



제9회 KSBMB DDC JeJU 워크숍

2021.07.29. (목) ~ 07.31. (토)

9th KSBMB DDC JEJU WORKSHOP



장 소 유탐유블레스 호텔 (함덕)

주 최 KSBMB DDC
(신약개발컨소시엄분과)

제 9 회 제주 신약개발 워크숍을 개최하며

신약개발이라는 공동의 이해를 가진 전문가들이 모여 매년 개최 된 신약개발컨소시엄 (DDC)이 벌써 제 9회를 맞이하였습니다. 2021년 올해 신약개발 워크숍은 코로나로 어려운 상황임에도 불구하고 대면/비대면 동시 운영 전환을 통해 작년과 비교하여 약 2배 규모인 117명의 등록이 성공적으로 이루어졌으며, 산.학.연.병 다양한 분야의 구성원들이 학문 분야간 교류와 협력하는 기회의 장이 될 것으로 기대합니다.

그동안 다사다난 했던 DDC 모임을 통하여 다수 회원의 세계 최초의 신약 아이템을 바탕으로 스타트업 벤처 창업 및 기술이전 등 활발한 신약개발이 진행 중에 있으며, 이러한 분위기가 점차 전해져 많은 국내 연구자들의 관심이 저희 신약개발컨소시엄에 집중되고 있습니다.

“깊은 사고 없이 이루어지는 과학의 발전은 한낱 지식에 불과 하지만, 철학적 합의가 이루어진다면 과학의 진보는 새로운 문명이 된다. 새로운 문명은 없던 가치를 만들어 내고 그 가치는 자본의 도움으로 더 나은 세상을 만든다”

인간 존중을 근간으로 새로운 약을 인간 질환에 적용하려는 신약개발의 선한 사회적 영향력에 대한 김수열 회장님의 말씀처럼, 대한민국 미래 바이오산업의 핵심인 혁신 신약개발에 도전하는 많은 연구자들이 신약개발컨소시엄을 디딤돌로 삼아 난제를 극복하고 사회적 기여 의지를 선도하는 중개연구를 실현 할 수 있길 희망합니다.

7. 29. 2021

박 현 우

KSBMB DDC 10대 부회장 (2021-2023)





제9회

KSBMB DDC
Jeju 워크숍

2021.07.29. (목) ~ 07.31. (토)

9th KSBMB DDC JEJU WORKSHOP



장 소 유탄유블레스 호텔 (함덕)

주 최 KSBMB DDC
(신약개발컨소시엄분과)

| 진행 | 대면/비대면 병행

7월 29일 목요일

3:50	개회사 (회장)
4:00-5:00	Plenary Session I (좌장: 송재환 연세대) 김수열 (NCC/NCC Bio 대표) 50 years war on cancer & what's next? 윤영섭 (연세대 의대) Vascular regeneration with stem cells or reprogrammed cells
5:15-6:45	Plenary Session II (좌장: 차신우 KITOX) 이승환 (서울대 의대) Efficient & successful new drug development through clinical pharmacological approach 강종구 (바이오톡스택 대표) 신약개발에서 실험동물과 비임상시험의 소개 성재경 (서울대 수의대/국가마우스표현형분석사업 단장) Mind the gap between human and animal model for COVID19 infection

7월 30일 금요일

3:00-4:30	Session I (좌장: 노민수 서울대/임현석 포항공대) 김원중 (포항공대) Nitric oxide donor/scavenger for treatment of various disease 차혁진 (서울대 약대) Efficient GNE myopathy disease modeling with mutation specific phenotypes in human pluripotent stem cells by base editors 노민수 (서울대 약대) Machine learning application in polypharmacological drug discovery
-----------	--

4:50-6:20	Session II (좌장: 조영애 가톨릭대/김용철 GIST) 양영 (숙명여대 이과대) Oncoprotein CIP2A regulates the disassembly of primary cilia and glycolytic metabolism 이경 (동국대 약대) Chemical biology inspired drug development for tumor remission 고혁완 (연세대 생명시스템대학) Understanding the Hedgehog signaling pathway using small molecule probes: Closing the gap between chemistry and biology
7:30-9:00	Session III (좌장: 박종훈 숙명여대/육종인 연세대) 강상원 (이화여대 자연과학대/바스텔라 대표) An adaptive signaling for survival against oxidative stress in cancer 민경훈 (중앙대 약대) Facile strategies for the discovery of novel kinase inhibitors 강석구 (연세대 의대) Molecular signature of cancer origin cells and cancer origin area

7월 31일 토요일

8:30-10:30	Session IV (좌장: 박성혁 서울대/박현우 연세대) 박한수 (GIST 의생명공학/지놈엔컴퍼니 대표) Microbiome research and development 지현영 (연세대 의대) mTOR inhibitors alleviate hearing loss resulting from OSBPL2 mutation 권호근 교수 (연세대 의대) Immuno-modulator potency of gut microbiota and their therapeutic implication in inflammatory disorders 조준 교수 (GIST 생명공학) Compromised translation of host mRNAs upon COVID-19 infection
------------	---



Plenary Session I

좌장: **송재환** 연세대

7월 29일 4:00-5:00

좌장 이력서

Jaewhan Song

Professor

Department of Biochemistry, Yonsei University, Korea

E-mail: jso678@yonsei.ac.kr



Education

1. Bachelors of Science 1993, Yonsei University, Seoul Korea
2. Masters of Science 1995, Yonsei University, Seoul Korea
3. Ph.D. 2000. Northwestern University, Evanston, USA

Experience

1. Northwestern University (The Dept. of Biochemistry, Molecular Biology and Cell Biology): Post-doctoral fellow with Dr. Richard I, Morimoto (2000-2002)
2. Sungkyunkwan University (Dept. of Biotechnology and Bioengineering): Assistant/Associate professor (2002-2010)
3. Yonsei University (Dept. of Biochemistry): Professor (Sept 2010-present), Chair of Dept of Biochem

Reference

1. Daehyeon Seong, Manhyung Jeong, Jinho Seo, Ji-Yoon Leec, Chi Hyun Hwang, Ho-Chul Shin, Jeong Yoon Shin, Hye-Jung Kim,..., and Jaewhan Song, Identification of MYC as an antineoplastic protein that stifles RIPK1-RIPK3 complex formation(2020), 19982-19993 **PNAS** August 18, 2020 vol. 117 no. 33
2. Jinho Seo, Daehyeon Seong, Young Woo Nam, Chi Hyun Hwang,... and Jaewhan Song(2020), Beclin 1 functions as a negative modulator of MLKL oligomerisation by integrating into the necrosome complex(2020), **Cell Death & Differentiation** <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0561-9>
3. Shin S, Kim K, Kim HR, Ylaya K, Do SI,..., and Song J. Deubiquitylation and stabilization of Notch1 intracellular domain by ubiquitin-specific protease 8 enhance tumorigenesis in breast cancer (2020) **Cell Death Differ.** doi: 10.1038/s41418-019-0419-1
4. Min-Sik Lee, Hyun-Ji Han, Il Young Kim, Su Yeon Han,..., and Je Kyung Seong & Jaewhan Song. Loss of the E3 ubiquitin ligase MKRN1 represses diet-induced metabolic syndrome through AMPK activation (2018) **Nature Communications**.

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as the background for the top half of the page.

Plenary Session I

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as the background for the bottom half of the page.

김수열 (NCC/NCC Bio 대표)

50 years war on cancer & what's next?

50 years war on cancer & what's next?

Soo-Youl Kim, Ph.D.

Division of Cancer Biology

Research Institute, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea

미국에서 연구를 통하여 전 세계의 암 생존율을 획기적으로 바꾸게 되는 놀라운 결단이 1971년 닉슨 대통령에 의해 Cancer Act로 공포 된지 50년이 되었다. 이 법의 제정으로 50년 만에 100% 사망하던 ALL 환자는 이제 95% 가까이 생존한다. 그리고 50년간 1971년에 비해 2000배가 넘게 증가한 연구비는 생명과학분야에 엄청난 진보를 가져왔다. 암 연구의 역사를 돌아보니, 암 연구는 애당초 치료법을 제공하기 위한 연구였다는 것을 알게 되었다. 분자생물학이나 유전학, 생화학 원리를 이해하고자 연구하는 학문이 아니었다. 깨닫고 나니 그토록 많이 들었던 Cancer Therapeutics라는 말이 새삼 새롭게 들린다. 종양학은 암치료학문인 것이다. 그토록 많은 돌연변이를 가진 암세포를 그것과 전혀 무관한 화학요법으로 치료하는 현실이 이제 이해가 된다. 연구실 밖에는 기다리는 사람이 없지만, 진료실 밖에는 치료를 기다리는 환자가 줄지어 서 있기 때문이다. 따라서 암 연구 하는 이들은 모든 연구의 기획을 최종 수혜자가 되는 암환자에서부터 출발하여야 한다. 환자들의 unmet need를 시작으로 문제점을 극복하는 연구 계획을 세워야 연구의 정당성을 확보할 수 있다.

100년 전 병에 걸리면 무당이 굿하던 시절, 성병 화학요법이 질병치료에 화합물을 사용하는 시초가 되었고, 1, 2차 세계대전을 통해 공급되는 다양한 화학무기 중에 최초의 항암제가 탄생한다. 이를 기반으로 화학요법이 시작되었으며 (Chemical group), 20세기 초 병원에 암환자 임상시험이 있었고, 조합화학요법이 효과를 보이자 경우의 수를 줄이고자 비임상시험이 개발된다. 조합화학요법의 효율을 올리고자 표적치료가 등장하고, 표적치료와 화학요법의 조합에 한계를 보이자, 암의 발생과 아무런 관련도 없던 종양면역치료가 (Immunooncology group) 도입된다. 여기에도 한계가 있자, 최근에는 새로운 조합화학치료가 가능한 비돌연변이 기반 표적치료가 등장 한다 (Biochemical group). 이것은 아이러니컬하게도 20세기 초 발견한 Warburg effect와 methotrexate 같은 암 특이적이고 보편적인 암 대사로의 회귀이다.

한편, 20세기 초 연구실에 암을 이해하려는 순수 연구가 있었고, 종양에서 바이러스를 찾아내어 바이러스 원인 질병으로 판단 한다 (Virus group). 그리고 바이러스 백신으로 간암과 자궁암을 예방/치료한다. 유전자학자들의 인체게놈 염기서열 분석결과 종양 유전자도 찾아내고, 돌연변이들도 발견한다. 하지만 대부분의 암들은 바이러스 기원이 아님을 알아가면서 Virus group은 한계에 부딪힌다. 유전자학자들은 유전자의 기능에서 유전자의 단백질 발현의 의미를 연구하는 새로운 학문의 방법론을 만들어낸다. 그리고 암의 돌연변이와 연관된 신호전달 단백질 활성화를 표적으로 하는 치료의 개념이 도입 된다 (Molecular biology group). 인체 게놈을 분석하면 암을 유발하는 보편적 돌연변이를 찾을 줄 알았는데, 20년 동안 아무리 뒤져도 암을 유발하는 공통된 돌연변이를 발견하지 못한다. 즉 cancer genetics 이론은 사망한다. 벌여놓은 genomics로 뭘할 지 고민하다가 결국 화학요법 임상 경우의 수를 줄이는 데 사용한다. 그것을 Precision medicine 이라고 하던가?

결론은 암을 낮게 하는 치료법을 찾으면 종양학은 끝나는 것이다. 순수과학의 무한한 진리에 대한 질문들과 다른 영역이다. 결국 과학적 이론과 원리에 엄격히 준하여 주던 노벨상도 드디어 2018년 암 치료제 keytruda로 노벨상을 주기 시작했다. 그들도 이제야 깨달은 것 같다. 암은 이론으로 정복 될 수 없다는 것을...

Soo-Youl Kim, Ph.D.

Principal Scientist (최고연구원)

Research Institute, National Cancer Center, Korea

E-mail: kimsooyoul@gmail.com



Education

1. 1981-1985: Department of Biochemistry, College of Natural Science, Yonsei University. B.S.
2. 1985-1991: Department of Medicine, Medical School, Seoul National University, M.S & Ph.D. (Biochemistry Major)

Experience

1. 1991-1995: **Postdoctoral Fellow**, National Institutes of Health, U.S.A.
2. 1997-2001: **Visiting Scientist**, National Institutes of Health, U.S.A.
3. 2001-2005: **Assistant Professor**, Weill Medical College of Cornell Univ., NY, U.S.A.
4. 2005-present: **Principal Scientist**, Research Institute, National Cancer Center
Head, Division of Cancer Biology
5. 2009-2009: **Director**, Founding Committee for NCC driven anti-cancer drug development program

Academic Society

1. 2010-now: **President**, KSBMB/ Drug Development Consortium (1st, 2nd, 4th, 5th, 6th, 7th, 8th, 9th, 10th, 11th)
Kor. Soc. of Biochem. & Mol. Biol. (KSBMB)
2. 2017-now: **President**, PSK/ Drug Development Network (1st, 2nd, 3rd, 4th)

References

1. Jae-Seon Lee, Ho Lee, Sang Myung Woo, Hyonchol Jang,..., Sung-Sik Han and Soo-Youl Kim. Overall survival of pancreatic ductal adenocarcinoma is doubled by Aldh7a1 deletion in the KPC mouse. *Theranostics*. 2021 Jan 19;11(7):3472-3488. doi: 10.7150/thno.53935. eCollection 2021.
2. Jae-Seon Lee, Ho Lee, Hyonchol Jang, Seon-Hyeong Lee, Joon Hee Kang,..., and Soo-Youl Kim. Targeting Oxidative Phosphorylation Reverses Drug Resistance in Cancer Cells by Blocking Autophagy Recycling. *Cells*. 2020 Sep 1;9(9):2013. doi: 10.3390/cells9092013.
3. Joon Hee Kang, Seon-Hyeong Lee, Jae-Seon Lee, Ji Sun Ha,..., and Soo-Youl Kim. Inhibition of Transglutaminase 2 but Not of MDM2 Has a Significant Therapeutic Effect on Renal Cell Carcinoma. *Cells*. 2020 Jun 16;9(6):1475. doi: 10.3390/cells9061475.
4. Seon-Hyeong Lee, Joon Hee Kang,..., Ho Lee and Soo-Youl Kim. The Combination of Loss of ALDH1L1 Function and Phenformin Treatment Decreases Tumor Growth in KRAS-Driven Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 May 28;12(6):1382. doi: 10.3390/cancers12061382.

01 PROLOGUE

암과의 전쟁 50년,
우리는 암과의 싸움에서 많은 전우를 잃었지만
사실 요즘은 ... 싸움을 잃은 전우가 더 많은 것 같다

- 지난 50년간 암치료에 어떤 개혁이 있었는가?
- 그 개혁의 tipping point는 무엇인가?
- 당신이 속한 그룹에서 선택해야 하는 길이 있다면?
- 늘 품어야 할 질문이 있다면?

"How can we cure cancer?"

Gene, Virus & Cancer (17^c ~21^c)

Inductive Method Drives Cancer Biology into Cancer Genetics



17^c

Francis Bacon
Empiricism
Induction theory
Father of Science



19^c

Gregor Mendel
Law of
the inheritance



19^c

Charles Darwin
Natural
Selection



20^c

Peyton Rous
RSV discovery



20^c

James Watson
DNA structure



21^c

Craig Venter
Celera, TIGR

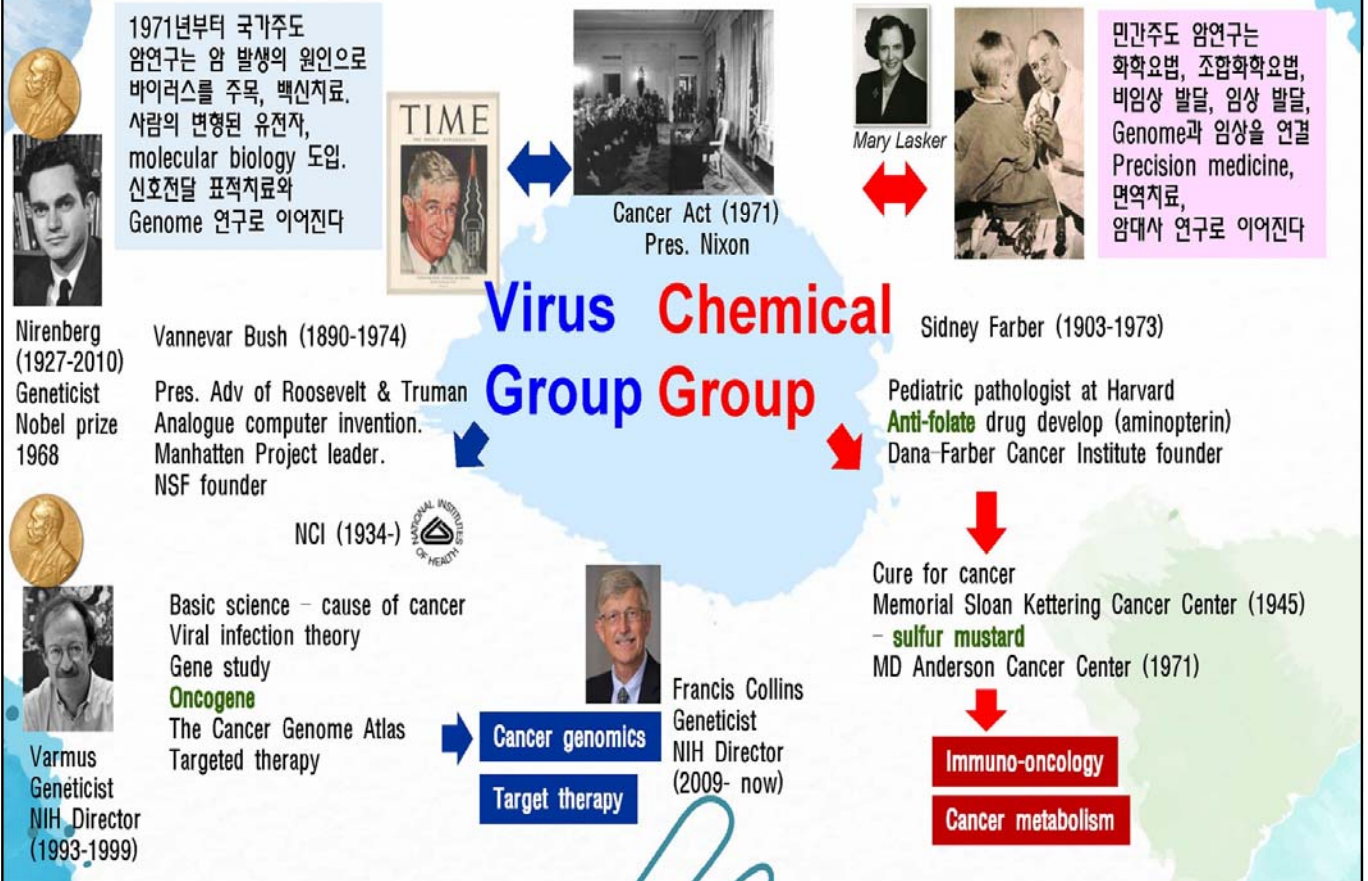
How can we advance
new therapies if 800 lb
gorilla thinks cancer is a
genetic disease?



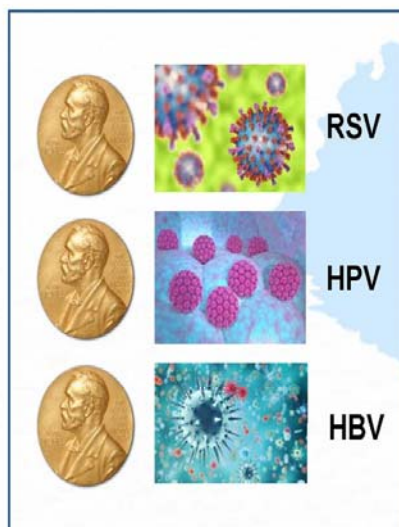
The NCI, the academic, and
Pharmaceutical cancer industries

17세기 실존주의 철학이 태동 할 때 과학은 실험적 증거를 토대로 하는 귀납적 증명법이 태동한다. 실험은 가장 작은 단위의 원인으로 분해하고, 원인이 결과를 유도하는 것을 반복적인 실험으로 증명되는 것 만을 진리로 받아들이는 empiricism이 탄생 한다. 이 과학철학이 근대 과학에 크게 영향을 주고, 암에 관해 아무것도 모르던 시기에 암을 바이러스가 일으키는 genetic disease로 생각하게 된다.

NCI주도 vs 시장주도 암정복 경쟁 시작 (1971~)



02 VIRUS GROUP



NCI 는 1960년대에 **Special Virus Cancer Program**을 10년 이상 이끌었다. 이는 1952년 소아마비 백신의 성공에 영향을 받은 것 이었고, 마침 ROUS 박사의 노벨상이 이 영향을 더했다.

암에서 Genetics는 한계를 드러내고 정제되는 시기에 Molecular Biology의 발전으로 표적사냥으로 극복해 나간다

이 그룹은 바이러스 항체치료, 유전자 치료, genomics, 표적치료의 방향으로 진화 한다

03 MOLECULAR BIOLOGY GROUP

1986 EGF



Stanley Cohen

“종양의 특성을 가지게 하는 유전자 명령은 무엇입니까?”



Altered Cell Signaling



EGFR
돌연변이 표적치료



1998
Trastuzumab FDA 승인



2003
Gefitinib FDA 승인

아래 학문의 구분을 보면 Genetics의 한계를 극복할 수단이 등장 한 것을 알 수 있다.

Genetics: Gene - Function
Biochemistry: Protein - Function
Molecular Biology: Gene - Protein
Cell Biology: Cell function

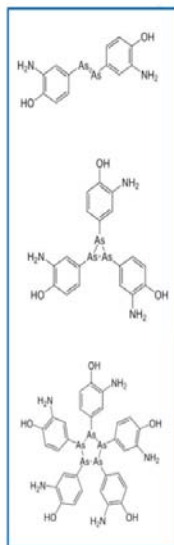
04 CHEMICAL GROUP



1908



Paul Ehrlich
(1854-1915)
Syphilis therapy
arsphenamine



Chemotherapy =
Magic Bullet Theory

“Zauberkugel”

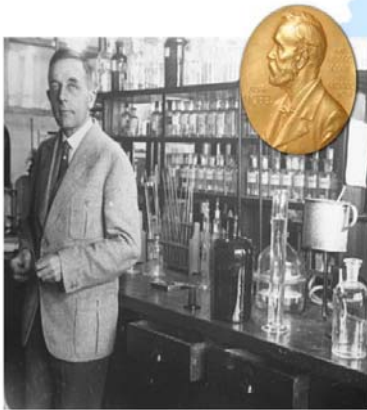
an idea that it could be possible to
kill specific microbes



Penicillin was discovered in 1928
by Scottish scientist Alexander Fleming

화학치료의 시작은 20세기초 성병을 화합물로 치료하는 데서 시작되었다. 당시 무당이 굿을 하고 성당에서 기도도 나올 수 있다고 믿던 시대이다. Chemical 이 모든 병을 낫게 할 수 있다는 이성이 눈뜬 것이다. Magic Bullet ! 암에 적용한 Chemical은 아이러니컬 하게도 사람을 죽이는 화학전 무기였다.

