

# 肿瘤领域药物开发早期热门靶点 研究报告 (AACR 2023-2024)

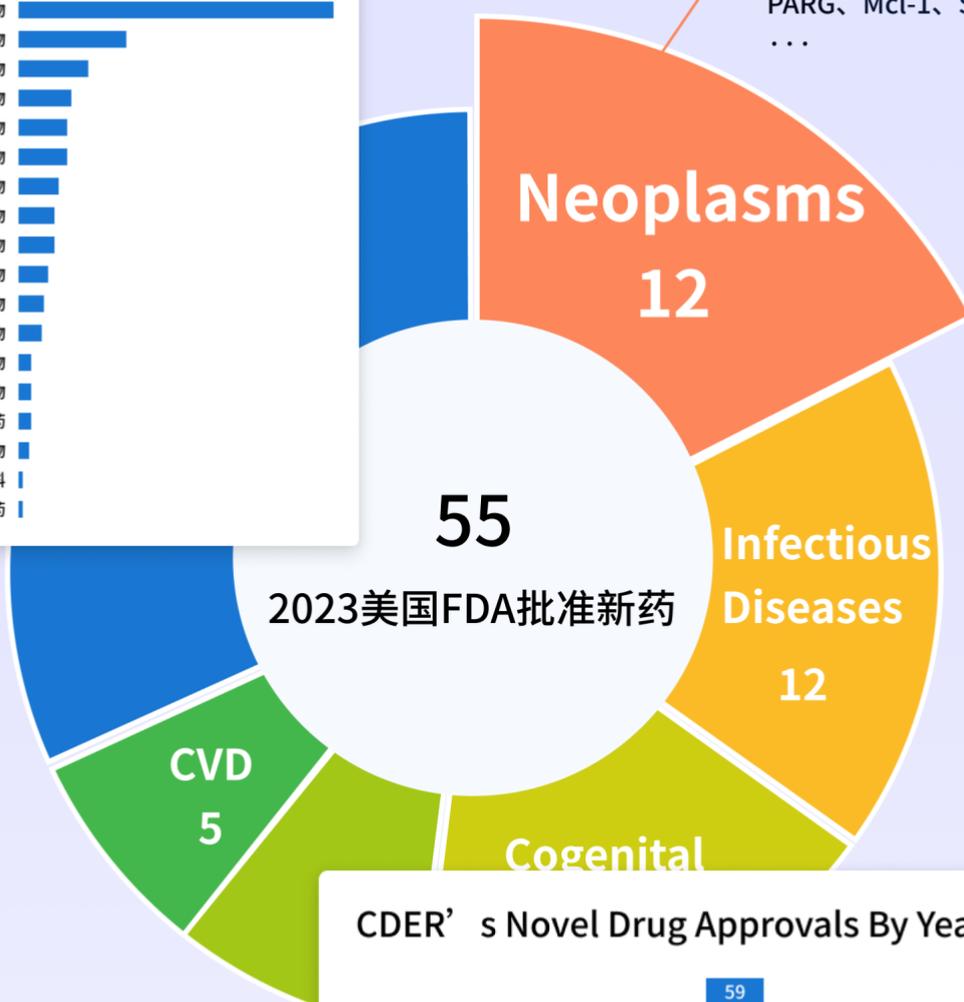
智慧芽生物医药

2024年6月

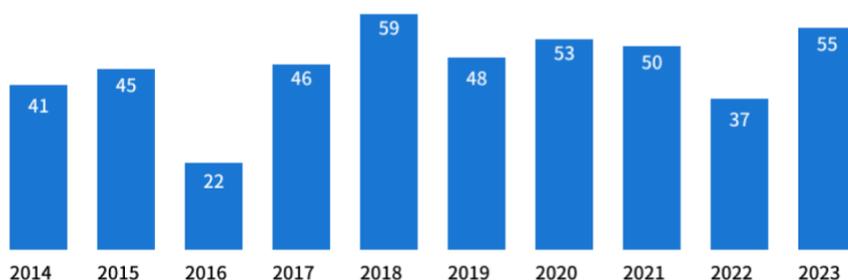
## 2023年批准化学药品IND(NMPA)



USP1、PARP7、WRN、EED、ENPP1、PARG、Mcl-1、SOS1、POLQ、PERK ...



## CDER's Novel Drug Approvals By Year



## 关于智慧芽生物医药

智慧芽生物医药作为行业的创新先锋，精心构建了由Synapse新药情报库、Bio生物序列数据库和Chemical化学结构数据库三大核心产品组成的综合数据服务平台。这一平台旨在为生物医药领域的全产业链条提供全面、精确、实时且遵循统一标准的全生命周期数据服务，以支持行业内的科研、开发、生产和商业决策。

通过运用前沿的大数据和人工智能技术，结合生物医药领域专家的深入洞察和严格审核，智慧芽生物医药实现了对产业链数据的高效集成和精准处理。我们的生物医药产品系列已经建立了一个全球范围内的实时数据更新机制，能够从广泛的网络资源中提取关键的原始数据，确保为生物医药行业的各个环节提供全面、深入的数据支持和解决方案。

## 欢迎免费试用！



### 生物序列数据库

- ✓ 序列FTO检索分析
- ✓ 成果序列可专利性
- ✓ 特定序列研发调研
- ✓ 未知序列功能挖掘

[点击此处试用](#)



### 新药情报库

- ✓ 寻找新药研发机会
- ✓ 评估引进项目价值
- ✓ 筛选投资标的
- ✓ 优化产品管线布局

[点击此处试用](#)



### 化学结构数据库

- ✓ 化学结构FTO检索分析
- ✓ 研发专利调研
- ✓ IP尽调及竞对监控
- ✓ 马库什结构专利检索

[点击此处试用](#)

# 目录

- 前言

第一章 肿瘤领域早期开发热门靶点概览

第二章 合成致死领域

第三章 表观遗传调控-EED

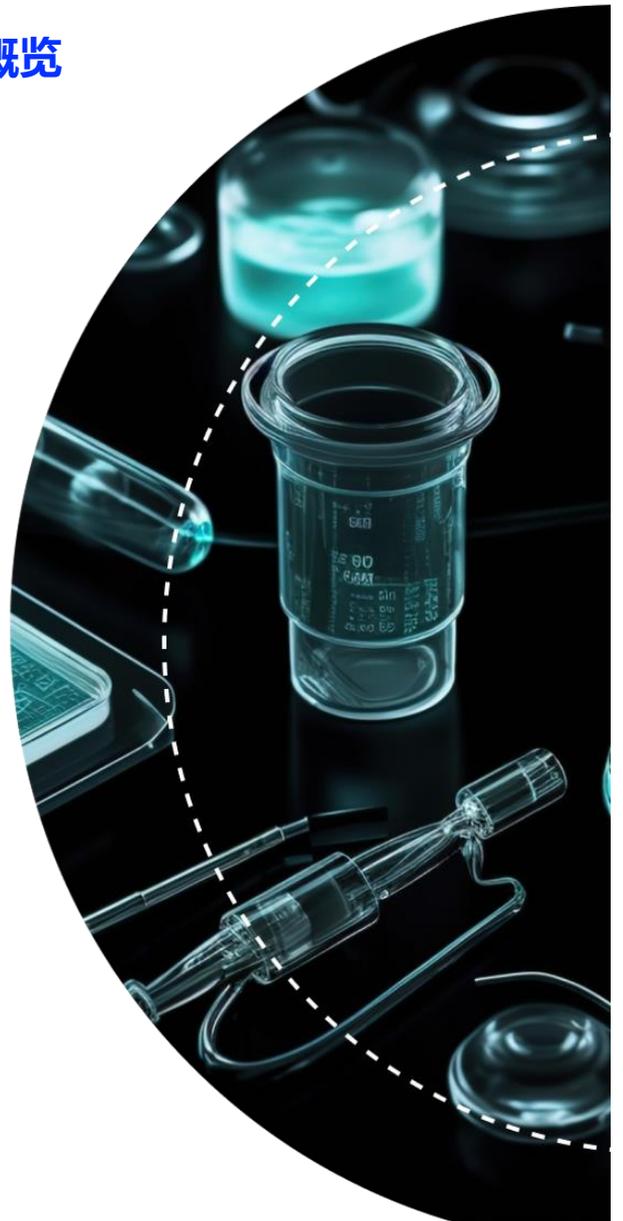
第四章 STING通路检查点-ENPP1

第五章 综合应激反应-PERK

第六章 细胞凋亡-Mcl-1

第七章 KRAS信号通路-SOS1

- 参考资料



## 前言

肿瘤领域药物开发，是全球新药研发重点方向，临床占比与资源投入极高。目前，在我国抗肿瘤药物的开发占比甚至要高于美国，是大部分国内新药研发机构/企业必争之地。

抗肿瘤药物开发的一项重要工作内容，就是靶点的选择。热门靶点的进展，本行业从业人员须持续跟踪，由此可了解当前国内外药物研发竞争程度，同时也对相应热门品种进行多维度综合评估，以确认靶点潜力与产品价值。

据此，总结近年来肿瘤领域药物开发早期热门靶点，结合智慧芽新药情报库最新收录内容，筛选并总结早期热门靶点及相关重点信息。

## 免责声明

由于数据源泄露、统计周期差异以及搜索方法的不同，报告中的数据可能存在一定误差，故仅供参考。如由此引发的商业损失，本报告将不承担任何责任。报告意见反馈：  
[pengli@patsnap.com](mailto:pengli@patsnap.com)

## 第一章 肿瘤领域早期开发热门靶点概览

### 1.1 肿瘤领域是全球药物研发重点赛道

肿瘤领域的药物研发，是全球持续高热的新药研发赛道。2024年1月，美国FDA发布了2023年批准上市的新药报告《New Drug Therapy Approvals 2023》，据该报告统计，2023年全年美国CDER批准了55种新药，其中，肿瘤药物共计12款，占比>20%。

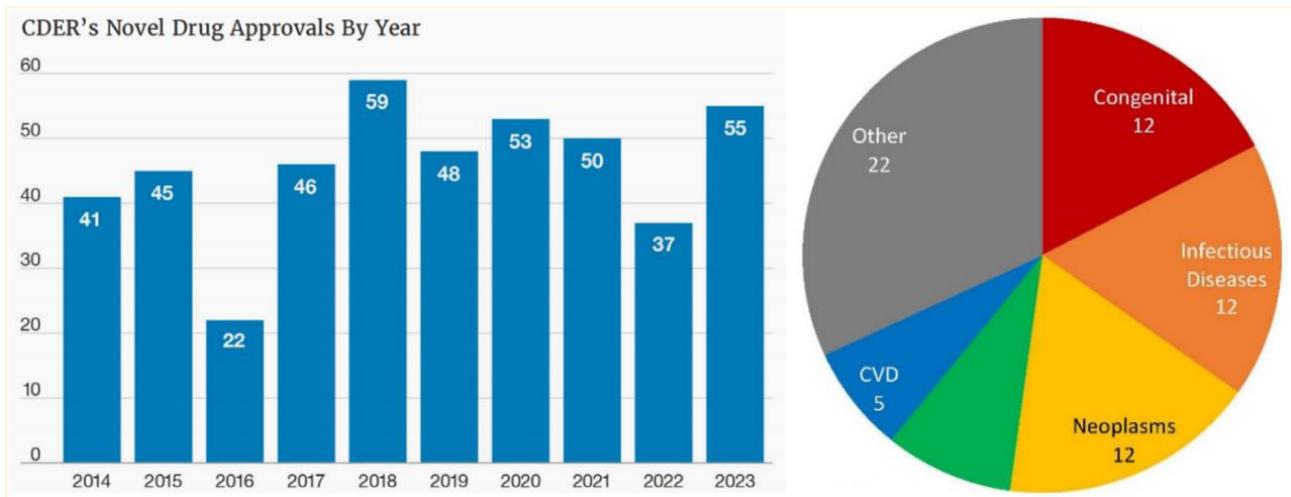


图 1.1-1 美国 FDA 新药批准情况及抗肿瘤药物占比（2023）

图片来源：2023 in review: FDA approvals of new medicines <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103966>

& FDA-《New Drug Therapy Approvals 2023》

2024年2月，中国NMPA发布了《2023年度药品审评报告》，其中，在批准的化学药品IND 1448件中，抗肿瘤药物占比35.98%，建议批准的化学药品NDA 186件中，抗肿瘤药物占比22.04%。另，自2020年《药品注册管理办法》（总局第27号令）实施以来，截止到2023年共有95个药品附条件批准上市，涉及107个适应症，其中抗肿瘤药占比最多，高达79%。同样，生物药领域肿瘤适应症开发的新药也是高占比。

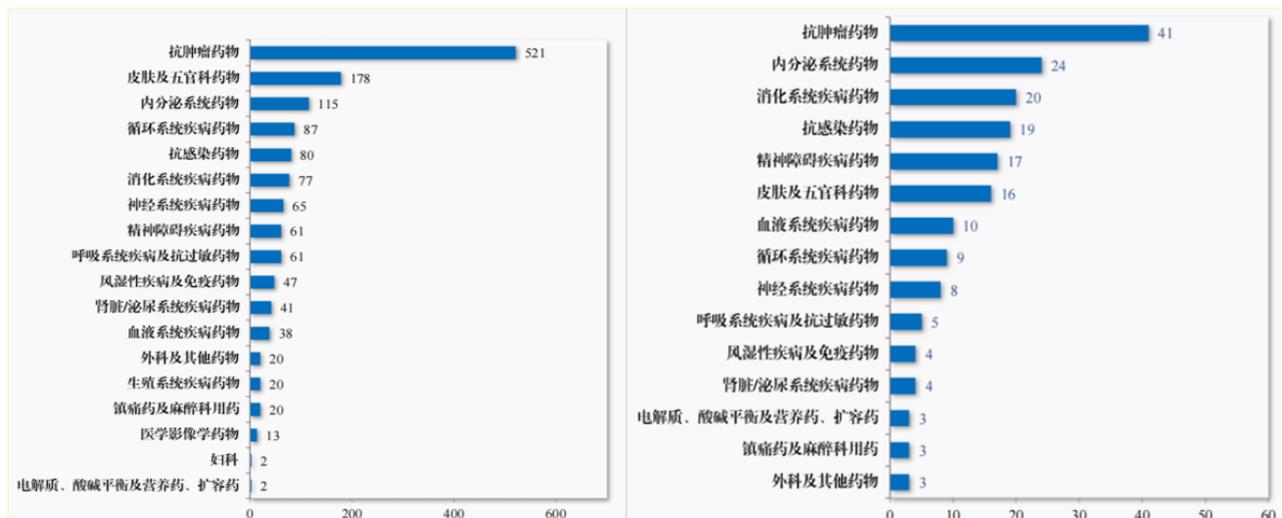


图 1.1-2 2023 年批准化学药品 IND 及建议批准 NDA 数量分布 (NMPA)

图片来源: NMPA-《2023年度药品审评报告》

## 1.2 肿瘤新药研发，竞争已前延至早期

AACR 年会是全球规模最大的癌症研究会议之一，聚集了来自全球各地高质量的肿瘤学研究阶段成果和临床进展。与 ASCO 等会议不同，AACR 更加聚焦在临床早期以及临床前阶段，更加体现与初探产品的未来潜力。伴随着中国国内创新药水平的不断提升，国内新药研发已将目光和参与热情更多的聚焦于每年的 AACR。

通过“智慧芽-新药情报库”，检索进入“转化医学”，学术会议选择“AACR 2024”，可查询到 1257 条转化医学信息；再进一步将主题限定到“药物发现/临床前”，进一步收敛信息至 792 条，具体如下。

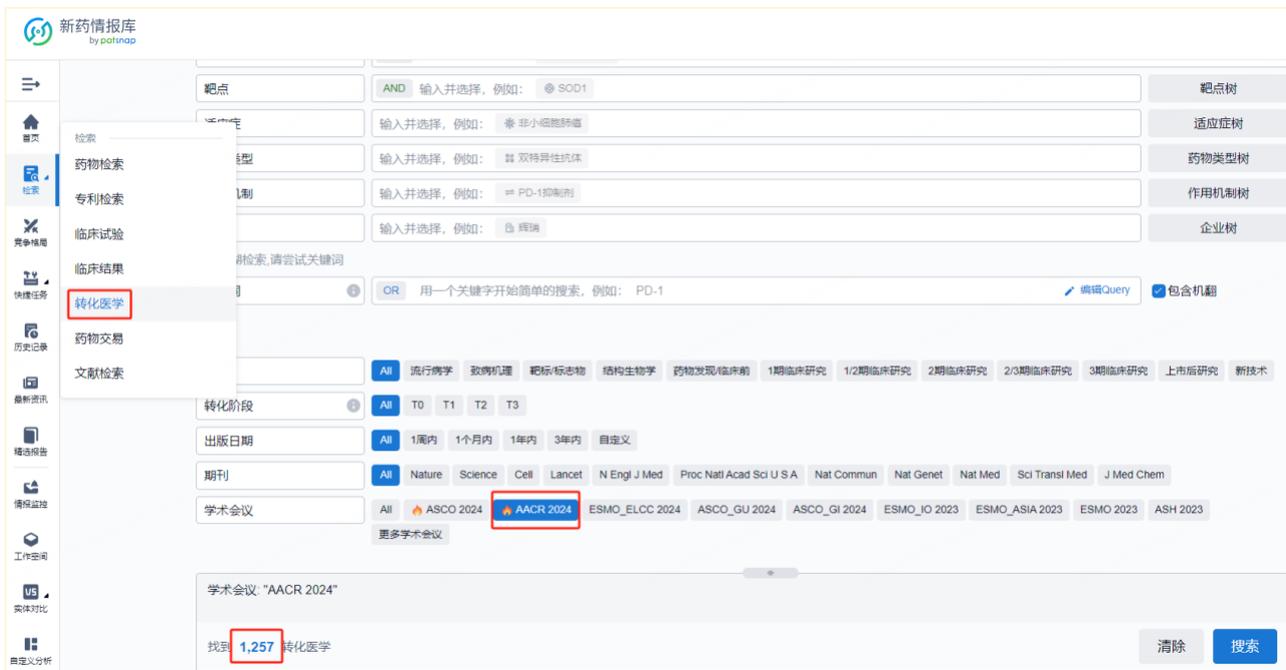


图 1.2-1 智慧芽-新药情报库 AACR 统计数据

图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>

基于上述搜索,“智慧芽-新药情报库”输出统计分析如下: 1) 药物类型依次为小分子化药 > ADC > 单抗 > 双抗; 2) 排名前 5 的靶点依次为 EGFR、HER2、PD-L1、PD-1、KRAS G12D; 3) 排名前 5 的药物依次为替莫唑胺、仑伐替尼、哌柏西利、帕博利珠单抗、索托拉西布。

从上述排序可以看出,不论是药物类型、靶点、还是确切的药物,排名靠前的均为行业内公认的、耳熟能详的赛道及品种,甚至已经取得了极大的研发及商业成功。而对于一个领域早期药物开发,更多的应是那些初步展露锋芒、工业界正在快速投入的细化领域和方向。

进一步对研发靶点进行梳理,按发布信息数量从高到低进行排序,依次为 EGFR、CDK4、USP1、KRAS-G12D、CDK9、FAK、CDK2、TEAD、CDK6、HPK1、p53、ALK、BRAF、KRAS-G12C、TNIK、mTOR、BET、Akt、Chk1、PARP1、IDH1、KIF11、Bcl-2、WEE1、PARP7、Bcl-xl、PD-L1、HER2、AR、RAC1、VEGFR2、KRAS、FGFR4、ABCG2、EP300、EphA2、ANXA1、IL-18、ADSL、NUDT21、PPAR $\delta$ 、ATF4、CDK8、YES1、LIFR、WRN、SRC、STING、ENPP1、TESC、CD24、RB1、GMDS、MEK、D2-receptor、HSP90、SMARCD3、CERS2、

