# 2017년도 제1회 바이오파마 테크콘서트

■ **일 시 : 2017년 6월 1일(목), 13:00~17:30**

■ **장 소 : 서울 엘타워 지하 1층 골드홀(서초구 양재동)**

■ **주 최 : 연구성과실용화진흥원, 한국제약바이오협회, 한국신약개발연구조합, 바이오스펙테이터**

■ **프로그램**

| 시 간 | 내 용 | 발표자 |
|---|---|---|
| 13:00~13:30 | 등록 | |
| 13:30~13:40 | 행사 소개 | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 |
| 13:40~14:05 | c-Myc DNA binding domain 타겟 신규 항암제 개발 | 국립암센터<br>정경채 교수 |
| 14:05~14:30 | Piperazine-1-carboxamidine(PZC)을 활용한<br>자폐 범주성 장애 예방 및 치료제 | 건국대학교<br>신찬영 교수 |
| 14:30~14:55 | TRL4 타겟 자가면역질환 및 염증성 질환 치료제 | 아주대학교<br>최상돈 교수 |
| 14:55~15:20 | 항-Angiopoietin 2 항체를 활용한<br>안구질환 예방 및 치료제 | 기초과학연구원<br>고규영 교수 |
| 15:20~15:30 | Coffee Break | |
| 15:30~15:55 | 자가면역질환 및 만성염증성 질환 치료를 위한<br>CD40 타겟 항체 치료제 | 서울대학교<br>박정규 교수<br>(발표 :김정식 교수) |
| 15:55~16:20 | 항생제 repositioning : 암 성장 및 전이 억제제 | 경북대학교<br>백문창 교수 |
| 16:20~16:45 | 티오우레아 유도체를 포함하는<br>대사성 지방간염 질환 치료제 | 서울대학교<br>이미옥 교수 |
| 16:45~17:10 | BACE1 promoter를 타겟으로 하는 새로운 알츠하이머<br>치료제 스크리닝 방법 및 치료 후보물질 개발 | 성균관대학교<br>조동규 교수 |
| 17:10~17:30 | 폐회 및 정리 | |

**붙임** **기술소개자료**

# c-Myc DNA binding domain 타겟 신규 항암제 개발

## <기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ■ target ■ 후보물질 □ 기반기술 □ 기타( ) |
| **물질 분류** | ■ Small molecule □ 천연물 □ 단백질 □ 유전자 □ 세포<br>□ 기타( ) |
| **적응증** | ■ 항암 □ 면역 □ 대사성질환 □ 심혈관질환 □ 호흡기질환<br>□ 신경계질환 □ 안과질환 □ 감염성질환 □ 신장 및 비뇨계질환<br>□ 소아질환 □ 기타( ) |
| **개발단계** | □ Target □ Hit ■ Lead □ Lead Optimization<br>□ GLP Toxicity □ 초기 임상(P1/2a) □ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | □ 공동 연구 □ 공동 개발 □ 공동 판매 ■ 라이센싱 □ 투자<br>□ 합작투자회사 설립 □ 기타( ) |
| **기술요약** | c-Myc의 DNA binding 부위에 직접적으로 결합하는 lead compound로 방광암, 전립선암, 폐암에서 항암 효과(기존 항암제 내성 포함)를 확인함 |

## <기술 정보>

| | |
|---|---|
| **국내 특허** | 1. 10-2016-0097429/2016.07.29 (□ 출원 전 ■ 출원 □ 등록)<br>2. 10-2016-0097435/2016.07.29 (□ 출원 전 ■ 출원 □ 등록)<br>3. 10-2016-0159885/2016.11.29 (□ 출원 전 ■ 출원 □ 등록)<br>그 외 ( 5 ) 건 |
| **해외 특허 여부 및 번호** | □ 있음 ■ 없음<br>1. 출원 예정<br>2. |
| **연구개발 상황** | □ 종료 ■ 진행 중 □ 기타( ) |
| **유효성 자료 여부** | ■ 있음(■ in vitro ■ in vivo) □ 없음 |
| **안전성 자료 여부** | ■ 있음 □ 없음<br>(lead compound 및 후보물질1,2의 mouse 단회독성시험 완료) |

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>

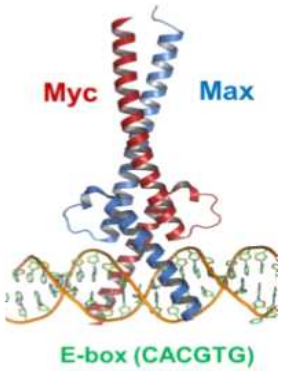
| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | 국립암센터 | **연구자명** | 정경채 |
| **담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 | **담당자 연락처 및 이메일** | 02-736-9028<br>jhj119@compa.re.kr |

## <기술 정보>

**기술의 특징**

○ (**c-Myc**) Max protein과 dimer를 형성하고 E-box (CACGTG)에 결합하여 transcription 유도

- 다양한 암종에서 proliferaion, metastasis, malignant transformation에 주요 원인으로 밝혀짐
  * 연간 약 7만명의 미국 암 사망자가 c-myc 유전자 또는 발현량 변화와 관여 추정(미국 암 사망의 1/7)
- c-Myc 과발현이 항암제 내성 유발에 관여하고 있음




| 구분 | 암 조직 | Myc 과발현 빈도 |
|---|---|---|
| Solid tumors | Glioblastoma | 57-78% |
| | Breast | 45% |
| | Colon | 67% |
| | Medulloblastoma | 31% |
| | Ovarian | 66% |
| | Pancreatic | 43% |
| Lymphoma | Burkitt's | >90% |
| | Diffuse large B cell | 10-25% |
| | Transformed follicular | 70% |
| | Mantle cell | 최대 100% |

(출처 : Nat Rev Cancer9(21):849-61)

○ (**Selectivity**) 개발물질은 c-Myc/Max dimer가 DNA에 결합하는 basic domain에만 결합하여 selectivity 높음(다른 Kinase와 Jun/Fos에는 영향을 주지 않음)

※ c-Myc/Max dimerization domain을 타겟으로 할 경우 대부분의 transcription factor에 영향을 주게 되어 selectivity가 낮아짐

○ (**Efficacy**) *in vitro, in vivo*(방광암, 전립선암, 폐암 동물모델 구축)에서 효과 확인

- 방광암의 경우 Gemcitabine 이후 c-Myc inhibitor 순차 처리 시 내성세포의 생존을 억제하고 시너지 효과 확인

※ Docetaxel 내성 전립선암 동물모델 및 폐암 동물모델에서 효과적으로 억제함 (세부 내용은 발표 시 설명 예정)

