

# Captor Therapeutics

## Kupuj

Cena docelowa: 243,1 PLN  
(z dnia: 08.12.2021)

## Spółka ujawnia cel molekularny projektu CT-01 w postaci białek GSPT1 i SALL4.

Cena bieżąca: 155 PLN

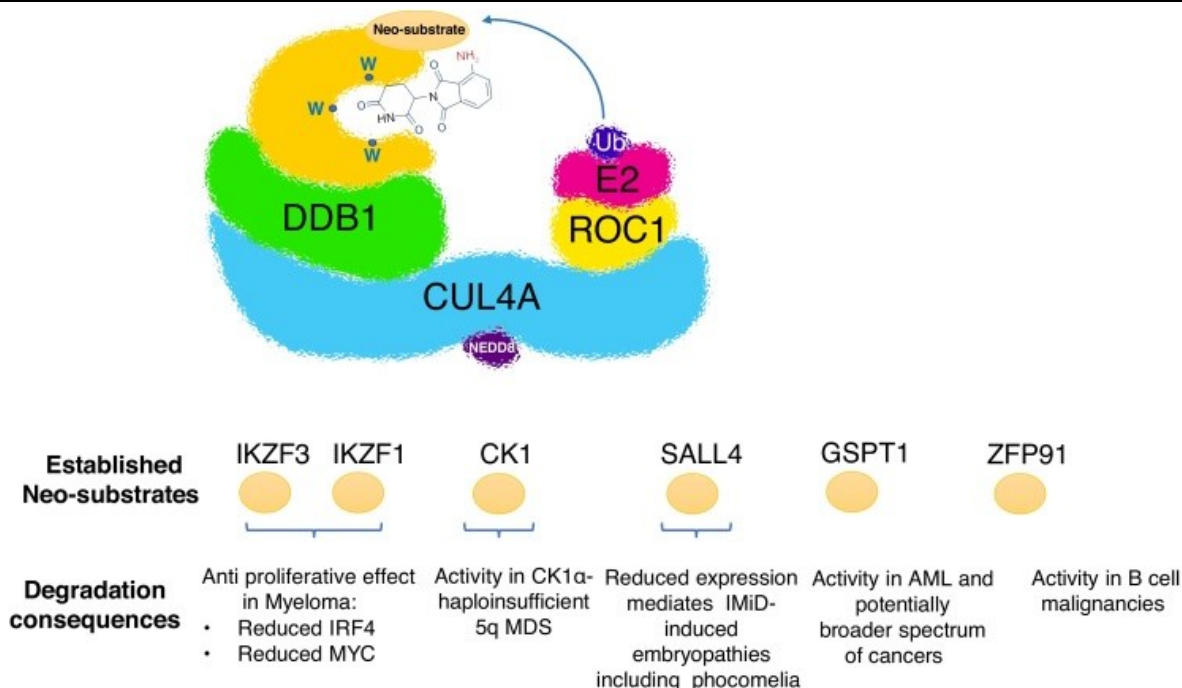
- Przeprowadzona przez Spółkę analiza uzyskanych wyników wykazała, że związki małowcząsteczkowe rozwijane w ramach projektu CT-01 posiadają unikalny profil degradacji: indukują degradację białek GSPT1 i SALL4 oraz innego nieujawnionego neosubstratu o kluczowej roli w powstawaniu nowotworów.
- GSPT1 (ang. Eukaryotic peptide chain release factor GTP-binding subunit ERF3A) jest białkiem zaangażowanym w terminację translacji (procesu, w którym rybosomy syntetyzują białka po transkrypcji DNA do RNA). Ze względu na wykazany związek pomiędzy degradacją GSPT1 i aktywnością przeciwnowotworową, rozwijane są selektywne dekaradery GSPT1, takie jak związek CC-90009 znajdujący się obecnie w badaniach klinicznych.
- SALL4 (Sal-like protein 4) jest czynnikiem transkrypcyjnym aktywnym w rozwoju płodowym wątroby, a jego ekspresja jest wyciszona u osób dorosłych. U pacjentów cierpiących na raka wątrobowokomórkowego często występuje reekspresja białka SALL4, która koreluje z gorszymi prognozami.
- Dodatkowy cel degradowany przez związki CT-01 pozostaje nieujawniony ze względu na aspekty związane z ochroną własności intelektualnej. Cel ten także jest zaangażowany w rozwój nowotworów, a jego celowana eliminacja stanowi silną wartość dodaną w leczeniu kilku nowotworów.
- Zgodnie z wynikami badań CTX zaprezentowanymi na 2nd Annual Targeted Protein Degradation Europe Summit (marzec'2022), związki CT-01 indukują regresję (zanik) guzów w mysim modelu Hep 3B2.1-7 raka wątrobowokomórkowego.

