



TIMP 단백질 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 질환 치료용 조성물

2021.09.14.(화)

생명과학과 한용만 교수



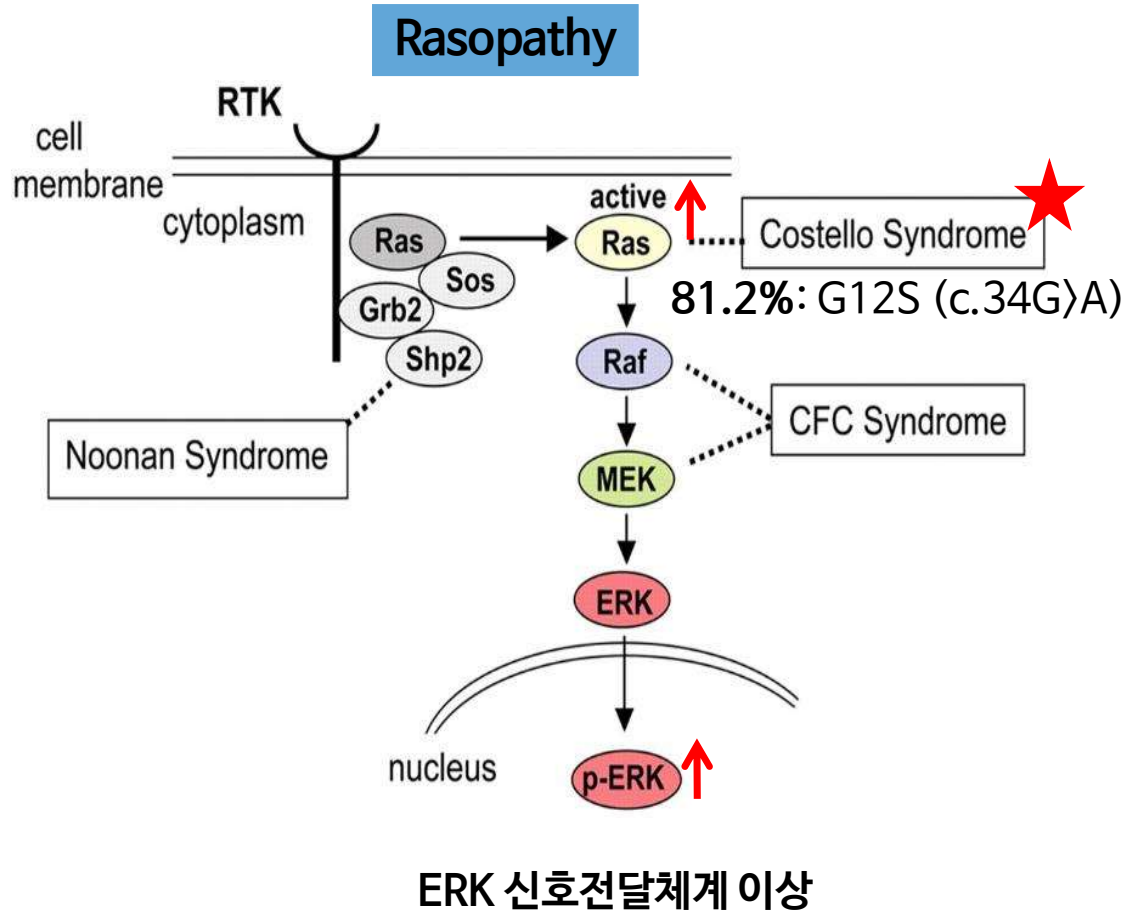
Contents

1. 개요
2. 종래 기술의 문제점
3. 본 발명의 특징
4. 연구 성과
5. 관련 논문 및 특허

KAIST

KAIST ITVC
KAIST INSTITUTE OF TECHNOLOGY VALUE CREATION

코스텔로 증후군 (Costello Syndrome)



유병률	약 1/300,000
원인	<ul style="list-style-type: none"> • HRAS 유전자의 돌연변이 • 기능획득변이 • 상염색체우성 유전
증상	<ul style="list-style-type: none"> • 다양한 골격계의 이상 • 심장 기형 • 정신 지체 • 피부나 머리카락의 이상
치료	특별한 치료법 없음



(Costello, 1977)
(Hennekam, 2003)
(Aoki et al., 2005)
(Leoni et al., 2014)

질환 동물모델을 이용한 기존 연구의 한계

Research article

A mouse model for Costello syndrome reveals an Ang II-mediated hypertensive condition

Alberto J. Schuhmacher,¹ Carmen Guerra,¹ Vincent Sauzeau,² Marta Cañamero,³ Xosé R. Bustelo,² and Mariano Barbacid¹



RESEARCH ARTICLE

Disease Models & Mechanisms 2, 56-67 (2009) doi:10.1242/dmm.001016

Expression of H-RASV12 in a zebrafish model of Costello syndrome causes cellular senescence in adult proliferating cells