FOXM1、FLT3、ROR2、DCK、PLK1、SMAD3、hMELK、STAT3、TRIB2、CXCL13、PI3K $\alpha$ 、ROCK2、EZH2、CSF-1R、PRC、EWS-FLI1、MRP1、MDM2、4-1BB、MAO-A、17 $\beta$ -HSD5、c-Met、XPO1、PARP12、PKC、FGFR2、PARG、HDAC9、CDK12、TLE1、Yb-1、TNFRSF19、TOP2B、AHNAK2、CD16a、Telomerase、GNAQ、SLC39A14、NAE1、BMI1、LPAR1、ER $\alpha$ 、AXL、mTORC2、EIF4E、CCR4、HDAC3、CREBBP、RET、NTSR1、KIF18A、ALDH3A1、LIF、CLPP、SMARCA1、KDM1A、PSMA、PI3K、ILK、 $\alpha$ -adrenergic、CXCR5、11 $\beta$ -HSD1、COMT、PJA1、nNOS、Mcl-1、Hsp60、APN、SMARCA2、CK2、ATM、PIKFYVE、PPAR $\alpha$ 、PNP、PR、EIF2AK4、ALPK1、vimentin、Aurora B、RBM17、SPHK2、mTORC1、menin、Chk2、SLC29A1、KLRG1、MLH1、PRKDC。

同方法梳理 2023 年 AACR 年会早期靶点内容,同时对上述汇总靶点逐一手动查询剔除临床高阶赛道品种靶点、尚无品种进入临床的靶点、失败/暂停品种过多的靶点,最终以极少 2 期多为 1 期品种进行输出,收敛早期开发热门靶点,筛选并重点对以下靶点进行介绍: USP1、PARP7、WRN、EED、ENPP1、PARG、Mcl-1、SOS1、POLQ、PERK,且由此不难发现,合成致死领域是当前肿瘤药物研发极热的细化赛道。

## 第二章 合成致死领域

### 2.1 合成致死理论

合成致死，是指在两个非致死基因中任何一个基因发生突变均不影响细胞存活，但当两个基因同时发生突变时，能够特异性导致细胞死亡。恶性肿瘤由于 DNA 复制和修复的错误积累了大量的基因突变，因此可抑制与这些基因具有合成致死关系的另一个基因，从而选择性地杀死肿瘤细胞，而不影响正常细胞。

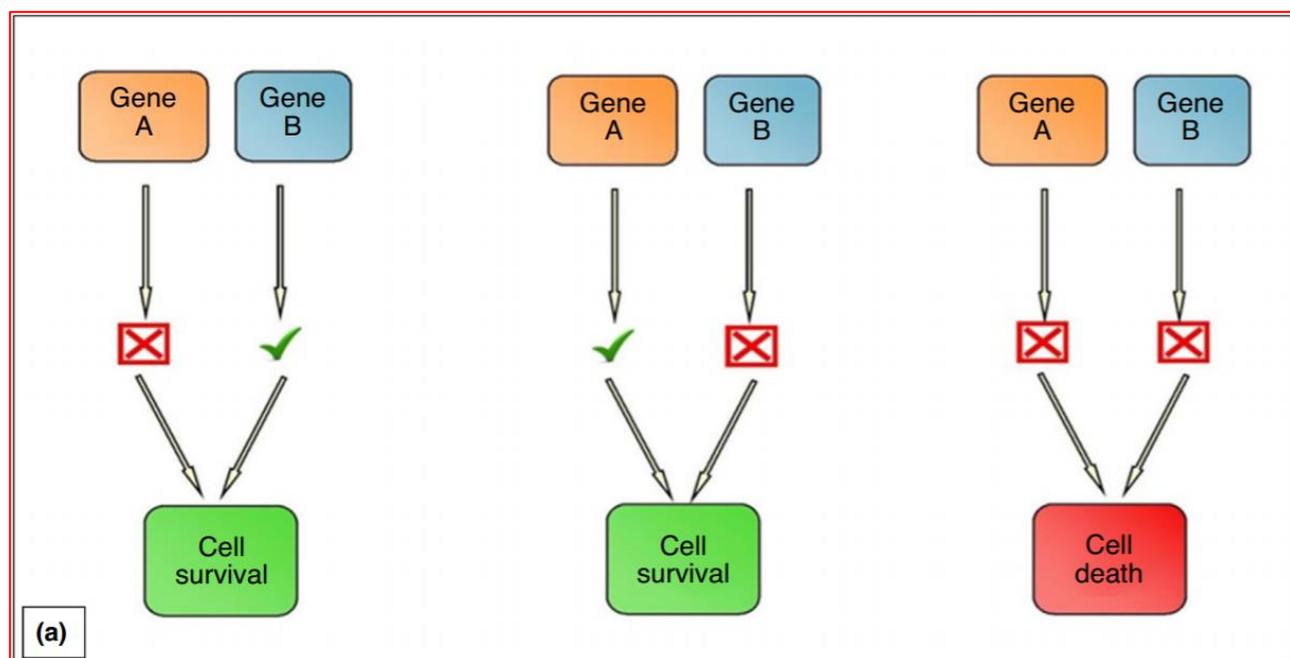


图2.1-1 合成致死理论图示

图片来源：智慧芽-《合成致死领域 ATM 抑制剂专利调研报告》

2014 年，全球第一个依据“合成致死”理论设计的抗癌药物 PARP 抑制剂奥拉帕利被批准用于治疗卵巢癌，之后，行业掀起了利用“合成致死”理论研发新药的热潮。PARP 抑制剂，也因此获得了药物研发的成功，现已获批多个药物。

基于此，围绕合成致死理论，除 PARP 外，已有一部分靶点得到了行业的青睐和研发投

入, 具体如 ATM、ATR、CHK1/2、DNA-PK、WEE1、RAD51、PRMT5 等。随着研究的不断深入, 更为新颖的合成致死领域靶点正在被火热开发中, 具体如 USP1、PARP7、WRN、PARG、KIF18A、POLQ、MAT2A、PKMYT1 等, 篇幅原因, 下面对部分靶点进行更为细致的介绍。

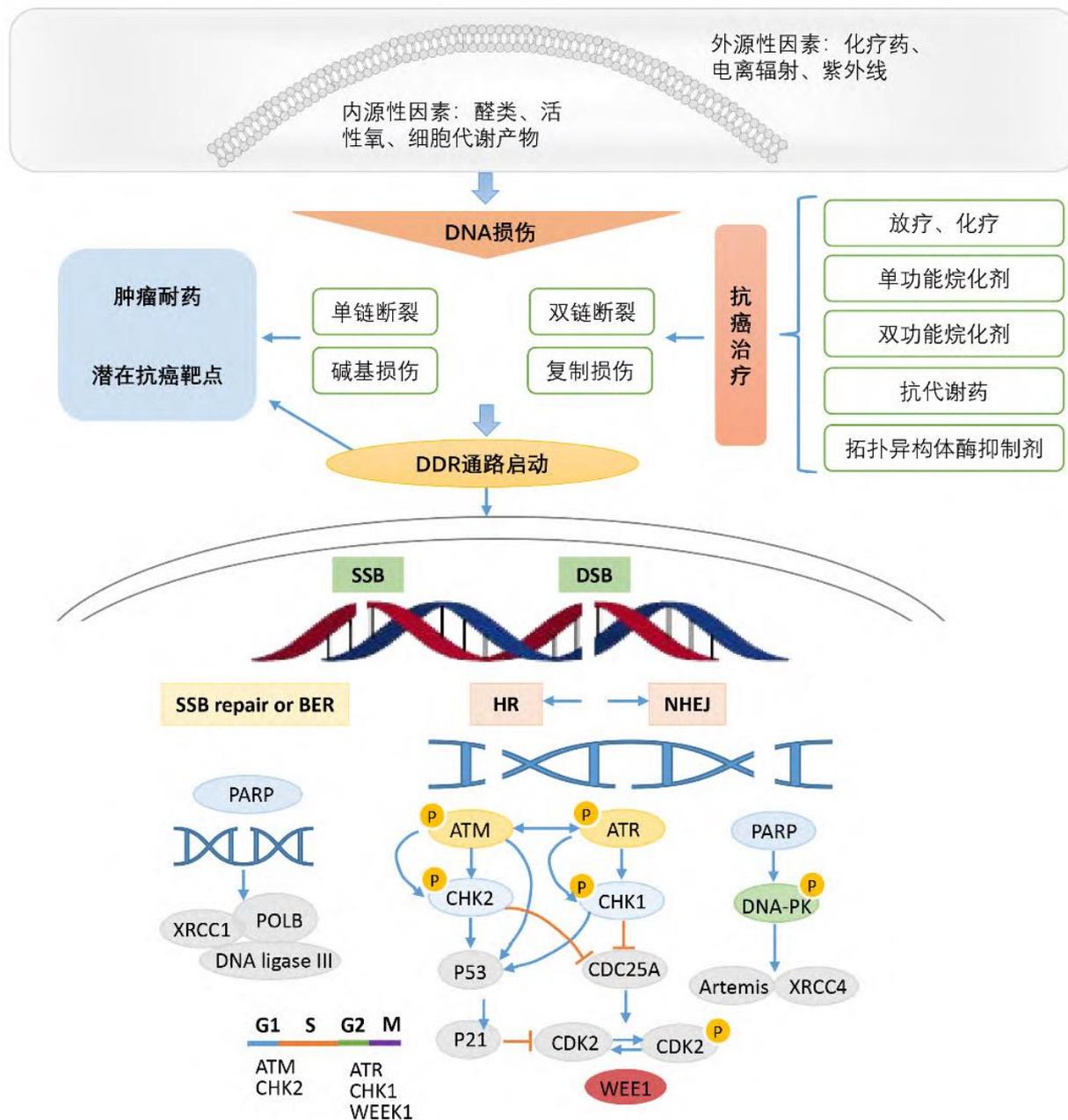


图2.1-2 合成致死早期开发的靶点分布

图片来源: 智慧芽-《合成致死领域 ATM 抑制剂专利调研报告》

## 2.2 USP1

### 2.2.1 靶点特点

泛素特异性蛋白酶 1 (USP1), 是合成致死方向近年开发火热的靶点之一。BRCA1 基因缺陷的肿瘤细胞在 HR 修复和复制叉稳定性方面存在缺陷, 使 BRCA1 缺陷癌细胞高度依赖其他 DDR 途径, 从而导致癌细胞对 PARP 抑制剂等 DDR 抑制剂敏感。

研究证实, USP1 在 BRCA1 基因突变的肿瘤中上调, USP1 在复制叉处表现出 DNA 介导的激活, 保护复制叉, 并促进 BRCA1 缺陷细胞的存活。敲除或抑制 USP1 会导致复制叉失稳, 并降低 BRCA1 基因缺陷细胞的存活率, 揭示了一种合成致死关系。

另, BRCA1 缺陷型肿瘤细胞对 PARP 抑制剂的耐受性可能来自两种主要机制: HR 修复的恢复和复制叉的稳定。由这些机制导致的获得性 PARP 抑制剂抗性的 BRCA1 缺陷细胞已经产生, 但因复制叉稳定而产生的 PARP 抑制剂抗性细胞对 USP1 抑制剂仍然敏感。相反, 通过 p53 结合蛋白 1 沉默恢复 HR 的 PARP 抑制剂抗性细胞对 USP1 抑制剂具有抗性。

因此, USP1 抑制剂有助于治疗通过这种机制获得 PARP 抑制剂耐药性的 BRCA1 缺失的肿瘤。

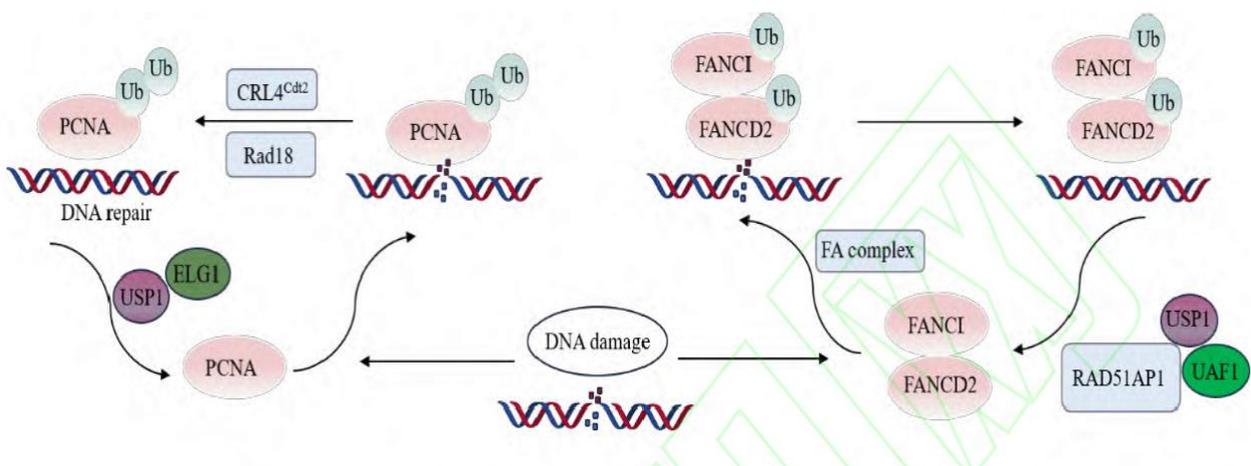


图 2.2-1 USP1 参与 DNA 损伤修复的特点

图片来源: 药学报. 2024. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1076

### 2.2.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库，药物搜索-靶点输入“USP1”，输出结果：最高临床阶段为 I 期，共计品种 3 个，临床申请品种 1 个，临床前品种 13 个，药物发现阶段品种 4 个，非在研品种 2 个。

研发公司/机构，具体有先声药业集团有限公司、Exelixis、Roche Holding AG、英矽智能(香港)有限公司、南京英派药业有限公司、轩竹生物科技股份有限公司、Satya Pharma Innovations Pvt、江苏亚虹医药科技股份有限公司、Debiopharm International SA 等。

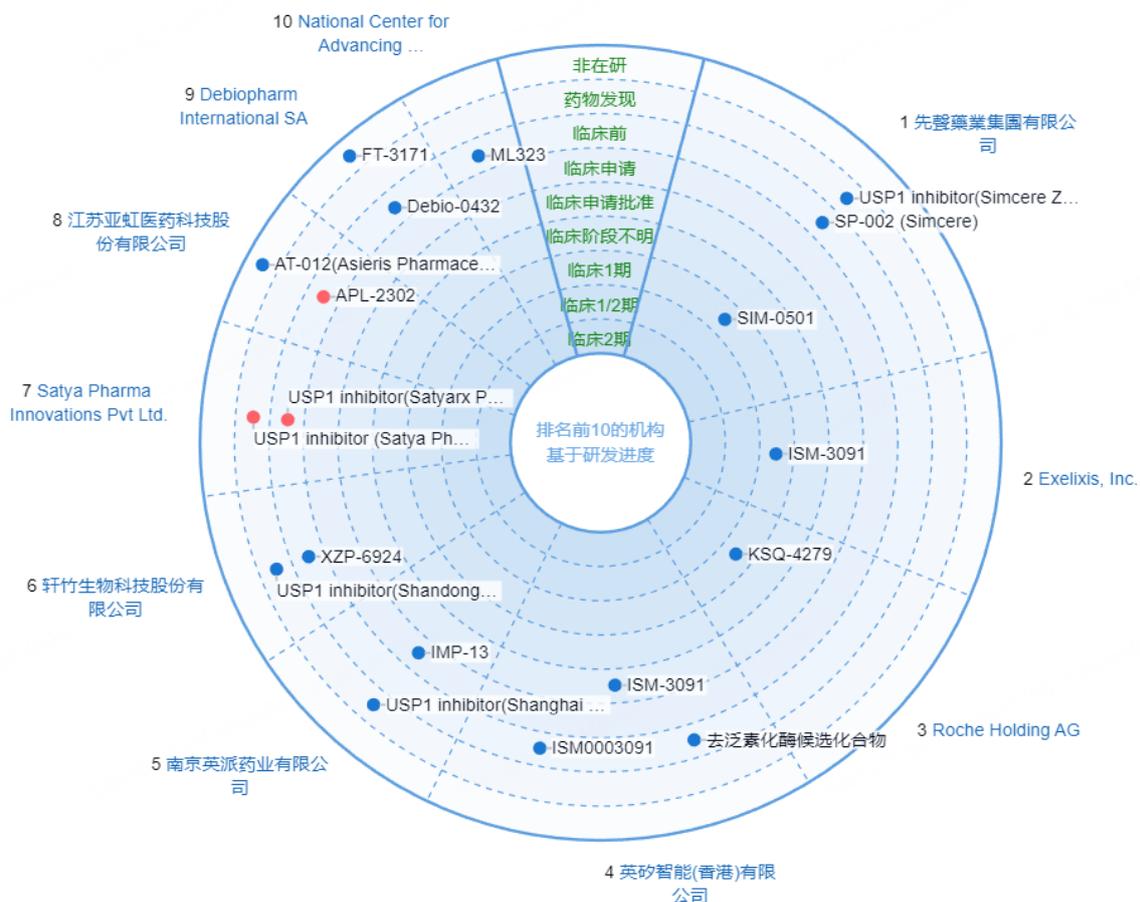


图 2.2-2 排名靠前的研究机构(基于研发进度)

图片来源: <https://synapse.zhuiyiy.com/>

继续使用智慧芽-新药情报库，检索-转化医学，再次输入靶点“USP1”，学术会议选择“AACR”，2024 年共计收录 6 篇摘要，2023 年和 2022 年各收录 1 篇摘要，具体如下表所示。

表 2.2-1 2024 年 AACR 年会 USP1 相关摘要信息

序号	具体摘要内容	机构
1	Abstract LB271: Synergistic anti-tumor efficacy in olaparib-sensitive and -resistant models via simultaneously inhibition of USP1 and PARP	海南先声再明医药股份有限公司
2	Abstract 7145: Identification of Debio0432 as a potent and selective USP1 inhibitor for cancer therapy	Debiopharm International SA
3	Abstract 7146: HSK39775: A USP1 inhibitor for the treatment of cancers with homologous recombination deficiencies	海思科医药集团股份有限公司
4	Abstract 7147: ASN-3186 is a potent and selective inhibitor of USP1 for the treatment of BRCA1/2 mut and HRD+ cancers	亚虹医药科技股份有限公司
5	Abstract 4527: TNG348 is synergistic with PARP inhibitors in tumor models with elevated replication stress	Tango Therapeutics
6	Abstract 7149: Discovery of a novel USP1 inhibitor: Targeted therapy for BRCA-mutated and PARPi-resistant cancers	Aigen Sciences

## 2.3 PARP7

### 2.3.1 靶点介绍

PARP(多聚 ADP-核糖聚合酶), 是由 17 种酶组成的蛋白家族, 通过识别结构损伤的 DNA 片段而被激活, 参与 DNA 修复、基因组稳定性等一系列细胞过程。

PARP 家族分为两个子类: polyPARPs 和 monoPARPs。PolyPARPs 将多个 ADPR(ADP-ribose) 分子依次添加到蛋白质中, 导致 ADPR 链可以达到数百个单位。相比之下, monoPARPs 仅通过附着一个 ADPR 分子来修饰蛋白质。

PARP7(TIPARP)是一种 monoPARP, 是调控先天免疫、转录因子活性和细胞应激反应的关键因子。多项研究表明, PARP7 在先天免疫信号通路中发挥关键作用, 特别是作为 I 型干扰素抗病毒反应的负调控因子, 敲除 PARP7 可以增强不同细胞类型中核酸传感器激动剂或病毒诱导的干扰素- $\beta$ (IFN- $\beta$ )的表达。

PARP7 在正常细胞中表达量并不高，在一系列肿瘤中过度活跃。当癌细胞或者病毒感染时，胞内游离的核酸片段会通过 TBK1 介导的 I 型 IFN 通路触发先天免疫感知，通过磷酸化细胞质干扰素调节因子 IRF-3，然后易位到细胞核并与转录共激活因子结合，促进 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  的转录，进而招募树突状细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞识别和杀伤癌细胞。但高表达的 PARP7 在癌细胞中充当刹车器的作用，阻止 IRF-3 的磷酸化，继而阻止 I 型 IFNs 的产生，逃避免疫细胞的识别和追杀。