05 BIOCHEMISTRY GROUP



Dr. Otto Warburg
1931 Nobel Prize

1922 Otto Meyerhof received a Nobel Prize

“중양의 성장하는 신진 대사와 정상 조직의 신진 대사를 구별하는 것은 무엇입니까?” 이것이 노벨상 질문이었다.

암흑기 80년

새로운 표적: 정상과 구분되는 보편적 암 생리현상

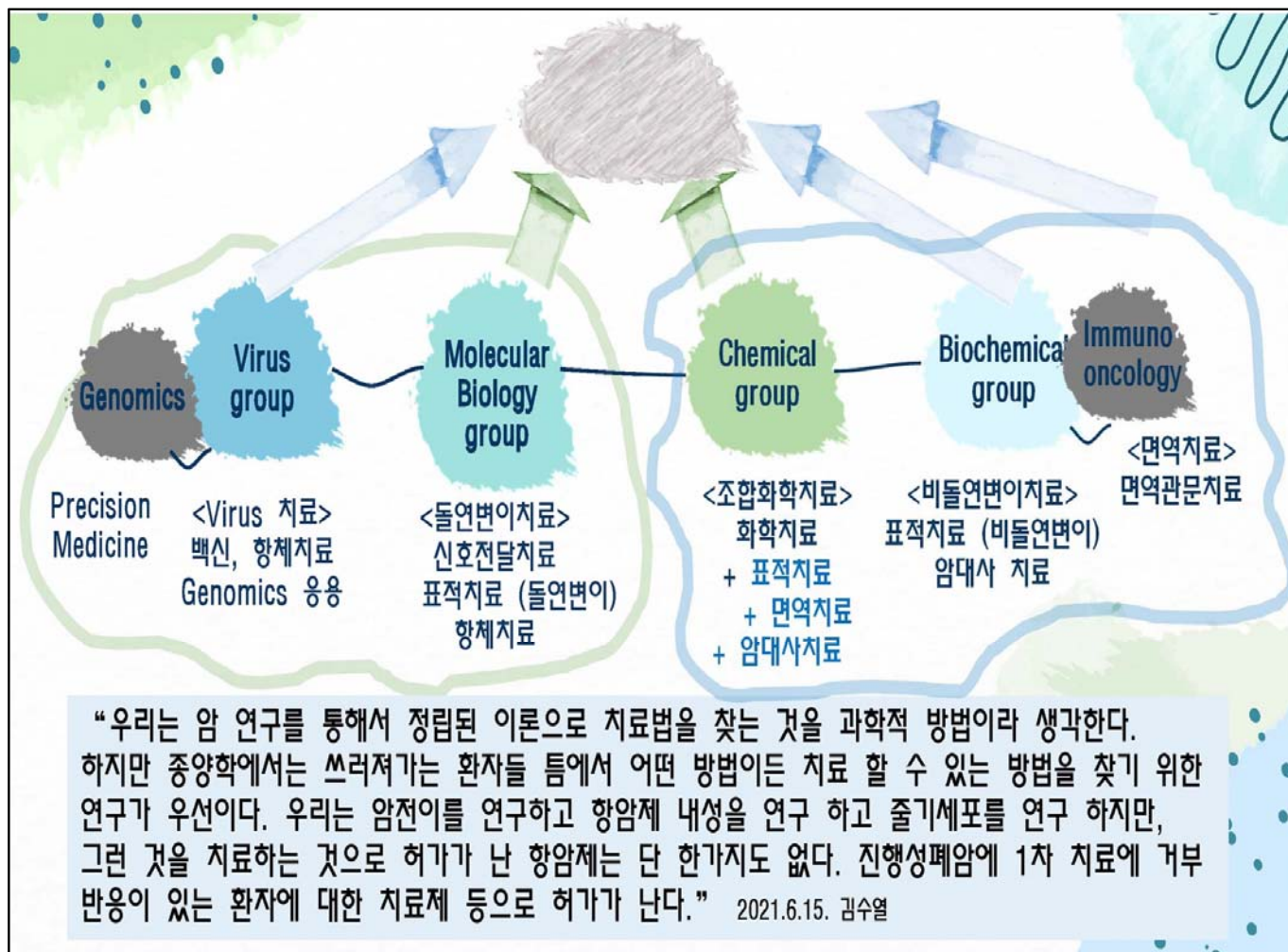
2008 젯산을 이용하는 암호흡

J. Clin. Invest. 118:3930-342 (2008)

1931년 정상과 다른 암의 보편적 생리현상으로 노벨상을 수여 받고도 암 특이적 대사 연구는 거의 80년을 발전 하지 못하고 암흑기에 묻혀 버렸다. HSP와 mTOR 억제까지 내성이 나오면서 표적치료의 한계에 부딪히자 전선의 지휘관들은 새로운 무기를 찾기에 혈안이 되었다. 이때 기적처럼 등장하는 무기가 MCT1 억제제 이었다.

06 DIVERSE TRENDS BUT ONE GOAL

“1980s ~ 1990s에 공부하고 연구를 한 분들은 나와 마찬가지로 War on Cancer의 전쟁피해자 들이다. 우리는 전쟁 후유증에 시달리고 있는 것이다. 분자생물학과 신호전달이 꽃 피울 때 학문을 배워서 그 이론에 경직되어 버렸다. 우리는 유전자 기능을 연구 했지만, 암세포 특이성을 보지 못했고, 암세포를 보았지만 종양을 이해하지 못했으며, 암세포는 조절 할 줄 알았지만 종양을 치료 할 줄 몰랐고, 종양억제제는 만들었지만 환자의 고통은 알지 못했다. 종양학의 이론을 이루는 모든 방법론에 깊이 빠져서 우리는 목적을 상실한 환자들이 되었다. 하지만 50년의 피비린내나는 병원 전쟁터에서 우리가 배운 것은, 우리 모두의 노력이 암을 정복하기위한 목적으로 귀결 된다는 것이었다.” 2021.6.15. 김수열



07 EPILOGUE

“기존의 항암제들은 모두 기전을 알기전에 허가가 났으며, 기전을 알고 난 다음에도 다양한 부작용의 효과가 있다는 것은 잘 알려지고있다. 더군다나 수술, 방사선, 화학요법, 표적치료, 식이요법을 적용한 암환자가 완치 된다면 각 각의 치료가 어떻게 생존에 기여했는지 설명하는 것은 불가능 하다. 가장 중요한 것은 암을 치료 하는 것이며, 암을 정복 하겠다는 의지는 종양학의 패러다임 변화를 일으킬 수 있는 잠재된 무시무시한 엔트로피이다. 이 엔트로피는 가차 없으며 잔인하고 비가역적이며 점령된 이론은 다 지워 버린다. 미래의 종양학은? 누가 미리 알겠는가. 어디서 갑자기 돌연변이와 무관한 면역을 들고나와 연구와 시장을 점령 할 줄 알았는가? 누군가 치료가 가능한 새로운 방법을 찾았다거든 아무리 바빠도 찾아가 들어보도록 하라. 새로운 변화에 올라타는 기회가 될 수도 있지만, 당신이 지워 질 수 있는 위기가 될 수도 있기 때문이다.” 2021.6.15 김수열

Thomas Kuhn 박사
“Paradigm Change”



An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as a background for the top half of the slide.

Plenary Session I

윤영섭 (연세대 의대)

Vascular regeneration with stem cells or reprogrammed cells

Vascular regeneration with stem cells, reprogrammed cells and engineering

Young-sup Yoon, MD, Ph.D

Distinguished Professor of Medicine

Avision Biomedical Research Institute

Yonsei University College of Medicine

We developed a fully defined, clinically-compatible cell culture system that can generate purified, functional, and therapeutically effective endothelial cells (ECs) from human pluripotent stem cells (hPSCs), which include human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. We further encapsulated hPSC-ECs within the nanomatrix gel and transplanted them into experimental hindlimb ischemia. These encapsulated hPSC-ECs remained engrafted for more than 10 months in ischemic tissues, and when compared to bare hPSC-ECs, they exerted higher and prolonged neovascularization and showed better vascular regenerative capacity.

Direct conversion or reprogramming of human postnatal cells into ECs, bypassing stem or progenitor cell status, is crucial for cell therapy, and pathophysiological investigation but has remained largely unexplored. We thus sought to directly reprogram human postnatal dermal fibroblasts (HDFs) to ECs with vasculogenic and endothelial transcription factors (TFs) and determine their vascularizing and therapeutic potential. We found that ER71/ETV2 alone is able to directly reprogram human postnatal cells to functional, mature ECs, referred to as reprogrammed ECs (rECs). These rECs could be valuable for cell therapy, disease investigation, and exploration of the reprogramming process.

발표자 이력서

Young-sup Yoon, M.D. Ph.D

Distinguished Professor

Avison Biomedical Research Institute

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

E-mail: ysyoon1@yuhs.ac



Education

1. 1983-1989: Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea (M.D.)
2. 1991-1993: Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea (MS)
3. 1993-1998: Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea (Ph.D.)
4. 2000-2002: Tufts University, Post-doctoral Fellow

Experience

- 1989-1994: Internship and Residency, Internal Medicine, Yonsei Univ. Medical Center, Seoul, Korea
- 1994-1997: Military Service
- 1998-1999: Fellowship, Cardiology, Yonsei University Medical Center, Seoul, Korea
- 1999-2000: Faculty, Cardiology, Yonsei University Medical Center, Seoul, Korea
- 2000-2002: Postdoctoral Fellowship, Caritas St. Elizabeth's Medical Center (CSEMC), Boston, MA
- 2003-2007: Assistant Professor, Tufts University School of Medicine, CSEMC, Boston, MA
- 2006-2007: Director of Stem Cell Biology at CSEMC
- 2007-2008: Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine
- 2008-2013: Director of Stem Cell Biology, Associate Professor, Emory University
- 2015- : Distinguished Professor, Yonsei University College of Medicine
- 2018- : Bruce R. Logue Chair of Cardiology, Emory University

References (Relevant to the current presentation)

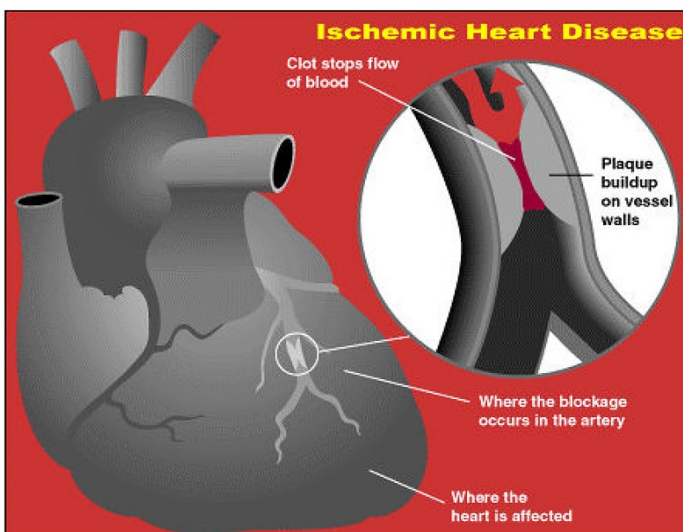
- 1) Lee SJ, Kim S, Byun J, Han JW, Park IH, Yoon YS*. Therapeutic effects and long-term dynamic vascularization by implantation of purified endothelial cells derived from human pluripotent stem cells via a defined system and encapsulated by nanomatrix. *Circulation* 2017;136:1939-1954.
- 2) Lee S, Park C, Han JW, Kim JY, Cho K, Kim EJ, Kim S, Lee SJ, An HJ, Sin MY, Sharma S, Yoon YS*. Direct reprogramming of human dermal fibroblasts into endothelial cells using ER71/ETV2. *Circ Res* 2017;120:848-861. (Cover article with an editorial)
- 3) Lee SH, Lee S, Yoon YS*. Vascular Regeneration with New Sources of Endothelial Cells: Pluripotent Stem Cells and Directly Reprogrammed Cells. *Circ Res* 2019;124:29-31.

Vascular Regeneration with Stem Cells, Reprogrammed Cells and Engineering

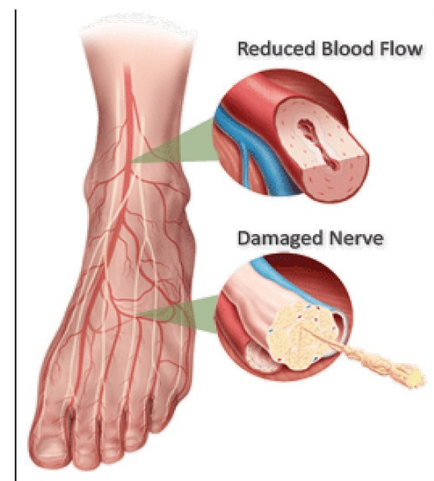
Young-sup Yoon, MD, Ph.D, FAHA
Distinguished Professor
Yonsei University
Bruce R. Logue Chair
Emory University

Ischemic Cardiovascular Disease

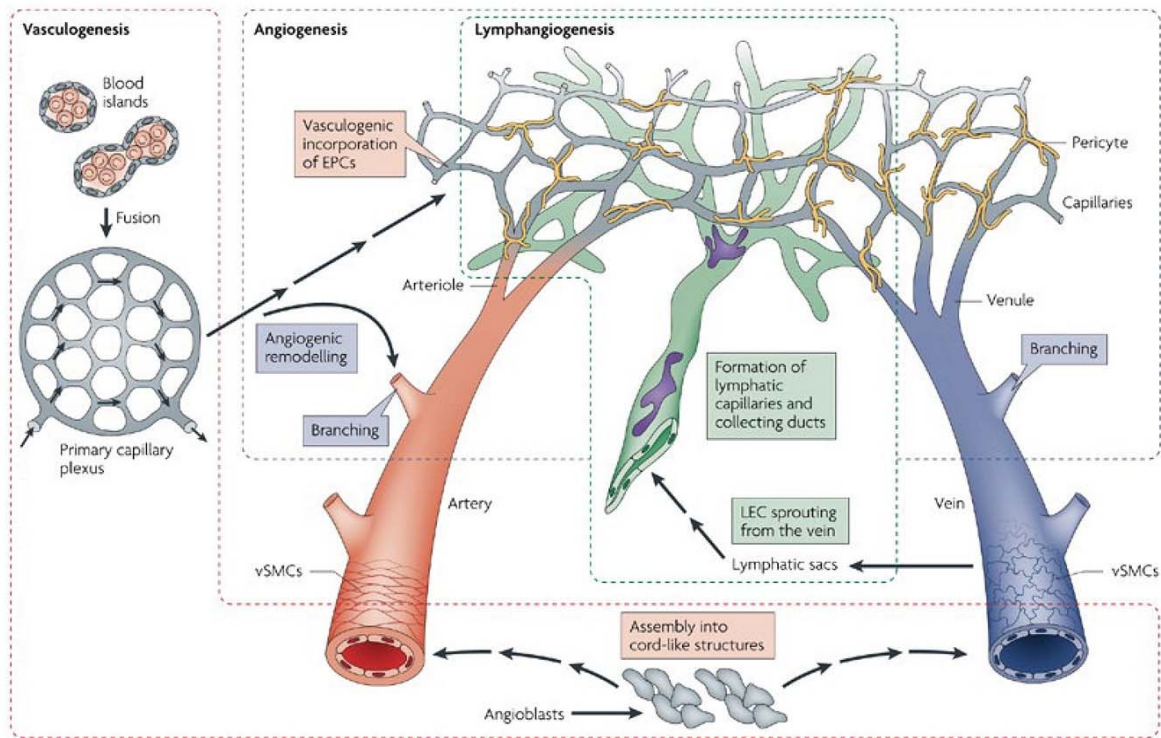
Loss of vessels



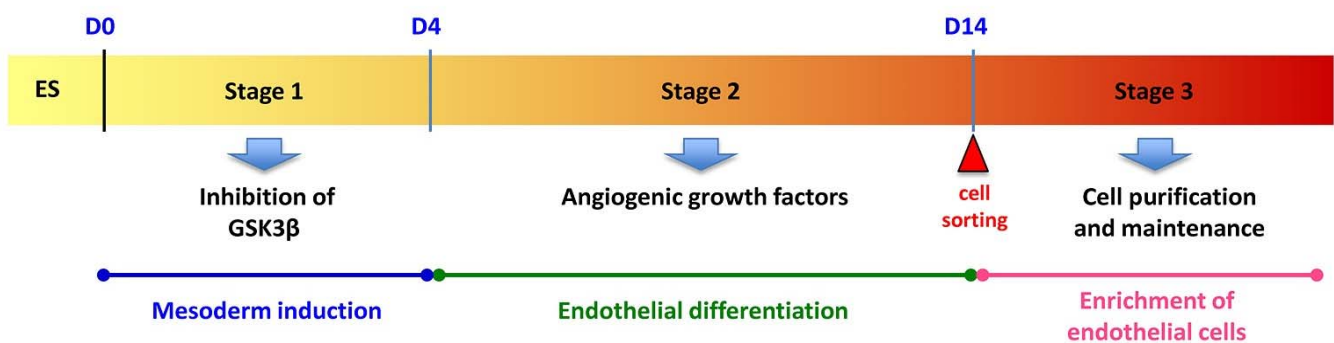
Peripheral vascular obstructive disease



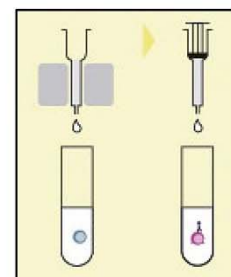
Vessel Formation



Human pluripotent stem cell differentiation using a 2D system



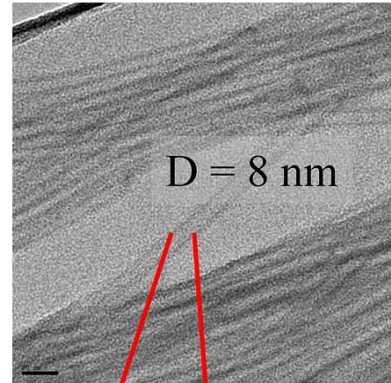
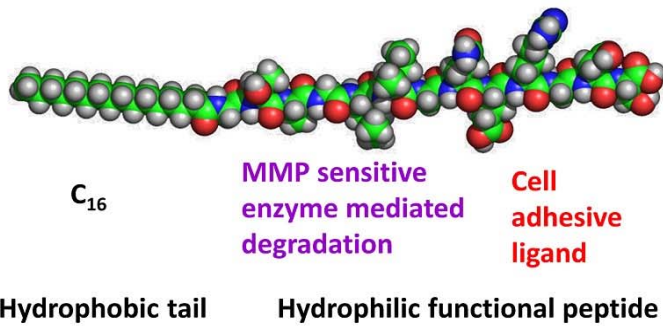
- Cell lines: Human ESC H1, H9, and Human iPSC BJ1
- Angiogenic growth factors: VEGF, EGF, bFGF, etc



MACS sorting

Lee SJ et al, Circulation 2017

Peptide Amphiphiles (PA)



PAs incorporate:

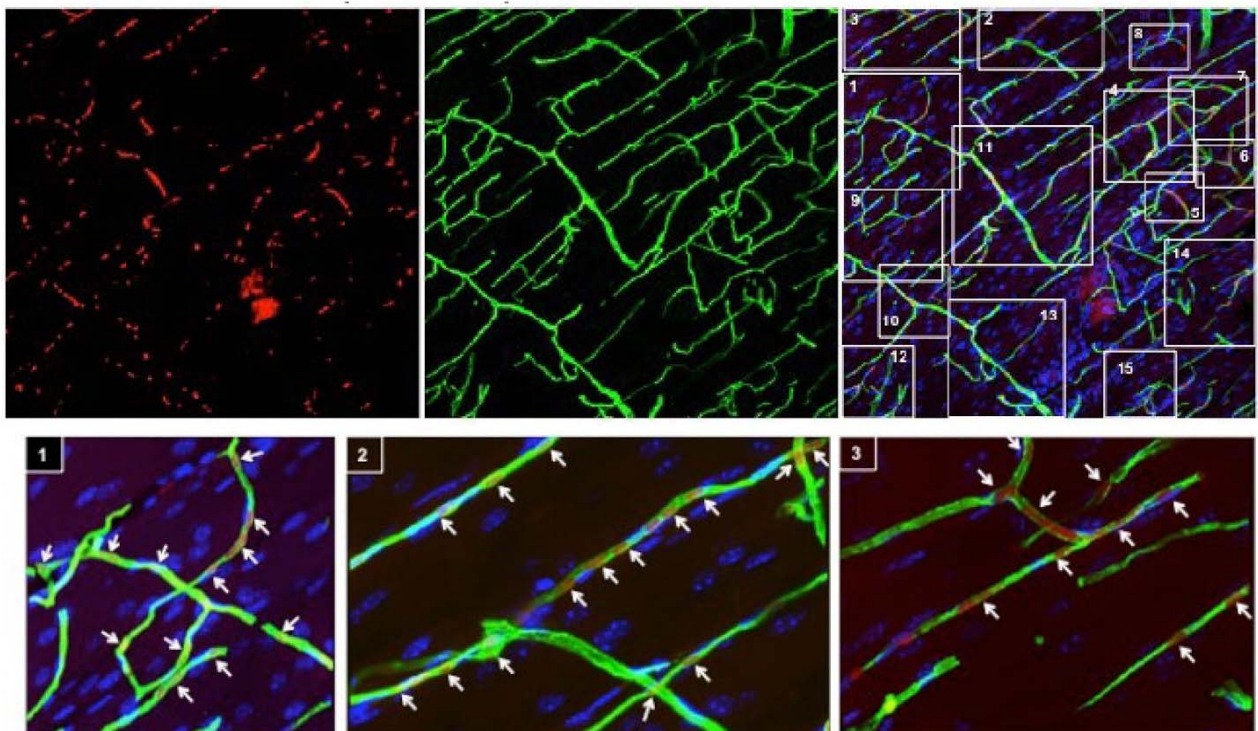
- Cell adhesive ligand: RGDS
 - Derived from natural ECM protein - fibrin
 - Promotes cell adhesion and retention
- MMP-2 degradable sequence

