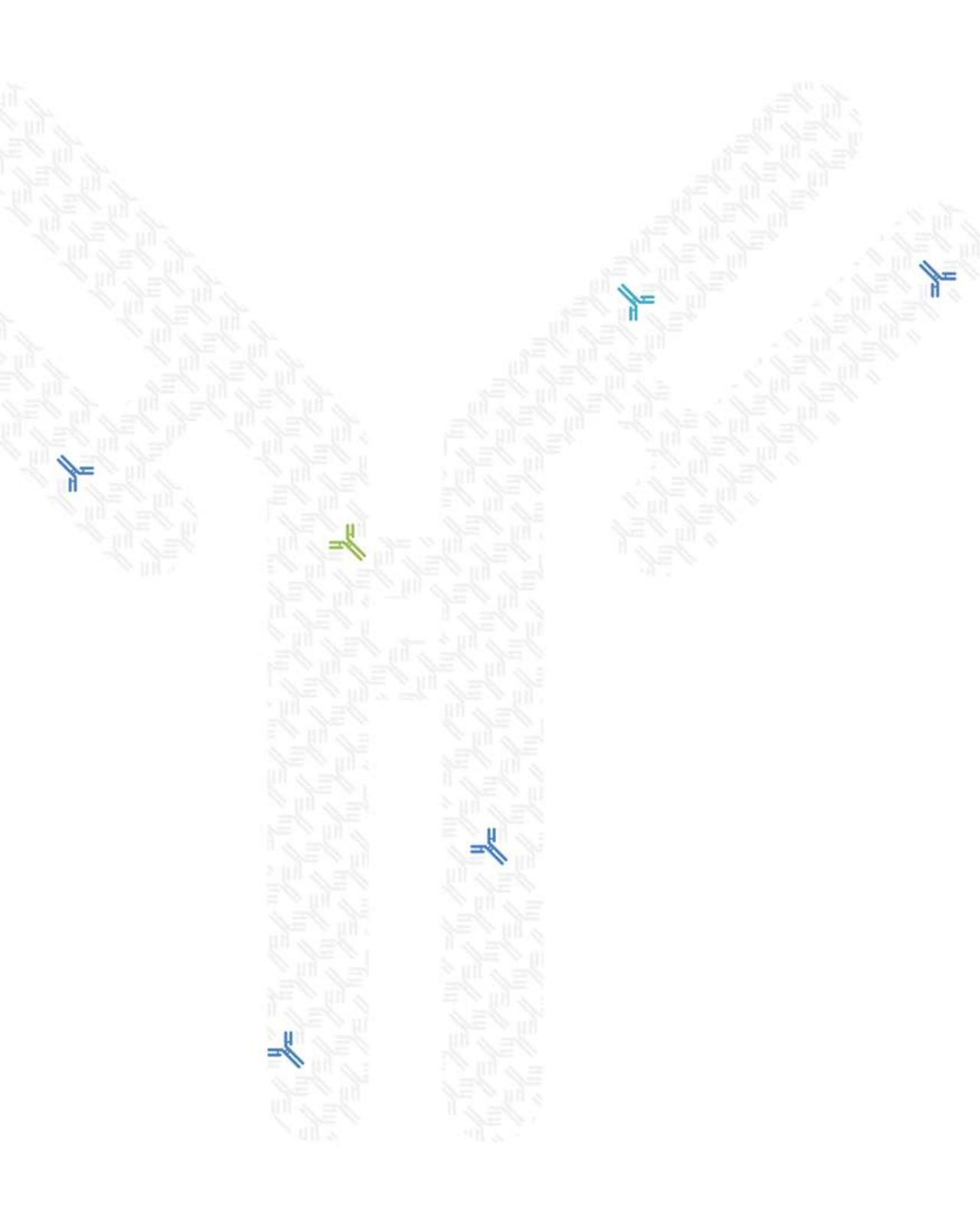




2022

INVESTOR RELATIONS



Innovative Game Changer of Global IO Therapeutics Market

DISCLAIMER

본 자료에 포함된 (주)에스티큐브(이하‘회사’)의 주요자료는
개발현황에 따른 연구결과에 관한 데이터를 포함하고 있습니다.

본 자료는 향후 매출계획 등 미래에 대한
‘예측정보’를 포함하고 있습니다.

이는 과거가 아닌 미래의 추정에 기인하여 성장 가능한 목표치를
반영하고 있으며, ‘예상’, ‘전망’, ‘예측’, ‘기대’, ‘E’, ‘F’ 등과 같은
용어를 사용하였습니다.

위 ‘예측정보’는 경영환경의 변화에 따라 적지 않은 영향을 받을 수
있으며, 이러한 불확실성에 따른 현상은 미래의 경영실적과 중대한
차이가 발생할 수도 있습니다.

또한 각종 지표들은 현재의 시장상황과 회사의 경영목표 및 방침을
고려하여 작성된 것으로 시장환경의 급속한 변화 및 투자환경, 회사의
전략적 목표수정에 의하여 그 결과가 다르게 나타날 수 있습니다.

따라서, 투자자는 투자판단을 내리기에 앞서 반드시 투자설명서 및
회사의 공시사항을 확인하여야 하며,본 자료에 열거한 사항은
어떠한 경우에도 투자자의 투자결정에 법적인 책임이 없습니다.



Investor Relations 2022

CONTENTS

Chapter. I
에스티큐브

- 1.회사소개
- 2.경영진
- 3.미국연구소
- 4.과학자문위원회
- 5.임상책임연구자

Chapter. II
면역관문억제제 시장현황

- 1.면역관문억제제 시장현황
- 2.기존 PD-X의 치료한계
- 3.시장현황

Chapter. III
**에스티큐브의
경쟁력**

- 1.신약개발 플랫폼
- 2.파이프라인

Chapter. IV
제품 소개

- 1.Program “STT-003”(hSTC810)
- 2.Program “STT-001”(hSTM108)
- 3.Program “STT-002”(hSTM418)
- 4.Program “STT-011”(SD133)

Chapter. v
**임상 및
사업계획**

- 1. 임상계획
- 2. 사업계획

Appendix

- 1.지적 재산권
- 2.기술이전현황

Chapter 01

에스티큐브

- 1 회사소개
- 2 경영진
- 3 미국연구소
- 4 과학자문위원회
- 5 임상책임연구자

경영진

— STCube, Inc.

Chief Executive Officer



정현진, MD

- 서울대학교 의과대학 졸업
- 서울대학교 의과대학 박사과정 수료
- 서울대학교병원 임상병리과 전임의
- 이노셀 (現 녹십자셀) 설립자 및 대표이사
- Biomedical Holdings 대표이사
- STSciences 대표이사

제품 개발 이력

- 면역세포치료제 Immuncell-LC® 판매 허가
- 간암 3상 임상시험
- 뇌종양 3상 임상시험

Chief Financial Officer

박준용, MBA

- 고려대학교 MBA, Finance
- 유니베스트캐피탈 창업투자회사 이사
- 파이시스넷 이사
- 온코바이오사이언스 이사
- 법무법인 시공 이사

Chief Medical Officer

Lynn J. Howie, MD

- 미국 식품의약국(FDA) 의로담당관, 혈액종양 및 종양제품 담당실, MD
- 미국 조지타운대학교 병원 의학부 교수
- 미국 Duke University Hospital Hematology and Medical Oncology Fellowship
- 미국 The Johns Hopkins Hospital Internal Medicine Internship and Residency

— STCube Pharmaceuticals.

Chief Executive Officer / Chief Science Officer



Stephen S. Yoo, PhD

- 연세대학교 생물학과 학사
- 텍사스 A&M 대학교 생화학/생물리학 박사
- 콜로라도 주립대학교 화학/생화학 박사 후 과정
- 조지아주립 의과대학교 분자의학 및 유전학 연구소 박사 후 과정
- 조지아주립 의과대학교 분자의학 및 유전학 연구소 강사
- 조지타운대학교 방사선학과 교수
- 미국 국립암연구소(NCI) 방사선 연구 프로그램 디렉터
- 미국 국립암연구소(NCI) 방사선 병합 치료 신약개발부 부서장

VP, Legal & Alliance

Hoon Choi, JD, PhD

- 연세대학교 생화학 학사
- 휴스턴 대학교 생화학 박사
- 조지타운대학교 법학박사
- 미국 Pennie and Edmonds 변호사
- 미국 Jones Day Law Firm 파트너변호사

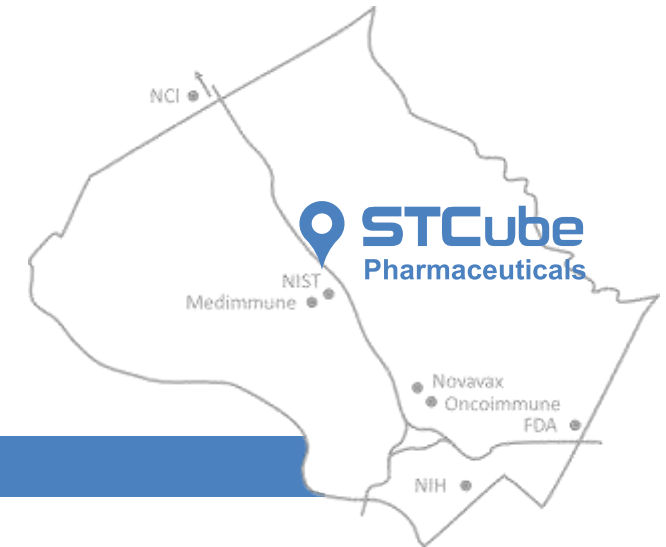
Research Director

Ezra M. Chung, PhD

- 서울대학교 농생명공학 박사
- 한국생명공학연구원 선임연구원
- 국립보건원(NIH) 심장, 폐, 혈액 연구소 강사
- 조지메이슨 대학교 생물 전염병 연구 교수

미국 연구소

- > 에스티큐브의 미국연구소는 FDA, NCI, NIH, NIST, JHU 및 다수의 생명공학 회사들이 위치한 **생명공학 허브 메릴랜드** 주에 위치
- > 규제기관 및 연구기관에 대한 뛰어난 접근성
- > 에스티큐브의 신약 연구개발은 **박사급 전문 과학자들이 진행**
- > **MD Anderson Cancer Center,**



STCube Pharmaceuticals



실험실



동물실



기기실



HPLC



ClonPix



SonoVol



Vectra

과학자문위원회 (Scientific Advisory Board, SAB)



Mario Sznol, MD

Yale 의과대학 종양학 교수
예일암센터, 종양면역학 공동의장
SITC 회장

Professor of Medicine (Medical Oncology);
Co-Leader, Cancer Immunology, Yale Cancer
Center;
SITC president



David S. Hong, M.D.

Texas대학교 의과대학 종양학 교수
종양내과 전문의, 임상시험부서 부의장
MD앤더슨암센터

Professor and Deputy Chair, Department of Investigational
Cancer Therapeutics, Division of Cancer Medicine,
The University of Texas MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX



Roy S. Herbst, MD, PhD

Yale 의과대학 종양학 교수 및 약리학 교수
예일암센터 및 스미로우암센터의 종양학 책임자
예일암센터 중계연구담당 암센터 부소장

Ensign Professor of Medicine (Medical Oncology)
and Professor of Pharmacology; Chief of Medical
Oncology, Yale Cancer Center and Smilow
Cancer Hospital; Associate Cancer Center
Director for Translational Research, Yale Cancer
Center



Steven H. Lin, M.D., Ph.D.

Texas대학교 의과대학교수
방사선 종양학과 전문의
MD앤더슨암센터

Department of Radiation Oncology,
Division of Radiation Oncology,
The University of Texas MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX



Patricia LoRusso, DO

Yale 의과대학 종양학 교수
예일암센터 실험치료학부 암센터 소장

Professor of Medicine (Medical Oncology);
Associate Cancer Center Director of Experimental
Therapeutics, Yale Cancer Center



Margaret K. Callahan, MD, PhD

종양내과 전문의
면역요법 프로그램 연구책임자
흑색종, 면역요법 전문의
메모리얼슬로언케터링암센터

Medical Oncologist;
Research Director, Immunotherapeutics Program
Clinical Expertise: Melanoma; Immunotherapy
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Principal Investigators

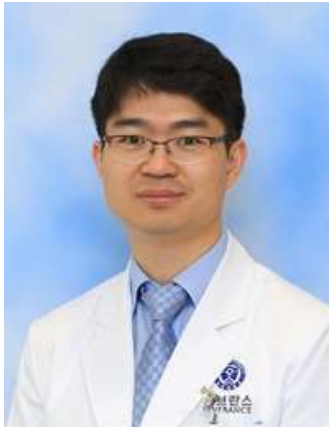
US / KR Global multicenter clinical trial

미국의 PI들은 모두 **early clinical trial, Phase 1 clinical trial, drug development** 연구에 관심이 있는 연구자이자 전문가이다.



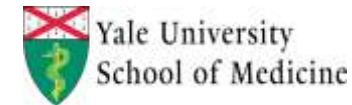
David S. Hong, MD

- Texas 대학교 의과대학 종양학 교수
- MD 앤더슨암센터
종양내과 전문의 및 임상시험부서 부의장



Sang-joon Shin, MD., PhD

- 연세암병원 종양학 교수
- 흑색종, 비노기암, 대장암,
항암약물치료, 신약치료
- **Sub PI**
라선영, 범승훈, 김창곤, 조병철,
김혜련, 홍민희, 임선민



Patricia LoRusso, DO

- Yale 의과대학 종양학 교수
- Yale 암센터 실험치료학부 암센터 부소장



Soo-Hyeon Lee, MD., PhD

- 고대안암병원 종양혈액내과 교수
- 대장암, 소화기암, 유전성암
- **Sub PI**
김열홍, 박경화, 김좌훈, 김주원,
임아름, 현명한



Christian Rolfo, MD, PhD, MBA

- 종양학 전문의, 수석 교수
- Tisch Cancer Institute 흥부 종양센터
임상연구 부국장

Chapter 02

시장현황

- 1 면역관문억제제
- 2 기존 PD-X의 치료한계
- 3 개발현황

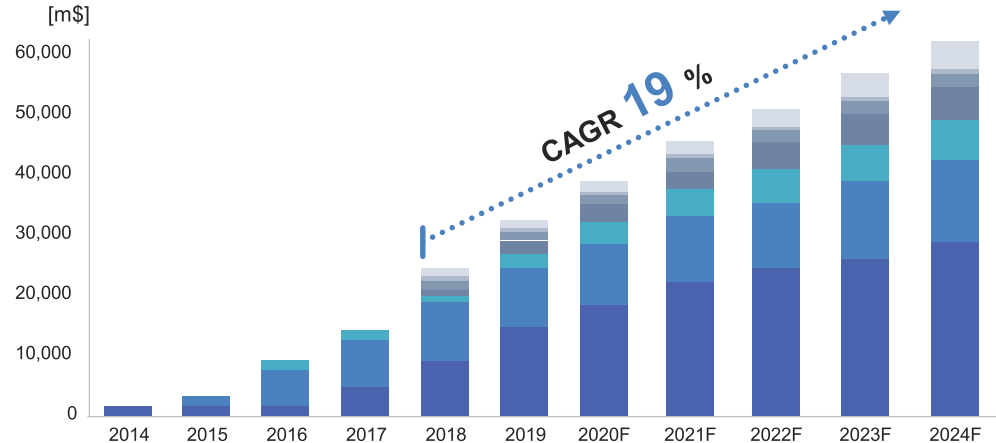
면역관문억제제

면역관문억제제에(ICIs) 시장규모

PD-1/PD-L1/CTLA-4 항체 시장

키트루다, 옹디보, 티센트릭이 많은 시장을 점유하고 있음

- 연평균 성장률 19%
- 면역관문억제제 시장 2024년 약 \$50B 전망
- 다양한 적응증을 가지고 있으며 더 많은 적응증이 추가될 예정
- 단독투여 시 치료 반응률이 약 20% 정도로 제한적임



