

## Captor Therapeutics (Kupuj 234,3)

### Spółka potwierdza aktywność degradacyjną związku CT-03 i ujawnia cel molekularny w postaci białek z rodziny Bcl-2.

- Przeprowadzona przez Spółkę analiza uzyskanych wyników wykazała, że związki małowczątkowe rozwijane w ramach projektu CT-03 skutecznie degradują białko MCL-1 (ang. *Induced Myeloid Leukaemia Cell Differentiation Protein*), będące celem molekularnym tego projektu. Aktywność degradacyjna wymienionych związków została wykazana w szerokim zakresie modeli nowotworowych.
- Białko MCL-1 stanowiące cel molekularny projektu CT-03, należy do rodziny białek Bcl-2. W skład tej rodziny wchodzi białka proapoptotyczne oraz antyapoptotyczne, których równowaga kieruje przeżywalnością i śmiercią komórki poprzez tworzenie złożonej sieci oddziaływań białko - białko.
- Wyniki przeprowadzonych przez Spółkę badań w ramach projektu CT-03 demonstrują pożądaną aktywność w postaci:
  - indukcji apoptozy (programowanej śmierci komórki) *in vitro* w liniach komórkowych nowotworów układu krwionośnego oraz guzów litych,
  - silnego efektu farmakodynamicznego, tj. degradację *in vivo* białka MCL-1 w mysim modelu ostrej białaczki szpikowej (linia MV4-11)
  - silnej indukcji apoptozy *in vivo* w modelu MV4-11 (jako następstwo degradacji białka MCL-1).
- Spółka przedstawi dalsze informacje uszczegóławiające podane powyżej wyniki i potwierdzające wysoką aktywność degraderów białka MCL-1 podczas konferencji biomedycznej Targeted Protein Degradation Summit zaplanowanej na 28 października 2021 r.

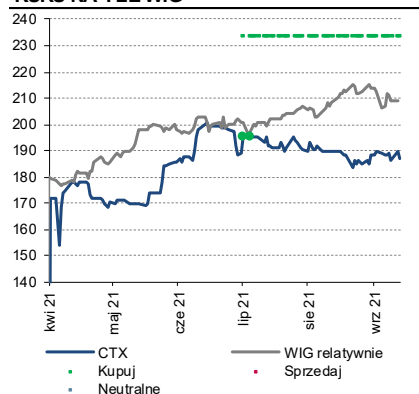
**Komentarz:** Wiadomość odbieramy pozytywnie—ujawienie celu molekularnego w naszej ocenie potwierdza znaczące przyspieszenie prac w projekcie CT-03 i może przybliżyć spółkę do wyboru pierwszego kandydata klinicznego w 2021r. Przedstawione informacje potwierdzają również główny guidance Zarządu Spółki z IPO, w którym CTX informował o planach ujawnienia celów molekularnych w 2021r. oraz są zgodne z naszymi założeniami opublikowanymi w raporcie z 07'2021, w których zwracaliśmy uwagę na intensywny rozwój projektu CT-03. Zwracamy uwagę na:

- charakterystykę celu molekularnego MCL-1:** białko MCL-1 jest głównym czynnikiem wpływającym na przeżywanie wielu nowotworów, a także jego zwiększony poziom w komórce prowadzi do rozwoju oporności komórek nowotworowych, w tym oporności na inhibitory białka BCL2. Nadekspresja MCL-1 jest często obserwowana w wielu typach nowotworów i jest ściśle związana z progresją nowotworzenia, złym rokowaniem i lekoopornością. Z tego powodu celowana degradacja białka MCL-1 może stanowić atrakcyjne podejście do leczenia różnych nowotworów (n. hematologiczne, guzy lite). Pomimo intensywnych wysiłków środowiska Phary, do tej pory nie udało się opracować żadnego leku celującego w MCL-1.
- CT-03: focus na terapię nowotworów układu krwiotwórczego.** Projekt koncentruje się na opracowaniu innowacyjnego kandydata na lek w klasie degradera bifunkcyjnego (degradera BID), który dzięki selektywnej degradacji MCL-1 będzie mógł być stosowany w terapii celowanej nowotworów hematologicznych, w tym białaczek, szpiczaków mnogich oraz chłoniaków. Nadprodukcja białka MCL-1 zaburza równowagę między białkami regulującymi wejście na szlak naturalnej śmierci komórki (białka anti-i proapoptotyczne) i stanowi ważny czynnik przeżycia dla komórek nowotworowych.

