



BI-1 길항제를 포함하는 항암제 개발

연구책임자 | 채한정

소속 | 전북대학교

연구분야 | ER Stress 기전

기술완성도

TRL 4_Non-GLP 안전성/효능 검증(in vivo)

기초연구단계		실험단계		시작품 단계		실용화 단계		사업화
1	2	3	4	5	6	7	8	9
과학적 발견	개념설정/정리	개념 증명 (POC)	Non-GLP 안전성/효능 검증 (in vivo)	GLP 검증 (GLP 비임상)	임상 1상	임상 2상	임상 3상	시판 후 연구

기술개요 및 차별성

- 본 기술은 BI-1길항제로, 2E-1-2-아미노페닐-3-3-니트로페닐-2-프로펜-1-온 및 그의 유사체 화합물의 의약 용도에 관한 기술임

- 기존의 항암제는 부작용 및 내성으로 실효성이 낮아, 보조 치료제 및 당기간의 생명 연장에 불과하며, 암 환자에서 과발현되는 mTOR의 기존 저해제는 빠른 변이로 개발에 한계가 존재함

- 본 기술은 BI-1에 의한 칼슘 유리를 억제하고, BI-1과 mTORC2의 결합을 방해하여 mTORC2, AKT 활성을 감소 시킴

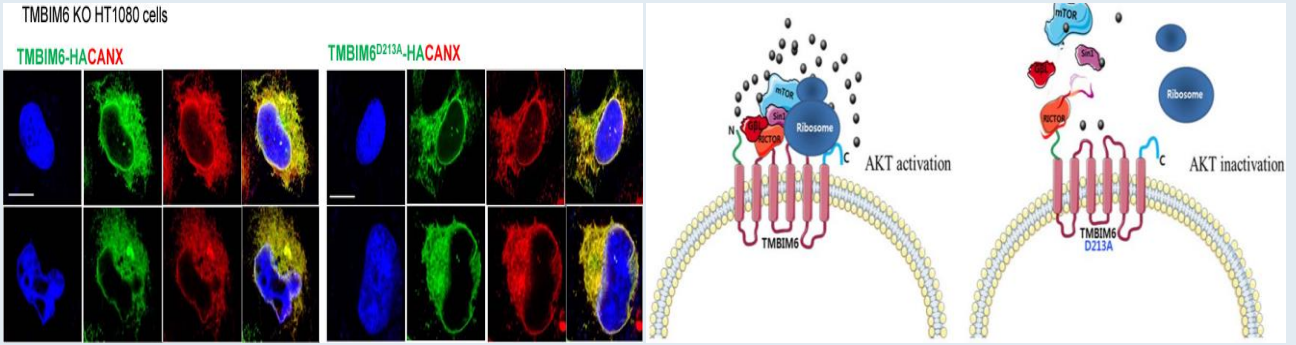
- 세포성 암 유전자의 활성을 감소 시켜, 암의 성장 및 전이, 감염성 질환의 침투 및 감염악화 등을 저해

- mTOR 억제제에 내성이 있는 PANC-1 췌장암 세포 등에서도 기존 mTOR 억제제 항암제와 비교하여 우수한 항암 효과 확인

TPP(Target Product Profile)

항목	내용
1. 개발약물 (Product)	BI-1의 길항제로 작용하여 암의 성장을 저해하는 2E-1-2-아미노페닐-3-3-니트로페닐-2-프로펜-1-온 (2E-1-2-Aminophenyl-3-3-nitrophenyl-2-propen-1-one; BIA) 또는 그의 유사체
2. 적응증 (Clinical Indication)	BI-1 (TMBIM6), mTORC2, AKT 과 관련된 질환이나 장애의 예방, 치료, 개선, 증상 완화
3. 제품 유형 (Product Type)	2E-1-2-아미노페닐-3-3-니트로페닐-2-프로펜-1-온 및 이의 유사체 화합물
4. 작용기전 (Mode of action)	<ul style="list-style-type: none"> 세포 성장 및 대사를 조절하는 신호의 중심 조절자로서 라파마이신 메커니즘 표적 (mTOR; mechanistic target of rapamycin) 시그널링 경로의 상위 경로를 억제
5. 약리학적 특성 (Pharmacological Properties)	<p>1) In Vitro</p> <ul style="list-style-type: none"> BI-1 길항제(BIA)는 AZD8055, INK128, Omitalisib, OSI와 같은 mTOR 억제제와 비교하여 PANC-1 췌장암 세포 및 Capan-1 및 MIA PaCa-2 세포의 세포 생존도를 감소 BI-1이 녹아웃된 세포에서 암세포 이동과 침입(invasion)이 억제 <p>2) In Vivo(천식유발 동물모델)</p> <ul style="list-style-type: none"> 천식이 유발된 BI-1 (TMBIM6)WT WT(+/+) 마우스와 비교하여 녹아웃 KO 마우스 (-/-)에서 기관지 폐포 세척액 (BAL)의 염증세포, 림프구 (lymphocytes) 및 호중구(neutrophil)가 감소 <p>게재 논문 (SCI): TMBIM6/BI-1 contributes to cancer progression through assembly with mTORC2 and AKT activation, Nature Communication, 2020</p>
6. 안전성 (Safety)	식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량 % 이하, 바람직하게는 10중량 % 이하에서 안전성 문제 없음
7. 용량 (Dosage Range)	1mg/kg (10% DMSO)
8. 투여경로 (Administration Route)	(SAMiRNA) 정맥 주사 (BIA) 복강 투여
9. 제형 (Formulation)	정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제

