑制致病蛋白发挥作用，并非只限于靶向降解底物。

### 计划推进药物分子进入先导化合物优化阶段

PROTAC 和分子胶是当下蛋白降解领域最为热门的两类降解剂开发方向。PROTAC 分子量大，成药性差，但可以实现理性设计；而分子胶则分子量小、成药性更好，但是难以实现理性设计，现有的分子胶几乎都是偶然发现的，当前还没有开发分子胶的合理策略。

根据该公司官网资料，Magnet Biomedicine 希望改变分子胶领域的这一现状，通过公司专有的技术变革分子胶的开发方式，合理设计分子胶化合物。其理性

设计分子胶化合物的方法建立在科学创始人多年的研究发现之上，这些创始人在分子胶领域有超 30 年的研发经验，且做出了开创性的发现和进展。

根据新闻稿中的描述，基于创始人的研究，该公司正在搭建模块化的 TrueGlue™ 技术平台，这一平台结合了先进的蛋白质组学技术、DNA 编码库系统筛选技术、生物信息学、和不同的化学库和人类遗传学数据等方式。整个流程整合了不同的内部和外部数据，以此发现和利用新型的分子胶作用机制。

利用这一技术平台，该公司计划开发出具有选择性、副作用更低的“下一代”分子胶化合物，这些经过合理设计的新型分子胶化合物可通过降解、稳定或者抑制靶蛋白发挥功能，靶向“不可成药”靶点，从而治疗多种疾病。

新闻稿中还提到，Magnet Biomedicine 将率先发现用于治疗癌症、心血管疾病和免疫疾病的新型分子胶药物，不过没有透露具体的疾病和靶点。与此同时，基于 Michael Rosbash 的研究，该公司也会关注和探索睡眠和一些主要健康疾病之间的联系。

据 Brian Safina 透露，本次融资的目标之一就是持续推进搭建基础技术平台，并推进药物分子进入先导化合物优化阶段，不过预计还需要几年时间才能开展



临床试验。

资料来源：<https://news.bioon.com/article/2790e880543c.html>



地址：上海市永福路 265 号

邮编：200031

编辑：李嘉欣

责编：姚恒美

编审：林鹤

电话：021-64455555

邮件：[istis@libnet.sh.cn](mailto:istis@libnet.sh.cn)

网址：[www.istis.sh.cn](http://www.istis.sh.cn)