Jun et al, ACS Nano, 2008; Ban et al, ACS Nano 2015

8-10 nm

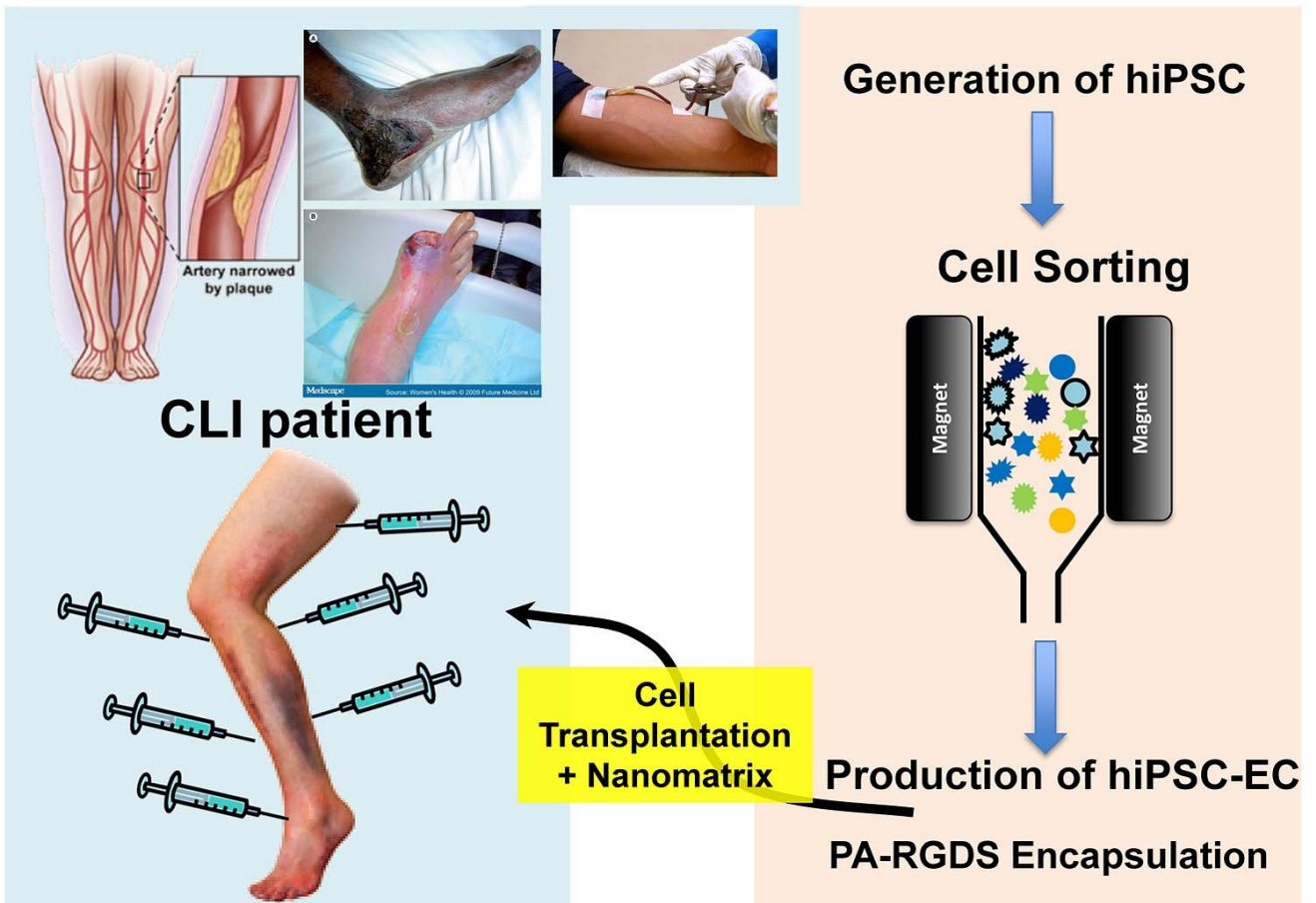
Long-term Vasculogenic Effects of PA-RGDS/hPSC-ECs

10 months

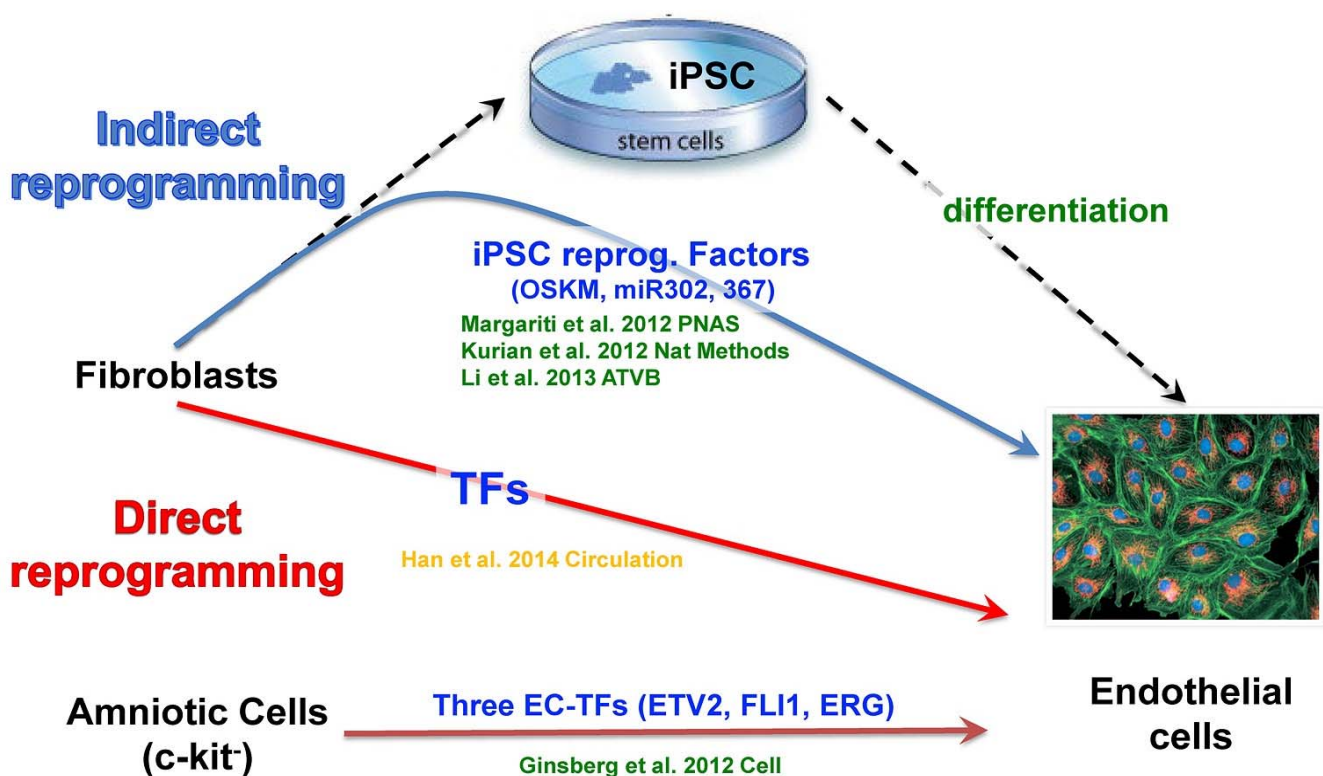


Lee SJ et al, Circulation 2017

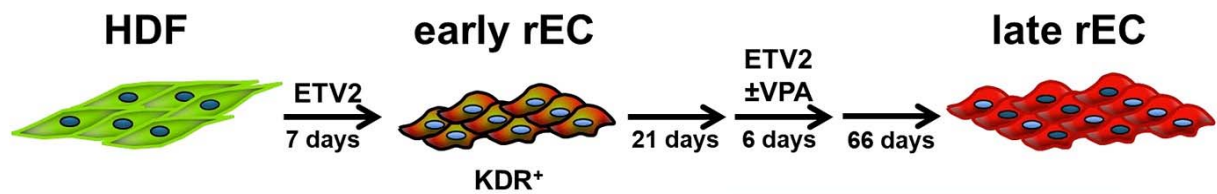
hiPSC-EC Transplantation



Endothelial cell Reprogramming



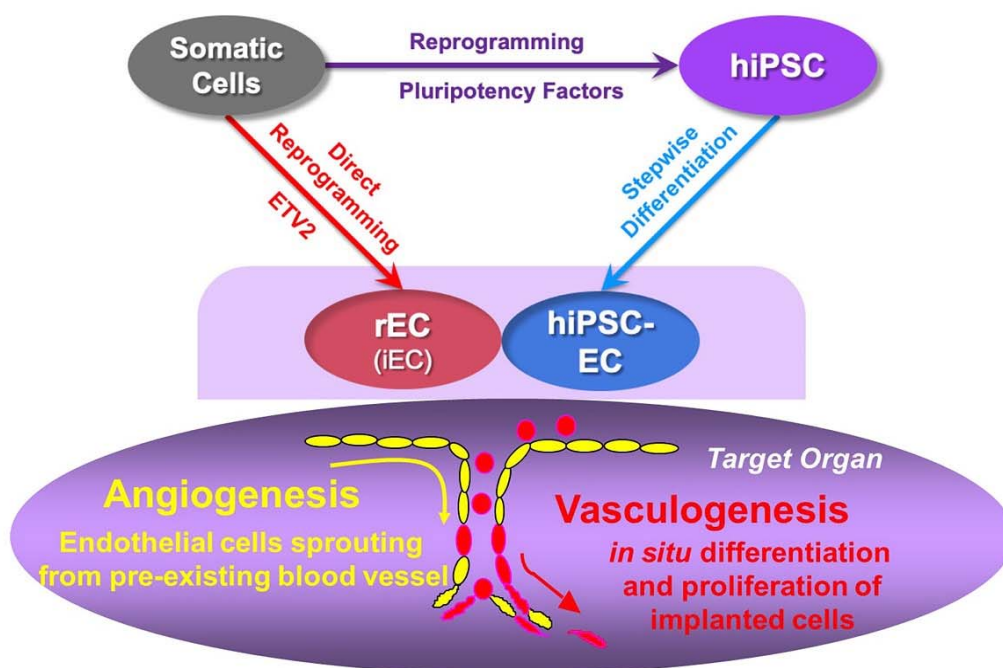
Direct Reprogramming of HDFs into ECs by ETV2



early rEC	late rEC
• Immature EC	• Mature EC
• ETV2 required	• ETV2 re-induction \pm VPA, long-term culture required
• CDH5, KDR, TEK, CD34 high • PECAM1, VWF low	• CDH5, KDR, TEK, CD34, VWF maintained • PECAM1 expression increase to ~60%
• Ac-LDL uptake in vitro • Tubular structure formation in vitro	• NO production • Tubular structure formation in vitro
• mixed signatures of EC and fibroblast • Enriched angiogenic factors than HUVEC (VEGFA, FGF2, ANGPT1 and MMPs)	• Repressed fibroblast genes • Minimal expression of ETV2 • Mimicking the phenotype of HUVECs and HMVECs
• Contribution to vessel formation in vivo • Therapeutic and vessel forming potential	• Contribution to vessel formation in vivo -Long-term durability
• Future application: autologous cell therapy for tissue ischemia	• Future application: Pathophysiological investigation of vascular disease or drug discovery

Modified from Cheng et al., Circ. Res., 2017
Lee et al., Circ Res. 2017

Two Emerging Methods for Inducing Neovascularization



Lee et al., Circ. Res. 2019



Plenary Session II

좌장: **차신우** KITOX

7월 29일 5:15-6:45

좌장 이력서

Shin Woo Cha, Ph.D

Senior Researcher

Korea Institute of Toxicology

E-mail: swcha@kitox.re.kr



Education

1. 1981-1985: College of Veterinary, Seoul National University, Seoul, Korea, B.S.
2. 1989-1992: College of Veterinary, Seoul National University, Seoul, Korea, M.S.
3. 1994-1999: Veterinary Biochemistry & Laboratory, Seoul National University, Korea, Ph.D.

Experience

1. 1987-1995: 한국화학연구소 독성평가센터, 연구원
2. 1995-2001: 한국화학연구소 독성평가센터, 선임연구원
3. 2002-2004: 한국화학연구소 부설 안전성평가연구소, 선임연구원
4. 2004-present: 한국화학연구소 부설 안정성평가연구소, 책임연구원

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as the background for the slide.

Plenary Session II

이승환 (서울대 의대)

Efficient & successful new drug development through
clinical pharmacological approach

Efficient & successful new drug development through clinical pharmacological approach

SeungHwan Lee, M.D, Ph.D.

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

Most of drugs have a dose-pharmacokinetic(PK)-pharmacodynamic(PD)-clinical effect relationship, which varies among patient groups or individuals. Clinical pharmacology studies the mechanism of action of drugs in human including PK-PD relationship and its diversity, and is a key discipline for drug development and optimal pharmacotherapy. Based on the advance in molecular biology, various new drug candidates with high potential for success are being developed, but the rate at which these candidates are approved as new drugs is still very low. In some cases, the cause of failure is a problem with the candidate itself, but in many cases, it is the wrong clinical development strategy and design due to the lack of clinical pharmacological understanding for the candidate. In this presentation, we will focus on some cases of successful and efficient drug development through clinical pharmacological approach.

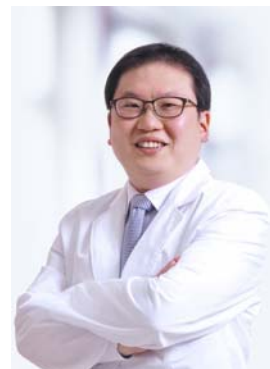
발표자 이력서

SeungHwan Lee, M.D. Ph.D

Associate Professor

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics,
Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

E-mail: leejh413@snu.ac.kr



Education

1. 2001-2007: Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea (M.D.)
2. 2008-2010: Seoul National University Graduate School, Seoul, Korea (M.S.)
3. 2010-2012: Seoul National University Graduate School, Seoul, Korea (Ph.D.)

Experience

1. 2008-2012: **Resident**, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
2. 2012-2015: **Captain** (Medical researcher), Armed Forces Medical Research Institute, Daejeon, Korea
3. 2015-2019: **Assistant Professor**, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
4. 2017-Present: **Head**, QI office, Clinical Trials Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
5. 2019-Present: **Associate Professor**, Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

References (Recent articles)

1. Yoon DY, Lee S, Ban MS, Jang IJ, Lee S. Pharmacogenomic information from CPIC and DPWG guidelines and its application on drug labels. *Transl Clin Pharmacol*. 2020;28:189-98.
2. Hwang JG, Jeon I, Park SA, Lee A, Yu KS, Jang IJ, Lee S. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of DWP14012 (fexuprazan) in healthy subjects with different ethnicities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1648-57.
3. Sunwoo J, Ji SC, Oh J, Ban MS, Nam JY, Kim B, Song GS, Yu KS, Jang IJ, Lee S. Pharmacodynamics of tegoprazan and revaprazan after single and multiple oral doses in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1640-7.
4. Lee SW, Oh J, Kim AH, Ji SC, Park SI, Yoon SH, Chung JY, Yu KS, Jang IJ, Lee S. Oral absorption of voriconazole is affected by SLCO2B1 c.*396T>C genetic polymorphism in CYP2C19 poor metabolizers. *Pharmacogenomics J*. 2020;20:792-800.
5. Yoo H, Kim Y, Jang IJ, Yu KS, Lee S. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Interactions Between Evogliptin and Glimepiride in Healthy Male Subjects. *Drug design, development and therapy*. 2020;14:5179-87.

Efficient & Successful New Drug Development through Clinical Pharmacological Approach

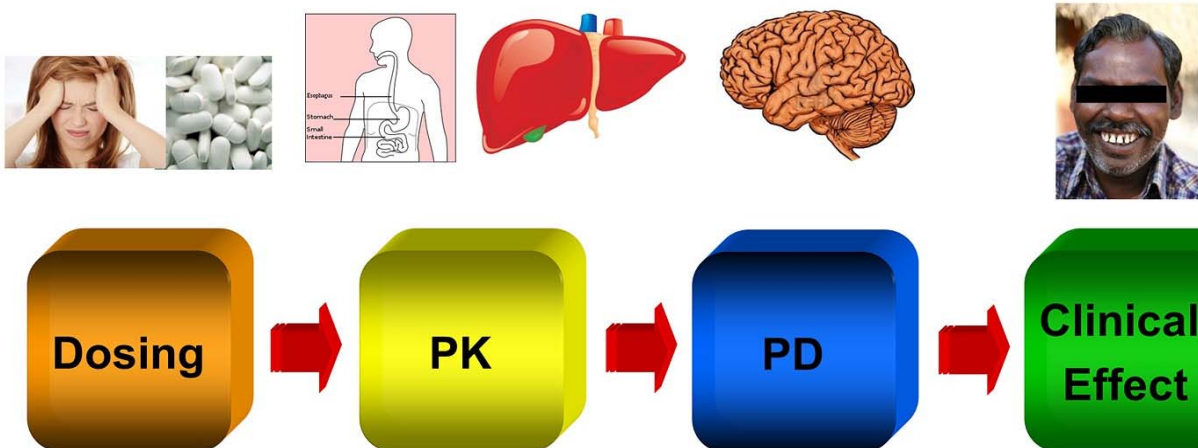
SeungHwan Lee, M.D, Ph.D.

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics,
Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

KSBMB DDC Jeju Workshop
2021.07.29.

SNUH 서울대학교병원
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

How drug works?

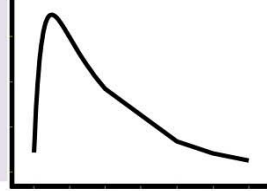


SNUH 서울대학교병원
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL

How drug works?

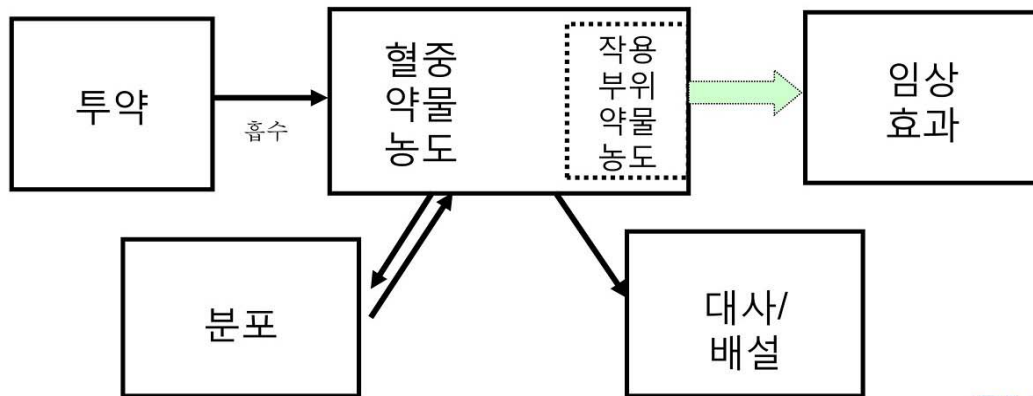
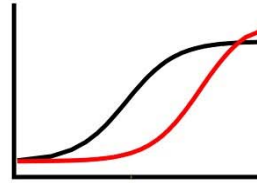
약동학
(PHARMACOKINETICS)

How the body
absorbs,
distributes,
metabolizes
and excretes drugs



약력학
(PHARMACODYNAMICS)

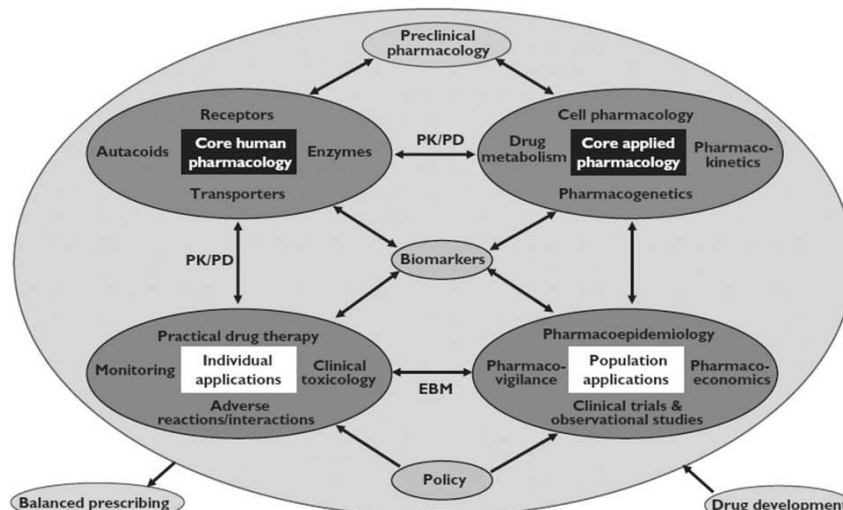
How the drug
makes
an effect in
the body



