



HAISCO

海思科PROTAC平台简介



PROTAC技术 优势总结



1. 使靶点从“不可成药性”变成“可成药性”
2. 不依赖“占位驱动” 具备亲和力
3. 催化蛋白降解功能
4. 克服耐药性
5. 高选择性
6. 低毒性

小分子新药开发困境： 研发难度增加、“可成药”靶点有限

2019 results for large cap biopharma companies

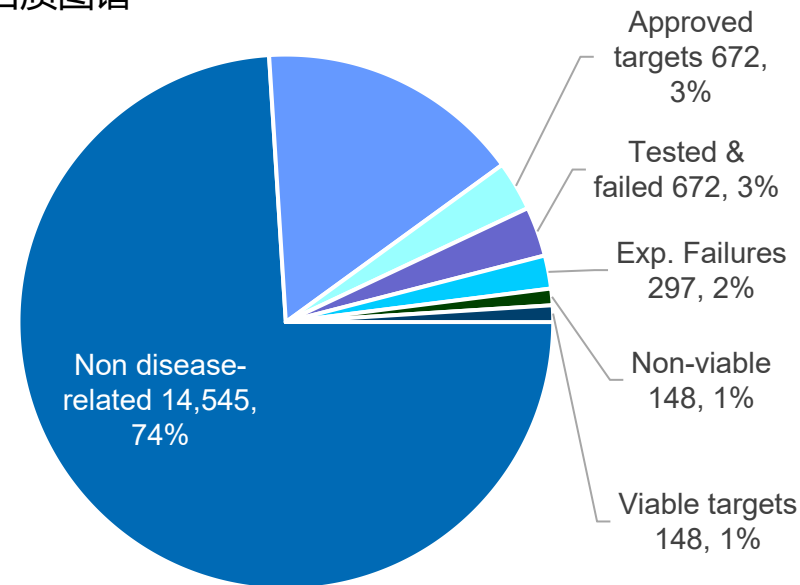
R&D returns for our original cohort of 12 large cap biopharma companies have steadily declined since 2010



采用传统技术的药物研发已陷入高成本和低回报的瓶颈。
新方法、新技术驱动的药物研发创新已成为产业发展的内在要求。

Total human proteins: 19,613

人类蛋白质图谱



与疾病有已知关联的5068种蛋白质中：

3131种被认为“不可成药”

