붙임 1 **1:1 비즈니스 네트워크 기술소개자료 양식**

기술명: ACAT inhibitor를 이용한 Prader-Willi Syndrome (PWS; 프레더-윌리 증후군) 치료제 개발

<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	○ 콜레스테롤(Cholesterol)은 생체 내에 콜레스테롤-에스터(Cholesterol-Ester; CE)의 형태로 저장됨. 이 과정을 담당하는 효소인 acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)은 오래 전부터 고지혈증과 동맥경화의 치료 타겟으로 알려져 왔음. 당사는 이미 임상적으로 효능과 안전성이 검증된 ACAT 저해제 중 하나인 EC-001을 고도비만과 당뇨가 유발된 동물모델에서 이 약물의 새로운 기능인 과식증 억제 능력을 확인하였음. ○ 희귀비만질환인 Prader-Willi Syndrome (PWS; 프레더-윌리 증후군) 동물 모델인 Magel2 K/O 마우스와 고지방 식이 유도(High-Fat Diet-Induced Obese; DIO) 고도비만 쥐에서 당사의 EC-001의 투약 이후, 뇌의 ACAT 활성 저하, CE의 농도 감소, 지방 조직 내의 지질 합성 관련 유전자 발현 억제 및 시상하부 내 염증과 사료 섭취 활성화에 관여하는 유전자 발현의 감소가 나타남을 확인하였음. 이와 더불어, 지방 조직 내에서는 EC-001의 처리를 통하여 지방구의 성장, 지방구 내 중성지방의 감소, 지방 합성에 중요한 역할을 하는 전사인자인 SREBP-1 발현의 억제와 de novo lipogenesis가 억제됨을 확인하였고, 당뇨 지표인 혈당과 인슐린 저항성의 개선 효과가 나타나 EC-001의 항 비만, 항 당뇨 POC 결과도 확보하였음. ○ 이러한 결과들을 통해 EC-001은 음식섭취억제와 체중감소효과를 나타냄에 따라, 당사는 PWS를 포함한 고도비만 치료라는 신개념의 신약 창출을 목표로 지속적인 연구개발을 진행하고 있음.

<기술 정보>

국내 특허	1. 체중 및 대사 증후군을 조절하기 위한 조성물 및 방법 (특허출원번호: 10-2019-7014031; 특허등록번호 10-2502031) (☐ 출원 전 ☐ 출원 ■ 등록)
	2. (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록)
	3. (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록)
	4. (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록)
	5. (☐ 출원 전 ☐ 출원 ☐ 등록)
	그 외 ( ) 건
해외 특허 여부 및 번호	■ 있음 ☐ 없음 1. (US 등록) Compositions and Methods for Regulating Body Weight and Metabolic Syndromes (특허출원번호: 16/461,597; 특허등록번호: 11065216) ※ 브라질, 유럽, 인도, 중국 특허 등록 진행 중 2. (US 출원) Methods of Controlling Body Weight by using GLP-1 Receptor Agonists and ACAT inhibitors (특허출원번호: 63/382,287) 3. (US 출원) Compositions and Methods for reducing Skin Fat (특허출원번호: 18/046,916) 4. (US 출원) Compositions and Methods for controlling Food Intake of Animal (특허출원번호: 18/046,917) 5. (US 출원) Compositions and Methods for treating Hyperphagia (특허출원번호: 18/046,919) 6. (US 출원) Compositions and Methods for treating Prader-Willi Syndrome (특허출원번호: 17/343,589) 7. (US 출원) Methods for Inhibiting Synthesis of Fatty Acid and Triglycerides by Delivering shRNA (특허출원번호: 17/343,590)
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	(주)에필바이오사이언스	연구자명	김 정 훈
기술 담당자명	최 무 림	담당자 연락처 및 이메일	010-4641-0419 mulim.choi@efilbio.com