SNUH
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY
HOSPITAL

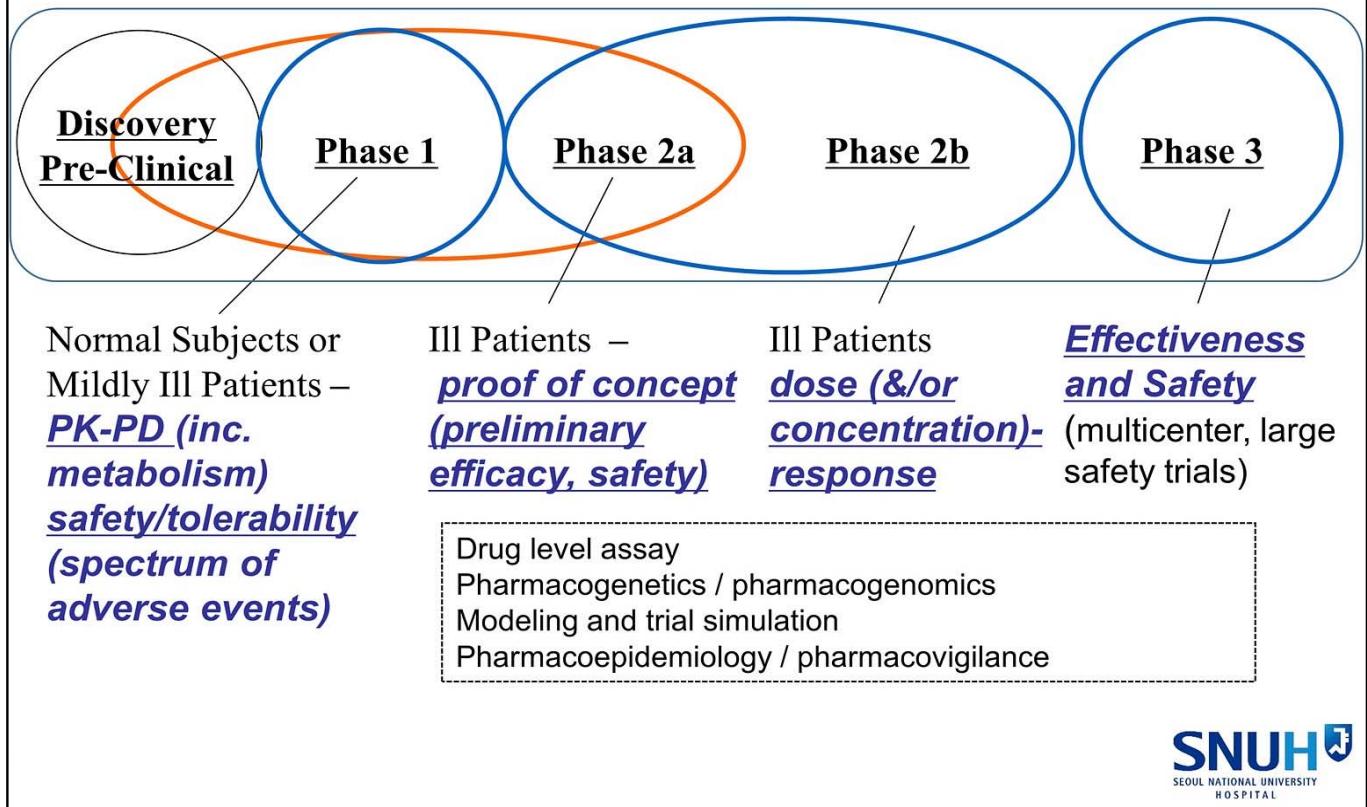
Clinical Pharmacology

- 인체에서의 약리학"을 다루는 학문 분야로, 인체와 약물 사이에 관계되는 모든 면을 다루는 과학의 영역
- Keyword: 약물의 탐색(Discovery), 개발(Development), 이의 규제(Regulation) 및 유용성(Utility)

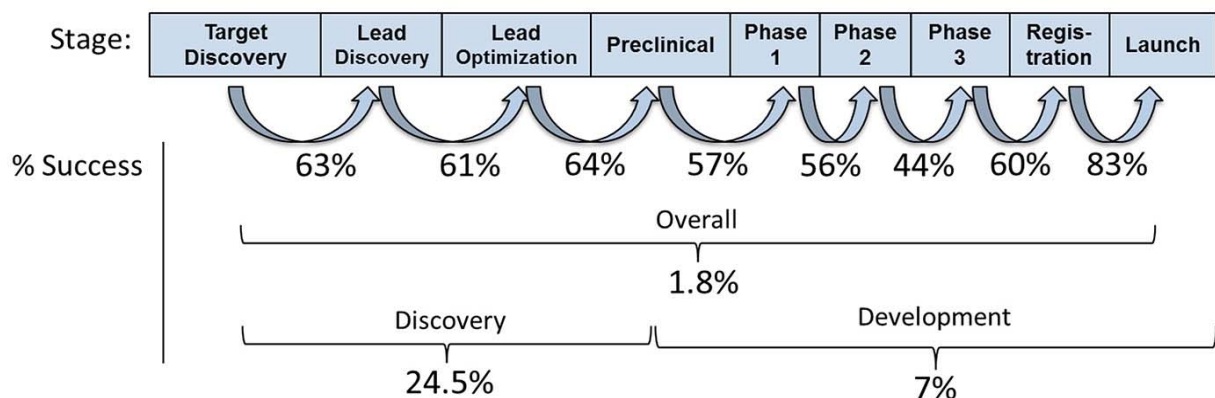


SNUH
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY
HOSPITAL

Drug development process



Failure rate of new drug development



How overcome the limitations

- **TPP based Drug Development**
- **Target Product Profile (TPP) in Scientific/Medical aspect**
 - Targeted Usage (Indication)
 - Route, Dosing Frequency
 - Drug/Food Interactions
 - Efficacy
 - Adverse effects: Potential for off-target pharmacologic effects
 - Mechanism of Action: Receptor interaction, Duration of effect, Reversibility
 - First-in-class drug or not
 - Preclinical data: Preclinical PK, Toxicological potential, Potential for species specific activity

How overcome the limitations



- 적정 동물 모형 선정
- 효율적 비임상시험 설계...

- 비임상 자료 해석
- 효율적 임상개발 전략 설정
- 적절한 FIH 임상시험 설계...

- 적응증 설정
- 적정 용량/용법 설정
- 적정 평가 지표 설정...

- 부가 정보 확보
- 적응증 확대 자료 생성
- 약가 설정 보조 자료 확보...

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as the background for the top half of the page.

Plenary Session II

강종구 (바이오톡스택 대표)

신약개발에서 실험동물과 비임상시험의 소개

Introduction of the Laboratory Animals and non-clinical study for New drug development

Jong Koo Kang, CEO / D.V.M., Ph. D.

Biotoxtech Co., Ltd

Laboratory animals are required to study the toxicity of chemicals or, as in safety evaluations, to establish the absence of toxic effects for new compounds or to determine the risk which they may represent to humans. The most commonly used laboratory animals are mice, rats, dogs, rabbits, guinea pigs and monkeys. The process of drug development involves non-clinical and clinical studies. The main goals of non-clinical studies are to determine a starting, safe dose for first-in-human study and assess potential toxicity of the product, which typically include new chemical and biological drugs. Non-clinical studies are conducted using different protocols including animal studies, which mostly follow the Good Laboratory Practice (GLP) regulations. During the early pre-clinical development process, also known as Go/No-Go decision, a drug candidate needs to pass through several steps, such as determination of drug availability, absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME) and preliminary studies that aim to investigate the candidate safety including genotoxicity, mutagenicity, safety pharmacology and general toxicology.

These studies must be conducted before the Investigational New Drug (IND) application. The purpose of IND-enabling studies is to secure approval to conduct the first-in-human clinical trials with a new drug. The package of non-clinical studies should cover all information needed for the safe transposition of drugs from animals to humans, generally based on the non-observed adverse effect level (NOAEL) obtained from general toxicity studies. MRSD (Estimating the maximum recommended starting dose) of a pharmaceutical for phase I human clinical trials and the non-observed adverse effect level (NOAEL) for non-pharmaceuticals is currently based exclusively on an extrapolation of the results of repeated toxicity studies. After IND approval, other GLP experiments for the evaluation of chronic toxicity, reproductive and developmental toxicity, carcinogenicity and genotoxicity, are carried out during the clinical phase of development.

발표자 이력서

Jong Koo Kang, CEO / D.V.M., Ph. D.

Biotoxtech Co., Ltd

E-mail: jkkang@biotoxtech.com



Education

1. 1976.3~1983.2 : College of Veterinary Medicine, Seoul National University, D.V.M.
2. 1983.3~1985.2 : College of Veterinary Medicine, Seoul National University, M.S.
3. 1987.4~1990.3 : College of Veterinary Medicine, Tokyo University, Ph. D.

Experience

- 1985 ~ 1987 : 일본 하이폭스안전성연구소, 독성부 연구원
- 1990 ~ 2021 : 충북대학교 수의과대학 교수 / 현 명예교수
- 2000 ~ 현재 : (주)바이오독스텍 대표이사 / 회장
- 2013 ~ 현재 : (주)세종벤처파트너스 대표이사
- 2020 ~ 현재 : (주) KeyFronBio 대표이사
- 2021 ~ 현재 : (주) KeyPrimeReserch 회장
- 2017 ~ 현재 : 한국바이오협회 부회장
- 2018 ~ 현재 : 한국 CRO협회 회장
- 2020 ~ 현재 : 국가수의자문회의 자문위원
- 1998 ~ 현재 : 식품의약품안전처(청) 중앙약사심의위원회위원
- 1994 ~ 1995 : 미국, 콜로라도주립대학교 수의과대학 방문교수
- 2014 ~ 2017 : (사) 대한수의학회 이사장
- 2011 ~ 2017 : 오송첨단의료산업진흥재단 이사
- 2015 ~ 2017 : (재) 한약진흥재단 이사
- 2014 ~ 2017 : 충북과학기술포럼 초대회장
- 2014 ~ 2017 : 충북과학기술위원회 부회장
- 2007 ~ 2009 : 한국실험동물학회 회장
- 2004 ~ 2006 : 충북대학교 수의대학장, 한국수의과대학학장협의회회장
- 2004 ~ 2006 : 한국독성학회 부회장

Awards

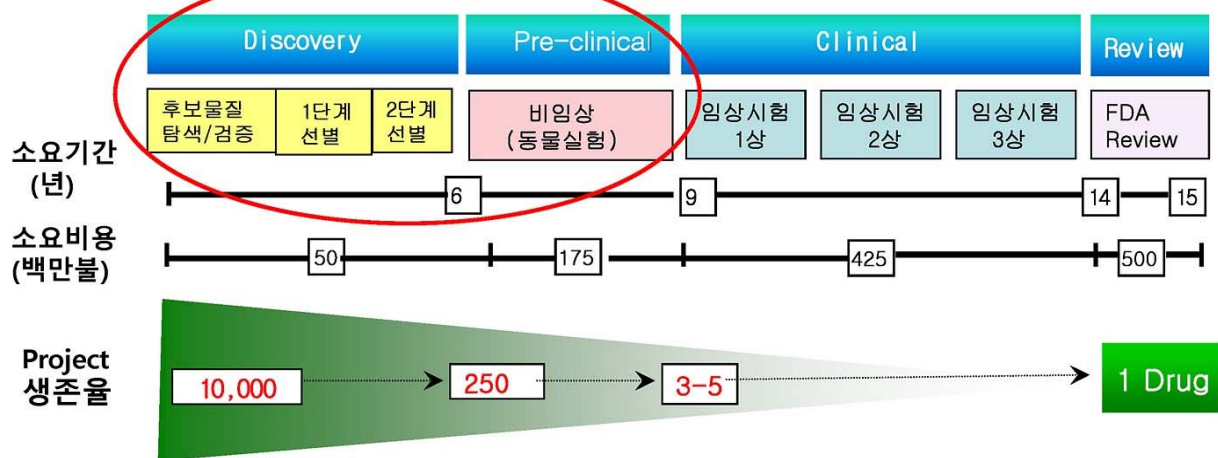
- 2003 : 국무총리상 (보건산업진흥부문)
- 2006 : 보건복지부장관상 (보건산업진흥대상)
- 2012 : 보건산업진흥대상 (바이오부문)
- 2013 : 2012년 국가연구개발 우수성과 100선(미래창조과학부) /우수과제 4선
- 2014 : 과학기술훈장 도약장 서훈
- 2018 : 산업통상자원부장관상 (IP-R&D부문)
- 2014 : 자랑스런 서울대 수의대인상
- 2021 : 옥조근정훈장

References

- 국내외 신약연구 및 독성기술 관련 학술논문 : 500여편
- 독성시험 관련 보고서 : 20,000여편

신물질 개발 다단계 과정과 성공율

제약산업은 High Risk / High Return 사업



신약개발 기간 : 평균14.7년, 개발비용 : 17.8억불 (1.8조)

신물질 성공율은 1만분의 1 확률이지만 비임상시험을 통과하면 성공률은 1/3~1/5로 높아짐. 따라서 개발단계에서 가장 어려운 난관은 죽음의 계곡이라 불리는 비임상시험에 진입하여 통과하는 것

신물질 개발은 독성 및 부작용에 대한 불확실성 때문에 사업의 성패는 안전성 유무에 달려 있다. 이런 연구는 동물을 사용하여 수행되므로 비임상 연구에서의 잘못된 판단은 임상시험시 약화사건을 유발.

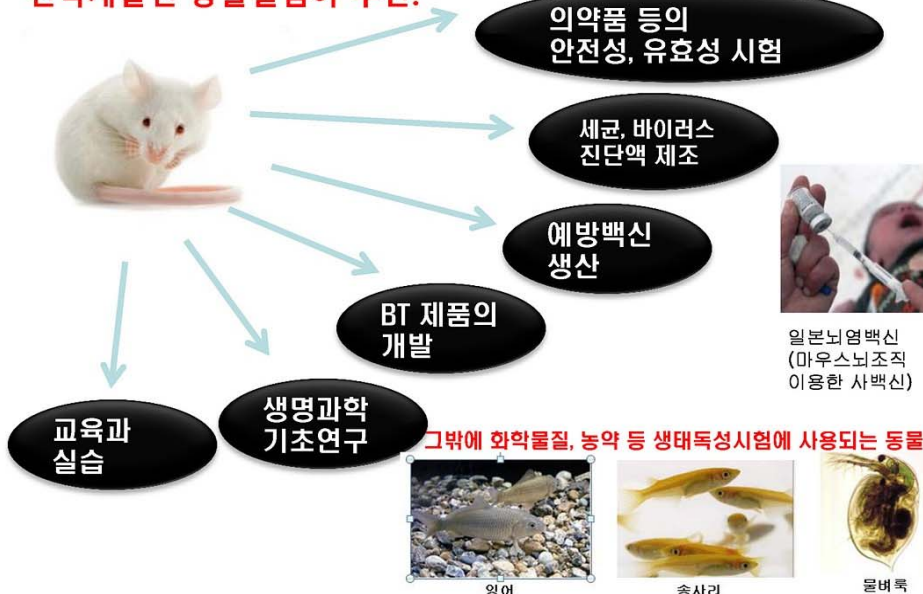
실험동물이란 ?

실험동물은 살아 있는 시약, 살아있는 도량형으로 생명과학을 위한 시험, 연구뿐만 아니라 교육자료로서, 또한 생물학적 제제 등의 제조에 중요한 것으로서 규제된 상태로 번식, 생산되는 동물

실험동물(laboratory animal)

- 동물실험을 목적으로 사용 또는 사육되는 동물
- 생명과학 분야에 두루 사용되는 필수 불가결한 연구수단
- 살아있는 시약, 살아있는 도량형

신약개발엔 동물실험이 우선!



법률로 정한 실험동물(9종)



신물질 개발에 있어서의 비임상시험



비임상 시험

사람에 대한 임상시험 실시 전에 **동물**을 사용하여 안전성과 부작용의 예측을 위해 수행되는 일련의 시험을 말함. 허가를 위하여 반드시 수행되어야 함

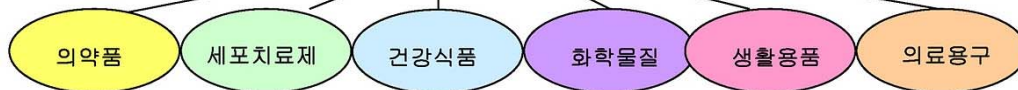
- 일반독성시험 - 특수독성시험 - 약효약리시험 - 약물동태 · 독성동태시험



안전성, 유효성 평가



의약품, 생물학적 제제, 세포치료제, 유전자치료제
건강기능식품, 화학물질, 농약, 의료용구 등 개발 등



When a candidate substance turns into a drug

비임상시험의 목적 : 과학적으로 의미있고 윤리적으로 합당한 임상시험을 위한 기초자료의 확보

- 약효가 있는가?
- 목적이외의 작용은?
- 흡수되는가? 표적장기에 도달하는가?
- 대사는? 배설은?

약효약리시험
안전성약리시험
흡수 · 분포시험
대사 · 배설시험

- 심각한 독성이 없는가?
- 어떤 독성이 있는가?



단회 · 반복독성시험 General toxicity
변이원성시험 Mutagenicity
생식 · 발생독성시험 Reproductive toxicity
발암성시험 Carcinogenicity
의존성시험 Dependence

Why do you do it?

유효성과 안전성을
평가를 위해

후보물질이 약물로 개발되는 과정에 있어 윤리적
문제를 포함, 사회적 책임이 요구됨

법규규제, 윤리규제, 사회적규제

신약개발에서 비임상시험의 목적

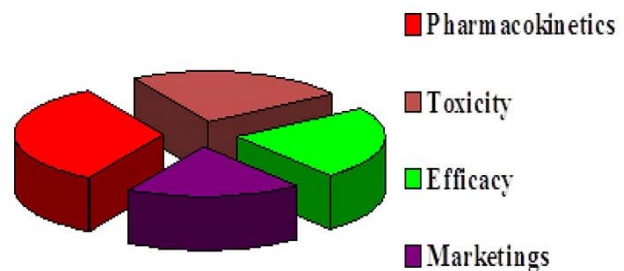
목적 : 과학적으로 의미있고 윤리적으로 합당한 임상시험을 위한 기초자료의 확보

- 환자에서 독성을 나타내는 표적장기 및 모니터링 인자동정
- 용량과의 상관성(독성동태)
- 사람에서 부작용 및 독성 반응예측
- 회복성 여부
- Safety margin
- 임상시험에서의 안전한 초기 투여용량 (Maximum Recommended Starting Dose) (MRSD) : 최대초기추천용량 설정 : 비임상 반복투여시험의 NOAEL을 지표로 산정
- 임상시험의 monitoring을 위한 parameters 제시
- Species 차이에 대한 human에서의 연관성



비임상시험의 중요 points

- 물질의 종류 - Guideline(case-by-case)
- 투여의 경로
- 용량설정에 대한 근거
- 시험의 design
- 동물의 선택
- 임상시험의 design 및 기간
- 임상사용 예정량



의약품 등의 독성시험기준 (식품의약품안전처 고시 제2017-71호)

의약품 등 화학물질의 안전성 평가를 위하여 실시하는 비임상독성시험의 표준적 실시방법을 정함으로써 시험결과의 신뢰성을 확보하여 의약품 등의 안전성 평가에 적정을 기함

의약품 등의 안전성시험에 있어서 독성시험 항목

1. 단회투여 독성시험 (마우스, 랫드, 비글견, 영장류)
2. 반복투여 독성시험 (2주, 4주, 13주, 26주, 52주, 104주)(마우스, 랫드, 비글견, 영장류)
3. 생식·발생독성시험
 - a. 수태능 및 초기배 발생시험 (Segment I)(마우스, 랫드)
 - b. 출생 전·후 발생 및 모체기능시험 (Segment III)(마우스, 랫드)
 - c. 배·태자 발생시험 (Segment II)(토끼)
4. 유전독성시험
 - a. 복귀돌연변이시험 b. 염색체이상시험 c. 소핵시험(마우스) d. 마우스 림포마 TK 시험
5. 면역독성시험
 - a. 아나팔락시스 쇼크반응시험(기니픽) b. 수동피부아나팔락시스반응 (랫드,마우스 또는 기니픽)
 - c. 광감작성 시험 (기니픽) d. 피부감작성 시험 (기니픽)
6. 발암성 시험 (마우스, 랫드)
7. 국소독성시험
 - a. 피부자극시험(토끼) b.안점막자극시험(토끼) c.구강점막자극시험(햄스터)
 - d. 광독성시험(기니픽)
8. 흡입독성시험(단회, 반복) (마우스, 랫드)
9. 안전성약리 (Core battery 시험)
 - a. 중추신경계시험(랫드, 마우스) b. 호흡기계시험 (랫드) c. 심혈관계시험 (비글, 영장류)
10. 동물실험대체시험

반복투여 독성시험

시험물질을 시험동물(설치류 및 비설치류)에 반복투여하여 중·장기간(2주, 4주, 13주, 26주, 52주, 104주) 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 시험

투여경로 : 원칙적으로 임상적용경로

투여기간 : 임상시험기간 및 임상사용 예상기간에 따라 정함

투여횟수 : 1일 1회 주 7회 투여를 원칙으로 함

투여용량 : 3 단계 이상 : 최대내성용량과 무해용량 포함 용량반응 관계가 나타나도록 설정

최대내성용량 : 시험물질을 시험동물에 투여하였을 때 대조군에 비하여 10%이내의 체중증가 억제 또는 상승을 나타내면서 사망에 영향을 미치지 않는 독성증상이 나타날 것으로 기대되는 최소용량

무독성용량(NOEL) : 시험물질 투여시 동물에 어떠한 독성증상도 나타나지 않을 것으로 기대되는 최대용량을 설정하고 표적장기 및 용량-독성 반응관계를 도출 독성을 평가(MRSD :1상 최대추천개시용량 지표)

회복군 : 독성변화의 가역성과 지연성 독성 검토를 위해 회복군을 두는 것이 바람직



관찰 및 평가항목



랫사육실



개사육실

- **동물중 (계통)** : 유효량과 독성량을 비교, 안전역을 추정을 위해 주요 약효가 인정된 동물과 단회시험 동물과 같은 종이 바람직
- **동물수** : 설치류 암·수 각각 10마리이상 / 비설치류 암·수 각각 10마리이상
- **체중변화 / 사료섭취량 / 물섭취량 측정**
- **혈액학적검사** : 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수, 혈색소량, 헤마토크리치, 백혈구백분율, 혈액응고시간, 망상적혈구수
- **혈액생화학적 검사** : 혈청(혈장)단백, 알부민, A/G비, 혈당, 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 총빌리루빈, 요소질소, 크레아티닌, 트랜스아미나제 (AST, ALT), 알칼리포스파타제(ALP), 염소, 칼슘, 칼륨, 무기인 외 PT, aPTT 등
- **뇨검사, 안과학적검사,**
- **병리학적검사**(육안적 관찰, 장기중량측정, 병리조직학적검사)
- **기타기능검사** : 심전도, 시각, 청각, 신기능검사
- **회복성시험 / 확실중독량 및 무독성량**

Maximum Recommended Starting Dose (MRSD) : 최대추천개시용량

-동물시험에서 안전하고 효과가 있는 것으로 확인된

시험약 (Investigational Medicinal Products/임상시험용의약품)이

-인간에게도 과연 안전하고 효과가 있는지 확인하기 위하여

최초 사람(FIH, First in Human))에게 투여를 허용할 수 있는 최대추천개시용량

Step 1 : Determine "No Observed Adverse Effect Level" (NOEL)

Step 2 : Convert NOEL to a "Human Equivalent Dose" (HED)

Step 3 : Select HED from the most appropriate species

Step 4 : Apply a safety factor (>10-fold) to give a MRSD

Step 5 : Adjust MRSD based on the pharmacologically active dose (PAD)

[Minimal Acceptable Biological Effective Level (MABEL)]

$$\text{MRSD}(\text{mg/kg}) = \text{HED} \div 10 (\text{Safety Factor})$$

$$\text{HED} = \text{NOEL} \div \text{Conversion Factor}$$

or

$$\text{NOEL} \times \text{Conversion Factor}$$

Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m ² , Multiply by km	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED ^a in mg/kg, Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	---	---
Child (20 kg) ^b	25	---	---
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys ^c	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

How to Choose MRSD in Rat repeated toxicity test?