在目前技术条件下可开发的药物靶点可能**不足200个**

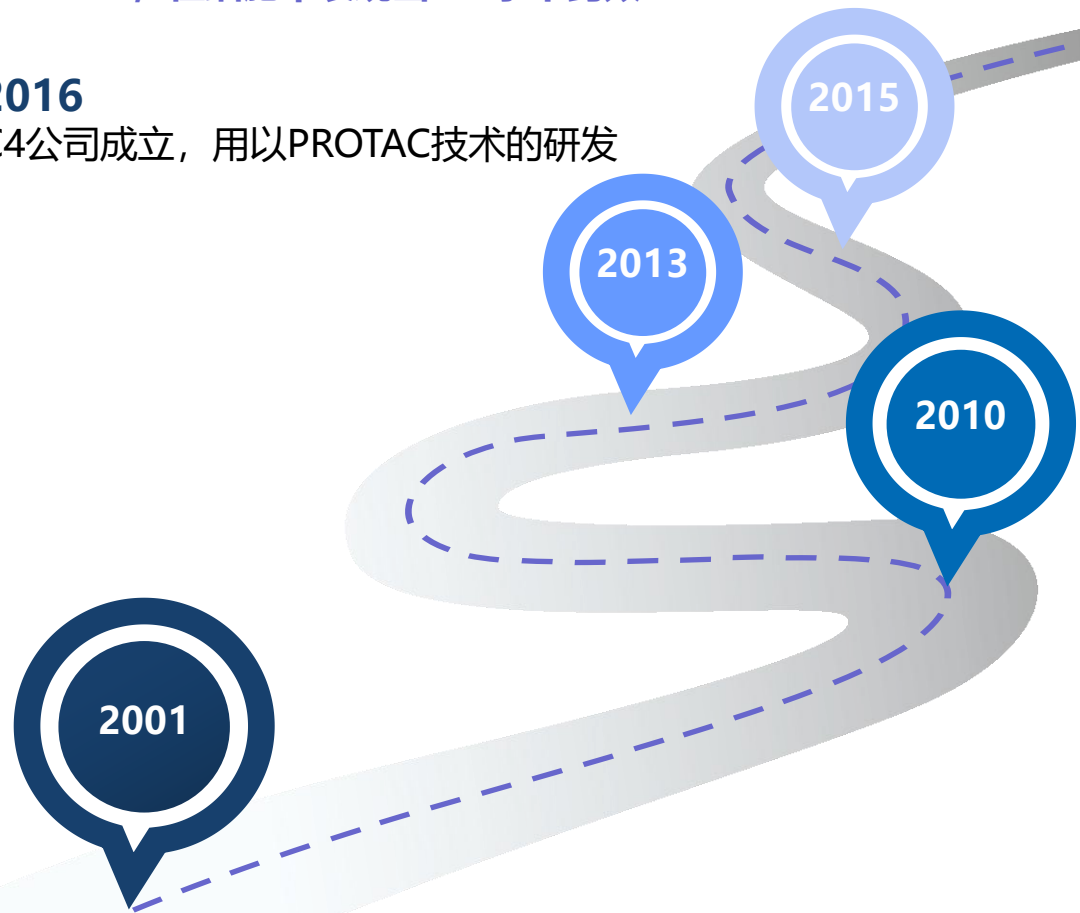
使靶点从“不可成药性”变成“可成药性”成为推动药物研发的重要创新方向

小分子药物研发新思路：可诱导蛋白降解的药物

- **1992**
发现氟维司群可诱导ER降解
- **1999**
HSP90抑制剂tanespimycin进入1期临床
- **2001**
PROTAC技术面世，通过募集E3泛素连接酶βTRCP，在爪蟾卵中降解MetAP2蛋白
- **2002**
氟维司群批准用于ER阳性转移性乳腺癌
- **2004**
 - 基于VHL的多肽PROTAC降解AR
 - Nutlin-3a通过结合MDM2抑制p53蛋白降解
- **2005**
氟维司群发现可增强ER表面疏水性
- **2008**
第一个小分子PROTAC通过nutlin-3a募集MDM2，诱导AR降解
- **2010**
 - **CRBN鉴定出为沙利度胺的靶蛋白**
 - 基于cIAP1 E3连接酶的小分子PROTAC降解CRABP1/2
- **2011**
金刚烷附加到靶蛋白表面模拟部分未折叠蛋白，降解靶蛋白
- **2012**
找到VHL抑制剂并获得共晶
- **2013**
Crews成立Arvinas，全球首家以PROTAC技术进行药物研发的公司
- **2014**
来那度胺通过结合CRBN，诱导IKZF1/3蛋白降解白
- **2015**
发表基于VHL和CRBN的小分子PROTAC，在细胞中表现出nM水平药效
- **2016**
C4公司成立，用以PROTAC技术的研发

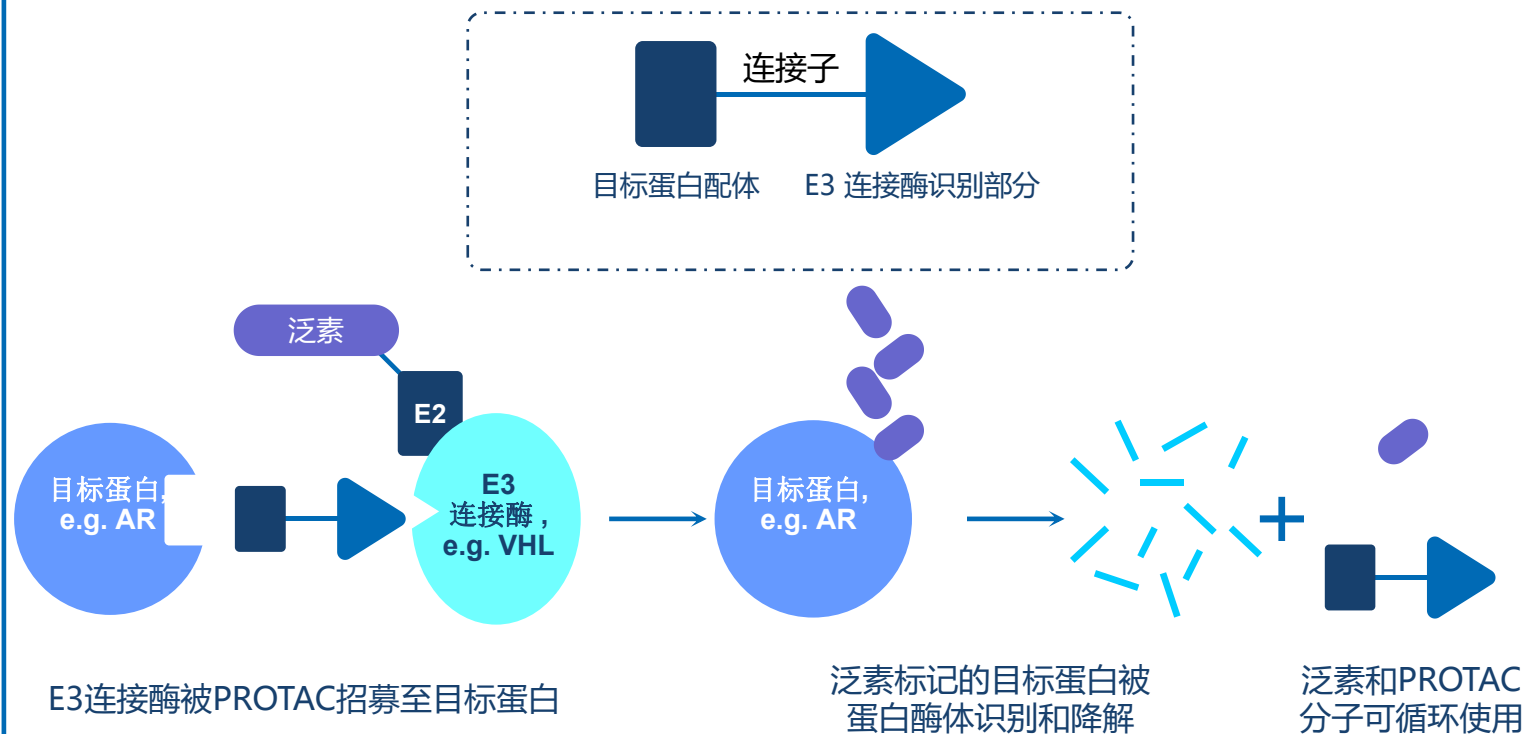
tanespimycin: 可引起HER2, HER3, Akt, 突变和野生型雄激素受体(AR)降解