면역항암제 시장 2024년 약 \$50B 전망 (CAGR 19%)

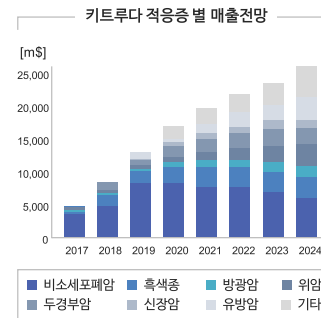


[자료: EvaluatePharma, 한화투자증권 리서치센터]

최근 매출액 리서치

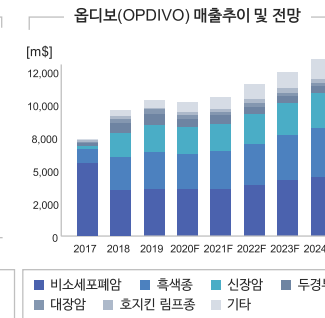
시장 1위 키트루다(PD-1 항체)

비소세포폐암, 두경부암 등 처방 급증



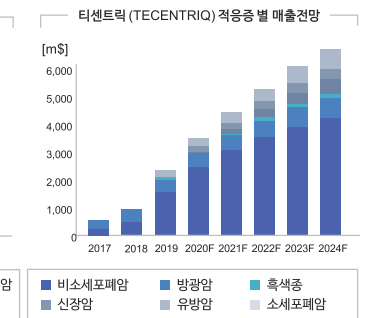
시장 2위 옹디보(PD-1 항체)

다양한 제품과 병용처방 중



시장 3위 티센트릭(PD-L1 항체)

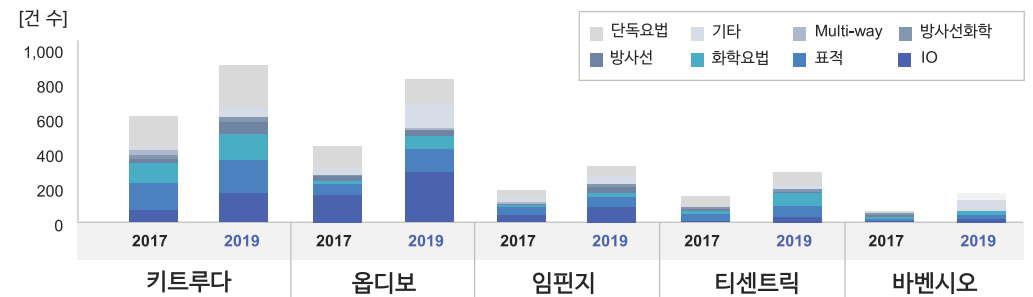
폐암, 유방암 시장의 강점을 이어갈 예정



[자료: Evaluate Pharma, 한화투자증권 리서치센터]

면역관문억제제 병용임상 증가 현황

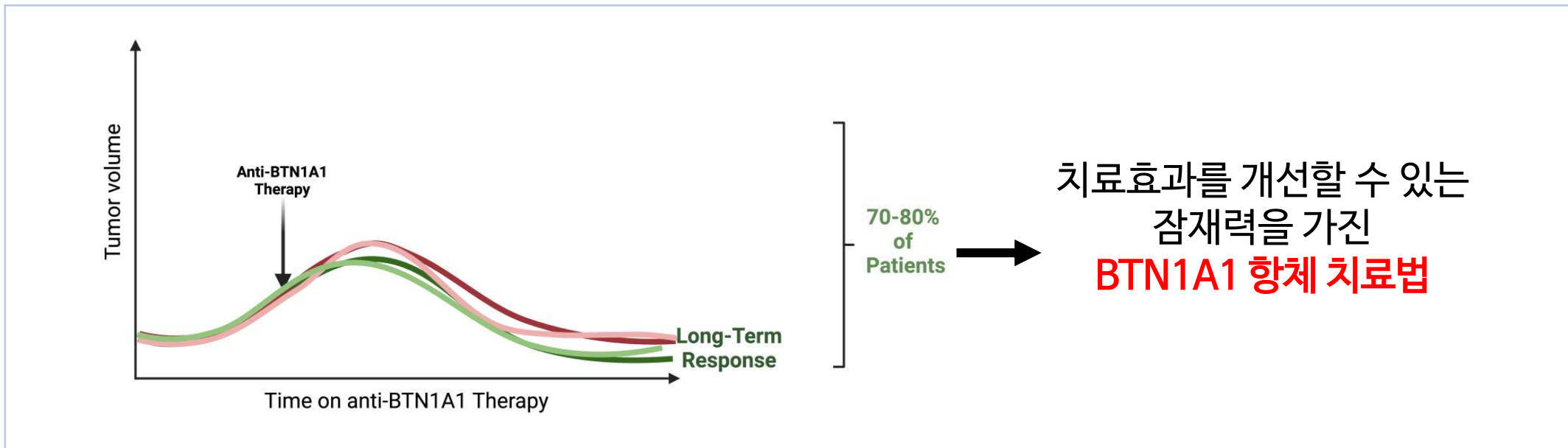
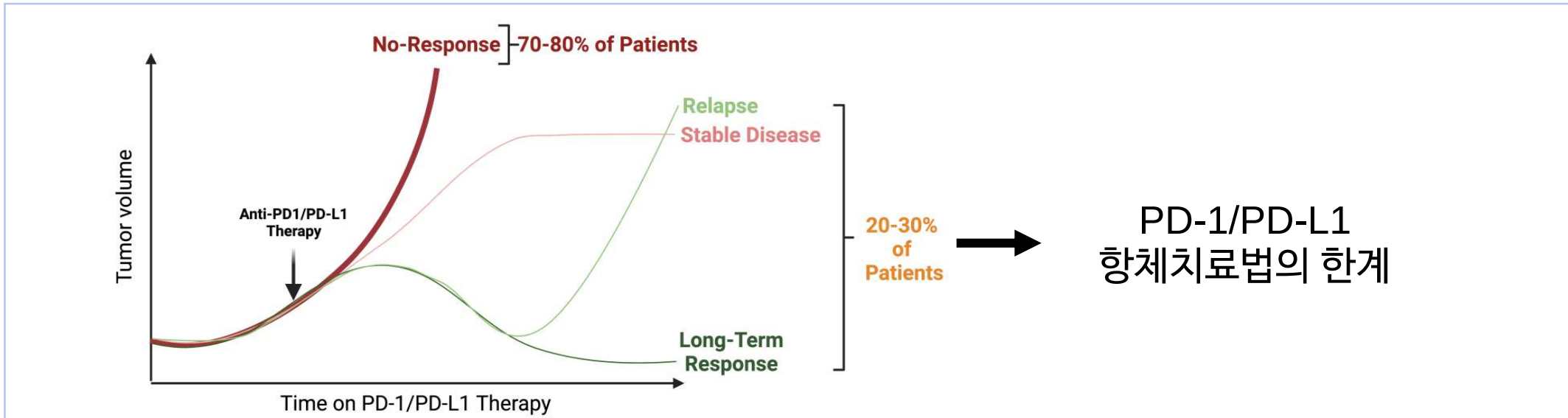
- 다른 치료방법과 병용요법 증가 추세
- 다른 면역관문억제제와의 병용요법도 증가 추세(옹디보+여보이 등)



[자료: Cancer Research Institute, 하이투자증권 리서치본부]

기존 PD-1/PD-L1 항체치료법의 한계

기존 면역관문억제제 대비 치료효과 개선 가능성 ↑

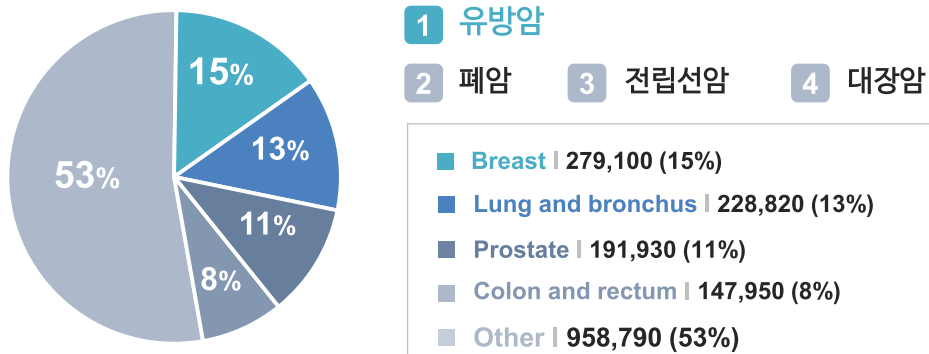


면역관문억제제

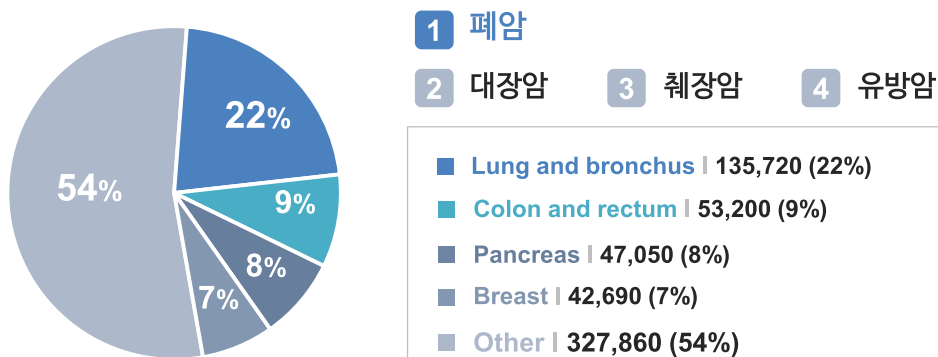
면역관문억제제(ICIs) 반응을

미국 내 2020년 암 발생률과 사망률 예측자료

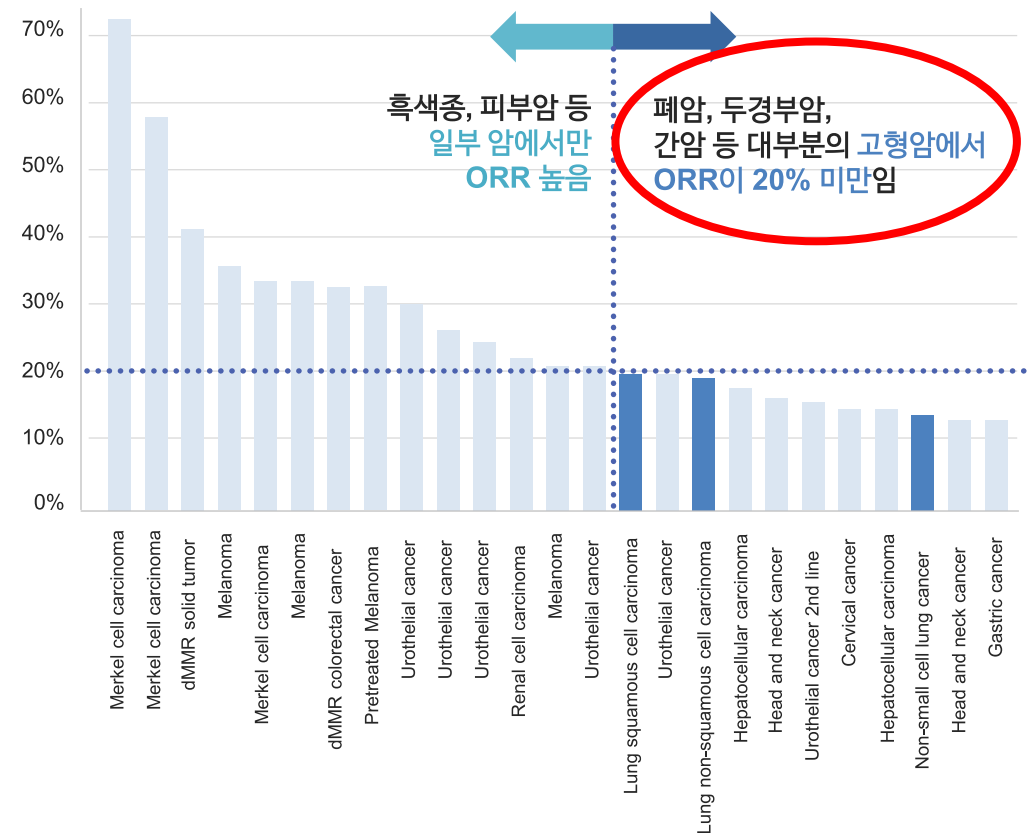
암 발생률(New Cancer Cases) 2020



암 사망률(Cancer Deaths) 2020

[출처: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/common.html>]

면역관문억제제에 대한 암종별 객관적 반응률 (ORR)



[자료: International Journal of Clinical Oncology(2020), 하이투자증권 리서치 본부]

개발현황

면역관문억제제(ICIs) 개발 현황

IMMUNE
CELLS α -CTLA-4

Yervoy®



MEDAREX

 α -PD-1

Keytruda®



Opdivo®



Libtayo®

1st Generation ICIs α -PD-L1

Tecentriq®



Imfinzi®



Bavencio®

 α -TIGIT

Tiragolumab



» Phase 3 on-going

 α -TIM-3

MBG453



» Phase 2 on-going

 α -LAG-3

Relatlimab



» Phase 3 on-going

2nd Generation ICIs α -Siglec-15

NC318



» Phase 2 on-going

 α -B7-H3

Enoblituzumab



» Phase 2 on-going

 α -BTN1A1

hSTC810



» Phase 1. 1Q 2022 ~

Immune
Cells ++Cancer
Cells ++CANCER
CELLS

Chapter 03

에스티큐브 경쟁력

- 1 신약개발 플랫폼
- 2 파이프라인

신약개발 플랫폼

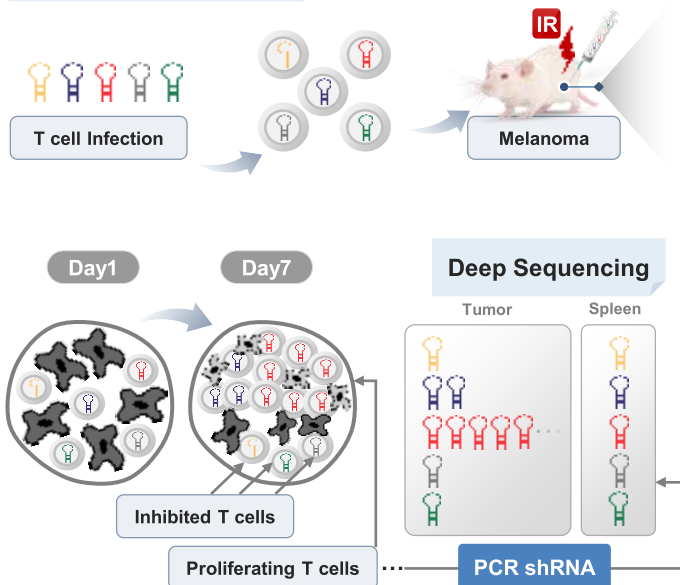
후보물질 선별부터 면역관문억제제 특이적 선별까지 의약품 개발 플랫폼 구축

