

희귀질환 CFC 신드롬의 예방 또는 치료용 조성물

2019. 10. 10

개발자: KAIST생명과학과 한용만교수

목차

01

기술 개요 및 필요성

02

본 기술의 접근방법

03

기술의 독창성(특장점)

04

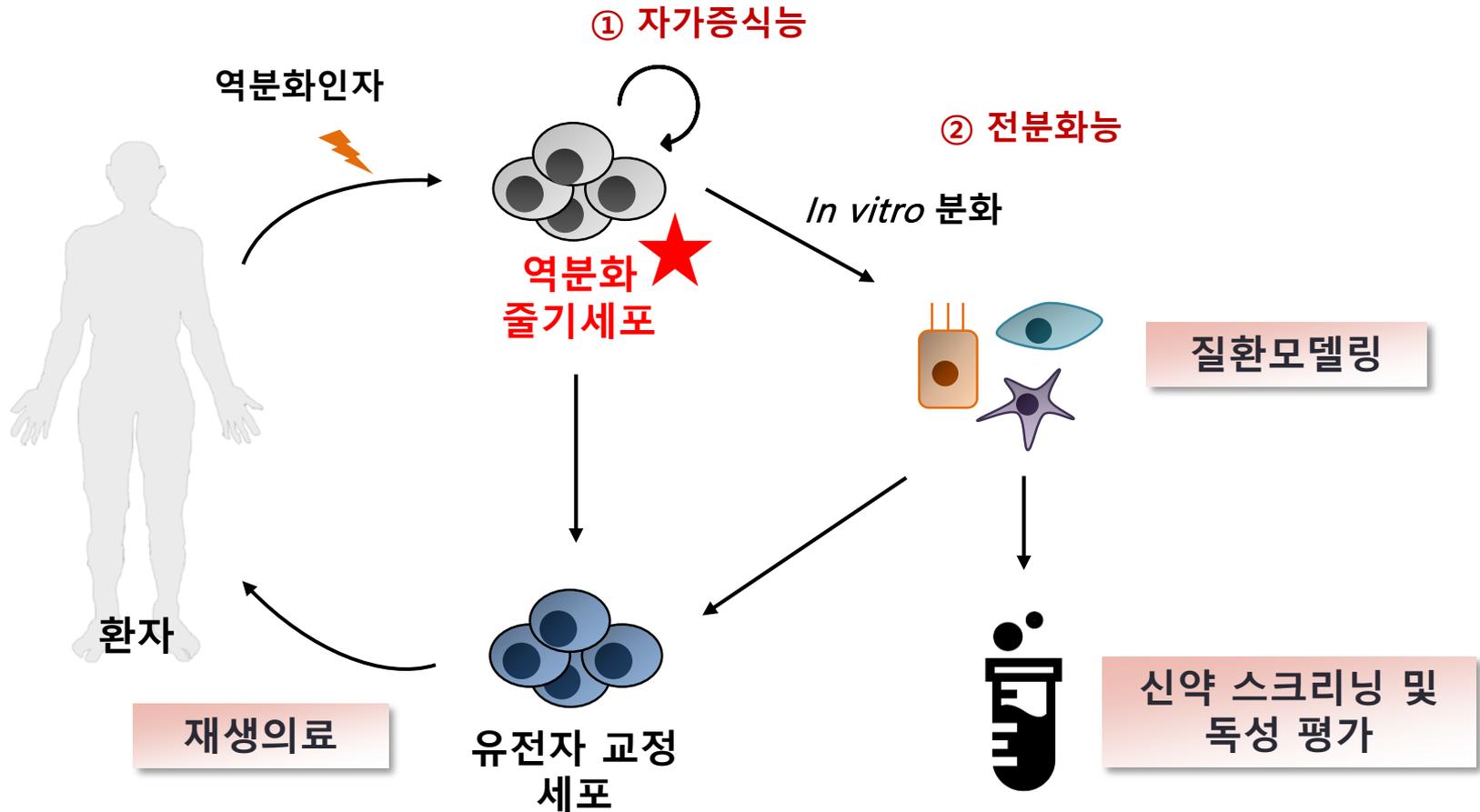
관련 특허 및 논문 현황

01

기술 개요 및 필요성

1-1. 인간 역분화줄기세포 기술

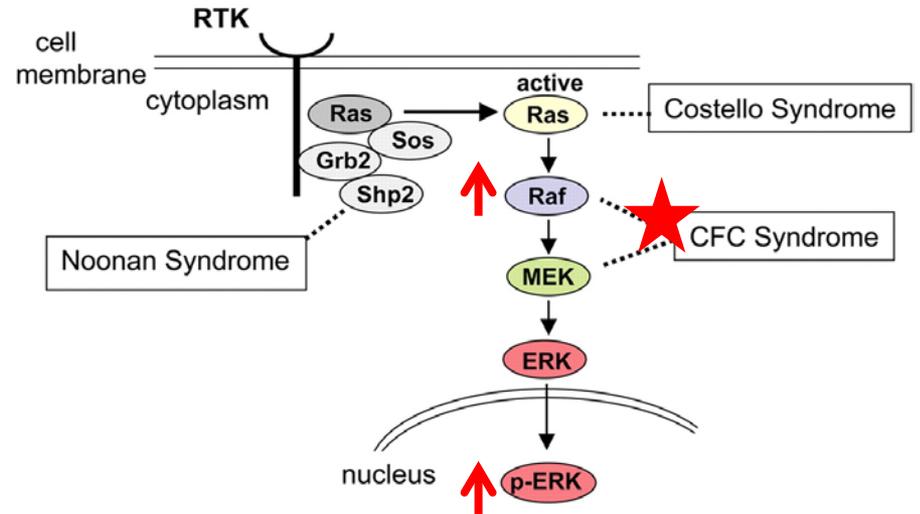
인간 역분화줄기세포 기술의 응용



1-2. CFC 신드롬 (cardio-facio-cutaneous syndrome)

CFC 신드롬의 발병 원인, 증상, 치료

ERK 신호전달경로와 Rasopathies



CFC 신드롬의 골격계 관련 증상



유병률	1/810,000 이상
원인	<ul style="list-style-type: none"> • BRAF(92%), MEK1, MEK2, KRAS 유전자의 돌연변이 • 기능획득변이 • 상염색체우성 유전
증상	<ul style="list-style-type: none"> • 다양한 골격계의 이상 ★ • 심장 기형 • 피부나 머리카락의 이상 • 정신 지체
치료	특별한 치료법 없음

Science 2006 Mar 3;311(5765):1287-90

Am J Med Genet C. 157c, 2011

Journal of medical genetics 43(11), 833-842, 2006

1-3. CFC 신드롬 (cardio-facio-cutaneous syndrome)

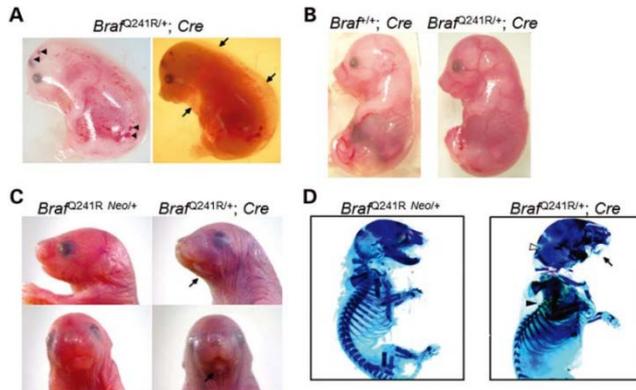
사람 세포 모델을 이용한 CFC 신드롬 연구의 필요성

동물모델을 이용한 기존 연구

Human Molecular Genetics, 2014 1-14
doi:10.1093/hmg/ddu376

New *BRAF* knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome

Shin-ichi Inoue¹, Mitsuji Moriya¹, Yusuke Watanabe⁴, Sachiko Miyagawa-Tomita^{5,6}, Tetsuya Niihori¹, Daiju Oba¹, Masao Ono², Shigeo Kure³, Toshihiko Ogura⁴, Yoichi Matsubara^{1,7} and Yoko Aoki^{1,*}



Human Molecular Genetics, 2015, Vol. 24, No. 25 7349-7360

doi: 10.1093/hmg/ddv435
Advance Access Publication Date: 15 October 2015
Original Article

ORIGINAL ARTICLE

Adult mice expressing a *Braf* Q241R mutation on an ICR/CD-1 background exhibit a cardio-facio-cutaneous syndrome phenotype

Mitsuji Moriya^{1,†}, Shin-ichi Inoue^{1,†}, Sachiko Miyagawa-Tomita^{3,4}, Yasumi Nakashima⁵, Daiju Oba¹, Tetsuya Niihori¹, Misato Hashi⁶, Hiroshi Ohnishi⁶, Shigeo Kure², Yoichi Matsubara^{1,7} and Yoko Aoki^{1,*}

Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 14 2543-2554
doi:10.1093/hmg/ddp186
Advance Access published on April 17, 2009

Kinase-activating and kinase-impaired cardio-facio-cutaneous syndrome alleles have activity during zebrafish development and are sensitive to small molecule inhibitors

Corina Anastasaki¹, Anne L. Estep², Richard Marais³, Katherine A. Rauen² and E. Elizabeth Patton^{1,*}

