

EZH2를 타겟으로 하는 PROTAC 기반 항암제

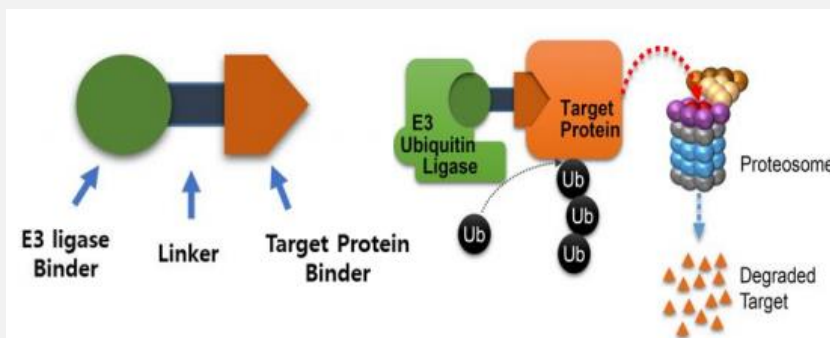
대구경북첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터 유효성평가부
유지훈 책임연구원

기술 정보

기술명	Ezh2 저해제 및 e3 리가제 바인더를 포함하는 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 ezh2 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물		
등록번호 (등록일)	10-2505664 (2023.02.27)	출원번호 (출원일)	10-2020-0142264 (2020.10.29)

기술 개요

- 본 기술은 EZH2를 타겟으로 하는 PROTAC 항암제로, 타겟 단백질 결합부분과 E3 ligase 결합부분 및 이를 연결하는 링커로 구성됨
- 유비퀴틴-프로테아좀 경로(UPS)를 이용한 질병 관련 타겟 단백질 자체를 선택적으로 제거하는 표적 단백질 분해 기술(TPD)로 치료 효능을 나타내며 이 PROTAC분자는 재활용 될 수 있음



[PROTAC Structure and Mechanism]

기술 개발 단계



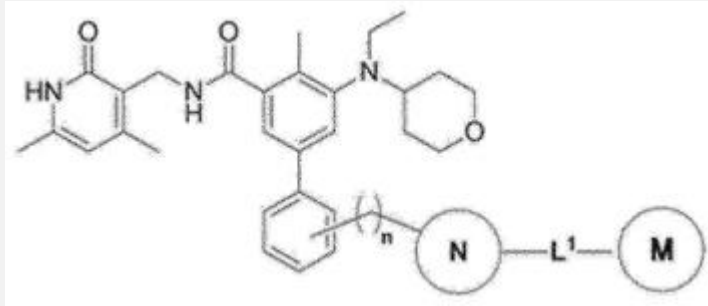
기술 적용 분야

- EZH2 과발현으로 유발된 암의 항암제

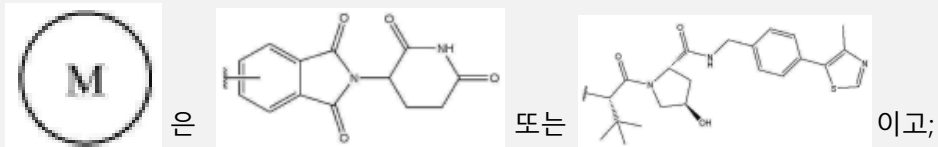
대표 청구항

하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 2]



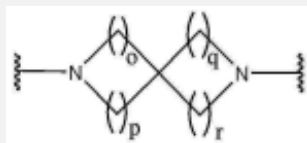
상기 화학식 2에서,
n은 1의 정수이고;