Cristina Santoriello¹, Gianluca Deflorian¹, Federica Pezzimenti^{1,2}, Koichi Kawakami³, Luisa Lanfrancone⁴, Fabrizio d'Adda di Fagnana¹ and Marina Mione^{1,*}



- ✓ 질환동물 모델을 이용한 연구는 **종간 차이로 인해 뼈 발생 기전 규명에 한계가** 있으며, 해당 질환모델을 통해 **구체적인 뼈 발달 이상 기전이 보고되고 있지 않음**
- ✓ 질환기전 분석 및 실제 약물 스크리닝 시스템 확보를 위해, **인간 질환세포 모델을 이용한 연구가 필요함**

특징

- ✓ 코스텔로 증후군(CS) 환자의 체세포로부터 **질환 역분화줄기세포주를 확립함**
- ✓ CS 역분화줄기세포로부터 중간엽줄기세포를 거쳐 조골세포로 분화하는 과정에 **조골세포로의 분화 결함**이 나타남을 발견함
- ✓ CS 중간엽줄기세포를 조골세포로 분화하는 과정에서, **과도한 SMAD3 활성이 ECM 리모델링 단백질의 발현 조절에 문제를 일으킨다는 사실**을 밝힘
- ✓ ECM 리모델링 단백질 중, 특히 **TIMP 단백질의 과발현이 조골세포 분화 결함의 주요 원인**임을 TGF-beta 신호전달체계의 억제제 처리와 RNA 간섭 기술을 통해 규명함으로써, CS 조골세포의 결함을 회복할 수 있는 **새로운 치료 타겟 가능성**을 제시함
- ✓ **유전자 가위 기술 (CRISPR/Cas9)** 을 통해 CS 조골세포 비정상적 발생 원인 기전을 재 증명함

효 과

- ✓ 본 발명의 핵심인 TIMP 단백질 억제를 통하여 CS 조골세포의 분화능 (ALP 활성화와 무기질화 기준)에 있어서 각각 157% 및 337%의 향상 효과를 나타냄

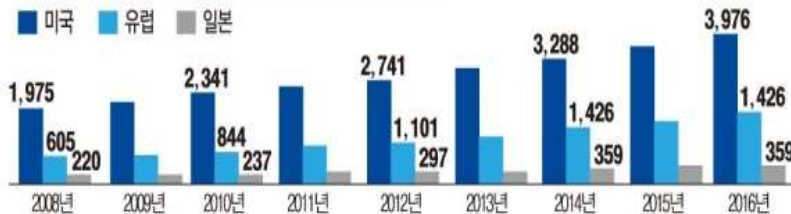
산업분야 및 시장규모

희귀의약품 시장 전망 및 의약품 시장 차지 비중

※ 출처: 2017년 이후는 전망치



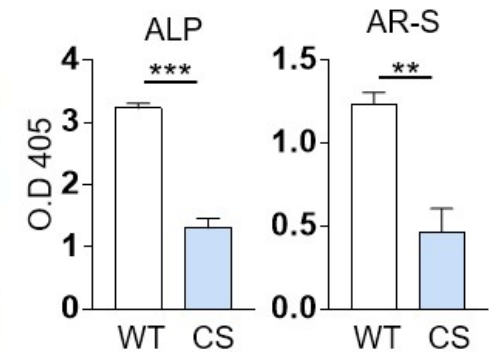
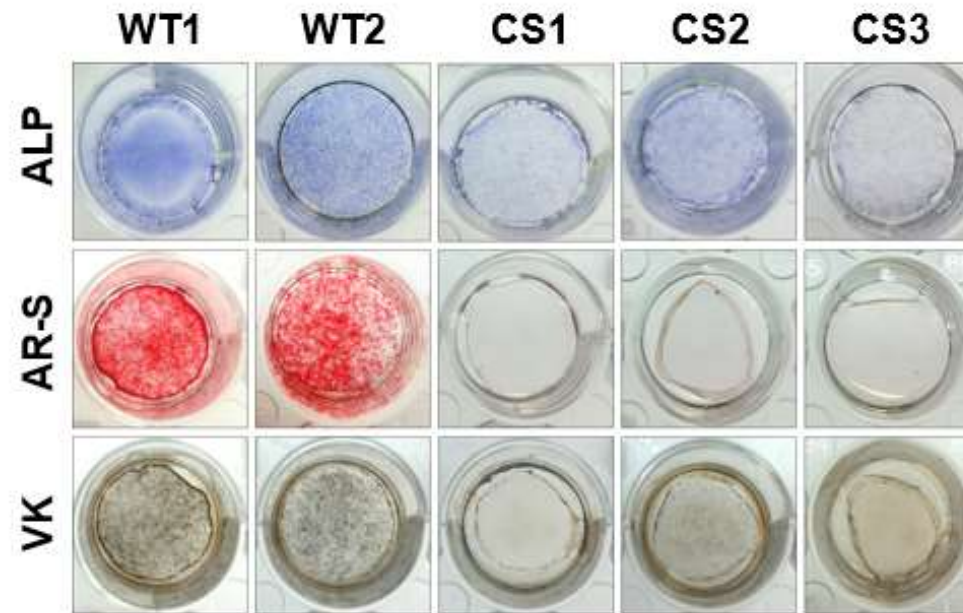
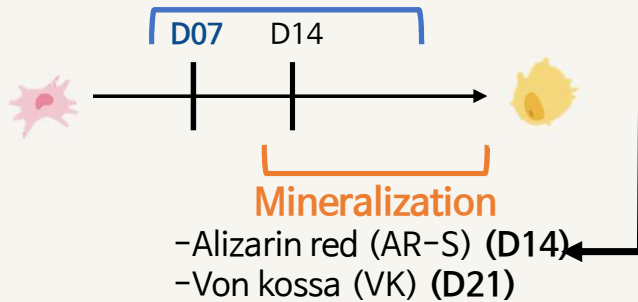
미국·유럽·일본의 희귀의약품 지정 현황