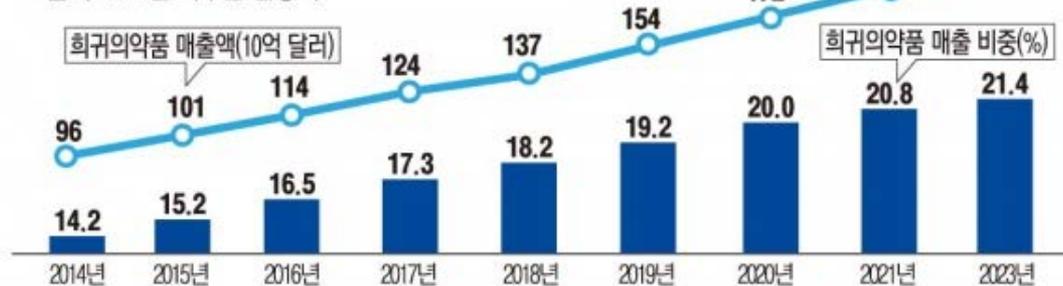
- ✓ 동물모델을 이용한 연구의 한계점이 있음
- ✓ 질환기전분석 및 실제 약물적용을 위한 테스트 및 스크리닝 시스템을 확보를 위해, **사람 세포모델을 이용한 연구가 필요함**

1-4. 희귀의약품 시장 현황

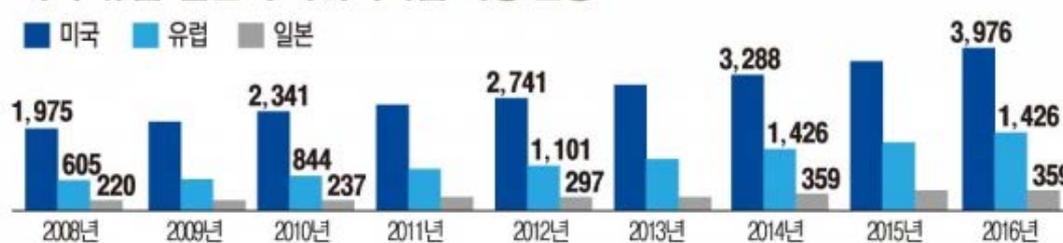
희귀질환 환자 맞춤형 신약 개발의 중요성

희귀의약품 시장 전망 및 의약품 시장 차지 비중

※ 출처: 2017년 이후는 전망치



미국·유럽·일본의 희귀의약품 지정 현황



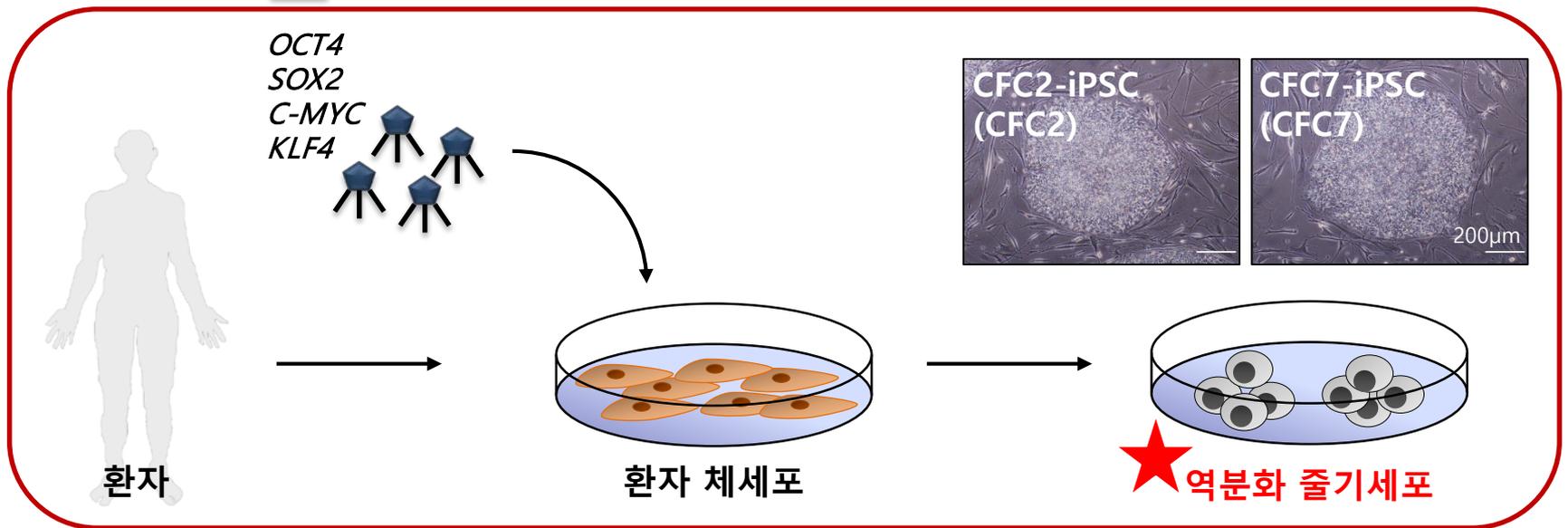
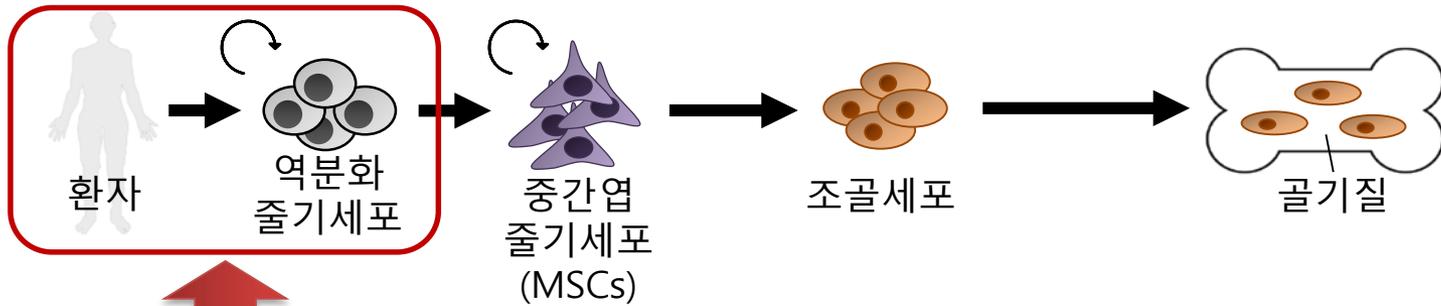
- ✓ 희귀의약품 분야 연평균 매출액 성장률은 11.1%로 기타 의약품 성장률의(5.3%) 두 배 이상 높으며, 2022년에는 2090억 달러 규모까지 성장할 전망이다
- ✓ 본 CFC 증후군의 치료용 조성물 개발 기술은 증가하는 희귀의약품 수요에 부흥하며, 시장성 및 경쟁력이 있을 것으로 판단됨