Platform 1

In vivo RNAi ICP Target Discovery Platform

면역글로불린 슈퍼패밀리에 속하는 세포표면 단백질의 발현을 유전자 조작 방법으로 발현을 억제하여 의미있는 면역관문 타겟을 탐색

Pool shRNA Library
(~1000 shRNAs per pool)

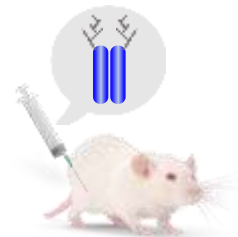


Platform 2

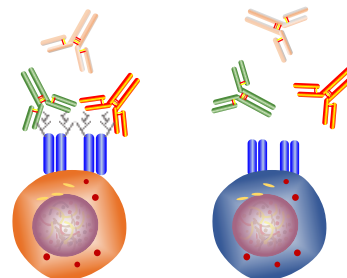
Glycosylation-specific Antibody Development Platform

일반적인 항체의 개발방식과는 달리 단백질의 당화위치에 결합하는 항체를 개발

1 당화 항원에 대한 항체 생성



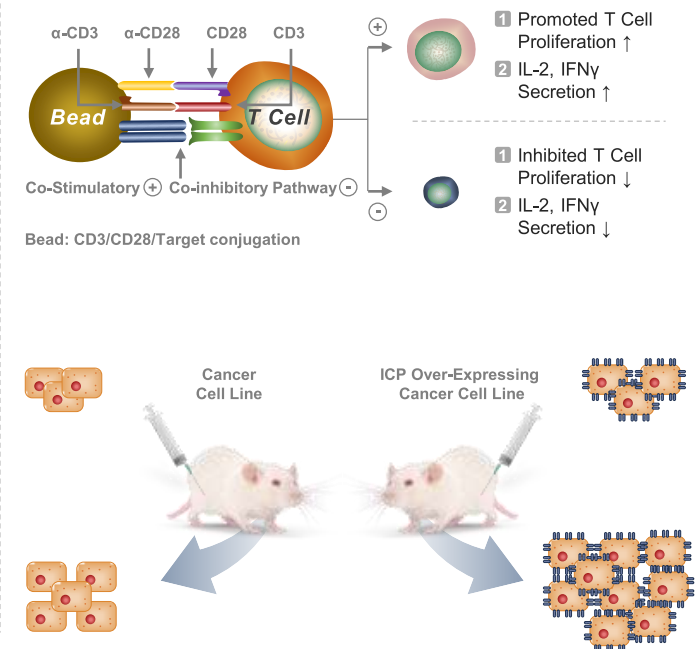
2 당화부위 결합 항체 선별



Platform 3

ICP Functional Assay Platform

면역관문억제제 개발에 필요한 다양한 *In vitro*, *In vivo* 모델 및 당화 단백질을 사용한 실험모델 개발



파이프라인

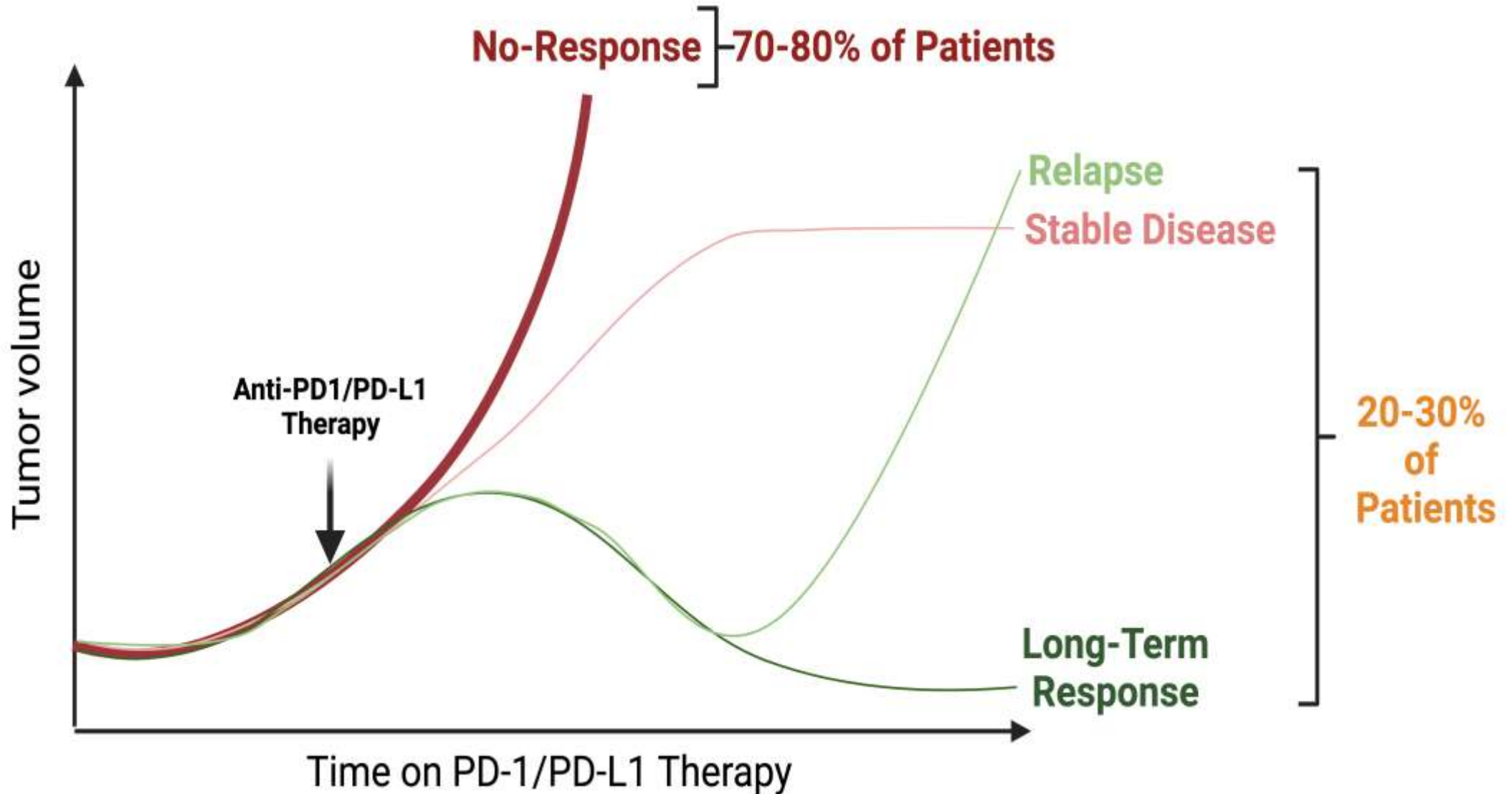
프로그램	적응증	타겟탐색	타겟검증	물질개발	전임상시험	임상 1상	임상 2상	임상 3상	신약허가
개량신약 Best in Class									
STT-001	고형암					 항 PD-L1 항체			
STT-002	고형암					 항 PD-1 항체			
혁신신약 First in Class									
STT-003	대장암, 방광암, 폐암, 두경부암 등 고형암					 항 BTN1A1 항체			(미국, 한국 임상진입)
STT-011	췌장암 등					 STT-011억제제 저분자 화합물			

Chapter 04

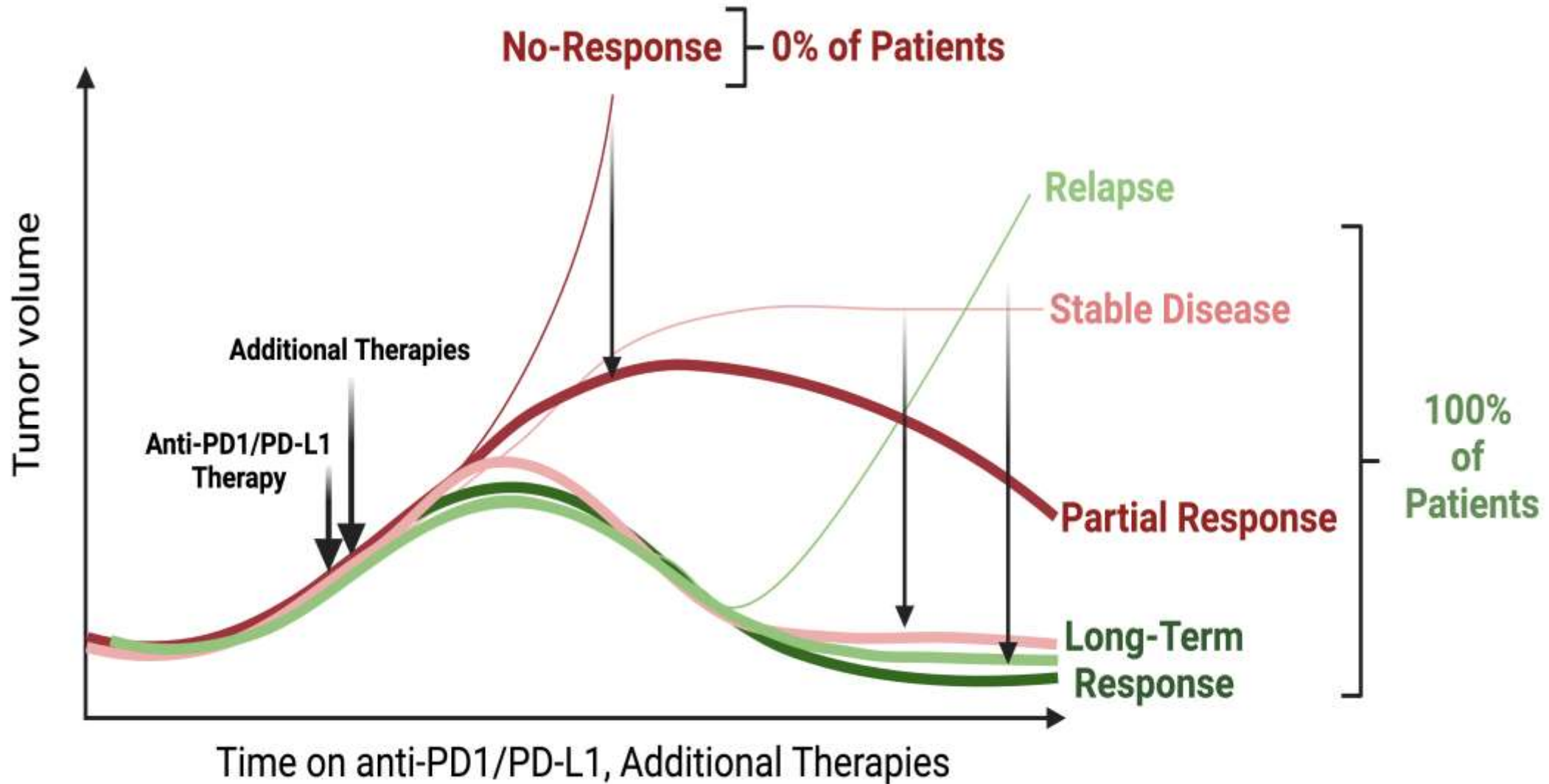
Pipe Line 소개

- 1 Program “STT-003”(hSTC810)
- 2 Program “STT-001”(hSTM108)
- 3 Program “STT-002”(hSTM418)
- 4 Program “STT-011” (SD133)

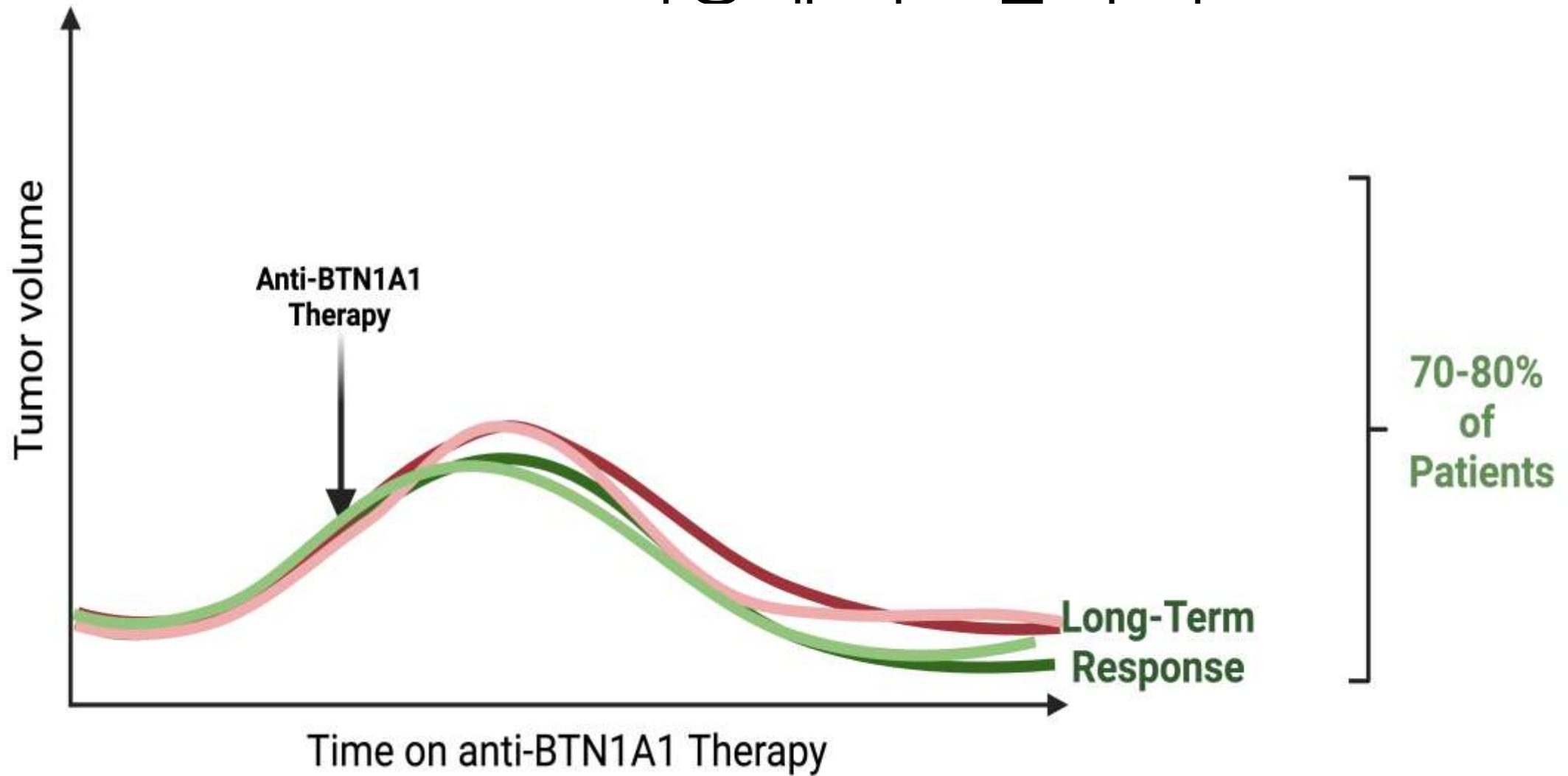
PD1/PD-L1 표적항체 치료법의 한계



면역관문 물질 표적항체 치료법의 이상적인 목표



BTN1A1 표적항체 치료법의 목표



Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

새로운 면역관문 물질 “BTN1A1” 발견

“BTN1A1” 특징

면역관문 물질임을
확인

T세포의 증식 및 효과 억제

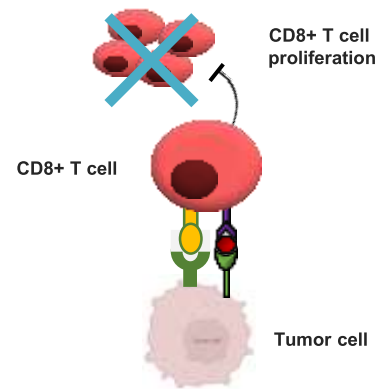
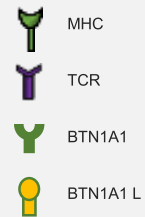
T세포에 의한 종양세포
사멸 효과를 저해

