

一种YAP降解剂及其制备方法和药学上的应用



健康与保健

生物医学与基因工程/化工产品

机遇

Hippo信号通路是一种在进化上高度保守的细胞通路，对于调控组织生长、维持稳态和再生修复至关重要。Yes相关蛋白（YAP）是Hippo通路下游关键的转录共激活因子，在包括乳腺癌在内的多种癌症的发生、进展和转移中起着核心作用。YAP通过与TEAD等转录因子结合来激活下游致癌基因的表达。其在多种肿瘤类型中过度表达，抑制YAP已被证明可以抑制肿瘤发生并促进细胞凋亡，这使其成为一个有前景的治疗靶点。然而，由于YAP缺乏明确的小分子结合口袋，且其蛋白质-蛋白质相互作用界面较大，难以用传统抑制剂选择性阻断，因此长期以来一直被认为是一个具有挑战性的“不可成药”靶点。现有的策略，例如旨在阻断YAP/TEAD相互作用的Platanic acid等分子，其抑制活性和抗肿瘤效果有限。目前，还没有直接靶向YAP的临床批准药物。这种对有效的YAP靶向疗法（特别是在YAP失调显著的乳腺癌等癌症中）的显著未满足医疗需求，为开发具有替代作用机制的新型药物创造了重要机遇。

技术

本专利公开了一类新型化合物，设计为YAP降解剂，代表了一种创新的治疗策略。该核心技术涉及具有特定结构（式 I）的双功能小分子，能够选择性诱导细胞内YAP蛋白的降解。这些化合物属于蛋白水解靶向嵌合体（PROTAC）或相关降解剂，概念上包含由柔性连接链连接的两个关键部分。一个部分（衍生自己知的YAP结合剂或抑制剂相关结构）负责与靶标YAP蛋白结合。另一个部分是配体（例如，衍生自E3泛素连接酶cereblon的结合分子，如沙利度胺/泊马度胺的衍生物，实施例中2,6-二氧嘧啶结构提示了这一点），用于募集细胞内的泛素-蛋白酶体系统。连接链可以是C3-C10的饱和亚烷基或包含1-5个醚结构（C-O-C）的C6-C10亚烷基，它连接这两个部分，对于最佳的空间取向和降解效率至关重要。给药后，该化合物同时结合YAP和E3泛素连接酶，使二者相互接近。这导致YAP发生多聚泛素化，从而被蛋白酶体识别并随后降解。这种直接的降解机制有效降低了细胞内YAP蛋白水平，从而抑制其致癌转录活性。专利提供了详细的合成路线，以化合物YD-1至YD-5为例，起始于白桦脂酸和连接链修饰的中间体等前体。

优势

- 通过直接降解YAP蛋白提供了一种新颖的作用机制，而非仅仅抑制其活性。
- 通过泛素-蛋白酶体系统靶向降解YAP，可能克服其“不可成药性”。
- 对人乳腺癌细胞（MDA-MB-231）表现出有效的抗增殖作用，化合物YD-5的IC50为12.5 μM，显著优于前体化合物PA（IC50 45.6 μM）。
- 经证实能够在癌细胞中降解YAP蛋白，化合物YD-5在细胞实验中实现了约60%的降解效率。
- 提供了一系列连接链可修饰的化合物，便于优化药代动力学性质和降解效力。

备注

IDF: 1362

IP状态

已申请专利



技术成熟度等级 (TRL) ?

3

发明人

李忻月教授

代亮教授

孫良博士

查询: kto@cityu.edu.hk

Develop
Concept

Proof
Concept

Follow-on

Build Value

- 制备方法阐述清晰并有实例，便于生产。

应用

- 主要应用于制备用于治疗与YAP异常表达或活性相关疾病的药物。
- 特别针对癌症治疗，重点应用于乳腺癌治疗。
- 潜在应用于其他YAP发挥作用的癌症，如肝癌、肺癌和结直肠癌。
- 可与药学上可接受的载体和赋形剂配制成各种药物组合物（如片剂、胶囊、注射剂）。
- 为研究YAP生物学和在各种疾病模型中验证YAP作为治疗靶点提供了研究工具。