02

본 기술의 접근방법

2-1. 환자 특이적 역분화줄기세포의 확립

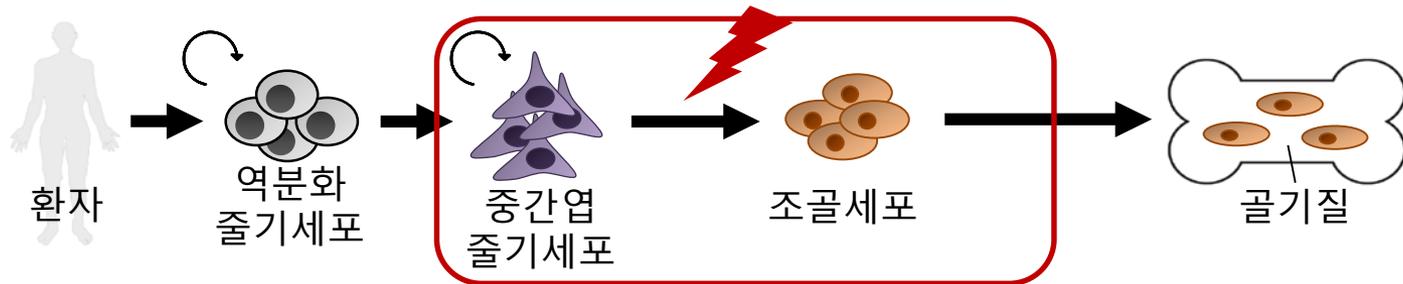
CFC 환자 특이적 역분화 줄기세포주의 확립 및 분화 전략



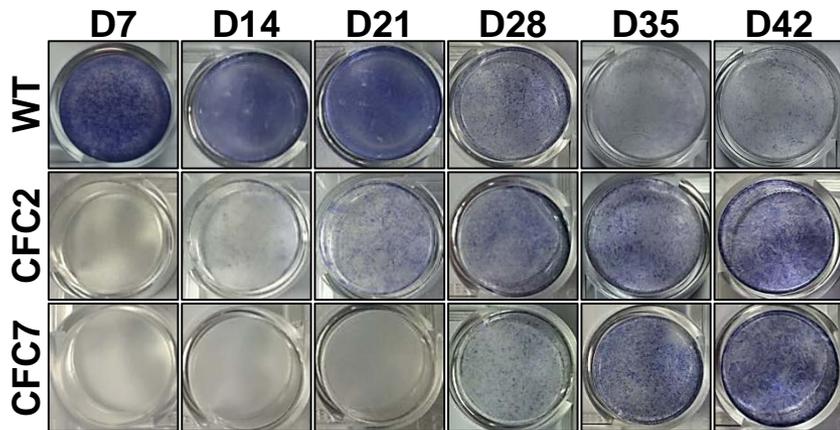
CFC 환자 체세포로부터 역분화 줄기세포주 확립 및 검증 완료

2-2. CFC-줄기세포로부터 조골세포로의 분화

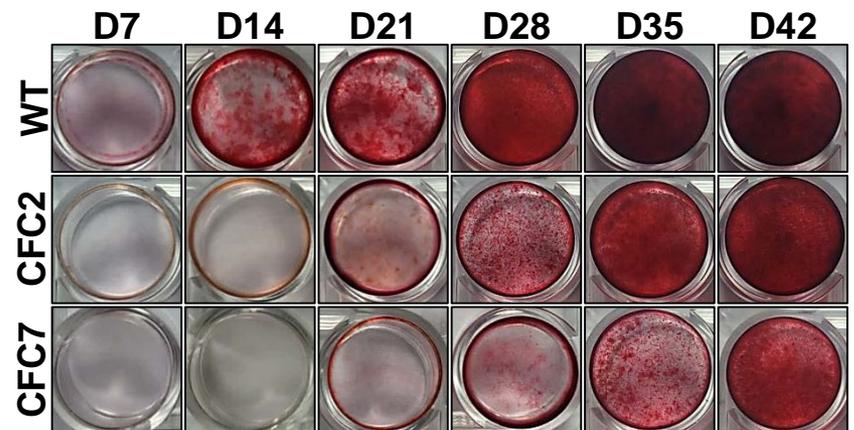
CFC-MSCs의 조골세포로의 분화 지연



ALP (alkaline phosphatase)
효소활성도



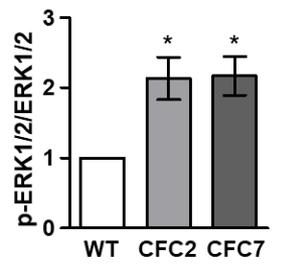
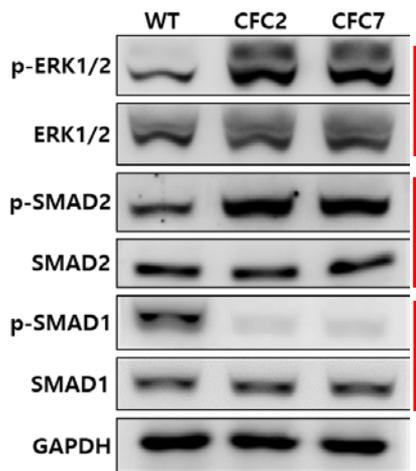
Alizarin red S 염색을 통한
골미네랄 침착도



CFC 역분화 줄기세포로부터 분화한 조골세포의 분화 및 미네랄 침착 지연 확인

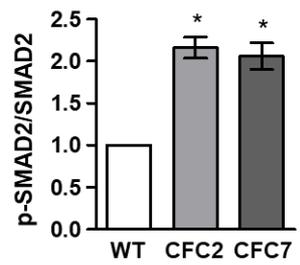
