

當標靶蛋白降解劑碰上抗體 - 淺析萌芽中的 DACs(Degrader Antibody Conjugates)發展現況

台灣亞太產業分析專業協進會 104 年認證產業分析師 游佩芬

一、知名 ADCs 藥廠 Seagen 以高達 6,000 萬美金的頭期款與 Nurix Therapeutics 合作開發新型藥物 DACs

抗體藥物複合體(Antibody Drug Conjugates, ADCs)技術領導藥廠 Seagen 在 2023 年 9 月宣布以高達 6,000 萬美金的頭期款(upfront payment)與標靶蛋白降解劑 (Target Protein Degraders, TPDs)藥物開發公司 Nurix Therapeutics(以下簡稱 Nurix)簽下多年合作開發協議，希望藉由整合 Seagen 之 ADC 多年開發經驗、與 Nurix 的 DELigase 開發平臺，以及整合兩類藥物的優點，提供專一性更高、更有效、對正常組織毒性更小的新型藥物 DACs (圖 1)。根據協議，未來如果達到某些研究、開發、監管和商業里程碑，Seagen 可能會額外支付高達 34 億美元的費用。Nurix 保留對合作關係中產生的兩種產品進行聯合行銷和利潤分享的選擇權。

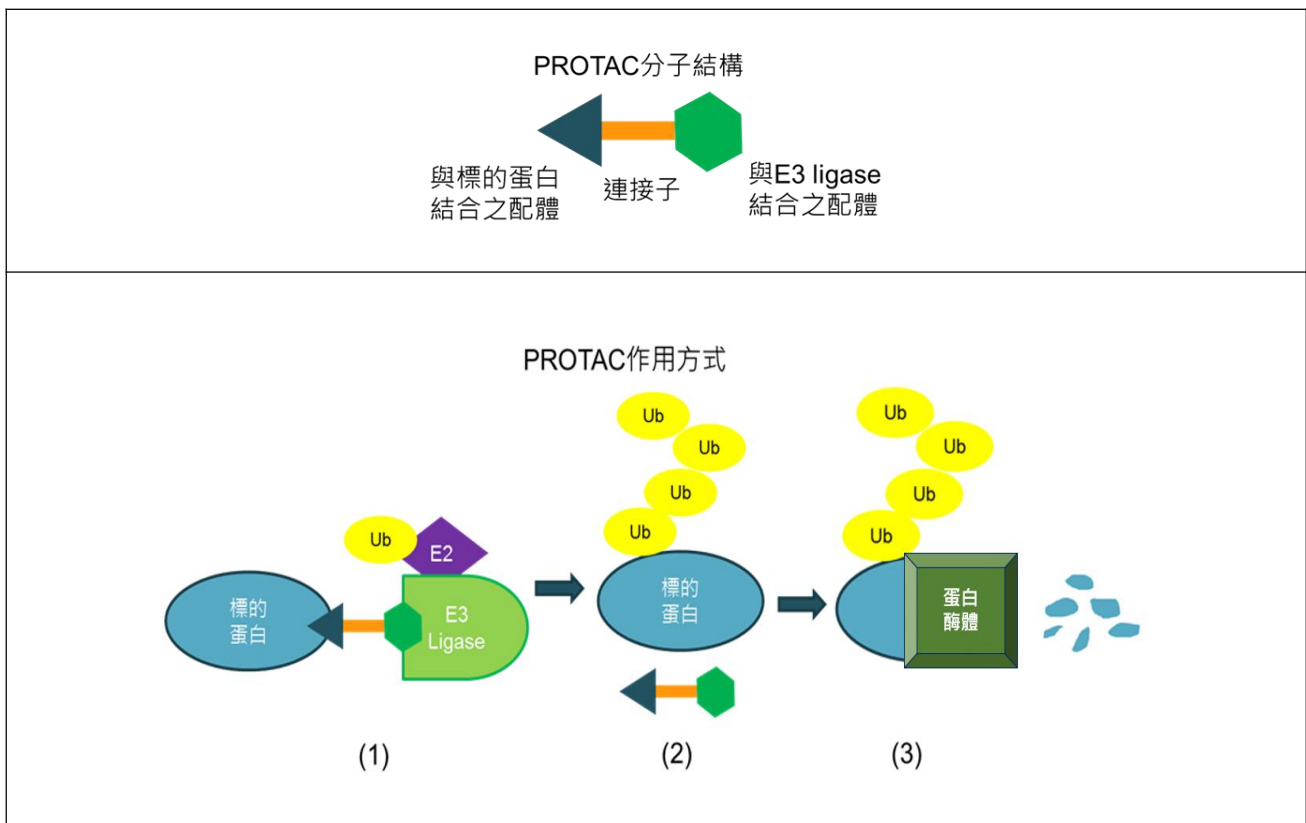
原名 Seattle Genetics 從 1991 年成立迄今，已與包含 Amgen、Abbvie、Bayer、Genentech、Pfizer、Takeda 等多家大藥廠合作開發 ADCs，已有包含 Adcetris、PADCEV、TIVDEAC 三項產品上市。而 Seagen 的第一個 ADC 藥物，是與 Takeda 共同開發用於治療各種類型的淋巴瘤的 Adcetris，目前正擴大在淋巴瘤以外的臨床試驗適應症，該藥已核准於全球 65 國銷售，有望在 2023 年成為暢銷藥物(年營收超過 10 億美元)。