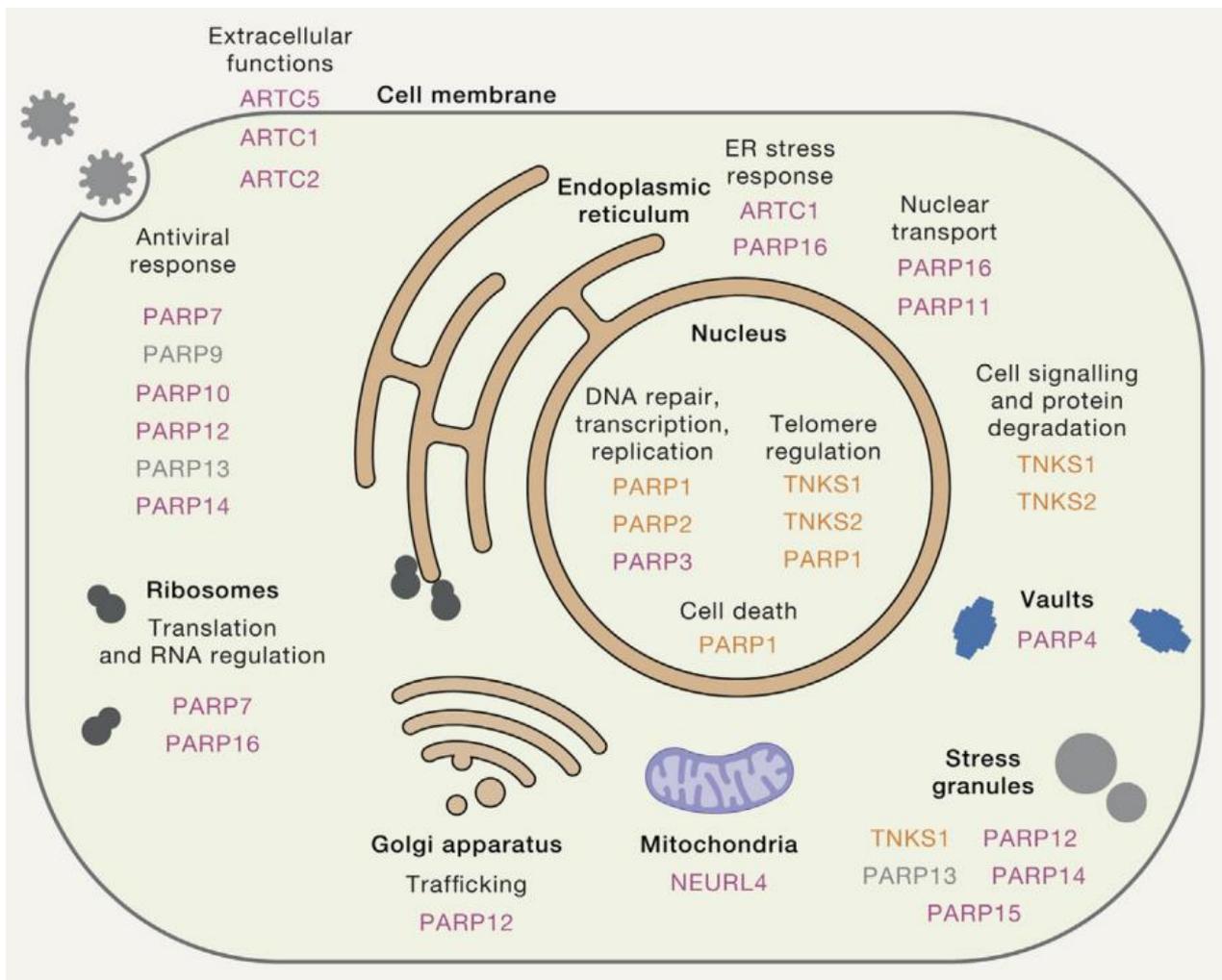


图 2.3-1 不同 PARP 亚型对应的特点

图片来源: Cell. 2023. doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.030

### 2.3.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库，药物搜索-靶点输入“PARP7”，输出结果：最高临床阶段为 I/II

期，临床 I/II 期品种 1 个，临床 I 期品种 1 个，申请品种 1 个，临床前品种 4 个，药物发现阶段品种 13 个，非在研品种 4 个。

研发公司/机构，具体有 Ribon Therapeutics、四川生物医药产业集团有限责任公司、成都百裕制药股份有限公司、Jacobio Pharmaceuticals、Duke Street Bio、中国医学科学院药物研究所、Azkarra Therapeutics、中国药科大学、轩竹生物科技股份有限公司、武汉書祥医药科技有限公司等。

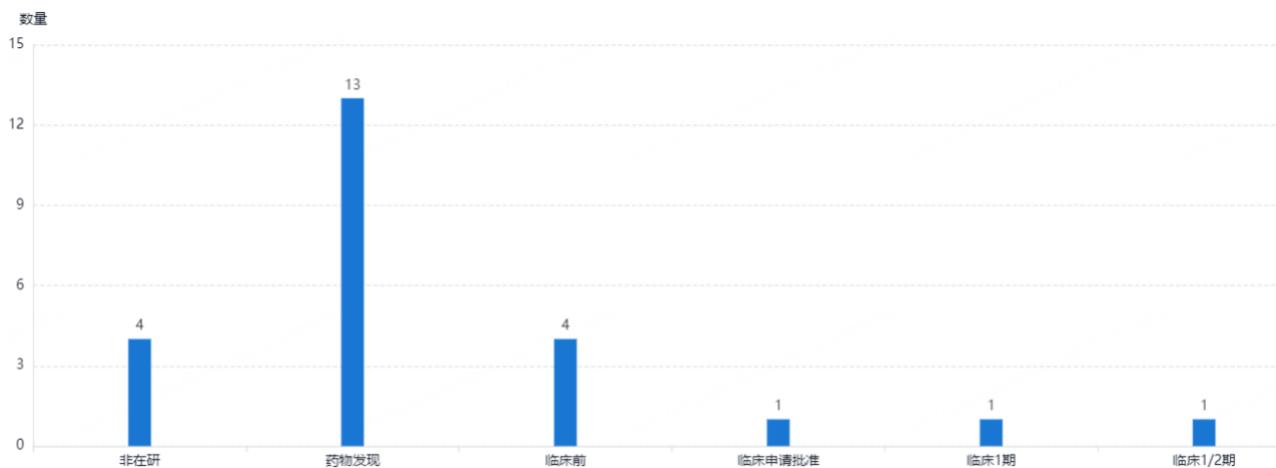


图 2.3-2 PARP7 不同阶段产品研发分布

图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/>

继续通过智慧芽-新药情报库，检索-转化医学，再次输入靶点“PARP7”，学术会议选择“AACR”，2020-2024 年历年 AACR 年会均有相关报道，具体如下表所示。

表 2.3-1 2024 年 AACR 年会 PARP7 相关摘要信息

序号	具体摘要内容	期刊/会议	机构
1	Abstract 7588: Discovery of NSP-5033: A novel and potent PARP7/12 dual inhibitor	AACR 2024	诺沃斯达药业有限公司
2	Abstract 4535: JAB-26766: A small-molecule, orally bioavailable PARP7 inhibitor with high potency and selectivity	AACR 2024	北京加科思新药研发有限公司
3	Abstract B072: Induction of PARP7 creates a vulnerability for growth inhibition by RBN2397 in prostate cancer cells	AACR_APCR 2023	University of Virginia, Charlottesville

4	Abstract CT109: First-in-class first-in-human phase 1 trial and translational study of the mono(ADP-ribose) polymerase-7 (PARP7) inhibitor RBN-2397 in patients with selected advanced solid tumors	AACR 2023	Ribon Therapeutics
5	Abstract 2154: PARP7 inhibitor RBN-2397 increases tumoral IFN signaling leading to various tumor cell intrinsic effects and tumor regressions in mouse models	AACR 2022	Ribon Therapeutics
6	Abstract 381: Elevated PARP7 expression in select cancers identifies a target population for RBN-2397 therapy	AACR 2021	Ribon Therapeutics
7	Abstract DDT02-01: RBN-2397: A first-in-class PARP7 inhibitor targeting a newly discovered cancer vulnerability in stress-signaling pathways	AACR 2020	Ribon Therapeutics

## 2.4 WRN

### 2.4.1 靶点介绍

DNA 解旋酶，是一类在 DNA 或 RNA 复制过程中起到催化双链解开的生物酶。该类酶参与了 DNA 复制、修复、转录、重组以及端粒的维持等细胞代谢过程，在维持染色体的稳定性中具有重要的作用。近年来，有研究发现，这些恶性肿瘤的生存依赖于 WRN 解旋酶的活性。

WRN 参与很多生物学过程，包括 DNA 损伤修复、端粒维持、自噬、基因组维护等，其中 WRN 在 DNA 损伤修复中的作用及其机制的研究最为深入。常见的 DNA 损伤有碱基受到氧化、脱氨基、甲基化等化学修饰而发生改变的碱基替换、错配、跨链连接和 DNA 断裂等。

研究表明，DNA MMR 缺陷的 MSI 肿瘤细胞在敲除 WRN 基因或耗尽 WRN 蛋白后，会发生合成致死效应，导致细胞死亡。有研究通过 RNA 干扰技术和 CRISPR-Cas9 敲除 WRN 基因后，细胞发生了凋亡，提示 WRN 是 MSI 恶性肿瘤的一个潜在合成致死靶点。另，WRN 于近年来研究火热，与 2024 年《NATURE》的相关报道关系极大。

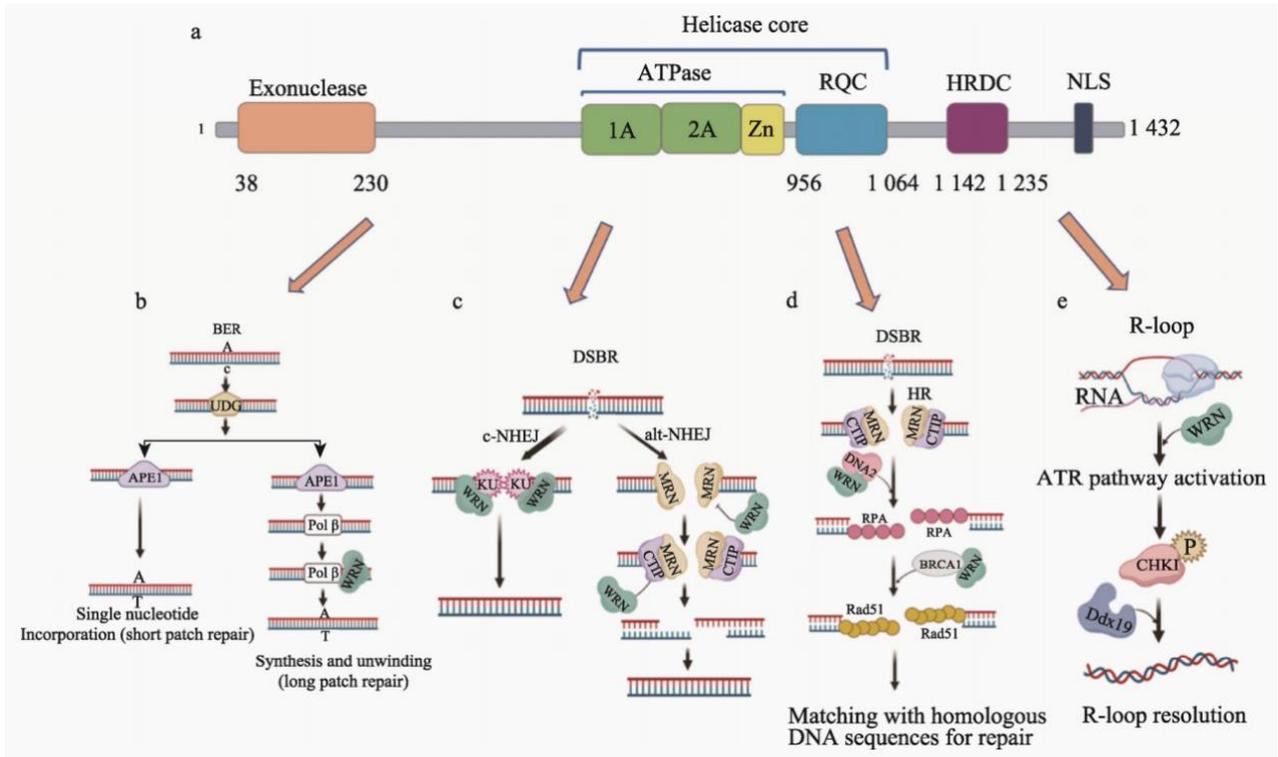


图2.4-1 WRN的蛋白结构域与生物学功能

图片来源: Chin J Mod Appl Pharm, 2023 September, Vol.40 No.18

### 2.4.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库, 药物搜索-靶点输入“WRN”, 输出结果: 最高临床阶段为 I 期, 临床 I 期品种 2 个, 临床前品种 8 个, 药物发现阶段品种 5 个, 非在研品种 4 个。

研发公司/机构, 具体有 Novartis、Roche、Bayer、英矽智能(香港)有限公司、勤浩医药(苏州)有限公司、苏州浦合医药科技有限公司、先声药业集团有限公司等。

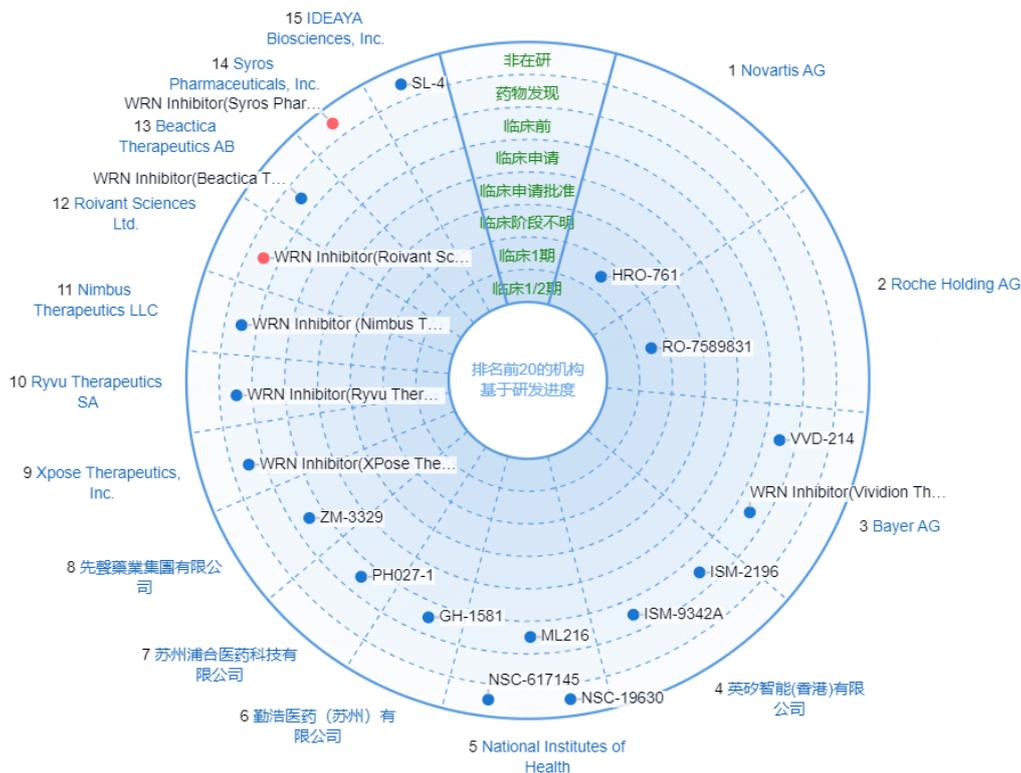


图 2.4-2 WRN 不同阶段产品研发分布

图片来源: <https://synapse.zhuiyuan.com/>

继续通过智慧芽-新药情报库, 检索-转化医学, 再次输入靶点“WRN”, 学术会议选择“AACR”, 相关报道主要集中于 2024 年, 共计 4 篇报道, 具体如下表所示。

表 2.4-1 2024 年 AACR 年会 WRN 相关摘要信息

序号	具体摘要内容	期刊/会议	机构
1	Abstract 7602: Discovery of GH1581, a potent and selective WRN inhibitor as a cancer therapy	AACR 2024	勤浩医药 (苏州) 有限公司
2	Abstract 5921: PH027-1, a potent and selective small-molecule WRN inhibitor that targets MSI-H tumors	AACR 2024	苏州浦合医药科技有限公司
3	Abstract 7278: Discovery of a novel WRN inhibitor, ZM-3329 that efficiently inhibits MSI-H tumor growth	AACR 2024	先声药业
4	Abstract 5942: Discovery of WRN inhibitors as targeted therapy in the treatment of microsatellite unstable (MSI-H) tumors	AACR 2024	Ryvu Therapeutics

## 2.5 PARG

### 2.5.1 靶点介绍

多聚腺苷二磷酸核糖基化 (PAR)，是真核细胞内多聚腺苷二磷酸核糖多聚体在多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶催化下，共价连接到受体蛋白的谷氨酸和天门冬氨酸残基上的过程，通过它实现蛋白质翻译后的修饰。有两类酶参与该修饰过程：一类是 PARP，另一类则是负责去修饰的多聚腺苷二磷酸核糖水解酶 (PARG)。

DNA 断裂激活 PARP，PARP 识别 DNA 链缺口并与之结合，使 PARP 活化，并催化合成 PAR，使其自身和相关的核蛋白被 PAR 化，继而激活 DNA 修复系统，而自我修饰的 PARP 则失去了与 DNA 的亲合力，从 DNA 上脱落，使 DNA 修复酶得以接近损伤部位，切除并修复 DNA 链缺口；最后，PARG 降解 PARP 核蛋白上的 PAR，使其恢复到未被修饰形式，完成整个修复过程。

PARG 的生物学功能繁多，如参与细胞周期调控、有丝分裂中纺锤体的集中、发育、分化、细胞死亡和 DNA 修复等过程，现有研究发现 PARG 和肿瘤、炎症、自身免疫性疾病等临床疾病密切相关。

另有研究证实，卵巢癌细胞系和源自患者活体组织的体外模型对 PARG 抑制剂敏感，敏感性是由于 DNA 复制漏洞导致复制叉停顿和持续的复制压力，PARG 抑制剂通过抑制 DNA 复制因子导致合成致死。