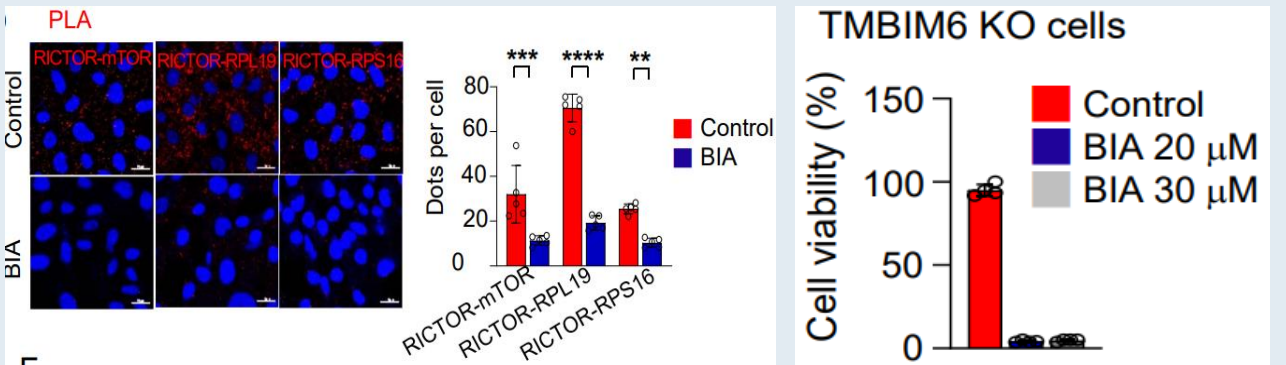
◆ BI-1 (TMBIM6) 연관 ER Ca²⁺ 방출에 의한 mTORC2 활성화 조절



[BI-1-GCaMP3 세포를 사용한 BI-1의 Ca²⁺ 누출 특성 확인]

- ✓ WT 및 BI-1D213A세포에서 비슷한 수준으로 ER에서 발현 정도와 패턴은 유지
- ✓ RICTOR와 BI-1의 결합은 Ca²⁺ 누출과 무관한 반면, BI-1과 mTOR 또는 리보솜의 상호작용은 BI-1을 통한 국소 Ca²⁺ 누출에 의존

◆ BIA의 암세포의 이동 및 침입 저해



[BIA 처리에 따른 RICTOR 단백질과 mTOR, RPL 19, 16간 상호작용 검사]

[BIA 처리에 따른 암세포 증식 확인]

- ✓ BIA 처리에 의해 mTORC2와 리보솜 사이의 내인성 단백질 상호 작용 또는 BI-1과 mTORC2 및 리보솜의 결합 억제 → AKT 인산화 감소
- ✓ BIA 처리에 의해 세포 이동 감소

적용분야 및 시장

적용분야 **종양 치료제**

시장전망

전 세계 종양 치료제 시장은 2020년 1,354억 9,417만 달러에서 연평균 성장률 7.31%로 증가하여 2030년 2,744억 6,300만 달러에 이를 것으로 전망
국내 종양 치료제 시장은 2022년 28억 9천만 달러에서 연평균 성장률 12.49%로 증가하여 2030년 74억 1천만 달러에 이를 것으로 전망

지재권 현황

발명의 명칭

BI-1 길항제 및 그의 용도

출원(등록번호)

10-2021-0088876