- ✓ 희귀의약품 분야 연평균 매출액 성장률은 11.1%로 기타 의약품 성장률의 (5.3%) 두 배 이상 높으며, 2022년에는 2090억 달러 규모까지 성장할 전망이다 (이투데이, 2018-04-24)
- ☞ 본 코스텔로 증후군의 치료용 조성물 개발 기술은 증가하는 **희귀의약품 수요에 부흥**하며, **시장성 및 경쟁력이 있는 것으로 판단됨.**
- ☞ 본 발명을 더 확장하여 CS 조골세포에서, 임상 화합물을 활용하여 Drug repositioning 개념의 **TIMP 단백질 발현을 억제하는 신약 후보물질을 발굴**할 수 있음
- ☞ 이를 통해 CS 환자의 수명 연장은 물론 삶의 질을 향상시킬 수 있는 치료제 개발이 가능함
- ☞ 아울러 본 발명 플랫폼은 다른 희귀질환 치료제 개발에도 응용될 수 있음

CS 역분화줄기세포의 조골세포로의 분화 결함

Alkaline phosphatase (ALP) (D07)

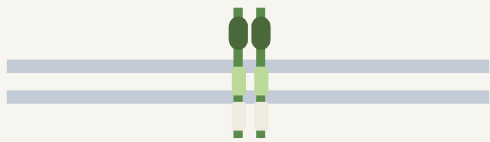


, $p < 0.01$; *, $p < 0.001$ (n=3)

✓ CS 역분화줄기세포 유래 중간엽줄기세포 (MSCs)의 **조골세포로의 분화능 결함**을 발견함

조골세포의 비정상적 기능 원인 규명

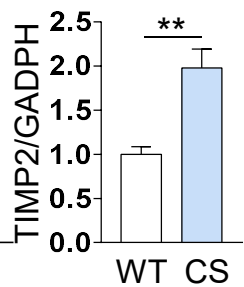
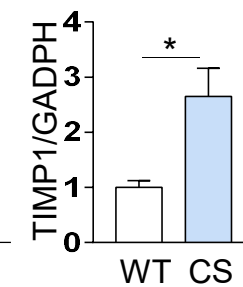
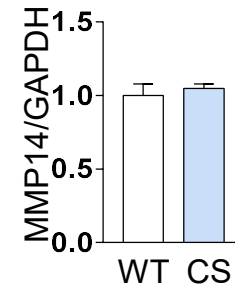
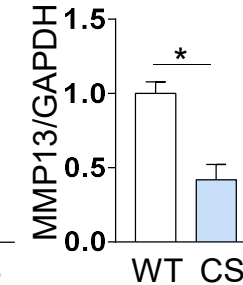
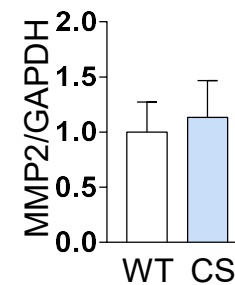
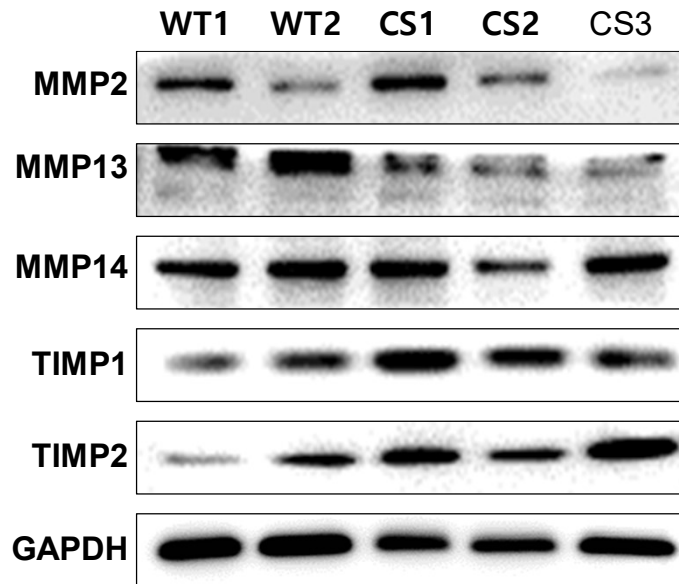
CS-osteoblasts



