

# SCF/c-kit pathway 억제 항체치료제 개발

## <기본 정보>

분류	<input type="checkbox"/> target <input checked="" type="checkbox"/> 후보물질 <input type="checkbox"/> 기반기술 <input type="checkbox"/> 기타( )
물질 분류	<input type="checkbox"/> Small molecule <input type="checkbox"/> 천연물 <input checked="" type="checkbox"/> 단백질 <input type="checkbox"/> 유전자 <input type="checkbox"/> 세포 <input type="checkbox"/> 기타( )
적용증	<input checked="" type="checkbox"/> 항암 <input type="checkbox"/> 면역 <input type="checkbox"/> 대사성질환 <input type="checkbox"/> 심혈관질환 <input type="checkbox"/> 호흡기질환 <input type="checkbox"/> 신경계질환 <input checked="" type="checkbox"/> 안과질환 <input type="checkbox"/> 감염성질환 <input type="checkbox"/> 신장 및 비뇨계질환 <input type="checkbox"/> 소아질환 <input type="checkbox"/> 기타( )
개발단계	<input type="checkbox"/> Target <input type="checkbox"/> Hit <input type="checkbox"/> Lead <input type="checkbox"/> Lead Optimization <input checked="" type="checkbox"/> GLP Toxicity <input type="checkbox"/> 초기 임상(P1/2a) <input type="checkbox"/> 후기 임상(P2b/3)
제안유형	<input type="checkbox"/> 공동 연구 <input checked="" type="checkbox"/> 공동 개발 <input type="checkbox"/> 공동 판매 <input checked="" type="checkbox"/> 라이선싱 <input checked="" type="checkbox"/> 투자 <input type="checkbox"/> 합작투자회사 설립 <input type="checkbox"/> 기타( )
기술요약	1. angiogenesis와 vascular permeability를 조절하는 SCF/c-kt pathway를 억제하는 항체치료제 개발을 통해 습성황반변성, 당뇨병성 망막병증 및 미숙아 망막병증을 치료하고자 함 2. 다양한 암에서 c-kit의 amplification 및 activating mutation이 글리벡의 내성을 유발한다고 잘 알려짐. 특히 activating mutation의 경우 ligand independent하게 c-kit이 활성화되고, 이러한 activating mutant c-kit에는 글리벡이 결합할 수 없기 때문에, 항암제의 내성을 유발할 뿐만 아니라 암세포의 증식이 더 활발하게 일어나기 때문에 항체 단독으로는 항암효과를 나타낼 수가 없음. 당사는 antibody-drug conjugate형태로 개발하여 글리벡에 내성을 보이는 c-kit activating mutation cancer를 치료하고자 함.

## <기술 정보>

국내 특허	1. 10-1384360 ( <input type="checkbox"/> 출원 전 <input type="checkbox"/> 출원 <input checked="" type="checkbox"/> 등록 )
	2. 10-2018-0127615 ( <input type="checkbox"/> 출원 전 <input checked="" type="checkbox"/> 출원 <input type="checkbox"/> 등록 )
	3. 10-2018-0120233 ( <input type="checkbox"/> 출원 전 <input checked="" type="checkbox"/> 출원 <input type="checkbox"/> 등록 )
	그 외 ( ) 건
해외 특허 여부 및 번호	<input checked="" type="checkbox"/> 있음 <input type="checkbox"/> 없음 1. 미국: 9,528,112, 2. PCT/KR2018/013016
연구개발 상황	<input type="checkbox"/> 종료 <input checked="" type="checkbox"/> 진행 중 <input type="checkbox"/> 기타( )
유효성 자료 여부	<input checked="" type="checkbox"/> 있음 ( <input checked="" type="checkbox"/> in vitro <input checked="" type="checkbox"/> in vivo ) <input type="checkbox"/> 없음
안전성 자료 여부	<input checked="" type="checkbox"/> 있음 ( <input checked="" type="checkbox"/> in vitro <input type="checkbox"/> in vivo ) <input type="checkbox"/> 없음

## <연구자 정보 및 기술관련 문의처>

연구자 기관명	아주대(주노벨티노빌리티)	연구자명	박상규 교수
기술 담당자명	과학기술일자리진흥원 문혜정 선임	담당자 연락처 및 이메일	02-736-9822 mhj9825@compa.re.kr