Non confidential



PROTAC技术：拓展新靶点、发掘靶点潜力

蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 原理



PROTAC分子由三部分构成：

- 靶向目标蛋白的配体
- E3泛素连接酶识别结构
- 连接上述结构的连接子

PROTAC分子可在细胞内诱导目标蛋白泛素化，进而被蛋白酶体识别并降解。

PROTAC不受靶点的活性位点限制，可靶向转录因子、结构蛋白等传统技术不可成药的靶点，极具科学价值和市场潜力。

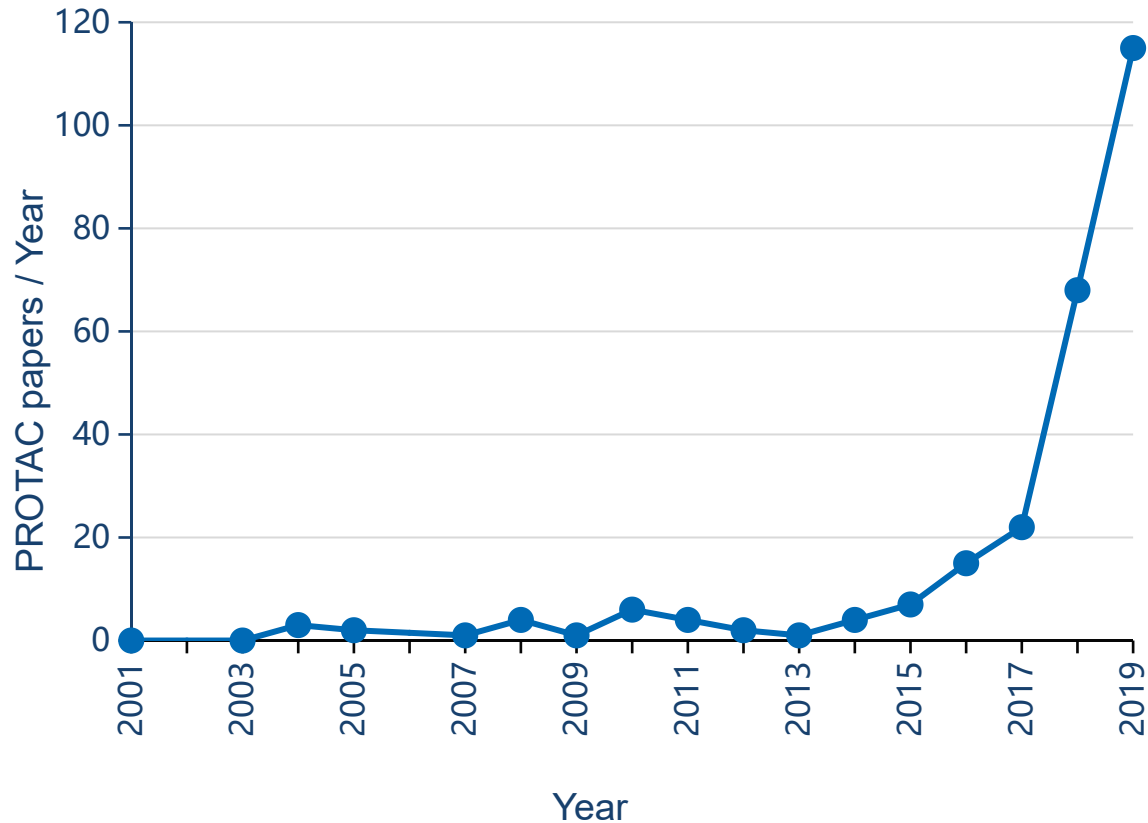
PROTAC vs 其他蛋白靶向技术：潜在优势



	小分子抑制剂	单克隆抗体	siRNA	PROTAC
细胞内靶标可及性	是	否	是	是
骨架蛋白可及性	否	是	是	是
系统分布	是	是	否	是
组织透过性	是	弱	弱	是
去除病原蛋白	否	否	是	是
口服生物活性	是	否	否	弱
获得高活性/选择性	难以获得	是	是	是
催化效应	否	否	是	是