○ (**Safety**) lead compound 및 후보물질 1, 2의 mouse 단회독성시험과 liver microsomal metabolite를 통해 독성이 없음을 확인

○ metabolic stability, mPK 실험 완료

**적용 가능 분야**

○ 암세포주(142종) 및 동물모델을 대상으로 c-Myc 저해제 적응증 시험 수행

- 방광암, 전립선암, 폐암, 유방암, 혈액암, 대장암 세포에서 c-Myc 발현정도 및 의존도와 효과 일치 확인

**기존 기술과의 차별성**

○ 현재 c-Myc를 직접적으로 저해하는 물질은 없으며 현재 임상에 진행 중인 약물은 c-Myc 주변 조절인자임

- 본 기술은 c-Myc 저해제로 First in class임

# Piperazine-1-carboxamidine(PZC)을 활용한 자폐 범주성 장애(autism spectrum disorder, ASD) 예방 및 치료제

## <기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ☐ target ■ 후보물질 ☐ 기반기술 ☐ 기타( ) |
| **물질 분류** | ■ Small molecule ☐ 천연물 ☐ 단백질 ☐ 유전자 ☐ 세포<br>☐ 기타( ) |
| **적응증** | ☐ 항암 ☐ 면역 ☐ 대사성질환 ☐ 심혈관질환 ☐ 호흡기질환<br>■ 신경계질환 ☐ 안과질환 ☐ 감염성질환 ☐ 신장 및 비뇨계질환<br>☐ 소아질환 ☐ 기타( ) |
| **개발단계** | ☐ Target ■ Hit ☐ Lead ☐ Lead Optimization<br>☐ GLP Toxicity ☐ 초기 임상(P1/2a) ☐ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | ☐ 공동 연구 ■ 공동 개발 ☐ 공동 판매 ■ 라이센싱 ■ 투자<br>☐ 합작투자회사 설립 ☐ 기타( ) |
| **기술요약** | Agmatine은 신경보호 효과, NMDA antagonist 효과, NO 합성효소 억제 효과를 지니는 신경조절인자임<br>Agmatine 분해효소인 Agmatinase의 억제제인 piperazine-1-carboxamidine(PZC)을 활용하여 자폐증에 대한 first-in-class, first-in-disease 치료제 후보물질을 도출하는 기술임 |

## <기술 정보>

| | | |
|---|---|---|
| **국내 특허** | 1. 10-2016-0057095/16.05.10 | (☐ 출원 전 ■ 출원 ☐ 등록) |
| | 2. | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 3. | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 그 외 ( ) 건 | |
| **해외 특허 여부 및 번호** | ☐ 있음 ■ 없음 (준비 중) | |
| | 1. 5월 중 PTC 출원 예정 | |
| **연구개발 상황** | ☐ 종료 ■ 진행 중 ☐ 기타( ) | |
| **유효성 자료 여부** | ☐ 있음(☐ in vitro ■ in vivo) ☐ 없음 | |
| **안전성 자료 여부** | ☐ 있음(☐ in vitro ☐ in vivo) ■ 없음 (간이안전성 및 PK 진행 중) | |

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>

| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | 건국대 의과대학 | **연구자명** | 신찬영 교수 |
| **기술 담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 | **담당자 연락처 및 이메일** | 02-736-9028<br>jhj119@compa.re.kr |

## <기술 정보>

<table>
<tr><td>기술의 특징</td><td>○ piperazine-1-carboxamidine(PZC) 효과: 발프로산으로 유발된 자폐증 rat모델[1])에서 나타나는 사회적 상호작용 및 사회적 호기심의 정도 개선<br>- 반복 또는 제한적인 행동, 과잉행동 및 충동성 행동 감소, 전기적 자극 유도의 경련 역치 감수성 개선<br>· 투여방법: 생후 24일 후부터 복강투여(1회/1일)<br>· 6.25 mg/kg 이상 투여 시 정상 대조군 수준으로 개선<br>1) 발프로산이 산모에 노출될 경우 ASD발병률이 20배 증가하며, 일부 연구에서 ASD 대상 발병원인 중 발프로산에 의해 유도된 환자가 8.9%임을 착안하여 제작된 자폐증 연구에 가장 많이 사용되는 동물모델<br>○ 기전: Agmatine[2])(endogenous NMDA receptor antagonist)의 endogenous level을 조절할 수 있는 Agmatinase를 PZC가 억제<br>- PZC → Agmatinase 억제 → Agmatine 증가 → NMDA receptor 차단 → 전두엽과 hippocampus의 ERK1/2 signal 감소 → over-excitability 조절<br>2) Excitatory-inhibitory imbalance를 조절하여 ASD 증상을 개선할 수 있는 신규 타겟 물질로 신경보호효과 등의 기타 기전도 관여할 것으로 생각됨<br>○ IC50값 Not Available, LogP= -0.14820, 안전성 실험 미시행(간이시험진행)</td></tr>
<tr><td>적용 가능 분야</td><td>○ 자폐 범주성 장애 적용 가능<br>- 과거 자폐증이라 명명하였으나 최근 다양한 자폐의 정도와 예후를 고려하여 “자폐 범주성 장애”로 명명(아스퍼거 증후군, Rett’s disorder, 아동기 붕괴성 장애, 달리 분류되지 않는 전반적인 발달장애 포함)<br>○ ASD 발생률 : 전세계적으로 100명당 1명(미국 68명당 1명, ’12년)<br>- 국내의 경우 7세-12세 아동의 2.64%(일산 지역 아동 대상 역학조사, ’11년)</td></tr>
<tr><td>기존 기술과의 차별성</td><td>○ ASD 발병 기전 : 다양한 유전 인자 및 환경 인자가 독립적 또는 상호 연관성을 지닐 것으로 추측<br>- 원인에 대한 치료제가 전무하며 간질, 자해, 공격적인 행동, 불안 또는 정서장애 등의 동반 증상에 대한 대증적인 약물 치료만이 이루어짐
<table>
<tr><th>경쟁 물질</th><th>진행 사항</th></tr>
<tr><td>fluoxetine, clozapine</td><td>초보적 연구 수준의 실험 약물</td></tr>
<tr><td>D-cycloserine, Methallothionein I/II, oxytocin, Gold</td><td>효능연구 보고가 전무</td></tr>
<tr><td>Arbaclofen(Seaside Therapeutics사)</td><td>소규모 임상실험 결과 약 13% 자폐증 개선보고(‘16.12.)</td></tr>
</table>
○ 본 물질은 동물 연구에서 자폐증상을 대조군 수준으로 완전히 억제함</td></tr>
<tr><td>기타</td><td>○ piperazine-1-carboximidine 합성 용이함<br>○ Agmatinase 3차원 구조 결정 및 Lead 도출 연구 진행 중</td></tr>
</table>