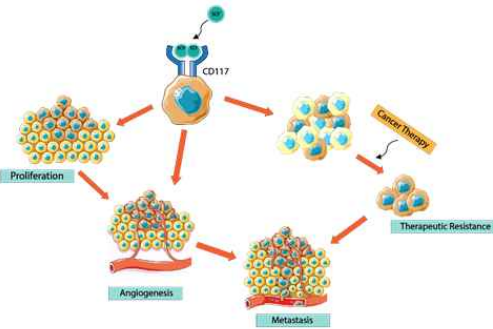
<기술 정보>

<p>기술의 특징</p>	<p>○ (<i>in vitro &amp; in vivo</i>) SCF는 VEGF와는 독립적인 신호경로를 보유하며, 서로 crosstalk하지 않음. 혈관 누수관찰에서 VEGF에 의한 혈관 누수는 VEGF 수용체의 억제제로 억제가 가능하지만, SCF에 의한 혈관 누수는 VEGF 수용체 억제제로 억제가되지 않음. SCF/c-kit pathway가 VEGF/VEGFR pathway와는 다른 경로로 혈관 누수를 유발하는 것을 확인.</p> <div data-bbox="405 526 1461 772"> <p><b>Figure 1B: Permeability (fold)</b></p> <table border="1"> <tr><th>Treatment</th><th>Permeability (fold)</th></tr> <tr><td>Control</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>SCF</td><td>~3.0*</td></tr> <tr><td>VEGF</td><td>~3.0*</td></tr> <tr><td>SCF + VEGF</td><td>~2.8*</td></tr> <tr><td>SCF + SU1498</td><td>~1.2#</td></tr> <tr><td>VEGF + SU1498</td><td>~1.2</td></tr> </table> <p><b>Figure 1C: Fluorescence (fold)</b></p> <table border="1"> <tr><th>SCF</th><th>VEGF</th><th>SU1498</th><th>Fluorescence (fold)</th></tr> <tr><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>+</td><td>-</td><td>-</td><td>~2.2*</td></tr> <tr><td>+</td><td>+</td><td>-</td><td>~2.1*</td></tr> <tr><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>~2.2*</td></tr> <tr><td>-</td><td>-</td><td>+</td><td>~1.0#</td></tr> <tr><td>-</td><td>+</td><td>+</td><td>~1.0</td></tr> </table> </div> <p>&lt; VEGF independent activation of vascular permeability by SCF &gt;</p> <p>○ (<i>in vivo</i>) CNV 모델에서 c-kit antagonistic antibody에 의한 비정상적 혈관 형성 억제 확인</p> <div data-bbox="405 1019 1461 1668"> <p><b>Figure 2C: Relative CNV area</b></p> <table border="1"> <tr><th>Treatment</th><th>Relative CNV area</th></tr> <tr><td>IgG control</td><td>1.0 (n=19)</td></tr> <tr><td>Eylea</td><td>~0.6** (n=23)</td></tr> <tr><td>2G4</td><td>~0.6** (n=14)</td></tr> <tr><td>4C9</td><td>~0.7* (n=15)</td></tr> <tr><td>3C4</td><td>~0.9 (n=16)</td></tr> </table> </div> <p>&lt; SCF에 의한 마우스 안혈관내 누수 확인 &gt;</p>	Treatment	Permeability (fold)	Control	1.0	SCF	~3.0*	VEGF	~3.0*	SCF + VEGF	~2.8*	SCF + SU1498	~1.2#	VEGF + SU1498	~1.2	SCF	VEGF	SU1498	Fluorescence (fold)	-	-	-	1.0	+	-	-	~2.2*	+	+	-	~2.1*	+	+	+	~2.2*	-	-	+	~1.0#	-	+	+	~1.0	Treatment	Relative CNV area	IgG control	1.0 (n=19)	Eylea	~0.6** (n=23)	2G4	~0.6** (n=14)	4C9	~0.7* (n=15)	3C4	~0.9 (n=16)
Treatment	Permeability (fold)																																																						
Control	1.0																																																						
SCF	~3.0*																																																						
VEGF	~3.0*																																																						
SCF + VEGF	~2.8*																																																						
SCF + SU1498	~1.2#																																																						
VEGF + SU1498	~1.2																																																						
SCF	VEGF	SU1498	Fluorescence (fold)																																																				
-	-	-	1.0																																																				
+	-	-	~2.2*																																																				
+	+	-	~2.1*																																																				
+	+	+	~2.2*																																																				
-	-	+	~1.0#																																																				
-	+	+	~1.0																																																				
Treatment	Relative CNV area																																																						
IgG control	1.0 (n=19)																																																						
Eylea	~0.6** (n=23)																																																						
2G4	~0.6** (n=14)																																																						
4C9	~0.7* (n=15)																																																						
3C4	~0.9 (n=16)																																																						
<p>적용 가능 분야</p>	<p>○ 습성황반변성, 당뇨병망막병증, 미숙아 망막병증</p> <p>○ 기존 VEGF refractory 환자에 대한 2차 치료제 (우선 적용)</p>																																																						
<p>기타</p>	<p>○ 2020 3/4분기 비임상 시험 시작</p>																																																						