#### DANE SPÓŁKI

Ticker	CTX		
Sektor	Biotech & MedTech		
Kurs (PLN)	189,84		
52 tyg. min/max (PLN)	150 / 203		
Liczba akcji (mln szt.)	4,1		
Kapitalizacja (mln PLN)	784		
Free-float	41,3%		
Śr. obroty 3M (mln PLN)	0,00		
Zmiana kursu	1M	3M	1Y
	-0,1%	-5,1%	-

#### KURS NA TLE WIG



#### HISTORIA REKOMENDACJI

	Data	Wycena
Kupuj	20.07.2021	234
Kupuj	16.07.2021	234

#### AKCJONARIAT

	Udział %
Michał Walczak	22,1%
Paweł Holstinghausen Holsten	14,5%
Sylvain Cottens	8,3%
Marek Skibiński	7,3%
Filip Jeleń	6,5%

#### WAŻNE DATY

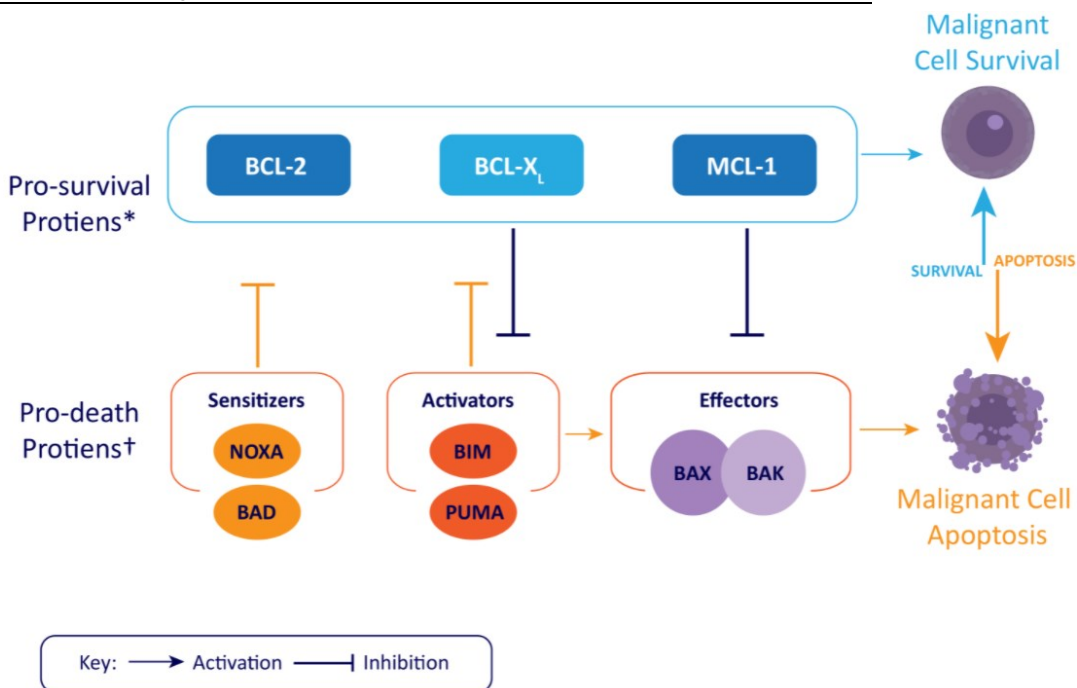
Raport 1H21	30.09.2021
Raport 3Q21	29.11.2021

#### ANALITYK

Katarzyna Kosiorek	+48 22 433 82 72
	+48 604 554 054
	k.kosiorek@trigon.pl

**3) degradacja MCL-1 jako opcja przełamania oporności komórek nowotworowych na leczenie:** w przypadku białek z rodziny Bcl-2, na rynku obecnie zarejestrowany jest 1 inhibitor białek z rodziny Bcl-2: Venclyxto (venetoclax) w terapii przewlekłej limfocytowej (CLL). Ze względu na silne wzajemne oddziaływania białek z rodziny Bcl-2, inhibicja jednego białka prowadzi do rozregulowania ekspresji innych białek z omawianej rodziny, w tym MCL-1 prowadząc do zwiększonej ilości białka w komórce i rozwinięcia oporności komórek nowotworowych na terapię. Z tego powodu całkowite usunięcie białka MCL-1 z komórki może prowadzić do przełamania oporności i w konsekwencji do śmierci komórki nowotworowej (apoptozy).

**Rola białek z rodziny Bcl-2 w procesie nabywania i przełamania oporności komórek nowotworowych.**

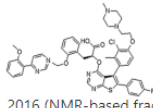

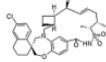
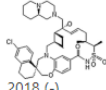


Wzmocniona aktywność / stężenie komórkowe białek hamujących proces apoptozy (np. BCL-XL, BCL-2, MCL-1) wpływa na zwiększenie przeżywalności komórek nowotworowych m.in. poprzez negatywne oddziaływanie na białka proapoptyczne (białka indukujące proces śmierci komórki, np. NOXA, BIM, BAX).