**Komentarz:** Wiadomość odbieramy pozytywnie—ujawnienie celów molekularnych w naszej ocenie potwierdza znaczące zaawansowanie prac w projekcie CT-01, co przybliży spółkę do wyboru pierwszych kandydatów klinicznych w 2022r. i rozpoczęcia etapu badań klinicznych w 2023. Zwracamy uwagę na:

- Charakterystykę celu molekularnego:** białka GSPT1 i SALL4 są ważnymi czynnikami wpływającymi na proliferację oraz możliwość przerzutowania komórek w wielu typach nowotworów (m.in. Nowotwory hematologiczne, płuc-NSCLC). Jak pokazują badania, nadekspresja omawianych białek jest ściśle związana z progresją nowotworzenia, złym rokowaniem i lekoopornością. Z tego powodu celowana degradacja białek GSPT1 i SALL4 może stanowić atrakcyjne podejście do leczenia różnych nowotworów, szczególnie HCC, dla którego obecnie nie ma dedykowanych opcji terapii. Wymienione białka przez długi okres czasu stanowiły cel molekularny z kategorii „undruggable proteins”, dla których nie można było zaprojektować leków z wykorzystaniem tradycyjnych podejść. Dopiero rozwój technik TPD umożliwił powstanie opcji skutecznego i selektywnego oddziaływania na omawianą grupę białek (m.in. Projekty 90009 i 885 Celgene).
  - CT-01: sygnały wysokiej skuteczności i selektywności terapii CTX:** Wyniki badań uzyskanych w ramach projektu CT-01 wskazały na wysoką skuteczność wiązania się opracowywanych degraderów z celami molekularnymi, umożliwiając ich proteasomalną degradację na drodze powstawania kompleksu z ligazą E3. W trakcie badań etapu przedklinicznego potwierdzone zostały aspekty:
- Selektywnego oddziaływania z celem molekularnym:** związki rozwijane w ramach projektu CT-01 silnie degradują cel molekularny w sposób zależny od kompleksu ligazy CRBN, a poziom degradacji białka koreluje z aktywnością rozwijanych związków;
  - Skuteczności związków w podaniu doustnym:** doustne podawanie degraderów CT-01 myszom powodowało znaczącą regresję guzów powstałych na skutek wszczepienia ludzkich komórek Hep3B (model raka wątrobowokomórkowego), bez istotnych statystycznie zmian w masach zwierząt;