# TRL4 타겟 자가면역질환 및 염증성 질환 치료제

## <기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ☐ target ■ 후보물질 ☐ 기반기술 ☐ 기타( ) |
| **물질 분류** | ☐ Small molecule ☐ 천연물 ■ 단백질 ☐ 유전자 ☐ 세포<br>☐ 기타( ) |
| **적응증** | ☐ 항암 ■ 면역 ☐ 대사성질환 ☐ 심혈관질환 ☐ 호흡기질환<br>☐ 신경계질환 ☐ 안과질환 ☐ 감염성질환 ☐ 신장 및 비뇨계질환<br>☐ 소아질환 ☐ 기타( ) |
| **개발단계** | ☐ Target ☐ Hit ■ Lead ☐ Lead Optimization<br>☐ GLP Toxicity ☐ 초기 임상(P1/2a) ☐ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | ☐ 공동 연구 ☐ 공동 개발 ☐ 공동 판매 ■ 라이센싱 ☐ 투자<br>☐ 합작투자회사 설립 ☐ 기타( ) |
| **기술요약** | Toll-like receptor 4 신호전달을 차단하여 류마티스 관절염을 비롯한 자가면역질환 및 패혈증과 같은 염증성 질환 치료용 펩타이드(2종) 개발 |

## <기술 정보>

| | |
|---|---|
| **국내 특허** | 1. 10-2015-0076101/15.05.29(등록 심사 중) (☐ 출원 전 ■ 출원 ☐ 등록) |
| | 2. (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 3. (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 그 외 ( ) 건 |
| **해외 특허 여부 및 번호** | ■ 있음 ☐ 없음 |
| | 1. PCT/KR2015/008055/15.07.31 |
| **연구개발 상황** | ☐ 종료 ■ 진행 중 ☐ 기타( ) |
| **유효성 자료 여부** | ■ 있음(■ in vitro ■ in vivo) ☐ 없음 |
| **안전성 자료 여부** | ■ 있음(■ in vitro ■ in vivo) ☐ 없음 |

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>

| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | 아주대학교 | **연구자명** | 최상돈 |
| **기술 담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 | **담당자 연락처 및 이메일** | 02-736-9028<br>jhj119@compa.re.kr |

## <기술 정보>

| | |
|---|---|
| 기술의 특징 | ○ **(Mechanism)** 발굴한 4개 펩타이드(TAP1, 2, 3, TIP1)는 TLR4/MD2 복합체와 결합함으로써 원래 TLR4의 리간드인 LPS(lipopolysaccharide)의 결합 방해<br>- TLR4 신호전달경로가 차단되고 사이토카인 및 활성산소종(ROS)과 산화질소(NO)의 발생 감소<br>- TLR4 외 다른 TLR과의 selectivity 실험 결과 TLR4에만 특이적 반응 확인<br>○ **(In vitro)** 발굴한 펩타이드(TAP1, 2, 3, TIP1)를 쥐의 면역세포(RAW264.7[1]), TLR4 발현 인간신장세포(HEK) 및 인간 말초혈액 단핵구 세포에 LPS와 함께 처리했을 때 TLR4 신호전달경로가 현저하게 차단<br>1) TAP2 및 TAP3의 $IC_{50}$ 값은 50nM로 TIP1 보다 100-1,000배 효능이 우수한 것으로 확인<br>※ (참고) 대표적인 TLR4 antagonist chemical로 시판되고 있는 TAK-242의 working concentration은 50nM-5μM이며, Eritoran(E5564; 잠재적 type 2 diabetes 치료제)의 $IC_{50}$값은 10nM-100nM임<br>○ **(In vivo, TAP2 우선 수행)** LPS에 의해 유도된 TLR4 매개 염증성 사이토카인 분비를 유의적으로 감소[2]시켰고, 유사 기능을 하는 펩타이드에 의해 류마티스 관절염 또는 패혈증 증상을 완화 및 치유 확인<br>2) 50 pmol/g TAP2 농도에서 TNF-a(약 40%), IL-12p40(약 20%), IL-6(약 30%) 감소(질병모델에서 치유효과 예측 농도범위 50 pmol-5 nmol/g)<br>○ **(Safety)** 쥐를 이용한 동물실험에서 특이할 만한 독성은 관찰되지 않음 |
| 적용 가능 분야 | ○ 류마티스 관절염 및 패혈증의 질병 초기와 중기에 적용 가능<br>○ (확장 가능한 질환 영역) 자가면역질환 및 염증성 질환<br>- **자가면역질환** : 인슐린-의존성 당뇨병, 다발성 경화증, 자가면역 뇌척수염, 류마티스 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 자가면역 위축 위염, 자가면역 용혈성 빈혈, 궤양성 대장염, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반 루푸스 등<br>- **염증성 질환** : 패혈증, 건선, 습진, 알러지, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 아토피성 비염, 알레르기성 피부염, 만성 부비동염, 지루성 피부염, 통풍 관절염, 궤양, 만성 기관지염, 폐렴, 크론병, 강직성 척추염, 알츠하이머병 등 |
| 기존 기술과의 차별성 | ○ 부작용이 적어 생체 친화적이고, 대상 세포의 TLR4에 높은 특이성을 보이는 염증성 질환용 펩타이드 치료제임<br>○ 기존 약물인 스테로이드제는 장기복용 시 심각한 부작용 유발<br>- TIP1 실험 결과 prednisolone(RA positive control)과 유사 효과 확인<br>* 다양한 질병모델에 적용해 효과를 보인 TIP1보다 100-1,000배 효능이 우수한 TAP2, 3을 감안할 때 기존 물질 대비 높은 효능 예상 |
| 기타 | ○ 펩타이드의 안정성을 증대시키기 위해 변형, 전달시스템, Fc-conjugated 등의 개발이 진행 중 |

# 항-Angiopoietin-2 항체를 활용한 안구질환 예방 및 치료

## <기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ☐ target ■ 후보물질 ☐ 기반기술 ☐ 기타( ) |
| **물질 분류** | ☐ Small molecule ☐ 천연물 ■ 단백질 ☐ 유전자 ☐ 세포<br>☐ 기타( ) |
| **적응증** | ☐ 항암 ☐ 면역 ☐ 대사성질환 ☐ 심혈관질환 ☐ 호흡기질환<br>☐ 신경계질환 ■ 안과질환 ☐ 감염성질환 ☐ 신장 및 비뇨계질환<br>☐ 소아질환 ☐ 기타( ) |
| **개발단계** | ☐ Target ☐ Hit ☐ Lead ■ Lead Optimization<br>☐ GLP Toxicity ☐ 초기 임상(P1/2a) ☐ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | ☐ 공동 연구 ☐ 공동 개발 ☐ 공동 판매 ■ 라이센싱 ☐ 투자<br>☐ 합작투자회사 설립 ☐ 기타( ) |
| **기술요약** | Angiopoietin-2(Ang2) 기능을 저해하고 동시에 Tie2 수용체를 활성화시키는 항-Ang2 항체로써, 비정상적인 혈관으로부터 기인하는 다양한 안구질환(황반변성, 당뇨망막병증, 녹내장)의 치료제로 활용하고자 함 |

