

# 연수 제안서

연구 분야	신규 혁신항암제 탐색연구
연구 과제명	신규 항암제 후보물질 도출
연수 제안 업무	신규 표적/면역항암제 선도물질 발굴을 위한 <i>in vitro</i> 평가계 구축 및 신규 합성화합물 평가

## (연수 내용)

- 연수기간 : 2020. 05. 18~2021. 05. 17

- 연수 내용 :

### ○ 면역항암제 저항성 극복을 위한 저분자 화합물 선천성 면역 활성화 항암제 개발 - 평가계 구축 및 신규화합물 평가

현재 판매되고 있는 면역항암제(면역체크포인트 억제제)의 medical unmet needs를 극복하기 위해 저분자 화합물을 이용하여 선천면역반응(*innate immune response*) 활성화와 그로 인한 후천면역반응(*adaptive immune response*) 유발을 통해 면역항암제(면역체크포인트 억제제)와 병용을 통해 반응율을 높일 수 있는 항암제 개발을 목표로 함. 이러한 저분자 선천면역항암제는 보조메신저인 cGAMP의 분해하는 효소의 기능을 억제하여, 1) cGAMP의 종양내 농도를 높여, 2) STING 활성화를 통한 항암면역반응을 증가시킴.

과제 담당 연구원이 수행하게 되는 연구 내용은 다음과 같음.

- 시험관내에서 cGAMP 분해 효소활성 억제도를 측정할 수 있는 평가계 확립 및 신규화합물 평가
- 세포의 cGAMP 반응도를 측정할 수 있는 리포터 평가계 확립 및 신규화합물 평가
- cGAMP 분해 억제에 의한 면역세포활성화를 통해 암세포의 증식억제를 조직배양에서 측정하는 평가계 확립 및 신규화합물 평가
- 효소활성 억제에 의한 위험요소인 말초광물화 정도를 측정할 수 있는 평가계를 확립하여 전임상 및 임상 진입을 위한 기반 데이터구축 시도 예정

### ○ RAS 변이 암종들을 치료하기 위한 저분자 표적항암제 개발 - 평가계 구축 및 신규화합물 평가

3개의 유전자들로 구성되는 RAS 종양유전자군은 돌연변이에 의한 비정상적인 활성화로 인해 종양을 유발하는 주요한 인자로 알려져 있음. RAS 변이로 인한 종양유발률은 전체 암종의 15-20%의 높은 비율을 차지하고 있으나 현재까지 직접적인 억제제 개발을 통한 치료법은 전무한 상태임. 이는 RAS 효소의 세포내 자연적 리간드와의 강한 결합으로 저분자화합물이 유효하게 억제할 수 없는 특성 때문임.

이를 극복하기 위한 전략으로 1) RAS효소의 활성화를 촉진하는 단백질의 기능을 억제하는 항암제 개발 전략과 2) RAS효소의 신호전달체계에 관련되어 종양증식을 돕는 기전을 억제하는 항암제 개발이 있음. 위의 두 가지 전략에 수행하기 위해 관련 단백질의 활성도를 측정할 수 있는 평가계를 확립하고, 합성한 다수의 저분자 화합물의 억제 정도를 측정하여 최상의 억제활성과 우수한 약물성을 갖는 화합물을 확보하는 것을 목적으로 함. 과제 담당 연구원이 수행하게 되는 연구 내용은 다음과 같음.

- 시험관내에서 관련 단백질의 효소활성 억제도를 측정할 수 있는 평가계 확립 및 신규화합물 평가
- 세포에 처리했을 시 관련 단백질의 기능을 측정할 수 있는 분자생물학적 현상을 조직배양에서 재현하여 억제 정도를 측정할 수 있는 평가계 확립 및 신규화합물 평가
- RAS변이를 가지고 있는 암세포주의 증식을 측정하는 조직배양 기술을 확립하여 관련 단백질 저해제 처리시 세포증식의 억제를 재현할 수 있는 평가계 확립 및 신규화합물 평가

소속 부서 : 화학키노믹스연구센터

연수 책임자 : 박 찬 선