동물(개, 쥐 등)에서 시험약에 대한 NOEL을 확인하여 : 20 mg/kg

해당동물(쥐)의 Conversion Factor로 나누어 (곱하여) : $20\text{mg/kg} \div 6.2$
6.2 (0.16) $20\text{mg/kg} \times 0.16$

사람에게 대응하는 용량(Human Equivalent Dose :HED) : 3.2 mg/kg

다시 안전계수(safety factor) 10으로 나누어 구한다. : 0.32 mg/kg

$$\text{MRSD}(\text{mg/kg}) = \text{HED} \div 10 (\text{Safety Factor})$$

성인에서의 MRSD : $0.32 \text{ mg/kg} \times 60 \text{ kg} = 19.2 \text{ mg/adult}$

비임상시험의 고려사항

- **Target product profiles (TPPs)-related factors**

- Indication
- Efficacy
- Route of Administration
- Species specificity
- Dose, Dosing Frequency and duration
- Bioavailability
- CMC
 - Indication
 - : 비임상 독성 시험 수행 전 적응증 구체화 및 확정 필요.
 - : 적응증에 따라, IND 비임상시험 요구 항목 달라 질 수 있음.
 - : 한 가지 시험물질로 다중 적응증에 대해 개발 할 경우, 포괄적인 비임상 시험 설계 필요
 - Efficacy
 - : 동물 모델에서의 효능 연구 및 PK 연구를 통한, 동물 효능 용량 및 임상 효능 예측 용량
 - 반복 독성시험에서의 용량 설정에 대한 정보 제공. Esp. 생물학 제제
 - Route of Administration
 - : 임상 적응증과 동일한 투여 경로가 원칙.
 - : 동일 투여 경로가 어려울 경우, 합리적인 대체 투여 경로 사용 가능.
 - : 국소 투여되는 신약의 경우, 전신 노출이 될 수 있는 추가 투여 경로에 대한 고려 필요.
 - Species specificity
 - : 합성의약품- 2종 (설치류 1종, 비설치류 1종)에 대한 독성시험
 - : 충분한 전신 노출이 확보 될 수있는 개체. 인체와 유사한 대사체 형성.
 - : 천연바이오표제 (유전자 치료제, 세포치료제 등)
 - 약리학적 활성이 있는 동물종 1종에 대한 독성시험
 - 충분한 POC 시험을 통해 동물종 선택의 근거 사전 확보 필요

비임상시험의 고려사항

- **Target product profiles (TPPs)-related factors**

- Dose, Dosing Frequency and duration
 - : 반복 독성 시험의 용량 설계
 - 일반적으로 저, 중, 고 3용량 설정. 무독성량 (NOAEL)을 확인 할 수 있도록 단계적 설계
 - 시험물질 특성에 따라 MFD (Maximum feasible dose), 한계용량 고려 필요
- Dose, Dosing Frequency and duration
 - : 투여 기간 및 관찰 기간
 - 임상 1상에서의 투여 기간 및 시험물질 체내 잔존을 고려하여 설정
 - * 일반 합성의약품 : 4주 반복 → 임상 1개월 / 13주 반복 → 임상 3개월
 - * 세포치료제: 단회 투여 0주 관찰 시험-
- Dose, Dosing Frequency and duration
 - : 투여횟수 및 투여 간격
 - 임상 용법과 동일 혹은 임상 투여 용법보다 가혹한 조건으로 설정
- Bioavailability
 - : 일반적으로 비임상 단계에서는 액상 Pre-formulation 상태로 투여
 - : BA가 낮을 경우, 비임상 단계에서 충분한 체내 노출을 확보 할 수 없고, 독성/효능 용량 상관관계에 대한 정보를 확보하기 어려움.
 - : 비임상 독성 시험 진행전 충분한 PK 및 Pre-formulation 연구 필요

CMC (Chemistry, Manufacture and Control) – related factors

- Analytical methods - Stability - Specification - Formulation
- Homogeneity / Batch variation - Sterilization

* **CMC는 화학합성(Chemistry), 공장생산(Manufacturing), 품질관리(Control 또는 quality control)의 요약**
 약물의 화학적 자료, 제조 자료 및 품질 관리 자료에 관한 규정으로 임상시험승인신청 시 제출되어야 하는 기준 및 시험방법을 포함한 물리화학적, 제조, 품질관리 정보.

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as the background for the top half of the slide.

Plenary Session II

성제경 (서울대 수의대/국가마우스표현형분석사업 단장)

Mind the gap between human and animal model for COVID19 infection

Mind the Gap between Animal Models and Human Patients from COVID-19 Infection

Je Kyung SEONG DVM, PhD

Lab. of Developmental Biology and Genomics, College of Veterinary Medicine,
Seoul National University

코로나 19 (이하 COVID-19)는 2019년 12월 최초 감염이 보고된 이후, 전 세계적으로 확진자와 사망자 수가 증가하여 WHO에 의해 '세계적 대유행 (Pandemic)'으로 선포되었다. 2021년 3월 기준, 코로나19 바이러스 퇴치를 위한 글로벌 치료제·백신 개발 임상시험은 총 1,613건에 달한다. 치료제·백신 개발을 위한 중요한 단계 중 하나가 전임상 연구로, 감염병 전임상 연구에는 사람을 대신할 수 있는 감염 모델동물 확보, 병리 분석기술 및 감염병 연구가 가능한 생물안전시설의 확보 등의 감염병 대응 전임상시험 인프라 구축이 필수적이다. 이를 통해, 신속한 치료제·백신 후보물질의 효능평가가 가능해진다. (재)국가마우스표현형분석사업단 (이하 KMPC)에서는 2020년 3월부터 hACE2 유전자 변형 마우스 제작을 시작하여, 4종 (10개 라인)의 마우스 모델을 제작하였다. 마우스 라인들 중, SFTPB, CCSP, CAG 라인의 경우는 세계 최초로 시도하여 개발한 마우스 모델로서 폐 병변 감수성 증가와 장기관 감수성 증가, 그리고 전 장기에 증상을 보이는 마우스들로 다양한 약물의 작용기전과 특성에 맞는 실험 지원이 가능하다. 2020년 과학기술정보통신부의 COVID-19 감염병 치료제·백신 비임상시험 인프라 구축 및 활용 과제를 통하여 전체 128건의 치료제·백신 후보 물질이 전임상시험을 신청하였다. 신청 건에서 중복신청을 제외한 101건 중, 총 32건의 물질이 선정되어 물질의 유효성 평가가 이루어졌다.

사업단에서는 121종의 신청된 국내의 치료제 백신 후보 물질 중 32종의 물질에 대한 효능 평가를 수행하였다. 선정 물질 32건은 치료제 26건, 백신 6건으로 구성되었다. 치료제 지원 물질의 작용 기전별로는 항바이러스와 항체치료제가 18건으로 가장 많았고, 염증과 면역억제 기전의 치료제가 7건으로, 그 다음을 차지했다. 백신 지원 물질을 살펴보면 재조합 백신 3건, 바이러스 벡터 백신 1건, DNA 백신 1건, 기타 1건으로 재조합 백신의 비율이 높게 나타났다.

32건의 선정물질 전임상시험에서는 치료제 5건, 백신 2건의 총 7건이 효능이 있는 것으로 평가되었다. 효능이 있는 것으로 평가된 한 백신 후보 물질 A의 경우, 바이러스 비감염 대조군에 비하여 SARS-CoV-2 바이러스 감염군 마우스 체중은 약 15% 감소한 반면, 백신투여군은 유의미한 체중감소, 활동성의 감소가 전혀 관찰되지 않았다. 생존율 역시 백신투여 3군에서 모두 100%의 생존율을 보였다. 중화항체기의 경우 저농도 백신투여군보다 고농도가 10배 이상의 항체가 형성됨을 보여주었고 고농도 백신투여군의 경우 바이러스 접종 이후 중화항체기의 형성이 계속 늘어나는 양상을 보여주었다. 이러한 단기간의 대규모 전임상 시험 경험을 통한 연구 결과는 자동화된 전임상 데이터 입력·분석 관리 시스템 ((Laboratory Information Management System, 이하 LIMS)을 통하여 공유 및 분석을 위한 기반을 구축하였다 (<https://covid19.drugtest.kr/>). 수행된 모든 전임상시험 결과는 LIMS에 입력·관리되고 데이터베이스화되어 국내 연구자들이 활용할 수 있는 기반을 마련하였다.

발표자 이력서**Je Kyung SEONG**

Professor

Lab. of Developmental Biology and Genomics

College of Veterinary Medicine, Seoul National University Director

Korea Mouse Phenotyping Center

E-mail: snumouse@snu.ac.kr

**Education**

1. 1986-1990: College of Veterinary Medicine, Seoul National University. DVM, BS
2. 1990-1995: Graduate School, Seoul National University, MS, Ph.D

Major Academic Carrier

1. 1995-1996: Postdoctoral Fellow, Nagoya University, Japan
2. 1996-2002: Assistant Professor, Yonsei University College of Medicine
3. 2002-present: Assistant, Associate, Full Professor, College of Veterinary Medicine, Seoul National University
4. 2012-present: Director, Korea Mouse Phenotyping Center (KMPC)
5. 2020-present: Director, Infection Animal Model Initiative

Major Academic Society

1. 2007-present: Council, Ad Hoc, American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AALAC) International
2. 2021-2023: President, Asian Mouse Mutagenesis Resource Association (AMMRA)
3. 2014-present: Steering Committee, International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)
4. 2021-2023: Executive Subcommittee, International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)
5. 2021-present: Secretary General, Korean Society for Molecular and Cellular Biology (KSMCB)
6. 2021-2023: President, Korean College of Laboratory Animal Medicine (KCLAM)



Session I

좌장: **노민수** 연세대 / **임현석** 포항공대

7월 30일 3:00-4:30

발표자 이력서

Minsoo Noh, Ph.D

Professor

College of Pharmacy, Natural Products Research Institute

Seoul National University, Korea

E-mail: minsoonoh@snu.ac.kr



Education

1. 1989-1993: B.S. College of Pharmacy, Seoul National University, Korea
2. 1993-1995: M.S. Pharmacology, College of Pharmacy, Seoul National University, Korea
3. 2001-2006: Ph.D. Division of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, USA

Experience

1. 2020- : Professor, College of Pharmacy, Seoul National University
2. 2013-2020: Assistant, Associate Professor, College of Pharmacy, Seoul National University
3. 2010-2013: Assistant Professor, College of Pharmacy, Ajou University, Korea
4. 2006-2010: Principal Scientist, Skin Research Institute, Amorepacific Corporation, Yongin, Korea
5. 1995-2001: Researcher, Drug Discovery Branch, Amorepacific Corporation, Yongin, Korea

Publications (Correspondence, 5 years)

1. Kwon *et al.*, *Org. Lett.* 2021, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01410>
2. An *et al.*, *J. Med. Chem.* 2020, 63, 16012–16027.
3. Shin *et al.*, *Toxicol In Vitro.* 2020, 67, 104886.
4. Ahn *et al.*, *Biomolecules.* 2020, 10(2), E275.
5. Ahn *et al.*, *Eur J Med Chem.* 2020, 187, 111969.
6. An *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2020, 28, 115226.
7. Lee *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020, 306, 114828.
8. Pyo *et al.*, *Arch Toxicol.* 2019, 93, 2307-2320.
9. Ahn *et al.*, *Arch Toxicol.* 2019, 93, 1903-1915.
10. Ahn *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2019, 27(13), 2948-2958.
11. Ahn *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 2019, 82, 259-264.
12. Kim *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2018, 26(21), 5654-5663.
13. Lee *et al.*, *Arch Dermatol Res.* 2018, 310(4), 351-362.
14. Ahn *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2018, 26(5), 1069-1075.
15. Kim *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018, 338, 174-181.
16. Yu *et al.*, *J Med Chem.* 2017, 60, 7459-7475.
17. Lee *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016, 310, 185-194.

좌장 이력서

Hyun-Suk Lim, Ph.D.

Professor

Department of Chemistry

POSTECH, Korea

E-mail: hslim@postech.ac.kr



Education

1. 1996-1997: B.S. Department of Chemistry, Hanyang University
2. 1991-1993: M.S. Department of Chemistry, Hanyang University
3. 2000-2004: Ph.D. Department of Chemistry, POSTECH

Experience

1. 1993-2005: **Principal Scientist**, C&C Research Laboratories, Choonwae Pharma Crop. Korea
2. 2005-2008: **Postdoctoral Fellow**, UT-Southwestern Medical Center, TX, USA
3. 2008-2012: **Assistant Professor**, Department of Biochemistry & Molecular Biology, Indiana University School of Medicine, IN, USA
4. 2012-present: **Associate/Full Professor**, Department of Chemistry, POSTECH, Korea



Session I

김원종 (포항공대)

Nitric oxide donor/scavenger for treatment of various disease

Nitric Oxide donor/scavenger for treatment of various disease

Won Jong Kim, Ph.D.

Department of Chemistry, POSTECH, Pohang, Republic of Korea

OmniaMed Co., Ltd.

NO는 1998년 혈관 확장을 일으키는 생체 신호 전달 물질로 밝혀지며 노벨 생리의학상의 주인공이 되었던 물질로써, 현재 심혈관 질환의 증상완화를 위한 혈압 강하제등으로 사용되고 있다. 이후 혈관 확장 외에도 관절염이나 대장염 등 각종 염증과 여러 암종에서의 생리학적, 면역학적 역할이 알려지며 치료제로써 활용 가능성이 무궁무진하다는 것이 밝혀지고 있지만, 아직 이를 이용한 치료제 개발은 초기단계에 머무르고 있다. 본 연구실에서는 NO를 이용하여 다양한 질병의 치료제 개발을 위해 연구하고 있다.

BBB(blood-brain barrier, 혈뇌장벽)는 중추신경계와 체내순환계 사이에 위치하여 혈관을 뇌의 내피세포로 감싸는 형태의 장벽이다. 인체에서 BBB의 역할은 불필요한 외부물질이 뇌 조직으로 유입되는 것을 막음과 동시에 대사에 필요한 물질을 선택적으로 받아들일 수 있어 뇌를 보호하는 것이다. 하지만, 뇌조직으로 약물이 전달되어야 하는 뇌종양 및 퇴행성 뇌질환의 경우, BBB로 인해 항암제를 포함한 치료제들이 뇌조직으로 도달하지 못하게 된다. 이로 인해 다른 질병에서는 높은 효과를 보이는 치료제들이 뇌질환에 적용되지 못하는 경우가 많으며, 수많은 제약사들이 치료제의 BBB 투과율을 높이기 위해 다양하게 연구하고 있다.

본 연구실에서는 다양한 뇌질환 의약품의 BBB 투과율을 높일 수 있는 병용제를 개발 중이다. NO 공여체는, BBB에 NO를 전달하는 역할을 한다. 자체 연구를 통해 NO공여체를 이용한 항체 및 저분자 치료제들의 BBB 투과율 개선을 확인했으며, 이는 BBB로 인해 제한되어 있던 각 치료제의 효과를 증대할 것으로 기대된다. NO공여체는 기존 치료제와의 병용 투여만으로 BBB 투과율을 개선시킬 수 있어, 협력을 통한 비임상/임상 진행이 용이하다. 현재 뇌종양 및 뇌 전이암, 알츠하이머병, 그리고 파킨슨병에 대한 적용 가능성을 연구 중이다.

NO공여체의 적용 범위는 항체와 저분자 의약품을 넘어 나노의약품에도 적용이 가능하다. 아브라산과 제넥솔 같은 나노의약품은 단순 저분자 형태와 비교해 장점을 인정받아 각각 췌장암과 난소암 등의 표준 요법으로 사용되고 있지만, 뇌종양 및 뇌 전이암에 대해서는 낮은 BBB 투과율로 인해 효용성 평가가 어렵다. 본 연구실에서는 최근 나노전달체와 NO공여체를 병용 투여했을 때, 나노전달체의 BBB 투과율이 개선되어 뇌조직으로 전달되는 것을 확인했다. 향후에는 이를 이용해 기존 항암 나노의약품의 뇌종양 및 뇌 전이암에 대한 적용 가능성을 검토할 예정이다.

본 연구실에서는 NO 기반의 나노의약품의 뇌조직 전달을 발전시켜, 자체 개발한 압전나노입자를 이용한 비침습 뇌심부자극술을 개발 중이다. 현재 파킨슨 병을 치료하기 위해서 1차적으로는 약물을 투여하는 치료법이 사용되고 있지만, 효과가 없거나 독성이 나타나는 경우가 많아 2차적으로 뇌에 직접 전극을 꽂아 전기 자극을 주는 뇌 심부 자극술(Deep Brain Stimulation)이 사용되고 있다. 하지만 이 치료법의 경우, 두개골에 천공을 내야하기 때문에 뇌 출혈, 뇌 손상으로 인한 발작 등 위험한 부작용을 야기할 수 있다. 압전나노입자는 초음파 자극에 반응해 전기 자극을 일으키는 나노입자이다. 이를 이용하면, 비침습적인 방법을 부작용을 최소화하여 뇌 심부 자극술 효과를 볼 수 있을 것으로 기대된다.

NO는 생체내에서 심혈관계뿐만 아니라, 면역계에서도 중요한 신호전달 물질이라는 것에 착안하여, 류마티스 관절염 치료제와 항암 치료제의 병용제를 개발 중이다. 면역 치료법이란 인체에 내재된 면역 시스템을 정상화 혹은 활성화하여 질병을 치료하는 방법이다. NO는 류마티스 관절염이나 각종 암에서, 각 질병의 원인이 되는 면역 세포의 활성을 지속하거나 환부를 정상화하는 면역 세포를 억제하는 신호를 전달하기도 한다. 본 연구실에서 개발한 NO 제거제를 이용해 환부의 면역미세환경을 정상화하고, 기존 치료제의 효과를 높이는 연구를 진행하고 있다. 해당 연구들은 관련 학계에서 연구적으로도 주목을 받고 있으며, 기존 치료제를 개발하고 있는 국내외 제약사들과 공동 개발을 통해 여러 난치병을 치료하는 초석이 될 것으로 기대된다.

발표자 이력서

Won Jong Kim, Ph.D

Professor

Department of Chemistry, POSTECH, Pohang, Korea

E-mail: wjkim@postech.ac.kr



Education

1. 1991-1998: Hanyang University, College of Engineering, Seoul, Korea (B.S.)
2. 1999-2001: Tokyo Institute of Technology, Faculty of Bioscience and Biotechnology, Japan (Master's Degree)
3. 2001-2004: Tokyo Institute of Technology, Faculty of Bioscience and Biotechnology, Japan (Ph.D. Degree)
4. 2004-2007: The University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA (Postdoc)

Experience

1. 2007-2011: **Assistant Professor**, Department of Chemistry, Pohang, Korea
2. 2011-2017: **Associate Professor**, Department of Chemistry, Pohang, Korea
3. 2017-present: **Full Professor**, Department of Chemistry, Pohang, Korea
4. 2018-present: **Mueunjae Chaired Professor**, Department of Chemistry, POSTECH

References (Recent articles among 150 peer reviewed articles)

1. Sooseok Im, Donghyun Jang, Gurusamy Saravanakumar, Junseok Lee, Yeoul Kang, Yeong Mi Lee, Jaehyun Lee, Junsang Doh, Zung Yoon Yang, Myoung Ho Jang and Won Jong Kim, "Harnessing the Formation of Natural Killer-Tumor Cell Immunological Synapses for Enhanced Therapeutic Effect in Solid Tumors", *Advanced Materials*, **2020**, 2000020.
2. Jiwon Yeo, Yeong Mi Lee, Junseok Lee, Dongsik Park, Kunho Kim, Jihoon Kim, Junghong Park, and Won Jong Kim, "Nitric Oxide-Scavenging Nanogel for Treating Rheumatoid Arthritis", *Nano Letters*, **2019**, 19, 6716-6724.
3. Sooseok Im, Junseok Lee, Dongsik Park, Areum Park, You-Me Kim, and Won Jong Kim, "Hypoxia-triggered Transforming Immunomodulator for Cancer Immunotherapy via Photodynamically Enhanced Antigen Presentation of Dendritic Cell", *ACS Nano*, **2019**, 13, 476-488.
4. Jinhwan Kim, Donghyun Jang, Hyeonmok Park, Sungjin Jung, and Won Jong Kim, "Functional DNA-driven dynamic nanoconstructs for biomolecule capture and drug delivery", *Advanced Materials*, **2018**, 30, 1707557.
5. Jinhwan Kim, Changshin Jo, Won-Gwang Lim, Sungjin Jung, Yeong Mi Lee, Jun Lim, Haeshin Lee, Jinwoo Lee*, and Won Jong Kim, "Programmed nanoparticle loaded nanoparticle for deep penetrating 3D cancer therapy", *Advanced Materials*, **2018**, 30, 1707557.
6. Hyeonmok Park, Jinhwan Kim, Sungjin Jung, Won Jong Kim, "DNA-Au Nanomachine Equipped with i-motif and G-quadruplex for Triple Combinatorial Anti-Tumor Therapy", *Advanced Functional Materials*, **2018**, 28, 1705415.
7. Junghong Park, Swapan Pramanick, Dongsik Park, Jiwon Yeo, Jihyun Lee, Haeshin Lee, Won Jong Kim, "Therapeutic Gas Responsive Hydrogel", *Advanced Materials*, **2017**, 29, 1702859.