Nurix 則是成立於 2012 年的新興技術公司，專注包含靶向蛋白降解(Target Protein Degradation)或提升(Target Protein Elevation)的細胞內蛋白質調節(Target Protein Modulation)的藥物開發。目前已進入臨床開發藥物有兩項針對已產生抗藥性 B 細胞血癌的分膠降解劑(Molecular glue degrader) NX-2127 與 NX-5948，以及拮抗 CBL-B 對 B 細胞活化抑制功能的小分子藥 NX-1607，三項藥品都正於 I 期試驗階段。除與 Seagen 合作外，目前該公司也與 Gilead、Sanofi 共同開發藥物。

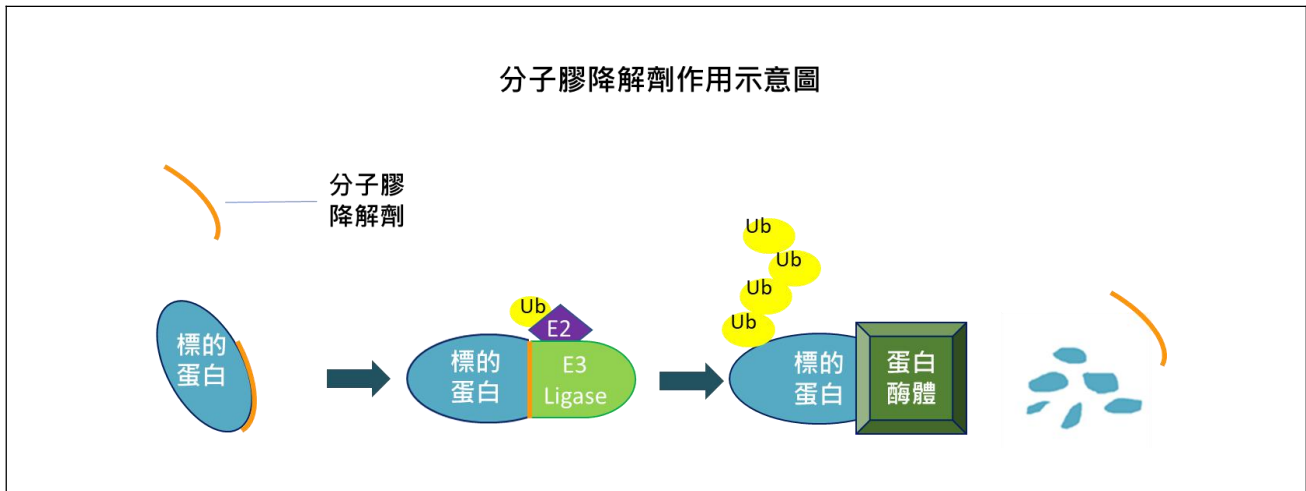
二、TPD 發展正邁入成長期

2022 年製藥產業在 TPD 掀起一股合作風潮，不僅國際知名大廠(如 Amgen、GSK、Merck KGaA 