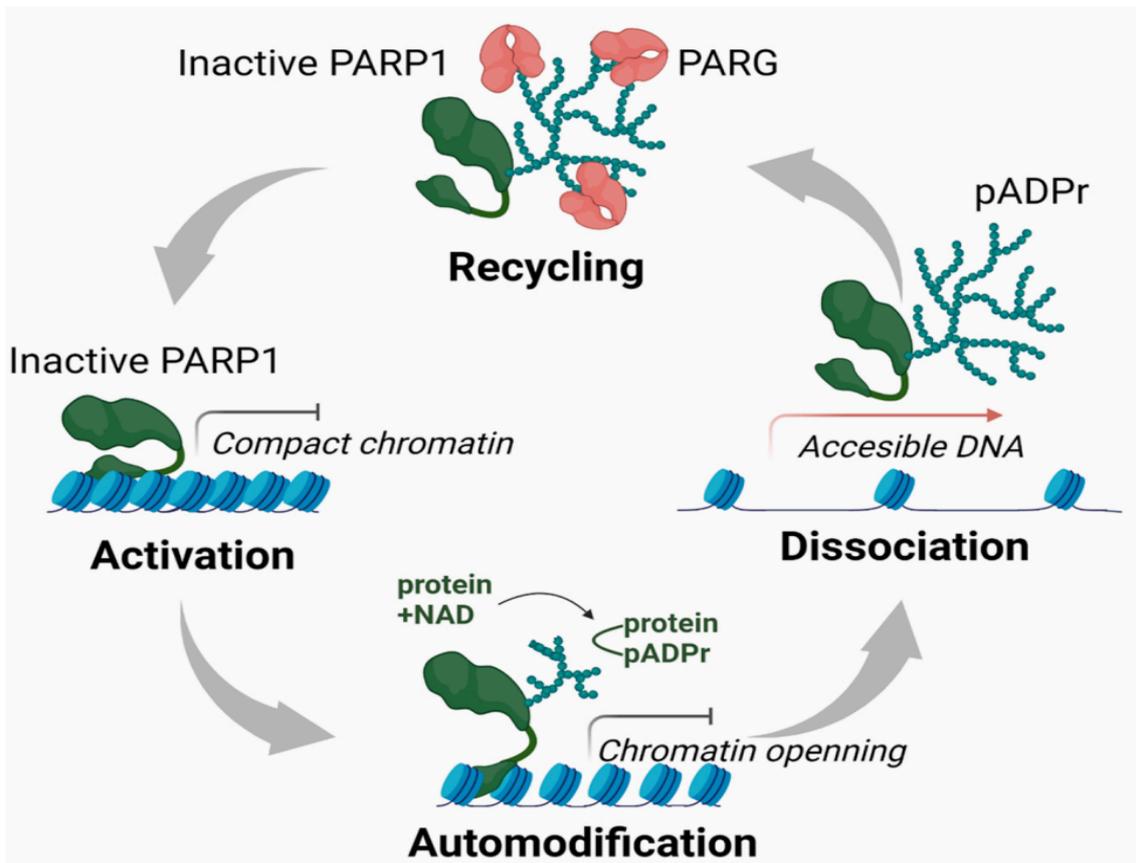


图 2.5-1 PARG 调节细胞内的 PARP 的运行

图片来源: Biomedicine & Pharmacotherapy 153 (2022) 113504. doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113504

## 2.5.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库, 药物搜索-靶点输入“PARG”, 输出结果: 最高临床阶段为 I 期, 临床 I 期品种 2 个, 临床前品种 5 个, 药物发现阶段品种 1 个。

研发公司/机构, 具体有 858 Therapeutics、IDEAYA Biosciences、Modulus Discovery、杭州圣域生物医药科技有限公司、Dana-Farber Cancer Institute、Nodus Oncology、FoRx Therapeutics、Satya Pharma Innovations 等。

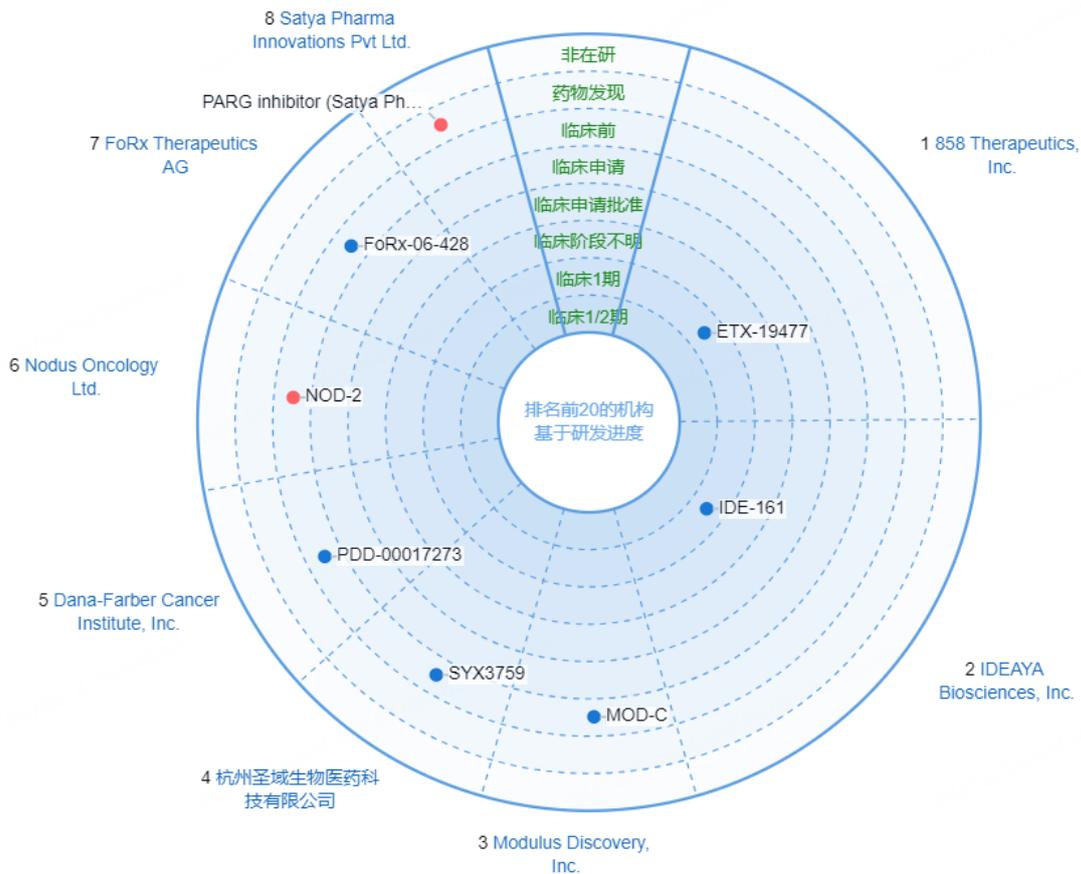


图 2.5-2 PARG 不同阶段产品研发分布

图片来源: <https://synapse.zhiiuiya.com/>

继续通过智慧芽-新药情报库，检索-转化医学，再次输入靶点“PARG”，学术会议选择“AACR”，相关报道主要集中于 2024 年，共计 2 篇报道，具体如下表所示。

表 2.5-1 2024 年 AACR 年会 PARG 相关摘要信息

序号	具体摘要内容	期刊/会议	机构
1	Abstract 4533: Identification of DAT-2000A, a novel potent PARG inhibitor that selectively inhibits PARPi-resistant and homologous-recombination-deficient tumors	AACR 2024	北京丹擎医药科技有限公司
2	Abstract 2083: Discovery of ETX-19477, a novel and selective PARG inhibitor with high potency against tumors with underlying replication stress	AACR 2024	858 Therapeutics

## 2.6 POLQ

### 2.6.1 靶点介绍

由 POLQ 基因编码的 DNA 聚合酶  $\theta$  (Pol $\theta$ )，可能在 DNA 双链断裂的替代修复途径中发挥重要作用。目前认为 Pol $\theta$  可以维持基因组稳定，并且其活性与癌症进程相关。

通过研究人类恶性肿瘤中的 Pol $\theta$  表达水平发现：包括肺、胃、小肠、直肠和结肠在内的众多类型肿瘤中均过度表达 Pol $\theta$  蛋白，并且这与患者生存率降低息息相关。Pol $\theta$  在肺癌、乳腺癌和 HR 缺陷的卵巢癌细胞中的表达水平显著升高，据估计，大约 70% 的乳腺癌具有 Pol $\theta$  过表达的特征。

Pol $\theta$  灭活与 PARP1 或 RAD51 的组合可在 c-NHEJ 或 BRCA1/2 HR 缺陷实体瘤中发挥协同的双重合成致死性，其他 DSB 修复蛋白（例如 BRCA1/2、RAD52 和 ATM）与 Pol $\theta$  也存在潜在的合成致死关系

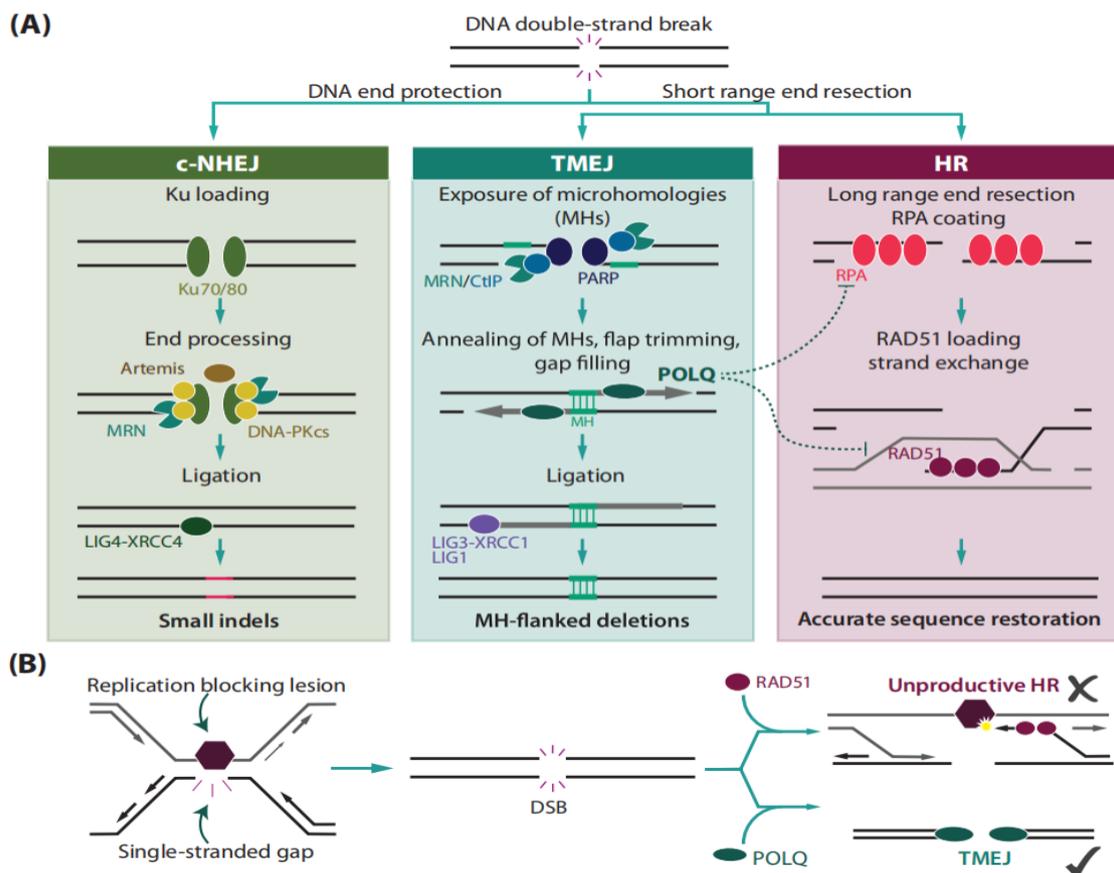


图 2.6-1 POLQ 在 DSB 修复中的作用

图片来源: Trends in Cancer, February 2021, Vol. 7, No. 2 <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.09.007>

## 2.6.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库,药物搜索-靶点输入“POLQ”,输出结果:最高临床阶段为 I/II 期,临床 I/II 期品种 3 个,临床 I 期品种 1 个,临床前品种 7 个,药物发现阶段品种 1 个,非在研品种 6 个。

研发公司/机构,具体有 Artios Pharma、GSK、IDEAYA Biosciences、先声药业集团有限公司、Repare Therapeutics、杭州圣域生物医药科技有限公司、南方医科大学、Johnson & Johnson、中国药科大学等。

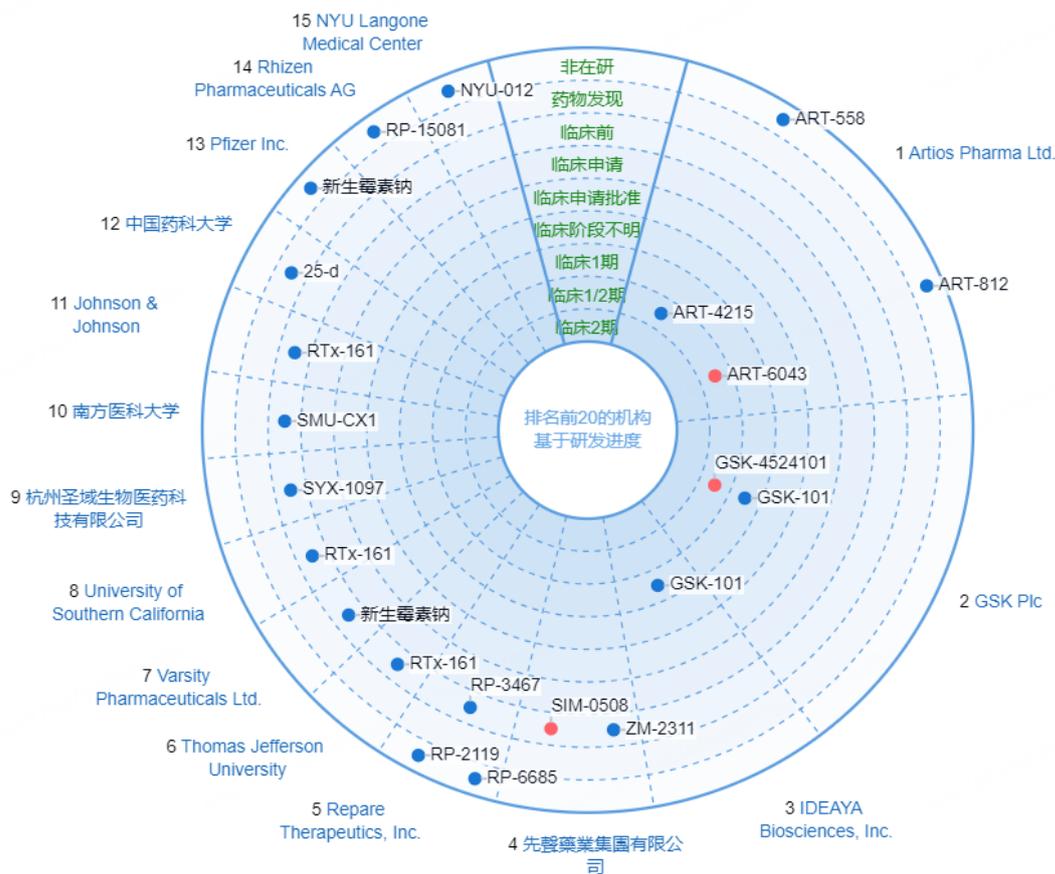


图 2.6-2 POLQ 不同阶段产品研发分布

图片来源: <https://synapse.zhiihuiya.com/>

继续通过智慧芽-新药情报库,检索-转化医学,再次输入靶点“POLQ”,学术会议选择

“AACR”，相关报道主要集中于 2024 年，共计 3 篇报道，具体如下表所示。

表 2.6-1 2024 年 AACR 年会 POLQ 相关摘要信息

序号	具体摘要内容	期刊/会议	机构
1	Abstract CT169: First-in-human, phase 1/2 study of GSK4524101, an oral DNA polymerase theta inhibitor (POLQi), alone or combined with the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor (PARPi) niraparib in adults with solid tumors	AACR 2024	GSK
2	Abstract 4539: ZM-2311 a novel and highly potent Polθ inhibitor demonstrates synergistically anti-tumor activities in combination with different therapeutics	AACR 2024	先声药业
3	Abstract 4532: Discovery of DAT-1000A, a potent Polθ inhibitor that significantly enhances anti-tumor efficacy in combination with PARP inhibitor in homologous-recombination-deficient tumors	AACR 2024	北京丹擎医药 科技有限公司

## 第三章 表观遗传调控-EED

### 3.1 靶点介绍

多梳家族蛋白 (polycomb group of proteins, PcG) , 是表观遗传调控机制重要组分之一, 它与 Trithorax 组 (TrxG) 相互拮抗, 调控细胞分化和生长过程中关键基因的表达。

多梳抑制复合物 2 (Polycomb repressive complex 2, PRC2) , 是 PcG 蛋白的主要复合物之一, 主要有组蛋白甲基转移酶 (enhancer of zeste homologue 2, EZH2)、胚胎外胚层发育蛋白 (embryonic ectoderm development, EED)、SUZ12、RbAp46 和辅助亚基组成。

PRC2 介导组蛋白 H3 在赖氨酸 27 位点 H3K27 的三甲基化, 这是基因沉默和兼性异染色质形成的标志, 而且 PRC2 异常活化以及 PRC2-H3K27me<sub>3</sub> 的异常状态与多种癌症的发生有密切关系。PRC2 也成为近年来抗癌药物研究的热点, 通过抑制 PRC2 从而达到抑制肿瘤增殖的目的。

早期, 研究重点放到了 PRC2 的一个重要组分 EZH2, 基于此 EZH2 也成为了过去几年研发投入较多的靶点之一, 并已有产品获批上市。随着 EZH2 的不断挖掘, 研究人员将注意力转向另一方向 EED, 希望凭借其识别 H3K27 甲基化状态的特点, 以及 EZH2 发挥作用时对其的依赖性, 进行更多的基础研究和早期药物开发。

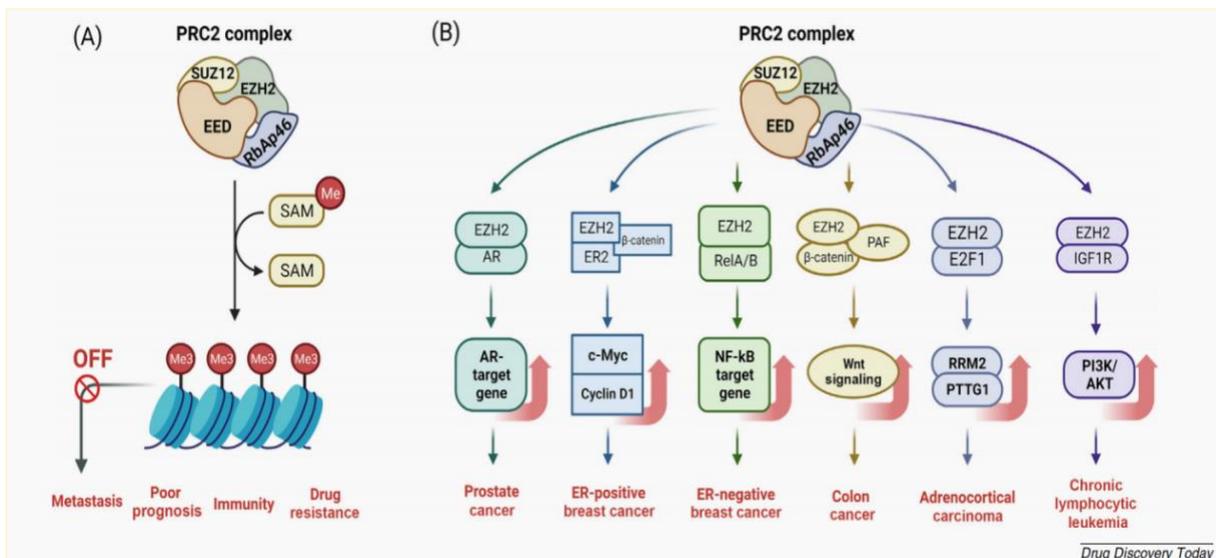


图 3.1-1 EED 靶点相关信号通路机制及肿瘤相关特点

图片来源: Drug Discovery Today d Volume 29, Number 6 d June 2024. doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103986

### 3.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库, 靶点搜索“EED”发现, 当前最高开发阶段为临床 I/II 期, 临床在研品种共计 4 个, 临床前品种 7 个, 药物发现阶段品种 2 个, 非在研品种 5 个。

研发公司/机构, 国外具体如 Novartis AG、Fulcrum Therapeutics、Astra Zeneca PLC、AbbVie 等; 国内具体如亚盛医药、上海青煜医药科技有限公司、和径医药科技(上海)有限公司、四川方向海瑞实业有限责任公司、上海歌裴木生物医药科技有限公司等。

适应症方面, 肿瘤方向具体如去势抵抗性前列腺癌、鼻咽癌、肉瘤、胃癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等。靶点扩展方面, 上述品种除 EED 单靶点药物外, 还有 EED-EZH2、EED-PDE9A-PKR 等双靶/多靶药物。