## <기술 정보>

| | | |
|---|---|---|
| **국내 특허** | 1. 10-2016-0179099/16.12.26 | (☐ 출원 전 ■ 출원 ☐ 등록) |
| | 2. | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 3. | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 그 외 ( ) 건 | |
| **해외 특허 여부 및 번호** | ☐ 있음 ■ 없음 | |
| **연구개발 상황** | ☐ 종료 ■ 진행 중 ☐ 기타( ) | |
| **유효성 자료 여부** | ■ 있음(■ in vitro ■ in vivo) ☐ 없음 | |
| **안전성 자료 여부** | ☐ 있음(☐ in vitro ☐ in vivo) ■ 없음 | |

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>



| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | IBS 혈관 연구단 | **연구자명** | 고규영 |
| **기술 담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 | **담당자 연락처 및 이메일** | jhj119@compa.re.kr,<br>02-736-9028 |

## <기술 정보>

| | |
|---|---|
| **기술의 특징** | ○ 본 기술은 항 안지오포이에틴-2(Angiopoietin-2; Ang2) 항체를 개발하여 안구질환 예방 및 치료에 관한 것임<br>- 항-Ang2 항체는 Ang2에 특이적으로 결합하고, Ang2와 함께 Tie2 수용체에 결합하며 친화도가 개선됨<br>- Ang2의 기능을 저해하는 동시에 Tie2를 활성화시켜 비정상적 혈관신생 저해<br>○ (Efficacy) 비정상적인 혈관으로부터 기인하는 다양한 안구질환들 중에서 대표적인 것으로서 알려진 황반변성, 당뇨망막병증 및 녹내장 동물 모델 이용<br>- 황반변성 모델 : 혈관누출 및 맥락막 신생혈관의 억제, 맥락막 관류의 개선 확인<br>- 당뇨망막병증 모델 : 혈관누출의 개선 및 대식세포 침윤 억제 확인<br>- 녹내장 모델 : 쉴렘관 항상성 향상 및 안압 하강 효과 확인 |
| **적용 가능 분야** | ○ 혈관이상을 수반하는 안구질환(예, 황반변성, 당뇨망막병증, 녹내장)의 예방 및/또는 치료에 사용 가능<br>○ **(황반변성)** 신생 혈관이 비정상적으로 자라나 황반이 손상을 입게 되어 시력에 영향을 미치는 증상<br>- 황반변성은 50세 이상의 연령층에서 주로 발생하며, 특히 습성 황반변성의 경우 실명 유발 위험<br>○ **(당뇨망막병증)** 당뇨병에 의해 말초 순환장애가 발생하는데, 이때 망막의 미세순환에 장애가 생겨 시력 감소가 발생하는 눈의 합병증<br>- 초기에는 아무 증상을 일으키지 않거나 단지 경미한 시력 문제를 일으킬 수 있으나, 종국에는 실명 초래<br>○ **(녹내장)** 만성 시신경 병변으로 시신경의 점진적 변성, 망막신경절세포의 진행성 소실 및 시야결손에 따른 시력상실을 초래하는 중증 난치성 질환 |
| **기존 기술과의 차별성** | ○ 기존 항-혈관내피세포성장인자 치료와 비교하였을 때 혈관누출 및 맥락막신생혈관의 억제 효과를 유사한 정도로 나타내어 급성기에 즉각적인 치료 효과 입증<br>- 맥락막 무혈관 부위의 크기를 감소시킴으로써 저산소증과 산화스트레스를 감소시켜 맥락막신생혈관의 재발을 근본적으로 억제시킴<br>- 망막색소상피 및 시신경 세포의 변성과 같은 부작용 없음 |

# 자가면역질환 및 만성염증성 질환 치료를 위한 CD40 타겟 항체 치료제

## <기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ☐ target ■ 후보물질 ☐ 기반기술 ☐ 기타( ) |
| **물질 분류** | ☐ Small molecule ☐ 천연물 ■ 단백질 ☐ 유전자 ☐ 세포<br>☐ 기타( ) |
| **적응증** | ☐ 항암 ■ 면역 ☐ 대사성질환 ☐ 심혈관질환 ☐ 호흡기질환<br>☐ 신경계질환 ☐ 안과질환 ☐ 감염성질환 ☐ 신장 및 비뇨계질환<br>☐ 소아질환 ☐ 기타( 자가면역, 이식면역 ) |
| **개발단계** | ☐ Target ☐ Hit ☐ Lead ■ Lead Optimization<br>☐ GLP Toxicity ☐ 초기 임상(P1/2a) ☐ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | ☐ 공동 연구 ☐ 공동 개발 ☐ 공동 판매 ■ 라이센싱 ☐ 투자<br>☐ 합작투자회사 설립 ☐ 기타( ) |
| **기술요약** | 제1형 당뇨, 류마티스 관절염, 루퍼스 등의 자가면역질환 및 만성 염증성 질환의 치료와 이식면역억제제로 개발 가능한 CD40 타겟 기능성 항체 |

## <기술 정보>

| | | |
|---|---|---|
| **국내 특허** | 1. '17.6. 출원 예정 | (■ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 그 외 ( ) 건 | |
| **해외 특허 여부 및 번호** | ☐ 있음 ■ 없음 (PCT 출원 예정) | |
| **연구개발 상황** | ☐ 종료 ■ 진행 중 ☐ 기타( ) | |
| **유효성 자료 여부** | ■ 있음(■ in vitro ☐ in vivo) | |
| **안전성 자료 여부** | ☐ 있음(☐ in vitro ☐ in vivo) ■ 없음 | |

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>

| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | 서울대학교 의과대학 | **연구자명** | 박정규 |
| **기술 담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 | **담당자 연락처 및 이메일** | 02-736-9028<br>jhj119@compa.re.kr |