PROTAC技术的兴起：已成为全球大型药企的关注热点

PubMed Timeline Results by Year



2015 年起

伴随基础研究和技術轉化的進展，PROTAC 逐漸受到學術界和工業界的高度關注。

2019 年

PROTAC 相關科學文獻數量急劇增加。

在美國，湧現出一批聚焦 PROTAC 技術的新葯研發初創公司，已獲得羅氏 (Roche)、賽諾菲 (Sanofi)、默沙東 (MSD)、輝瑞 (Pfizer)、吉利德 (Gilead) 等全球大型葯企的關注，並就蛋白質降解療法開展合作。

国内外PROTAC新药公司竞争分析



**Arvinas
(ARVN)**
2013年成立



**Nurix Therapeutics
(NRIX)**
2009年成立



**C4 Therapeutics
(C4)**
2015年成立

主要领域及研发管线 相关项目已披露数量

- 肿瘤/肿瘤免疫：9项
- 神经科学：4项

- 肿瘤：3项
- 抗病毒：1项

- 肿瘤：9项

产品最快研发进度

- ARV-110：临床2

- NX-2127：临床1期

- IKZF1/3(CFT7455)：临床1/2期

融资额或合作开发经费 (百万美金)

- 2015年：434
- 2017年：650
- 2018年：830

- 2015年：150
- 2019年：45+后续付款
- 2020年：55+后续付款

- A轮、B轮融资后直接IPO上市
- 2019年：415

海思科PROTAC平台

海思科PROTAC平台的优势：

以开发针对肿瘤和自身免疫性疾病的First-in-class、高选择性且口服有效的蛋白降解类药物为目的，至今已布局超过20个早期项目，已提交专利30余项，进展最快的BTK-PROTAC项目HSK29116已于今年1月向CDE提交IND，2月向美国FDA提交IND。



化学合成

平台已形成从靶标弹头、E3连接酶配体及linker三方面进行创新改善的工作模式，并对小分子化合物进行成药性优化，得到具有自主知识产权的小分子一类新药



生物评价

公司已建立蛋白降解类药物高通量筛选和体内外药效、DMPK及毒理评价平台，可准确高效对PROTAC候选化合物进行评价



制剂

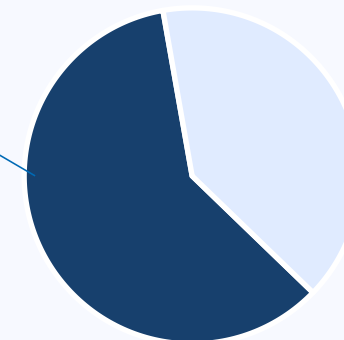
平台正在加快进行口服固体分散技术、纳米和微乳制剂技术等方面的探索。



PROTAC平台非临床研发人员构成：

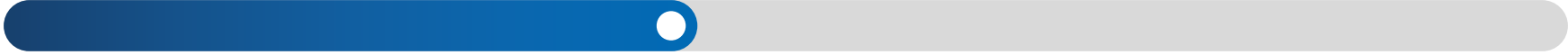









- PROTAC平台现有化学合成研发人员**35**人
- 药效评价研发人员**20**人
- DMPK评价研发人员**10**人
- 毒理评价研发人员**10**人
- 制剂开发及质量研究人员**10**人

其中博士**13**人，
硕士及以上学历占比超过**60%**



海思科PROTAC研发管线








项目	适应症	先导化合物优化	临床前开发	IND申报	1期临床	2期临床	3期临床	上市
HSK29116 (BTK-Protac+ImiD)	复发难治B细胞淋巴瘤							
BTK-Protac	B细胞淋巴瘤/自身免疫性疾病							
IRAK4-Protac	B细胞淋巴瘤							
ARv7-Protac	前列腺癌							
BRD4-Protac	前列腺癌							
AR-Protac	前列腺癌							
EGFR-Protac	非小细胞肺癌							
KRAS-Protac	非小细胞肺癌							
ALK-Protac	非小细胞肺癌							
SMARCA2/4-Protac	非小细胞肺癌							