Źródło: Kale J, et al. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. Cell Death and Differentiation. 2018;25:65–80.

**4) projekty leków celujących w białko MCL-1:** ze względu na wysoki potencjał terapeutyczny inhibicji białka MCL-1, wykorzystanych zostało wiele podejść terapeutycznych do opracowania inhibitorów MCL-1. Jak dotąd nie udało się opracować kandydatów na leki bezpośrednio celujących w MCL-1, większość z zastosowanych podejść została opracowana tak, aby zmniejszały ekspresję MCL-1 w sposób pośredni. W procesie opracowywania znajdują się m.in. inhibitory kinazy zależnej od cykliny (CDK), które prowadzą do zmniejszenia transkrypcji MCL-1, inhibitory mTOR blokujące translację MCL-1, a inhibitory deubikwitynazy indukują degradację MCL-1 przez układ proteasomu. Do tej pory sześć związków weszło w fazę 1 badań klinicznych i wykazano, że indukują apoptozę komórek rakowych w badaniach przedklinicznych.

**Projekty selektywnych inhibitorów białka MCL-1 w badaniach klinicznych.**

Agents	First report time (drug discovery method)	Identifier/phase	Population	Regimen
<i>Monotherapy</i>				
S64315 (MIK665)	 2016 (NMR-based fragment screen)	NCT02979366 Phase 1	AML, MDS	Once or twice a week (21/28-day cycle), the starting dose is 50 mg (intravenous)
		NCT02992483 Phase 1	MM, DLBCL	Dose finding (intravenous)
AZD5991	 2018 (NMR-based fragment screen and Structure-based design)	NCT03218683 Phase 1	AML, CLL, MDS, MM	Intravenously for 9 cycles (21-day cycle)
AMG-176	 2016 (High-throughput screening)	NCT02675452 (Suspended)Phase 1	MM, AML	Dose finding(intravenous)
AMG-397	 2018 (-)	NCT03465540 (Suspended)Phase 1	MM, NHL, AML, DLBCL	Once a day for 2 consecutive days followed by 5 days break at a weekly interval (28-day cycle) (oral)
ABBV-467	NA	NCT04178902 Phase 1 2019	MM and Cancer	Dose finding (intravenous)
PRT1419	NA	NCT04543305 Phase 1 2020	MM, NHL, AML, MDS	Dose finding (oral)
<i>Combination therapy</i>				
S64315 + Venetoclax		NCT03672695 Phase 1	AML	S64315 once a week (intravenous) Venetoclax once a day (oral) (21-day cycle)
AZD5991 + Venetoclax		NCT03218683 Phase 2	AML, MDS	Ascending oral doses of Venetoclax
AMG-176 + Venetoclax		NCT03797261 (Suspended)Phase 1	AML, NHL/DLBCL	Two-consecutive days per week (QD2)

RS Richter syndrome, SLL Small lymphocytic lymphoma

Zródło: *Clinical trials.gov*

**5) CT-03: Potencjał leku „first-in-class”.** Obecnie, białko MCL-1 funkcjonuje jako jeden z nieuchwytnych celów molekularnych dla selektywnego oddziaływania leków (ang. *Undruggable proteome*). Rozwój terapii biologicznych (takich jak przeciwciała, peptydy lub aptamery) nie jest możliwy, ponieważ cel molekularny jest białkiem wewnątrzkomórkowym, zaś wymienione klasy związków oddziałują jedynie na białka powierzchniowe. Zastosowanie inhibitorów wewnątrzkomórkowych wiąże się z możliwością pojawienia się oporności komórek nowotworowych. Obecnie, w projektach nowych leków nie ma związków z klasy TPD w MCL-1 na etapie rozwoju klinicznego, co może wpływać na pozycję projektu first-in-class rozwijanego przez CTX.

**6) Dalszy rozwój projektu:** w naszej ocenie w 2021r. Spółka może poinformować o zakończeniu etapu Drug Discovery dla projektu CT-03 i rozpocząć etap badań przedklinicznych. W naszych założeniach, etap testów toksykologicznych w standardzie GMP oraz opracowania formułacji kandydata klinicznego powinny zakończyć się w 2022r., zaś start badań klinicznych dla projektu CT-03 powinien nastąpić w 2023r. Projekt jest przez nas obecnie wyceniany na 55,7 PLN/akcje. Przejście projektu do etapu badań przedklinicznych umożliwi zwiększenie wyceny projektu o ok. 5 PLN/akcję. (Katarzyna Kosiorek, 604 554 054).