종양세포에서 주로 발현,
면역세포에도 발현

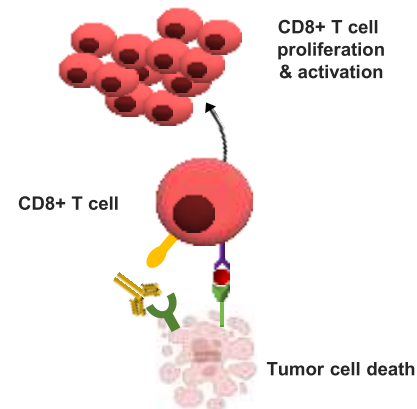
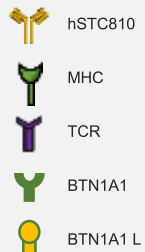
PD-L1과
상호 배타적 발현

종양세포(Tumor cell)

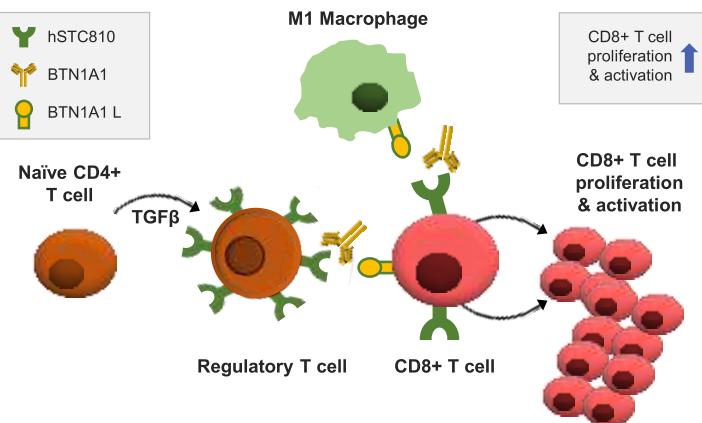
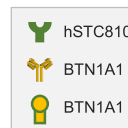
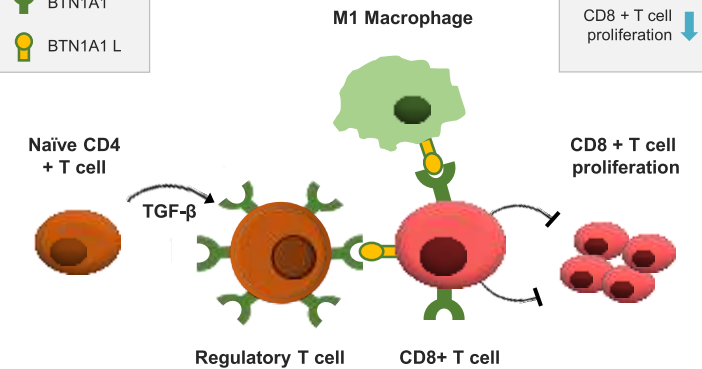
T cell proliferation,
T cell killing ↓



T cell proliferation,
activation & killing ↑

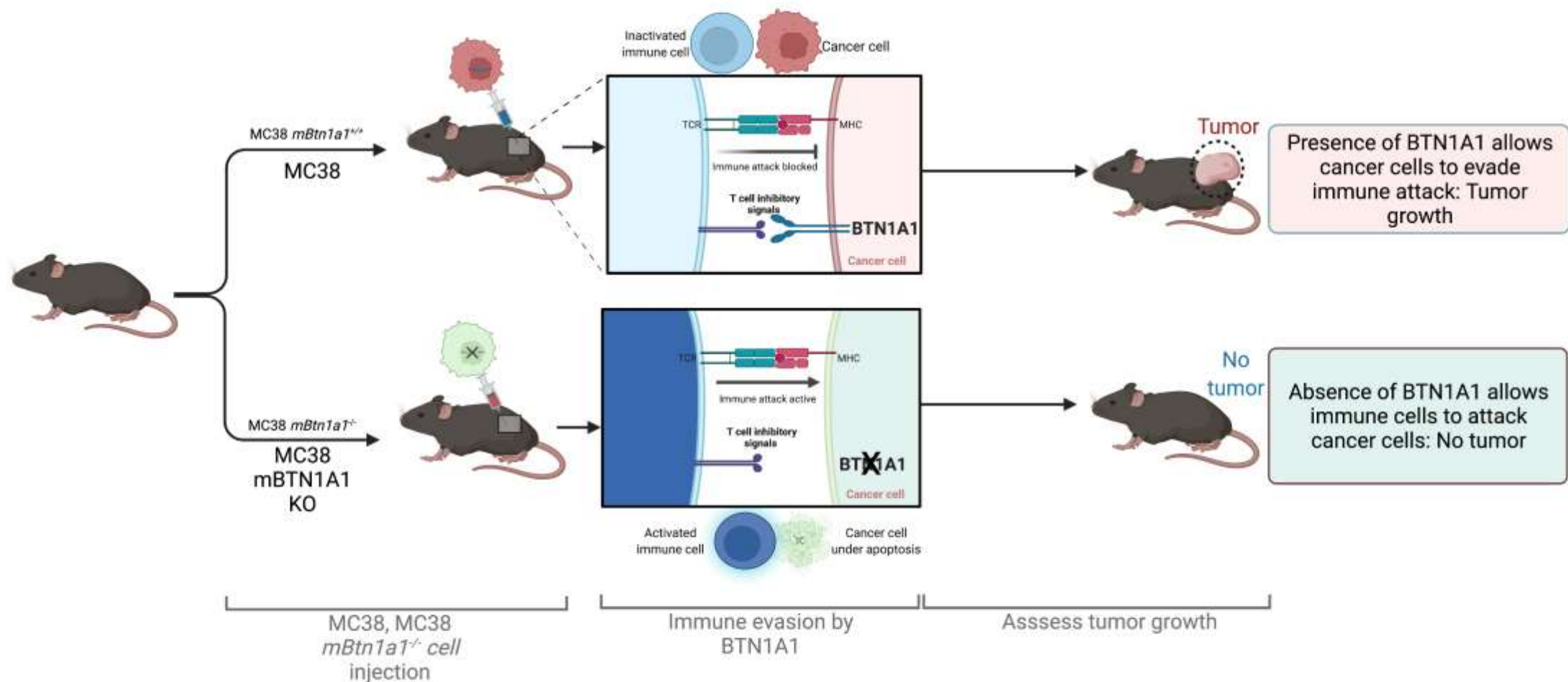


면역세포(Immune cell)



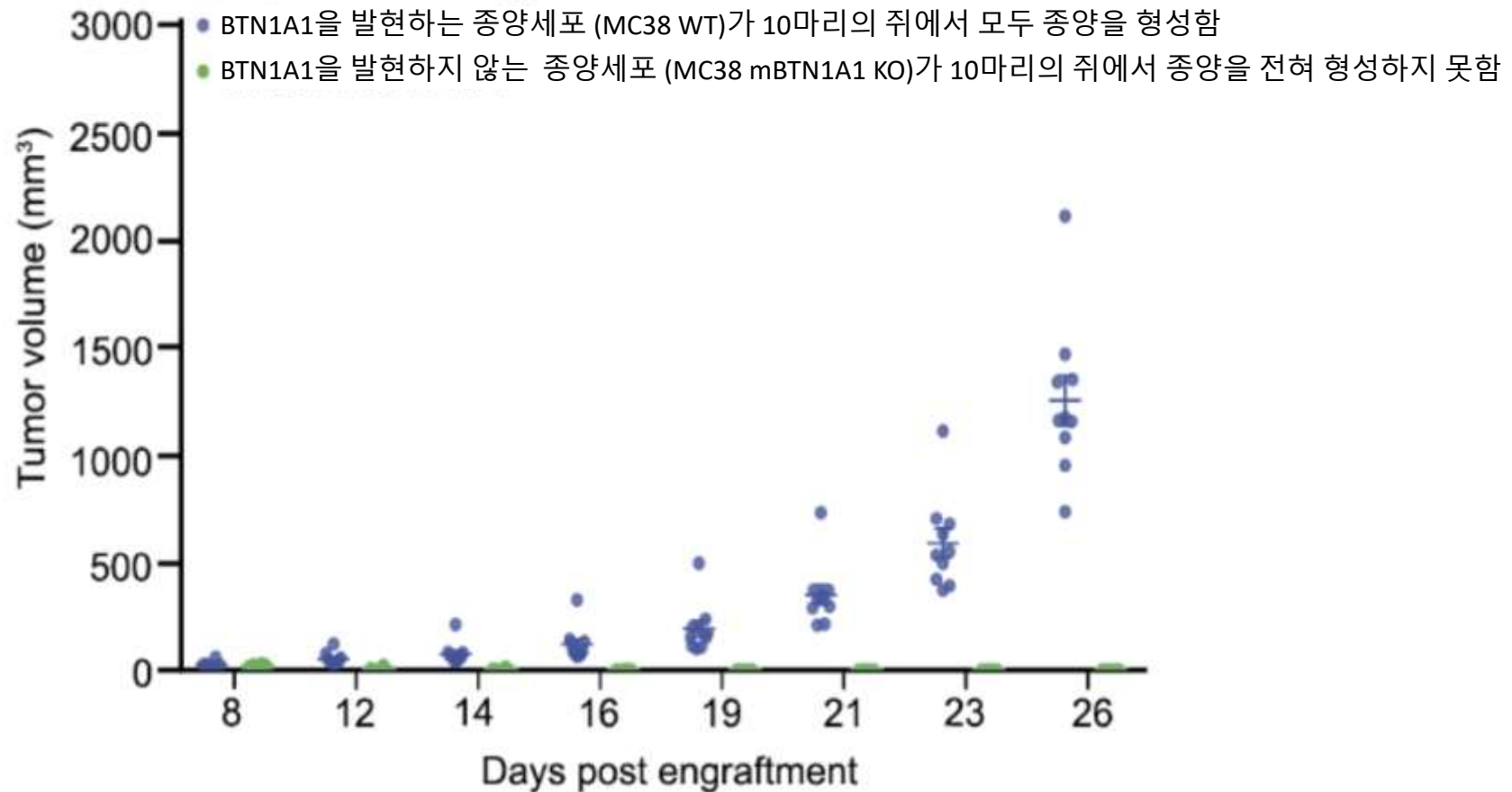
BTN1A1 on tumor cells regulates to evade immune control

Mouse와 종양에 BTN1A1의 발현 유/무로 종양성장에 미치는 영향을 비교하여 BTN1A1이 Immune checkpoint임을 확인하는 실험



Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

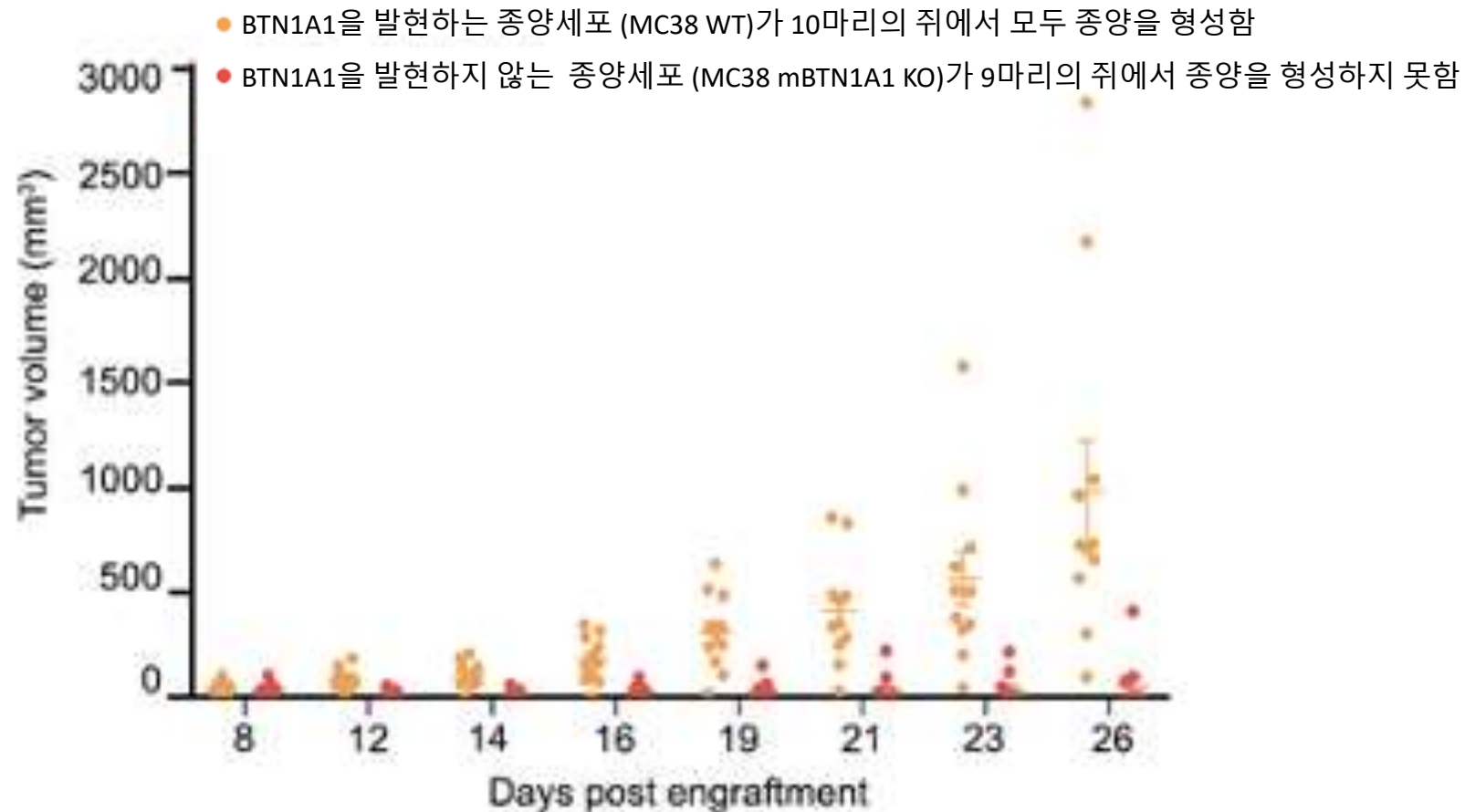
C57BL/6 *mBtn1a1*^{+/+}



BTN1A1을 발현하는 종양세포가 26일동안 1000 - 2500 mm³의 부피로 자라는 동안
BTN1A1을 발현하지 않는 knock-out의 종양세포는 거의 자라지 않음.