2-3. 조골세포의 분화능 저하의 원인 규명

CFC 환자 유래 조골세포의 비정상적 신호전달경로 발견



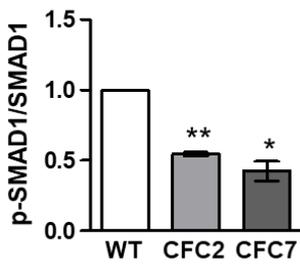
ERK 신호전달경로 ↑

- CFC 신드롬 환자의 *BRAF* 돌연변이로 인해 ERK 신호전달체계가 증가할 가능성이 있음
- **ERK 신호전달경로 억제제:** U0126 등



SMAD2 (TGF-β) 신호전달경로 ↑

- CFC 신드롬 환자 역분화줄기세포로부터 분화한 조골세포에서 SMAD2 신호전달체계가 증가함
- **SMAD2 (TGF-β) 신호전달경로 억제제:** SB431542 등



SMAD1 (BMP) 신호전달경로 ↓

- CFC 신드롬 환자 역분화줄기세포로부터 분화한 조골세포에서 SMAD1 신호전달체계가 감소함
- **SMAD1 (BMP) 신호전달경로 활성화제:** BMP4 등

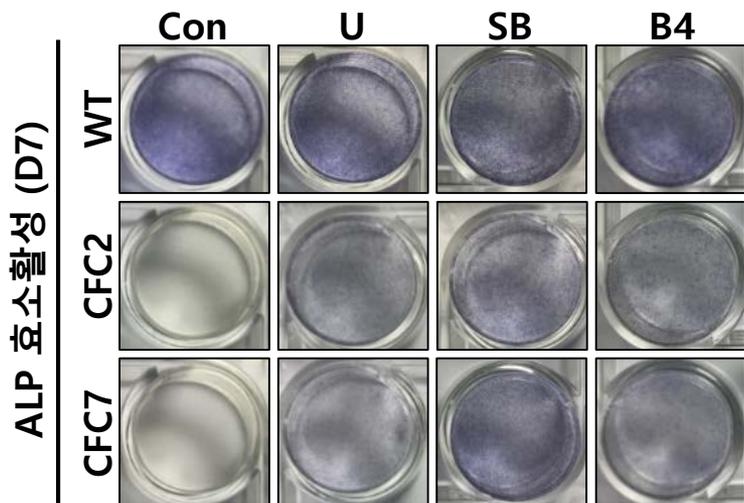
03

기술의 독창성(특장점)