## <기술 정보>

<table>
<tr><td>기술의 특징</td><td>
○ 자가면역질환의 유발 및 이식거부반응에서 CD40-CD40L 신호전달은 매우 중요한 immune check point임<br>
○ 본 연구진은 항CD40 항체 치료제 개발에 필요한 선결요건 및 충분요건에 모두 부합함<br>
- (선결요건) CD40-CD40L 결합 차단의 고효율성, Non-Agonistic 성질, Non- or Minimal depleting 성질, 신규 항원 결정기(Epitope) 결합, 고 친화성<br>
- (충분요건) 영장류/사람교차결합 관련 비임상/임상시험 가능, 이종(돼지) CD40-(사람)CD40L 차단항체로 이종세포/장기이식용 특화 가능<br>
○ 본 연구진이 개발 중인 A항체는 경쟁사(2C10R4) 항체 대비 높은 CD40-CD40L 결합 차단 기능을 보임<br>
<결합 차단의 고 효율성><br>
<table>
<tr><th></th><th>Rhesus Monkey</th><th>개발 중인 A 항체 (ug/ml)</th><th>2C10R4[1] (ug/ml)</th><th>A항체/2C10R4 (Fold change)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">IC50</td><td>R094</td><td>0.178</td><td>2.068</td><td>11.61</td></tr>
<tr><td>R092</td><td>0.332</td><td>2.328</td><td>7.01</td></tr>
<tr><td>R080</td><td>0.490</td><td>7.2</td><td>14.69</td></tr>
<tr><td>R087</td><td>1.60</td><td>7.94</td><td>4.96</td></tr>
<tr><td>Average</td><td>n=4</td><td>0.65</td><td>4.884</td><td>7.51</td></tr>
</table>
1) 현재 임상 1상 준비 중
</td></tr>
<tr><td>적용 가능 분야</td><td>○ 루프스, 류마티스 관절염, 다발성신경증 등의 자가면역질환과 이종/동종세포 장기이식 거부반응 억제, 클론병 등의 염증성 질환에 적용 가능한 다기능 항체</td></tr>
<tr><td>기존 기술과의 차별성</td><td>
○ CD40 기반 면역억제 항체개발은 Astellas가 유일하며 루퍼스, 신장이식 파이프라인으로 임상 1상/2상 진행(개발 초기단계)<br>
○ 항체의 신규성, 파이프라인 개발의 First-in-class/Best-in-class 신약개발 가능성 높음<br>
- 항-약제 항체, 췌도이식 및 타 만성염증질환으로 개발하는 경우 First-in-class 파이프라인을 보유할 수 있음<br>
· 또한 신규 epitope에 대한 권리를 확보하여 진입장벽을 높이고 기술경쟁력을 확보할 수 있음<br>
- 타 개발 항체에 비하여 고효율성, 고친화성, 이종이식 특화가 가능하여 Best-in-class 항체로 개발될 가능성이 높음
</td></tr>
<tr><td>기타</td><td>
○ 본 연구진은 바이오이종장기개발사업단 운영을 통해 높은 수준의 항체제조 기술 및 영장류 비임상시험 인프라를 구축하고 있음<br>
- 이에 사업단이 보유하고 있는 다양한 기술에 대해서도 추가 사업화 논의 가능
</td></tr>
</table>

# 항생제 repositioning : 암 성장 및 전이 억제제

## <기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ☐ target ■ 후보물질 ☐ 기반기술 ☐ 기타( ) |
| **물질 분류** | ■ Small molecule ☐ 천연물 ☐ 단백질 ☐ 유전자 ☐ 세포<br>☐ 기타( ) |
| **적응증** | ■ 항암 ☐ 면역 ☐ 대사성질환 ☐ 심혈관질환 ☐ 호흡기질환<br>☐ 신경계질환 ☐ 안과질환 ☐ 감염성질환 ☐ 신장 및 비뇨계질환<br>☐ 소아질환 ☐ 기타( ) |
| **개발단계** | ☐ Target ☐ Hit ☐ Lead ☐ Lead Optimization<br>☐ GLP Toxicity ☐ 초기 임상(P1/2a) ☐ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | ☐ 공동 연구 ☐ 공동 개발 ☐ 공동 판매 ■ 라이센싱 ☐ 투자<br>☐ 합작투자회사 설립 ☐ 기타( ) |
| **기술요약** | 현재 항균제로 사용하고 있는 항생제를 이용하여, 엑소좀 분비 감소를 통한 암 세포의 성장 및 전이 억제제로 사용하고자 함 |

## <기술 정보>

| | | |
|---|---|---|
| **국내 특허** | 1. 비공개 | (☐ 출원 전 ■ 출원 ☐ 등록) |
| | 2. | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 3. | (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록) |
| | 그 외 ( ) 건 | |
| **해외 특허 여부 및 번호** | ■ 있음 ☐ 없음 | |
| | 1. PCT/KR2016/014727 | |
| **연구개발 상황** | ☐ 종료 ■ 진행 중 ☐ 기타( ) | |
| **유효성 자료 여부** | ☐ 있음(■ in vitro(유방암 세포주) ■ in vivo(유방암)) ☐ 없음 | |
| **안전성 자료 여부** | ■ 있음(☐ in vitro ☐ in vivo) ☐ 없음 | |

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>

| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | 경북대학교 | **연구자명** | 백문창 교수 |
| **기술 담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 | **담당자 연락처 및 이메일** | jhj119@compa.re.kr,<br>02-736-9028 |

## <기술 정보>

**기술의 특징**

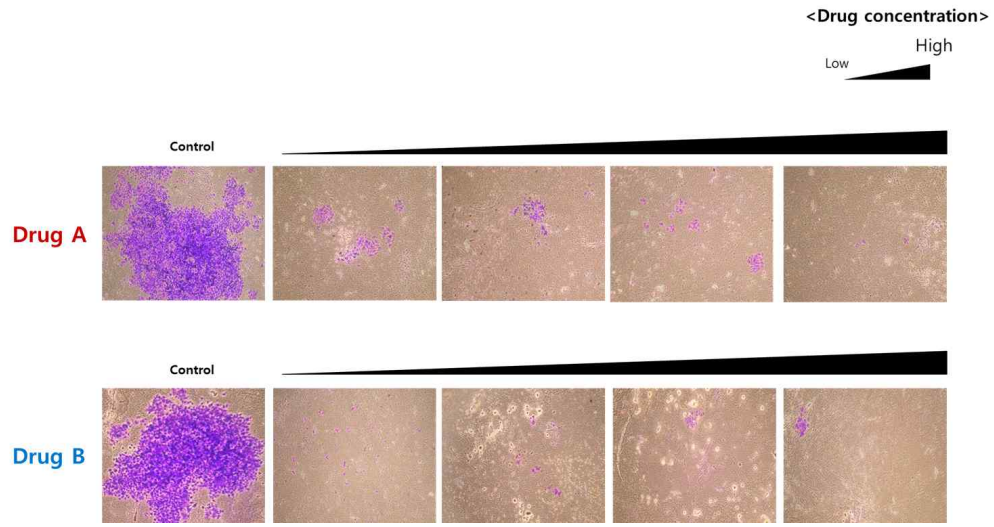
○ 본 기술은 정상 세포에 독성이 적으면서 새로운 기전으로 암 억제능을 보이는 항생제를 발굴함(Drug Repositioning in a new assay system)

