



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0036293
(43) 공개일자 2025년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/713 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2024.01)
A61K 31/415 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0118270

(22) 출원일자 2023년09월06일

심사청구일자 2023년09월06일

(71) 출원인

재단법인 아산사회복지재단

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

(주)휴먼스케이프

서울특별시 강남구 봉은사로86길 6, 601호(삼성동, 빌딩 레베쌍트)

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

(72) 발명자

이범희

서울특별시 송파구 올림픽로 525, 104동 1605호

김경곤

서울특별시 송파구 올림픽로 435, 108동 2302호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인더웨이브

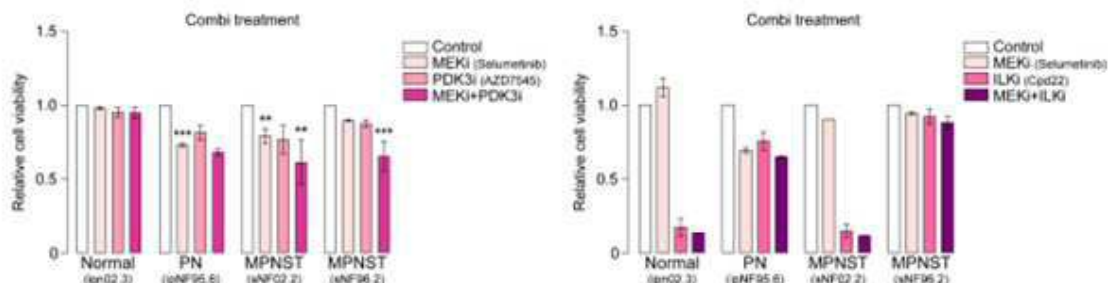
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 ILK 저해제를 포함하는 말초신경종양 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

ILK(Integrin-Linked Kinase) 저해제(inhibitor)를 포함하는 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor) 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것으로, 일 양상에 따른 조성물은 MEK(mitogen-activated protein kinase kinase 1) 저해제와의 병용투여시 항암 상승(synergy) 효과가 있다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

A61K 31/4184 (2013.01)

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 31/713 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

김중재

서울특별시 강동구 천호옛길 30, 1006호

도효상

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 융합연구관 4층

김소영

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 융합연구관 4층

장민후

서울특별시 강남구 봉은사로86길 6, 레베쌍트빌딩 601호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465039212
과제번호	HR21C0198030023
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원 육성 R&D
연구과제명	치료표적 발굴 특화 인공지능 기반의 개방형 신약개발 지원
기 여 율	1/1
과제수행기관명	서울아산병원
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

ILK(Integrin-Linked Kinase)의 발현 또는 활성 저해제(inhibitor)를 포함하는 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor) 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 ILK 발현 저해제는 ILK의 DNA 또는 mRNA에 상보적으로 결합하는 안티센스 핵산, siRNA, shRNA, miRNA 및 리보자임으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 siRNA는 서열번호 1 내지 4의 서열로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 ILK 활성 저해제는 ILK의 단백질에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체, 앵타머 및 항체-약물 복합체(ADC; Antibody Drug Conjugate)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 ILK 저해제는 Cpd 22 또는 QLT-0267인 것인, 약학 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 약학 조성물은 SMAD3(Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3), CFL1(Cofilin-1), PDK3(Pyruvate Dehydrogenase Kinase 3), PACSIN3(Protein Kinase C and Casein Kinase Substrate in Neurons 3) 및 MEK1(mitogen-activated protein kinase kinase 1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 발현 또는 활성 저해제를 더 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 약학 조성물은 SMAD3, CFL1, PDK3, PACSIN3 및 MEK1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 발현 또는 활성 저해제와 병용투여되는 것인, 약학 조성물.

청구항 8

청구항 6에 있어서,

상기 발현 저해제는 SMAD3, CFL1, PDK3, PACSIN3 및 MEK1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 DNA 또는 mRNA에 상보적으로 결합하는 안티센스 핵산, siRNA, shRNA, miRNA 및 리보자임으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 9

청구항 6에 있어서,

상기 활성 저해제는 SMAD3, CFL1, PDK3, PACSIN3 및 MEK1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체, 앵타머 및 항체-약물 복합체(ADC; Antibody Drug Conjugate)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 10

청구항 6에 있어서,

상기 MEK1저해제는 셀루메티닙(selumetinib), 트라메티닙(trametinib), 피마서팁(pimasertib), 미르다메티닙(Mirdametinib), 레파메티닙(Refametinib), AZD8330 및 E6201으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 11

청구항 8에 있어서,

상기 siRNA는 서열번호 5 내지 24의 서열로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서,

말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor)은 신경섬유종(Neurofibroma), 신경절종(Ganglioneuroma), 신경절간질종(Ganglioneuroblastoma), 신경원추종(Neuroma), 신경단종(Neurilemoma), 신경원추종(Neuroma), 말초신경초기절제종(Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor, PNET), 신경절외신경원종(Extra-adrenal Paraganglioma), 신경섬유육종(Neurofibrosarcoma), 신경절외신경섬유종(Extra-adrenal Neurofibroma), 제1형 신경섬유종증(Neurofibromatosis Type1, NF1), 제2형 신경섬유종증(Neurofibromatosis Type2, NF2), 총상신경섬유종(plexiform neurofibroma, PN) 및 악성말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 악성말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)은 총상신경섬유종(plexiform neurofibroma, PN)의 악성화로 유발되는 것을 특징으로 하는 것인, 약학 조성물.

청구항 14

ILK(Integrin-Linked Kinase) 발현 또는 활성 저해제(inhibitor)를 포함하는 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor) 예방 또는 치료용 키트.

청구항 15

청구항 14에 있어서,

상기 키트는 SMAD3(Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3), CFL1(Cofilin-1), PDK3(Pyruvate Dehydrogenase Kinase 3), PACSIN3(Protein Kinase C and Casein Kinase Substrate in Neurons 3) 및 MEK1(mitogen-activated protein kinase kinase 1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 발현 또는 활성 저해제를 더 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