等)加碼參與，而且每宗合作案(含頭期款、研發里程碑金、商業化里程碑金、授權費用等)的總金額均上看 5 億美元以上，這顯示出這項技術正邁入成長期，並即將迎接廣泛應用和蓬勃發展的商業化時代。

TPD 的發展較快主要有兩大類技術，其一 PROTAC (Proteolysis targeting chimera)，另一項則為分子膠(Molecular glue)¹(圖 1)。截至 2023 年 10 月底，PROTAC 約有 190 項以上產品開發中，在臨床試驗中(I~III 期)就超過 20 項；分子膠類的蛋白降解劑有超過 90 項藥物發展中，在臨床試驗中(I~III 期)就超過 15 項。



¹ 分子膠：是一個可直接將標的蛋白質與泛素連結酶連接起來的單一分子，隨後由泛素連結酶將該蛋白質標記為“可降解/不需要”的蛋白質後而於蛋白酶體(proteasome)分解。



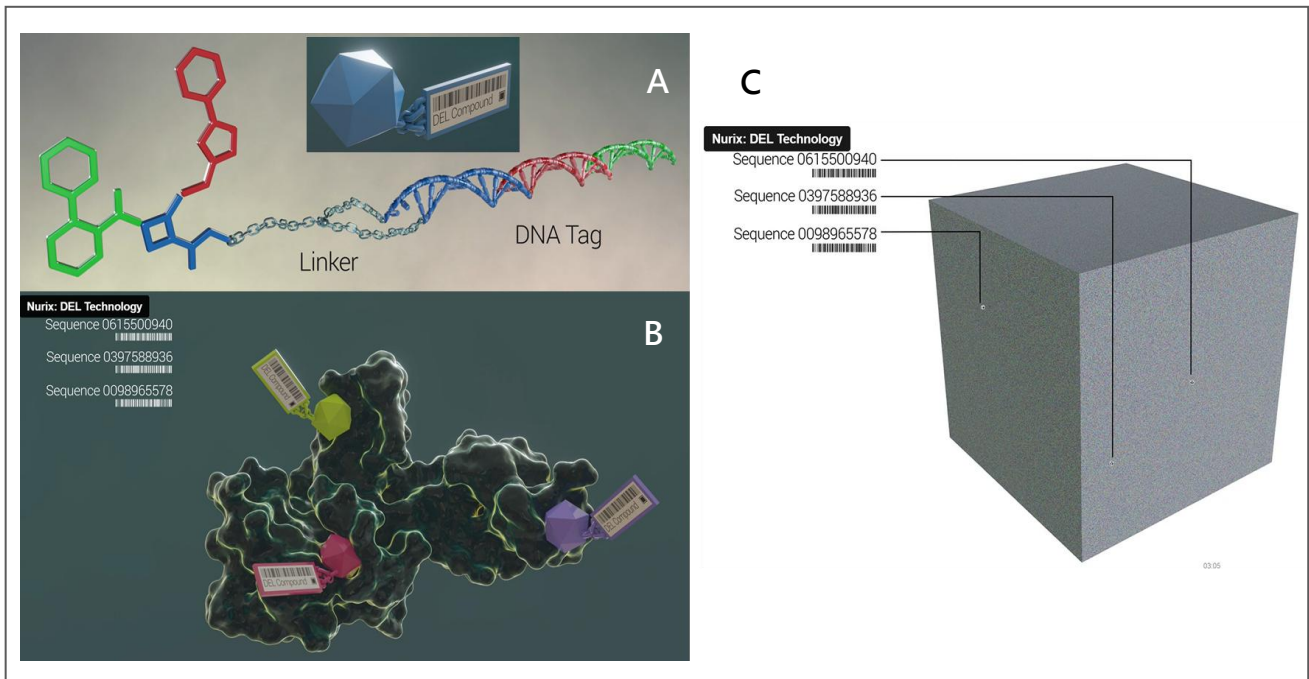
資料來源：工研院產科國際所 (2023/12)