- **Selektywnego oddziaływania z celem molekularnym:** związki rozwijane w ramach projektu CT-01 silnie degradują cel molekularny w sposób zależny od kompleksu ligazy CRBN, a poziom degradacji białka koreluje z aktywnością rozwijanych związków;
  - **Skuteczności związków w podaniu doustnym:** doustne podawanie degraderów CT-01 myszom powodowało znaczącą regresję guzów powstałych na skutek wszczepienia ludzkich komórek Hep3B (model raka wątrobowokomórkowego), bez istotnych statystycznie zmian w masach zwierząt;
  - **Selektywność terapii:** związki CT-01 wykazały silną cytotoksyczność wobec różnych modeli HCC, jednocześnie wykazano brak lub niewielką aktywność wobec zdrowych hepatocytów (komórek wątroby);
  - **Możliwości zastosowania terapii kombinowanych:** badania CTX wskazały na silną synergię w zakresie siły działania oraz wrażliwości nowotworowych linii komórkowych pomiędzy degraderami CT-01, a jednym z leków dostępnych na rynku.
- 3) **CT-01: focus na nowotwory wątroby, dla których nie ma opcji skutecznej terapii.** Projekt koncentruje się na opracowaniu innowacyjnego kandydata na lek w klasie kleju molekularnego (Molecular Glue), który dzięki selektywnej degradacji trzech białek będzie mógł być stosowany w terapii celowanej raka wątrobowokomórkowego. Wyniki badań zaprezentowanych przez CTX na konferencji 2nd Annual Targeted Protein Degradation Europe Summit wskazały na uzyskanie degraderów ze szczególną aktywnością wobec linii komórkowych HCC. Rak wątrobowokomórkowy to najczęściej występujący (w ok. 90%) pierwotny nowotwór złośliwy wątroby. Wysoka śmiertelność pacjentów z HCC związana jest w dużym stopniu z długim bezobjawowym rozwojem nowotworu, jego niespecyficznym obrazem klinicznym oraz wysoką zdolnością komórek nowotworowych do przenikania naczyń krwionośnych (przerzuty nowotworowe). Leczenie jest utrudnione także przez występowanie wielu punktów zapalnych oraz częstej obecności zaawansowanej marskości wątroby (przeciwwskazanie do interwencji chirurgicznej).

**Schematyczne przedstawienie mechanizmu działania klejów molekularnych modyfikujących aktywność kompleksu ligazy E3 (DDB1, CUL4A, ROC1, E2) wraz z potencjalnymi konsekwencjami degradacji celów molekularnych.**



Drug Discovery Today: Technologies

Degradacja białka GSPT1 umożliwia modyfikację aktywności komórek nowotworowych w AML oraz innych typów nowotworów, podczas gdy usunięcie z komórki białka SALL4 umożliwia oddziaływanie na komórki embrionalne, w tym macierzyste komórki nowotworowe.

Źródło: Chopra R., Collins I and Sadok A. J., et al. A critical evaluation of the approaches to targeted protein degradation for drug discovery. Drug Discovery today. Technologies (2019). DOI: 10.1016/j.ddtec.2019.02.002

- 4) **projekty leków celujących w GSPT1 i SALL4:** na chwilę obecną, w bazie ClinicalTrials nie ma zarejestrowanych postępowań klinicznych celujących w białka GSPT1 i SALL4. W swoim pipeline, projekty celujące w GSPT1 rozwija Celgene (BMS), m.in. CC-90006, który znajduje się obecnie na etapie badań przedklinicznych. Na chwilę obecną, nie identyfikujemy projektów celujących jednocześnie w białka GSPT1 oraz SALL4. Tym samym, nie identyfikujemy

bezpośredniej konkurencji dla projektu rozwijanego przez CTX. Dodatkową potencjalną przewagą CTX będzie wykorzystanie dodatkowego, nieujawnionego celu degradowanego przez związek CT-01. Cel ten także jest zaangażowany w rozwój nowotworów, a jego celowana eliminacja może wpłynąć na silną wartość dodaną w leczeniu kilku nowotworów, takich jak nowotwór wątroby i płuc.