<기술 정보>

기업 개요	○ 당사는 '21년 4월에 설립된 스타트업 벤처 회사로, ACAT 효소 저해제를 이용한 콜레스테롤 대사 조절을 통해 희귀질환인 Prader-Willi Syndrome(PWS) 치료제를 비롯하여 비만, 국소지방 치료제, 약제 내성 거세저항성 전립선암 치료 및 동물비만 치료 등의 다양한 질환 치료제 개발로 영역을 넓히고 있고, 본 기전을 이용한 상용화 치료제가 현재까지 없기에 First-in-class의 혁신 치료제 개발이 가능할 것이라고 판단하고 있음. ○ 당사를 이끌고 있는 인적자원의 강점으로는 ACAT 관련 콜레스테롤 대사와 관련된 adipose biology, obesity and food for health 연구에 20년 이상의 연구 경력을 갖춘 미국 퍼듀대학교 교수, 제약회사 연구소에서 약 20년 경력의 비임상 시험 연구회 회장 출신 교수 및 대기업에서 신약 합성을 약 20여년 연구한 교수 등을 당사의 scientific advisor로 구성하고, 대기업 제약사에서 풍부하고 다양한 각종 신약 개발 경험을 보유한 약 30년 제약 산업계 연구소장 출신 연구 인력 및 20여 년간 R&D 부분에서 특히, 희귀질환의 연구, 개발, 허가 및 마케팅을 두루 경험한 개발 인력 등으로 과제 수행 연구, 개발자들로 구성하고, 지속적으로 새로운 특허 전략을 수립 및 수행할 미국 보스톤 소재 변호사 출신자가 본 과제를 지원함으로써 MoA 연구 등 기초부터 비임상 연구, 개발, IND 승인 및 특허 전략까지 충분히 진행할 수 있는 인력으로 구성되어 당사가 다양한 연구개발을 충분히 수행할 수 있음. ○ 향후 당사는 타겟 발굴 원천기술을 기반으로 국내외 제약사와 공동개발을 추진하고, 동시에 바이오 유럽 및 바이오 USA 등 바이오 인터내셔널 컨벤션 참가를 통해 당사의 기술을 공개하여, 공동개발 협약을 유치할 계획임. 또한, 국내외 제약사와의 공동개발을 통해 산출된 물질에 대한 권리를 공동으로 소유하고, 향후 해당 물질의 개발로 인해 발생하는 이익을 배분하는 방식으로 계약을 체결하고자 하며, 향후 해외로의 진출 교두보를 마련할 계획임.
기술 개요	**1. Prader-Willi Syndrome (PWS; 프레더-윌리 증후군)이란?** ○ PWS는 유아기부터 고도 비만이 진행되어 대부분 환자들은 과다한 식욕, 지적 장애, 성장 장애와 행동 발달 이상을 동반하는 생명을 위협하는 질병으로, 염색체 15번(15q11.2-q13)에 위치한 유전자들(e.g., SNORD116, OCA2)의 돌연변이 혹은 손상으로 1차적으로 성장과 발달이 저해됨과 동시에, 대뇌에서 성장호르몬, 성선자극 호르몬 등의 각종 호르몬 조절을 담당하는 시상하부(hypothalamus)의 기능 장애가 유발되어 지속적이고 과다한 음식섭취(hyperphagia)로 인한 고도의 비만이 발생되는 질환임. 이렇게 발생된 고도 비만은 고혈압, 심혈관 장애, 인슐린 비의존성 당뇨병(2형 당뇨병) 등과 같은 비만 합병증으로 인해 환자가 조기에 사망으로 이어지는 Life-threatening orphan disease로, 이는 환자 뿐만 아니라, 환자의 보호자도 항시 환자의 곁을 지켜야 함에 따라 삶의 질이 현저히 저하되는 질환임. 본 PWS 질환으로 인한 사망자들의 절반 이상이 18세 이하로 환자 평균 수명은 29.5살 (29.5±16 years)로 짧음. ○시상하부는 내분비 대사 기능 조절, 식욕 조절, 감정, 그리고, 행동 등이 자율신경계와 밀접하게 연결되어 있음. PWS 대부분의 환자에서는 시상하부의 기능 및 발달 손상을 나타냄. **2. Medical Unmet Needs (PWS 치료제 개발의 필요성)** ○ 현재 PWS 치료제로 유일하게 FDA에 승인된 치료법은 Growth hormone therapy 임. 환자의 성장 발달이나 성선기능장애의 경우, 관련 기능 발달 지연을 개선하기 위해 호르몬 치료법을 사용하고 있고, 불면증의 경우, 편도선 절제술 등을 통해 기도

