

교모세포종 항체 치료제

정준호 교수

서울대학교 의과대학 의과학과

기술 소개

- ELTD1 (The epidermal growth factor, latrophilin and seven transmembrane domain-containing protein 1 (ELTD1, alternatively known as ADGRL4) G protein에 결합하는 항체로서 교모세포종 (glioblastoma) 치료제 후보물질

기술 개발 단계

- TRL4

기술 개발 배경

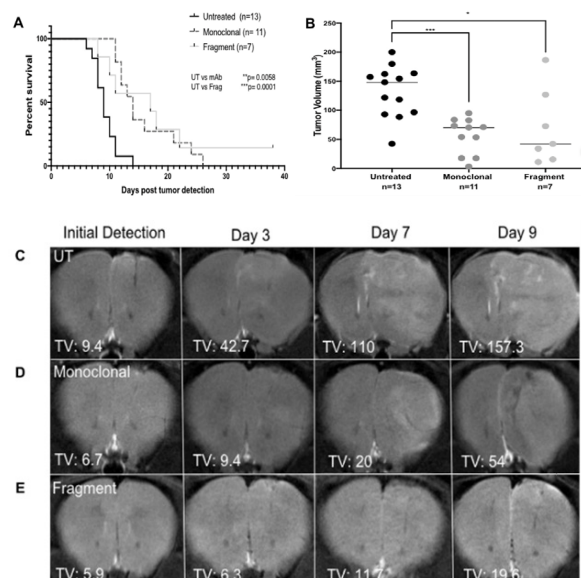
- 뇌교종 (glioma)는 중추 신경계에 발생하는 원발성 암 (primary cancer)으로 astrocytoma, ependymoma, oligodendroglioma로 분류됨
- Astrocytoma의 일종인 교모세포종 (glioblastoma)은 5년 생존율이 6.7% 밖에 되지 않을 정도로 악성인 암으로써 미국의 경우 매년 10만 명당 6명의 빈도로 발생하고 있음
- 교모세포종은 의학적 미충족 수요 (medical unmet needs)가 매우 큰 질환임. 다른 암종의 경우 다양한 표적 치료제 혹은 면역 치료제가 개발되면 5년 생존율이 현저히 개선되고 있으나 교모세포종의 경우는 현재도 수술과 temozolomide 항암 요법, 혈관신생합성 억제 항체 약물 (angiogenesis inhibitor)인 bevacizumab (Avastin), 방사선 치료 (radiation therapy) 이외에 다른 치료법이 없음

기술 특징점

- ELTD1은 2001년에 발견된 orphan adhesion G protein-coupled receptor (GPCR) 로서 내피세포 (endothelial cell)과 평활근 (smooth muscle) 세포에서 발현되며 정상조직 및 암조직의 혈관신생합성을 모두 조절함

- ELTD1은 VEGFR (vascular endothelial cell growth factor receptor)와 TGF-beta 신호 전달에 의해 발현이 유도되고 DLL4 (Delta-like 4) 신호 전달에 의해 발현이 억제됨
- 암 동물 이식 (tumor xenograft) 모델에서 교모세포종을 가장 잘 모사하는 세포주는 G55 로 알려져 있음. 이 세포주는 anaplastic astrocytoma에 이환된 65세 남성 환자로부터 확립하였으며 nude mice에 이식하면 매우 공격적인 증식 (aggressive proliferation), 혈관신생합성, 침윤 (migration) 등 교모세포종의 고전적인 특성을 모두 나타냄
- 본 연구진은 ELTD1에 결합하는 항체를 개발하였음. 이 항체는 G55 암 동물 이식 모델에서 암의 성장을 억제하고 tumor-associated vasculature의 정상 혈관화 (normalization)를 촉진하고 암이 이식된 생쥐의 수명을 연장하였음. ELTD1 항체는 또한 VEGFR2와 Notch의 발현도 저하시키는 효과가 있었음. 또한 VEGF 항체와는 달리 출혈을 유도하지 않아서 더 안전한 치료법으로서의 가능성을 제시하였음

주요 도면



기존 기술 현황

- 본 연구진 이외에 ELTD1을 목표 분자로 한 항암제 개발을 진행하고 있는 연구진은 파악되지 않음
- 교모세포종을 대상으로 한 약물 개발은 다양하게 이루어지고 있음. 우선 교모세포종에서 epidermal growth factor receptor (EGFR)의 과발현은 잘 알려진 현상으로 EGFR 수용체 억제제의 임상시험이 다양하게 진행되었으나 모두 실패함. 그 원인은 혈액뇌장벽 (BBB, blood brain barrier)의 통과 효율이 매우 낮기 때문으로 추정됨. BBB를 효과적으로 통과하여 1세대 EGFR 수용체 저해제인 gefitinib 대비 뇌 실질내 농도가 10배에 이르는 Osimertinib (AZD9291)을 대상으로 한 임상 시험이 진행중임
- Disufenton sodium (OKN-007, OKN) 은 항염증, 항산화 및 세포의 자연사 조절 특성을 갖는 저분자 화합물임. OKN-007은 hypoxia-inducible transcription factor 1α (HIF-1α)의 안정화 및 활성화와 성상 세포에서 활성화된 TGF-β 수용체의 발현을 저해하여 종양 세포의 자연사 (apoptosis) 조절, 증식, 이동 및 혈관 형성에 영향을 미쳐 암 증식을 억제하는 효과를 가짐. 현재 재발한 교모세포종 환자를 대상으로 한 임상 2상 시험과 교모세포종 환자를 대상으로 한 1상 시험이 진행 중임

기존 기술 대비 차별성

- ELTD1 항체는 기존 기술과 달리 항체 약품의 특성, 즉 부작용이 거의 없는 높은 안전성과 긴 반감기의 특성을 보유함. 또한 항체 약품은 저분자 화합물 대비 임상 시험의 성공률이 매우 높음

기술 활용 분야

- 유전적으로 교모세포종 치료제로 개발할 수 있으며 판매 허가 취득 이후 혈관신생합성 저해제로 다양한 암종을 대상으로 임상 시험이 가능함. 또한 다발성 경화증 (multiple sclerosis) 조직의 혈관에서 ELTD1의 과발현이 관찰되며 다발성 경화증 치료제로의 개발 가능성도 존재함

지식재산권 현황

No.	명칭	국가	상태	출원번호(출원일)	등록번호(등록일)	권리자
1	ELTD1에 대한 단일클론성 항체 및 이의 용도	미국	출원	62/754,684(2018.11.02.)	-	서울대학교 산학협력단, 오클라호마 메디컬 리써치 화운데이션
		PCT	출원	PCT/US2019/059488(2019.11.01.)	-	
		일본	출원	2021-525172(2021.04.03.)	-	
		미국	출원	17/290,501(2021.04.30.)	-	
		유럽	출원	19879054.5(2021.06.01.)	-	
		대한민국	출원	10-2021-7016927(2021.06.02.)	-	

기술 문의처

- 서울대학교 산학협력단 박지영 변리사 | 02-880-2038 | jypat@snu.ac.kr