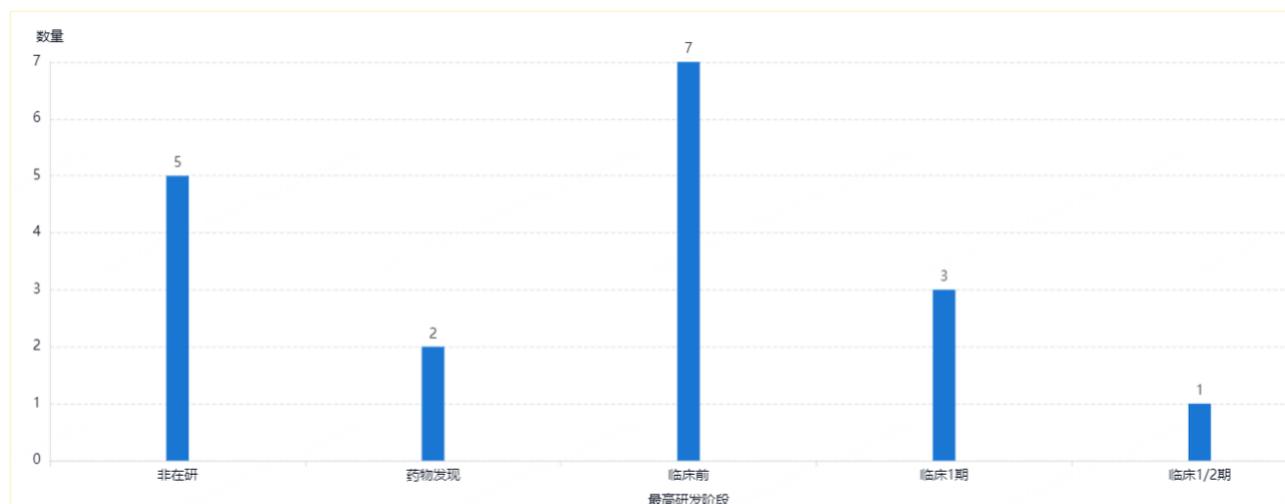


图 3.2-1 EED 靶点研发产品分布

图片来源: <https://synapse.zhuiyuan.com/homepage>

### 3.3 专利布局

通过智慧芽-新药情报库, 进入专利检索-高级检索, 分别于“靶点”、“关键词”、“标题/摘要/权利要求”输入“EED”, 共找到 1477 件专利。进一步将受理局限定为“世界知识产权组织”、

“美国”、“欧洲专利局”、“中国”，收敛专利数量为 667 件。搜索后，进一步将专利分类选择“化合物”、“衍生物”，收敛专利数量为 84 组申请/113 条专利结果。

对上述结果进行分析如下：1) 近 10 年，专利申请总体呈增长状态，自 2017 年开始化合物/衍生物专利申请数量 > 10 件，2020 年申请数量达到峰值；2) 专利申请人，中国地区如上海歌裴木生物医药科技有限公司、中国科学院上海药物研究所、苏州苏领生物医药有限公司、泰比棣医药科技(石家庄)有限公司、上海科技大学、中国海洋大学、成都先导药物开发股份有限公司、南京奥瑞药业有限公司、北京施安泰医药技术开发有限公司、郑州大学等，美国地区如 Aclaris Therapeutics、C4 医药公司、弗尔康医疗公司、西托维亚公司、Trident Labs、美商凯麦拉医疗公司、洛克菲勒大学、Exo Therapeutics、Mass General Brigham、Chroma Medicine 等。



图 3.3-1 靶点 EED 过去 10 年的专利申请/授权数量 (按报告条件限定)

图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>

### 3.4 代表药物及专利举例

药物品种以进入临床阶段的产品 BR1733 为例，开发公司为青煜医药。

据智慧芽-新药情报库收录，2023 年青煜医药于 AACR 年会公开了该品种部分信息，题目为“Abstract 6271: Discovery of BR1733 for the treatment of SWI/SNF deficient or highly vascularized solid tumor”。

该研究发现了一种用于治疗 SWI/SNF 缺失或高血管化实体肿瘤的药物 BR1733。研究表明，EZH2 的激活突变会驱动 DLBCL 等肿瘤的进展，而开发的 EED 抑制剂 BR1733 能够有效抑制 PRC2 的催化活性。BR1733 在多种模型中表现出优越的药代动力学特性，并且对多种 B 细胞淋巴瘤 CDX 模型的肿瘤生长具有抑制作用。此外，BR1733 还能抑制肿瘤血管生成，并在 HCC 和 RCC 等高度血管化实体肿瘤的 CDX 模型中显示出肿瘤生长抑制作用。目前，BR1733 正在进行 I 期临床试验。

Project	Mechanism	Screen	Hits	Lead	Pre-PCC	PCC	Clinical			NDA
							I	II	III	
BR1733(EED)	Target/cancer	→								
WDR5	Target/cancer	→								
FBXW7	PROTAC/cancer	→								
RFWD2	Target/PROTAC/cancer	→								

图 3.4-1 青煜医药官网产品信息

图片来源: <http://www.brbiopharma.com/about/?162.html>

专利以青煜医药公司的一件化合物专利为例。CN115703799A, 标题为“氮杂芳基化合物、其制备方法及应用”，申请人为“上海青煜医药科技有限公司”，目前该专利在中国的法律状态为“实质审查”。该专利的优先权可追溯到 2021 年 8 月，中国文本首次公开时间为 2023 年 2 月。

技术问题为“如何研发新的 EED 抑制剂，以解决 EZH2 抑制剂的耐药性问题，并与 EZH2 抑制剂联用达到更好的协同作用效果”。

技术功效为“本发明的化合物在抗细胞增殖活性方面比之前的化合物提高了约 10 倍。此外，这些化合物在与 EED 蛋白结合时，具有更好的代谢稳定性”。

CN115703799A 实质审查  
氮杂芳基化合物、其制备方法及应用

**摘要**

权利要求  
说明书  
附图 (50)  
PDF  
专利价值  
法律信息  
引用信息  
同族专利  
相似文献

**日期**

专利时间轴

2021-08-11	申请日	CN202110921200.0	优先权
2022-08-11	申请日	CN202210962092.6	当前专利 申请号
2023-02-17	首次公开日	CN115703799A	当前专利 公开(公告)号

专利类型/受理局 发明申请 (中国)

价值评估 (USD) \$ 15,000

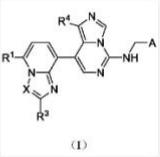
**分类和标签**

IPC分类号  
IPC(8): C07D519/00 C07D487/04 A61P35/00  
A61P35/02 A61K31/519

CPC分类号  
C07D487/04 C07D519/00 A61P35/00 A61P35/02

**摘要**

本发明公开了一种氮杂芳基化合物、其制备方法及应用。具体地，本发明提供了一种如式(I)所示的氮杂芳基化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，此外本发明也提供了该类化合物的制备方法、含有该类化合物的组合物以及该类化合物用于制备治疗与EED蛋白和/或PRC2蛋白复合物作用机理相关疾病或障碍的药物用途。



**发明要点** Patsnap AI

**技术问题**

技术问题：如何研发新的EED抑制剂，以解决EZH2抑制剂的耐药性问题，并与EZH2抑制剂联用达到更好的协同作用效果。

**技术功效**

本发明的化合物在抗细胞增殖活性方面比之前的化合物提高了约10倍。此外，这些化合物在与EED蛋白的结合时，具有更好的代谢稳定性。

图 3.4-2 专利 CN115703799A 重要信息摘要

图片来源: <https://home.zhuhuiya.com/#/>

## 第四章 STING通路检查点-ENPP1

### 4.1 靶点介绍

外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶-1 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1, ENPP1), 是最早发现的外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员。

细胞增殖对嘌呤和嘧啶核苷酸的需求量非常大, 嘌呤和嘧啶核苷酸可以从头生成, 也可以通过修复途径从细胞外核苷酸中回收。ENPP1 被认为是水解级联系统的一部分, 最终通过 5'核苷酸酶将单磷酸核苷转化为核苷, 然后通过特定的核苷转运体进入细胞内参与循环。当从头合成受到抑制时, ENPP1 在这种补救途径中发挥的作用在 T 淋巴细胞、肝细胞和肠细胞中已经得到证实。

另, 还有研究发现, ENPP1 除腺苷代谢系统外, 还可通过影响 cGAS-STING 系统发挥作用。cGAS 是一种胞质 DNA 感受器, 感知病原 DNA 后激活 cGAS-STING 通路。该通路不仅介导天然免疫应答以抵抗多种含 DNA 的病原微生物感染, 还能感知肿瘤来源的 DNA 而产生抗肿瘤免疫应答。当癌细胞染色体的 DNA 进入细胞质, cGAS 就会与其结合形成 cGAMP。cGAMP 作为警报信号可发挥双重作用: 在细胞内, cGAMP 激活 STING 的免疫反应; 大部分的 cGAMP 被转运到细胞外, 作为邻近免疫细胞的警告信号, 从而激活 STING 通路并启动免疫反应。研究发现 ENPP1 会水解 cGAMP, 使肿瘤激活 cGAS 产生的促炎信号转化为免疫抑制。

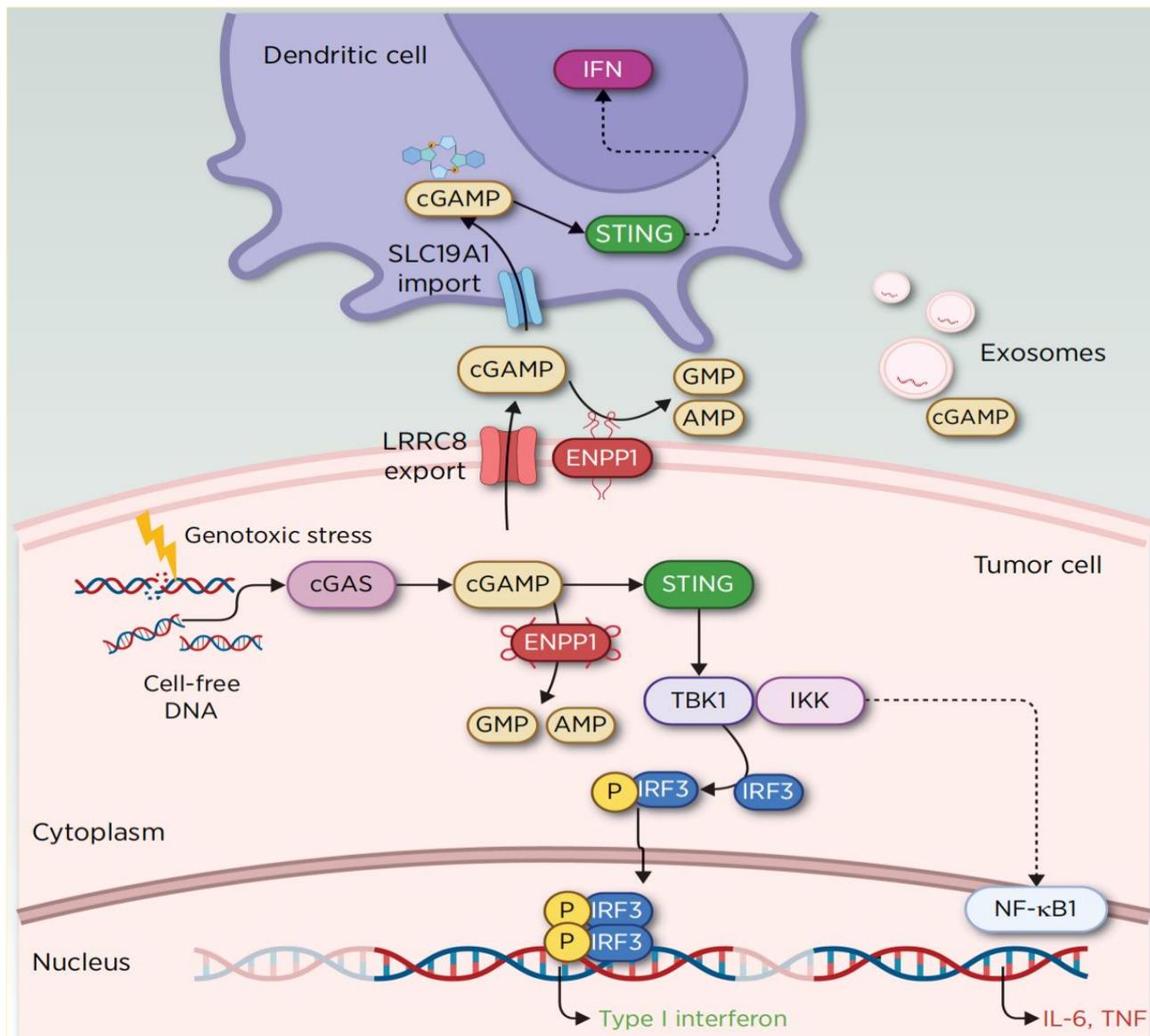


图 4.1-1 ENPP1 与 STING 信号通路的关联

图片来源: Clin Cancer Res 2023;29:2184-93 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1681

## 4.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库, 靶点搜索“ENPP1”发现, 当前最高开发阶段为临床 I 期, 共计 3 个品种 (分别为 RBS-2418、SR-8541A、TXN-10128), 临床申请品种 1 个, 临床前品种 13 个, 药物发现阶段品种 4 个, 非在研品种 3 个。

研发公司/机构, 国外具体如 Angarus Therapeutics、Stingray Therapeutics、Translational Genomics Research Institute、LigaChem Biosciences、Katholieke Universiteit Leuven、Avammune

Therapeutics、Riboscience LLC、Txinno Bioscience 等；国内具体如南京征祥医药有限公司、中国科学院、山东鲁发药业投资有限公司、河南真实生物科技有限公司、英矽智能(香港)有限公司等。

适应症方面，肿瘤方向具体如结肠癌、乳腺癌等。靶点扩展方面，上述品种除 ENPP1 单靶点药物外，还有 ENPP1-STING、ENPP1-PARP-PD-1 等双靶/多靶药物。

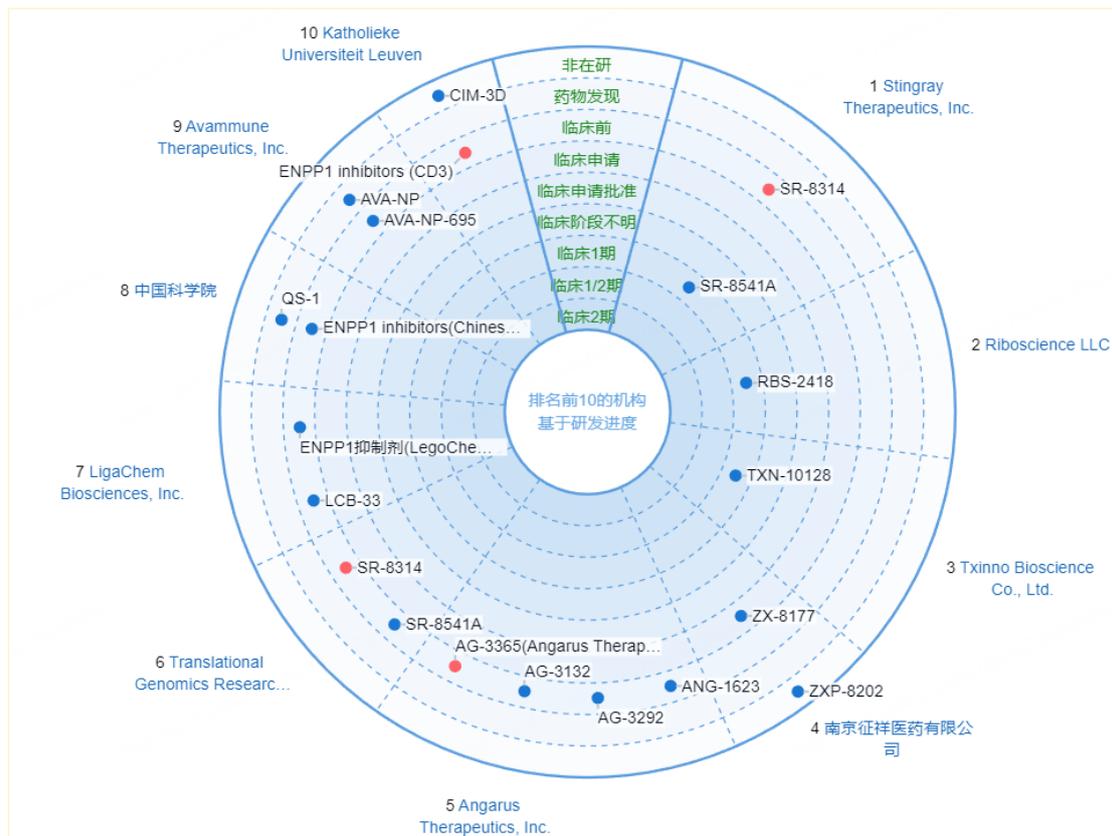


图 4.2-1 排名前 10 的机构(基于研发进度)

图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>

### 4.3 专利布局

通过智慧芽-新药情报库，进入专利检索-高级检索，分别于“靶点”、“关键词”、“标题/摘要/权利要求”输入“ENPP1”，共找到 960 件专利。进一步将受理局限定为“世界知识产权组织”、“美国”、“欧洲专利局”、“中国”，收敛专利数量为 536 件。搜索后，进一步将专利分类选择“化合物”、“衍生物”，收敛专利数量为 88 组申请/105 条专利结果。

对上述结果进行分析如下：1) 该靶点相关的化合物专利/衍生物专利的申请/授权专利于近 6 年左右开始增加，且总体以申请文本为主；2) 专利申请人美国地区主要有 Stingray Therapeutics、Volastra Therapeutics、维菌生物科技公司、里伯赛恩斯有限责任公司、桑弗伯纳姆普理贝斯医学探索研究所等；中国地区主要有南京征祥医药有限公司、贝达药业股份有限公司、石药集团有限公司、山东鲁发药业投资有限公司、中国科学院上海药物研究所、上海海和药物研究开发股份有限公司、中国药科大学、Insilico Medicine、杭州星螯生物科技有限公司等。

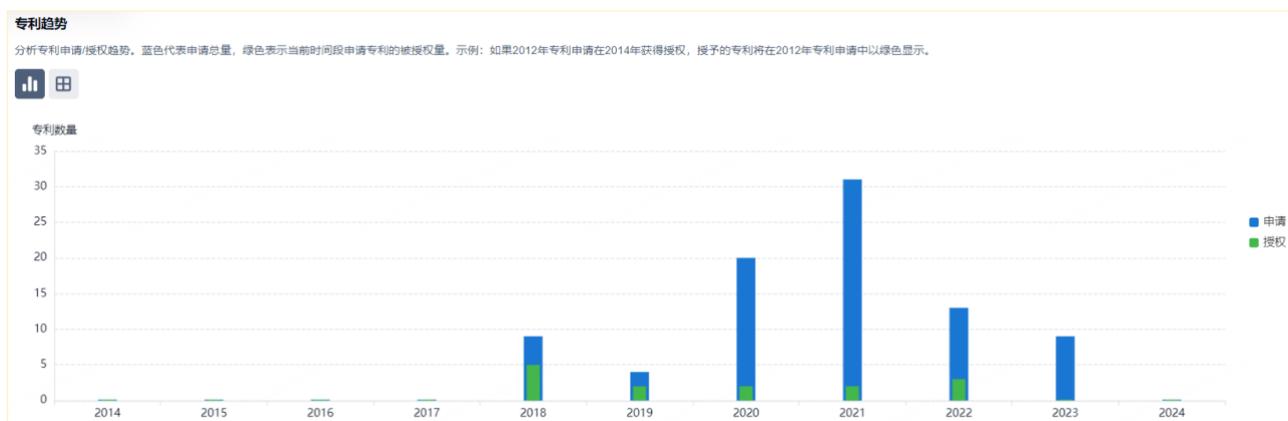


图 4.3-1 靶点 ENPP1 过去 10 年的专利申请/授权数量 (按报告条件限定)