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

C57BL/6 *mBtn1a1*^{-/-}



Mouse의 BTN1A1유무와 관계없이 “종양에 BTN1A1이 발현할 때” 종양이 성장하는 결과로 암세포에 발현하는 BTN1A1이 종양성장에 영향을 미침을 확인함.

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

PD-L1 knockout MC38 mouse tumor growth

PD-L1 knockout mouse의 종양성장 결과 비교

Vikram R. Juneja, J Exp Med. 2017 Apr (논문출처)

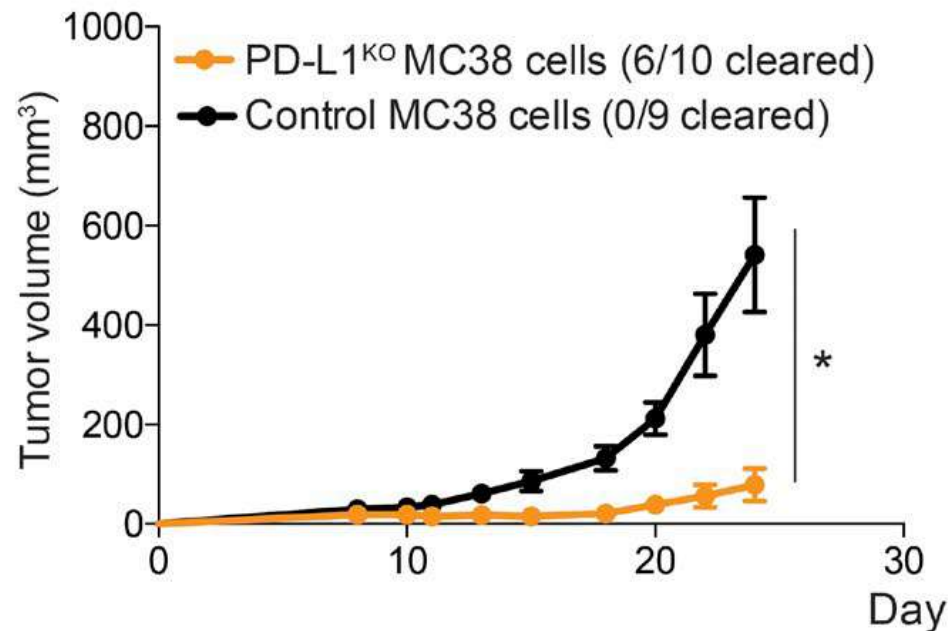


Figure 3. (C) WT mice were given either 10⁵ control MC38 or MC38 PD-L1KO tumor cells s.c. and tumors measured every 2–3 d, starting on day 7.

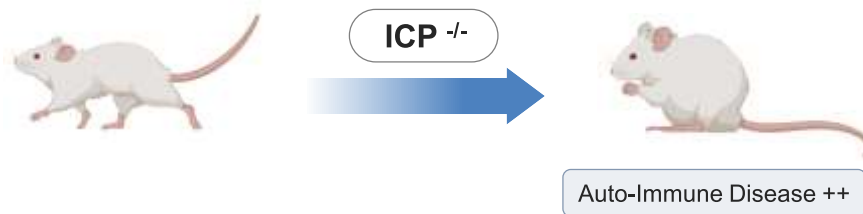
BTN1A1과 비교하였을 때, PD-L1이 없는 mouse의 약 60%에서 종양성장이 나타나지 않았으며, BTN1A1은 약 92 %에서 종양이 성장하지 않았다.

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

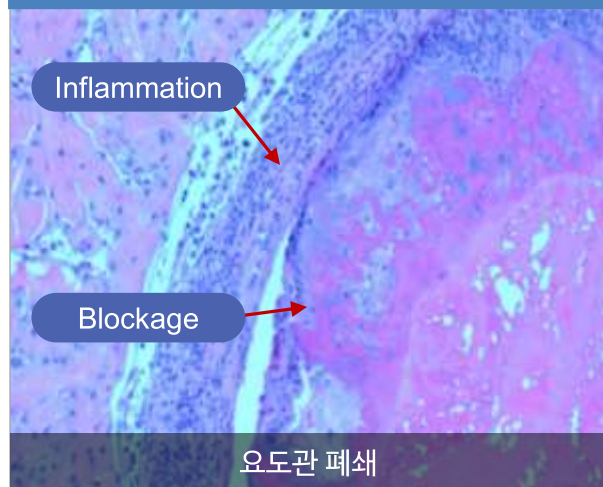
면역체계의 역할 및 신호전달 경로

BTN1A1 유전자제거(KO) 동물 모델에서 자가면역질환이 발생

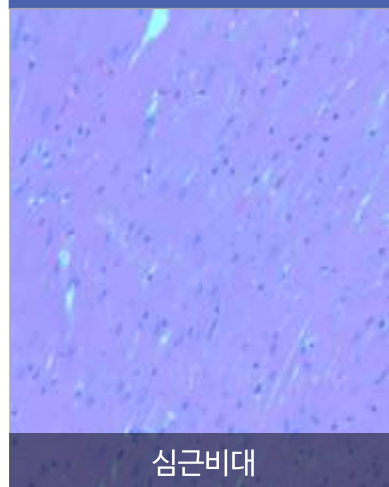
KO Mouse Phenotyping



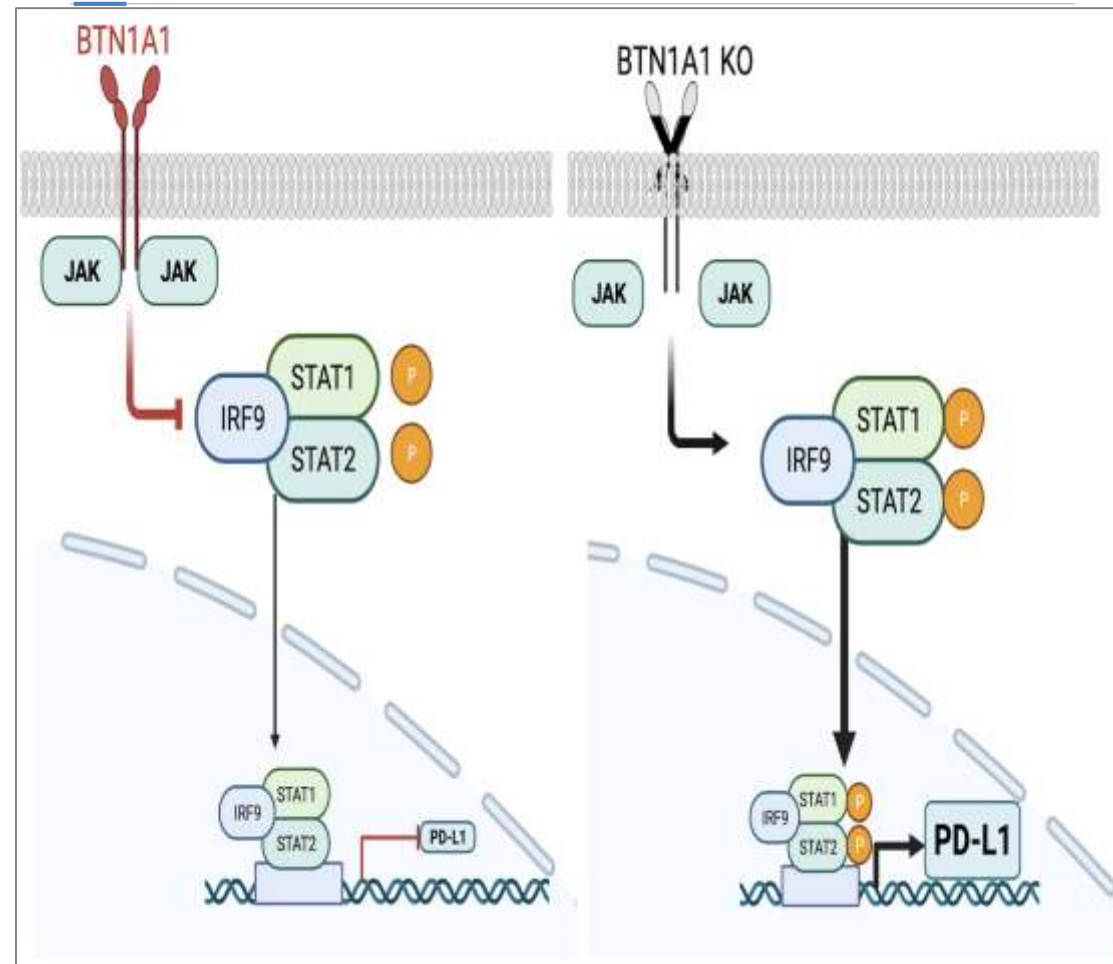
요로 | Urethra



심근 | Heart

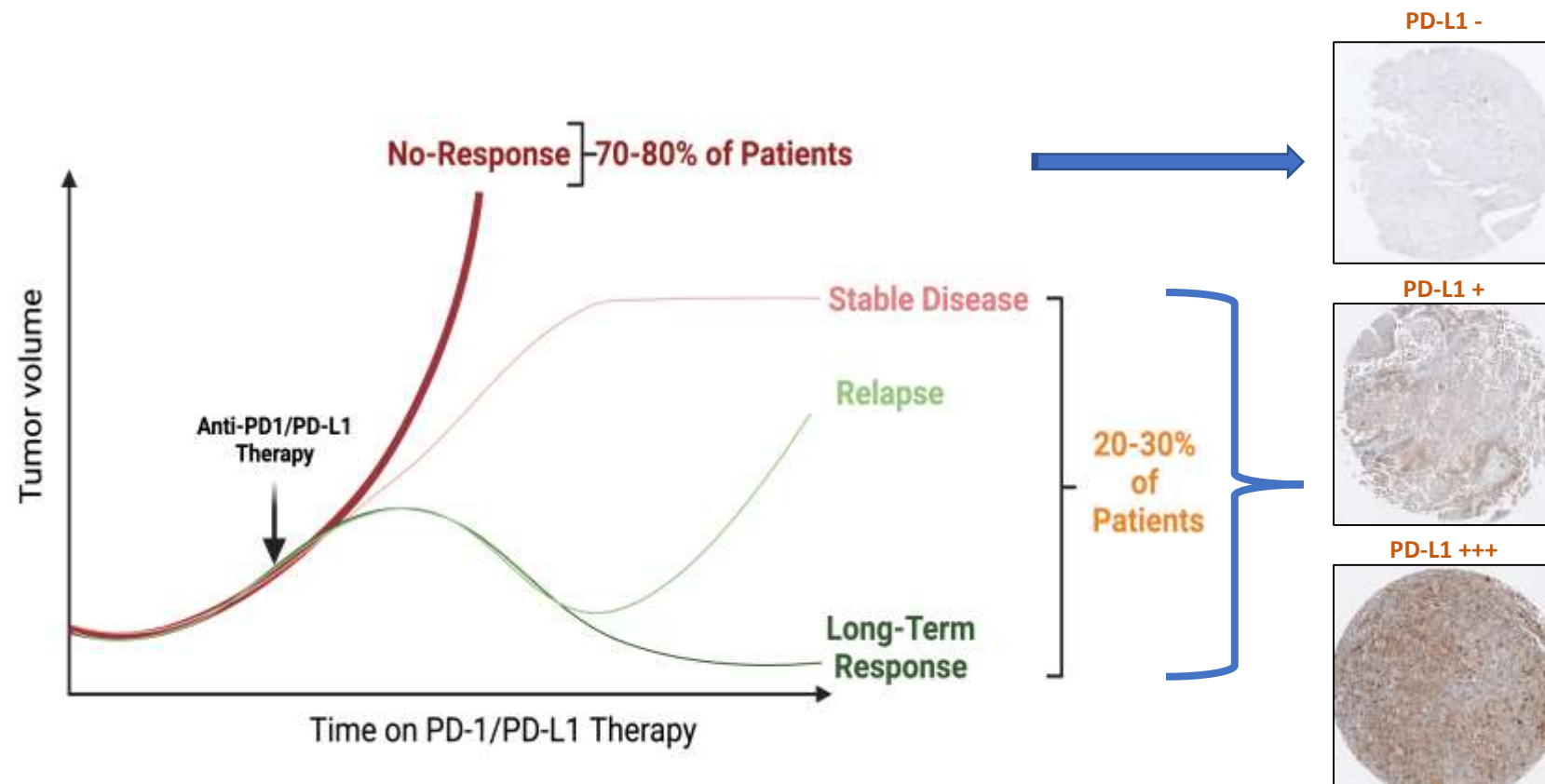


종양세포에서 BTN1A1 vs PD-L1 상호배타적 발현



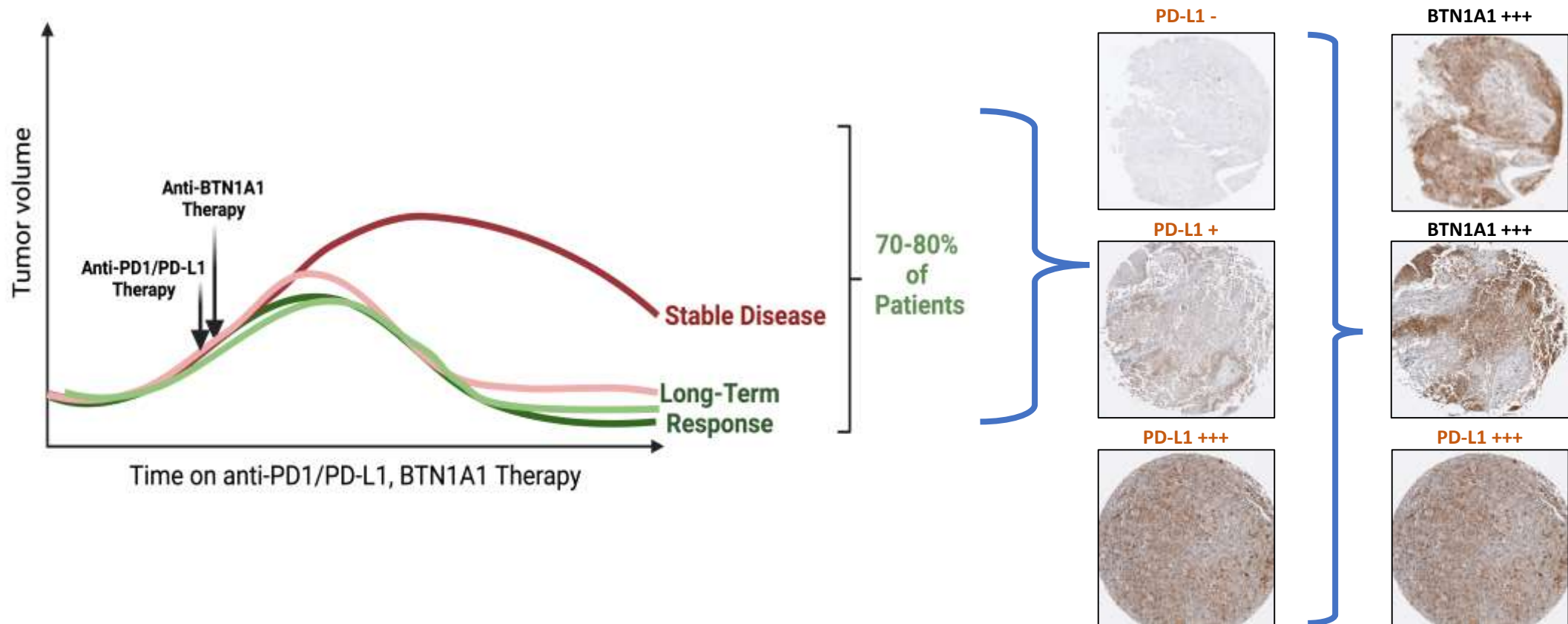
Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