ILK 저해제를 포함하는 말초신경종양 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 제1형 신경섬유종증(Neurofibromatosis Type1, NF1)은 말초신경을 따라 종양을 형성하는 상염색체 우성유전 질환으로 약 3,500명 중 1명의 비율로 발생한다. 종양은 신경이 있는 신체 어느 부위에나 발생할 수 있고, 그 수가 한 개 이상으로 생기는 다발성이기 때문에 '신경섬유종증'이라고 한다.
- [0003] 제1형 신경섬유종증(NF1) 환자의 약 10%에서 총상신경섬유종(plexiform neurofibroma, PN)이 악성종양인 악성말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)으로 발전하는 것으로 알려져 있다. 제1형 신경섬유종증(NF1) 환자에서 양성종양의 악성전개(malignant progression)는 급속도로 진행되기 때문에 매우 높은 치사율을 나타낸다. 악성말초신경초종(MPNST)으로 악성화가 전개된 경우, 종양의 절제 등의 대중요법만이 유일한 치료법이나, 종양의 위치에 따라 수술이 불가능한 경우가 많아 암의 진행 시기에 관계없이 악성말초신경초종(MPNST)의 발생은 환자의 생명과 직결된다.
- [0004] 제1형 신경섬유종증(NF1)에서 악성말초신경초종(MPNST)의 발생 기전은 종양내 제1형 신경섬유종증(NF1)의 완전 소실, RAS-MAPK 신호의 과도한 활성화, CDKN2A 유전자의 소실, polycomb repressive complex 2 (PRC2)의 구성 유전자 SUZ12 와 EED의 소실, 종양억제유전자 TP53 의 소실, PI3K-AKT-mTOR 신호체계의 비정상적 항진, epidermal growth factor receptor (EGFR), Platelet-derived growth factor receptor, Vascular endothelial growth factor receptor 등의 비정상적 활성화가 관여하는 것으로 알려져 왔다.
- [0005] 그러나, 제1형 신경섬유종증(NF1)에서 악성말초신경초종(MPNST)의 발생 기전에 기반하여 악성말초신경초종(MPNST)의 다양한 임상 연구가 진행되어 왔으나, 뚜렷한 치료효과를 내는 연구 성과는 없었다. 대표적인 치료방법으로 방사선 요법, 외과적 수술 절제, 세포 독성약 등이 사용되고 있으나 장기간의 효과는 미비하여 새로운 치료법의 개발이 필요한 실정이다.
- [0006] 따라서, 새로운 접근법을 이용한 새로운 치료 표적 및 후보 물질이 필요한 실정이다.
- [0007] 이에, 제1형 신경섬유종증(NF1)과 악성말초신경초종(MPNST)의 새로운 치료 표적을 발굴하고, 상기 치료 표적 저해제(inhibitor)가 MEK 저해제와 항암 상승(synergy) 효과를 보이는 새로운 치료제로써의 활용가능성을 확인하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 일 양상은 ILK(Integrin-Linked Kinase)의 발현 또는 활성 저해제(inhibitor)를 포함하는 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor) 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0009] 다른 양상은 ILK(Integrin-Linked Kinase) 저해제(inhibitor)를 포함하는 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor) 예방 또는 치료용 키트를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 일 양상은 ILK(Integrin-Linked Kinase)의 발현 또는 활성 저해제(inhibitor)를 포함하는 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor) 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0011] 본 명세서의 용어, "말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor)"은 말초신경계에서 발생하는 종양으로, 손가락, 손목, 발목 등의 신경과 근육, 피부 등 신체의 끝단과 조직들을 연결하는 신경계에 발생하는 종양을 의미한다. 상기 말초신경종양은 다양한 종류의 종양으로 분류되며, 주로 양성 종양으로 분류되지만, 악성 종양일 수도 있다. 일부 말초신경종양은 특정 유전적인 질환인 신경섬유종증(Neurofibromatosis)과 관련될 수 있다.
- [0012] 상기 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor)은 신경섬유종(Neurofibroma), 신경절종(Ganglioneuroma), 신경절간질종(Ganglioneuroblastoma), 신경원추종(Neuroma), 신경단종(Neurilemoma), 신경원추종(Neuroma), 말초신경초기절제종(Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor, PNET), 신경절외신경원종(Extra-adrenal Paraganglioma), 신경섬유육종(Neurofibrosarcoma), 신경절외신경섬유종(Extra-adrenal Neurofibroma), 제1형 신경섬유종증(Neurofibromatosis Type1, NF1), 제2형 신경섬유종증(Neurofibromatosis Type2, NF2), 총상신경섬유종(plexiform neurofibroma, PN), 악성말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) 등을 포함할 수 있다.
- [0013] 상기 "악성말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)"은 말초신경에서 기원한 방추세포육종(spindle cell sarcoma)으로, 고도로 악성화된 전이암으로 높은 사망률을 나타낸다. 진단 후 수술적 절제를

요하지만, 수술 후에도 약 50%는 재발의 위험이 있다. 또한 화학 요법, 방사선 요법 등에 낮은 반응을 보여 악성말초신경초종(MPNST) 환자들의 5년 생존률은 20-50%에 머문다.

- [0014] 일 구체예에 있어서, 상기 악성말초신경초종은 총상신경섬유종(plexiform neurofibroma, PN)의 악성화로 유발되는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.
- [0015] 본 명세서의 용어 "ILK 발현 또는 활성 저해제(Integrin-Linked Kinase inhibitor)"는 ILK 유전자 또는 단백질에 직접 결합하거나, ILK의 리간드에 결합하거나 또는 ILK와 이의 리간드에 결합하는 것을 저해하는 것일 수 있다. 이를 통해 ILK의 발현 또는 활성을 억제하거나 저해할 수 있으며, 종국적으로 종양의 성장을 저해하거나 사멸시킬 수 있다. ILK 저해제 효능은 예를 들어, 50% (반-최대 억제제 농도 또는 IC₅₀)에서 ILK 저해제 농도에 의해 측정될 수 있다.
- [0016] 상기 리간드(ligand)는 생물학적 목적을 수행하기 위해 수용체 단백질 등의 생체 분자에 결합하여 복합체를 형성하는 물질을 의미하며, 기질(substrate), 활성화제(activator), 신호전달 지질(signaling lipid), 신경전달물질(neurotransmitter) 등을 포함한다.
- [0017] 상기 "저해제(inhibitor)"는 "억제제"와 상호교환적으로 사용될 수 있으며, "저해" 또한 "억제"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 상기 "저해"또는 "억제"는 폴리펩티드의 활성, 결합 또는 발현 감소를 지칭한다.
- [0018] 본 명세서의 용어, "예방"은 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 암을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 또한, 본 명세서의 용어, "치료"는 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 암이 호전되거나 완치되는 모든 행위를 의미한다.
- [0019] 일 구체예에 따르면, 상기 ILK 발현 저해제는 ILK의 DNA 또는 mRNA에 상보적으로 결합하는 안티센스 핵산, siRNA, shRNA, miRNA 및 리보자임으로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.
- [0020] 본 명세서에서 용어, "안티센스 핵산"은 특정 mRNA의 서열에 대해 상보적인 핵산 서열을 함유하고 있는 DNA, RNA 또는 이들의 단편 또는 유도체를 의미하며, mRNA의 서열에 상보적으로 결합 또는 혼성화하여 mRNA의 단백질로의 번역을 저해하는 작용할 수 있다.
- [0021] 본 명세서에서 용어, "siRNA(small interfering RNA)"는 특정 mRNA의 절단(cleavage)을 통해 RNAi(RNA interference)를 유도할 수 있는 짧은 이중사슬 RNA를 의미한다. siRNA는 표적 유전자의 mRNA와 상동인 서열을 갖는 센스 RNA 가닥과 이와 상보적인 서열을 갖는 안티센스 RNA 가닥을 포함한다. siRNA는 표적 유전자의 발현을 억제할 수 있으므로, 유전자 녹다운 방법 또는 유전자치료 방법 등에 사용될 수 있다.
- [0022] 일 구체예에 있어서, ILK 발현 저해제로 사용될 수 있는 siRNA는 서열번호 1 내지 4의 서열로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.
- [0023] 본 명세서에서 용어, "shRNA(short hairpin RNA)"는 단일가닥 RNA로서 수소결합에 의해 이중가닥 부분을 형성하는 줄기(stem) 부분과 고리 형태를 띠는 루프(loop) 부분으로 구분되는 RNA를 의미한다. 다이스(Dicer) 등의 단백질에 의해 프로세싱되어 siRNA로 변환되고 siRNA와 동일한 기능을 수행할 수 있다.
- [0024] 본 명세서에서 용어, "miRNA(microRNA)"는 표적 RNA의 분해를 촉진시키거나 또는 이들의 번역을 억제시킴으로써 유전자 발현을 전사 후에 조절하는 21 내지 23개의 비코딩 RNA를 의미한다.
- [0025] 본 명세서에서 용어, "리보자임(ribozyme)"은 특정 염기 서열을 인식하여 자체적으로 이를 절단하는 효소와 같은 기능을 가진 RNA 분자를 의미한다. 리보자임은 타겟 전령 RNA 가닥의 상보적인 염기서열로 특이성을 가지고 결합하는 영역과 타겟 RNA를 절단하는 영역으로 구성될 수 있다.
- [0026] 상기 ILK의 DNA 또는 mRNA에 상보적으로 결합하는 안티센스 핵산, siRNA, shRNA, miRNA, 리보자임 등은 ILK 및/또는 ILK 리간드의 전사(transcription), 세포질 내로의 전위(translocation), 성숙(maturation) 또는 번역(translation) 등 다른 임의의 ILK 및/또는 ILK의 리간드의 생물학적 기능에 대한 필수적인 활성을 저해할 수 있다.
- [0027] 일 구체예에 따르면, 상기 ILK 활성 저해제는 ILK의 단백질에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체, 앵타머 및 항체-약물 복합체(ADC; Antibody Drug Conjugate)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 약학 조성물일 수 있다.
- [0028] 본 명세서에서 용어, "특이적"은 세포 내에서 다른 단백질에 영향을 미치지 않고 목적 단백질에만 결합하는 능

력을 의미한다.