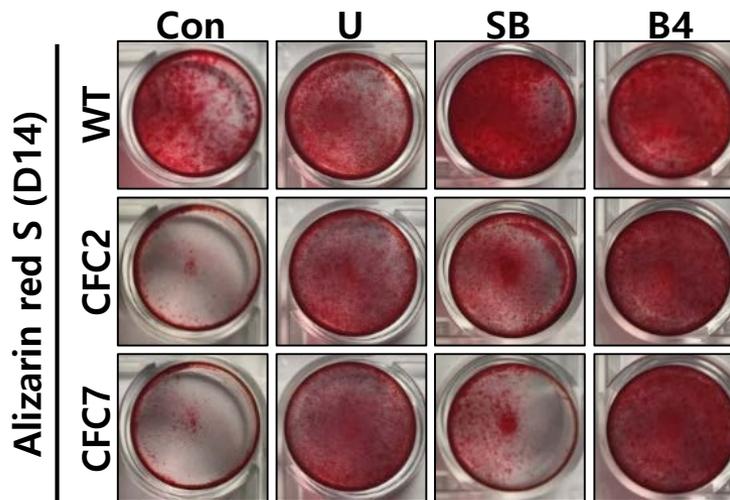
3-1. 조골세포의 분화능을 회복시키는 조성물 발굴

CFC-MSCs의 조골세포로의 분화능 회복

ALP 효소활성도



Alizarin red S 염색을 통한 골미네랄 침착도



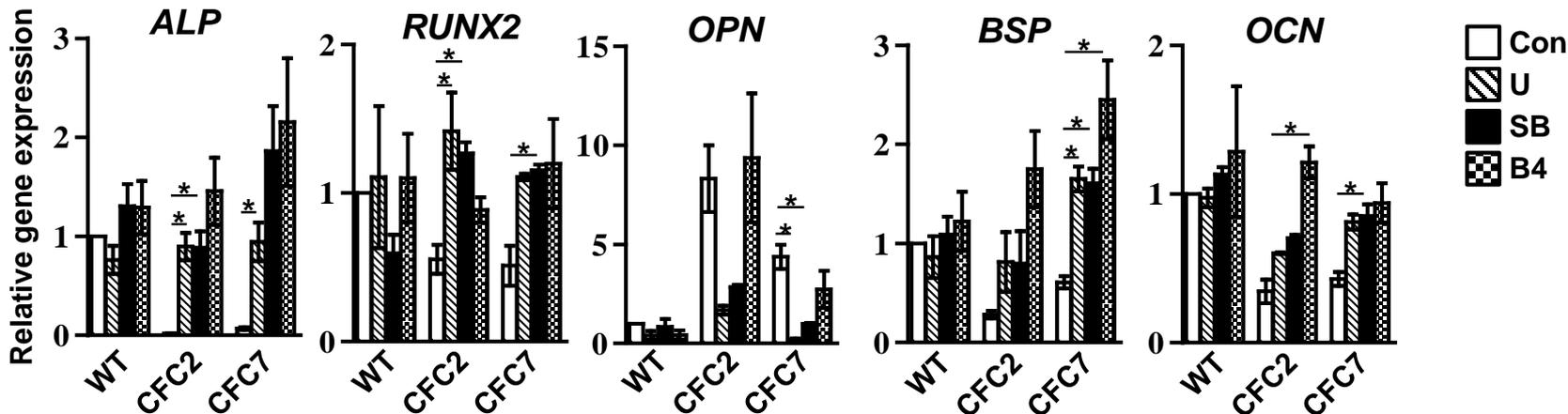
조성물		신호전달경로	조절
U	U0126	ERK 신호전달경로	억제
SB	SB431542	SMAD2 (TGF- β) 신호전달경로	억제
B4	BMP4	SMAD1 (BMP) 신호전달경로	활성화