TIMPs

MMP13

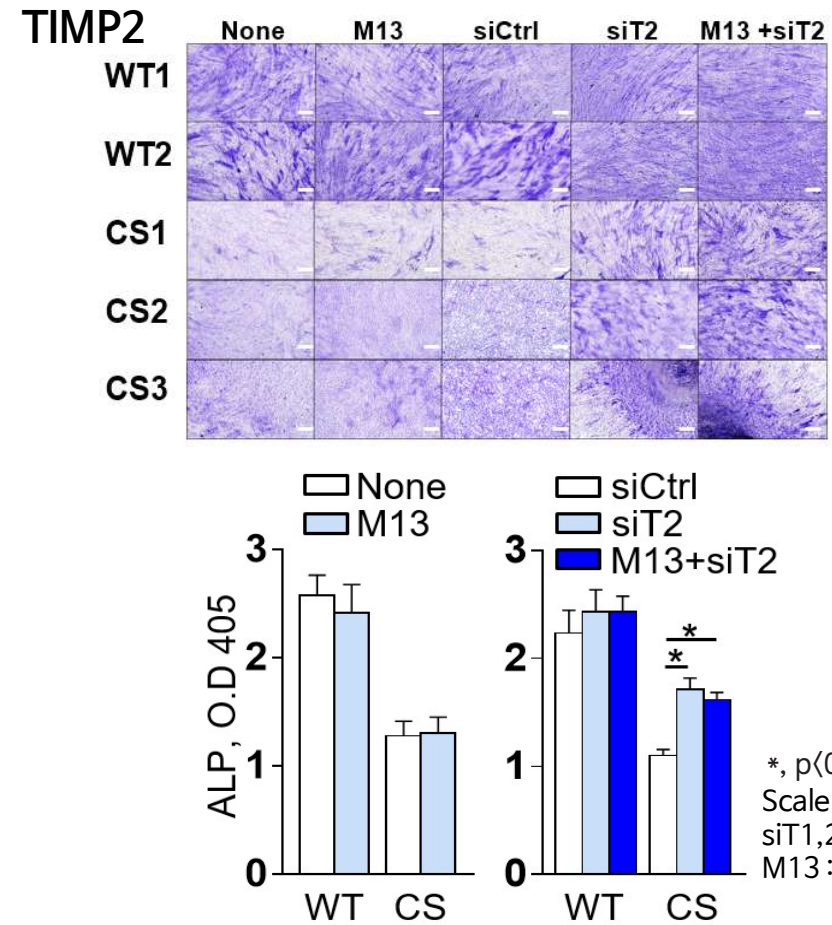
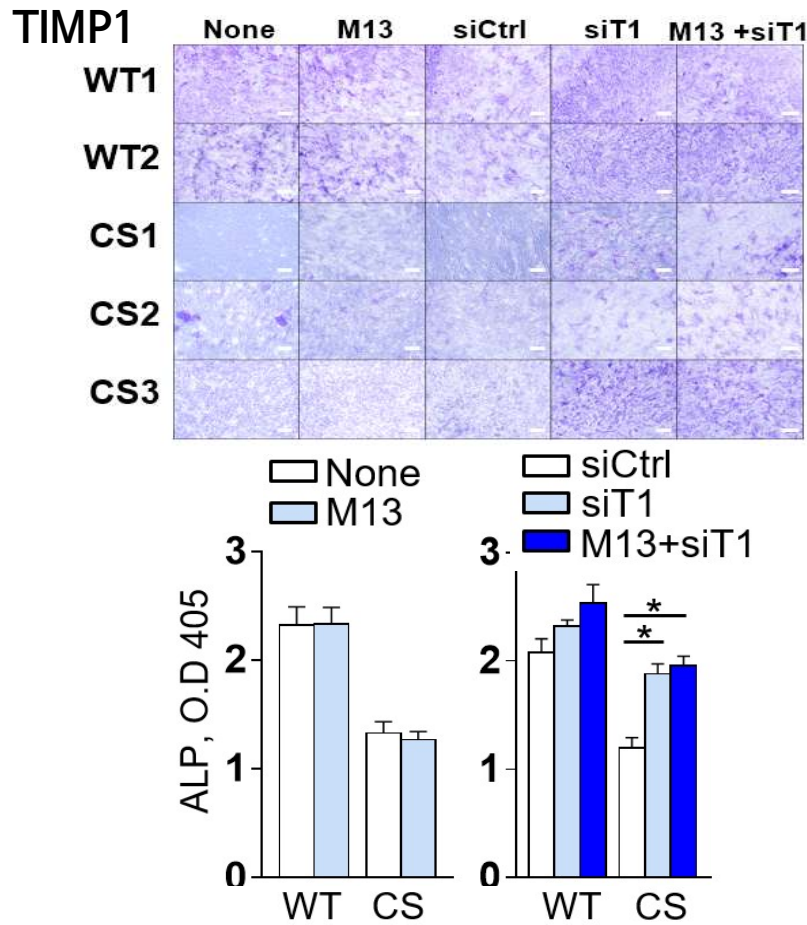
ECM remodeler