Immune Checkpoint Blockade Paradigm Shift



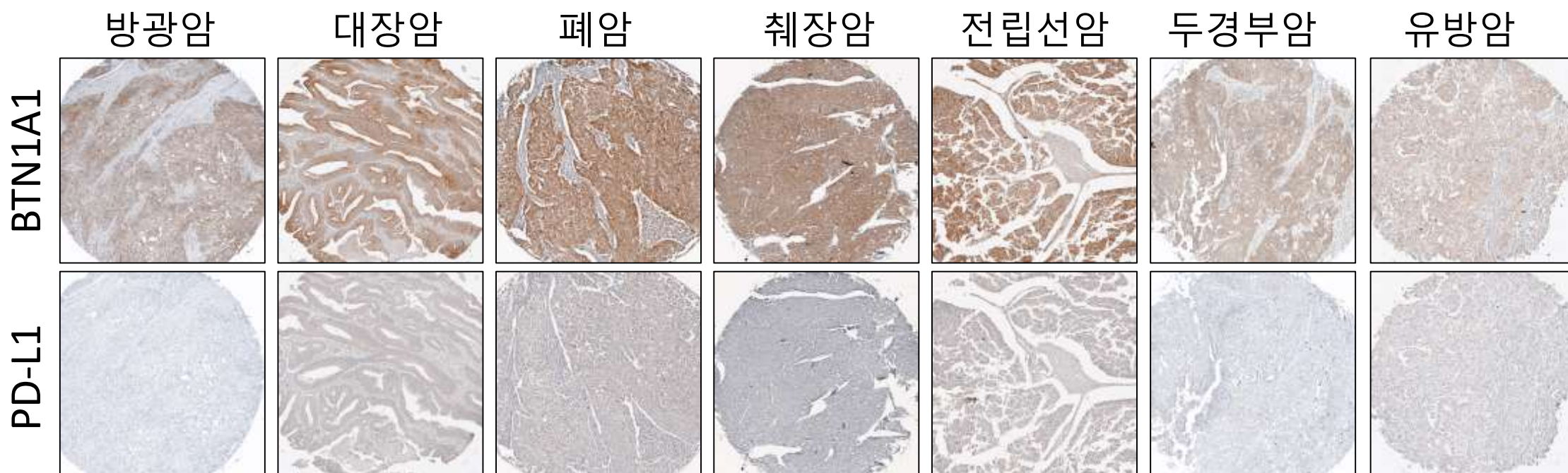
Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

Immune Checkpoint Blockade Paradigm Shift



Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

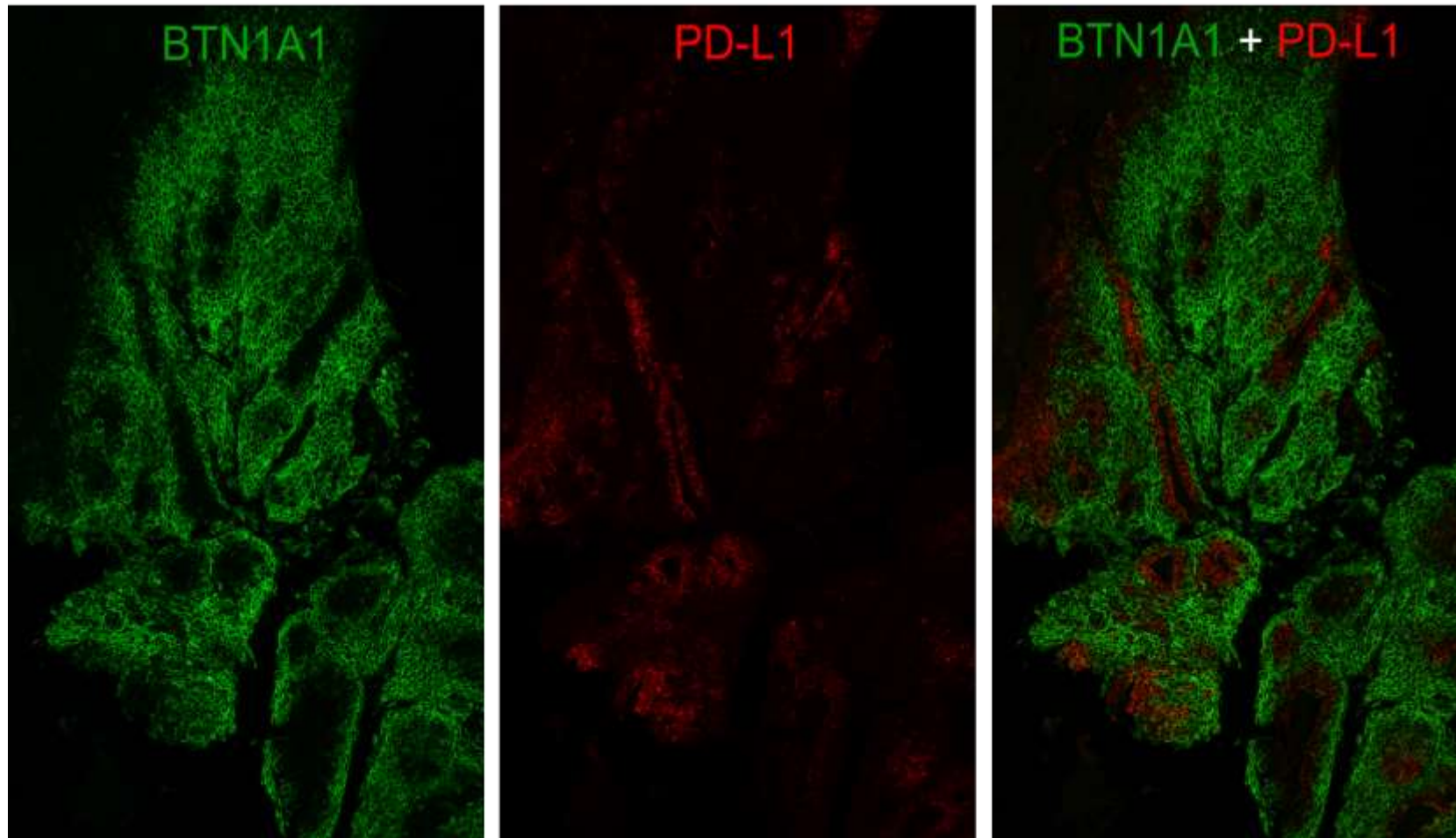
Expression of BTN1A1 observed across many different tumor tissue types



BTN1A1 expression is more prevalent and robust than PD-L1 expression

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

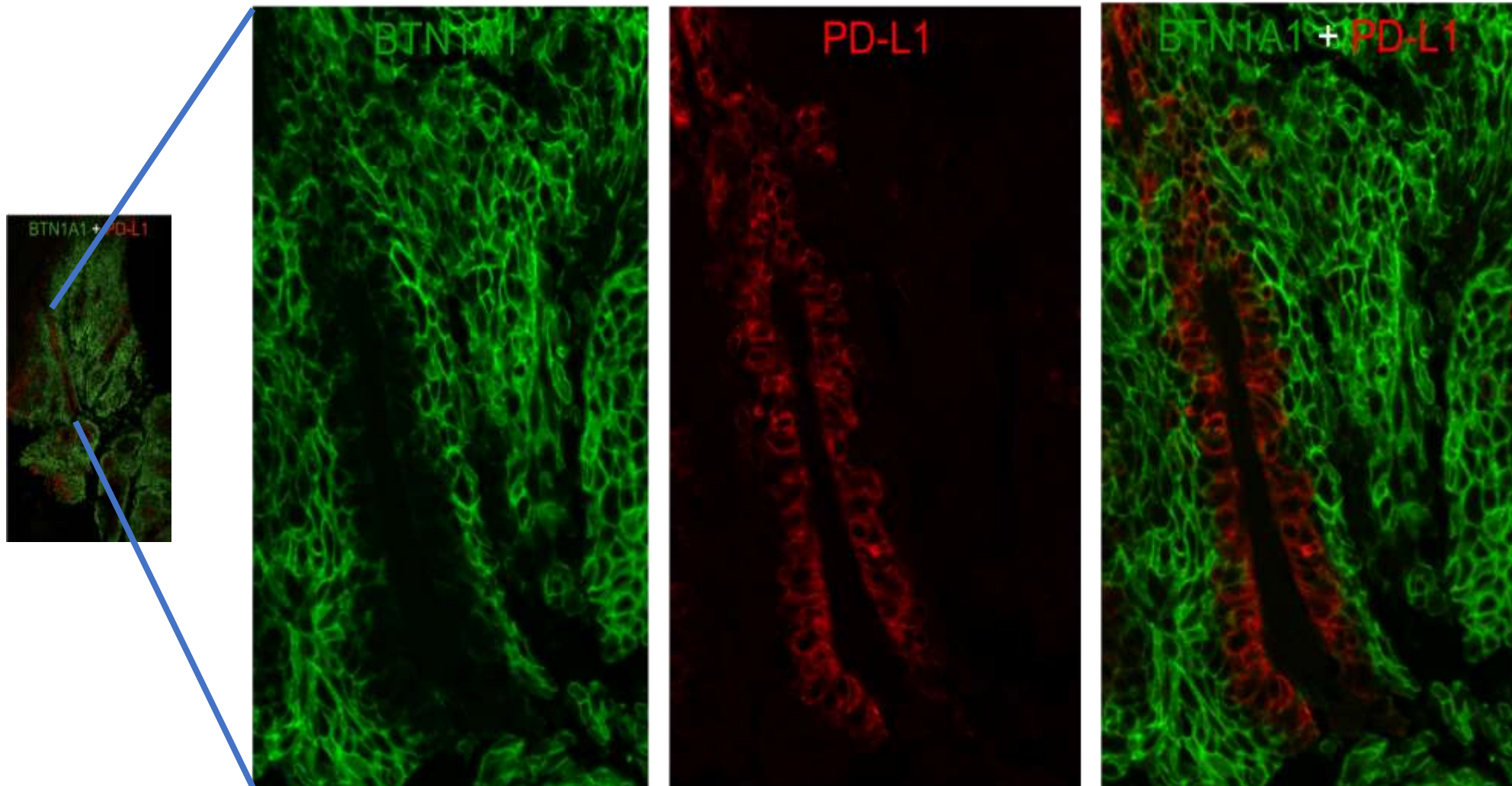
Mutually Exclusive Expression of BTN1A1 and PD-L1



- Opal multiplex staining also shows mutually exclusive expression of BTN1A1 and PD-L1

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

Mutually Exclusive Expression of BTN1A1 and PD-L1

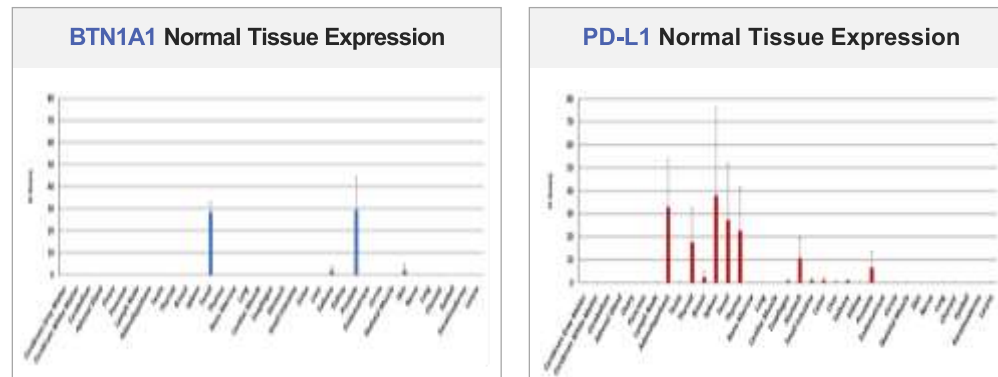


- Opal multiplex staining also shows mutually exclusive expression of BTN1A1 and PD-L1

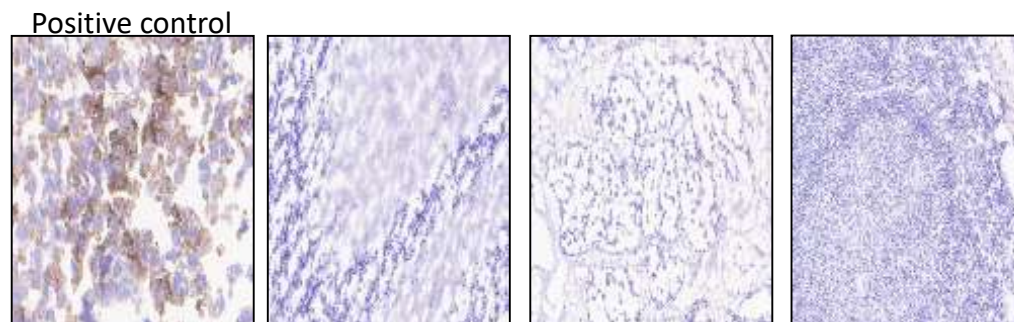
Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

BTN1A1 표적항체인 hSTC810의 독성 연구

BTN1A1은 다양한 종양세포에서 발현하며 정상 조직에서는 발현율이 낮음



인간 및 원숭이 주요 정상세포 조직에서 hSTC810은
결합하지 않는 것을 증명함



Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

바이오마커 | BTN1A1 및 PD-L1 발현률 비교

다양한 종양조직 슬라이드(TMA)로 확인한 바이오마커 발현률 요약

Tumor Type	Total % Expressing BTN1A1	Total % Expressing PD-L1	Total % Expressing BTN1A1& PD-L1
비소세포폐암 (편평세포)	54%	33%	23%
두경부암 (편평세포)	46%	25%	11%
식도암 (편평세포)	49%	37%	14%
편평세포암 (다양한 편평세포암 모음)	59%	40%	27%
방광암 (이행상피세포)	38%	21%	8%
난소암	65%	5%	-
Average (편평세포)	52%	33.8%	-
Average (전체)	51.8%	26.8%	-

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

anti-BTN1A1 monoclonal antibody STC43H11-1 IHC

BTN1A1의 종양 발현을 확인하기 위해 환자의 종양으로 만든 조직 샘플을, 자사가 개발한 진단용 biomarker로 BNT1A1을 염색한 결과 많은 고형암에서 50 %이상의 BTN1A1의 발현을 확인하였으며, 현재 뚜렷한 치료법이 없는 여러 고형암에 효과적일 것으로 기대함.