신호전달경로를 조절하는 조성물 처리를 통한

CFC-줄기세포 유래 조골세포의 ALP 효소활성도 향상 및 미네랄 침착도 증가

3-2. 조골세포의 분화능을 회복시키는 조성물 발굴

CFC-조골세포의 유전자 발현 패턴 회복



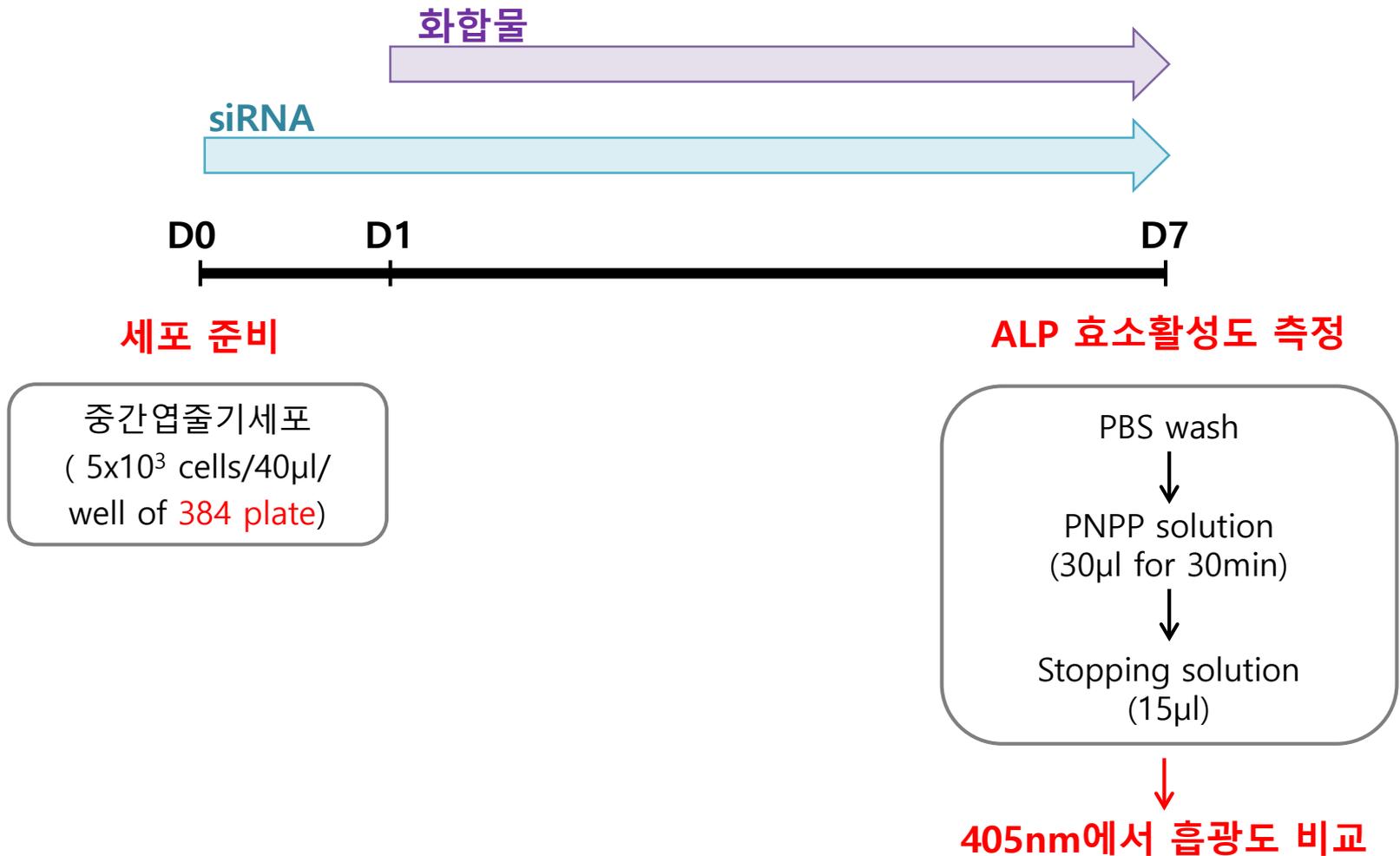
조성물		신호전달경로	조절
U	U0126	ERK 신호전달경로	억제
SB	SB431542	SMAD2 (TGF-β) 신호전달경로	억제
B4	BMP4	SMAD1 (BMP) 신호전달경로	활성화