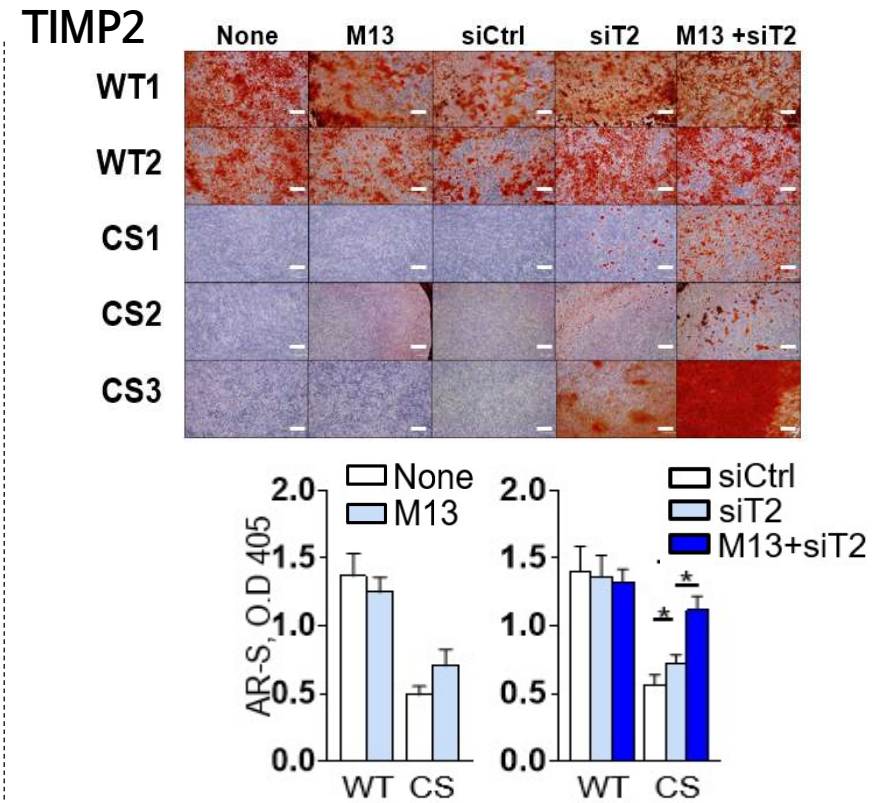
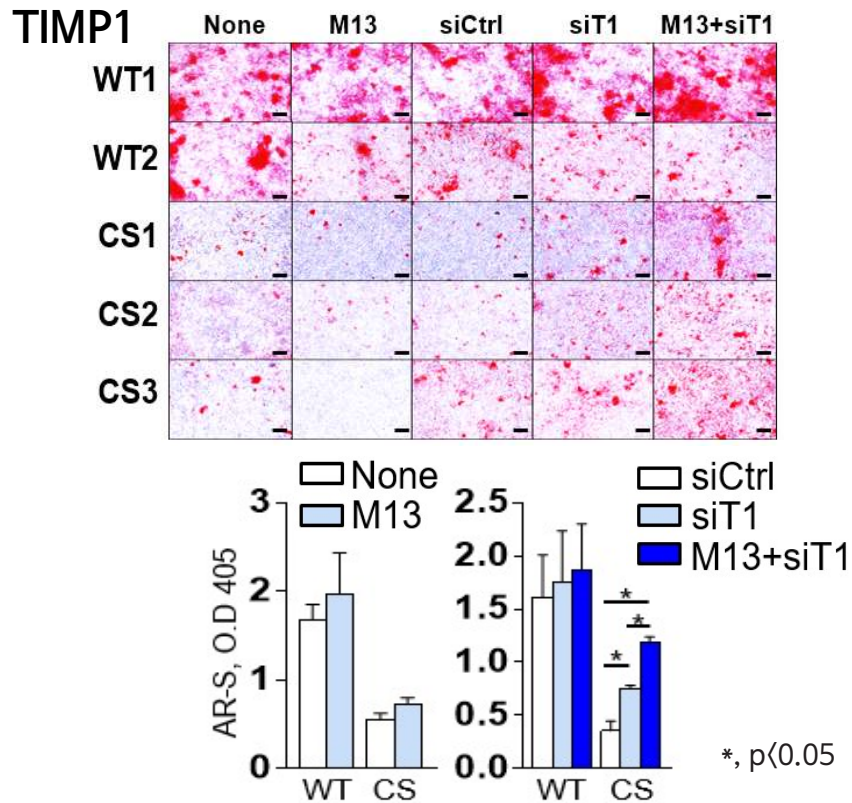
*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (n=4)

- ✓ CS MSCs를 조골세포로 분화하는 과정에서, **ECM 리모델링 단백질인 TIMP의 발현은 증가**되어 있는 반면에 **MMP 13은 감소**되어 있는 등 ECM 리모델링 조절에 문제가 있음을 밝혔다.