### Projekty małych cząsteczek celujących w kompleks ligazy E3.

Project/drug	Substrate	Positioning	Note
<b>Bristol Myers Squibb (ex Celgene)*</b>			
Revlimid (lenalidomide)	Aiolos & Ikaros**	Established 1st-line multiple myeloma therapy, also approved for r/r lymphoma	US patents start expiring 2022
Pomalyst (pomalidomide)	Aiolos & Ikaros	Approved for 3rd-line multiple myeloma	US patents start expiring 2025
Iberdomide (CC-220)	Aiolos & Ikaros	To replace Revlimid as foundation for 1st-line multiple myeloma	Dex combo in 4th+ line: ORR 26% (n=107) in BCMA-naive, ORR 25% (n=24) in post-BCMA
CC-92480	Aiolos & Ikaros	To replace Pomalyst in r/r multiple myeloma	Dex + Velcade combo in 3rd-5th line: ORR 74% (n=19)
CC-99282	Aiolos & Ikaros	Non-Hodgkin's lymphoma	MonoRx 39% ORR (n=36), incl 32% (n=28) in DLBCL & 75% (n=9) in follicular lymphoma
Avadomide (CC-122)	Aiolos & Ikaros	Earlier celmod for lymphoma	Discontinued in favour of CC-99282
CC-91633 (BMS-986397)	CK1α^	AML & MDS	Ph1 started Dec 2021
CC-90009	GSPT1^^	AML	Preclinical
CC-885	GSPT1	AML	Discontinued in favour of CC-90009
<b>C4 Therapeutics</b>			
CFT7455	Aiolos & Ikaros	Multiple myeloma & non-Hodgkin's lymphoma	Ph1 started Apr 2021
<b>Nurix</b>			
NX-2127	BTK & Aiolos#	B-cell malignancies	Ph1 started May 2021
<b>Monte Rosa Therapeutics</b>			
MRT-2359	GSPT1	Myc-driven cancers	IND submission due mid-2022
*Bristol additionally claims five preclinical-stage "novel celmods" targeting undisclosed substrates; **Aiolos (IKZF3) & Ikaros (IKZF1) are zinc finger protein lymphoid transcription factors essential for myeloma cell survival; ^CK1α is casein kinase 1α; ^^GSPT1 is a translation termination factor; #aim is to degrade wild-type & mutant (including C481S) BTK while retaining imid-like activity. Source: company filings & Ash.			

Źródło: Evaluate.com 2022.

- 5) **Dalszy rozwój projektu:** w naszej ocenie Captor może rozpocząć badań przygotowujących projekt CT-01 do etapu badań klinicznych (ang. IND-enabling studies) w 2Q22. W naszych założeniach, etap badań IND, obejmujący testy toksykologiczne w standardzie GMP oraz opracowanie formułki kandydata klinicznego powinny zakończyć się w 2022r., zaś start badań klinicznych dla projektu CT-01 szacujemy w 2H2023r. Projekt jest przez nas obecnie wyceniany na 28,3 PLN/akcje. Ujawnienie celów molekularnych w naszej ocenie pozwala zwiększyć prawdopodobieństwo ukończenia etapu badań przedklinicznych z 62% (obecnie) do 70%, stwarzając przestrzeń do zwiększenia wyceny projektu o ok. 5 PLN/akcję. **(Katarzyna Kosiorek)**