Non confidential

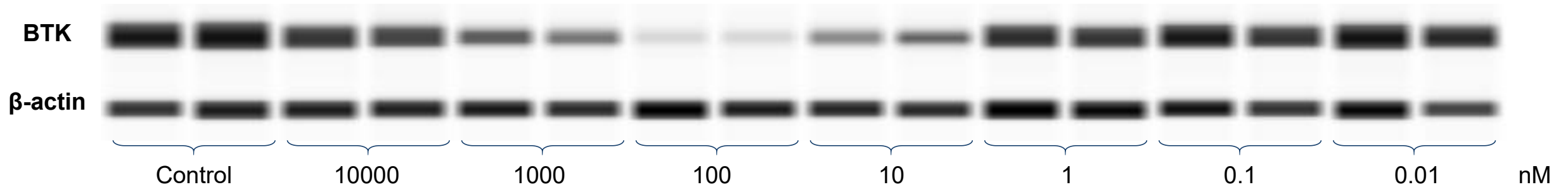
海思科PROTAC 研发管线



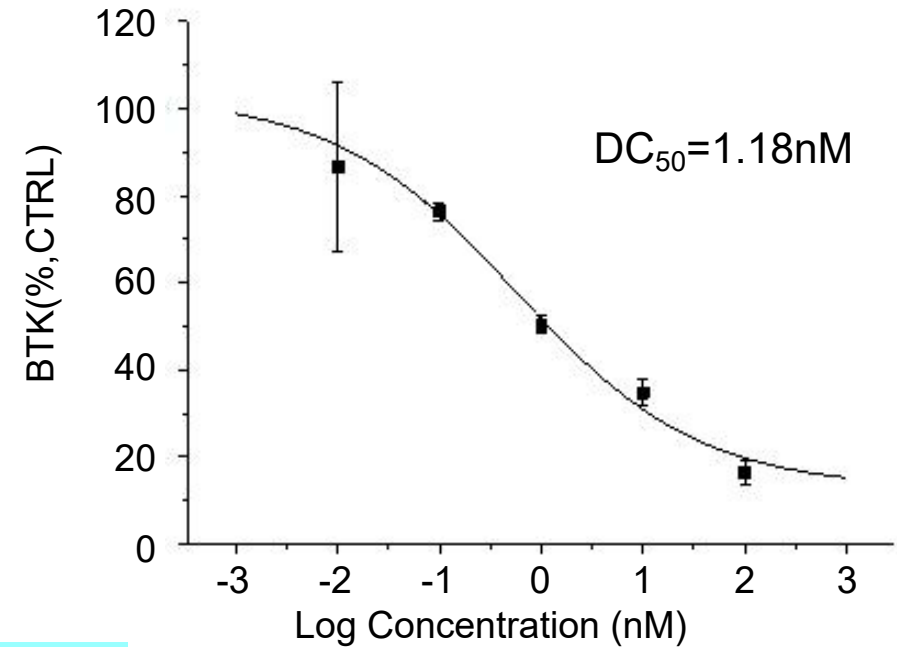
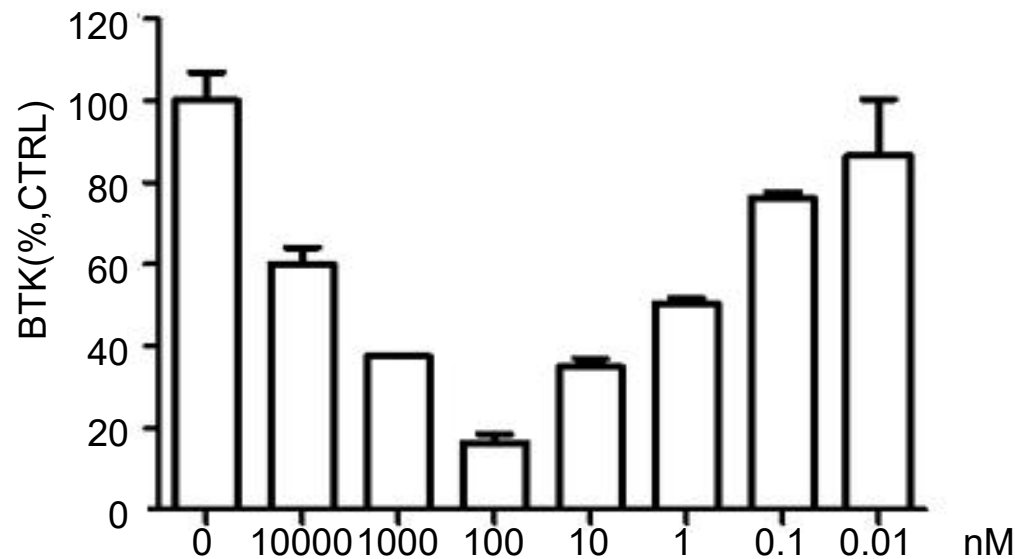
项目	适应症	先导化合物优化	临床前开发	IND申报	1期临床	2期临床	3期临床	上市
CDK4,6-Protac	乳腺癌							
EZH2-Protac	乳腺癌							
PARP-Protac	卵巢癌							
Bcr/Abl-Protac	慢粒白血病							
STAT3-Protac	肿瘤							