○ c-kit의 activating mutation이 다양한 암에서 보고됨. 이는 글리벡의 내성을 유발하는 주된 원인으로 잘 알려짐.

- c-KIT이 암의 전이와 항암제의 저항성을 일으키는 주요 원인으로 알려짐.
- c-KIT의 돌연변이가 Gleevec 내성을 유발

암의 전이와 저항성을 유발하는 c-KIT(CD117)



Biomedicines, 6(1), 31, 2018

글리벡 내성 유발 c-KIT Activating Mutation

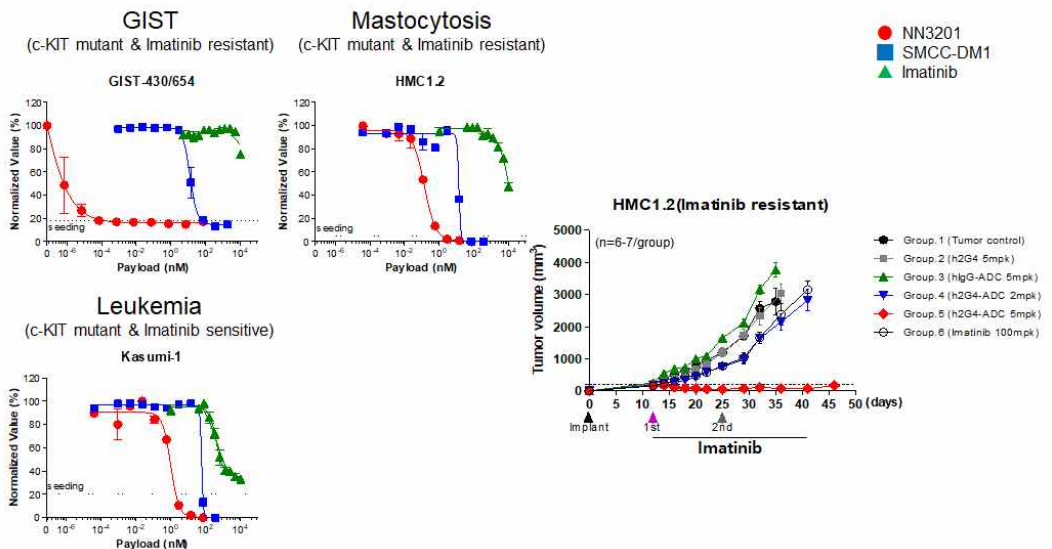
Indication	Activating Mutation Frequency	Note
Gastrointestinal Stromal Tumor	80-85%	
AML	~30%	
Acral Melanoma	20-25%	
Small Cell Lung Carcinoma	not reported	70%, O/E
Testicular Carcinoma-Seminomas	~25%	
Mastocytosis	~90%	Rare Disease

Physiol Rev. 92:1619-1649, 2012

< 다양한 암종에서 c-kit의 돌연변이 비율 및 글리벡 내성유발 >

기술의 특징

○ (*in vitro & vivo*) 다양한 암세포주를 이용한 *in vitro* 및 *in vivo*에서 ADC에 의한 항암효과 검증. 특히 글리벡 내성을 보이는 GIST 및 HMC1.2세포에서 약물 민감도를 증가시킴으로써 효과적인 암세포의 사멸을 유도함. HMC1.2를 이용한 xenograft에서 당사가 개발중인 ADC 5mpk에서 재발이 없는 완벽한 항암효과를 보임.



< ADC에 의한 글리벡 내성 암세포 억제효과 >

적용 가능 분야

- 글리벡 내성 백혈병, GIST, Melanoma, GBM등
- c-kit이 과발현된 colorectal cancer 등

기타

- 2021 2/4분기 비임상 시험 시작