[0029] 본 명세서에서 용어, "펩티드"는 단백질을 구성하는 작은 단위로서, 2개 이상의 아미노산이 펩티드 결합을 통해 연결된 구조를 가지고 있는 화합물을 의미한다.

[0030] 본 명세서에서 용어, "펩티드 미메틱스(Peptide Minetics)"는 생체 분자의 구조와 기능을 모방하거나 개선하여 만들어진 인공적인 펩티드 분자를 의미한다. 상기 펩티드 미메틱스는 기존의 펩티드 분자와 비슷한 구조를 가지지만, 몇 가지 키워드를 변경하거나 추가함으로써 생체 내에서의 안정성, 생물활성, 특이성 등을 향상시킨 것을 포함한다.

[0031] 본 명세서에서 용어, "융합 단백질(Chimeric protein)"은 단백질에 한 개 이상의 다른 단백질의 유전자를 연결시킨 후 발현시키는 인공 재조합 단백질을 의미한다.

[0032] 본 명세서에서 용어, "항체"는 항원과 특이적으로 결합하여 항원-항체 반응을 일으키는 물질을 의미한다. 상기 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 완전한 형태뿐만 아니라, 항체 분자의 기능적인 단편을 포함할 수 있다. 상기 항체 분자의 기능적인 단편이란 적어도 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 의미하며, 예를 들어 Fab, F(ab'), F(ab')₂ 또는 Fv 등일 수 있다. 또한 상기 항체는 다클론 항체, 단클론 항체 및 재조합 항체를 모두 포함한다. 또한 상기 항체는 당 업계에 널리 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조될 수 있다.

[0033] 본 명세서에서 용어, "애포머 (Aptamer)"는 그 자체로 안정된 삼차구조를 가지면서 표적분자에 높은 친화성과 특이성으로 결합할 수 있는 특징을 가진 단일가닥 핵산(DNA, RNA 또는 변형핵산)을 의미한다.

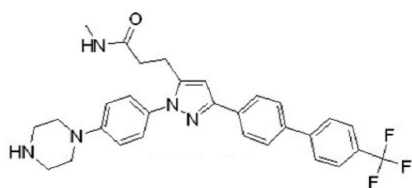
[0034] 본 명세서의 용어, "항체-약물 복합체(ADC; Antibody Drug Conjugate)"는 표적 특이성을 지닌 항체에 링커(linker)를 통해 특정 약리기전을 갖는 저분자 약물을 탑재한 형태를 가지는 물질을 의미한다.

[0035] 상기 ILK의 단백질에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체, 애포머 및 항체-약물 복합체(ADC; Antibody Drug Conjugate) 등은 ILK의 생물학적 기능에 대한 필수적인 활성을 저해할 수 있다.

[0036] 일 구체예에 따르면, 상기 ILK 저해제는 Cpd 22 또는 QLT-0267일 수 있다.

[0037] 상기 Cpd22(CAS 번호 : 2070015-22-2)는 ILK 저해제로서, OSU-T315 또는 ILK-IN-1으로 불리우기도 하며, 정식 명칭은 N-Methyl-3-(1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)-3-(4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)propanamide이고, 하기 화학식 1의 구조를 갖는 물질이다.

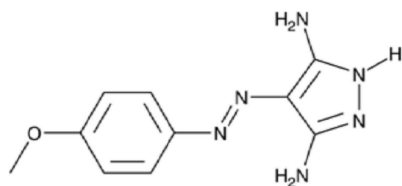
[0038] [화학식 1]



[0039]

[0040] 상기 QLT-0267(CAS 번호 : 6975-75-3)은 ILK 저해제로서, ILK-IN-3로 불리우기도 하며, 정식 명칭(Formal Name)은 4-((4-methoxyphenyl)diazenyl)-1H-pyrazole-3,5-diamine이고, 하기 화학식 2의 구조를 갖는 물질이다.

[0041] [화학식 2]



[0042]

[0043] 일 구체예에 있어서, 상기 ILK 저해제를 포함하는 약학 조성물은 SMAD3(Mothers Against Decapentaplegic

Homolog 3), CFL1(Cofilin-1), PDK3(Pyruvate Dehydrogenase Kinase 3), PACSIN3(Protein Kinase C and Casein Kinase Substrate in Neurons 3) 및 MEK1(mitogen-activated protein kinase kinase 1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 것의 발현 또는 활성 저해제를 더 포함하거나 병용투여되는 것일 수 있다.

[0044] 본 명세서의 용어, "투여"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 조성물을 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 의미한다.

[0045] 본 명세서의 용어, "병용투여"는 두 개 이상의 약물 또는 치료 방법을 동시에 사용하여 질환을 치료하거나 관리하는 것을 의미한다. 상기 병용투여는 상기 ILK 발현 또는 활성 저해제와 SMAD3, CFL1, PACSIN3 및 MEK1으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 것의 발현 또는 활성 저해제를 동시에 (simultaneous), 동반하여 (concurrent), 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여하는 것일 수 있다.

[0046] 상기 동시(simultaneous) 투여는 실질적으로 동일 시간에 투여하는 것을 포함한다. 이러한 형태의 투여는 또한 "공동적(concomitant)" 투여로서 지칭될 수 있다. 상기 동반(concurrent) 투여는 활성제를 동일한 일반적인 기간내에, 예를 들어, 동일 날짜(들)에 투여하는 것을 포함하지만, 반드시 동시에 투여하는 것은 아니다. 상기 교대적 투여는, 특정 기간 동안, 예를 들어, 수일 또는 일주일 동안 하나의 제제를 투여한 후, 후속 기간 동안, 예를 들어, 수일 또는 일주일 동안 나머지 제제를 투여하고, 이어서 1 이상의 주기 동안 상기 패턴을 반복하는 것을 포함한다. 상기 순차적 또는 연속적 투여는 1 이상의 용량을 사용하여 제1 기간 동안 (예를 들어, 수일 또는 일주일 동안) 하나의 제제를 투여한 후, 1 이상의 용량을 사용하여 제2 및/또는 추가 기간 동안 (예를 들어, 수일 또는 일주일 동안) 나머지 제제(들)을 투여하는 것을 포함한다. 반드시 규칙적인 순서에 따르지 않고 치료 기간 동안 상이한 날에 활성제를 투여하는 것을 포함하는 중복 스케줄도 사용할 수 있다. 예를 들어, 사용되는 제제 및 대상의 상태에 따라 이러한 일반적인 지침에 대한 변형이 사용할 수 있다.

[0047] 일 구체예에 있어서, 상기 발현 저해제는 SMAD3(Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3), CFL1(Cofilin-1), PDK3(Pyruvate Dehydrogenase Kinase 3), PACSIN3(Protein Kinase C and Casein Kinase Substrate in Neurons 3) 및 MEK1(mitogen-activated protein kinase kinase 1)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 DNA 또는 mRNA에 상보적으로 결합하는 안티센스 핵산, siRNA, shRNA, miRNA 및 리보자임으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 siRNA는 서열번호 5 내지 24의 서열로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

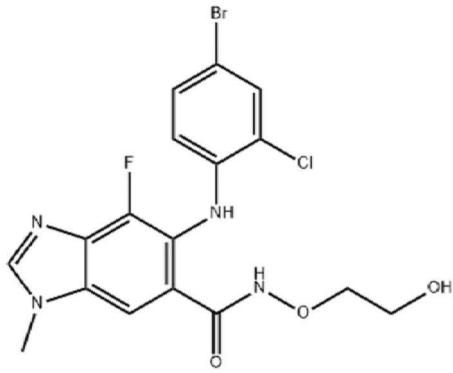
[0048] 일 구체예에 있어서, 상기 활성 저해제는 SMAD3, CFL1, PDK3, PACSIN3 및 MEK1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체, 앵타머 및 항체-약물 복합체(ADC; Antibody Drug Conjugate)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것일 수 있다.

[0049] 상기 말초신경종양, 악성말초신경초종, 저해제, 안티센스 핵산, siRNA, shRNA, miRNA, 리보자임, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체, 앵타머 및 항체-약물 복합체(ADC) 등의 정의는 전술한 바와 같다.