圖 1 TPD 兩種主要標靶蛋白降解劑作用示意圖

三、Nurix 的 TPD 理性藥物設計 (Rational drug design) 平臺，是獲得 Seagen 青睞的關鍵

2012 年成立於加州舊金山的 Nurix，聚焦設計可調節 E3 泛素連接酶(E3 ubiquitin ligase)功能的小分子藥物，透過對特定細胞內蛋白質 (E3 連接酶集合和 DNA 編碼的小分子庫)的提升或降解機制治療腫瘤。自成立到 2020 年共歷經 A~D 輪募資，總共募得 1.68 億美元。該公司在 2020 年 6 月公開上市，目前市值達 2.9 億美元。

Seagen 主要是看上 Nurix 開發 TPD 經驗，與用於開發 TPM 之關鍵的理性藥物設計(Rational drug design) DELigase 平臺技術(圖 2)，這個平臺有兩個重要關鍵組成-E3 連接酶集合和 DNA 編碼的小分子庫(DNA Encoded Library, DEL)。人類基因體中有 600 多種 E3 連接酶，每種酶都有特定的功能。目前，標靶蛋白降解劑領域的開發主要集中在 cereblon 和 VHL 這兩種 E3 連接酶上。E3 連接酶歷來被認為是不可成藥的，而 Nurix 在藥物發現過程中已利用 60 個 E3 連接酶。Nurix 對 E3 連接酶的結構和功能了解使能夠創建 DNA 編碼庫，專門用於識別利用或抑制 E3 連接酶的藥物。