## 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: recepcja@trigon.pl

### Research:

**Grzegorz Kujawski**, Head of Research

*Konsument, Finanse*

**Maciej Marcinowski**, Deputy Head of Research

*Strategia, Banki, Finanse*

**Kacper Koproń**

*Gaming, TMT*

**Katarzyna Kosiołek**

*Biotechnologia*

**Michał Kozak**

*Paliwa, Chemia, Energetyka*

**Dominik Niszcz**

*TMT*

**Łukasz Rudnik**

*Przemysł, Wydobycie*

**David Sharma**

*Budownictwo, Deweloperzy, Materiały budowlane*

### Sales:

**Paweł Szczepański**, Head of Sales

**Paweł Czupryński**

**Michał Sopiński**

**Hubert Kwiecień**

#### Disclaimer

Dokument został sporządzony przez Trigon Dom Maklerski S.A. („Dom Maklerski”) odpłatnie, na zlecenie Giełdy Papierów Wartościowych S.A. („GPW”), na podstawie Umowy o świadczenie usług przygotowania raportów analitycznych („Umowa”). Dom Maklerski podlega nadzorowi Komisji Nadzoru Finansowego. Dokument może podlegać dystrybucji do szerokiego kręgu odbiorców (na stronie www Domu Maklerskiego lub poprzez przekazanie go do dyspozycji podmiotom mogącym go w wybrany przez siebie zakresie cytować w mediach, lub też w inny sposób). Dokument nie stanowi rekomendacji w rozumieniu Rozporządzenia Delegowanego Komisji (UE) 2016/958 z dnia 9 marca 2016 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 596/2014 w odniesieniu do regulacyjnych standardów technicznych dotyczących środków technicznych do celów obiektywnej prezentacji rekomendacji inwestycyjnych lub innych informacji rekomendujących lub sugerujących strategię inwestycyjną oraz ujawniania interesów partycularnych lub wskazań konfliktów interesów („Rozporządzenie”). W ocenie Domu Maklerskiego Dokument został sporządzony obiektywnie, z zachowaniem należytej staranności oraz z wykluczeniem wpływu ewentualnego konfliktu interesów. Szczegółowe informacje odnośnie polityki zarządzania konfliktem interesów znajdują się na stronie www.trigon.pl. Ewentualne powstałe pomimo tego niezgodności informacji podanych w Dokumencie ze stanem faktycznym lub błędne oceny Domu Maklerskiego nie stanowią podstawy odpowiedzialności Domu Maklerskiego. W szczególności Dom Maklerski nie ponosi odpowiedzialności za szkody poniesione w wyniku decyzji podjętych na podstawie informacji zawartych w Dokumencie.

Dokument nie uwzględnia indywidualnych potrzeb i sytuacji danego inwestora, ani też nie jest wskazaniem, iż jakkolwiek inwestycja jest odpowiednia w indywidualnej sytuacji danego inwestora, wobec czego wnioski wynikające z Dokumentu mogą okazać się nieodpowiednie dla danego inwestora.

Dom Maklerski nie ponosi odpowiedzialności za sposób, w jaki informacje podane w Dokumencie zostaną wykorzystane. Przedstawiane dane historyczne odnoszą się do przeszłości, a wyniki osiągnięte w przeszłości nie stanowią gwarancji ich osiągnięcia w przyszłości. Przedstawione dane odnoszące się do przeszłości mogą okazać się błędne, stanowią wyraz ocen osób wypowiadających się w imieniu podmiotu, którego dotyczy raport lub wynik oceny własnej Domu Maklerskiego.

Posługując się informacjami lub wnioskami podanymi w Dokumencie nie należy rezygnować z: przeprowadzenia niezależnej oceny podawanych informacji i uwzględnienia informacji innych niż przedstawione; weryfikacji we własnym zakresie podawanych danych oraz oceny ryzyka związanego z podejmowaniem decyzji na podstawie Dokumentu; rozważenia skorzystania z usług niezależnego analityka, doradcy inwestycyjnego lub innych osób posiadających specjalistyczną wiedzę.

O ile Dokument nie wskazuje inaczej, informacji w nim zawartych nie należy traktować jako autoryzowanych lub zatwierdzonych przez podmiot, którego dotyczy, a wnioski i opinie w nim zawarte są wyłącznie opiniami i wnioskami Domu Maklerskiego. Dom Maklerski zwraca szczególną uwagę na liczne czynniki ryzyka związane z inwestycją w instrumenty finansowe. Inwestowanie w instrumenty finansowe wiąże się z wysokim ryzykiem utraty części lub całości zainwestowanych środków.

Przyjmuje się, że każda osoba (jednostka organizacyjna), która niniejszy dokument pobiera, przyjmuje lub wyraża zgodę na treść wszelkich powyższych zastrzeżeń.