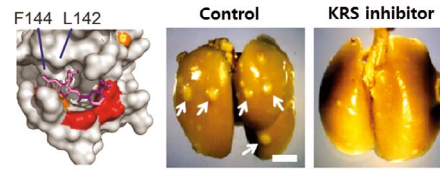


Lysyl-tRNA synthetase (KRS) and laminin receptor (67LR), overexpressed in various types of cancer, form a pro-metastatic complex in the cell membrane and induce cancer cell migration. Biocon KRS inhibitor BC-KI-21931 series are anti-metastatic compounds that block the movement of KRS to the membrane, and hinder the pro-metastatic interaction with 67LR, resulting in reduction of cancer metastasis. The BC-KI-21931 series are orally active with good PK properties and low toxicity and inhibit cancer cell migration at 14 nM *in vitro* and metastasis at 50 mpk in mice model.



KRS and inhibitor interaction and effect on metastasis inhibition

Commercial Opportunity

- About 90% of patients with solid epithelial cancer die due to metastasis. However there is no effective treatment for the cancer metastasis.
- Avastin, first approved for metastatic colon cancer, had sales of \$6.7B in 2013, Although its approval for breast cancer was withdrawn for lack of effectiveness in 2010, it highlights the market size of cancer metastasis therapeutics. The global bone metastasis therapeutics market was valued at \$1.45B in 2010, and it is expected to reach \$6.4B by 2017 (reported by GlobalData).

Technology

MoA The BC-KI-21931 series have a dual mode of action. First, they cause conformational changes in KRS, blocking its localization to the membrane. Secondly, they inhibit the interaction of KRS and 67LR in the cell membrane causing instability of 67LR and its subsequent degradation. Based on these mechanisms, BC-KI-21931 series effectively reduce cancer metastasis.

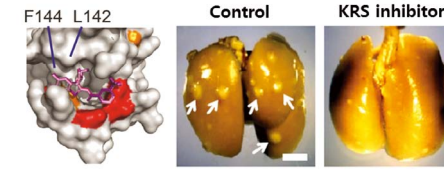
Lead BC-KI-21931 series do not inhibit oncology kinases and have high systemic exposure after oral administration in mice (BA 89.5%). These compounds significantly reduce primary tumor recurrence as well as breast cancer metastasis to the lung. They show synergistic effect when combined with Docetaxel.

Indication KRS and 67LR are highly expressed in various kinds of cancer including breast cancer. BC-KI-21931 series are being developed to treat metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) preferentially because metastatic TNBC is the most aggressive type of breast cancer and there is few targeted drugs available.

Publication / Patents

- Nam et al. Oncotarget. Advanced publication. 2015.
- Cho et al. FEBS Lett. 588:2851-2858. 2014.
- Kim et al. Nat Chem Biol. 10:29-34. 2014.
- Ofir-Birin et al. Mol Cell. 49:30-42. 2013.
- Kim et al. FASEB J. 26:4142-4159. 2012.
- Kim et al. Nat Rev Cancer. 11:708-718. 2011.
- Park et al. Proc Natl Acad Sci USA. 102:6356-6361. 2005.
- Method for controlling cancer metastasis or cancer cell migration by modulating the cellular level of lysyl-tRNA synthetase. 10-1453141-0000 (KR), PCT/KR2008/004785.
- Composition for diagnosing cancer comprising anti-lysyl tRNA synthetase antibody and anti-laminin receptor antibody as an active ingredient. 10-1009501-0000 (KR).
- Use of benzo-heterocycle derivatives for preventing and treating cancer or for inhibiting cancer metastasis. 10-2009-0106350 (KR), PCT/KR2010/007806.
- Screening method for metastasis inhibitor of cancer using cell or spheroid cell mass regulated expression of lysyl-tRNA synthetase in 3-dimensional collagen gels environments. 10-2014-0056973 (KR), PCT/KR2014/004276.