[0050] 일 구체예에 있어서, 상기 MEK1저해제는 셀루메티닙(selumetinib), 트라메티닙(trametinib), 피마서티브(pimasertib), 미르다메티닙(Mirdametinib), 레파메티닙(Refametinib), AZD8330 및 E6201등으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

[0051] 상기 셀루메티닙(selumetinib)은 선택적 MEK1/MEK2 키나아제 억제제로서, 코셀루고(Koselugo)라는 상품명으로 판매되고 있으며, 하기 화학식 3의 구조를 갖는 물질이다.

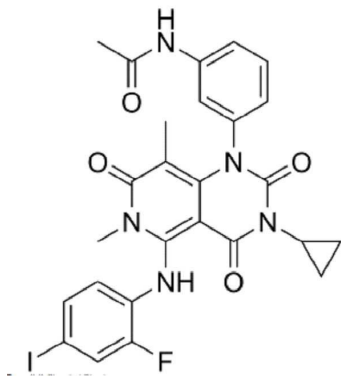
[0052] [화학식 3]



[0053]

[0054] 상기 트라메티닙(trametinib)은 MEK1/MEK2를 억제하는 경구활성 억제제로서, 하기 화학식 4의 구조를 갖는 물질이다.

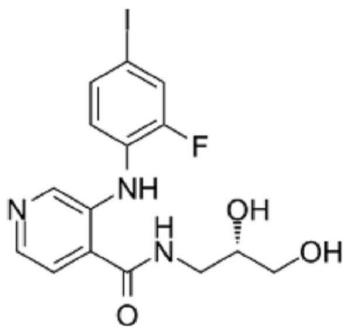
[0055] [화학식 4]



[0056]

[0058] 상기 피마서티브(pimasertib)은 선택적 ATP 비경쟁적 알로스테릭 경구용 MEK1/MEK2 저해제로서, 하기 화학식 5의 구조를 갖는 물질이다.

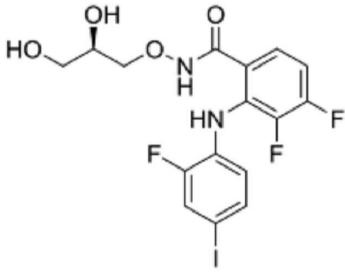
[0059] [화학식 5]



[0060]

[0061] 상기 미르다메티닙(Mirdametinib)은 경구 활성, 선택적 및 ATP 비경쟁적 MEK 억제제로서, 하기 화학식 6의 구조를 갖는 물질이다.

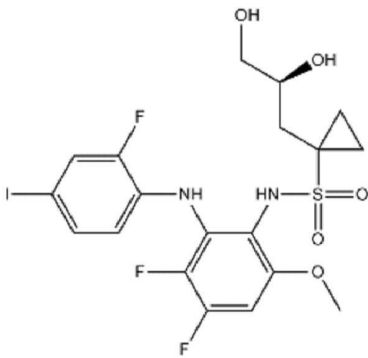
[0062] [화학식 6]



[0063]

[0064] 상기 레파메티닙(Refametinib)은 선택적, ATP 비경쟁적 알로스테릭 MEK1/MEK2 억제제로서, 하기 화학식 7의 구조를 갖는 물질이다.

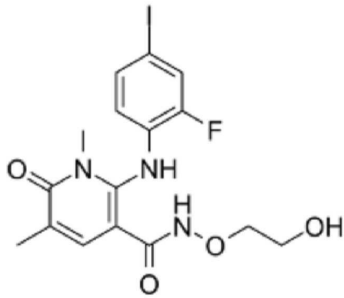
[0065] [화학식 7]



[0066]

[0067] 상기 AZD8330(CAS 번호호:869357-68-6)은 MEK1/MEK2 억제제로서, 하기 화학식 8의 구조를 갖는 물질이다.

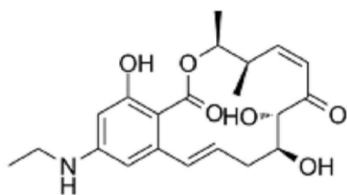
[0068] [화학식 8]



[0069]

[0070] 상기 E6201(CAS 번호:603987-35-5)은 MEK1 및 FLT3의 ATP 경쟁적 이중 키나제 억제제로서, 하기 화학식 9의 구조를 갖는 물질이다.

[0071] [화학식 9]



[0072]

[0073] 본 발명의 약학 조성물은 투여를 위하여, 상기 기재한 저해제(inhibitor) 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스,

소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다

[0074] 본 발명의 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 구체적으로, 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형 제제는 상기 유효성분 외에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 과제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로솔, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0075] 본 발명에 따른 약학 조성물은 ILK(Integrin-Linked Kinase) 또는 이의 리간드의 저해제를 유효량으로 포함하여, 악성말초신경초종의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0076] 상기 유효량은 "치료 유효량" 또는 "예방 유효량"일 수 있다. 상기 "치료 유효량"은 약물 또는 치료제가 단독으로 또는 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우, 질환 증상의 중증도 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 나타낼 수 있는 임의의 양을 의미한다. 상기 "예방 유효량"은 개체에서 암의 발생 또는 재발을 억제하는 임의의 양을 의미한다. 상기 유효량의 수준은 대상체의 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소 등에 따라 결정될 수 있다.

[0077] 상기 "대상체"는 인간 또는 임의의 비인간 동물을 포함하며, 상기 비인간 동물은 척추동물, 예컨대 영장류, 개, 소, 말, 돼지, 설치류, 예컨대 마우스, 래트, 기니피그 등일 수 있다. 본 명세서에서, 상기 "대상체"는 "개체" 및 "환자"와 상호교환적으로 사용된다.

[0079] 다른 양상은 ILK 저해제를 포함하는 악성말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) 예방 또는 치료용 키트를 제공한다.

[0080] 일 구체예에 있어서, 상기 키트는 SMAD3(Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3), CFL1(Cofilin-1), PDK3(Pyruvate Dehydrogenase Kinase 3), PACSIN3(Protein Kinase C and Casein Kinase Substrate in Neurons 3) 및 MEK1(mitogen-activated protein kinase kinase 1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 것의 발현 또는 활성 저해제를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0081] 상기 악성말초신경초종, 저해제, 안티센스 핵산, siRNA, shRNA, miRNA, 리보자임, 펩티드, 펩티드 미메틱스, 융합 단백질, 항체, 앵타머 및 항체-약물 복합체(ADC) 등의 정의는 전술한 바와 같다.

발명의 효과

[0083] 일 양상에 따른 ILK 저해제를 포함하는 말초신경종양(Peripheral Nerve Tumor) 예방 또는 치료용 조성물은 MEK 저해제와의 병용투여시 항암 상승 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0084] 도 1은 신경섬유종(PN) 세포주인 ipNF95.6과 악성말초신경초종(Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors, MPNST) 세포주인 sNF02.2와 sNF96.2에서 신호전달체계(TGF- β 신호전달체계, RAS-MEK 신호전달체계)의 주요 조절인자들인 p-ERK1/2, ERK 1/2, p-SMAD3, SMAD3, 및 p-MEK1의 단백질 발현양 및 후보 kinase인 PDK3, ILK, PACSIN3, CFL1의 단백질양을 확인한 결과이다.

도 2는 각 치료표적 유전자(SMAD3, MEK1, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)의 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)와 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에서 각 치료표적 유전자(SMAD3, MEK1, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)의 mRNA 발현량을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 3은 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)의 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주의 세포 생존율을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 4는 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)의 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에서 apoptosis의 활성을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 5는 MEK1/MAP2K1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 세포주(siMAP2K1_only)와 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 세포주의 세포 생존율을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 6은 MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 세포주(siMAP2K1_only)와 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 세포주의 apoptosis 활성을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 7은 각 치료표적 유전자(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)를 과발현시킨 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)의 세포 생존율과 apoptosis 활성 측정 결과를 나타낸 그래프이다.

도 8은 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 치료 표적 유전자들(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)을 과발현시켰을 경우의 세포증식력 측정 결과를 나타낸 그래프이다.

도 9는 ILK 저해제(Cpd22, 시그마알드리치) 및 PDK3 저해제(AZD7545, 아스트라제네카)를 각각 농도별로 처리한 normal schwann 세포주 (ipn02.3), 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)의 세포 생존율을 나타낸 그래프이다.

