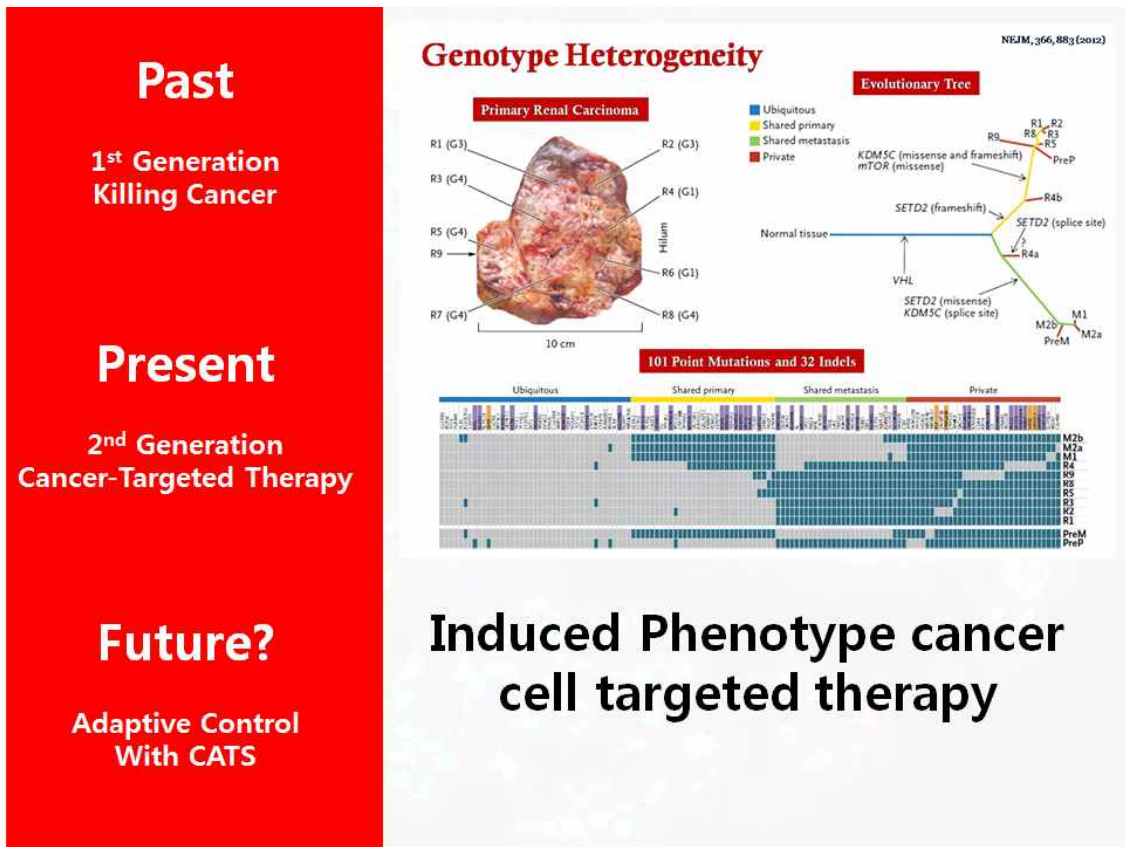


## 요약문

### I. 제 목 : 유도형질 기반 지속형 항암치료기술 개발

### II. 기획연구의 목적 및 필요성

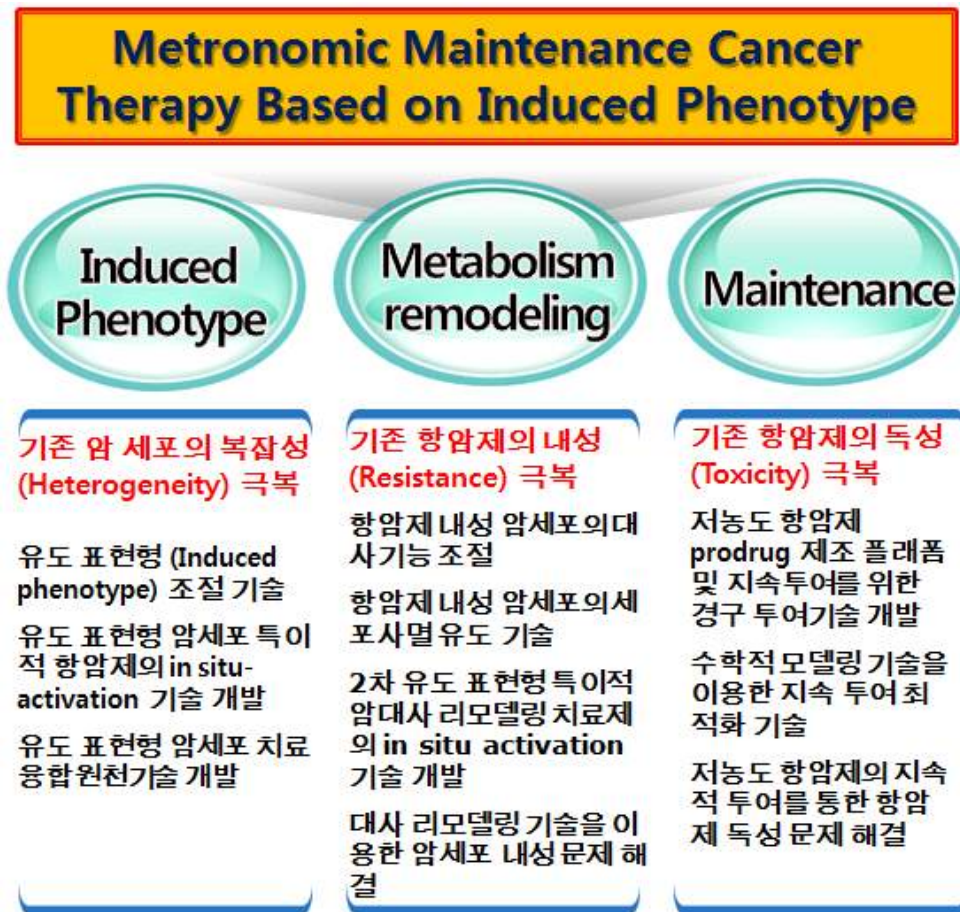
- 기존 항암제는 독성과 면역력 약화 그리고 약제내성출현의 한계를 가짐. 표적치료제는 암세포의 이형성(heterogeneity)으로 인해 그 치료 효능의 한계를 드러냄.
- 암 치료 전략의 패러다임 전환: Maximum tolerance dose에서 Metronomic maintenance therapy로 전환, 즉 고혈압 치료제와 같이 장기 투여가 가능한 독성이 적고, 환자의 면역력을 유지하면서 약제내성출현을 최소화하는 **지속형 항암 치료기술 개발**이 필요함.
- 암 조직 이형성 극복기술: 암조직의 복잡성과 다양성은 기존의 치료법을 제한하고 있음. 이에 대응할 수 있는 **신개념의 유도형질 기반 암 치료기술 개발**의 시급성이 매우 높음.
- 항암제 내성 극복기술 : 1차적인 항암 치료에 따른 암조직의 다양한 약제내성 획득 기전은 2차적인 항암치료의 유효성을 크게 저하시키므로 이를 극복하여 **항암제 치료 유효성을 극대화**할 수 있는 **항암제 내성 제어기술 개발**이 필요함.