针对B细胞淋巴瘤的BTK-Protac分子研发——HSK29116

HSK29116对BTK C481S蛋白具有明显的降解作用



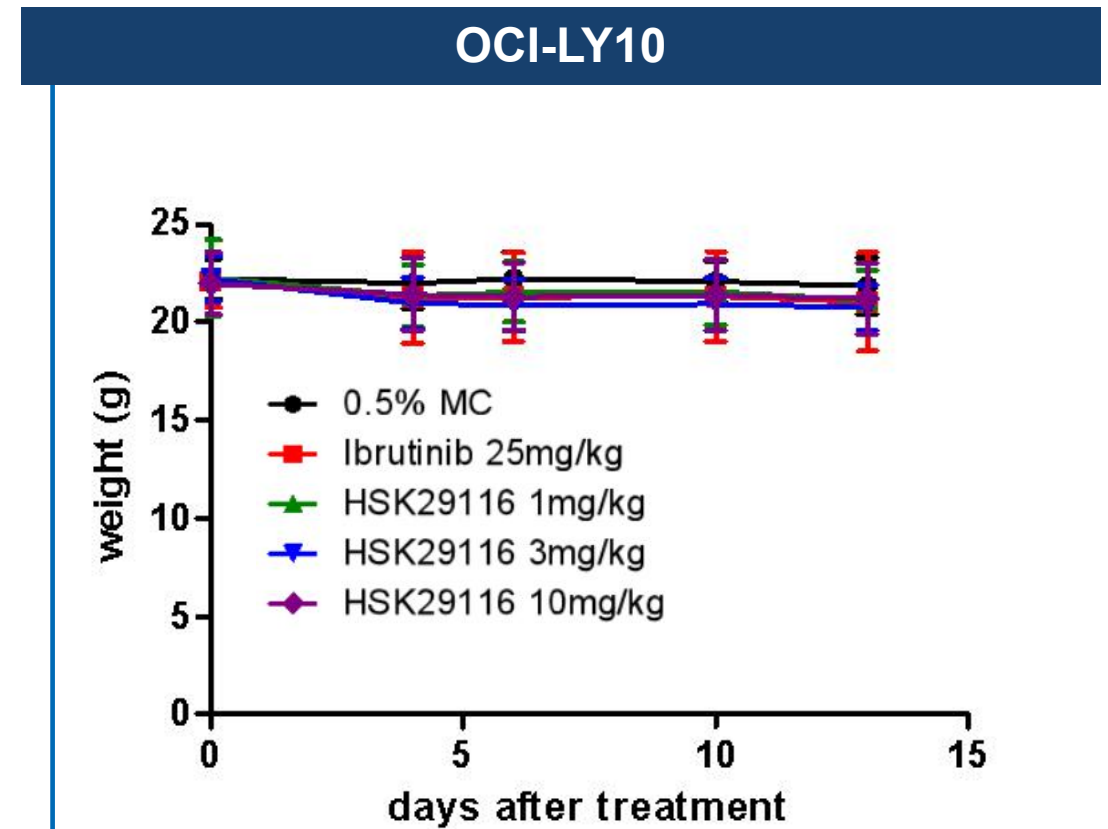
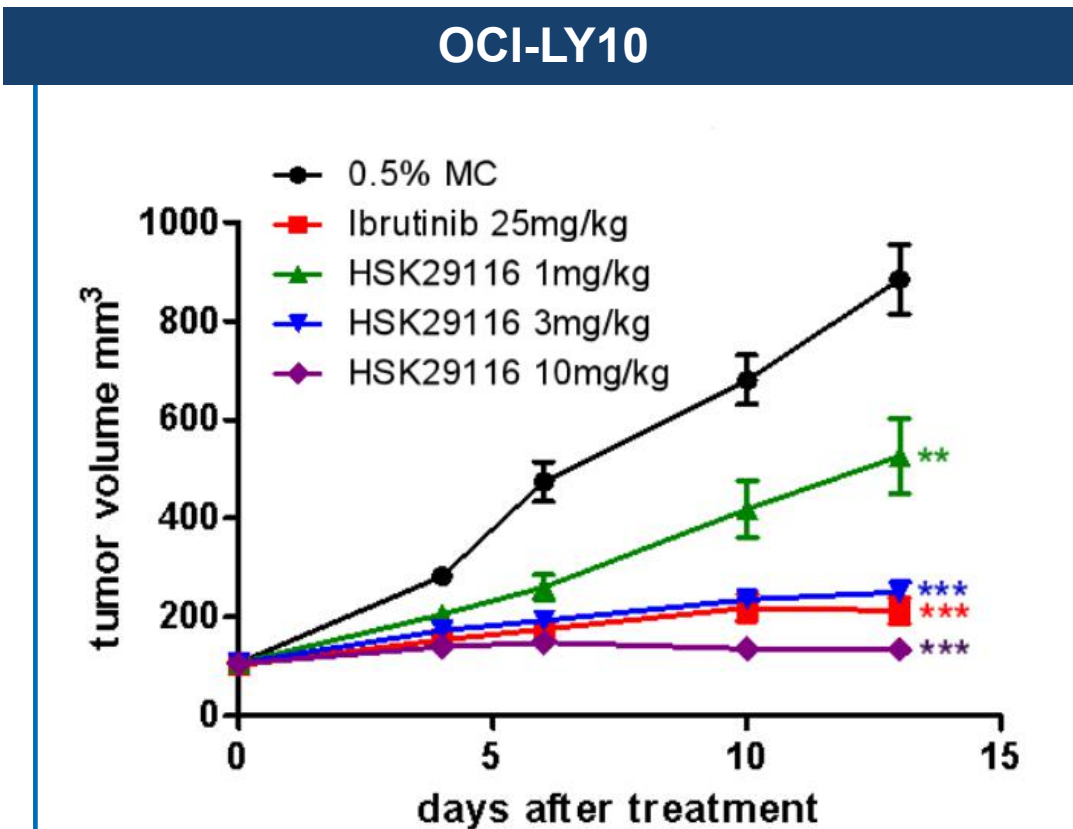
HEK293 (BTK C481S稳转株)