도 10은 Normal schwann 세포주 (ipn02.3), 신경섬유종 세포주(ipNF95.6), 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에 PDK3 저해제(AZD7545) 또는 ILK 저해제(Cpd22)를 각각 단독 처리한 군과 MEK 저해제(Selumetinib)과 PDK3 저해제(AZD7545) 또는 ILK 저해제(Cpd22)를 함께 처리한 군 각각의 세포 생존율을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0085] 이하 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0086] 실시예 1. 시료 준비 및 단백질 발현양 확인

[0087] 1.1 시료준비(세포 배양)

[0088] 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주를 준비하였다. 신경섬유종(PN) 세포주로는 ipNF95.6을 사용하였고, 악성말초신경초종(MPNST) 세포주로는 sNF02.2 및 sNF96.2를 사용하였다.

[0089] 구체적으로, 상기 세포주는 Dulbecco's Modified Eagle Medium에 10% Fetal Bovine Serum를 첨가한 배지로 37°C 인큐베이터에서 배양하였다.

[0090] 1.2 단백질 발현양 확인

[0091] 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에서 유의미한 차이를 보이는 kinase와 이와 연관된 신호전달체계의 주요 조절인자의 단백질 발현을 웨스턴 블랏(Western blot)으로 확인하였다.

[0092] 구체적으로, 상기 세포주에서 RIPA 버퍼를 이용하여 단백질을 추출하고, 이 단백질을 10.5% SDS-PAGE 젤에 전기영동하였다. Nitrocellulose membrane으로 단백질을 옮긴 후, 5% BSA로 Blocking하였다. 이 membrane에 특정 단백질을 인지하는 일차항체로 반응시킨 후 세척하였고, Horseradish peroxidase가 달려있는 이차항체를 이용하여 반응시킨 후 세척하였다. ECL 시약을 이용하여 단백질량을 CHEMI-DOC 이미지 시스템을 이용하여 분석하였다.

[0094] 실시예 2. 악성말초신경초종(MPNST)의 새로운 치료 표적 발굴

[0095] 2.1 신호전달체계의 주요 조절인자들 및 Kinase의 단백질 발현양 확인

[0096] 실시예 1.2의 방법으로, 신경섬유종(PN) 세포주인 ipNF95.6과 악성말초신경초종(MPNST) 세포주인 sNF02.2와 sNF96.2에서 TGF- β 신호전달체계 (pSMAD3, SMAD3), RAS-MEK 신호전달체계 (p-ERK1/2, ERK 1/2 및 p-MEK1)의 주요 조절인자들의 단백질 발현양 및 후보 kinase인 PDK3, ILK, PACSIN3, CFL1의 단백질양을 확인하여 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0097] 도 1은 신경섬유종(PN) 세포주인 ipNF95.6과 악성말초신경초종(MPNST) 세포주인 sNF02.2와 sNF96.2에서 신호전달체계(TGF- β 신호전달체계, RAS-MEK 신호전달체계)의 주요 조절인자들인 p-ERK1/2, ERK 1/2, p-SMAD3, SMAD3, 및 p-MEK1의 단백질 발현양 및 후보 kinase인 PDK3, ILK, PACSIN3, CFL1의 단백질양을 확인한 결과이다.

[0098] 도 1에 나타난 바와 같이, 신호전달체계의 주요 조절인자들 중 p-ERK1/2, p-SMAD3 및 p-MEK1의 경우, 신경섬유종(PN) 세포주인 ipNF95.6에서보다 악성말초신경초종(MPNST) 세포주인 sNF02.2와 sNF96.2에서 발현량이 증가하였고, sNF02.2 세포주에서 보다 sNF96.2 세포주에서 더 발현량이 많은 것을 확인하였다.

[0099] 또한, 후보 kinase인 CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3의 경우, 신경섬유종(PN) 세포주인 ipNF95.6에서보다 악성말초신경초종(MPNST) 세포주인 sNF02.2와 sNF96.2에서 발현량이 증가하였고, sNF02.2 세포주에서 보다 sNF96.2 세포주에서 더 발현량이 많은 것을 확인하였다.

[0100] 이는 신호전달체계의 주요 조절인자들 중 p-ERK1/2, p-SMAD3 및 p-MEK1이 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에서 유의미한 발현 차이가 있는 것으로, 상기 조절인자들이 악성말초신경초종(MPNST)의 새로운 치료 표적으로서의 가능성이 있음을 의미한다. 또한 후보 kinase인 CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3이 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에서 유의미한 발현 차이가 있는 것으로, 상기 조절인자들이 악성말초신경초종(MPNST)의 새로운 치료 표적으로서의 가능성이 있음을 의미한다.

[0102] 2.2. 악성말초신경초종(MPNST)의 새로운 치료 표적 확인

[0103] 실시예 2.1에서 발굴한 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST)의 잠재적인 치료표적들인 SMAD3, MEK1, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3의 항암 효과를 평가하기 위해, 각 치료표적 유전자들에 대한 siRNA를 디자인하여 녹다운(knockdown) 실험을 진행하였다.

[0104] 구체적으로, 각 치료표적 유전자 별로 siRNA를 디자인하여 신경섬유종(PN) 세포주인 ipNF95.6과 악성말초신경초종(MPNST) 세포주인 sNF02.2와 sNF96.2에 각각의 siRNA 처리하였다. 각 치료표적 유전자 별 siRNA서열은 표 1에 나타내었다.

표 1

표적 유전자	siRNA name	siRNA 서열(5'→3')	서열번호
ILK	siILK_1S	GUCAUGGACACCGUGAUUUGUACA	1
	siILK_1A	UACAAUAUCACGGUGUCCAUGAAU	2
	siILK_2S	GAAUCACUCUGGAGAGCUAUGGAA	3
	siILK_2A	CCAUAGCUCUCCAGAGUGAUUUAU	4
CFL1	siCFL1_2S	CAUCAAGGUGUUAACGACAUGAAG	5
	siCFL1_2A	UCAUGUCGUUGAACACCUUGAUUAU	6
	siCFL1_3S	CAAGGACGCCAUAAGAAGAAGCUG	7
	siCFL1_3A	GCUUCUUCUUGAUGGCGUCCUUA	8
SMAD3	siSMAD3_1S	GAGAAACCAGUGACCACCAUGAAG	9
	siSMAD3_1A	CAUCUGGUGGUCACUGGUUUCUAU	10
	siSMAD3_2S	GGAUGCAACCUGAAGAUCUACAACA	11
	siSMAD3_2A	UUGAAGAUUCUACAGGUUGCAUCAU	12
PDK3	siPDK3_1S	GCAUCUCUUUCCGCAUGCUUUAUUA	13
	siPDK3_1A	AAUAAGCAUGCGGAAGAGAUGAU	14
	siPDK3_2S	GUUGAAGAAUUCAAUGCCAAAGCGC	15
	siPDK3_2A	GCUUUGGCAUUGAAUUCUCAAU	16

PACSIN3	siPACSIN3_1S	GGUUGAGGCUUCCAAGAAAAGCUAC	17
	siPACSIN3_1A	AGCUUUUCUUGGAAGCCUCAACAU	18
	siPACSIN3_2S	CAGCAGUGAGAAGUCCAUGAACU	19
	siPACSIN3_2A	UUCAUGGAACUUCACUGCUAU	20
MEK1/MAP2K1	siMEK1_1S	GGUCAUGGCCAGAAAGCUAAUUCA	21
	siMEK1_1A	AAUUAGCUUUCUGGCCAUGACAU	22
	siMEK1_2S	GAUCAUAAGGGAGCUGCAGGUUCU	23
	siMEK1_2A	AACCUGCAGCUCCCUAUGAUAU	24