### III. 기획 연구목표

- 기존 항암 치료기술의 낮은 표적성, 항암제의 내성 및 독성의 기술적 한계를 혁신적으로 극복할 수 있는 유도형질 (Induced Phenotype) 기반 지속형 항암유지치료(Metronomic Maintenance Therapy) 기술개발의 개념 설정 및 관련 원천기술을 발굴하는 것임.
  - 암조직의 복잡다양성(Heterogeneity) 등의 기술적 장벽을 극복할 수 있는 신개념 암 치료 융합기술을 개발하여, 기존 항암제 및 암 치료용 나노소재의 낮은 암 표적성 및 치료 효과를 극대화하는 ‘유도형질 기반 암세포 표적 치료기술’을 위한 핵심 기술을 도출함.
  - 항암제의 내성(Resistance)의 출현을 2차적 유도형질로 개념화 하고 2차유도형질의 주요현상인 오토파지와 노화현상에서 나타나는 암세포 대사 리프로그래밍(reprogramming)을 이용한다. 이를 통해 암 세포의 내성 정도를 평가하고 조절함으로써, 내성이 생긴 암 세포를 다시 세포사멸로 유도하는 신개념 치료기술을 개발하여 기존 항암제의 암 세포 내성 출현 후의 후속 치료기술을 마련하고자 함
  - 또한, 기존 항암제의 높은 독성(Toxicity) 문제를 해결하기 위하여 낮은 농도의 항암제를 지속적으로 투여할 수 있는 경구투여 기술을 개발하고 최적(예, 약제내성 출현의 시기를 최대한 연기할 수 있는 최적의 투여전략)의 주기적 투여를 위

한 수학적 모델링 기술을 개발하여 신개념 지속형 항암유지치료(Metronomic Maintenance Therapy) 기술을 제안하고자 함.

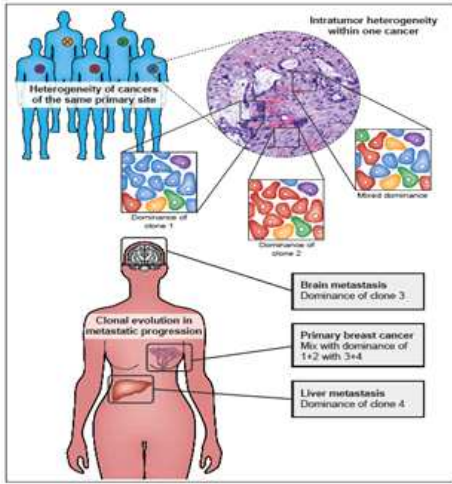


#### IV. 기획 연구 내용

##### 1) 유도 표현형 (Induced phenotype) 암 세포 표적형 치료기술 개발

- 암 조직의 불균일성 극복을 위하여, 당대사공학 (metabolic glycoengineering), 물리적 자극 등을 이용하여 불균일성을 갖는 암 세포를 인위적으로 표적이 가능한 균일성을 갖는 암 조직으로 전환하는 기술을 개발하고, 이러한 유도 표현된 암 세포에 높은 치료효과를 갖는 선택적 항암제 개발 및 유도 표현된 암조직에 특이적인 나노입자를 개발하여, 암 불균일성 극복 가능한 신개념 암 표적화 기술을 개발하는 것임.
- 부작용 없이 장기간 투여하기 위해서는 암조직에서만 선택적으로 활성화 될 수 있는 prodrug의 개념이 필요함. 따라서 유도형질에서 나타나거나 암조직에서만 선택적으로 나타나는 생리화학적 특성들에 의해 선택적으로 활성화되며 동시에 활성화 신호가 증폭될 수 있는 전략 (In situ activation and amplification)을 개발하는 것임.

