

보도자료



보도 희망일	제한없음(즉시)		
배포일	2023. 3. 16.(목)	홍보담당	기획처 홍보팀(880-9072, 5054)
담당기관	자연과학대학 기획실	문의	화학부 박승범 교수 (880-9090)

표적단백질 분해제어 전략을 통한 면역항암요법의 효능 증대

- 서울대학교 자연과학대학 화학부 박승범 교수 연구팀은 의과대학 이동섭 교수 연구팀과 공동연구를 통해 발표한 ‘표적단백질 분해제어 전략을 통한 STING 기반 면역항암요법의 효능 증대’ 연구 성과가 국제 우수학술지 ‘Angewandte Chemie International Edition’ 표지논문으로 발표되었다고 3월 16일(목) 밝혔다. 이번 연구는 과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 리더연구지원 사업의 지원으로 수행되었으며 앙게반테케미는 2021년 기준 피인용지수 16.823의 화학분야 최상위 저널로, 화학분야 관련 최우수 성과들이 발표되는 저널이다.
- 인간의 전체 단백질체 중 질병 연관 단백질을 직접 표적하여, 그 기능을 조절하고자 하는 전통적 의약화학적 접근법은 단백질의 구조적 문제와 이에 따른 활성자리 직접 표적 등의 어려움으로 인해 아직까지 10% 내외의 단백질만이 의약 표적으로써 연구되고 있다. 이에 이러한 한계점을 극복하고자, 최근 신약개발 연구에서 PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera) 기법으로 대표되는 표적단백질 분해기술 (Targeted Protein Degradation)은 활성자리를 직접 표적하지 않고도 표적단백질을 선택적으로 분해시킴으로써 저해제와 동등한 역할을 하도록 하는 혁신적인 기술로 제시되어 신약개발의 새로운 패러다임으로

서 많은 주목을 받고 있다. PROTAC 전략은 단백질 분해효소인 E3 유비퀴틴화 효소와 표적단백질을 저분자 화합물을 통해 인위적으로 가깝게 결합시켜서 유비퀴틴을 붙여줌으로서 세포내 재활용센터인 프로테아좀을 통해 표적단백질을 분해시키는 전략이다.

□ 그러나 질병 치료를 위하여 표적단백질 저해제만이 필요한 것이 아니다. 질병 상태에서 이미 기능적으로 저해되어 있는 표적단백질의 경우, 질병 치료를 위하여 이의 기능을 재활성화시키는 것이 필수적이다. 특히 질병 치료에 필요한 단백질이 E3 유비퀴틴화 효소에 의해서 지속적으로 분해될 때에는 큰 문제가 된다. 따라서 본 연구단에서는 E3 유비퀴틴화 효소와 표적단백질의 상호작용을 억제함으로써 표적단백질의 분해를 제어함으로써 질환 치료에 필요한 표적단백질을 활성화하는 새로운 신약개발의 전략을 제시하였다. 본 전략은 표적단백질 분해제어 (Targeted Protein Upregulation)으로서 PROTAC과는 정반대의 신약개발 전략이다.