图片来源: <https://synapse.zhiihuiya.com/homepage>

#### 4.4 代表药物及专利举例

药物品种以进入临床阶段的产品 RBS-2418 为例，开发公司为 Riboscience。

据智慧芽-新药情报库收录，2024 年 Riboscience 于 AACR 年会公开了该品种部分信息，题目为“Abstract 2472: Inhibition of ENPP1 catalyzed ATP and cGAMP hydrolysis and in vivo antitumor efficacy of RBS2418 in the Hepa1-6 and GL261-luc syngeneic liver and glioblastoma mouse models”。

该研究证实，RBS2418 是一种强效选择性的 ENPP1 抑制剂，能够抑制 ATP 和 cGAMP 的水解，对 Hepa1-6 和 GL261-luc 同基因肝癌和胶质母细胞瘤小鼠模型显示出抗肿瘤效果。研

究表明, RBS2418 在体外能有效抑制 ENPP1 的酶活性, 对人体血清蛋白结合亲和力低。小鼠实验结果显示, RBS2418 可显著抑制肿瘤生长, 延长存活时间, 部分小鼠出现完全肿瘤消退。初步证实 RBS2418 可能通过诱导抗肿瘤免疫反应实现治疗效果。

Study Title	NCT Number	Status	Conditions	Interventions
<a href="#">Expanded Access RBS2418 Treatment</a>	NCT05683470	No longer available	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expanded Access in Pancreatic Cancer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: RBS2418</li> </ul>
<a href="#">Evaluation of RBS2418 in Subjects With Advanced, Metastatic Solid Tumors</a>	NCT05270213	Recruiting	<ul style="list-style-type: none"> <li>Advanced Cancer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: RBS2418</li> </ul>

图 4.4-1 RBS-2418 临床试验信息

图片源: <https://clinicaltrials.gov/>

专利以 Riboscience 公司的一件化合物专利为例。CN114040915A, 标题为“作为外核苷酸焦磷酸酶磷酸二酯酶 1 抑制剂的双环杂芳基衍生物”, 申请人为“Riboscience LLC”, 目前该专利在中国的法律状态为“实质审查”。该专利的优先权可追溯到 2019 年 4 月, 2021 年进入国家阶段, 中国文本首次公开为 2022 年 2 月。

技术问题为“如何利用 ENPP1 酶和 cGAS/cGAMP 信号通路来提高对癌症和肿瘤的免疫应答, 并抑制炎症性疾病和病毒感染? 如何开发 ENPP1 抑制剂和 cGAMP/三磷酸核苷水解抑制剂, 以治疗与核苷酸酶水平升高、三磷酸核苷减少、cGAMP 或核苷单磷酸酯水平降低相关的炎症性疾病, 或与核苷或核苷单磷酸酯水平升高相关的疾病?”。

技术功效为“本专利文本提供了一种具有式(I)的化合物, 其中 a、b、d 和 e 可以是 CH 或者 N, 并且 y 和 z 可以是 N 或 CR7。该化合物可以被一个或两个卤基取代。此外, 该专利文本还提供了一种制备该化合物的方法, 以及使用该化合物的药物组合物。该化合物具有多种生物活性, 可以被用于治疗多种疾病”。

CN114040915A 实质审查  
 作为外核苷酸焦磷酸酶磷酸二酯酶1抑制剂的双环杂芳基衍生物

**摘要**

权利要求

说明书

附图 (393)

PDF

专利价值

法律信息 >

引用信息 >

同族专利

相似专利

相关文献

日期

专利时间轴

2019-04-12	US62/833455	申请日	优先权
2019-07-31	US62/881111	申请日	优先权
2020-04-10	PCT/US2020/027700	申请日	PCT 申请
	CN202080028332.4		当前专利 申请号
2020-10-15	WO2020210649A1	公开(公告)日	PCT 公开
2021-10-12		进入国家阶段日期	
2022-02-11	CN114040915A	首次公开日	当前专利 公开(公告)号

专利类型/受理局 发明申请 (中国)

**摘要**

本发明提供了一些双环杂芳基化合物，其抑制外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ENPP1)酶活性，并且因此可用于治疗至少由ENPP1部分调节的疾病和病症。在一些实施例中，该双环杂芳基化合物包括具有式(I)的那些：本文还提供了含有此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

(I)

**发明要点** Patsnap AI

技术问题

如何利用ENPP1酶和cGAS/cGAMP信号通路来提高对癌症和肿瘤的免疫应答，并抑制炎症性疾病和病毒感染？如何开发ENPP1抑制剂和cGAMP/三磷酸核苷水解抑制剂，以治疗与核苷酸水平升高、三磷酸核苷减少、cGAMP或核苷单磷酸酯水平降低相关的炎症性疾病，或与核苷或核苷单磷酸酯水平升高相关的疾病？

技术功效

本专利文本提供了一种具有式(I)的化合物，其中a、b、d和e可以是CH或者N，并且y和z可以是N或CR7。该化合物可以被一个或两个卤基取代。此外，该专利文本还提供了一种制备该化合物的方法，以及使用该化合物的药物组合物。该化合物具有多种生物活性，可以被用于治疗多种疾病。

图 4.4-2 专利 CN114040915A 重要信息内容

图片来源: <https://home.zhihuiya.com/#/>

## 第五章 综合应激反应-PERK

### 5.1 靶点介绍

当机体缺血、缺氧、缺乏营养、氧化应激、病毒感染时，内质网（ER）内未成熟蛋白和错误折叠的蛋白大量滞留，引起内质网应激（ERS）。在 ERS 后，细胞激活三种防御机制，统称为未折叠蛋白反应（UPR）。哺乳动物中 UPR 主要由分子伴侣蛋白和三个传感器（PERK、ATF-6 和 IRE1）介导，协同作用抑制 mRNA 翻译和激活。其中 PERK 是 UPR 中最先被激活，也是最主要的信号通路蛋白。

PERK 定位于 ER 膜上，是 UPR 的近端感受器，检测 ER 中未折叠蛋白的聚集。在 ERS 下 PERK 激活磷酸化 eIF2 $\alpha$  来减少 mRNA 的翻译，阻止新合成的蛋白质流入已经发生应激的内质网内。除了抑制蛋白的翻译外，磷酸化的 eIF2 $\alpha$  选择性增加编码转录因子 ATF4 的 mRNA 的翻译。ATF4 表达上调参与氨基酸转运，抗氧化应激基因的转录。

ATF4 在 ERS 后期激活 C/EBP 同源蛋白（CHOP），随后，ATF4 和 CHOP 协同诱导涉及凋亡、自噬、氨基酸代谢和抗氧化反应各种基因的表达。另，CHOP 还通过诱导其他促凋亡因子的表达来促进细胞凋亡，如 Caspase-3。又，PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 可以通过降解 X 连锁凋亡抑制蛋白（XIAP），有助于 Caspase 的活化并诱导细胞凋亡。再，PERK 还可通过磷酸化的 BAD 上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病 Bcl-x1、Bcl-2 的表达水平，下调促凋亡作用的 Fas 表达，同时降低 Fas 诱导凋亡的敏感性，发挥抗凋亡作用。

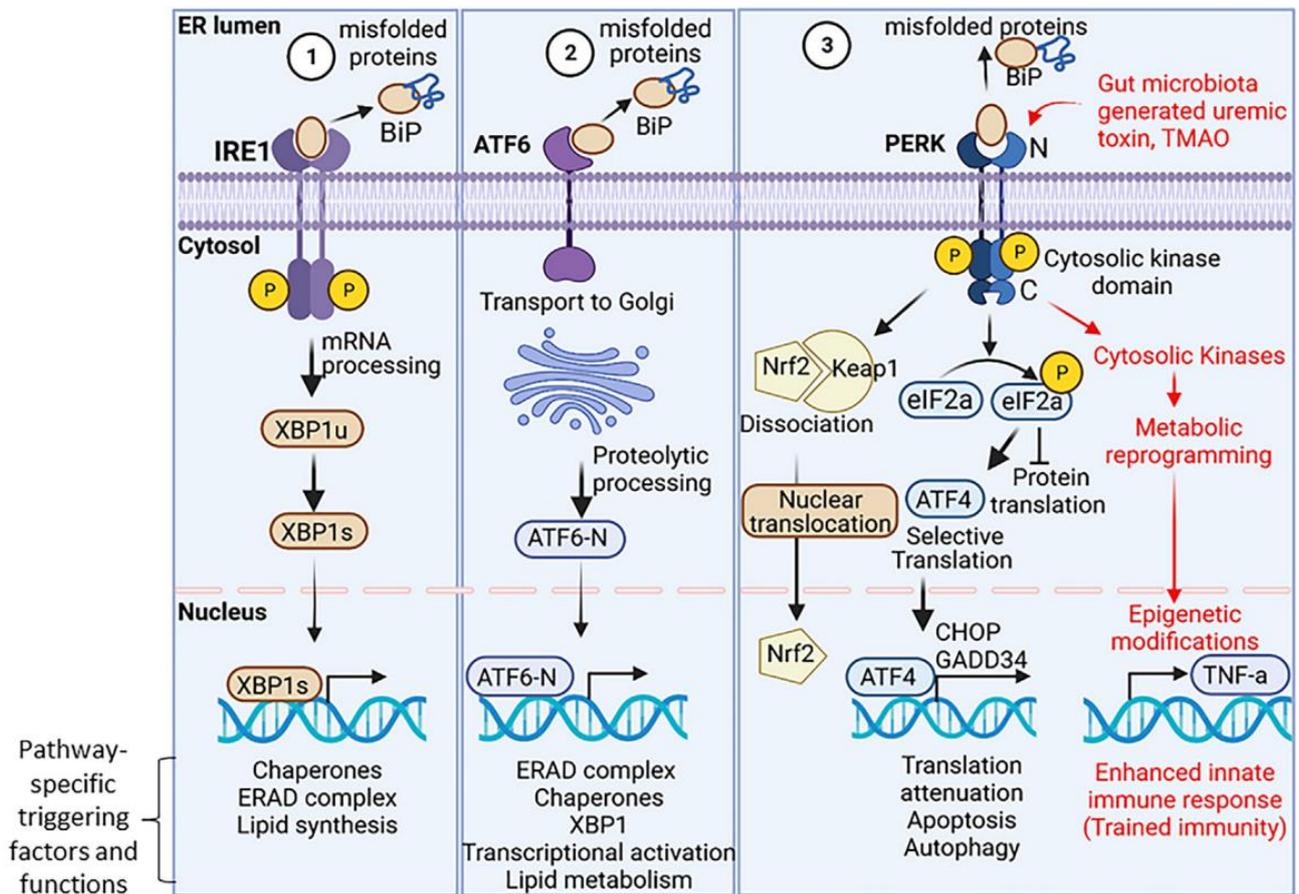


图 5.1-1 内质网应激调节因子 IRE1-ATF6-PERK 信号通路

图片来源: Pharmacology & Therapeutics 255 (2024) 108604 doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108604

## 5.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库, 靶点搜索“PERK”发现, 当前最高开发阶段为临床 I 期, 共计 2 个品种 (分别为 HiberCell 的 HC-5404-FU & Nerviano Medical Sciences 的 NMS-812), 临床前品种 5 个, 药物发现阶段品种 1 个, 非在研品种 3 个。

研发公司/机构, 国外具体如 GSK、HiberCell、NMS Group、Chordia Therapeutics、Deciphera Pharmaceuticals 等; 国内具体如中国医学科学院医药生物技术研究所。

适应症方面, 肿瘤方向具体如小细胞肺癌、胃癌、肾细胞癌、肝细胞癌、骨髓瘤等。靶点扩展方面, 上述品种除 PERK 单靶点药物外, 还有 EIF2AK4/PERK、EIF2AK1/EIF2AK4/PERK、IRE1/PERK 等双靶/多靶药物。

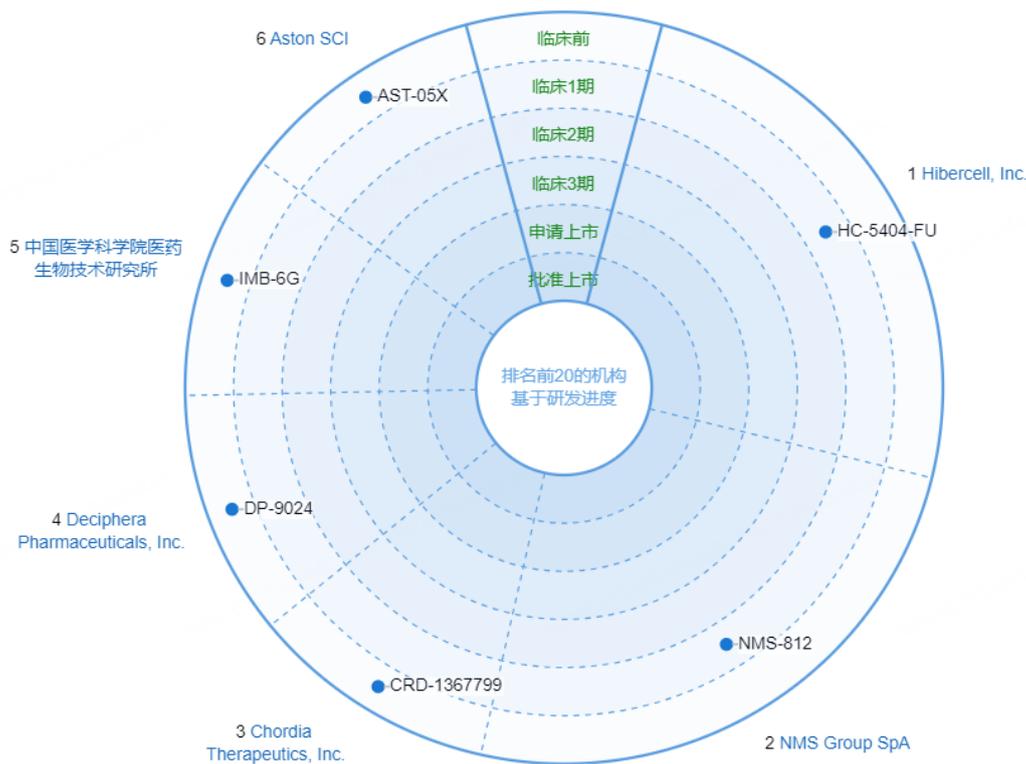


图 5.2-1 排名前 10 的机构（基于研发进度）

图片来源: <https://synapse.zhuiyiy.com/homepage>

### 5.3 专利布局

通过智慧芽-新药情报库，进入专利检索-高级检索，分别于“靶点”、“关键词”、“标题/摘要/权利要求”输入“PERK”，共找到 1457 件专利。进一步将受理局限定为“世界知识产权组织”、“美国”、“欧洲专利局”、“中国”，收敛专利数量为 822 件。搜索后，进一步将专利分类选择“化合物”、“衍生物”，收敛专利数量为 76 组申请/98 条专利结果。

对上述结果进行分析如下：1) 该方向的专利申请早期可追溯到 2005 年以前，但以申请专利为主，授权专利自 2011 年开始逐渐增多，2020-2023 近 3 年的专利申请总体平稳（相对不多）；2) 专利申请人主要为国外公司，具体如葛兰素史克、环状药物公司、HiberCell、阿萨纳生物科技有限责任公司、普莱希科公司、德西费拉制药有限责任公司、德洛斯股份有限公司等。

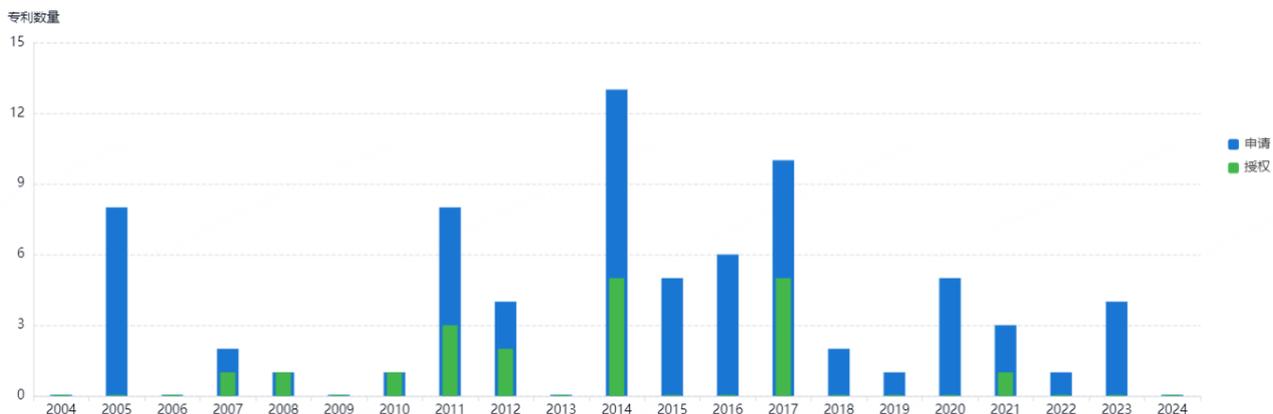


图 5.3-1 靶点 PERK 近 20 年的专利申请/授权数量 (按报告条件限定)

图片来源: <https://synapse.zhuiyuan.com/homepage>

## 5.4 代表药物及专利举例

药物品种以进入临床阶段的产品 HC-5404-FU 为例。开发公司为 HiberCell，是一家成立于 2019 年的 Biotech 公司，适应症目前锚定肿瘤，开发领域为应激反应，并基于此目前有多个品种进入临床。HC-5404-FU，目前临床最高阶段为临床 I 期，总方向为实体瘤，现阶段细化为转移性乳腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌、胃癌等。且，该品种当前已通过 FDA 特殊审评进入快速通道。

据智慧芽-新药情报库收录，2023 年 HiberCell 于 AACR 年会公开了该品种部分信息，题目为“Inhibition of PERK by HC-5404 sensitizes clear cell renal cell carcinoma tumor models to anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors”。

该研究发现，使用 HC-5404 抑制 PERK 可以增强 VEGFR-TKIs 对肾透明细胞癌(ccRCC) 的抗肿瘤活性。VEGFR-TKIs 通过诱导氧和营养缺乏引起内质网应激，而肿瘤通过激活 PERK 分支来逃避这种有害的内质网应激。研究证实，HC-5404 与 VEGFR-TKIs 联合治疗可以显著增强对 ccRCC 的抑制作用，甚至在某些情况下导致肿瘤的缩小。此外，还发现 HC-5404 可以增强 axitinib 在治疗 ccRCC 中的抗血管生成效果，并且对先前在 axitinib 治疗中出现进展的肿瘤也具有显著的抑制作用。

PROGRAM	TARGET	INDICATION	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
Adaptive Stress Modulators	HC-7366 (GCN2)	Advanced HNSCC, CRC, Bladder Cancer & Other Advanced Solid Tumors (monoTx)	●			
		RCC (monoTx)	●			
		RCC (HIF-2α inhibitor combo)	●			
	HC-5404 (PERK)	AML (SOC agents combo)	●			
		Advanced RCC, Gastric Cancer & Other Advanced Solid Tumors (monoTx)	●			
Innate & Adaptive Immune Modulator	Odetiglucon (Dectin-1)	Solid Tumors (VEGFR TKI combo)	●			
		CRC-Based Liver Metastasis IIT (ICI combo)	●			

图 5.4-1 Hibercell 官网产品信息 (2024.06)

图片源: <https://hibercell.com/pipeline/>

专利以 Hibercell 公司的一件化合物专利为例。CN114585606A，标题为“抑制 PERK 的化合物”，申请人为“希伯塞尔股份有限公司”，目前该专利在中国的法律状态为“实质审查”。该专利的优先权可追溯到 2019 年 8 月，2022 年进入国家阶段，中国文本首次公开为 2022 年 6 月。

技术问题为“本专利涉及新的吡啶基和吡嗪基甲酰胺化合物，以及包含这些化合物的药物组合物。这些化合物可以用于治疗癌症和其他涉及蛋白激酶 R (PKR) 样内质网激酶 (PERK) 的疾病和病症。本专利的技术问题是如何利用 PERK 抑制剂来治疗癌症和其他相关疾病”。

技术功效为“本发明提供了一种具有特定结构的化合物，该化合物具有多种取代基和不同的结构，可以应用于多种领域，如药物研发、材料科学等。通过提供这种化合物，可以为研发人员提供更多的选择和可能性，从而更好地满足实际需求”。