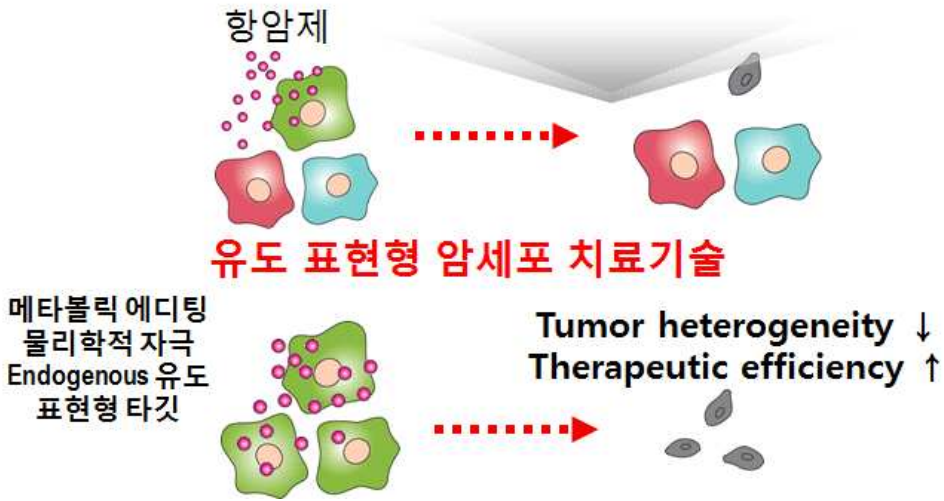
**종양 복잡·다양성 (tumor heterogeneity) 극복을 위한  
신개념 암 표적화 전략 필요**



**종양 복잡·다양성  
(Tumor Heterogeneity)**

**종양 특이적 수용체의 불균일성 및 제한성**

- 일부 종양의 특이적 수용체 부재
- 예) Herceptin (Her2) 수용체
- 유방암 환자의 20%만 Her2 receptor를 가짐



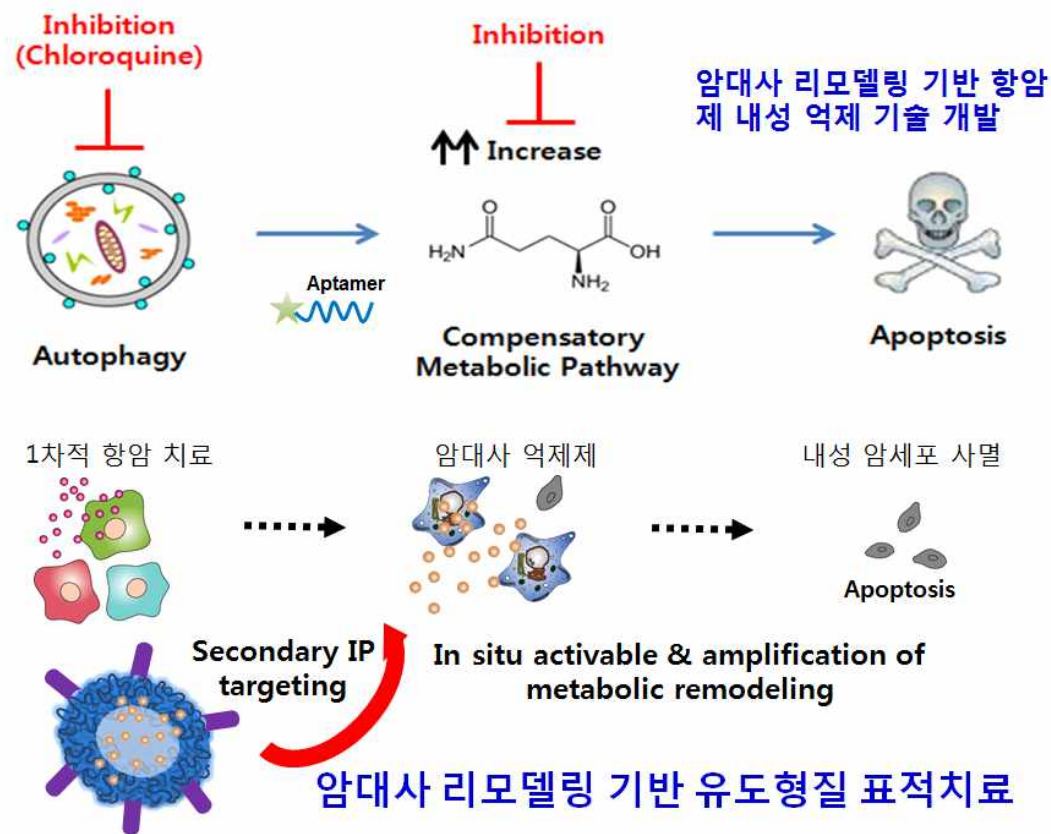
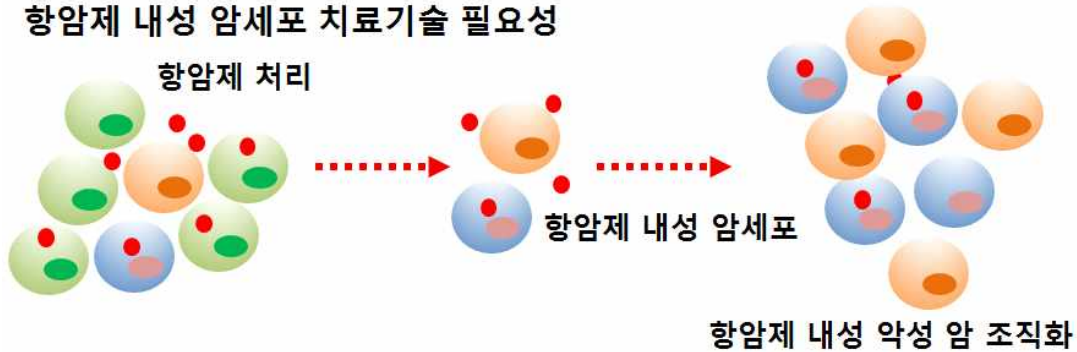
[신개념 유도 표현형 암세포 치료기술]