- [0106] 각 치료표적 유전자의 siRNA 처리한 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)와 MPNST 세포주(sNF02.2 및 sNF96.2)에서 상기 표적 유전자의 발현이 감소됨을 Reverse Transcription-Quantitative PCR를 이용하여 검증하였다.
- [0107] 구체적으로, 신경섬유종(PN) 와 MPNST 세포주를 6-well plate에 심고, 각각의 표적유전자들에 대해 디자인된 siRNA 50pmol를 Lipofectamine이용하여 세포안으로 넣고, 72시간 배양하였다. 이 세포들을 수집하여 표적 유전자의 발현이 성공적으로 녹다운되었는지 확인하기 위해, RNA를 추출하였다. TRIzol 시약을 이용하여 RNA를 추출한 후, oligo dT 프라이머와 reverse transcriptase 효소를 이용하여 cDNA로 합성하였다. 합성된 cDNA에 SYBR green 시약을 이용하여 Quantitative PCR 시스템으로 특정 유전자를 증폭하여 분석하였다.
- [0108] 표 1의 siRNA 처리한 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)와 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2 및 sNF96.2)에서 상기 표적 유전자들의 발현이 감소된 결과를 도 2에 나타내었다.
- [0109] 도 2는 각 치료표적 유전자(SMAD3, MEK1, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)의 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)와 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에서 각 치료표적 유전자(SMAD3, MEK1, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)의 mRNA 발현량을 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0110] 도 2에 나타낸 바와 같이, siRNA를 처리하지 않은 control군에 비하여 각 표적 유전자의 siRNA를 처리한 세포주에서 각 표적 유전자의 mRNA 발현량이 감소한 것을 확인하였다. 이는 표 1나타낸 siRNA가 각 표적 유전자의 발현을 효과적으로 저해하는 것을 의미한다.
- [0112] **실시예 3. RNAi system을 이용한 후보표적들의 발현감소가 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에서 항암효과 확인.**
- [0113] **3.1 세포생존율 감소 확인**
- [0114] 실시예 2.2의 방법으로 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에 특정 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리하고 72시간 후, 세포 생존을 측정할 수 있는 CCK-8 assay를 수행하였다.
- [0115] 구체적으로, 신경섬유종과 MPNST세포주를 96-well plate에 심고, 각각의 siRNA를 처리하여 72시간 후, Dojindo laboratories사의 CCK-8 assay 시약 10 ul를 각 well에 넣고 3시간 동안 37°C 인큐베이터 안에서 반응시킨 후, microplate reader로 450 nm 흡광도를 측정하였다. 측정된 값으로 계산하여 세포생존율을 분석하였다.
- [0116] 상기 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리한 세포주의 세포 생존율을 측정된 결과를 도 3에 나타내었다.
- [0117] 도 3은 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)의 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주의 세포 생존율을 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0118] 도 3에 나타낸 바와 같이, 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주의 세포 생존율이 siRNA를 처리하지 않은 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(control)의 세포 생존율에 비하여 감소하였다. SMAD3에 대한 siRNA를 처리한 경우를 제외하고, 나머지 표적 유전자들에 대한 siRNA를 처리한 경우, 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 비하여 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)의 세포 생존율이 더욱 감소하였다.
- [0119] 또한, 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리한 경우, 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 비하여 악성말초신경초종(MPNST) 세포주 중 그 악성의 정도가 더 심한 sNF96.2의 세포

생존률이 더욱 감소함을 확인하였다.

[0120] 이는 선별된 치료 표적들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1/MAP2K1)이 siRNA처리로 그 발현량이 저해되는 경우, 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에서 통계적으로 유의미하게 항암효과가 나타남을 의미한다. 특히 좀 더 심각한 악성인 sNF96.2 세포주에서 더욱 효과적인 항암 효과가 나타남을 의미한다.

[0122] 3.2 apoptosis 활성 증가 확인

[0123] 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에 실시예 2.2의 방법으로 특정 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리하고 72시간 후, apoptosis의 활성을 확인할 수 있는 caspase 3/7 assay를 수행하였다.

[0124] 구체적으로, 신경섬유종과 MPNST세포주를 불투명하고 하얀 96-well plate에 심고, 각각의 siRNA를 처리하여 72시간 후, Promega사의 caspase 3/7-glo 시약 50 ul를 각 well에 넣고 30분 동안 반응시켰다. 이러한 형광물질을 탐지할 수 있는 luminometer를 이용하여 caspase 3/7의 수준을 측정하였다. 측정된 값으로 계산하여 apoptosis의 활성을 평가하였다.

[0125] 상기 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)의 siRNA를 처리한 세포주의 apoptosis의 활성을 측정한 결과를 도 4에 나타내었다.

[0126] 도 4는 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)의 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에서 apoptosis의 활성을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

[0127] 도 4에 나타낸 바와 같이, 특정 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리한 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주의 apoptosis의 활성이 siRNA를 처리하지 않은 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(control)의 apoptosis의 활성에 비하여 증가하였다. CFL1에 대한 siRNA를 처리한 경우를 제외하고, 나머지 표적 유전자들에 대한 siRNA를 처리한 경우, 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 비하여 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에서 apoptosis의 활성이 더욱 증가하였다.

[0128] 또한, 상기 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리한 경우, 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 비하여 악성말초신경초종(MPNST) 세포주 중 그 악성의 정도가 더 심한 sNF96.2 세포주에서 apoptosis의 활성이 더욱 증가함을 확인하였다.

[0129] 이는 상기 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)이 siRNA처리로 그 발현량이 저해되는 경우, 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에서 통계적으로 유의미하게 항암효과가 나타남을 의미한다. 특히 악성말초신경초종(MPNST) 세포주 중 더 심각한 악성인 sNF96.2 세포주에서 더욱 효과적인 항암 효과가 나타남을 의미한다.

[0131] 실시예 4. 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에서 MEK 저해제와 선별된 후보 표적들의 저해제 병용투여시 상승된 항암효과 확인

[0132] 4.1 세포생존율 감소 확인

[0133] 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA를 처리하고 72시간 후, 실시예 3.1의 방법으로, 세포 생존을 측정할 수 있는 CCK-8 assay를 수행하였다.

[0134] 구체적으로, MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리하여 녹다운(knockdown)시키거나(siMAP2K1_only로 표기), MEK1에 대한 siRNA와 상기 치료 표적 유전자들에 대한 siRNA를 함께 처리하여 두 특정 유전자를 함께 녹다운시키고 세포 생존율을 측정하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0135] 도 5는 MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 세포주(siMAP2K1_only)와 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 세포주의 세포 생존율을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

[0136] 도 5에 나타낸 바와 같이, 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에 MEK1에 대한 siRNA를

단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)와 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우 모두, siRNA를 처리하지 않은 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(control)에 비하여 세포 생존률이 감소하였다. 또한 MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)와 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우 모두, 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 비하여 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2 및 sNF96.2)에서 세포 생존률이 더욱 감소하였다.

[0137] 더욱이 MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)에 비하여 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우, 모든 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주의 세포 생존률이 감소함을 확인하였다.

[0138] 이는 신경섬유종증의 치료제인 MEK 저해제(selumetinib)와 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3 또는 PACSIN3)의 발현이 함께 저해되는 경우 항암 상승효과가 나타남을 의미한다. 특히, MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)에 비하여 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우에 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 비하여 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2 및 sNF96.2)의 세포 생존률이 현저히 감소한 것은 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)의 저해제와 MEK 저해제(selumetinib)의 병용투여가 악성말초신경초종(MPNST)에 치료제로 활용될 수 있음을 의미한다.

[0140] 4.2 apoptosis 활성 증가 확인

[0141] 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3, MEK1)에 대한 siRNA 처리하고 72시간 후, 실시예 3.2의 방법으로, apoptosis의 활성을 확인할 수 있는 caspase 3/7 assay를 수행하였다.

[0142] 구체적으로, MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리하여 녹다운(knockdown) 시키거나(siMAP2K1_only로 표기), MEK1에 대한 siRNA와 각 치료 표적들에 대한 siRNA를 함께 처리하여 두 특정 유전자를 함께 녹다운 시키고 apoptosis의 활성을 측정하였다.

[0143] 상기 MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 세포주(siMAP2K1_only)와 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 세포주의 apoptosis 활성을 측정한 결과를 도 6에 나타내었다.