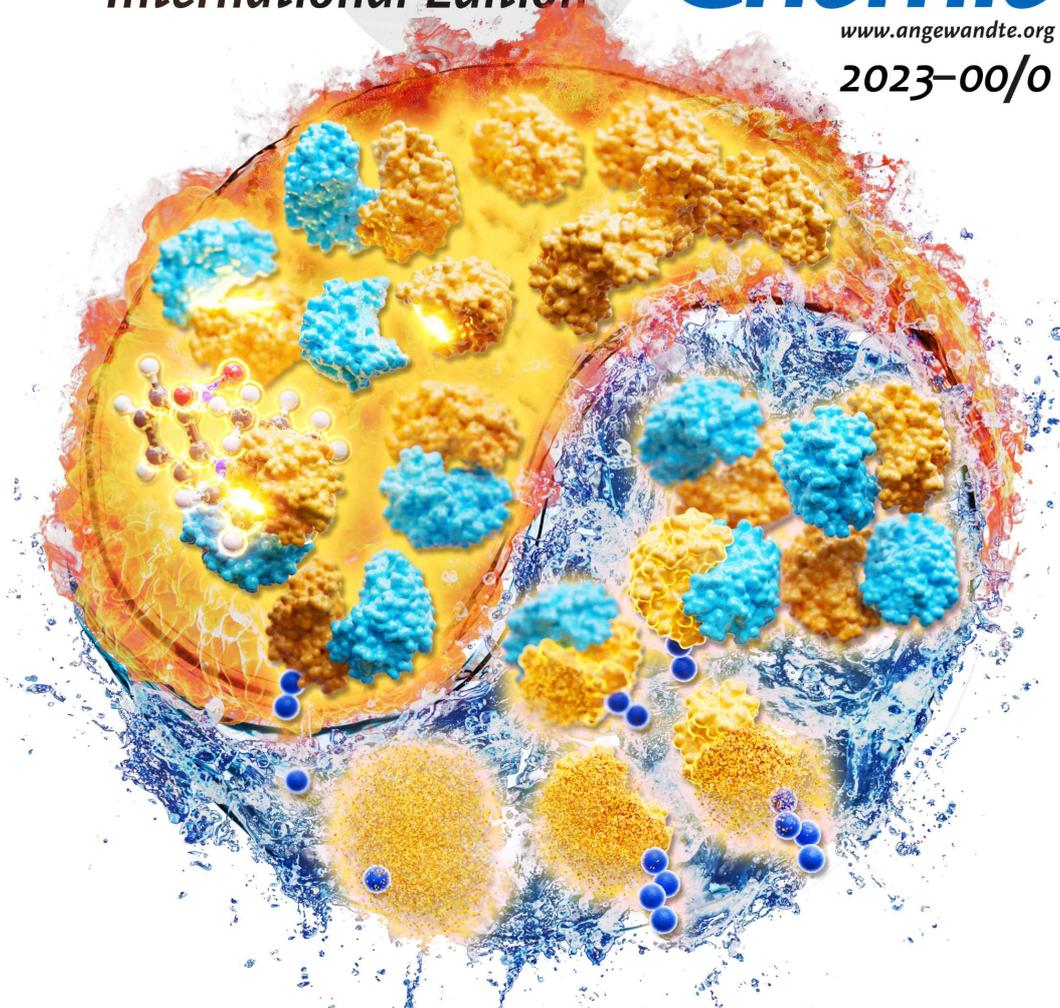
□ 면역항암요법은 수술, 화학요법, 방사선요법으로 대표되던 항암 치료의 3대 전략을 4대 전략으로 바꾼 매우 혁신적인 항암 치료 전략이다. 비정상 세포인 암을 면역계가 항원으로 인지하여 제거하도록 하는 전략으로써, 면역항암요법의 대표 전략인 면역관문 억제제의 발굴이 2018년 노벨 생리의학상 주제로 선정되었으며, 이들은 실제 임상에서 암환자의 치료에 적극 활용되고 있다. 이러한 면역항암요법 전략을 보다 효과적으로 만들 수 있는 새로운 표적단백질로서 각광받고 있는 STING (STimulators of INterferon Genes)은 항-바이러스 면역의 중심에 있는 단백질로써, 이를 활성화시킬 경우 1형 인터페론과 같은 면역조절자 단백질이 발현되어 체내 면역계를 활성화하게 된다. 이러한 특성에 기인하여, STING의 길항제를 활용하여 체내 면역계를 활성화시키고 이를 통해 면역항암제의 항암 효능을 향상시키는 연구 및 관련 임상시험이 활발히 진행되고 있다. 그러나 동물 모델에서의 괄목할 효능과는 달리, 실제 임

상에서는 길항제의 약물동태학적 불안정성, 환자간 STING 발현 양상의 차이 등에 의해 아직까지 개선할 여지가 많은 실정이다.

- 본 연구단에서는 표적단백질 분해제어 전략을 통한 STING의 세포내 증량을 유도함으로써, STING 길항제의 제한된 효능 및 발현 양상 문제를 동시에 해결하여 성공적으로 STING 기반 면역반응 활성화 및 면역항암요법의 효능 증대를 이루어내었다. 또한 앞서 언급한 면역관문 억제제의 효능 역시 크게 개선되는 것을 확인함으로써, 실제 임상 적용에 가능성을 확인할 수 있었다.
- 본 연구는 표적단백질 분해제어 전략을 통해 기존의 신약개발 방식으로는 표적하기 어려웠던 질병 연관 표적단백질을 조절함으로써 신약개발의 새로운 패러다임을 제시하였다는 점에서 큰 의의를 지닌다. 특히 최근 국제적으로 각광받고 있는 PROTAC으로 대표되는 표적단백질 분해기술의 정반대 전략으로서 이러한 독창적인 기술 플랫폼은 면역항암제의 개발 뿐만 아니라 나아가 다양한 질병 치료를 위한 다양한 표적단백질의 활성화에 널리 적용될 수 있을 것이다.
- 본 연구는 자연과학과 의학의 다학제간 공동연구를 통하여 실제 신약개발에 적용될 수 있는 새로운 플랫폼 기술을 도출하였다. 생리활성 저분자 물질의 발굴을 주제로 한 화학생물학의 기초학문 연구로부터 도출한 물질을 활용하여 실제 동물 모델에서 면역항암효능을 검증하고, 나아가 잠재적 임상 적용 가능성까지를 타진함으로써 다학제간 연구를 통한 실제 신약개발에 큰 도움이 될 수 있는 연구 성과라는 점에서 의미가 있다.
- ‘표적단백질 분해제어 전략을 통한 STING 기반 면역항암요법의 효능 증대’를 주제로 한 서울대 자연과학대학 화학부 박승범 교수의 연구는 ‘Targeted Protein Upregulation of STING for Boosting the Efficacy of

Immuotheray' 의 제목으로 2023년 3월 국제적 학술지인 Angewandte Chemie International Edition 에 표지논문으로 발표되었다.

A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker
Angewandte
GDCh
International Edition **Chemie**
www.angewandte.org
2023-00/0



The text related to the main keyword...

... an paper is described by M.S. Smith, A. Hattig, and co-workers in their Communication on page 2075. DFT calculations incorporating the role of water molecules at the activation barriers of elementary steps reveal a new path. Instead of proceeding through a $\text{C}(\text{O})$ intermediate (which leads to methanol), surface formation goes through reduction of CO to $\text{C}(\text{OH})$, which eventually leads to CH_3 species that can produce both methanol and ethylene, as observed experimentally.

125 YEARS **Angewandte** Chemie

WILEY-VCH