- FDA 승인된 1,100 여종 약물 중 엑소좀 분비 억제를 하면서 암세포 증식, 침윤 및 이동 억제에 효과가 있는 항생제 발굴

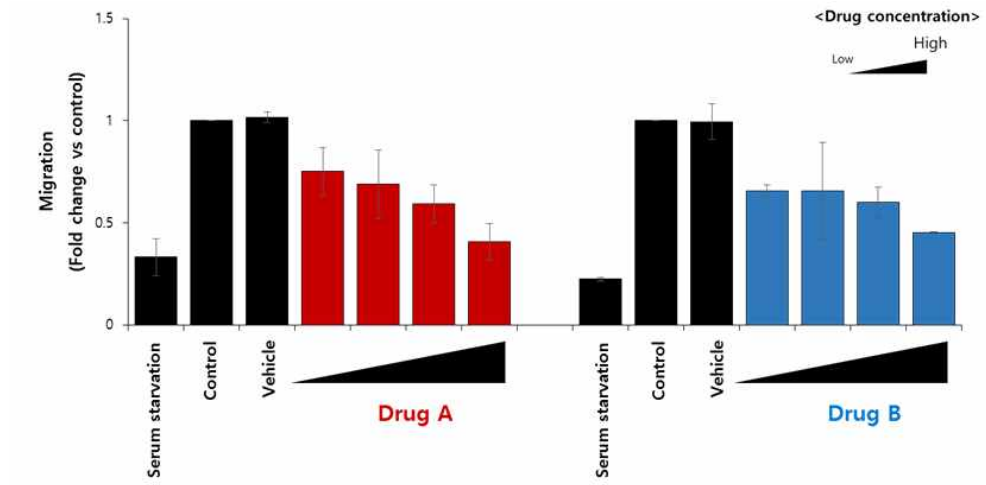
○ (In vitro) 암세포의 **침윤** 및 **이동** 저해 효과 확인

- 암세포의 **세포외 기질**을 **침윤하는 능력 감소**(Matrigel invasion assay)

  * 암 전이는 원발종양과 혈관 및 림프관을 둘러싸는 기저막(basement membrane)을 분해해야 가능한데 matrigel은 extracellular matrix 성분으로 기저막을 구성하는 성분과 유사함

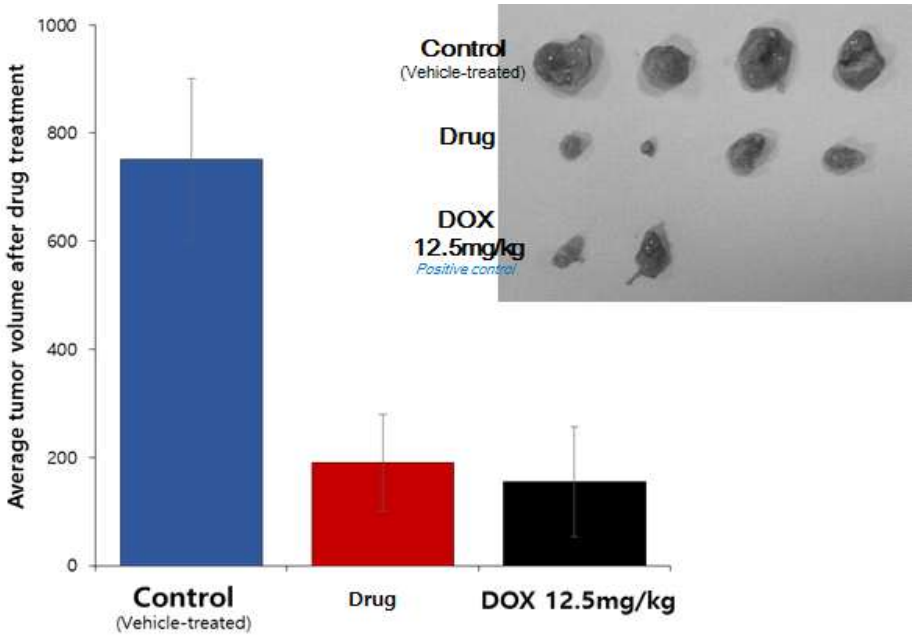



- 암세포의 이동 억제 효과




○ (In vivo) 유방암 세포주 MDA-MB231 세포를 Balb/c 누드 면역결핍 마우스(n=6)에 넣은 뒤 암 성장 저해 효과 확인

- 투여 방법 : Drug A, 경구 투여, 1회/1일 총 21회 투여
- 비교군 : 현재 항암제로 사용 중인 Docetaxel 12.5mg/kg 1회/1주 총 3회 i.v.투여
- 본 연구는 현재 항생제로 투여되고 있는 용량 내에서 이루어짐

| | |
|---|---|
| |  |
| **적용 가능 분야** | ○ 암 성장 및 전이 억제제 |
| **기타** | ○ 본 연구에서 발굴한 항생제가 암 전이 억제를 보이는 기전 연구는 진행 중이며, 타겟 후보 단백질은 현재 항암제 개발의 타겟으로 알려져 있음<br>○ 단독 및 기존 항암제와의 병용투여 전략 가능 |

# 티오우레아 유도체를 포함하는 대사성 지방간염 질환 치료제

## <기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ☐ target ■ 후보물질 ☐ 기반기술 ☐ 기타 |
| **물질 분류** | ■ Small molecule ☐ 천연물 ☐ 단백질 ☐ 유전자 ☐ 세포 ☐ 기타 |
| **적응증** | ☐ 항암 ■ 면역 ■ 대사성질환 ☐ 심혈관질환 ☐ 호흡기질환 ☐ 신경계질환 ☐ 안과질환 ☐ 감염성질환 ☐ 신장 및 비뇨계질환 ☐ 소아질환 ☐ 기타 |
| **개발단계** | ☐ Target ☐ Hit ☐ Lead ■ Lead Optimization ☐ GLP Toxicity ☐ 초기 임상(P1/2a) ☐ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | ■ 공동 연구 ■ 공동 개발 ☐ 공동 판매 ■ 라이센싱 ☐ 투자 ☐ 합작투자회사 설립 ☐ 기타 |
| **기술요약** | 티오우레아 유도체 화합물의 지질 대사 조절 및 염증 반응 조절 등을 통하여 대사성 지방간염 질환을 치료하고자 함 |