Nitric Oxide donor/scavenger for the treatment of various diseases

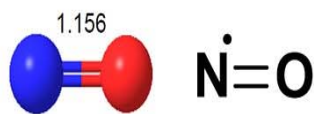
포항공대 화학과
김원종 교수



Pipeline 소개 | 핵심기술 : 일산화질소 (Nitric Oxide)

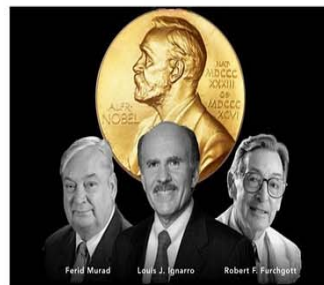
OMNIA MED

일산화질소



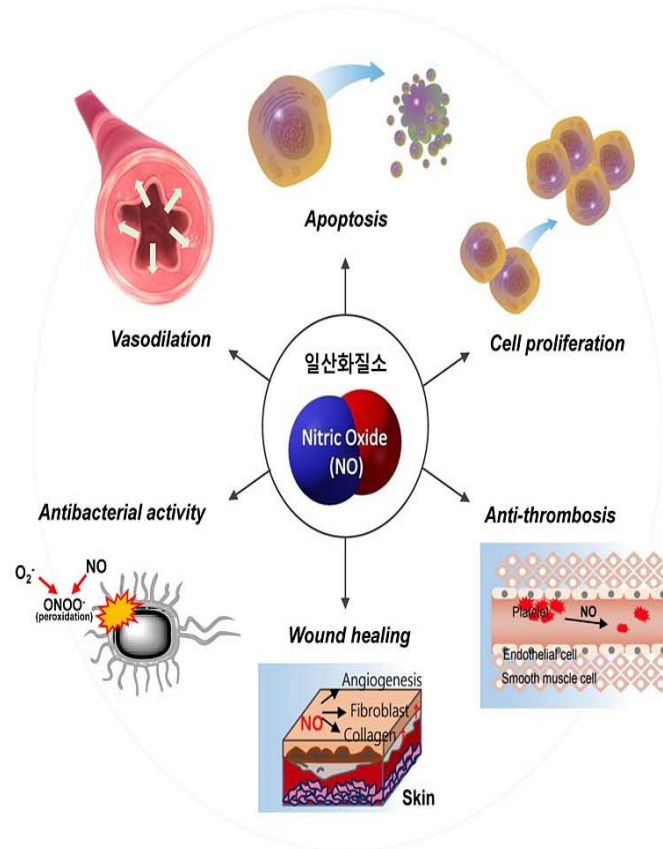
Nitric Oxide : 일산화 질소

- 높은 반응성을 지닌 라디칼 분자
- 체내 신호 전달 물질

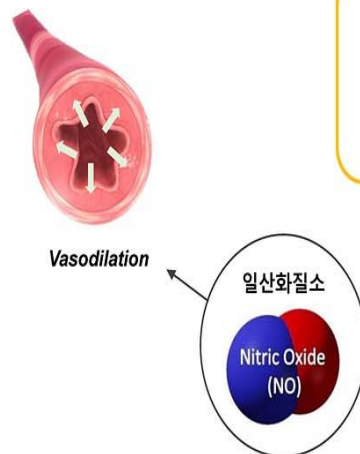


1998년 심혈관 시스템에서 신경전달물질로서 기능하는 일산화질소를 발견하여 노벨상을 수상





3



- NO donor를 기반으로 한 의약품은 전 세계적으로 심혈관계 질환에 치중되어 있음.
- NO를 이용한 뇌질환 / 자가면역질환 의약품 전무.

NO를 이용한 의약품 개발 현황

- | | |
|--|---|
| <p>1. Nitroprusside (Generic, 심혈관 치료제)
→ 고혈압 치료제, 마취 중 혈압 강하제 (정맥 주사)</p> <p>2. Isosorbide Mononitrate/Dinitrate, Molsidomine (Generic, 심혈관 치료제)
→ 협심증 치료제 (경구 투여)</p> | <p>3. Vyvalta (NicOx, 프랑스, 안구 질환 치료제)
→ 녹내장 치료제 (점안액)</p> <p>4. RRx-001 (EpicentRx, 미국_비상장, 항암제)
→ 항암제 (Cisplatin)과의 병용 치료제 (임상 3상)</p> |
|--|---|

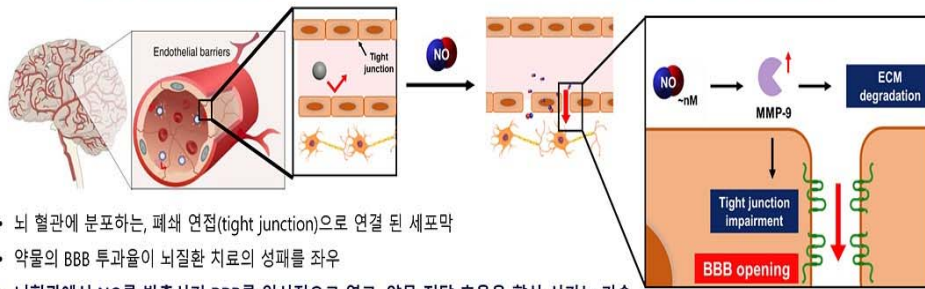
4

기술 개요 및 시장 분석

국내출원: 10-2020-0033940, 10-2020-0015251
논문: 2020. under revision.

Brain-Blood Barrier

NO에 의한 BBB opening

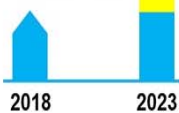


- 뇌 혈관에 분포하는, 폐쇄 연결(tight junction)으로 연결 된 세포막
- 약물의 BBB 투과율이 뇌질환 치료의 성패를 좌우
- 뇌혈관에서 NO를 방출시켜 BBB를 일시적으로 열고, 약물 전달 효율을 향상 시키는 기술

Market

Incremental growth
\$ 25.23 billion

CAGR: ~5%



신경 퇴행성 뇌질환 치료제
시장의 성장성

제명명	제조사	2018년(억)
아질락트	론도릭	9,434,115,515
미라락스	베링거인겔하임	8,090,294,045
스타라보	노바티스	7,642,298,148
마도파	로슈	7,519,213,006
피디펙솔	명인제약	3,700,465,380
트리리보	명인제약	3,679,389,106
리콕피디	GSK	3,459,218,742
리콕	GSK	2,794,573,800
파킨	명인제약	2,670,086,478
시네메트 써알	MSD	1,653,423,344
시네메트	MSD	1,094,922,483
파케이알조	한화제약	1,089,388,483
포라펙솔	삼일제약	1,055,236,367
합계		53,882,624,896

파킨슨

성분명	제명명	회사명	2019년상반기
도네페릴	아리셉트	에자이	41,722,548,789
	베아셉트	대웅바이오	6,904,550,870
	뉴도민	삼진제약	4,935,639,157
	제알도네콜	제일약품	3,632,551,404
메만틴	메막시	론도릭	5,786,359,978
	메이디헤드	고려제약	825,890,287
	클로	명인제약	816,517,613
	메만토	일동제약	703,387,853
갈란타민	레미날	한진	2,073,409,838
	타미린	현대약품	2,511,272,042
	뉴렉타민	고려제약	373,172,881
	명인갈란타민	명인제약	337,674,781
리바스타틴	엑셀론	노바티스	1,469,064,190
	리셀론	명인제약	1,170,872,771
	엑셀씨	씨트리	827,752,304
	클드론	SK케미칼	772,362,024

국내 처방액

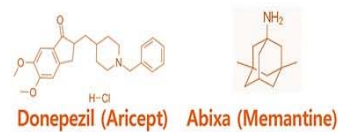
알츠하이머

5

기술 개요 및 시장 분석

■ 치료제의 BBB 통과 증대

• 알츠하이머



• 파킨슨



• 알츠하이머

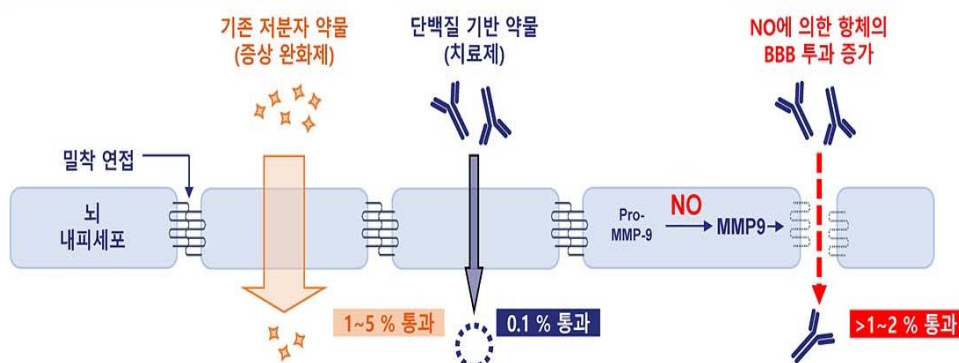
Aducanumab (항체, Biogen)
- insoluble β -amyloid (late stage)
BAN2401 (항체, Biogen / Eisai)
- Protofibrils β -amyloid (early stage)

• 파킨슨

Exenatide (펩타이드, Pepton)
GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonist

• 뇌종양

Bevacizumab (항체)
- VEGF
Nimotuzumab (항체)
- EGFR
Dinutuximab- β (항체)
- GD2 ganglioside



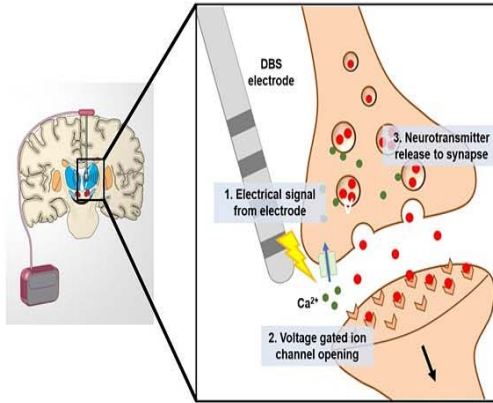
6

기술 개요 및 시장 분석

국내출원: 10-2020-0033940, 10-2020-0015251
논문: 2020. under revision.

나노입자 기반의 Deep brain stimulation (DBS)

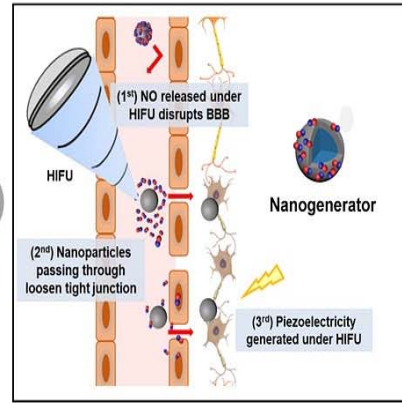
기존 DBS : 천공술 + Electrode



- 두개골 천공을 통해 전극을 삽입
- 침습적 수술 요법

→ Neuronal damage / Glial network disruption / Stroke 와 같은 부작용 위험

전기/NO발생 나노파티클에 의한 BBB투과



- 나노파티클의 정맥 주사
- 환부에 초음파를 조사하는 비침습적 요법

→ 환자 편의성 증대 (non-invasive) 및 환부 특이적인 치료를 통한 부작용 최소화

7

기술 개요 및 시장 분석

현재 연구개발중인 BBB 투과 전략

기술	회사	제품명	특징
삼투압	Generic	Mannitol	BBB disruption 용도로는 아직 clinical 단계
FUS (Focused Ultrasound)	CarThera 프랑스	SonoCloud	Microbubble/FUS를 이용 물리적으로 tight junction이 떨어지며 BBB가 일어남
	NaviFUS 대만	NaviFUS	
	Insightec 이스라엘	ExAblate	
흡입	Impel NeuroPharma 미국	Precision Olfactory Delivery (POD)	Upper nasal cavity 를 통한 BBB 투과 전략 편두통에 대해 임상 3상 완료. 현재 Parkinson's disease 대상 임상 2상 진행중
Glucose 수용체	Braizon 일본	Glucose micelle	BBB에 있는 GLUT1을 이용한 transcytosis 전략, micelle 주사 후 혈당수치를 올리면 BBB 투과 증대
이중항체	해외	Angiochem 캐나다	여러 약물에 붙을 수 있는 moiety 를 가진 LRP (low-density lipoprotein receptor-related protein 1) ligand.
		F-star	F-star gamma
	국내	셀리버리	iCP-Parkin
		ABL바이오	Grabody-B

차별성 및 경쟁력



물리적으로 BBB 를 여는 초음파기술 (FUS) 에 비해 인체에 내제 된 신호 전달 기작을 이용한 NO 기반의 BBB 투과는 뇌에 물리적 충격 없이 안정적이고 효율적으로 약물을 전달할 수 있음.

8



기술 내용

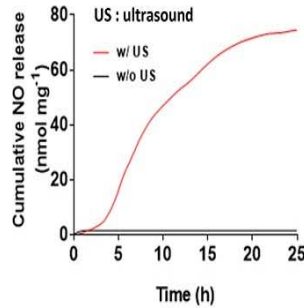
국내출원: 10-2020-0033940, 10-2020-0015251
논문: 2020. under revision.

일산화질소를 이용한 BBB 통과 및 뇌신경 자극을 통한 뇌질환 치료제 개발

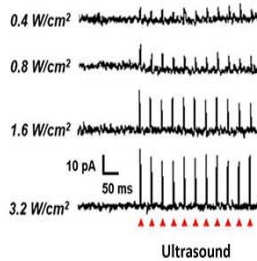
일산화질소와 전기가 발생하는 나노입자

나노입자에 의한 뇌세포 자극

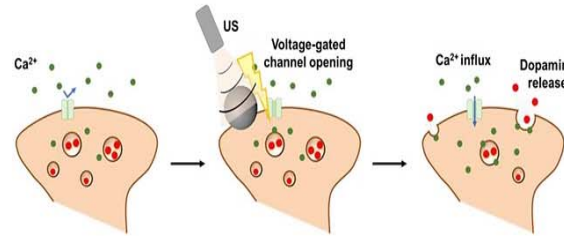
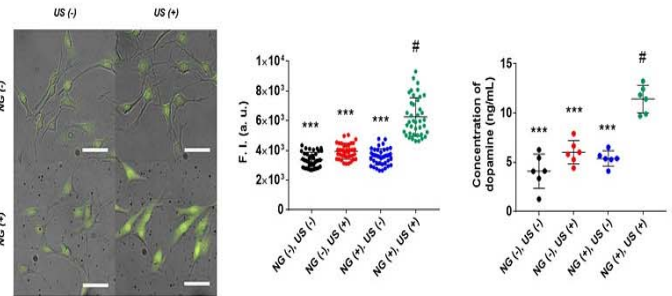
초음파에 의한
일산화질소 방출



초음파 세기에 비례한
전기 자극의 발생



나노 입자의 전기 자극에 의한 도파민의 증가



9

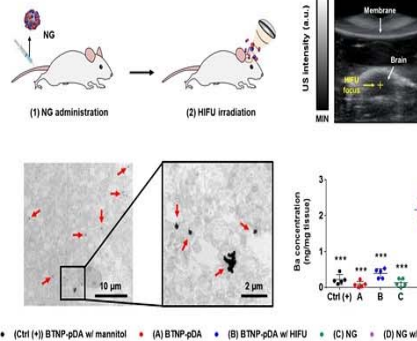
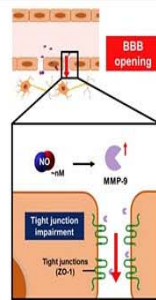


기술 내용

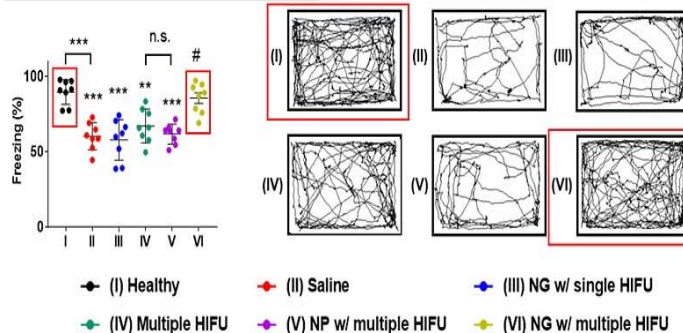
국내출원: 10-2020-0033940, 10-2020-0015251
논문: 2020. under revision.

일산화질소를 이용한 BBB 통과 및 뇌신경 자극을 통한 뇌질환 치료제 개발

일산화질소에 의한 BBB 투과



동물모델에서 파킨슨 질병 치료효과



NG : nanogenerator
(OM-101)

10

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as the background for the top half of the slide.

Session I

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as the background for the bottom half of the slide.

차혁진 (서울대 약대)

Efficient GNE myopathy disease modeling with mutation specific phenotypes in human pluripotent stem cells by base editors

Efficient GNE myopathy disease modeling with mutation specific phenotypes in human pluripotent stem cells by base editors

Hyuk-Jin Cha, Ph.D

College of Pharmacy, Seoul National University

Despite the great potential of disease modeling with the isogenic pairs of human pluripotent stem cells (hPSCs), the extremely low efficiency of precise gene editing in hPSCs remains a technical hurdle for this approach. Herein, we took advantage of currently available base editors (BEs) to epitomize the isogenic disease model from hPSCs. Using this method, we established 14 hPSCs that harbor point mutations on the *GNE* gene, including four different mutations found in GNE myopathy patients. Due to lesser activation of p53 by BEs than Cas9, a higher editing efficiency with BEs was achieved. Four different mutations in the epimerase or kinase domains of *GNE* revealed mutation-specific hyposialylation, which was closely correlated to pathological clinical phenotypes. These mutation-specific hyposialylation patterns were evident in GNE protein structure modeling. Furthermore, treatment with a drug candidate currently under clinical trials showed a mutation-specific drug response in GNE myopathy disease models. These data suggest that isogenic disease models from hPSCs using BEs could serve as a useful tool for mimicking the pathophysiology of GNE myopathy and for predicting drug responses.

발표자 이력서

Hyuk-Jin Cha, Ph.D

Associate Professor

College of Pharmacy, Seoul National University

E-mail: hjcha93@snu.ac.kr



Education

1. 1993-1999: College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea (BS)
2. 1999-2004: Dept. Pharmaceutical Sciences, Univ. of Maryland, Baltimore, USA (Ph.D)
3. 2004-2005: National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA (Post-doctoral fellow)
4. 2005-2006: School of Public Health, Harvard University, USA (Post-doctoral fellow)
5. 2006-2007: Georgetown University, Washington DC, USA (Research Instructor)

Experience

1. 2007-2011: Assistant professor, Dept. Biomedical Sciences, CHA University, Seoul Korea
2. 2011-2018: Assistant/Associate/Full professor, Dept. Life Science, Sogang University, Seoul, Korea
3. 2018-present: Associate professor, College of Pharmacy, Seoul National University

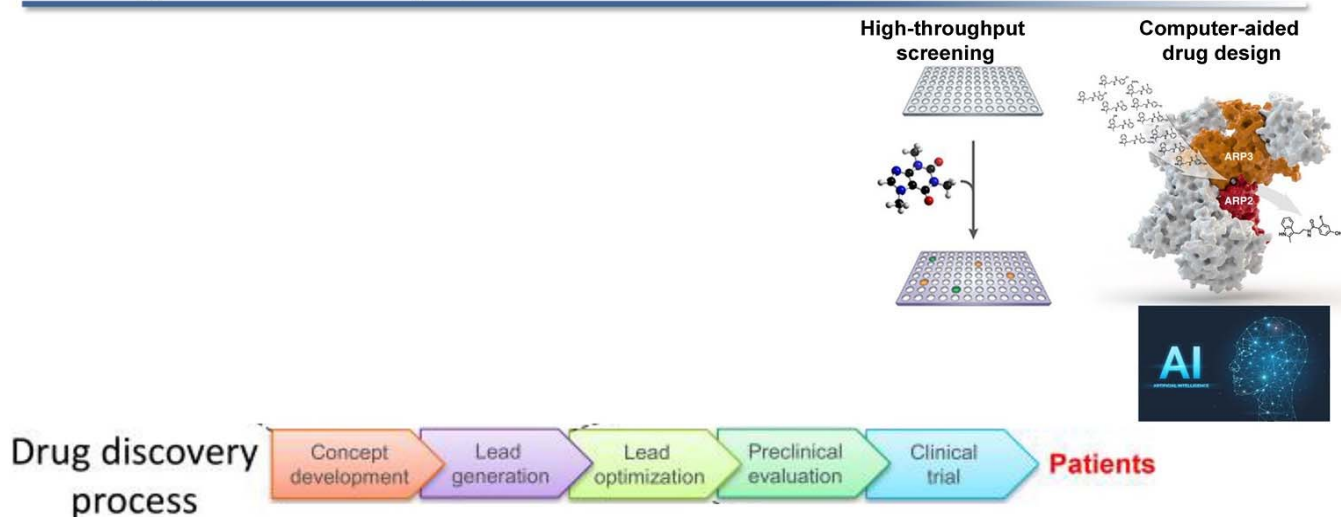
References (Recent articles among 95 peer reviewed articles)

1. Kim KT, et al, Safes carless cassette-free selection of genome-edited human pluripotent stem cells using temporary drug resistance, **Biomaterials**, 262,120295 2020 Sep
2. Hong SK*, Lee HS*, Kwon OS*, et al, Large-scale pharmacogenomics based drug discovery for ITGB3 dependent chemoresistance in mesenchymal lung cancer **Molecular Cancer**, 17(1), 175
3. Cho SJ, Kim KT, et al, A fluorescent chemical probe CDy9 selectively stains and enables the isolation of live naive mouse embryonic stem cells. **Biomaterials** 2018, 180:12-23.
4. Kwon SJ, Kwon OS, et al, Role of MEK partner-1 in cancer stemness through MEK/ERK pathway in cancerous neural stem cells, expressing EGFRviii, **Mol Cancer**. 2017 Aug 22;16(1):140.
5. Cha Y*, Han MJ*, CHA HJ*, et al, Metabolic control of primed human pluripotent stem cell fate and function by the miR-200c-SIRT2 axis **Nat Cell Biol**. 2017 May;19(5):445-456 (* These authors contributed equally to this work.)
6. Cho SJ, et al, Photodynamic Approach for Teratoma-Free Pluripotent Stem Cell Therapy Using CDy1 and Visible Light, **ACS Cent Sci**. 2016 Sep 28;2(9):604-607
7. Lee JS, et al, SIRT1 is required for oncogenic transformation of neural stem cells and for the survival of "cancer cells with neural stemness" in a p53-dependent manner. **Neuro Oncol**. 2015 Jan;17(1):95-106.
8. Lee MO, et al, Inhibition of pluripotent stem cell-derived teratoma formation by small molecules **Proc Natl Acad Sci USA**. 2013 Aug 27;110(35):E3281-90. (Highlighted In 'in this issue')