2) 암대사 리모델링 기반 형질유도 암세포 치료기술 개발

- 암조직은 1차적인 항암 치료 이후에 다양한 기전을 통해 항암제에 대한 내성을 가지게 되고, 이중 autophagy 및 암세포의 노화변형이 최근 주목받고 있음.
- autophagy와 senescence 유도는 암 대사 기전과 밀접한 연관이 있으며, 이러한 특이적 대사형질을 타겟으로 암 대사 리모델링 기반 항암제 내성 억제기술을 개발하고자 함.
- 또한, 정상조직에서의 독성 부작용을 최소화할 수 있는 2차적 유도형질 (Senescence 또는 Autophagy)에 특이적으로 활성화되는 암대사 억제 치료제를 개발함.
- 즉, 2차유도형질의 암대사과정을 표적하여 in situ activation and amplification이

가능한 prodrug을 개발하는 전략을 분석 수립하고자 함.

### 항암제 내성 암세포 치료기술 필요성



[항암제 내성 극복을 위한 암 대사 리모델링 기반 유도형질 표적치료 기술 개발]

### 3) 유도형질 특이적 항암제 지속적 투약 및 치료 유효성 극대화 기술 개발

- 유도형질된 암조직으로의 약물의 전달을 위하여 저독성 항암제 prodrug을 포함하는 경구 투여 기술과 체내 유효 농도를 장기적으로 유지하여 지속적인 투약 기술을 개발하고 이를 수리적 모델링을 통하여 최적 투약 전략 예측기술을 개발하는 것을 최종 목표로 함.
- 높은 독성으로 임상 진입에 실패하였거나 사용되고 있으나 고독성의 항암제들을 암조직 내 특정 유도형질에 선택적으로 활성화되는 저독성 항암제 prodrug로 설계하고 이를 라이브러리화 하는 제조 플랫폼 기술개발을 제안함.

- 기존의 최대내량요법은 1차의 집중 항암치료 후 휴지기를 거치게 되어 있고 이 때 항암제 내성, 암의 재발과 전이를 발생시키는 문제점을 지님. 따라서 **휴약기 없는 약물의 지속적 투약기술**을 제안함.
- 경구 투여를 통한 저독성 항암제 prodrug의 수송 및 약효 지속 효과에 대해 수학적 프레임워크를 개발하고 투약 시 발생하는 내성 및 독성에 대한 수학적 예측을 통해 최적화된 투약 전략을 수립함.