TIMPs 발현 조절을 통한 CS 조골세포의 분화기능 회복



TIMPs 발현 조절을 통한 CS 조골세포의 분화기능 회복

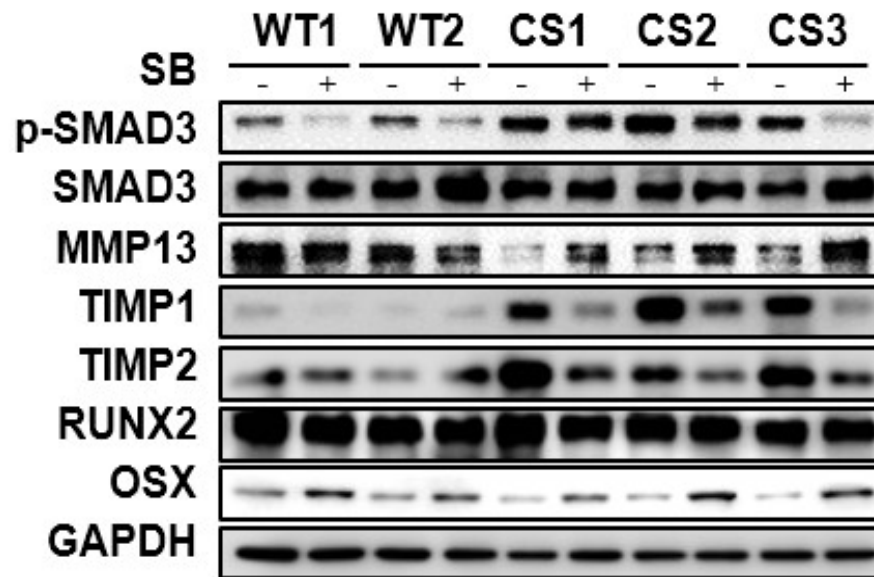
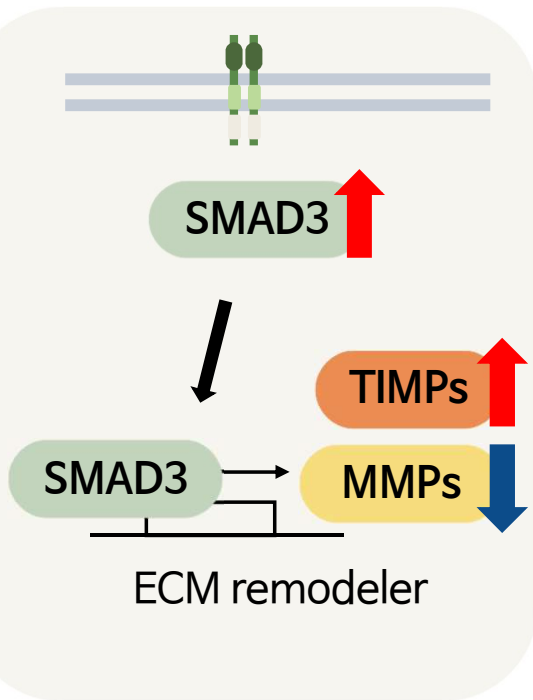


✓ CS 조골세포로의 분화에 있어서, TIMP 1/TIMP2 를 siRNA로 발현 억제 시 ALP 활성 증가 및 미네랄 축적 증가를 일으킴

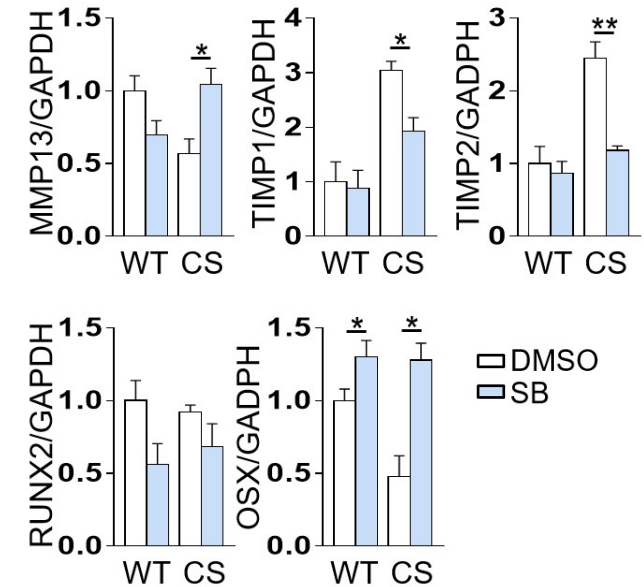
☞ ECM 리모델링 단백질의 발현 조절을 통하여 **CS 질환의 뼈 발생을 개선하는 새로운 치료제 개발 가능성**을 제시함