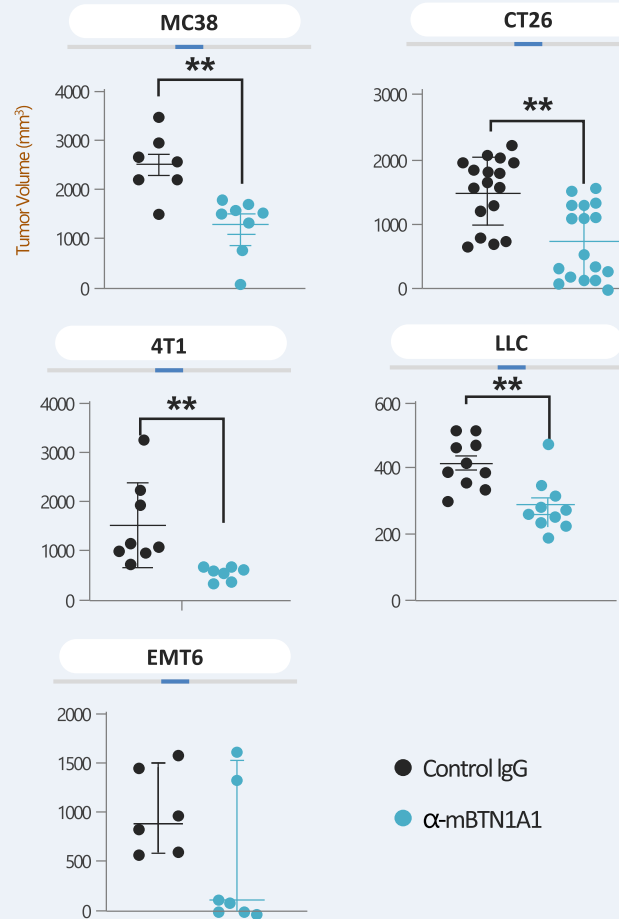
Tissue [core]			BTN1A1 expression		
			≥ 50 %	1 - 49 %	≤ 1%
폐암, Lung	NSCLC, Squamous [17]	LC814a	82 %	-	18 %
	NSCLC, adeno [17]		82 %	6 %	12%
폐암, Lung 전이, Lymph node meta	NSCLC, Squamous [17]	LC814a	70 %	18 %	12 %
	NSCLC, adeno [17]		41 %	6 %	53 %
방광암, Bladder urothelial [38]		BL481b	87 %	-	13 %
위암, Stomach [72]		BS01012e	51 %	3 %	46 %
두경부암, SCCHN [60]		HN601d	88 %	5 %	7 %
난소암, Ovary [54] (serous mucinous, adenocarcinoma)		Ov701a	61 %	17 %	22 %
췌장암, Pancreas [50]		PA501	58 %	10 %	32 %
유방암, Breast [67]		BC08013d	48 %	3 %	49 %
식도암, Esophagus, squamous [68]		BC02012a	68 %	13 %	19 %
대장암, Colon [33]		CO353a	73 %	-	27 %
위암 (위 식도 접합부) GEJ, carcinoma [30]		CA301-1	83 %	7 %	10 %
간암, Liver [40]		LV483a	100 %	-	-

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

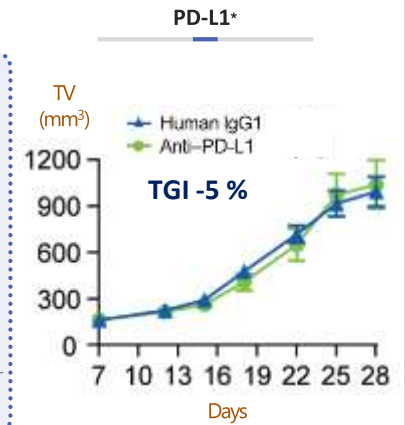
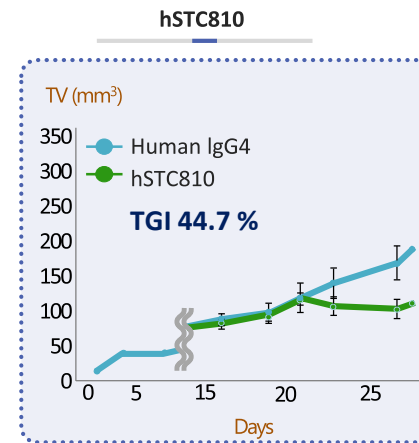
단독치료 및 병용치료 효과 모두 우수



BTN1A1
항체 단독
치료효과



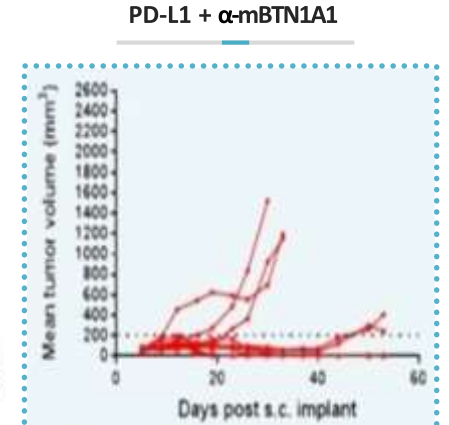
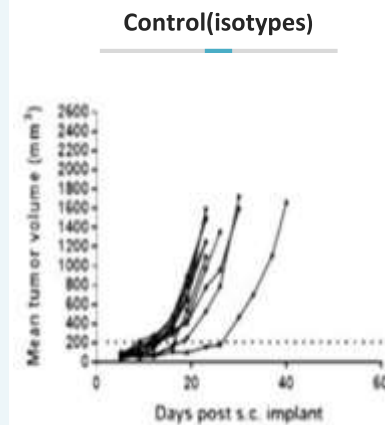
PD-L1
단독 투여와
비교
A549
(CDX Model)



TGI: tumor growth inhibition rate, TV: tumor volume



PD-L1 항체
병용치료
효과



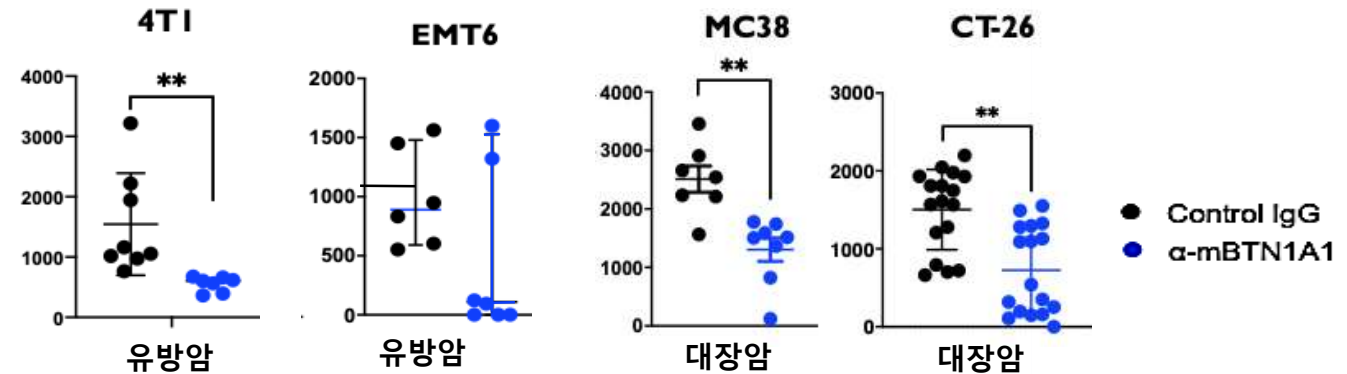
*Rios-Doria J, et al. J Immunother Cancer 2020;8:e000416. doi:10.1136/jitc-2019-000416

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

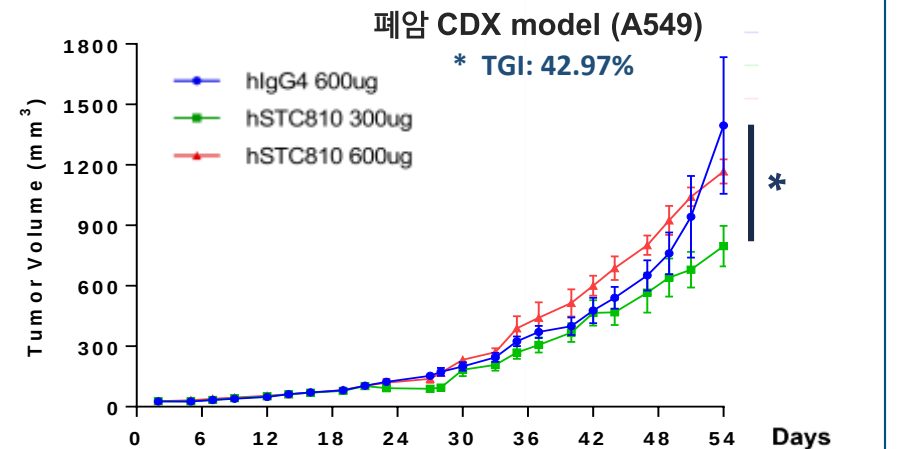
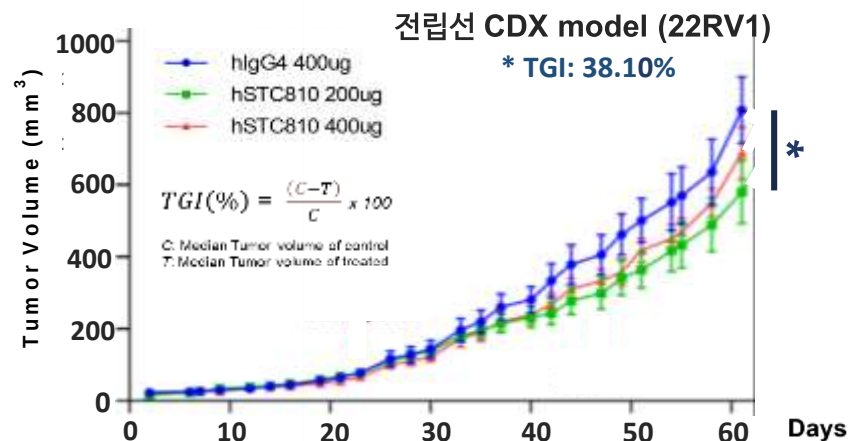
In vivo efficacy study

동물의 유전자형이 모두 동일한 Syngeneic model(mouse 동물실험)과 인간의 종양을 이식한 CDX model (humanized mouse model) 모두에서 비교군 (control group)에 비해 BTN1A1항체 투여군에서 높은 종양 성장 저해 효과 (TGI)를 보임. Mouse 대장암 실험군에서 효과 극명하였으며, Humanized mouse 전립선암, 폐암 모델에서 TGI에서 큰 차이를 보임. CDX model에서 효과를 나타낸 저용량과 유사한 농도에서 효과가 나타날 것으로 예상.

Mouse 동물실험



Humanized mouse model



* TGI : Tumor growth inhibition

Program STT-003 | Humanized STT-003 Monoclonal Antibody (hSTC810)

폐암 세포 A549를 이식한 CDX model (humanized mouse model)

2020년에 Incyte 社 에서 발표한 논문에 의하면 A549 폐암 종양 이식 후 atezolizumab (아테졸리주맙)을 투여한 마우스의 항암 작용은 거의 0에 가깝다. 이와 비교하여, 같은 A549를 이식한 마우스에 BTN1A1을 투여하였을 때 40% 이상의 종양성장 억제 (TGI) 효과를 확인하였다.

Rios-Doria J, et al. J Immunother Cancer 2020 (논문 출처)

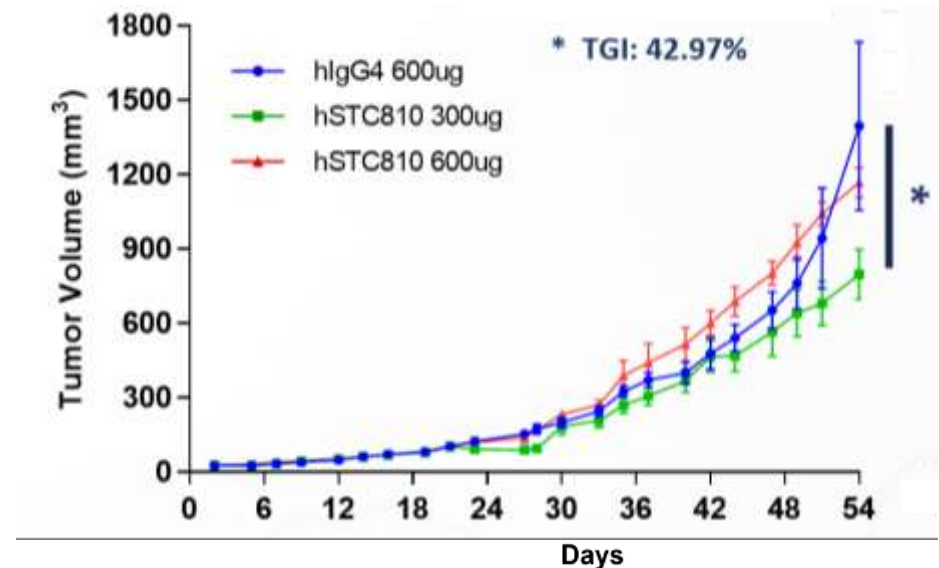
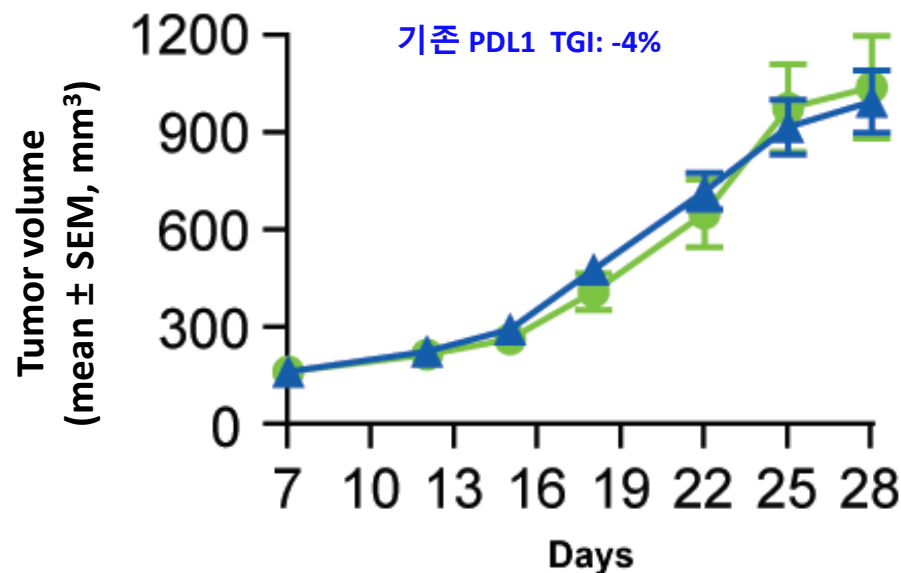