이때, l, m은 각각 1이고, n은 0이고,

Z는 -NH-이고,

X는 -NH-이며, 이때 Y는 비치환 또는 옥소로 치환된 C₉₋₁₂알킬렌이고, 알킬렌의 탄소는 -O-로 치환될 수 있고; 또는,



X는 이고, o, p, q, r은 각각 2이고,

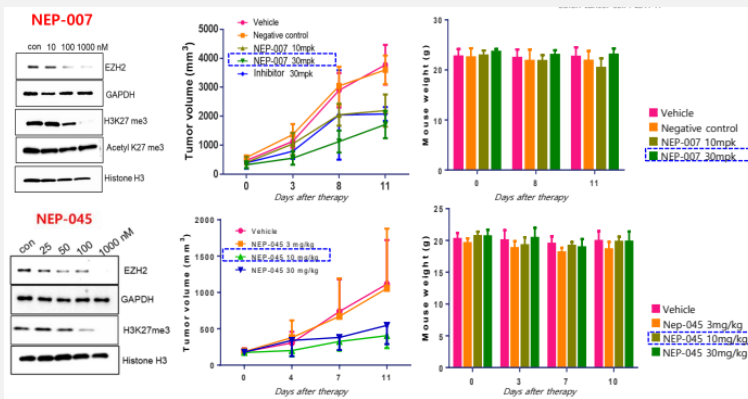
이때 Y는 비치환 또는 옥소로 치환된 C₂₋₄알킬렌이고, 알킬렌의 탄소는 -O-로 치환될 수 있다.

기술의 특징점

- EZH2는 전립선암, 유방암, 골수종 및 림프종을 포함하는 광범위한 암에서 과발현되며, 높은 EZH2 발현은 암의 나쁜 예후와 관련이 있어 대장암 뿐만 아니라 다양한 암에 대한 타겟으로 활용 될 수 있음

기술 개발 현황

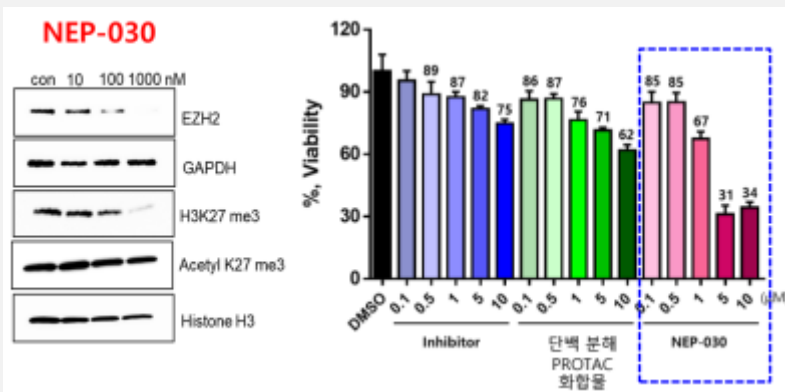
< 대장암 마우스 모델에서 PROTAC 화합물의 항암 효과 확인 >



- ▶ EZH2 PROTAC 화합물 중 NEP-007 와 NEP-045의 효능확인 결과, 대장암 세포에 100nM 처리 시 EZH2 타겟 단백질을 분해하여 대장암 관련 기전 억제 효능 확인

- ▶ 대장암 마우스 모델에서 In vivo 유효성 평가 결과, NEP-007 화합물은 30mpk 처리 시 암세포 성장 억제 효능이 기존 저해제보다 동등농도에서 우수하며, NEP-045 화합물은 더 적은 투여량(10mpk)에서도 항암 효능을 보임

< 대장암 세포에서 PROTAC 화합물 NEP-030 의 항암 효과 확인 >



- ▶ EZH2 PROTAC 화합물 중 NEP-030의 효능확인 결과, 대장 세포에 100nM 처리 시 EZH2 타겟 단백질을 분해하여 대장암 관련 기전 억제 효능 확인

- ▶ 대장암 세포에 NEP-030와 타겟 저해제 처리 시 암세포 성장 억제 효능 우수 확인

문의처

대구경북첨단의료산업진흥재단 손미란 팀장 Tel. 053-790-5020 | E-mail. mrson@kmedihub..re.kr
 위노베이션(주) 이슬 과장 Tel. 070-4903-9880 | E-mail. sl@wennovation.co.kr