신호전달경로를 조절하는 조성물 처리를 통한

CFC-줄기세포 유래 조골세포의 분화 관련 유전자 발현 정상화 유도 가능

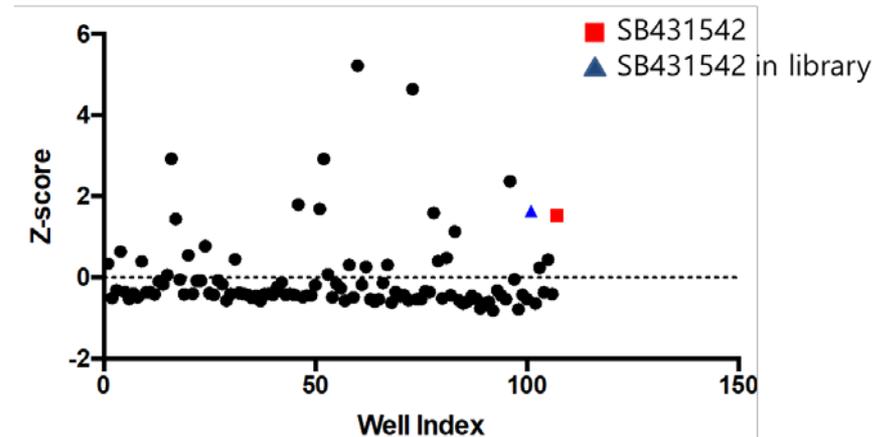
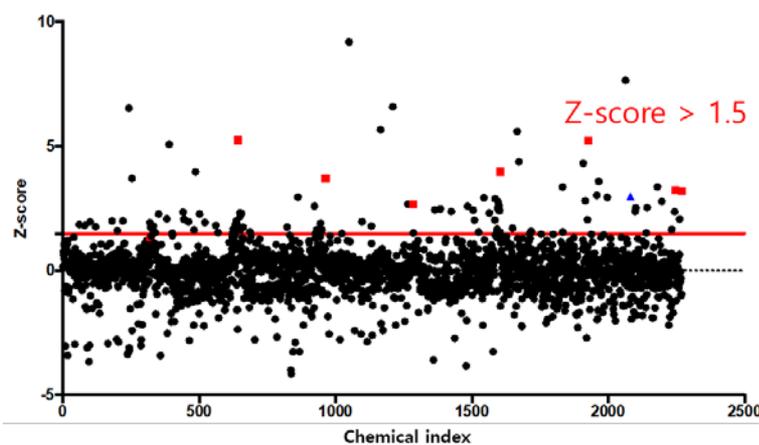
3-3. 환자 유래 줄기세포 기반 스크리닝 플랫폼

CFC 환자 유래 조골세포의 분화능을 개선하는 약물 스크리닝 시스템 확립



3-4. 환자유래 줄기세포 기반 스크리닝 플랫폼

임상화합물 라이브러리를 이용한 CFC 증후군 신약 후보물질 확인



No	ID	Name	Structural Info.	Purity (%)
60	222414	Trifluridine	Nucleoside analogue (Antiviral agent, Chiral)	98
73	264998	Trifluridine	Nucleoside analogue (Antiviral agent)	98
16	267523	MS 275	HDAC inhibitor	100
52	264870	Edoxudine	Nucleoside analogue (Antiviral agent)	85
96	265720	Calcipotriene	Vitamin D derivative	변질 (원시료: 100 %)
46	264797	Idoxuridine	Nucleoside analogue (Antiviral agent)	85
51	267463	LY 2157299	TGFβ inhibitor (TβRI inhibitor)	100
101	267496	SB 431542	TGFβ inhibitor (TβRI inhibitor)	100
78	222313	Idoxuridine	Nucleoside analogue (Antiviral agent, Chiral)	97
17	222423	구조불분명	구조불분명	-

CFC 환자 유래 조골세포의 분화능을 개선하는 10종의 신약 후보물질 발굴

요약

CFC 신드롬 환자의 체세포로부터 **역분화줄기세포주 확립**

CFC 신드롬 환자 역분화줄기세포로부터 중간엽줄기세포를 거쳐 조골세포로 분화하는 과정에서 **조골세포의 분화 지연이 나타남을 확인**

CFC-중간엽줄기세포를 조골세포로 분화하는 과정에서 **TGF- β 신호전달의 활성증가와 BMP 신호전달의 감소 확인**

CFC-중간엽줄기세포의 **조골세포 분화능을 회복시키는 조성물 (TGF- β 신호전달 억제와 BMP 신호전달 활성화) 탐색 및 검증**

CFC 신드롬 환자 유래 줄기세포의 조골세포 분화능을 개선하는 **약물 스크리닝을 위한 플랫폼 확립 및 후보물질 발굴**

4. 관련 특허 및 논문 현황

특허출원 / 등록현황

권리 구분	출원 또는 등록(일)	명 칭	출원인	상 태
국내 특허	10-1490867 (2015.02.02)	심장-얼굴-피부 증후군의 유도-만능 줄기세포 모델 및 이의 용도	한국과학기술원	등록
해외 특허	PCT/KR2013/011484 (2013.12.11)	Induced pluripotent stem cell model for cardiofaciocutaneous syndrome and uses thereof	한국과학기술원	출원
해외 특허	US-15/103271 (2016.06.09)	Induced pluripotent stem cell model for cardiofaciocutaneous syndrome and uses thereof	한국과학기술원	출원
국내 특허	10-2018-0015574 (2018.02.08)	CFC신드롬의 예방 또는 치료용 조성물 (Composition for preventing or treating cardiofaciocutaneous syndrome)	한국과학기술원	출원

논문 발표 현황

학술지명	년도	논문명	Vol,pages
Stem Cells	2015	<i>Enhanced SMAD1 Signaling Contributes to Impairments of Early Development in CFC-iPSCs</i>	33:1447-1455
International Journal of Molecular Sciences	2017	<i>Impaired Osteogenesis of Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Derived from a CFC Syndrome Patient</i>	18:2591

감사합니다