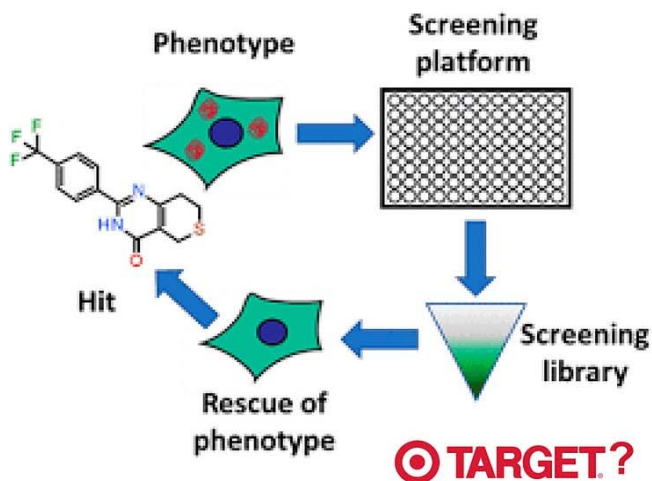
Efficient GNE myopathy disease modeling with mutation specific phenotypes in human pluripotent stem cells

Seoul National University
 College of Pharmacy
 Hyuk-Jin Cha, Ph.D

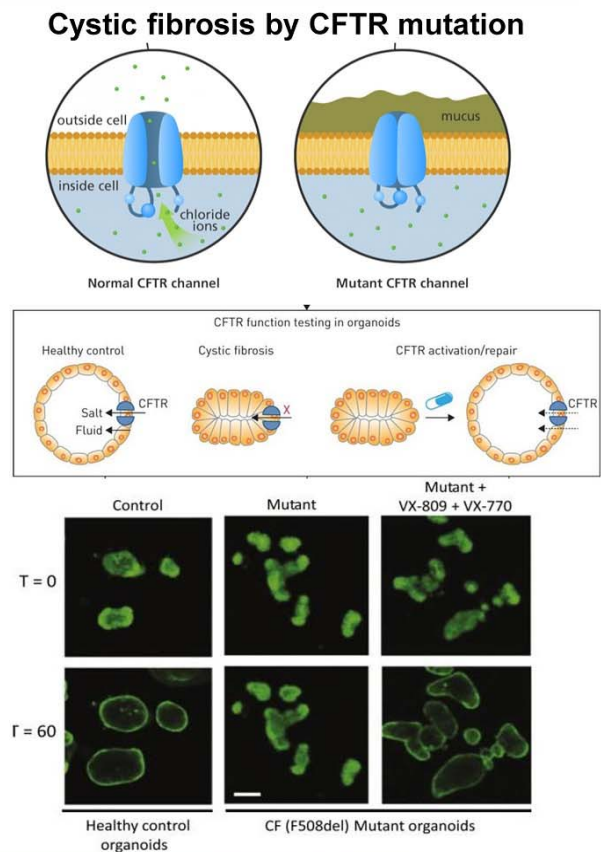
Drug discovery process



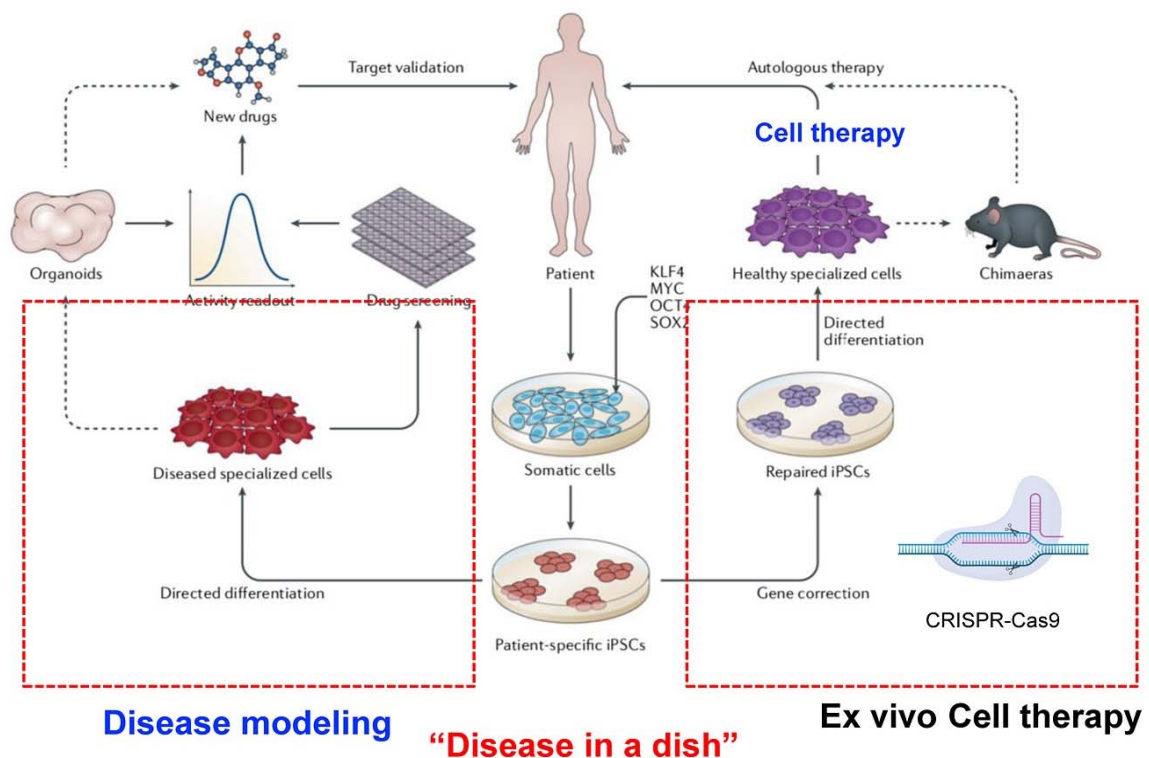
Phenotype based (Content) screening (HCT)



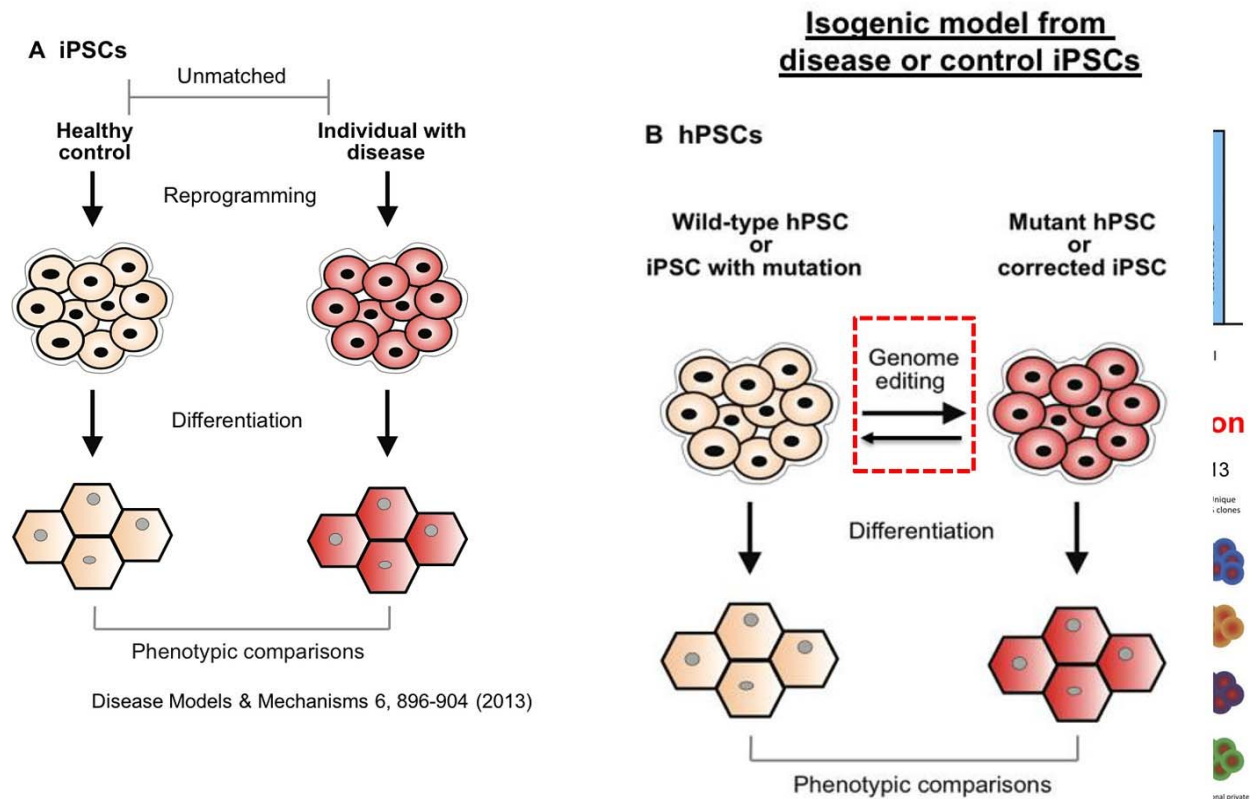
1. Cellular Platform with disease phenotype (Disease model) : Intestine organoid from WT and CFTR mutant
2. Phenotype indicator from 'Target' : Organoid swelling >> CFTR activity



Stem cells for 'disease modeling'



hPSCs based disease modeling



High demand of efficient gene editing in hPSCs

Cell Stem Cell
Protocol Review

Genome Editing in Human Pluripotent Stem Cells: Approaches, Pitfalls, and Solutions

William T. Hendriks,^{1,2} Curtis R. Warren,³ and Chad A. Cowan^{3,4,*}

¹The Collaborative Center for X-Linked Dystonia Parkinsonism, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA 02129, USA

²Harvard Brain Science Initiative, Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA

³Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard Stem Cell Institute, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA

⁴Center for Regenerative Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA

*Correspondence: chad_cowan@harvard.edu
<http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2018.09.010>

Leading Edge
Review

Stem Cells, Genome Editing, and the Path to Translational Medicine

Frank Soldner¹ and Rudolf Jaenisch^{1,2,*}

¹The Whitehead Institute for Biomedical Research, 455 Main Street, Cambridge, MA 02142, USA

²Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, 31 Ames Street, Cambridge, MA 02139, USA

*Correspondence: jaenisch@wi.mit.edu
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.010>

Cell

From Genomics to Gene Therapy: Induced Pluripotent Stem Cells Meet Genome Editing

Akitsu Hotta^{1,2} and Shinya Yamanaka^{1,2,3}

¹Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan; email: akitsu.hotta@cira.kyoto-u.ac.jp

²Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

³Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, California 94158

Annu Rev Genet 2015;49:47-70.

Cell Stem Cell
Review

Induced Pluripotent Stem Cells Meet Genome Editing

Dirk Hockemeyer^{1,*} and Rudolf Jaenisch²

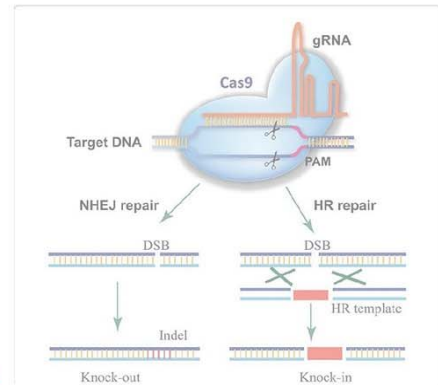
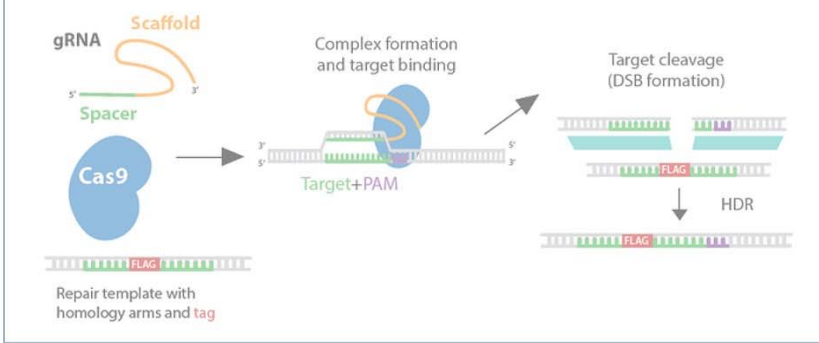
¹Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA

²The Whitehead Institute for Biomedical Research and Department of Biology, MIT, Cambridge, MA 02142, USA

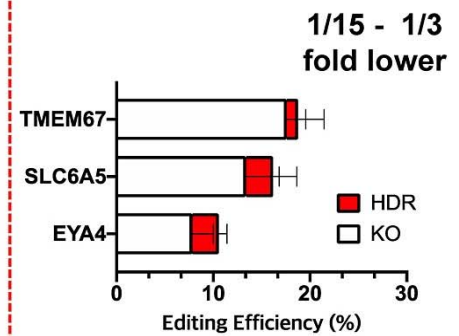
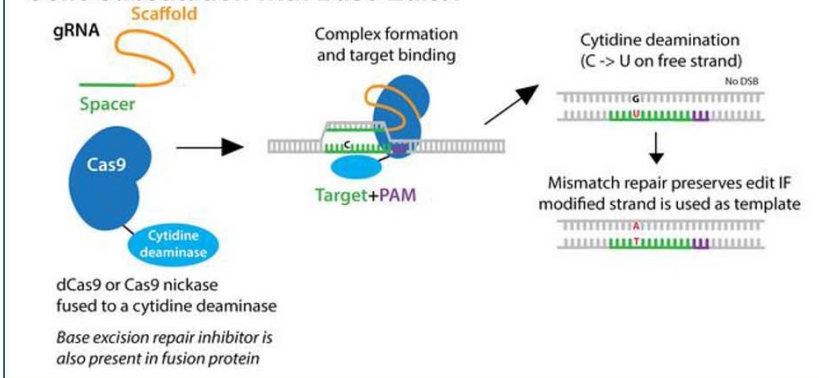
*Correspondence: hockemeyer@berkeley.edu
<http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.013>

Base substitution with Base Editor

HDR mediated Knock-In

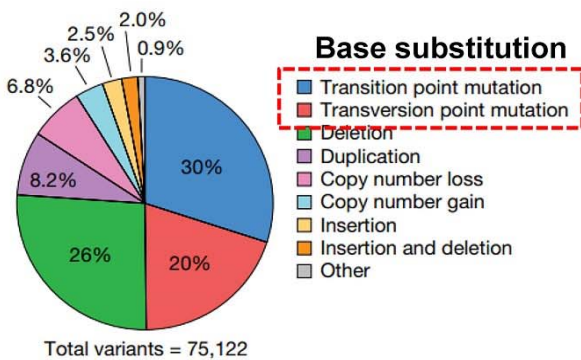


Gene substitution with Base Editor

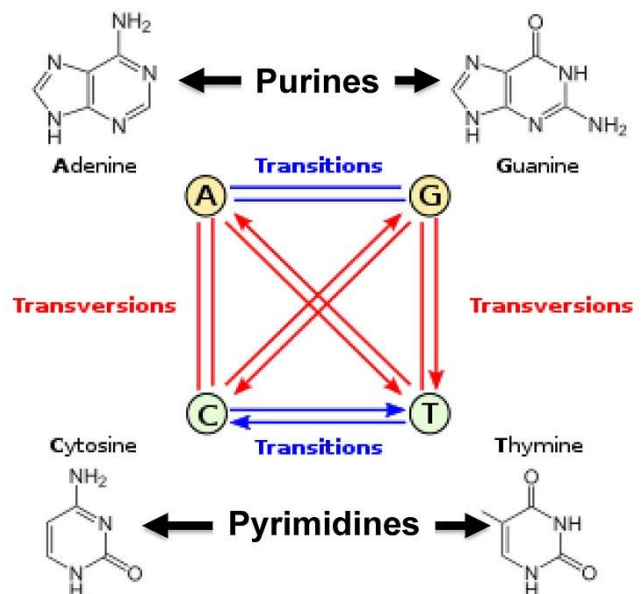


Mutations in human disease

Known human pathogenic genetic variants

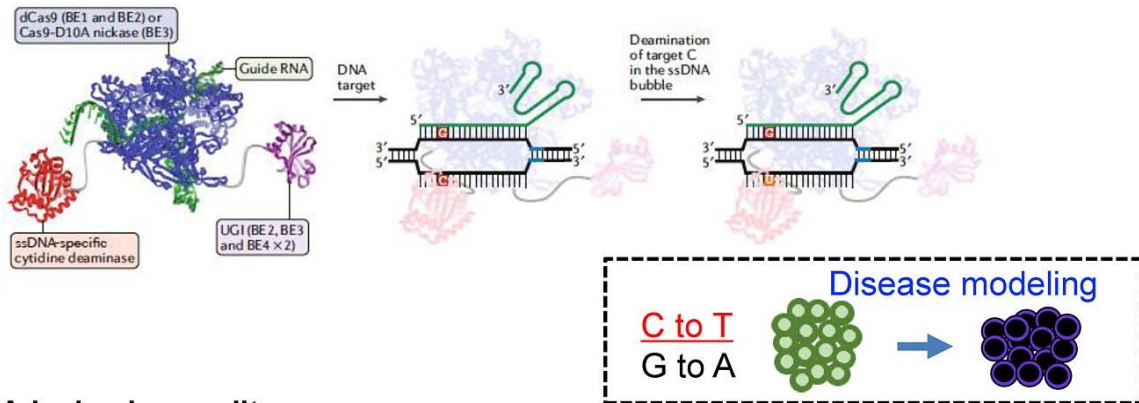


Andrew V. Anzalone et al., Nature, 2019

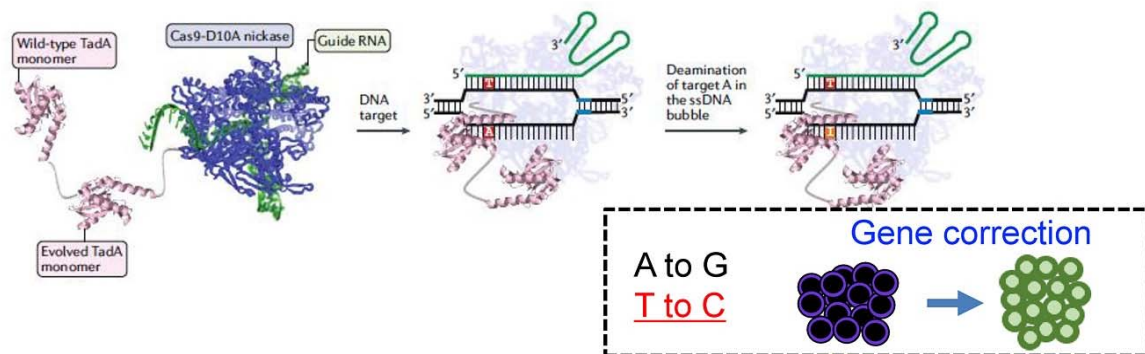


Base editing technique for disease modeling

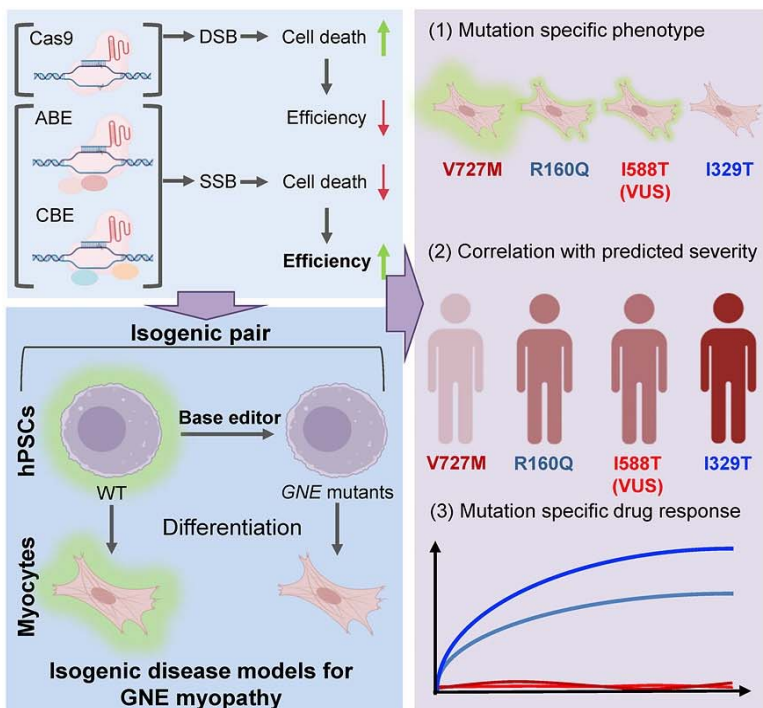
Cytosine base editor



Adenine base editor



Summary



Isogenic disease model in hPSCs

- Pros and Cons in Base editors
- Disease model with Phenotype indicator
- Mutation specific response
 - Pathogenic significance
 - Drug efficacy
- Phenotype based Drug screening Platform
- Disease mechanism
- Ex vivo Therapy

An aerial photograph of ocean waves, showing white foam and deep blue water, serves as a background for the top half of the slide.

Session I

노민수 (서울대 약대)

Machine learning application in polypharmacological drug discovery

Machine learning application in polypharmacological drug discovery

Minsoo Noh, Ph.D.

College of Pharmacy, Natural Products Research Institute

Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

In drug discovery, machine learning (ML) approaches are extensively used in molecular simulations to understand drug target interactions, *in silico* design of novel pharmacophores, and prediction of potential toxicity of new drug candidates, etc. In conventional target-based drug discovery aiming at a specific target, molecular parameters such as K_D , K_i , and IC_{50} , to providing information on affinity or potency of drug-target interactions can be used as selection criteria for drug candidates. Candidate chemicals discovered by a phenotype-based drug screening, target identification is followed to elucidate its molecular pharmacological mechanism. When target identification has been performed for phenotypic drug candidates for metabolic diseases, multiple molecular targets are usually identified. Adiponectin-secretion promoting compounds with therapeutic potentials in metabolic diseases were screened from phenotypic screening using the adipogenesis model of human mesenchymal stem cells. In general, adiponectin-secretion promoting compounds directly interacted with two or three nuclear hormone receptors like PPARs, GR, ERs, LXRs, and FXR, suggesting their polypharmacological mechanism of actions. Because polypharmacologic drugs have multiple molecular targets, there is no method of choice for the application of multiple polypharmacological parameters in drug candidate decision-making. ML models have been studied to predict biological outcomes of diverse chemicals. Biological outcome pathway models include key molecular and cellular events associated with biological outcomes of interest. The design of biological outcome pathways requires that each event in the network model should be a measurable biological state. If appropriate datasets were available, ML models can be generated to provide a probability of a specific chemical to induce biological outcomes. In this study, insights of ML applications in polypharmacological drug discovery for adiponectin-secretion promoting compounds will be discussed.