## <기술 정보>

| | |
|---|---|
| **국내 특허** | 1. 10-2016-0102224 / 2016.08.11 (☐ 출원 전 ■ 출원 ☐ 등록)<br>2. 10-2015-0113739 / 2015.08.12 (☐ 출원 전 ■ 출원 ☐ 등록)<br>3. 10-2012-0054540 / 2012.05.23 (☐ 출원 전 ☐ 출원 ■ 등록) |
| **해외 특허 여부 및 번호** | ■ 있음 ☐ 없음<br>1. PCT/KR2016/008867 / 2016.08.12<br>2. PCT/KR2012/004081 / 2012.05.23 |
| **연구개발 상황** | ☐ 종료 ■ 진행 중 ☐ 기타 |
| **유효성 자료 여부** | ■ 있음(■ in vitro ■ in vivo) ☐ 없음 |
| **안전성 자료 여부** | ☐ 있음(☐ in vitro ☐ in vivo) ■ 없음 |

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>

| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | 서울대학교 | **연구자명** | 이미옥 교수 |
| **기술 담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>박주연 매니저 | **담당자 연락처 및 이메일** | 02-736-9017<br>jypark5587@compa.re.kr |

## <기술 정보>

| | |
|---|---|
| **기술의 특징** | ○ 간세포 내 지질 축적 억제 기전 확인<br>- ROR$\alpha$ 유전자 발현 활성화로 인한 LXR$\alpha$, SREBP-1 및 FAS의 유전자 발현 감소 및 ACC 불활성화 증가<br>- 간 조직 내 중성지방 농도 감소<br>○ 간세포의 미토콘드리아 기능 및 산화 스트레스 조절 확인<br>- 간세포의 미토콘드리아 기능 및 관련 마커 유전자 (PGC-1a, TFAM, OXPHOS) 발현 변화<br>- 간 세포의 산화 스트레스 억제 및 관련 항산화 효소 (SOD2, GPx1) 유전자 발현 증가<br>○ 간 대식세포 염증 지표의 감소 및 항염증 지표 증가<br>- 간 내 대식세포의 염증 지표 유전자의 발현 양이 감소하고 항염증 지표 유전자의 발현 양 증가 |
| **적용 가능 분야** | ○ 간 질환(지방간, 알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염) 치료제<br>- 간 내 지질 합성 억제, 산화 스트레스 억제 및 염증 기능 조절을 통하여 간 질환의 치료에 적용 가능<br>○ 지방간 개선 또는 면역기능 개선 합성 의약품 |
| **기존 기술과의 차별성** | ○ 비알코올성 지방간염의 치료 목적인 최초의 핵수용체 ROR$\alpha$ 타겟 합성 리간드 의약품<br>○ 비알코올성 지방간염 질환 지표인 지방 축적, 산화 스트레스, 만성 염증 질환들을 모두 아울러 완화시킬 수 있는 우수한 효과 |

# BACE1 promoter를 타겟으로 하는 새로운 알츠하이머 치료제 스크리닝 방법 및 치료 후보물질 발굴

<기본 정보>

| | |
|---|---|
| **분류** | ☐ target ■ 후보물질 ■ 기반기술 ☐ 기타( ) |
| **물질 분류** | ■ Small molecule ☐ 천연물 ☐ 단백질 ☐ 유전자 ☐ 세포<br>☐ 기타( ) |
| **적응증** | ☐ 항암 ☐ 면역 ☐ 대사성질환 ☐ 심혈관질환 ☐ 호흡기질환<br>■ 신경계질환 ☐ 안과질환 ☐ 감염성질환 ☐ 신장 및 비뇨계질환<br>☐ 소아질환 ☐ 기타( ) |
| **개발단계** | ☐ Target ☐ Hit ■ Lead ☐ Lead Optimization<br>☐ GLP Toxicity ☐ 초기 임상(P1/2a) ☐ 후기 임상(P2b/3) |
| **제안유형** | ■ 공동 연구 ☐ 공동 개발 ☐ 공동 판매 ■ 라이센싱 ☐ 투자<br>☐ 합작투자회사 설립 ☐ 기타( ) |
| **기술요약** | BACE1 promoter를 타겟으로 하는 새로운 알츠하이머 치료제 스크리닝 방법(BACE1 promoter reporter 시스템)을 구축하였으며, 이를 통해 기존 FDA에 승인된 여러 약물 중 신규 알츠하이머 치료 후보물질을 발굴함 |

<기술 정보>

| | |
|---|---|
| **국내 특허** | 1. 10-1639864/16.07.08 (☐ 출원 전 ☐ 출원 ■ 등록) |
| **해외 특허 여부 및 번호** | ■ 있음 ☐ 없음<br>1. 14/330,583 /17.01.24(미국 등록) |
| **노하우** | 알츠하이머 치료제 스크리닝을 위한<br>BACE1 promoter reporter 시스템 구축 완료 |
| **연구개발 상황** | ☐ 종료 ■ 진행 중 ☐ 기타( ) |
| **유효성 자료 여부** | ■ 있음(■ in vitro ■ in vivo) ☐ 없음 |
| **안전성 자료 여부** | ☐ 있음 ☐ 없음 |

<연구자 정보 및 기술관련 문의처>

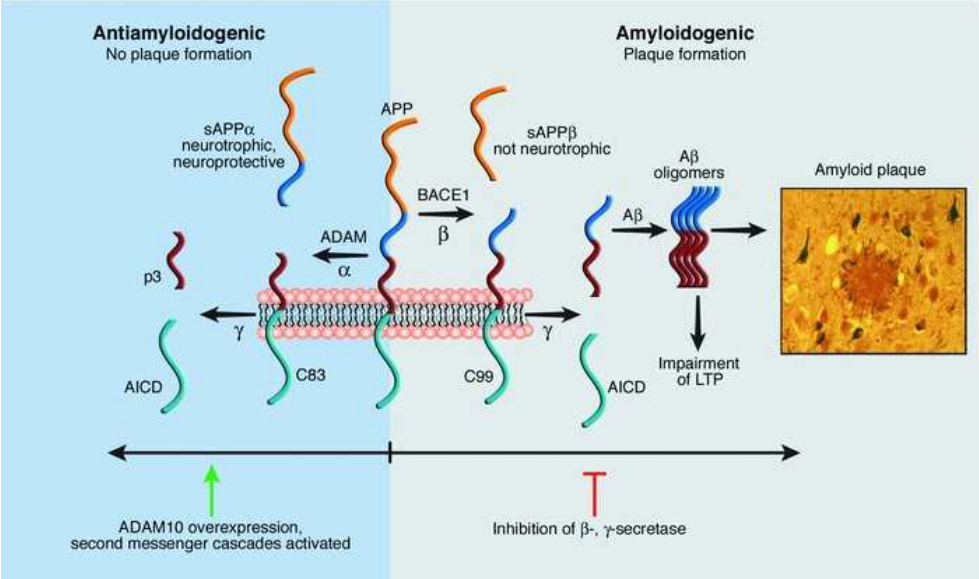
| | | | |
|---|---|---|---|
| **연구자 기관명** | 성균관대학교 약학대학 | **연구자명** | 조동규 |
| **기술 담당자명** | 연구성과실용화진흥원<br>정회종 팀장 | **담당자 연락처 및 이메일** | 02-736-9028<br>jhj119@compa.re.kr |