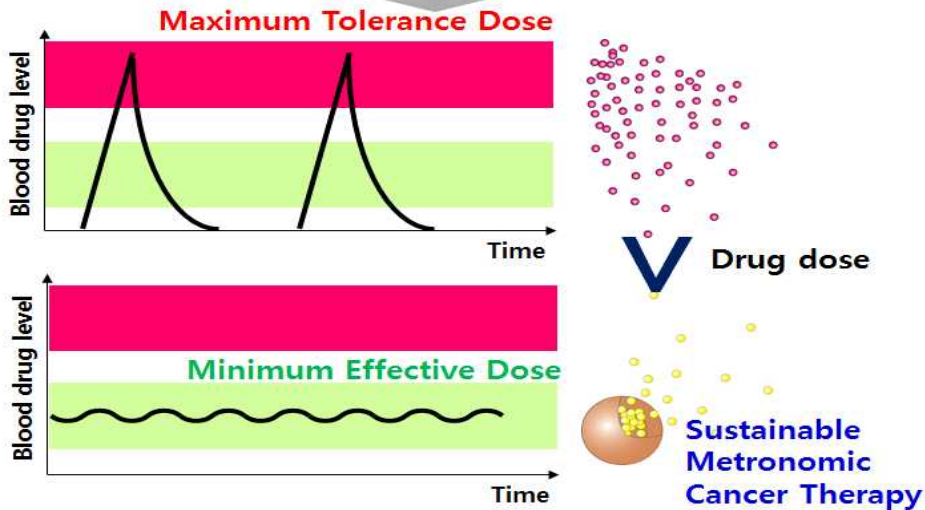
1. 저독성 항암제 prodrug 제작

2. 지속형 항암제 투약기술 개발



3. 수학적 프레임워크 기반 투약 전략 수립

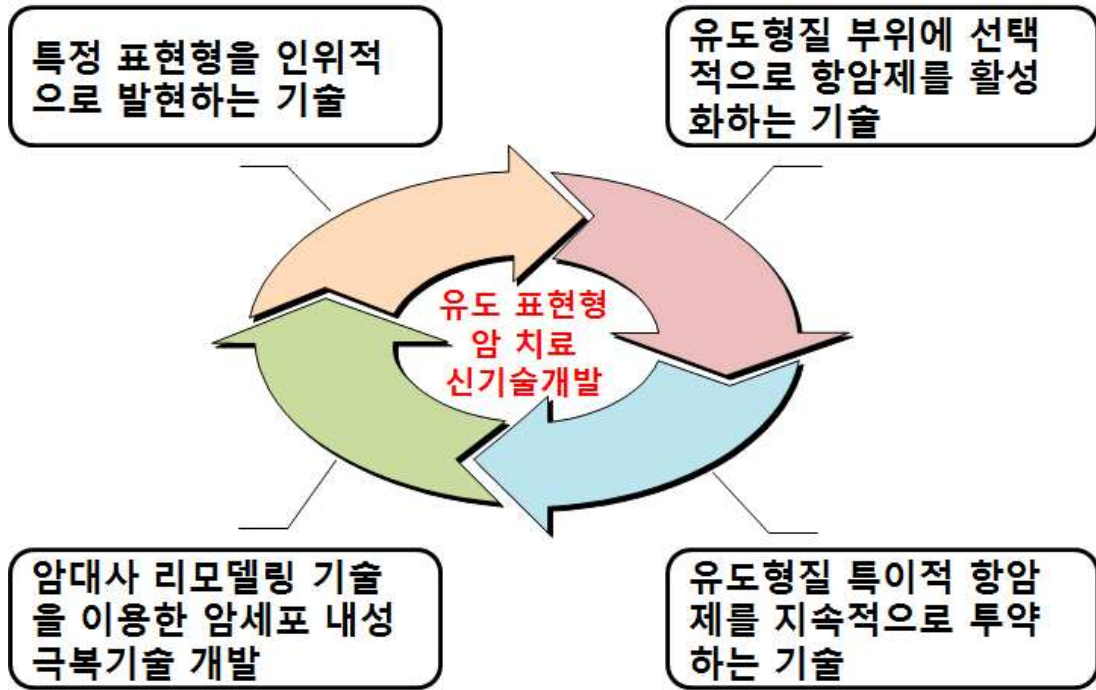
실험 모델에의 적용



[ 항암치료에서 낮은 농도의 항암제 지속 투여기술 개발]