[0144] 도 6은 MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 세포주(siMAP2K1_only)와 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 세포주의 apoptosis 활성을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

[0145] 도 6에 나타난 바와 같이, 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주에 MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)와 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)중 어느 하나 및 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우 모두 siRNA를 처리하지 않은 신경섬유종(PN) 세포주 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(control)에 비하여 apoptosis의 활성이 증가하였다.

[0146] MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)에 비하여, 치료 표적 유전자들 중 CFL1, ILK 및 PACSIN3 중 어느 하나와 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우에 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에서 apoptosis의 활성이 더욱 증가하였다.

[0147] MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)에 비하여, 치료 표적 유전자들 중 SMAD3 또는 PACSIN3와 MEK1/MAP2K1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2)에서 apoptosis의 활성이 더욱 증가하였다.

[0148] MEK1에 대한 siRNA를 단독으로 처리한 경우(siMAP2K1_only)에 비하여, 치료 표적 유전자들 중 SMAD3 또는 ILK와 MEK1에 대한 siRNA를 함께 처리한 경우에 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF96.2)에서 apoptosis의 활성이 더욱 증가하였다.

[0149] 이는 신경섬유종증의 치료제인 MEK 저해제(selumetinib)와 치료 표적 유전자들(SMAD3, CFL1, ILK, PDK3 또는 PACSIN3)의 발현이 함께 저해되는 경우 항암 상승효과가 나타남을 의미한다. 또한 치료 표적 유전자들(SMAD3,

CFL1, ILK, PDK3, PACSIN3)의 저해제와 MEK 저해제 (selumetinib)의 병용투여가 악성말초신경초종(MPNST)에 치료제로 활용될 수 있음을 의미한다.

[0151] 실험예 1. 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에서 SMAD3, ILK, PDK3, MEK1의 과발현이 종양 악성화에 미치는 영향 확인

[0152] 1.1 각 치료 표적 유전자들이 클로닝된 벡터 제작

[0153] 각 치료 표적 유전자들(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)이 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에서 과발현될 수 있도록 벡터를 제작하였다. 구체적으로, SMAD3, ILK, PDK3, MEK1 유전자들의 각각의 코딩지역을 mammalian 발현 벡터(pcDNA3.1)에 클로닝하여 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 각 유전자들이 클로닝된 플라스미드를 transfection하였다.

[0154] 1.2 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에서 각 치료표적 유전자를 과발현시킨 후, 세포 생존률 및 apoptosis 활성 측정

[0155] 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에서 각 치료표적 유전자(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)를 과발현시킨 후, 실시예 3과 동일한 방법으로 세포 생존률 및 apoptosis 활성을 측정하였다.

[0156] 각 치료표적 유전자(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)를 과발현시킨 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)의 세포 생존률과 apoptosis 활성 측정 결과를 도 7에 나타내었다.

[0157] 도 7은 각 치료표적 유전자(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)를 과발현시킨 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)의 세포 생존률과 apoptosis 활성 측정 결과를 나타낸 그래프이다.

[0158] 도 7에 나타낸 바와 같이, 치료표적 유전자(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1) 중 ILK를 과발현시킨 세포주가 과발현시키지 않은 세포주(control)에 비해 통계적으로 유의미하게 세포 생존율이 증가한 반면 apoptosis 활성이 감소하였음을 확인하였다.

[0159] 이는 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에서 ILK가 과발현되면 세포 생존율이 증가하고, apoptosis 활성이 감소되는 것을 확인함으로써 ILK가 신경섬유종(PN)의 치료표적이 될 수 있음을 의미한다.

[0160] 1.3 세포배양 시간에 따른 세포증식율을 측정

[0161] 신경섬유종(PN)에서 악성말초신경초종(MPNST)으로 악성화가 진행되면서 나타나는 특징 중 하나는 세포증식력이 증가하는 것이다. 치료 표적 유전자들(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)을 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에서 과발현시켰을 때의 악성화 진행여부를 평가하기 위해 세포증식력을 측정하였다.

[0162] 구체적으로 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 실시예 5.1의 방법에 따라 제작된 각 치료 표적 유전자들(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)을 클로닝한 벡터를 각각 transfection한 후, 세포배양 시간에 따라 세포증식률을 측정하였다.

[0163] 세포 증식률은 신경섬유종 및 MPNST 세포주를 96-well plate에 심고, 각 치료 표적 유전자들을 클로닝한 벡터를 각각 transfection한후, 세포배양 시간에 따라 Dojindo laboratories사의 CCK-8시약을 이용하여 살아있는 세포 양을 측정하였다. 측정된 값으로 세포배양 전의 양을 기준으로 세포증식률을 분석하였다.

[0164] 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 치료 표적 유전자들(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)을 과발현시켰을 경우의 세포 증식력 측정 결과를 도 8에 나타내었다.

[0165] 도 8은 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 치료 표적 유전자들(SMAD3, ILK, PDK3, MEK1)을 과발현시켰을 경우의 세포증식력 측정 결과를 나타낸 그래프이다.

[0166] 도 8에 나타낸 바와 같이, 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6)에 ILK, MEK1, SMAD3 및 PDK3 중 어느 하나의 유전자가 과발현되면 과발현시키지 않은 세포주(control)에 비하여 세포 증식력이 증가하는 것을 확인하였다. 이는 ILK, MEK1, SMAD3 및 PDK3 유전자가 신경섬유종(PN)의 악성화와 관련 있다는 것으로, 상기 유전자가 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST)의 치료표적이 될 수 있음을 의미한다.

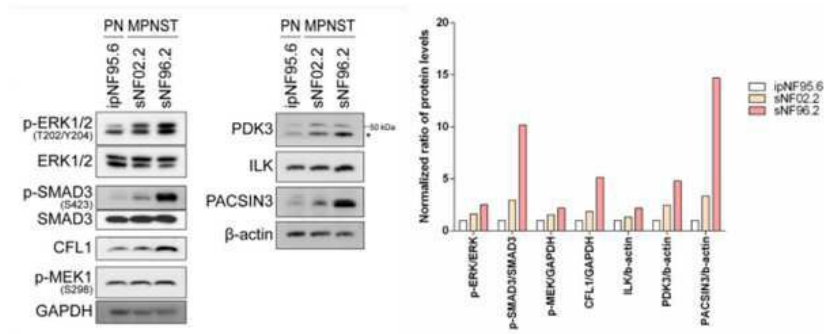
[0168] 실험예 2. ILK 또는 PDK3 저해제로써 개발되어 있는 저분자화합물 (small molecules)을 이용하여 신경섬유종 세