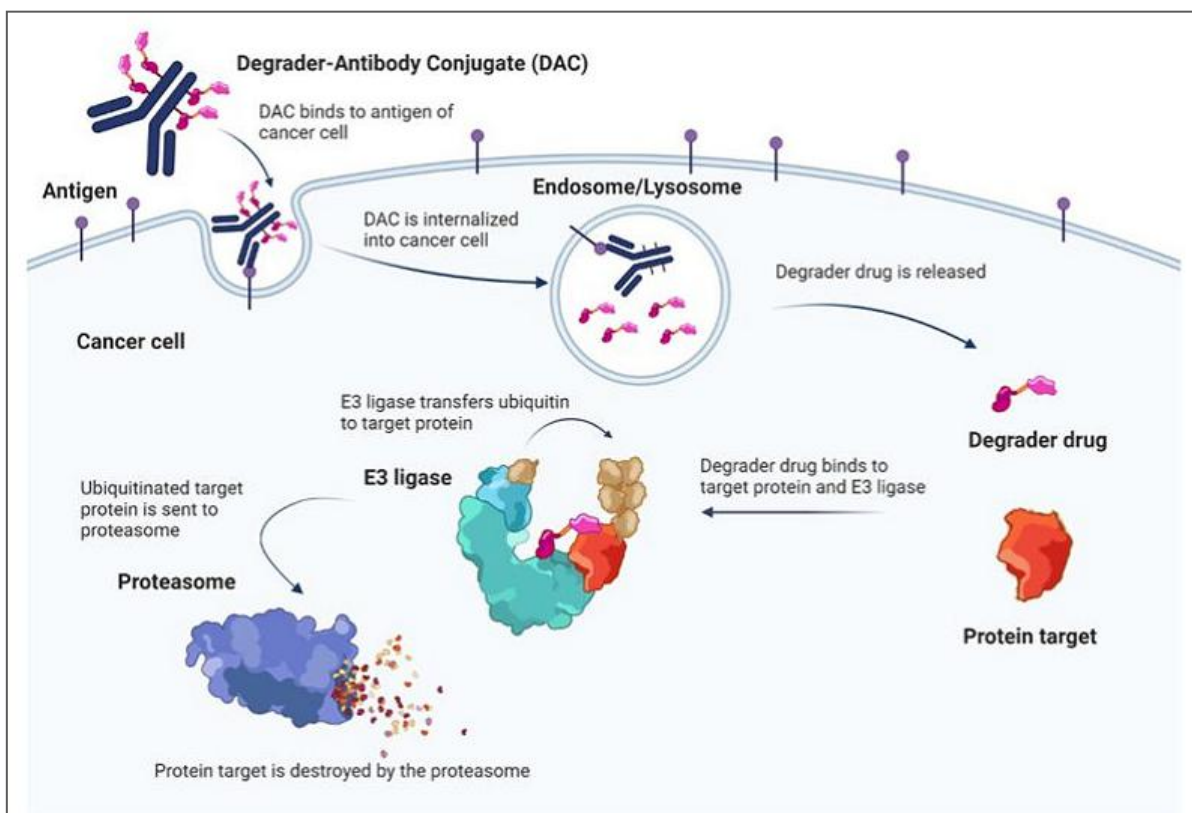


資料來源：公司官網(2023/10)

圖 2 DELigase 平臺，A：DNA 編碼的小分子組成；B：DNA 編碼的小分子與標的蛋白結合模擬；C：DEL 電腦分析模型示意

Nurix 的 DNA 編碼小分子庫是由超過 50 億個連接特定 DNA 編碼的小分子(圖 2 A)組成，每個小分子都標有獨特的 DNA 條碼標籤。DEL 作為混合物進行篩選，以識別與特定蛋白質標靶結合的小分子，而 DNA 標籤使得可用 DNA 定序技術快速識別微量的小分子(圖 2 B)。Nurix 透過其 DNA 編碼庫尋找目標蛋白和 E3 連接酶的結合物，為其標靶蛋白調節開發鑑別關鍵起始材料(圖 2 C)。Nurix 的 DELigase 方法在針對困難標靶進行快速藥物開發方面有多個優勢，特別是用於標靶蛋白調節劑等的連接酶開發。

透過結合 Seagen 對於抗體藥物複合物的多年實戰與成功上市經驗，Nurix 在此次與 Seagen 的合作擬推進下一代 ADCs 的新治療類型 DAC(圖 3)，將標靶蛋白降解劑 (TPD) 的催化活性與抗體的特異性相結合。這種新的治療方式有可能從兩個方面提高療效和提高安全性。首先，以降解劑取代劇毒的負載可以提高 ADC 的安全性和有效性。其次，DAC 比傳統降解劑更具選擇性，因為 DAC 透過抗體導航可將降解劑專一地傳輸至特定腫瘤標的細胞。因此，透過將標靶蛋白降解劑技術與 ADC 結合，DAC 有可能成為整合了標靶蛋白降解劑和當前 ADC 兩者優點的下一代替代品。



資料來源：公司官網(2023/10)