## Trigon Dom Maklerski S.A.

Plac Unii, Budynek B, ul. Puławska 2

02-566 Warszawa

T: +48 22 330 11 11 | F: +48 22 330 11 12

<http://www.trigon.pl> | E: [repcja@trigon.pl](mailto:repcja@trigon.pl)

<b>Grzegorz Kujawski</b> , Head of Research <i>Konsument, Finanse</i>	22 433 83 69	<a href="mailto:grzegorz.kujawski@trigon.pl">grzegorz.kujawski@trigon.pl</a>
<b>Maciej Marcinowski</b> , Deputy Head of Research <i>Strategia, Banki, Finanse, Przemysł drzewny</i>	22 433 83 75	<a href="mailto:maciej.marcinowski@trigon.pl">maciej.marcinowski@trigon.pl</a>
<b>Kacper Kopron</b> <i>Gaming, TMT</i>	22 433 83 71	<a href="mailto:kacper.kopron@trigon.pl">kacper.kopron@trigon.pl</a>
<b>Katarzyna Kosiorek</b> <i>Biotechnologia</i>	22 433 82 72	<a href="mailto:katarzyna.kosiorek@trigon.pl">katarzyna.kosiorek@trigon.pl</a>
<b>Michał Kozak</b> <i>Paliwa, Chemia, Energetyka</i>	22 433 83 68	<a href="mailto:michal.kozak@trigon.pl">michal.kozak@trigon.pl</a>
<b>Dominik Niszc</b> <i>TMT</i>	22 433 83 90	<a href="mailto:dominik.niszc@trigon.pl">dominik.niszc@trigon.pl</a>
<b>Łukasz Rudnik</b> <i>Przemysł, Wydobycie</i>	22 433 83 65	<a href="mailto:lukasz.rudnik@trigon.pl">lukasz.rudnik@trigon.pl</a>
<b>David Sharma</b> <i>Budownictwo, Deweloperzy</i>	22 433 83 49	<a href="mailto:david.sharma@trigon.pl">david.sharma@trigon.pl</a>

### Sales:

<b>Paweł Szczepański</b> , Head of Sales	22 433 83 63	<a href="mailto:pawel.szczepanski@trigon.pl">pawel.szczepanski@trigon.pl</a>
<b>Paweł Czupryński</b>	22 433 82 69	<a href="mailto:pawel.czuprynski@trigon.pl">pawel.czuprynski@trigon.pl</a>
<b>Sebastian Kosakowski</b>	22 433 83 93	<a href="mailto:sebastian.kosakowski@trigon.pl">sebastian.kosakowski@trigon.pl</a>
<b>Michał Sopiński</b>	22 433 82 70	<a href="mailto:michal.sopinski@trigon.pl">michal.sopinski@trigon.pl</a>
<b>Hubert Kwiecień</b>	22 433 83 61	<a href="mailto:hubert.kwiecien@trigon.pl">hubert.kwiecien@trigon.pl</a>

### DISCLAIMER

Trigon Dom Maklerski S.A. | ul. Mogińska 65 | 31-545 Kraków | Sąd Rejonowy dla Krakowa-Śródmieścia w Krakowie XI Wydział Gospodarczy KRS | NIP 676-10-44-221 | KRS 0000033118. Trigon Dom Maklerski S.A. działa pod nadzorem Komisji Nadzoru Finansowego. Niniejsze opracowanie ma charakter promocyjny i została przygotowana przez zespół analityczny Trigon Dom Maklerski S.A. wyłącznie w celach informacyjnych i nie stanowi rekomendacji w rozumieniu przepisów "Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 19 października 2005 r. w sprawie informacji stanowiących rekomendacje dotyczące instrumentów finansowych, lub ich emitentów lub wystawców (Dz. U. z 2005 r. Nr 206, poz. 1715). Przedstawione dane historyczne odnoszą się do przeszłości. Wyniki osiągnięte w przeszłości nie stanowią gwarancji ich osiągnięcia w przyszłości. Trigon Dom Maklerski S.A. nie ponosi odpowiedzialności za decyzje inwestycyjne podjęte na podstawie niniejszego opracowania ani za szkody poniesione w wyniku tych decyzji inwestycyjnych, nie gwarantuje także dokładności ani kompletności opracowania, nie udziela również żadnego zapewnienia, że podane w opracowaniu twierdzenia dotyczące przyszłości sprawdzą się. Inwestowanie w instrumenty finansowe wiąże się z wysokim ryzykiem utraty części lub całości zainwestowanych środków. Publikowanie, rozpowszechnianie, kopiowanie lub wykorzystywanie w jakikolwiek inny sposób w całości lub części niniejszego opracowania wymaga uprzedniej pisemnej zgody Trigon Domu Maklerskiego S.A.