발표자 이력서

Minsoo Noh, Ph.D

Professor

College of Pharmacy, Natural Products Research Institute

Seoul National University, Korea

E-mail: minsoonoh@snu.ac.kr



Education

1. 1989-1993: B.S. College of Pharmacy, Seoul National University, Korea
2. 1993-1995: M.S. Pharmacology, College of Pharmacy, Seoul National University, Korea
3. 2001-2006: Ph.D. Division of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, USA

Experience

1. 2020- : Professor, College of Pharmacy, Seoul National University
2. 2013-2020: Assistant, Associate Professor, College of Pharmacy, Seoul National University
3. 2010-2013: Assistant Professor, College of Pharmacy, Ajou University, Korea
4. 2006-2010: Principal Scientist, Skin Research Institute, Amorepacific Corporation, Yongin, Korea
5. 1995-2001: Researcher, Drug Discovery Branch, Amorepacific Corporation, Yongin, Korea

Publications (Correspondence, 5 years)

1. Kwon *et al.*, *Org. Lett.* 2021, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01410>
2. An *et al.*, *J. Med. Chem.* 2020, 63, 16012–16027.
3. Shin *et al.*, *Toxicol In Vitro.* 2020, 67, 104886.
4. Ahn *et al.*, *Biomolecules.* 2020, 10(2), E275.
5. Ahn *et al.*, *Eur J Med Chem.* 2020, 187, 111969.
6. An *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2020, 28, 115226.
7. Lee *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020, 306, 114828.
8. Pyo *et al.*, *Arch Toxicol.* 2019, 93, 2307-2320.
9. Ahn *et al.*, *Arch Toxicol.* 2019, 93, 1903-1915.
10. Ahn *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2019, 27(13), 2948-2958.
11. Ahn *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 2019, 82, 259-264.
12. Kim *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2018, 26(21), 5654-5663.
13. Lee *et al.*, *Arch Dermatol Res.* 2018, 310(4), 351-362.
14. Ahn *et al.*, *Bioorg Med Chem.* 2018, 26(5), 1069-1075.
15. Kim *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018, 338, 174-181.
16. Yu *et al.*, *J Med Chem.* 2017, 60, 7459-7475.
17. Lee *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016, 310, 185-194.

Machine Learning Application in Polypharmacological Drug Discovery

서울대학교 약학대학
노 민 수

1

Target-based vs. Phenotypic screening

New Drug Facts

- 259 → the number of the US FDA approved new drugs in the 10-year period between 1999 and 2008.
 - ✓ 183 small-molecule drugs
 - ✓ 20 imaging agents
 - ✓ 56 new therapeutic biologics
- Out of 259, 75 drugs were identified as first-in-class
 - ✓ Follower drugs (164 drugs)
 - ✓ Imaging agents (20 agents)

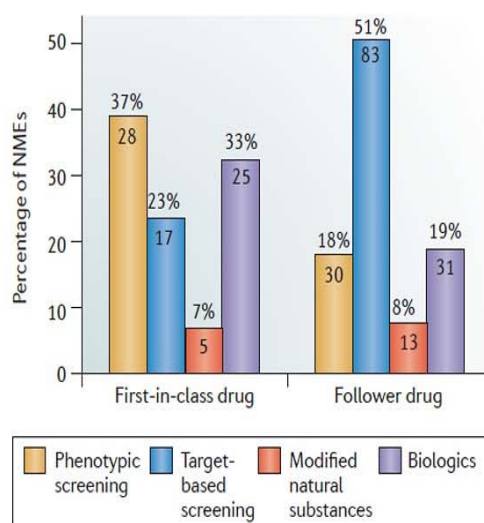
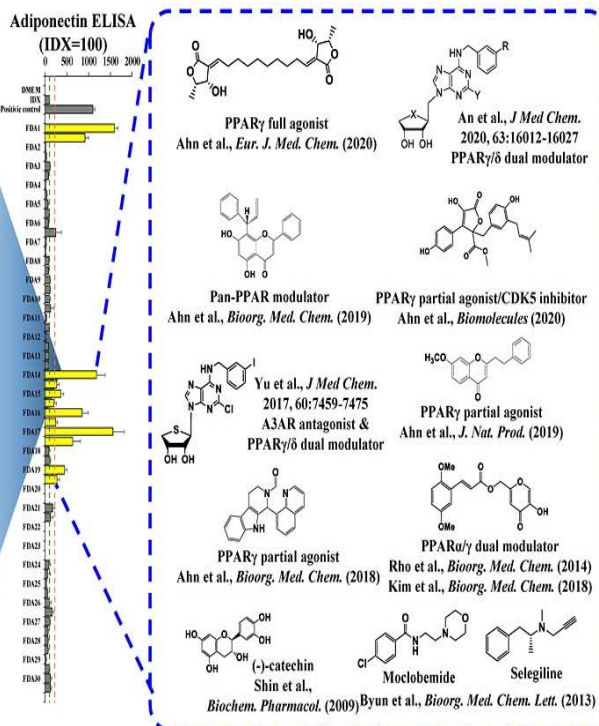
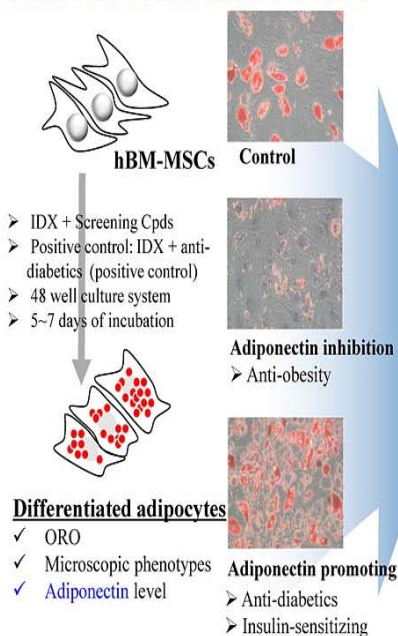


Figure 2 | The distribution of new drugs discovered between 1999 and 2008, according to the discovery strategy.

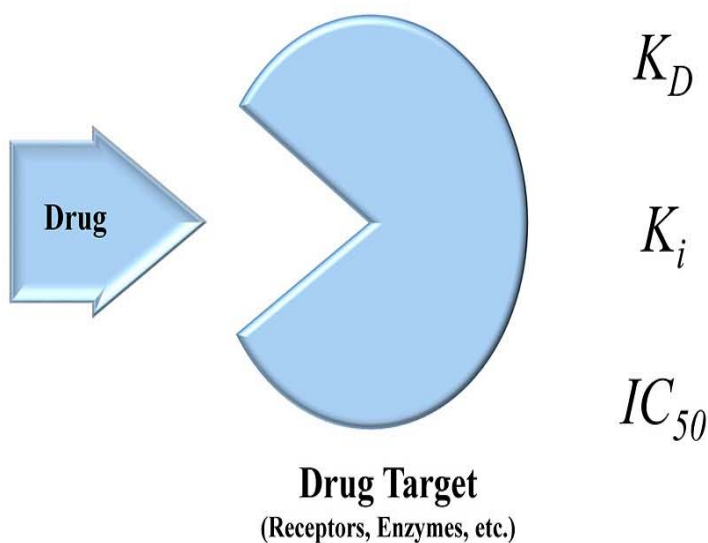
Nat Rev Drug Discov. 2011, 10: 507-519

아디포넥틴 분비 촉진 물질 탐색

- 중간엽 줄기세포 지방분화 표현형 기반 스크리닝을 통해 아디포넥틴 분비를 촉진시키는 천연물 및 합성 화합물을 발굴
- 대부분 다중 핵수용체 타겟 네트워크 조절 기전, pan-PPAR modulators, PPAR α/γ dual agonists, PPAR γ and ER dual agonists, etc.

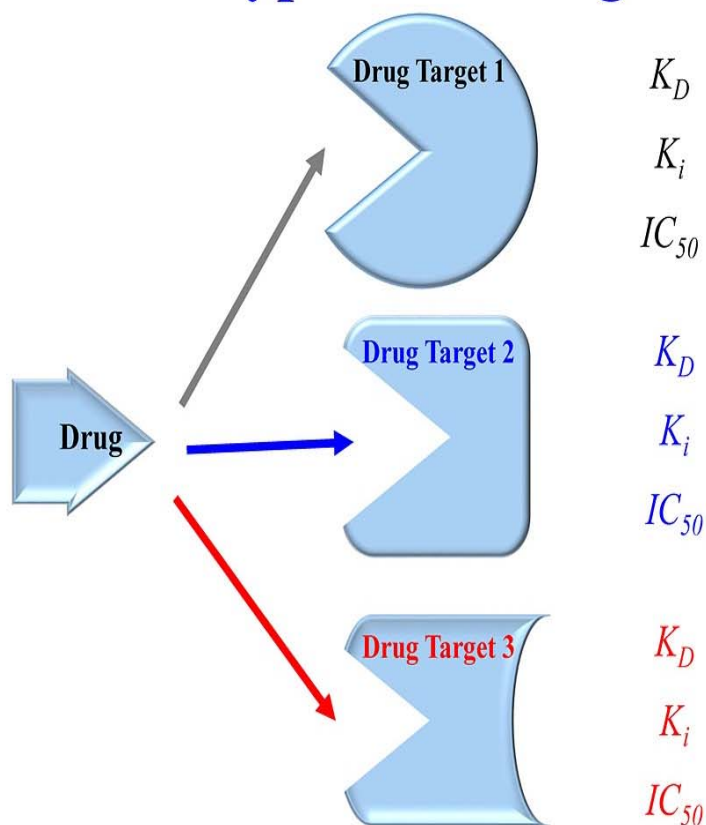


Molecular Pharmacological Parameters



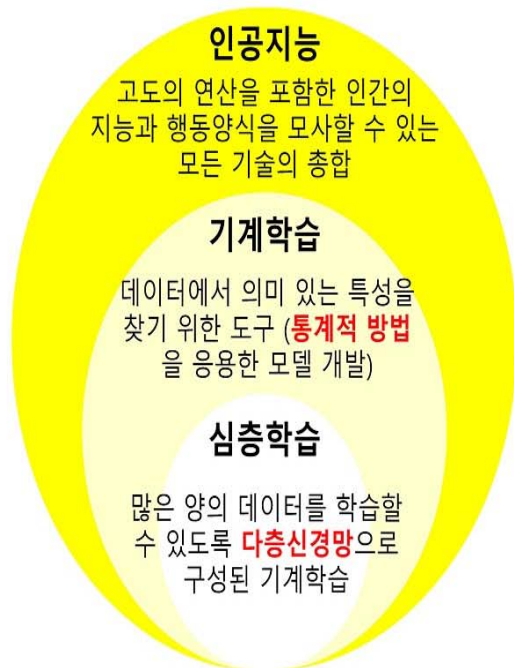
단일화합물 단일타겟 상호작용의 신약이라면, K_D , K_i , IC_{50} , B_{max} 등과 같은 수치를 최고의 선도물질 판단의 지표로 사용 가능

Polypharmacological Parameters?

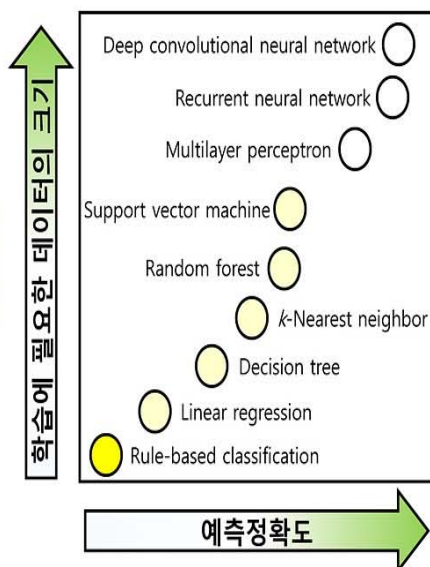


단일화합물이 다중 타겟과 상호 작용을 하는 물질이라면, 복합적인 K_D , K_i , IC_{50} , 등의 수치를 최고의 선도물질 판단에 어떻게 적용할 것인가?

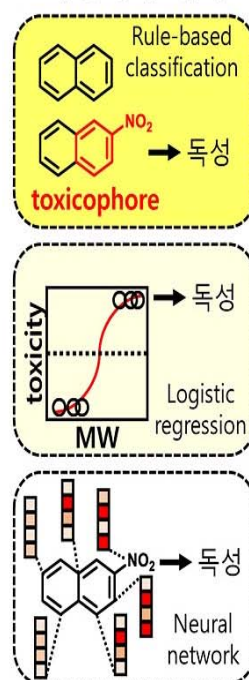
Prediction of Toxicological Outcomes vs. Machine Learning



인공지능 알고리즘의 특징

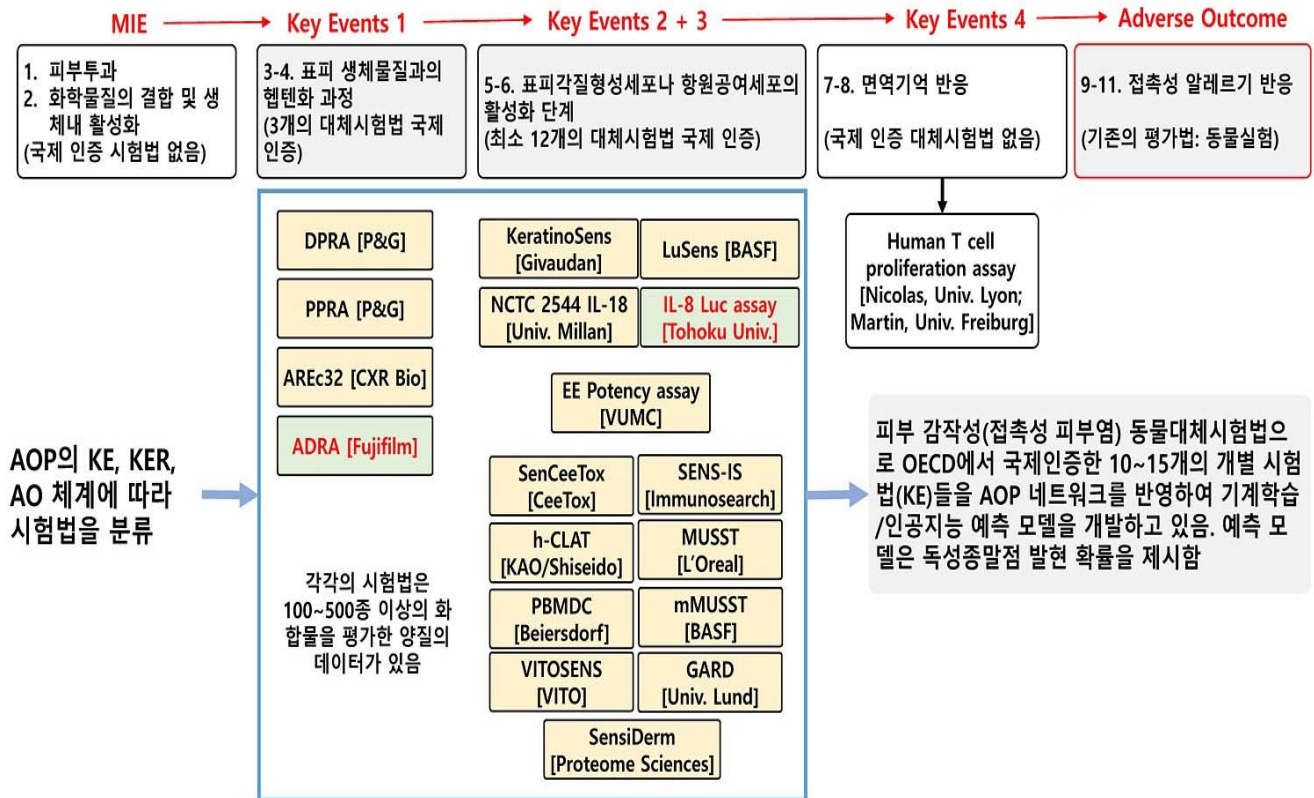


독성예측 예시



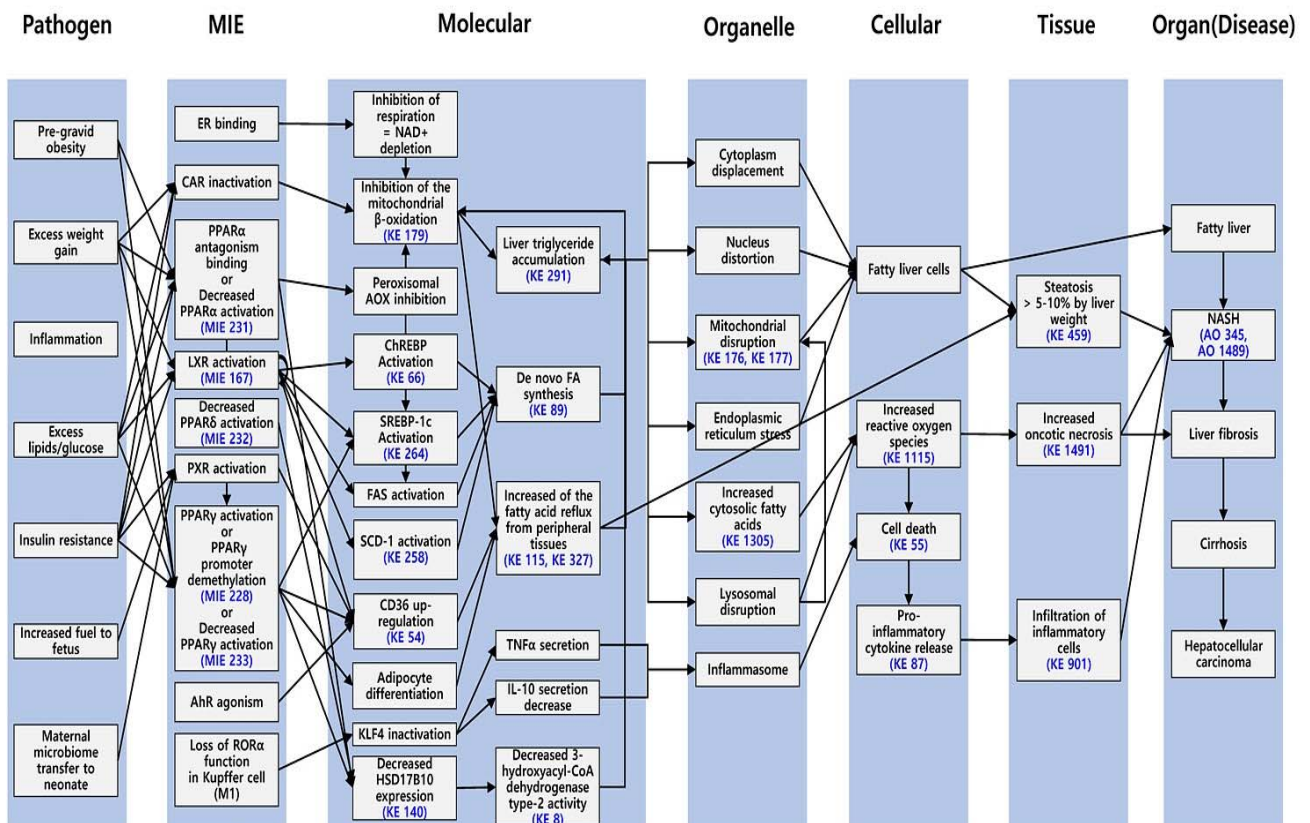
해외사례: 다양한 인증 시험법을 통합적으로 운용하기 위해 기계학습/인공지능 모델이 제안됨 피부감작성 평가 국제인증 동물대체 시험법 AOP 적용 사례

7



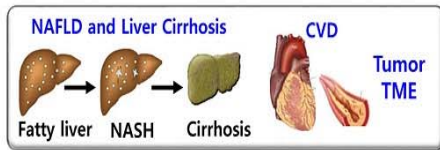
(Reisinger et al., 2015의 그림1 참고)

Disease Outcome Pathway of Non-Alcoholic SteatoHepatitis

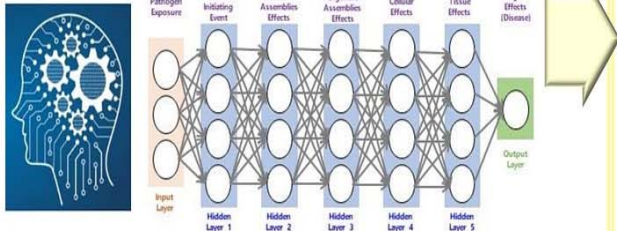


질병발현경로의 확률·통계 모델 수립을 위한 방법론 연구

진정한 문제는 확률 계산을 위한 sample space를 어떻게 설계할 것인가임

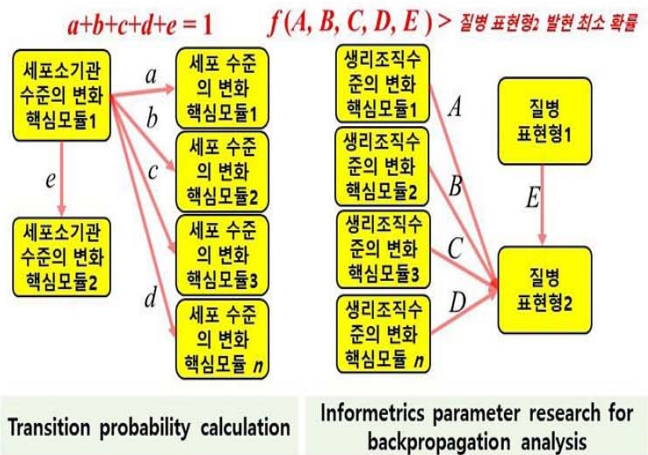


Neural Network Deep Learning



질병의 Biological Outcome Pathway의 수치 해석을 위해 ML 모델 필요

A.I. analysis를 위한 분석 개념



Probability is a measure of sets in an abstract space of events.

- Andrei Kolmogorov (1903-1987) -

How to define or identify that abstract space of events for the particular problem in *real life*?

ML과 신약개발 시사점

- 확률이 기계학습 모델이 제공하는 결과라면, 신약개발의 특정 문제에 대한 "abstract sample space"를 결정할 수 있는 생물학적(질병) 지식이 충분해야 할 것임
- ML이 신약개발에 도움이 되기 위해서는 우수한 품질의 데이터가 충분히 확보되어야 함