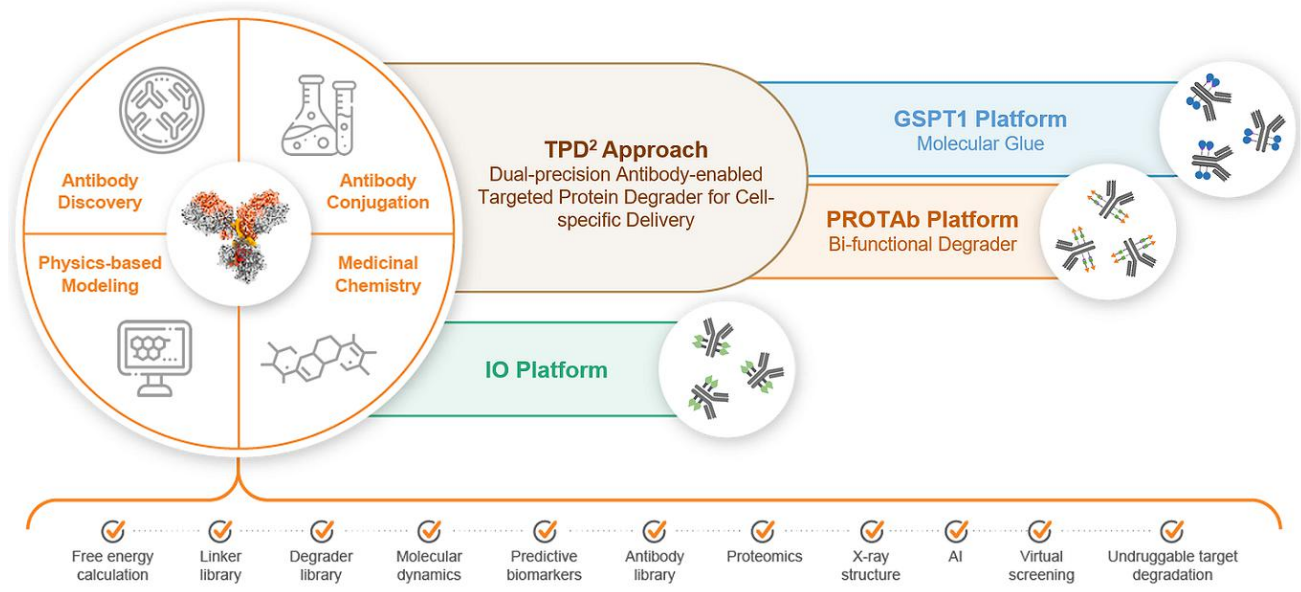
圖 3 Degradable Antibody Conjugates (DAC)平臺與作用機制

三、目前國際開發相關產品中已有一項產品進入臨床 I 期

對於產業界來說，DAC 是一項正在萌芽的技術。目前跑得最快的是韓國的 Orum Therapeutics，已有 1 項產品正進行 I 期臨床試驗中，其餘均在臨床前的開發。以下簡要解析這些公司發展與其 DAC 候選產品發展狀況：

1. Orum Therapeutics

Orum Therapeutics 是一家成立於 2016 年、總部位於韓國大田的生物技術公司。聚焦開發針對細胞內蛋白的抗體工程藥物，以滿足癌症和罕見疾病中未滿足的醫療需求。公司專有技術利用一種名為 Oromab 的細胞穿透抗體平臺來抑制藥物標靶，並與知名 CRO 公司 Schrödinger 合作應用藥物化學、物理模擬等藥物資訊技術發展 TPD² 與 TPS²(圖 4)。Orum Therapeutics 自 2017 年歷經 6 輪募資，共籌集 1 億 1,260 萬美元的資金。他們最近一次融資是 2023 年 6 月進行的 2,010 萬美元的過渡融資(Bridge funding)。關鍵技術平臺包含 TPD² (Dual-precision Targeted Protein Degradation)，應用發展結合在抗體上的 DAC 分子，目前有包含 ORM-5029、ORM-1023、GSPT1-0001、ORM-6151(BMS-986497) 與 PROTAb-0001；其中 ORM-5029 已於美國針對 HER2 陽性晚期乳癌進行 I 期臨床試驗，ORM-6151(BMS-986497)則於達成開發里程碑後在 2023 年 11 月 7 日被 BMS 以 1.8 億美元收購。另一項關鍵技術平臺則為 TPS² (Target Protein Stabilizer)，有 1 項產品 IO-0001，目前在早期研發階段。



資料來源：公司官網(2023/10)