HSK29116能够诱导HEK293-BTK C481S稳转株中BTK C481S蛋白的降解

针对B细胞淋巴瘤的BTK-Protac分子研发——HSK29116

HSK29116对OCI-LY10移植瘤具有明显生长抑制作用



在OCI-LY10 (DLBCL) 小鼠移植瘤模型中, HSK29116能够有效抑制肿瘤生长, 且具有剂量依赖性。

针对B细胞淋巴瘤的BTK-Protac分子研发——HSK29116

靶点选择性比较

Kinase inhibition assay

	ibrutinib	
	IC ₅₀	fold
BTK	0.44	
EGFR	69.9	159
Bmx	3.3	7.5
Itk	78.4	178
Tec	0.7	1.6

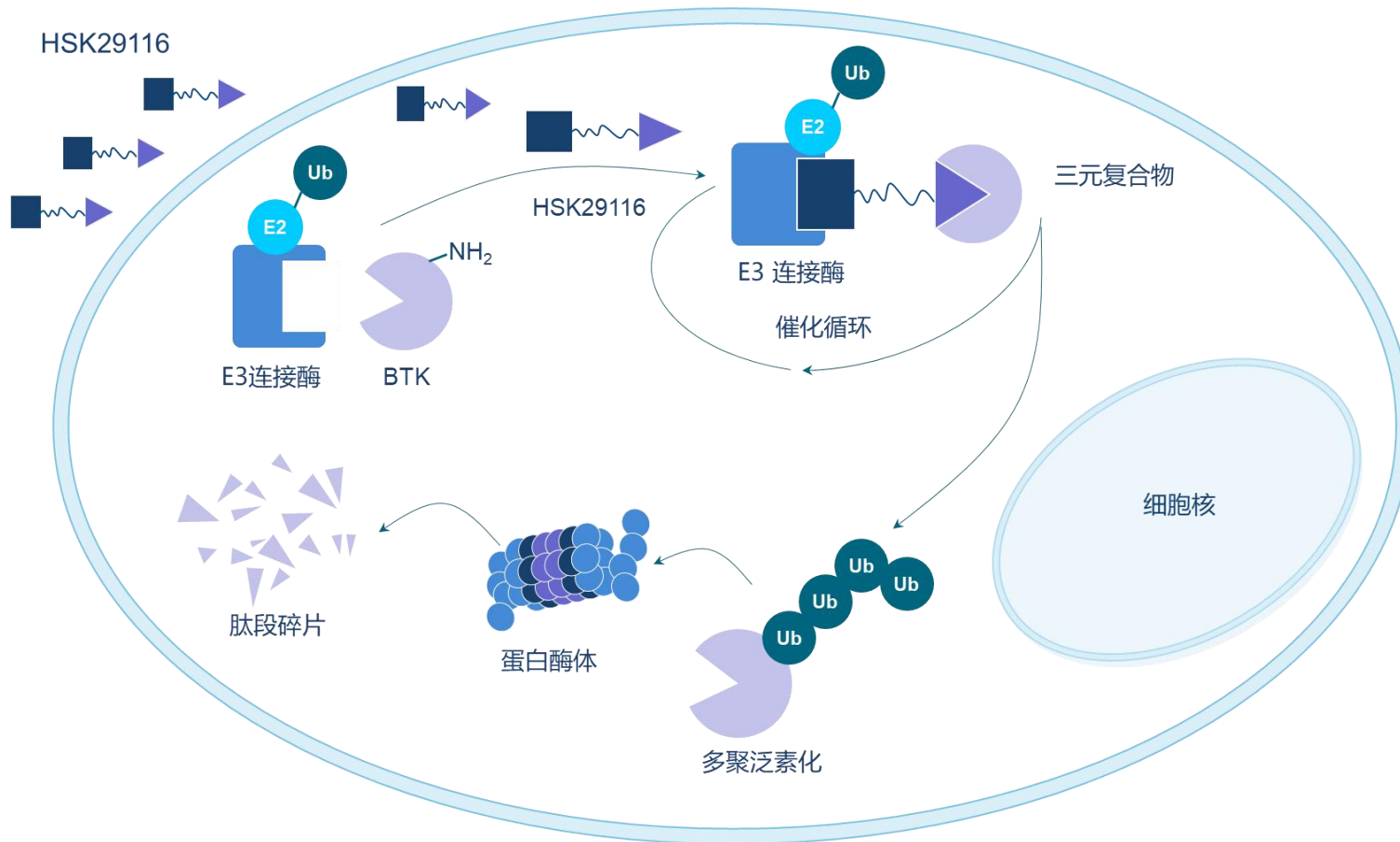
	HSK29116	
	IC ₅₀	fold
BTK	0.23	
EGFR	681.9	2694
Bmx	5.7	24
Itk	712.0	3095
Tec	34.1	148