CS 조골세포의 비정상적 분화 원인 규명

CS-osteoblasts



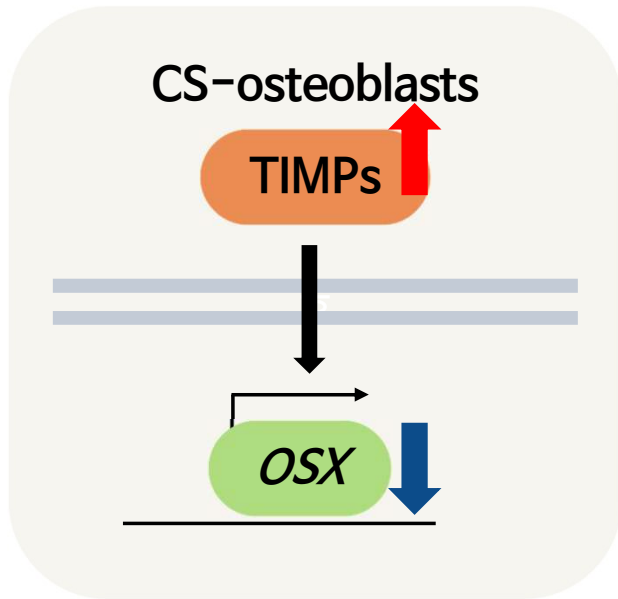
SB (10 μ M): TGF- β inhibitor



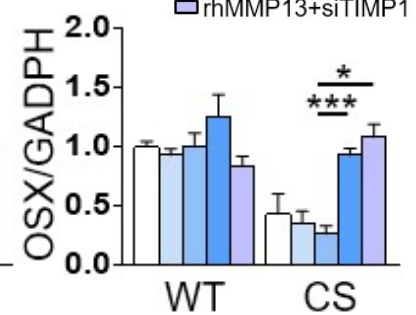
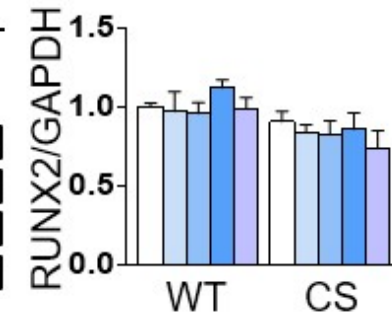
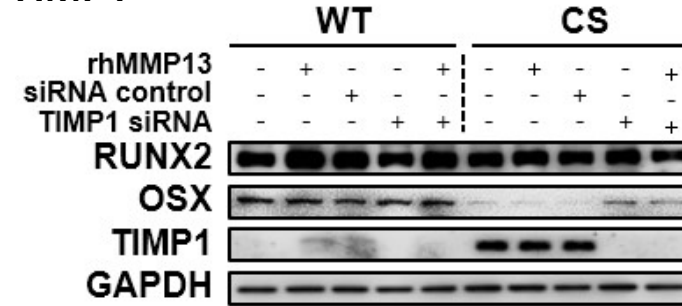
*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (n=4)

- ✓ CS 중간엽줄기세포가 조골세포로 분화하는 과정에 **과도한 SMAD3 활성이 ECM 리모델링 단백질의 발현 조절에 결함**을 일으킨다는 새로운 사실을 밝혔다