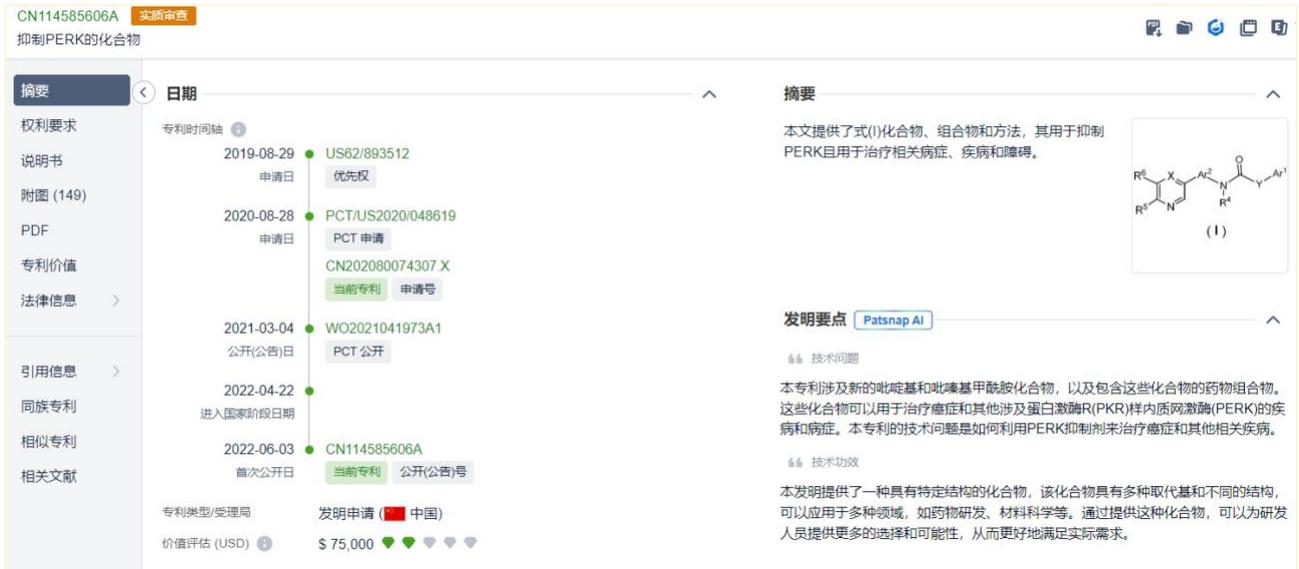


图 5.4-2 专利 CN114585606A 重要信息摘要

图片来源: <https://home.zhiihuiya.com/#/>

## 第六章 细胞凋亡-Mcl-1

### 6.1 靶点介绍

细胞凋亡，是由基因控制的、维持内环境稳定的细胞自主性死亡，该过程如发生紊乱，很容易诱发多种疾病，如细胞凋亡紊乱在肿瘤的发生、发展中扮演着非常重要的角色，尤其是在肿瘤对化疗过程的耐药。

细胞凋亡的概念，正式被提出的时间可追溯到上个世纪 70 年代，是通过电子显微镜观察发现，并定义其为一个主动、有序的生理现象；后，研究者在滤泡性 B 淋巴瘤中发现了细胞凋亡与癌症相关的重要基因 Bcl-2，该基因过度表达可促进肿瘤细胞的存活。

Bcl-2 家族蛋白，在维持正常的细胞生存和凋亡过程中发挥着重要的作用；其中，Mcl-1 抗凋亡蛋白是 Bcl-2 家族蛋白里重要的成员之一，研究发现细胞内过表达的 Mcl-1 蛋白会导致急性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤等恶性肿瘤的发生。

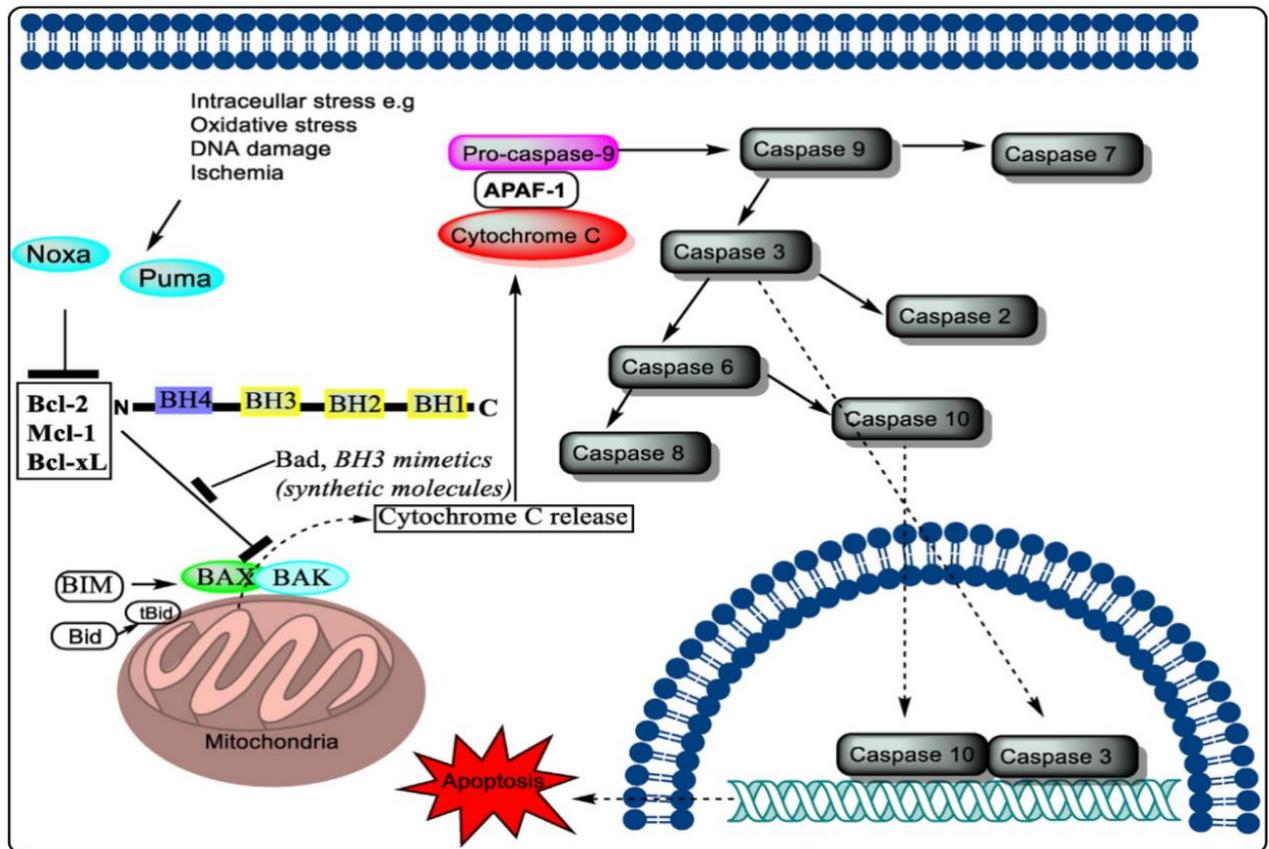


图 6.1-1 Mcl-1 相关的细胞凋亡内在途径

图片来源: doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113038

## 6.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库, 靶点搜索“Mcl-1”发现, 当前最高开发阶段为临床 I/II 期, 临床在研品种共计 5 个品种, 临床前品种 12 个, 药物发现阶段品种 1 个, 非在研品种 17 个。

研发公司/机构, 国外具体如 Servier Group、Amgen、Astra Zeneca PLC、Gilead Sciences、Prelude Therapeutics、Novartis AG、Ligand Pharmaceuticals; 国内具体如亚盛医药、首药控股等。

适应症方面, 以血液瘤为主, 如急髓白血病、多发性骨髓瘤、慢粒白血病等。靶点扩展方面, 上述品种除 Mcl-1 单靶点药物外, 还有 Bcl-xl/Mcl-1、Mcl-1/NQO1、Bcl-2/Bcl-xl/Mcl-1、CDKs/Mcl-1 等双靶/多靶药物。

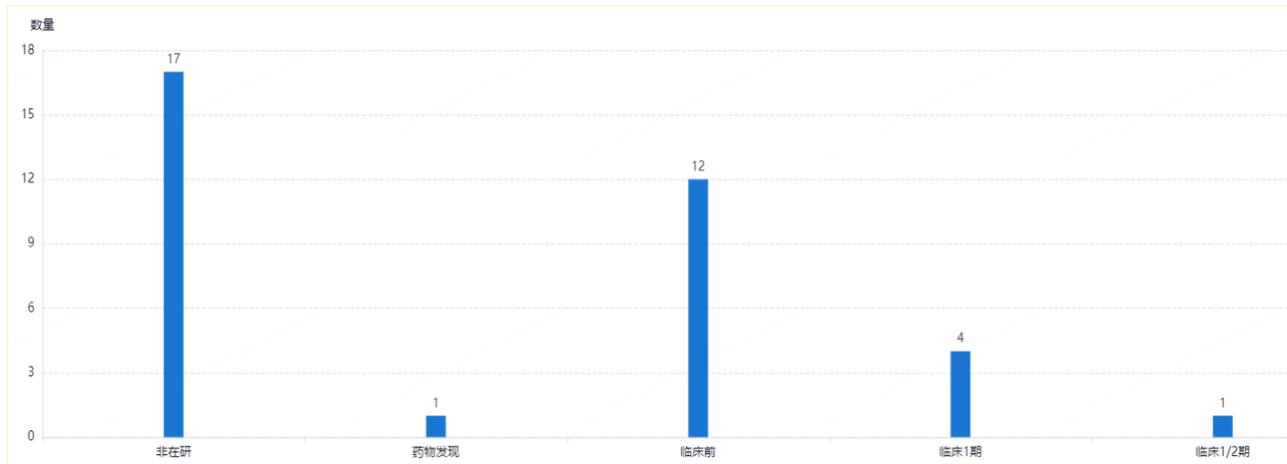


图 6.2-1 Mcl-1 单靶点不同研发阶段分布

图片源: <https://synapse.zhuiyuan.com/homepage>

### 6.3 专利布局

通过智慧芽-新药情报库, 进入专利检索-高级检索, 分别于“靶点”、“关键词”、“标题/摘要/权利要求”输入“Mcl-1”, 共找到 929 件专利。进一步将受理局限定为“世界知识产权组织”、“美国”、“欧洲专利局”、“中国”, 收敛专利数量为 498 件。搜索后, 进一步将专利分类选择“化合物”、“衍生物”, 收敛专利数量为 120 组申请/168 条专利结果。

对上述结果进行分析如下: 1) 该方向的专利申请/授权受到广泛的关注可追溯到 2015 年; 2) 专利申请人, 美国地区如安进股份有限公司、密西根大学、美国强生公司、吉利德科学公司、University of Maryland Greenebaum Cancer Center、C4 医药公司、达纳-法伯癌症研究所股份有限公司、Noliva Therapeutics LLC、尤特罗皮克斯制药股份有限公司, 中国地区如亚盛医药集团有限公司。

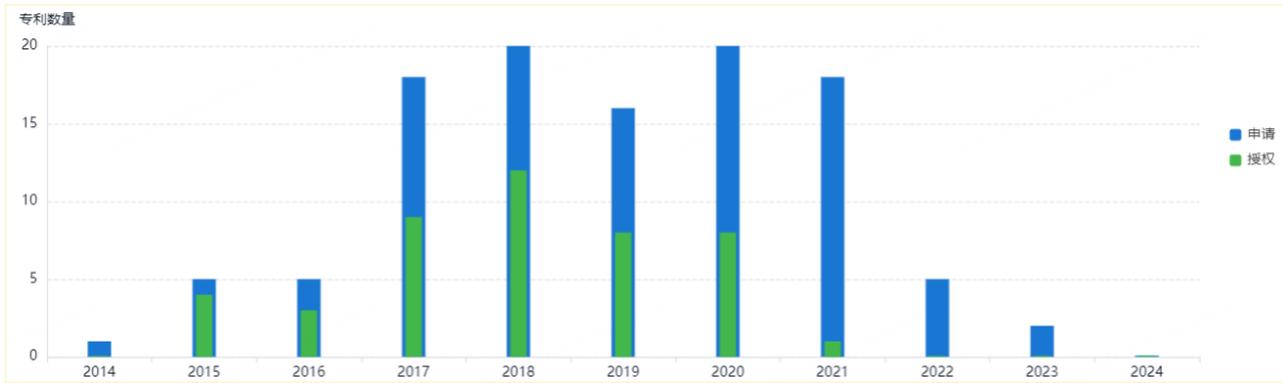


图 6.3-1 靶点 Mcl-1 过去 10 年的专利申请/授权数量 (按报告条件限定)

图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>

### 6.4 代表药物及专利举例

药物品种以进入临床阶段的产品 PRT1419 为例, 开发公司为 Prelude Therapeutics, 为一种 Mcl-1 抑制剂, 静脉给药, 用于实体肿瘤的潜在治疗, 如小细胞肺癌、肉瘤、IV 期黑色素瘤、转移性乳腺癌、转移性非小细胞肺癌、食管癌、头颈癌、宫颈癌等。另, Prelude Therapeutics 公司除 Mcl-1 抑制剂的开发外, 还对 CDK4/6、CDK9、SMARCA2 的品种进行了布局。

PROGRAM	CANCER INDICATIONS	DISCOVERY	PHASE 1	PHASE 2/3	STRATEGIC PRIORITIES
SMARCA2 PRT3789 (IV)	Patients with SMARCA4 mutated NSCLC and other cancers	Progressing	Completed	Completed	Drive to POC in 2024
CDK9 PRT2527	Patients with B, T-cell malignancies and AML	Progressing	Completed	Completed	Drive to POC in 2024
SMARCA2 (Oral)	Patients with SMARCA4 mutated NSCLC and other cancers	Progressing	Completed	Completed	Target IND 1H 2024
SMARCA* Precision ADC	Solid Tumors & Heme Malignancies not addressed by selective SMARCA2 degraders	Progressing	Completed	Completed	Advance a Precision ADC Program with SMARCA Payload
New precision ADCs*	Solid Tumors Heme Malignancies	Progressing	Completed	Completed	Continue to build Precision ADC platform with novel payloads
Small Molecule Discovery	Solid Tumors Heme Malignancies	Progressing	Completed	Completed	Advance a first-in-class small molecule program for a biomarker selected cancer

图 6.4-1 Prelude Therapeutics 官网产品信息

图片来源: <https://preludetx.com/science/pipeline/>

据智慧芽-新药情报库收录, 2023 年 Prelude Therapeutics 于 AACR 年会公开了该品种部分

信息，题目为“Abstract 6147: Mcl-1 inhibitor PRT1419 demonstrates anti-tumor activity in PBRM1-altered clear cell renal cancer and synergizes with standard of care agents”。

该研究发现，PRT1419 是一种新型、有效、选择性的 Mcl-1 抑制剂，对各种实验模型中的实体和血液恶性肿瘤显示出抗肿瘤作用。研究发现在 PBRM1 突变的透明细胞肾癌细胞系中，PRT1419 显著抑制肿瘤生长并诱导细胞凋亡，而在 PBRM1-WT 肿瘤模型中无明显作用。PBRM1 的缺失使细胞中凋亡因子的表达增加，从而增加对 Mcl-1 抑制剂的敏感性。在 PBRM1-loss ccRCC 中，Mcl-1 抑制剂 PRT1419 能够增强 Sunitinib 和 Everolimus 的抗肿瘤效果。这些发现表明 PBRM1 的丧失与 ccRCC 的 Mcl-1 抑制剂敏感性相关，并为评估 PRT1419 用于治疗 PBRM1 缺陷的 ccRCC 提供了理论依据。

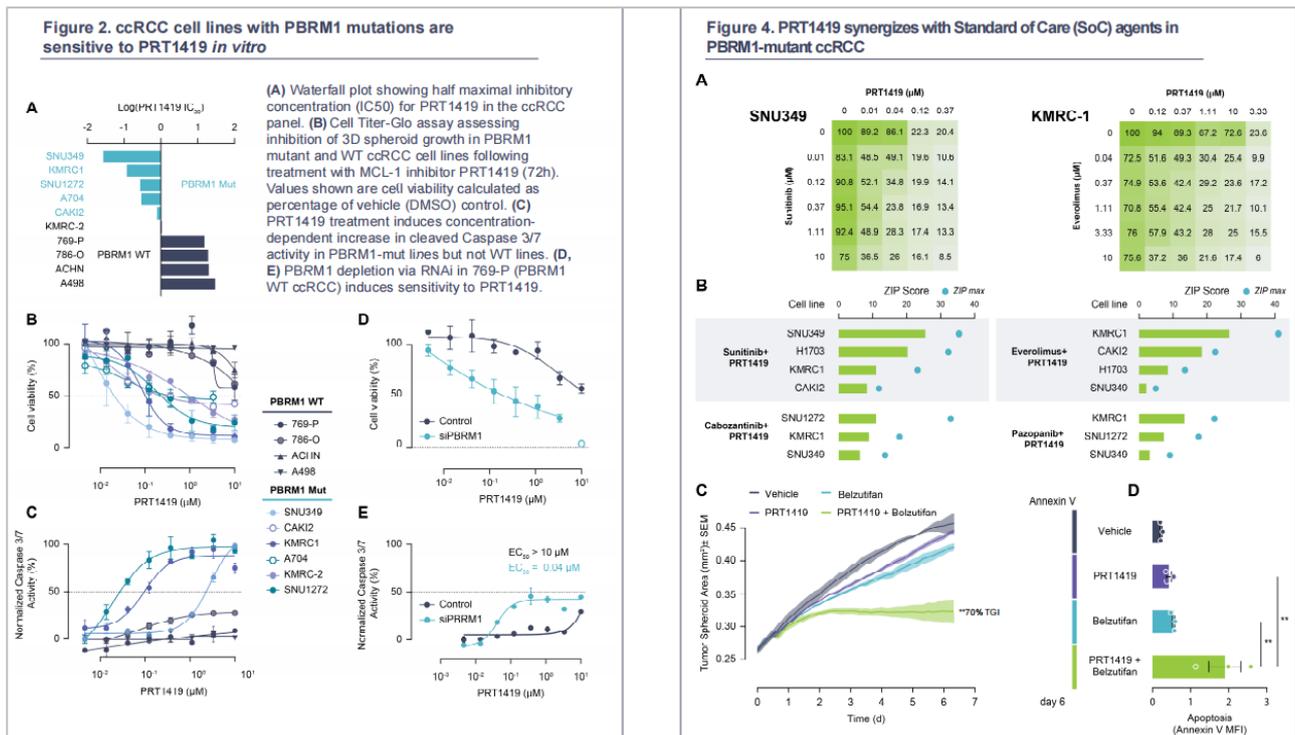


图 6.4-2 Mcl-1 抑制剂与 PBRM1 突变的关系

图片来源: [https://preludex.com/wp-content/uploads/2023/04/Fultang\\_Mcl-1\\_AACR-2023\\_Poster-6147\\_23MAR23.pdf](https://preludex.com/wp-content/uploads/2023/04/Fultang_Mcl-1_AACR-2023_Poster-6147_23MAR23.pdf)

专利以 Prelude Therapeutics 公司的一件化合物专利为例。CN113166173A, 标题为“作为骨髓细胞白血病 1 (Mcl-1) 蛋白抑制剂的螺-磺酰胺衍生物”, 优先权最早可追溯到 2018 年 11 月, 申请人为“普莱鲁德疗法有限公司”。

技术问题为“如何利用凋亡信号传导蛋白来调控细胞的死亡过程, 以及如何抑制 Mcl-1 的过表达以提高癌症治疗的效果”。

技术功效为“该专利文本描述了一种螺-磺酰胺衍生物, 它作为一种 Mcl-1 抑制剂, 能够抑制细胞凋亡, 从而具有潜在的治疗应用价值”。

The screenshot displays the patent information for CN113166173A, titled "作为骨髓细胞白血病1(MCL-1)蛋白抑制剂的螺-磺酰胺衍生物". The page includes a sidebar with navigation options like "摘要", "权利要求", "说明书", etc. The main content area features a "专利时间轴" (Patent Timeline) and a "摘要" (Abstract) section.