- 지속적 투약기술은 항암제의 경구제제 개발을 통하여 편리하고 빈번한 투약의 가능성을 제시하며, 약물 자체의 안전성을 높이고 체내유효농도에서의 지속성을 높여 약효의 지속성을 높임.
- 또한 지속형 항암제 투여는 직접적인 항암효과 뿐 아니라, 종양 주변 혈관 생성 억제, 항암 면역 반응 활성화 같은 간접적 미세환경에도 영향을 주어 다차원적인 종양세포의 억제 및 사멸을 유도함 (Abscopal effects).

## V. 기대효과 및 활용계획



- 기초원천성 (Ground-Breaking):** 암세포 특성을 제어할 수 있는 기술의 획기적 패러다임의 제시. 본 기획과제는 기존의 항암 치료에 대한 단일 세포 사멸 및 종양 성장 저지와 같은 1차원적 접근방법에서 탈피한 새로운 개념의 ‘유도형질 기반 지속형 항암치료기술’을 발굴하여 독창성이 매우 우수하고, 기술 간의 융복합을 통하여 더욱 향상된 암치료 효과를 기대할 수 있는 혁신적인 기술을 발굴하고자 함.
- 기술의 창의성 (Creative technology):** 기존 암치료 기술의 대표적 기술장벽인 암세포 복잡성 다양성 (Heterogeneity), 기존 항암제의 내성 (Resistance) 및 독성 (Toxicity)의 기술장벽을 해결하기 위하여, 유도 표현형 암세포 표적기술을 개발하고 유도 표현형 암세포를 치료하기 위하여 유도 표현형 암세포 특이적 항암제를 개발하는 창의적 기술을 개발하는 것이며, 기존 항암제의 효능 극대화를 위하여 낮은 농도의 지속적 투약 기술을 개발하여, 일반적인 고농도, 높은 독성을 갖는 항암제의 낮은 치료효과 및 심각한 독성 문제를 해결할 창의성이 높은 융합원천기술 개발이 기대됨.
- 융합연구 (Fusin technology):** 의학, 공학, 약학, 나노 융복합 기술을 포함한 융합연구의 모범을 제시. 본 기획과제는 의학, 약학, 화학, 분자생물학, 면역학, 물리학, 재료공학 등 광범위한 분류의 과학 전반에 걸친 기반 기술의 융합을 필요로 하는 연구 분야로서, BT/NT/IT 융합기술 창출의 성공적인 모델을 제시할 것임.

- **미래성장 (Growth and Sustainability): 혁신적인 융복합 기술을 통한 의료/보건/ 제약 산업 분야의 선두 역할 확보.** 본 기획과제가 제시하는 효과적인 암치료 전략의 새로운 패러다임을 목표로 하는 원천기술 개발은 제약/보건/의료 산업 전반에 미치는 파급효과가 매우 큰 분야로 국가 보건의료산업의 성장에 매우 큰 역할을 할 것임.
- **글로벌 연구산업 (Global Research): 다국적 의료/보건/제약사업 분야의 혁신 기술 발굴.** 본 기획과제가 제시하는 차세대 항암치료 전략은 기존의 암치료를 위한 BT 융합기술들과 차별되는 독창적인 핵심기술의 선점 효과가 매우 우수할 것으로 예측되며, 파급효과가 클 것으로 예상됨. 또한 국외 사례의 통합적이고 집중적인 투자 상황을 고려할 때, 글로벌 협력 연구는 경쟁력 확보의 가능성을 높일 수 있을 것으로 기대됨.