기술 개요	막힘 등을 제거하여 수면을 편하게 하고 있음. 또한, 감정 및 행동 장애의 경우, 세로토닌 계열의 약물 등을 복용하여 급격한 감정 기복의 발생을 억제시키는 등의 방법으로 증상을 개선시킬 수 있음. ○ 하지만, PWS로 발생되는 **과식증(Hyperphagia)**의 경우, 이를 치료하는 방법은 현재로서는 없는 상태임. Hyperphagia의 경우, 음식을 섭취하고도 배가 부르다는 포만감을 인지하지 못하여 지속적으로 음식을 먹게 되고, 이를 통해 환자는 고도 비만과 당뇨 등의 2차 합병증으로 인해 조기에 사망하게 됨. 질환의 증세가 심할 경우, 음식이 아닌 경우에도 끊임없이, 계속해서 먹으려고 하는 과격한 행동 보임. 이로 인해 보호자가 항상 환자의 곁에서 관찰하고 보호해야 하므로 환자 뿐만 아니라, 보호자의 삶의 질까지도 급격하게 저하되는 질환임. ○ Growth Hormone Therapy의 한계는 PWS 관련 성장 이상 치료에는 비교적 효과적이나, 비만과 당뇨 지표 조절과 hyperphagia 억제 효과는 미미하고, 일반 비만 치료제로는 PWS 치료가 불가함. ○ 특이적으로 target 하여 PWS와 관련된 고도비만을 치료함과 동시에 환자의 수명연장을 가능케 하는 강력한 Medical Unmet needs가 존재함! **3. EC-001의 작용 기전 (Mode of Action)** **3-1. MOA-1: 뇌 조직 내 콜레스테롤 대사조절을 통한 과식증과 신경염증 억제** ○ 뇌는 몸 전체 콜레스테롤의 약 25%을 갖고 있는 조직으로, FC의 합성과 CE 축적이 활발하게 일어남. 이러한 뇌 조직 내 콜레스테롤 대사는 뇌 신경 세포막, 세포막 내 lipid rafts와 신경세포 연결망인 myelin의 합성과 구조 유지에 중요한 기능을 하고 있음. ○ 뇌 조직 내 FC와 CE가 과다하거나 결핍 시, 퇴생성 뇌 질환과 같은 질병에 관여한다고 알려져 있음. 뇌 조직 내 콜레스테롤 대사는 식욕 조절 신호 전달 조절과도 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있어 식욕 조절에 관여하는 신경 물질인 Brain-derived neurotrophic factor(BDNF)와 시상하부 신경 세포 내 콜레스테롤 축적 간의 상호 작용이 보고되기도 하였음. 예를 들어, 만성질환인 당뇨가 유발된 쥐의 경우, 시상하부 세포막 내 콜레스테롤 양의 감소가 나타나고, 이로 인한 음식 섭취 증가와 체중 증가가 동반된다고 알려져 있고, 비만이 유도된 쥐의 시상하부에는 인슐린 저항성 유발에 관여하는 CE와 세라마이드의 양과 ACAT1이 급격히 증가됨이 보고됨. 또한, 시상하부 세포막 내 콜레스테롤 양의 감소는 음식 섭취 억제 기능이 있는 melanocortin-4-receptor (MC4R)의 세포막과 새포질 간의 endocytosis와 이에 따른 활성도를 저해한다는 보고가 있음. ○식욕 및 에너지 대사를 조절하는 뇌의 시상하부(Hypothalamus)에서 별아교세포(Astrocyte)에 이상지질이 축적 (Lipid laden)되면, Inflammatory Cytokines의 생성이 증가하고, 또한, 다른 뇌 신경세포인 미세아교세포 (Microglia)가 과활성화되어, migration이 증가되면서 궁극적으로 Hypothalamus의 뇌 신경 세포의 손상에 이르게 됨. 즉, PWS 환자에서의 Hypothalamus의 손상은 뇌 신경 세포의 지질 축적과 밀접한 관련이 있음. ○ 한편, PWS 환자에서의 Hypothalamus에는 콜레스테롤 대사에 관여하는 ACAT 효소의 activator인 Cholesterol 25-hydroxylase 유전자의 발현이 높아져 있는 것이 보고되어 있음. ○ 또한, PWS 환자의 뇌에서는 Neurodegeneration synaptic dysfunction 및 Neuroinflammation이 증가되어 있으며, 식욕 조절에 관여하는 BDNF(Brain derived neurotrophic factor) 유전자가 결핍되어 있고, 식욕 촉진에 관여하는

기술 개요	AGRP(Agouti-related peptide)가 과 발현되어 있으며, 시상하부 신경세포 내 염증도 증가하고 있음. **3-2. MOA-2: 지방조직 내 지질구 생산과 지방산 합성 억제** ○ 지방 조직은 신체 내에서 트리글리세리드(TG) 형태의 에너지 저장을 위한 주요 저장 조직이며, 또한, 중요한 콜레스테롤 저장 기관임. 지방세포 내 콜레스테롤은 대부분은 FC와 CE로 존재하며 주로 지질구 (lipid droplet)에 저장됨. ○ 지방 조직 내 콜레스테롤 함량은 사람의 비만과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 실제로 비만인 사람은 신체 내 콜레스테롤의 약 33-35%를 지방 조직에 CE 형태로 저장함. 하지만, 지방 조직 내 CE 합성에 중요한 역할을 하는 효소인 ACAT이 지방 조직 기능과 비만에 미치는 영향은 알려진 바가 없음. ○ 당사는 상기에 기술된 선행 연구를 통해 EC-001에 의한 체중, 체지방 감소 효과는 중앙조직인 뇌의 지질대사 조절과 더불어, 말단조직인 지방 조직 내 지방세포의 기능인 콜레스테롤 저장 억제, 지질구 합성과 저장을 억제하고, 이와 관련된 SREBP-1에 의해 조절되는 de novo lipogenesis의 억제가 주요 기작이라 사료됨. **4. US FDA Orphan Drug Designation (ODD) 지정** ('23. 05) ○ EC-001은 US FDA로 부터 PWS 치료를 위한 희귀의약품 지정(ODD)을 받음. ○ 희귀의약품 지정은 개발 단계에 따라 세금 감면이나 허가 신청 비용 면제, 시판 허가 승인 시, 7년 간 독점권 부여 등의 혜택을 받을 수 있음. **◉ PWS 환자의 식욕 과다는 뇌 신경세포에서의 지질대사이상과 염증에 직접적인 관련성을 갖는다는 것을 나타내 준다고 할 수 있음. 따라서, 본 과제에서는 PWS 환자의 뇌 신경세포의 이상지질대사를 정상화시켜 줌으로써 PWS 환자의 Hyperphagia를 조절하는 치료제를 개발하고자 함.**