CS 조골세포의 비정상적 분화 원인 규명

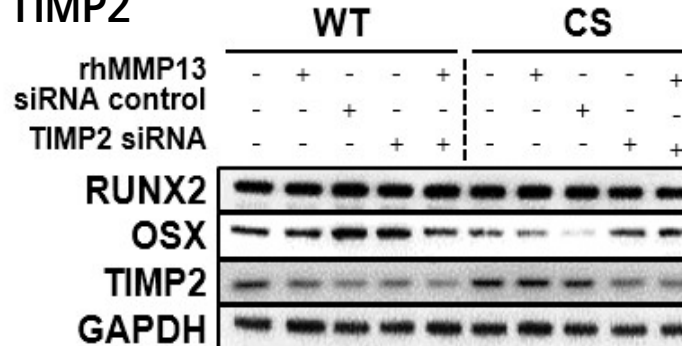


TIMP1



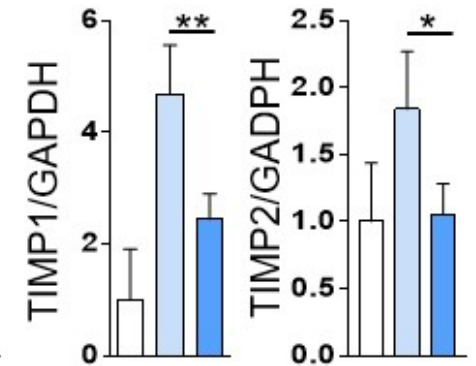
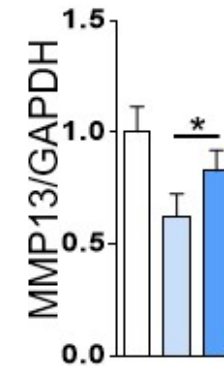
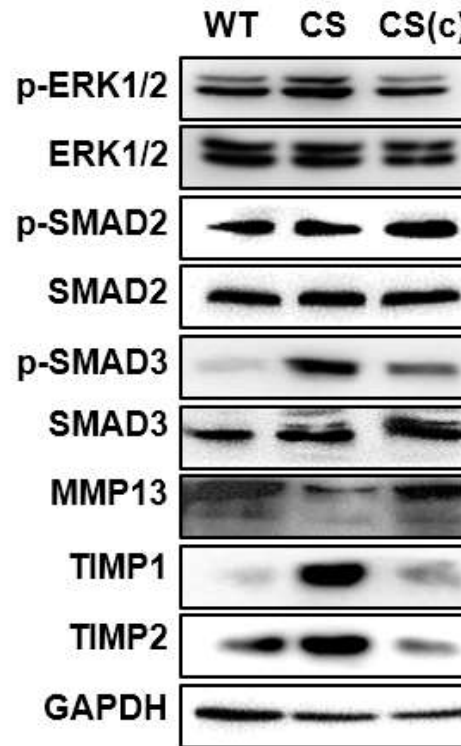
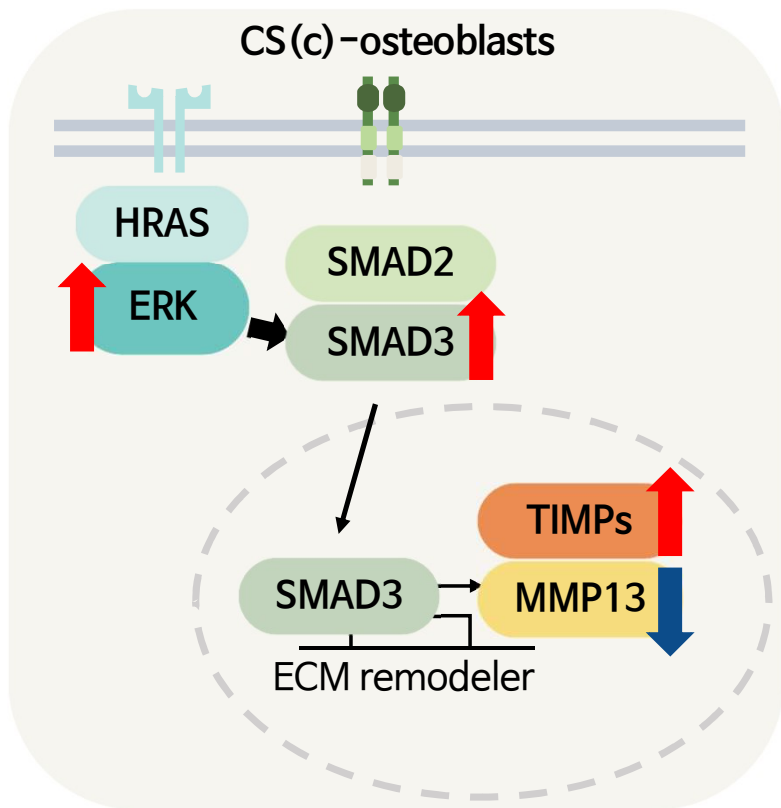
*, $p < 0.05$; ***, $p < 0.001$

TIMP2



✓CS 중간엽줄기세포가 조골세포로 분화하는 과정에 TIMP 단백질 과발현이 조골세포 분화 마커의 발현감소의 원인임을 밝힘

유전자 가위를 통한 HRAS 돌연변이 교정 줄기세포를 이용한 연구



*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (n=4)

✓ 유전자가위를 통한 HRAS 돌연변이 교정을 통해, CS조골세포 분화 결함 기전에 대해 다시 한번 증명함

관련 논문 및 특허 현황

관련 논문

No.	논문지	게재일	명칭
1	Stem cell reports	2021-07-06	Dysregulated ECM remodeling proteins lead to aberrant osteogenesis of Costello syndrome iPSCs

관련 특허

No.	국가	출원 번호	명칭
1	대한민국	10-2021-0083617 (2021-06-28)	TIMP 단백질 억제제를 유효성분으로 포함하는 골형성 장애 치료용 조성물



THANK YOU

KAIST

KAIST ITVC
KAIST INSTITUTE OF TECHNOLOGY VALUE CREATION