Kinase assay with radiolabeled ATP

HSK29116与Ibrutinib相比具有更好的靶点选择性

针对B细胞淋巴瘤的BTK-Protac分子研发——HSK29116

HSK29116作用机制及优势

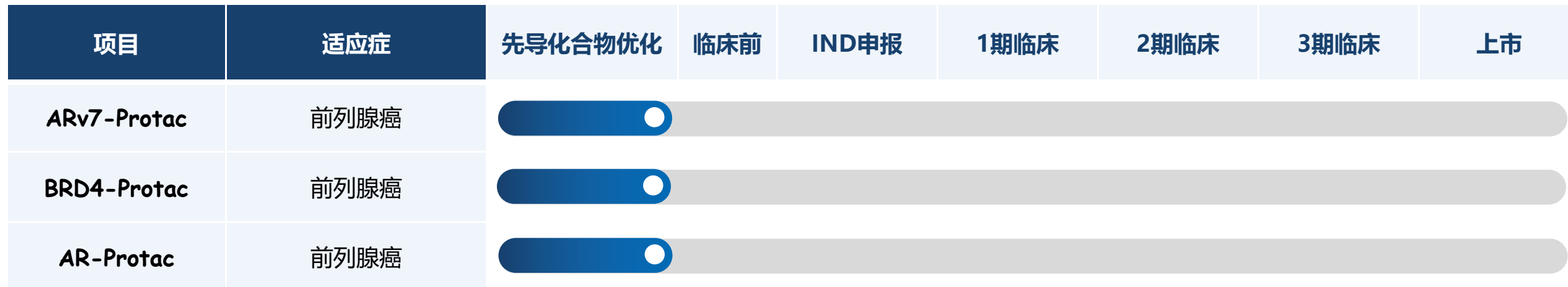


HSK29116在直接抑制BTK活性的同时诱导BTK降解，阻断BCR信号通路的传递，抑制B细胞淋巴瘤细胞的生长与增殖。

与已上市BTK抑制剂相比具有：

- 1 更优的药效
- 2 能够克服耐药-BTK C481S
- 3 具有更优的选择性

针对前列腺癌Protac分子研发



代表性化合物生物活性数据

Project	ARv7-Protac	BRD4-Protac	AR-Protac
<i>In Vitro Efficacy</i>	AR-Vs D _{max} >90%	22RV1 IC ₅₀ <10 nM LNCap IC ₅₀ <10 nM	VCap GI ₅₀ <200 nM
<i>Orally Availability</i>	Yes	Yes	Yes

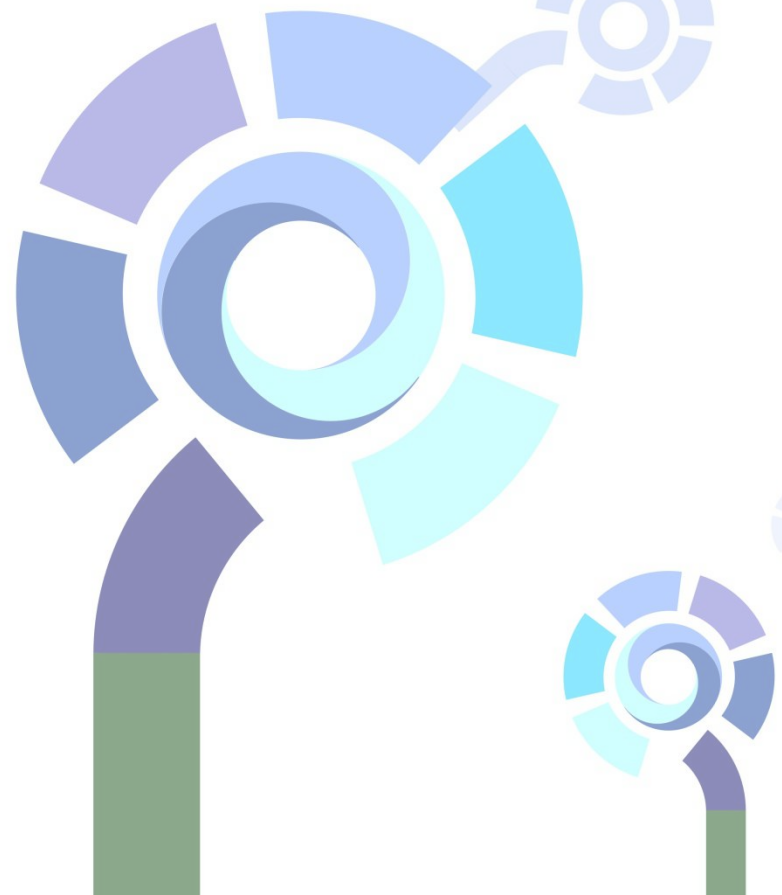
针对非小细胞肺癌Protac分子研发



项目	适应症	先导化合物优化	临床前	IND申报	1期临床	2期临床	3期临床	上市
EGFR-Protac	非小细胞肺癌							
KRAS-Protac	非小细胞肺癌							
ALK-Protac	非小细胞肺癌							
SMARCA2/4-Protac	非小细胞肺癌							

代表性化合物生物活性数据

Selectivity (cell inhibition) [Mutant/wt]	
EGFR-Protac Compound	>100 fold



HAISCO

THANK YOU