포주에서 치료제로써의 활용도를 평가

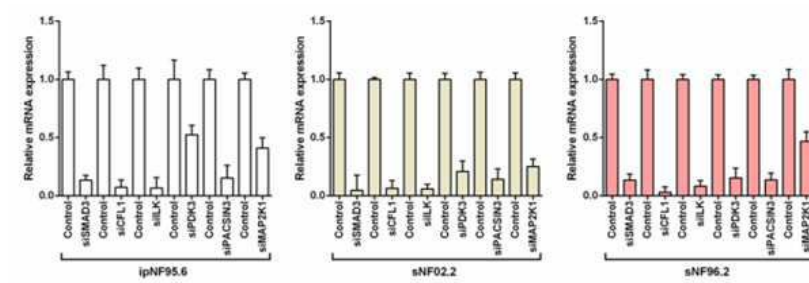
- [0169] MEK 저해제 (Selumetinib, 아스트라제네카), ILK 저해제(Cpd22, 시그마알드리치) 및 PDK3 저해제(AZD7545, 아스트라제네카)를 각각 농도별로 처리한 normal schwann 세포주 (ipn02.3), 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에서 실시예 3.1의 방법으로 세포 생존율을 측정하였고, 그 결과를 도 9에 나타내었다.
- [0170] 도 9는 ILK 저해제(Cpd22, 시그마알드리치) 및 PDK3 저해제(AZD7545, 아스트라제네카)를 각각 농도별로 처리한 normal schwann 세포주 (ipn02.3), 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주 (sNF02.2, sNF96.2)의 세포 생존율을 나타낸 그래프이다.
- [0171] 도 9에 나타난 바와 같이, normal schwann 세포주 (ipn02.3), 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에 MEK 저해제 (Selumetinib, 아스트라제네카), ILK 저해제(Cpd22), PDK3 저해제(AZD7545)를 각각 농도별로 처리하는 경우, 각 저해제의 농도가 증가함에 따라 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)의 세포생존율이 감소하는 것을 확인하였다.
- [0172] 특히 신경섬유종(PN) 세포주(ipNF95.6) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에 ILK 저해제 (Cpd22)또는 PDK3 저해제(AZD7545)를 5 μ M 또는 10 μ M 농도로 처리하는 경우, 신경섬유종(PN) 세포주 (ipNF95.6) 및 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)의 세포 생존율이 현저히 감소하는 것을 확인 하였다.
- [0173] 이는 신경섬유종증(PN)의 치료제로 활용되고 있는 MEK 저해제 (Selumetinib)와 더불어, ILK 저해제(Cpd22) 및 PDK3 저해제(AZD7545)가 신경섬유종(PN) 및 악성말초신경초종(MPNST)의 새로운 치료제로 활용가능성이 있음을 의미한다.
- [0175] **실험예 3. 저분자 화합물인 ILK 저해제(Cpd22) 또는 PDK3 저해제(AZD7545)와 MEK 저해제(Selumetinib)의 병용 투여시 항암 효과 상승확인**
- [0176] Normal schwann 세포주 (ipn02.3), 신경섬유종 세포주(ipNF95.6), 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에 PDK3 저해제 (AZD7545) 또는 ILK 저해제 (Cpd22)를 각각 단독 처리한 경우와 MEK 저해제 (Selumetinib)와 PDK3 저해제(AZD7545) 또는 ILK 저해제(Cpd22)를 함께 처리한 경우의 각 세포 생존율을 실시 예 3의 방법으로 측정하였다.
- [0177] 구체적으로, PDK3 저해제(AZD7545) 1 μ M 또는 ILK 저해제(Cpd22) 2 μ M 를 각각 단독 처리한 군과 MEK 저해제 (Selumetinib) 1 μ M과 PDK3 저해제(AZD7545) 1 μ M 또는 ILK 저해제(Cpd22) 2 μ M을 함께 처리한 군 각각의 세포 생존율을 측정하였고, 그 결과를 도 10에 나타내었다.
- [0178] 도 10은 Normal schwann 세포주 (ipn02.3), 신경섬유종 세포주(ipNF95.6), 악성말초신경초종(MPNST) 세포주 (sNF02.2, sNF96.2)에 PDK3 저해제(AZD7545) 또는 ILK 저해제(Cpd22)를 각각 단독 처리한 군과 MEK 저해제 (Selumetinib)과 PDK3 저해제(AZD7545) 또는 ILK 저해제(Cpd22)을 함께 처리한 군 각각의 세포 생존율을 측정 한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0179] 도 10에 나타난 바와 같이, 악성말초신경초종(MPNST) 세포주(sNF02.2, sNF96.2)에서 MEK 저해제(Selumetinib)를 단독으로 처리한 경우 항암효과가 나타나지 않은 것에 비하여, 새로운 치료표적인 PDK3 저해제(AZD7545) 또는 ILK 저해제(Cpd22)를 MEK 저해제(Selumetinib)와 함께 처리하였을 때 세포 생존율이 감소함을 확인하였다.
- [0180] 이는 PDK3 저해제(AZD7545) 또는 ILK 저해제(Cpd22)를 MEK 저해제(Selumetinib)와 함께 처리하였을 경우 악성 말초신경초종(MPNST)에 대하여 항암효과가 있음을 의미한다. 또한, PDK3 저해제 및 ILK 저해제가 악성말초신경 초종(MPNST)의 새로운 치료법으로 활용가능성이 높음을 의미하는 것이다.

도면

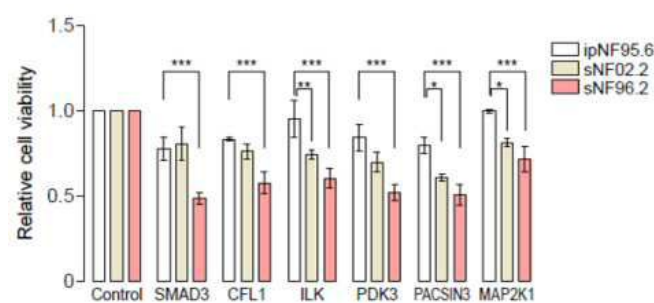
도면1



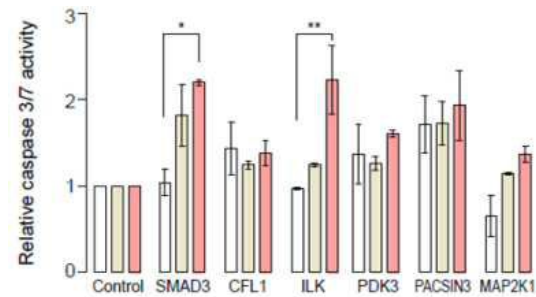
도면2



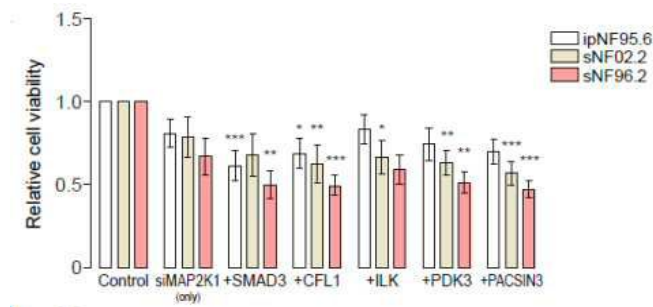
도면3



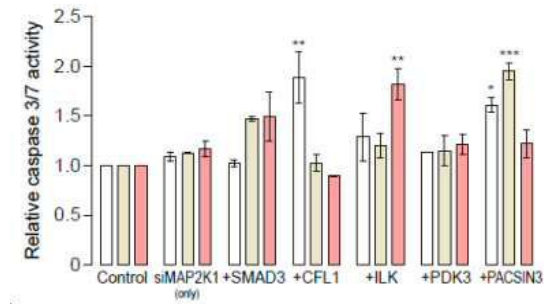
도면4



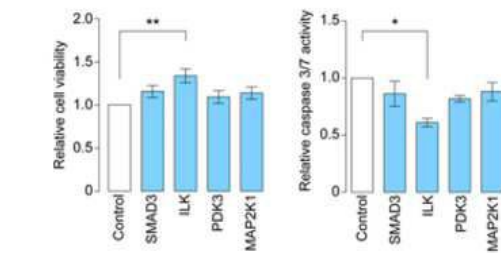
도면5



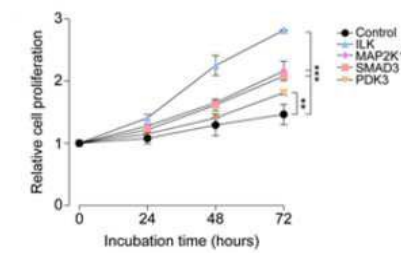
도면6



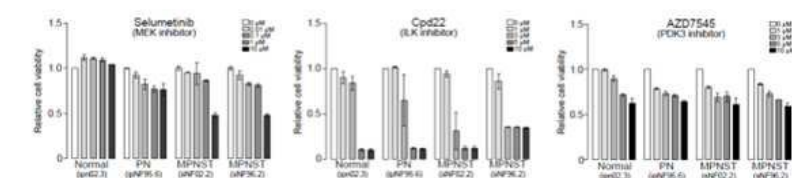
도면7



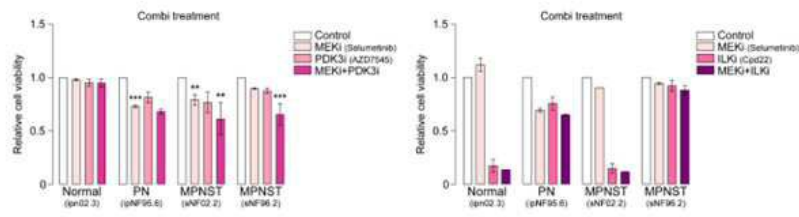
도면8



도면9



도면10



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.