日期	事件	专利号	状态
2018-11-09	申请日	US62/758202	优先权
2019-09-27	申请日	US62/907451	优先权
2019-10-02	申请日	US62/909635	优先权
2019-11-08	申请日	PCT/US2019/060638	PCT 申请
		CN201980073752.1	当前专利 申请号
2020-05-14	公开(公告)日	WO2020097577A1	PCT 公开
2021-05-08	进入国家阶段日期		
2021-07-23	首次公开日	CN113166173A	当前专利 公开(公告)号

The abstract section includes a chemical structure diagram and the following text:

**技术问题**  
本公开涉及式的化合物, 还描述了包含式的化合物的药物组合物及其使用和制备方法。

**发明要点** Patsnap AI  
如何利用凋亡信号传导蛋白来调控细胞的死亡过程, 以及如何抑制Mcl-1的过表达以提高癌症治疗的效果。

**技术功效**  
该专利文本描述了一种螺-磺酰胺衍生物, 它作为一种MCL-1抑制剂, 能够抑制细胞凋亡, 从而具有潜在的治疗应用价值。

图 6.4-3 专利 CN113166173A 重要信息摘要

图片来源: <https://home.zhiiuiya.com/#/>

## 第七章 KRAS信号通路-SOS1

### 7.1 靶点介绍

RAS 是人类首个发现的原癌基因。RAS 作为一个分子开关，在不活跃状态与活跃状态间转化，此过程由 GTP 酶激活蛋白 (GAPs) 和鸟嘌呤交换因子 (GEFs) 调节。

RAS 通路的激活受信号分子的调控，信号分子（如表皮生长因子 (EGF)）与酪氨酸激酶受体结合，导致后者的受体磷酸化。活化的酪氨酸激酶受体与生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2) 的 SH2 结构域结合。同时，GRB2 的 SH3 结构域募集 SOS 蛋白形成复合物，将 SOS 蛋白定位于胞质膜。定位于膜上的 SOS1 蛋白催化 RAS 与 GTP 结合。RAS-GTP 结合后可进一步激活下游通路，其中最重要的是丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路。

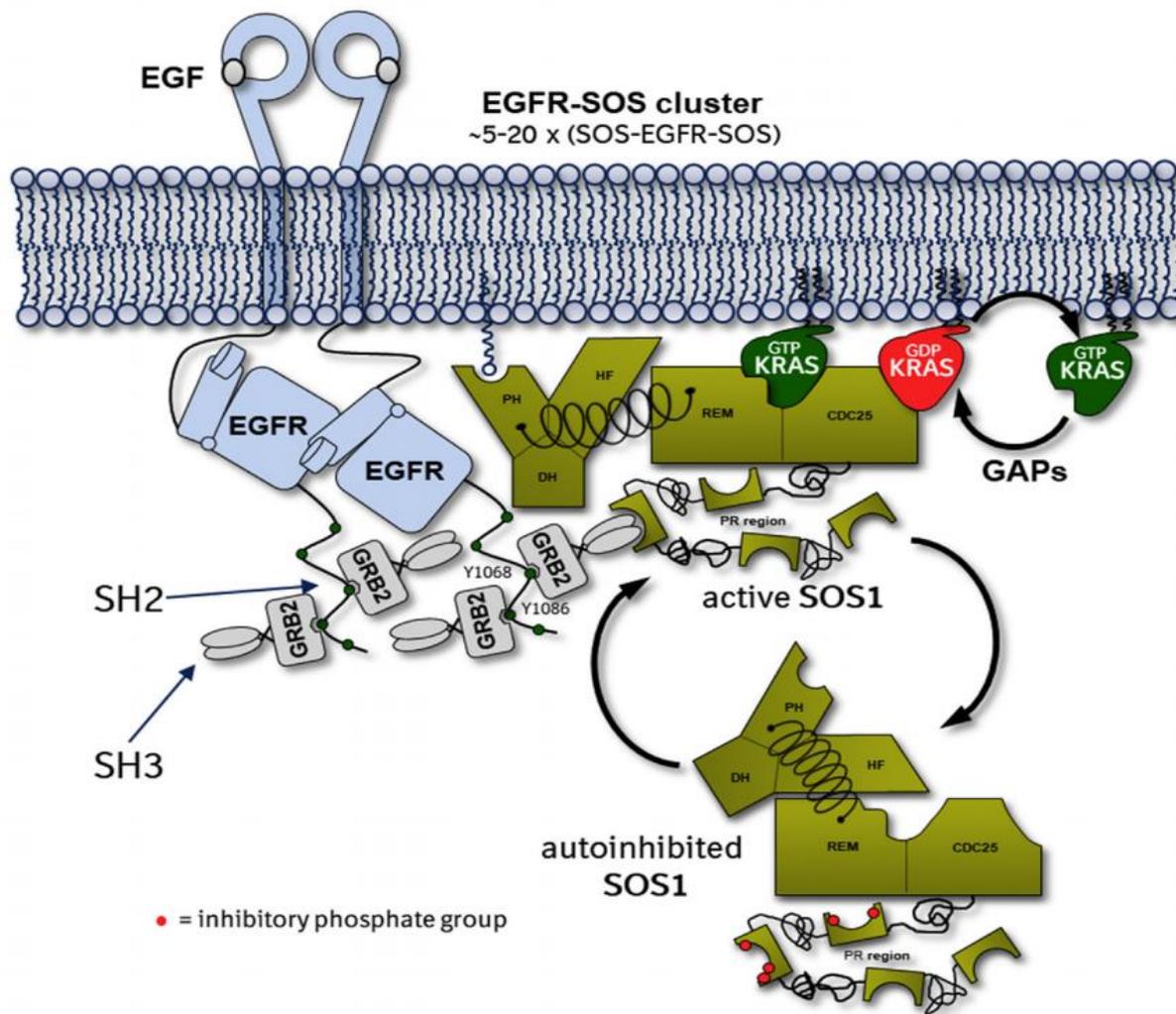


图 7.1-1 SOS1-KRAS 激活示意图

图片来源: doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.02.014

## 7.2 药物开发

通过智慧芽-新药情报库, 靶点搜索“SOS1”发现, 当前最高开发阶段为临床 I/II 期, 临床在研品种共计 5 个品种 (分别为 MRTX-0902、ZG2001、B1-1701963、SYH-2038、SIM-0506), 临床前品种 19 个, 药物发现阶段品种 8 个, 非在研品种 3 个。

研发公司/机构, 国外具体如 BMS、Mirati Therapeutics、Boehringer Ingelheim、Satya Pharma Innovations、Revolution Medicines、Forma Therapeutics、Hanmi Pharmaceutical 等; 国内具体

如苏州泽璟生物制药、石药集团中奇制药、先声制药集团等。

适应症方面，以肿瘤为主，尤其是 KRAS 突变方向的晚期实体瘤。靶点扩展方面，上述品种除 SOS1 单靶点药物外，还有 KRAS-SOS1、EGFR-SOS1 等双靶/多靶药物。

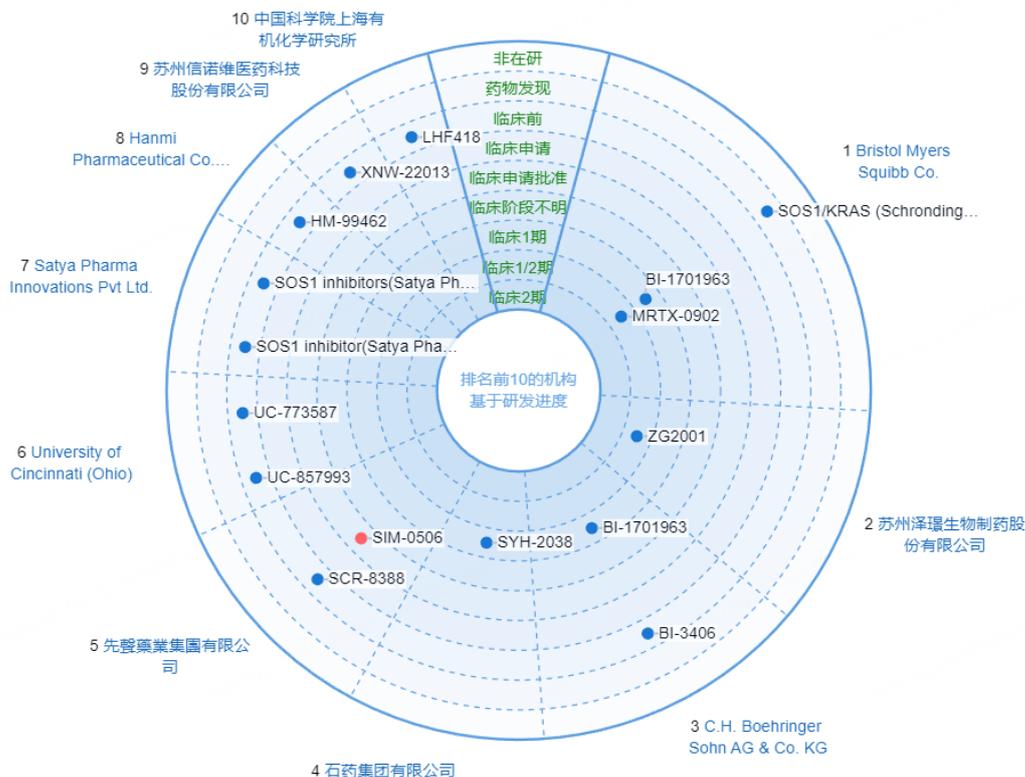


图 7.2-1 排名前 10 的机构 (基于研发进度)

图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>

### 7.3 专利布局

通过智慧芽-新药情报库，进入专利检索-高级检索，分别于“靶点”、“关键词”、“标题/摘要/权利要求”输入“SOS1”，共找到 1416 件专利。进一步将受理局限定为“世界知识产权组织”、“美国”、“欧洲专利局”、“中国”，收敛专利数量为 846 件。搜索后，进一步将专利分类选择“化合物”、“衍生物”，收敛专利数量为 247 组申请/272 条专利结果。

对上述结果进行分析如下:1)该方向的专利申请/授权受到广泛的关注可追溯到 2014 年，自 2020 年开始申请数量开始增多; 2) 专利申请人，美国地区如锐新医药公司、米拉蒂医疗

股份有限公司、Kumquat Biosciences、拜欧赛里克斯公司、亚雷生物制药股份有限公司、C4 医药公司、安进股份有限公司、Acerand Therapeutics 等，中国地区如苏州泽瑒生物制药股份有限公司、浙江海正药业股份有限公司、上海昂睿医药技术有限公司、昆药集团股份有限公司、上海昆恒医药科技有限公司、武汉人福创新药物研发中心有限公司等。

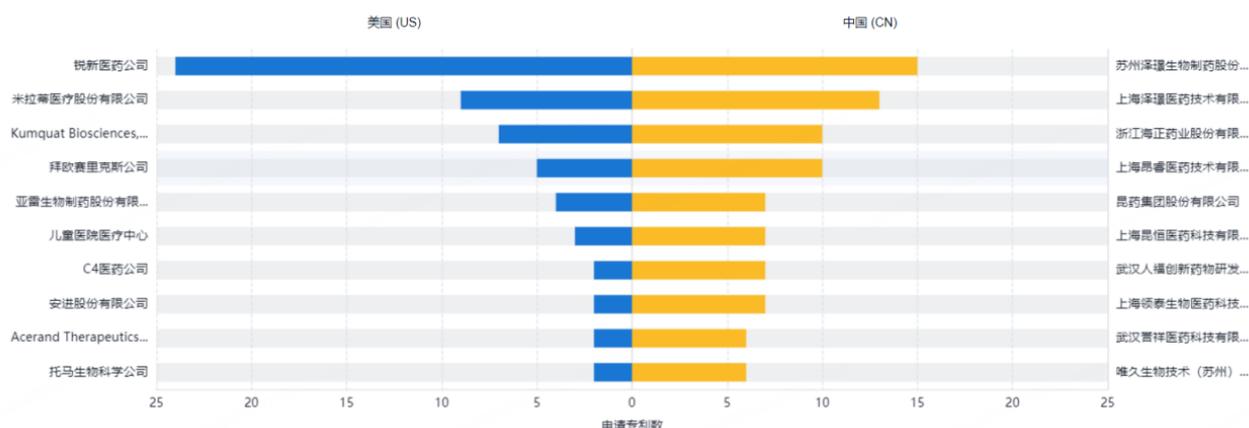


图 7.3-1 靶点 SOS1 申请 (专利权) 人分析 (按专利限定条件)

图片来源: <https://synapse.zhuiyuan.com/homepage>

## 7.4 代表药物及专利举例

药物品种以 IND 前处于开发阶段的产品 ACE-47228211 为例，开发公司为 Acerand Therapeutics。除上述品种 ACE-47228211，Acerand Therapeutics 还布局了 PARP1 抑制剂、FGFR2 抑制剂、4 代 EGFR 抑制剂等。

据智慧芽-新药情报库收录，Acerand Therapeutics 于 2024 年 AACR 年会进行了部分信息披露，标题为“Abstract 5947: Discovery of ACE-47228211, a highly potent and selective SOS1 inhibitor”。

该研究发现了一种高效选择性的 SOS1 抑制剂 ACE-47228211。SOS1 在调节受体酪氨酸激酶 (RTKs) 和 KRAS 信号传导中起关键作用，对于驱动癌细胞的 RTKs 和野生型、突变型 KRAS 蛋白至关重要。ACE-47228211 在体外和细胞实验中表现出极高的抑制活性，对 KRAS-



起始原料为已知并有市售的或可以采用或按照文献资料合成的。反应均在干燥的惰性气体保护下通过连续磁力搅拌进行，反应温度为摄氏度”。

CN115043842A 公开

胺基取代双环类抑制剂及其制备方法和应用

**摘要**

专利时间轴

2021-03-09 CN202110257196.2  
申请日 当前专利 申请号

2022-09-13 CN115043842A  
首次公开日 当前专利 公开(公告)号

专利类型/受理局 发明申请 中国

价值评估 (USD) \$ 3,700

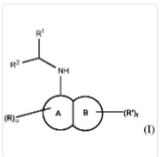
**分类和标签**

IPC分类号

IPC(8):	C07D487/04	C07D471/04	C07D405/12
	C07D405/14	C07D498/04	C07D237/28
	C07D239/95	C07D237/34	C07D215/46
	C07D217/24	C07D215/54	A61K31/519
	A61K31/4375	A61K31/53	A61K31/4985
	A61K31/5025	A61K31/4709	A61K31/4725
	A61K31/502	A61K31/517	A61K31/5383

**摘要**

本发明涉及胺基取代双环类抑制剂及其制备方法和应用。具体地，本发明化合物具有式(I)所示结构，本发明还公开了所述化合物的制备方法及其作为SOS1抑制剂的用途，本发明化合物对SOS1具有很好的选择性抑制作用且具有更好的药理学、药代动力学性能和更低的毒副作用。



(I)

**发明要点** Patsnap AI

**技术问题**

如何开发一种高选择性、高活性的SOS1抑制剂，用于治疗KRAS突变导致的癌症等疾病，并减少脱靶效应的潜力？

**技术功效**

本发明提供了一种具有选择性抑制SOS1的化合物，具有更好的体内外药理学、药代动力学性能和更低的毒副作用。该化合物的结构通过核磁共振和液质联用色谱确证。起始原料为已知并有市售的或可以采用或按照文献资料合成的。反应均在干燥的惰性气体保护下通过连续磁力搅拌进行，反应温度为摄氏度。

图 7.4-2 专利 CN115043842A 重要信息摘要

图片来源：<https://home.zhiiuiya.com/#/>

## 参考资料

1. <https://synapse.zhihuiya.com/>
2. <https://analytics.zhihuiya.com/search/input/simple#/simple>
3. 2023 in review: FDA approvals of new medicines <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103966>
4. FDA- 《New Drug Therapy Approvals 2023》
5. NMPA- 《2023 年度药品审评报告》
6. 智慧芽- 《合成致死领域 ATM 抑制剂专利调研报告》
7. 药学学报. 2024. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1076
8. CN 115785074A
9. Cell. 2023. [doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.030](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.030)
10. Chin J Mod Appl Pharm, 2023 September, Vol.40 No.18
11. CN 118027016 A
12. Biomedicine & Pharmacotherapy 153 (2022) 113504. [doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113504](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113504)
13. 《中文科技期刊数据库（引文版）医药卫生》2024 年第 2 期
14. Trends in Cancer, February 2021, Vol. 7, No. 2 <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.09.007>
15. 新型 8-吡啶[4,3-c]嘧啶并[1,2,4]三氮唑类 EED 抑制剂的设计、合成以及活性评价[D]
16. Drug Discovery Today d Volume 29, Number 6 d June 2024 [doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103986](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103986)
17. <http://www.brbiopharma.com/>
18. <https://home.zhihuiya.com/#/>
19. Clin Cancer Res 2023;29:2184–93 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1681
20. Journal of Wenzhou Medical University. 2022, 52(12): 1020-1025.
21. <https://clinicaltrials.gov/>
22. Journal of You jiang Medical University for Nationalities. 2020. doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.03.024
23. Pharmacology & Therapeutics 255 (2024) 108604 [doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108604](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108604)

24. <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>
25. <https://hibercell.com/pipeline/>
26. [https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/7\\_Supplement/4010/724706/Abstract-4010-Inhibition-of-PERK-by-HC-5404](https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/7_Supplement/4010/724706/Abstract-4010-Inhibition-of-PERK-by-HC-5404)
27. [https://analytics.zhihuiya.com/patent-view/abst?\\_type=query&source\\_type=search\\_result&rows=100&patentId=6f7ce41b-d670-4551-bb2c-02fe71214799&sort=desc&page=1&q=CN114585606A](https://analytics.zhihuiya.com/patent-view/abst?_type=query&source_type=search_result&rows=100&patentId=6f7ce41b-d670-4551-bb2c-02fe71214799&sort=desc&page=1&q=CN114585606A)
28. 智慧芽-细胞凋亡领域 Mcl-1 抑制剂专利调研报告
29. Mcl-1 及其抑制剂在血液恶性肿瘤靶向治疗中的研究进展
30. European Journal of Medicinal Chemistry (2021) .<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113038>
31. <https://preludetx.com/science/pipeline/>
32. [https://preludetx.com/wp-content/uploads/2023/04/Fultang\\_Mcl-1\\_AACR-2023\\_Poster-6147\\_23MAR23.pdf](https://preludetx.com/wp-content/uploads/2023/04/Fultang_Mcl-1_AACR-2023_Poster-6147_23MAR23.pdf)
33. World Journal of Cancer Research 世界肿瘤研究, 2023, 13 (2) , 97-105. [doi.org/10.12677/wjcr.2023.132014](https://doi.org/10.12677/wjcr.2023.132014)
34. PPROGRESS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES 2022,46 (7):554-560
35. Current Opinion in Chemical Biology 2021, 62:109–118. [doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.02.014](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.02.014)

## 关于智慧芽

智慧芽是一家科技创新信息服务商，以机器学习、计算机视觉、自然语言处理（NLP）等人工智能技术和大数据加工厂2.0的卓越能力为基础，致力于为全球科技公司、高校和科研机构、金融机构等提供大数据情报服务。

截至目前，智慧芽已经服务全球50多个国家超12000家客户，涵盖了高校和科研院所、生物医药、材料、能源、智能制造、通信电子、能源汽车、半导体等50多个高科技行业。国内客户包括清华大学、北京大学、中科院、中国石化、海尔、美的、小米、宁德时代、小鹏汽车、大疆、药明康德、商汤科技、华大等；国际客户包括麻省理工学院、牛津大学、陶氏化学、戴森、Spotify等。



# 连接创新 突破边界