바이오콘이 개발하는 KRS (lysyl-tRNA synthetase) 제어BC-KI-21931 계열 화합물은 암 전이 억제제이다. KRS와 67LR (laminin receptor)은 세포막에서 복합체를 형성, 암 전이를 촉진하는데 BC-KI-21931 계열 화합물들은 KRS의 세포막 이동을 막고 KRS와 67LR의 결합을 막아 강력한 암 전이 억제 효과를 갖는다. BC-KI-21931 계열 화합물은 용해도 및 약동학이 매우 우수하여 경구투여가 가능하며 독성이 없다. 14 nM 처리 시 암세포주의 이동을 50% 이상 억제하고 50 mpk 투여 시 마우스에서의 암 전이를 유의하게 억제한다.



KRS와 억제제의 결합 구조 및 전이 억제 효과

시장성

- 고형 상피암 환자의 90%는 암 전이로 인해 사망하고 있다. 하지만 현재까지 효과적인 암 전이 치료제는 없는 실정이다.
- 전이성 대장암의 치료제로 최초 허가를 받았던 Avastin의 경우, 2010년 효과미비로 인해 유방암 처방 허가가 취소되었음에도 2013년 매출은 67억 달러를 달성하였다. 이는 암 전이 치료제의 시장가능성을 보여주는 예이다. 실제로 골 전이 치료제 시장의 경우 2010년 14억 5천만 달러의 가치를 창출하였고 2017년에는 63억 9천만 달러에 도달할 것으로 예측된다 (GlobalData 자료).

기술

작용기전 BC-KI-21931 계열 화합물들은 두 가지 작용기전을 갖는다. 첫째, KRS에 구조적 변형을 유도하여 세포막으로의 이동을 억제한다. 둘째, KRS와 67LR의 결합을 억제하여 67LR의 불안정성을 높여 분해를 유도한다. 이러한 기전에 의해 BC-KI-21931 화합물들은 효과적으로 암 전이를 억제한다.

선도물질 BC-KI-21931 계열 화합물들은 암 촉진 인산화 효소들에 영향을 주지 않으며 경구 투여 시 89.5%의 생체 이용률을 보인다. 이들 화합물들은 원발 유방암 성장을 억제하면서 동시에 강력하게 암 전이를 억제한다. Docetaxel과 병용 시 유의적인 약물협동작용을 보인다.

적용증 KRS와 67LR은 유방암을 포함한 다양한 암 종에서 과발현 된다. 유방암 중에서도 전이성 삼중음성유방암은 가장 악성이며 효과적인 표적약물이 없다. 이에 BC-KI-21931 계열 화합물들을 전이성 삼중음성유방암 적용 목표로 개발 중이다.

논문 / 특허

- Nam et al. Oncotarget. Advanced publication. 2015.
- Cho et al. FEBS Lett. 588:2851-2858. 2014.
- Kim et al. Nat Chem Biol. 10:29-34. 2014.
- Ofir-Birin et al. Mol Cell. 49:30-42. 2013.
- Kim et al. FASEB J. 26:4142-4159. 2012.
- Kim et al. Nat Rev Cancer. 11:708-718. 2011.
- Park et al. Proc Natl Acad Sci USA. 102:6356-6361. 2005.
- 라이실 tRNA 합성효소의 세포내 수준을 조절하여 암 전이 또는 암 세포의 이동을 조절하는 방법. 10-1453141-0000 (대한민국), PCT/KR2008/004785.
- 항-라이실 티알엔에이 합성효소 항체 및 항-라미닌 수용체 항체를 유효성분으로 포함하는 암 진단용 조성물. 10-1009501-0000 (대한민국).
- 벤조헤테로사이클 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 및 치료용 조성물. 10-2009-0106350 (대한민국), PCT/KR2010/007806.
- 3차원 콜라겐 겔 환경에서 라이실-tRNA 합성효소가 발현하거나 발현하지 않도록 조절된 세포 또는 회전 타원체로 덩어리진 세포 배양을 이용한 암 전이 억제제의 스크리닝 방법 10-2014-0056973 (대한민국), PCT/KR2014/004276.