圖 4 Orum 的藥物開發引擎

2. Immunework, Inc. 免疫功坊

由國際知名免疫學家張子文博士所創立的免疫功坊，2014 年成立於臺灣臺北，2019 年 11

月組織重組成立控股公司 T-E Pharma Holding 作為母公司，免疫功坊成為其全資子公司。免疫功坊的關鍵技術為同時具有標的部位(targeting moiety)與效應部位(effector moiety) 的 T-E 藥物平臺。其中標的部位可將藥物分子導向特定的組織、蛋白質或細胞，而效應部位負責執行預期的治療功能。這種設計概念可提升藥物的整體療效與安全性。而 T-E 藥物之標的部位與效應部位間透過多功能「多臂鏈接體」(multi-arm linkers)，可使 T-E 藥物接上 2 個以上的小分子，成為「滿載多臂鏈接體」(packed multi-arm linkers)，以創建出各樣新藥分子，包含抗體藥物複合物(antibody-drug conjugates, ADCs)、抗體放射性核種複合物(antibody-radionuclide conjugates, ARCs)、超長效胜肽藥物與 DAC 等，應用於廣泛的臨床範疇。該公司於 2022 年 3 月完成 A 輪資金 2,400 萬美元的募資，目前 DAC 候選藥物 TE-1146 已授權同屬 T-E Pharma Holding 的締醫生技(T-E Meds, Inc.)進行後續商業開發。根據免疫功坊的試驗資料顯示，TE-1146 具有良好的體內與體外穩定性，在細胞試驗、小鼠動物模式中僅需相較於一線用藥 Lenalidomide (屬於分子膠類)更少劑量(約千分之一)即可達到相當的抗多發性骨髓瘤(multiple myeloma)效果。

3. Biolumics Inc.

Biolumics 是在 DARPA 資助科羅拉多大學 Boulder 分校的 Rapid Threat Assessment (RTA) 計畫中進行了七年的有關生物感測技術研究後於 2019 年成立的新創公司。該公司在參與 RTA 計畫時發現利用複雜的成像和自動化細胞挑選的「單細胞測試」在抗體定向演化(directed evolution)方面具有巨大的潛力，該公司將之發展為整合合成生物學、機器人、AI 影像分析等技術的高通量篩選 FERT Biosensor 平臺，可在短短一天內篩查 10 萬種以上的藥物。通常 R&D 到候選藥物的開發時間約需要 6 年左右，而根據 Biolumics 的資料，使用 FERT Biosensor 平臺技術可以將時程縮短到 1~1.5 年。

Biolumics 迄今種子輪募資，共募得 935 萬美元，將以 FERT Biosensor 技術發展聚焦可標靶細胞內胞器(如溶酶體(lysosome)、內質網(Endoplasmic Reticulum)、高基氏體(Golgi apparatus))的抗體發展腫瘤藥物，目前尚處早期研發階段。

四、結論

精準藥物的發展在大、小分子技術進步下，不斷推出新作，本文所提及 DAC 更是搶在標靶蛋白降解劑 (TPD)發展成熟前所發展的次世代產品。新世代抗體工程藥物發展也因為新藥物

技術的加入而變得更多元，從最早的 ADCs、AOC²、演變到本文所提及的 DAC，無不是以抗體為導向載體，攜帶多元、具特異性的創新載荷(payload)，以發展在多重專一性加持下，副作用更小的精準療法。而從 Nurix、Orum、與 Biolumics 的發展平台技術中，除了擁有龐大藥物組成元件庫外，我們看到這些公司不約而同透過 ICT、自動化等智慧技術使用，使能快速從龐大的藥物元件庫中篩出最佳組合，縮減開發時程及早搶進臨床開發。顯見藥物開發單靠傳統方式已遠遠不足，善用資訊與自動化科技輔助，將有效加速創新藥物開發，協助搶得先機。

(本文作者為工研院產科國際所執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>

² 請見”核酸藥物傳輸新進展 - 抗體核酸複合物”一文，
https://www2.itis.org.tw/netreport/NetReport_Detail.aspx?rno=32738359