# SUMMARY

I. Title : **Metronomic maintenance cancer therapy based on induced phenotype**

## II. Specific aims and significance

- Preexisting anti-cancer drugs have many limitation such as toxicity, weak immunity, and drug resistance. Targeted chemotherapy show lack of therapeutic efficacy due to tumor heterogeneity.
- The change of chemotherapy paradigm : From Maximum tolerance dose (MTD) to **Metronomic maintenance therapy (MMT)** that can minimize the limitations.
- Overcoming technique for tumor heterogeneity : **New induced-phenotype based cancer therapy** is urgently needed which can solve this technical problem.
- Overcoming technique for anti-cancer drug resistance : After primary chemotherapy is executed, various mechanisms for drug resistance significantly leads to deceased efficacy of secondary chemotherapy. Thus, this will require the **development of controlling technique for the resistance that can maximize the efficacy.**

## III. Research objective

- The ultimate goal of this research is concept establishment for “metronomic maintenance cancer therapy based on induced phenotype” and development of related source techniques, which can overcome less targeting efficiency, high drug toxicity, and frequent drug resistance.
- Design and develop cancer targeted therapy based on induced phenotype that can **overcome tumor heterogeneity** and enhance targeting ability and therapeutic efficacy of preexisting chemotherapies
- **Conceptualization and apply cancer metabolism reprogramming as secondary induced-phenotype due to autophagy and senescence.** Develop follow-up chemotherapy that can induce cellular apoptosis in resistant cancer cells.
- In addition, propose intelligent MMT based on sustained oral delivery system and mathematical framework that **can solve high toxicity of the anti-cancer drugs.**

## IV. Research contents

### 1) Induced Phenotype Targeted Chemotherapy

- In order to overcome tumor heterogeneity, develop conversion technique from heterogeneity to artificial single phenotype using metabolic glycoengineering and physical stimulation.
- Furthermore, design and develop in situ activable & amplification prodrugs in response on those induced phenotypes.

### 2) Metabolism Remodeling-based Induced Phenotype Chemotherapy

- Recently, autophagy and senescence, in associated with drug resistance, have been emerged, here develop resistance control technology based on cancer metabolism remodeling using specific metabolic phenotype (secondary induced-phenotype).
- In addition, design and develop in situ activable & amplification prodrugs in response on secondary induced-phenotype.

### 3) Induced Phenotype Metronomic Maintenance Chemotherapy

- In order to deliver low toxic anti-cancer drugs into cancer with induced phenotype, develop oral delivery system containing in situ activable & amplification prodrug in sustained manner and establish optimized administration schedule by using mathematical modeling.
- Design and synthesis in situ activable & amplification prodrugs in response on induced-phenotype using high toxic anti-cancer drugs can be clinical use or not.
- Maximum Tolerance Dose (MTD) leads to drug resistance, cancer regrowth, and cancer metastasis at the time of suspension.
- Thus, propose induced-phenotype metronomic maintenance chemotherapy that can deliver low toxic prodrugs, sustain their anti-cancer efficacy, and establish mathematical framework that can predict resistance and toxicity of the prodrugs.
- In addition, this MMT can be expected to abscopal effects such as anti-angiogenesis, activation of immune response, and etc, as well as direct anti-cancer efficacy.

## V. Expectations and application plans

- **Ground-Breaking** : These studies suggest innovative paradigm can control unique characteristics of cancer. 'Metronomic maintenance cancer therapy based on induced phenotype' are creative and innovative anti-cancer strategies, out of not

one-dimensional approaches such single cell apoptosis and growth suppression.

- **Creative technology** : Cancer targeting and therapeutic approaches based on induced phenotype are very creative to address technical barrier such as heterogeneity, resistance, and toxicity for preexisting chemotherapy.
- **Fusion technology** : These approaches are to be a role model for fusion technology containing medicine, pharmacy, chemistry, molecular biology, immunology, material engineering, and etc.
- **Growth and sustainability** : Development of their source technology have great effect on pharmacy/health care industries and are crucial role for a growth of national health care industry.
- **Global research** : These source technologies may achieve preemption effect in the next generation anti-cancer strategy. This global research that differentiation them from the other strategy is expect to high potential of national competitiveness globally.