## <기술 정보>

**기술의 특징**

○ **β-scretase(BACE1)** : AD 의 원인이 되는 Aβ 의 생성을 담당하는 단백질분해 효소

- BACE1 Knock-out mice 뇌에서의 Aβ 측정 결과, Aβ 가 생산되지 않으며 치매 환자 뇌에서 BACE1 의 양이 2~3 배 증가함




- 최근까지 진행된 모든 BACE1 inhibitor 임상시험이 실패함

· 가장 중요한 실패요인은 BACE1 의 활성부위는 비교적 광범위한 기질 특이성을 가지고 있기 때문임

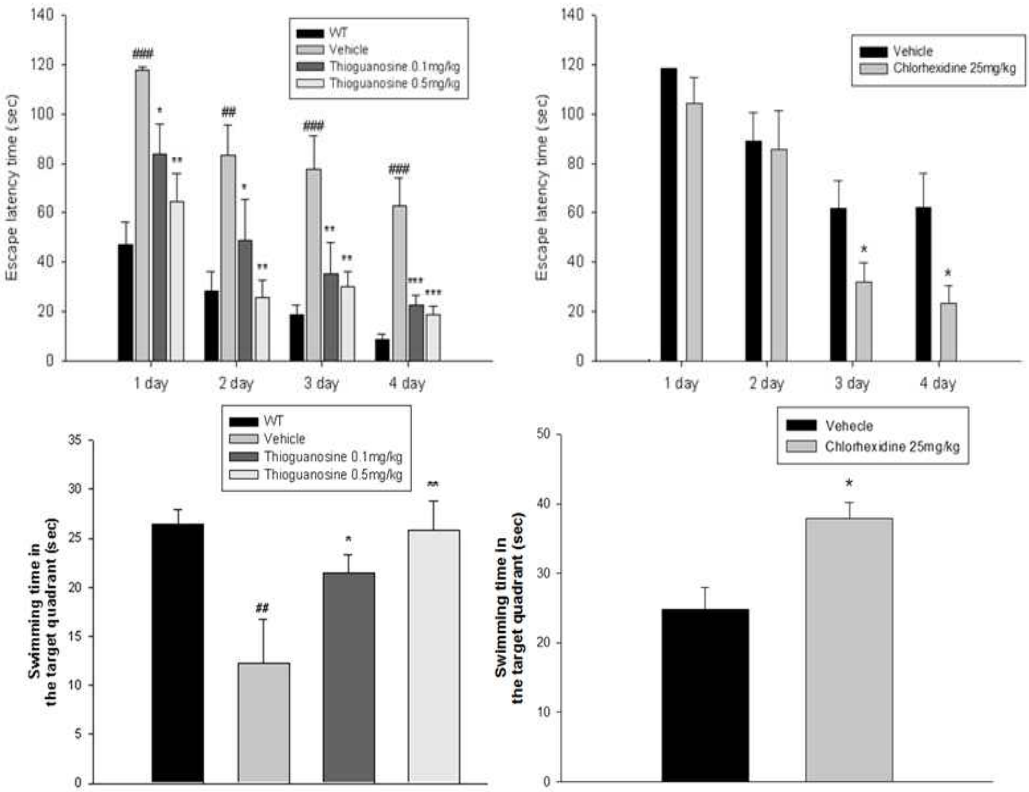
* 생체 내에는 BACE1 기질이 다수 존재하고 있으며 이들의 생리적 기능에 대한 연구는 미비함

· 이와 같이 BACE1 단백질을 타겟으로 할 경우 inhibitor 개발에 어려움이 있으므로 새로운 접근 방법이 요구됨

**직접적인 inhibitor 개발 보다는 BACE1 의 발현을 억제하거나 BACE1 mRNA 또는 BACE1 단백질의 반감기를 감소시키는 접근방법이 요구됨**

○ **(접근방법)** BACE1 promoter 에 영향을 주어 BACE1 의 발현을 줄일 수 있는 약물 발굴을 위해 **BACE1 promoter screeining system 구축**

- Human BACE1 promoter 는 3kb 의 sequence 를 갖고 있으며 그 뒤에 RFP gene 을 갖고 있는 pDsRFP 벡터 기반 plasmid DNA(pHBRS) 클로닝
- pHBRS 를 human neuroblastoma cell line 인 SH-SY5Y 에 transfection 시킨 후 일정한 발현이 가능한 BACE1-RFP-stable cell line 구축
- Human BACE1 promoter 활성도 분석 시스템을 구축하여 빠르고 효과적인 BACE1 promoter 억제제 개발

| | |
|---|---|
| | ○ **(후보물질 발굴)** 구축한 system 을 이용해 **FDA approved drug library(약 1,200 개) 검색을 통해 BACE1 promoter 억제 약물 22 종** 도출<br>- western blotting(BACE1 에 의해 잘린 APP-CTF 의 양 확인)을 통해 22 종 약물 중 **6 종(Chlorhexidine, Thioguanosine, Mebebdazole, Febendazole, Colchicine, Farnesol) 발굴**<br>- **알츠하이머성 치매 동물모델**에 경구 투여 후 Morris Water Maze test 를 통해 **기억력 증진 효과 확인**(2 개 물질만 대표적으로 실험 수행)<br><br>< Thioguanosine(좌), Chlorhexidine(우)에 의한 실험동물의 공간학습 및 기억능력 향상 > |
| **적용 가능 분야** | ○ BACE1 promoter 타겟 신규 알츠하이머 후보물질 스크리닝 방법 |
| **기타** | ○ BACE1 promoter screeining system 및 노하우에 대한 기술이전도 가능하며 공동연구를 통해 신규 후보물질 발굴 가능<br>○ BACE1 promoter screeining system 을 통해 추가적인 후보물질 발굴 진행 중(비공개) |