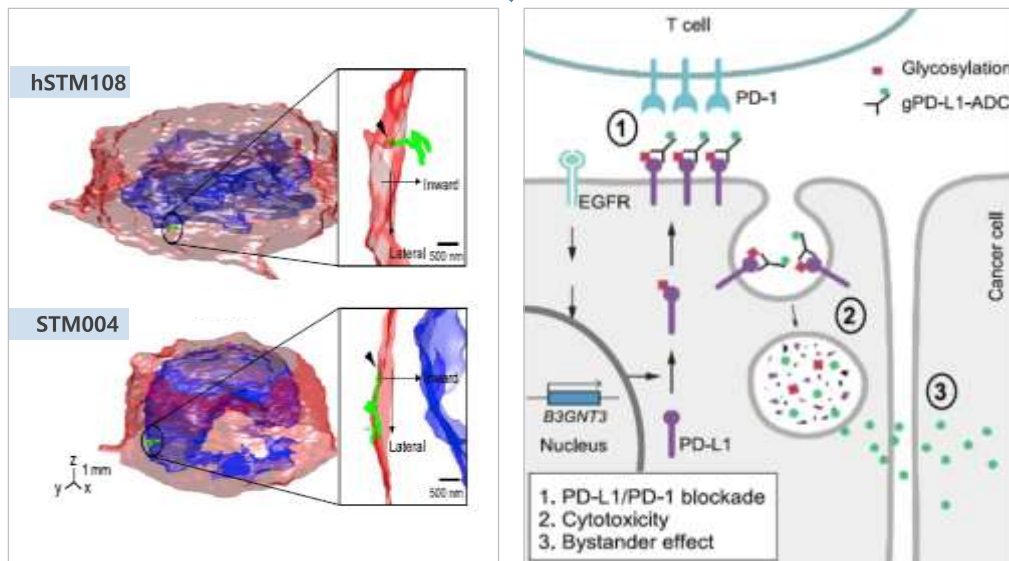
Figure 4. Anti-tumor efficacy of atezolizumab in humanized tumor models, (d) A549

Program STT-001 | Humanized Glycosylated PD-L1 Monoclonal Antibody (hSTM108)

PD-L1의 특정 당화 부위를 타겟하는 항체

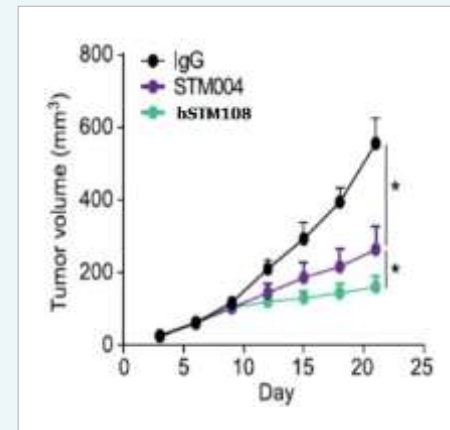
기존 항체와 차별화 된 결합 부위

- 특정 당화부위(N192, N200)에 결합
- 강한 중화능
- PD-L1 내재화 및 내재화를 통한 제거
- PD-L1 항체가 항체약물결합체 개발에 유리



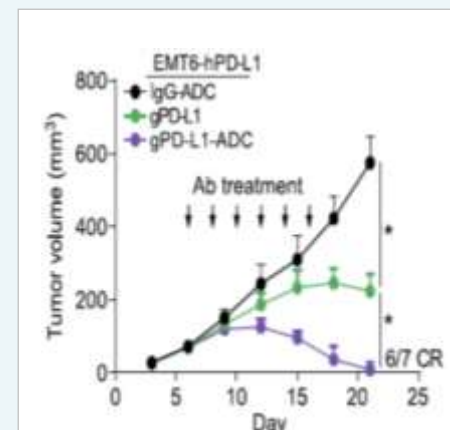
[자료 : Cancer Cell 33, 187-201. 2018]

전임상 시험 결과



- STM004는 N35번의 당화부위에 결합하는 항체로서 상용화된 PD-L1항체와 결합부위가 유사
- hSTM108은 N192, N200번 당화부위에 결합

hSTM108 항체 투여 시
종양 성장 저해가 더 잘 일어남



- 항체약물결합체를 만들어 투여

7마리 중 6마리에서
완전관해 나타남

Program STT-001 | Humanized Glycosylated PD-L1 Monoclonal Antibody (hSTM108)

Cancer Cell

Eradication of Triple-Negative Breast Cancer Cells by Targeting Glycosylated PD-L1

Chia-Wei Li,^{1,13} Seung-Oe Lim,^{1,13,14} Ezra M. Chung,¹¹ Yong-Soo Kim,¹¹ Andrew H. Park,¹¹ Jun Yao,¹ Jong-Ho Cha,^{1,4} Weiya Xia,¹ Li-Chuan Chan,^{1,2} Taiwan Kim,¹ Shih-Shin Chang,¹ Heng-Huan Lee,¹ Chao-Kai Chou,¹ Yen-Liang Liu,⁸ Hsin-Chih Yeh,⁶ Evan P. Perillo,⁶ Andrew K. Dunn,⁶ Chu-Wei Kuo,^{7,8} Kay-Hoai Khoo,⁸ Jennifer L. Hsu,^{1,9} Yun Wu,² Jung-Mao Hsu,¹ Hirohito Yamaguchi,¹ Tzu-Hsuan Huang,¹ Aysegül A. Sahin,² Gabriel N. Hortobagyi,³ Stephen S. Yoo,¹¹ and Mien-Chie Hung^{1,5,9,10,14,*}

¹Department of Molecular and Cellular Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Unit 108, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030, USA

²Department of Pathology

³Department of Breast Medical Oncology

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

⁴Tumor Microenvironment Global Core Research Center, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

⁵Graduate School of Biomedical Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX 77030, USA

⁶Department of Biomedical Engineering, The University of Texas at Austin, Austin, TX 78712, USA

⁷Core Facilities for Protein Structural Analysis

⁸Institute of Biological Chemistry

Academia Sinica, Taipei 115, Taiwan

⁹Graduate Institute of Biomedical Sciences and Center for Molecular Medicine, China Medical University, Taichung 404, Taiwan

¹⁰Department of Biotechnology, Asia University, Taichung 413, Taiwan

¹¹STCCube Pharmaceuticals, Inc., 401 Professional Drive, Suite 250, Gaithersburg, MD 20879, USA

¹²Department of Medicinal Chemistry and Molecular Pharmacology, Purdue University, West Lafayette, IN 47907, USA

¹³These authors contributed equally

¹⁴Lead Contact

*Correspondence: mchung@mdanderson.org

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.009>

SUMMARY

Protein glycosylation provides proteomic diversity in regulating protein localization, stability, and activity; it remains largely unknown whether the sugar moiety contributes to immunosuppression. In the study of immune receptor glycosylation, we showed that EGF induces programmed death ligand 1 (PD-L1) and receptor programmed cell death protein 1 (PD-1) interaction, requiring β -1,3-N-acetylglucosaminyl transferase (B3GNT3) expression in triple-negative breast cancer. Downregulation of B3GNT3 enhances cytotoxic T cell-mediated anti-tumor immunity. A monoclonal antibody targeting glycosylated PD-L1 (gPD-L1) blocks PD-L1/PD-1 interaction and promotes PD-L1 internalization and degradation. In addition to immune reactivation, drug-conjugated gPD-L1 antibody induces a potent cell-killing effect as well as a bystander-killing effect on adjacent cancer cells lacking PD-L1 expression without any detectable toxicity. Our work suggests targeting protein glycosylation as a potential strategy to enhance immune checkpoint therapy.

에스티큐브 "PD-L1 항체 해외 기술수출 논의 진행 중"

김경택 기자 | 입력 : 2020.04.06 13:58:15 | 수정 : 2020.04.06 13:59:55

면역항암제 전문기업 에스티큐브는 미국 MD앤더슨암센터(MDACC)와 공동으로 개발한 면역관문억제제인 PD-L1 항체의 항체-약물결합체(Antibody-Drug Conjugate:ADC) 사용에 대해 해외 기술수출 논의가 진행되고 있다고 6일 밝혔다.

회사 관계자는 "면역관문억제제를 활용해 개발된 항체-약물결합체는 아직까지 항암치료제로 상용화되지 않았다"며 "MD앤더슨암센터와 공동으로 개발한 당화특이적 PD-L1 항체-약물결합체가 상업화된다면 면역관문억제제 치료 효과 증대 및 시장 확대에 매우 긍정적인 역할을 할 것으로 기대된다"고 말했다.

에스티큐브가 개발한 당화특이적 PD-L1 항체는 다른 회사에서 개발한 제품들과 달리 세포 내재화 기능이 우수해 항체-약물결합체를 만드는 데 이상적인 특징을 갖고 있다. 당화특이적 PD-L1 항체-약물결합체는 전임상 동물 실험에서 종양 치료 반응률이 최대 80% 이상이었으며 종양성장을 억제하는 효과가 우수한 것으로 확인됐다.

또 PD-L1 항체-약물결합체는 투여 시 신장과 간 기능에 문제가 없어 약물만 투여하는 경우에 비해 부작용 위험이 거의 없는 것으로 나타났다.

PD-L1 항체-약물결합체에 대한 연구 내용은 그 우수성이 인정돼 지난 2018년 세계적인 암 연구 학술지인 캔서셀(Cancer Cell)지에 게재될 바 있다.

회사 관계자는 "기존의 항체들과 달리 PD-L1 특정 당화부위에 특이적으로 결합해 세포 내재화 기능이 뛰어난 PD-L1 항체를 개발했고 항체-약물결합체 개발에 최적화된 제품으로 학계와 시장에서 평가받고 있다"며 "긍정적인 평가에 힘입어 글로벌 바이오 기업들과 공동 개발 및 기술이전에 대한 협의가 활발히 진행 중으로 조만간 의미 있는 사업성과를 낼 수 있을 것으로 기대한다"고 설명했다.

[다지알뉴스 김경택 기자]

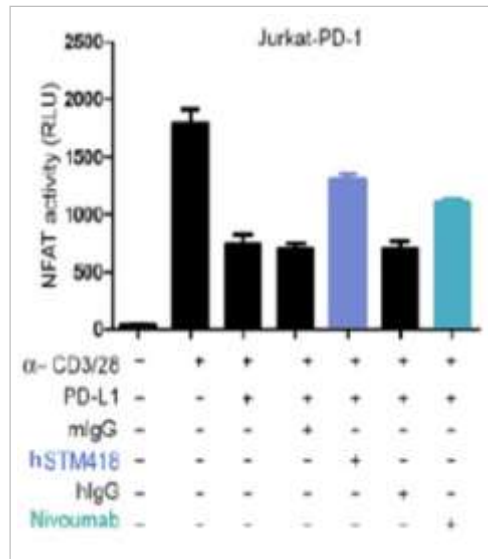
[ⓒ 매일경제 & mk.co.kr, 무단전재 및 재배포 금지]

Program STT-002 | Humanized Glycosylated PD-1 Monoclonal Antibody (hSTM418)

PD-1의 특정 당화 부위를 표적하는 항체

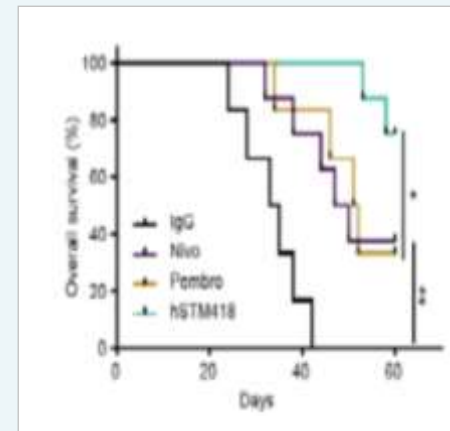
기존 항체와 차별화 된 결합 부위

- 특정 당화부위(N58)에 결합
- 강한 중화능 및 단백질 안정성 약화
- T세포 증식 및 활성 강화



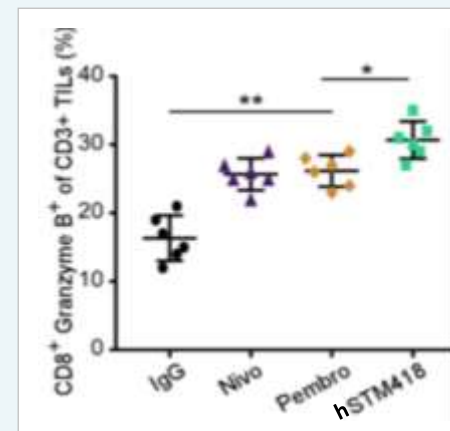
[자료 : Cancer Research March 2020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3133]

기존에 승인 받은 PD-1 항체 대비 우수성



- 마우스 종양모델에서 FDA 허가 받은 항체들과 생존기간 비교

에스티큐브의 항체를 투여한 군의 생존기간이 유의하게 증가함



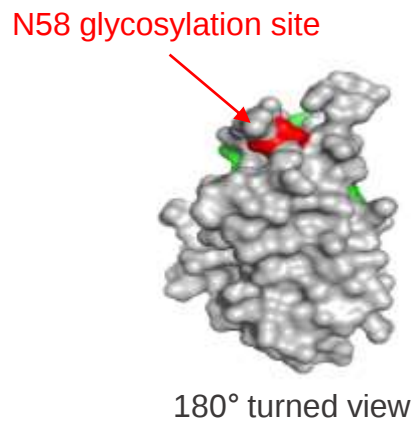
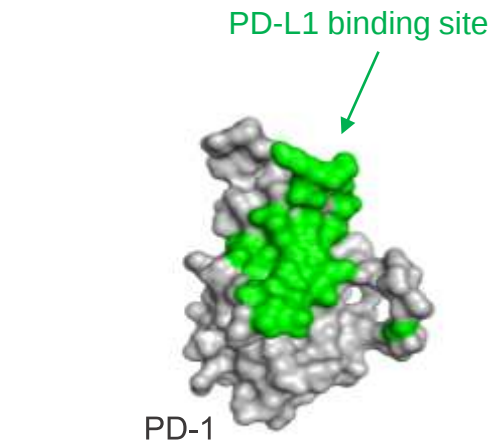
- 마우스 종양모델에서 종양침윤 세포독성림프구를 FDA 허가 받은 항체들과 비교

에스티큐브의 항체를 투여한 군의 림프구 수가 가장 높게 증가함



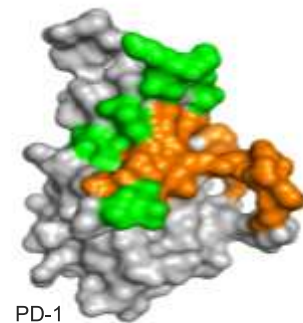
Program STT-002 | Humanized Glycosylated PD-1 Monoclonal Antibody (hSTM418)

PD-1 및 PD-1항체의 결합부위 (Epitope)



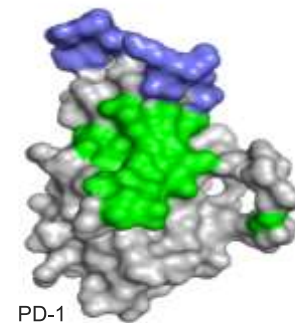
[자료 : PNAS 105, 2008]

Pembrolizumab



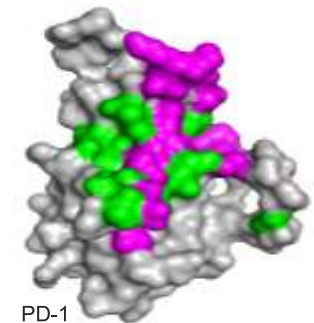
[자료 : Nat Commun 7, 2016]

Nivolumab



[자료 : Nat Commun 7, 2016]

hSTM418



[자료 : STCube data]

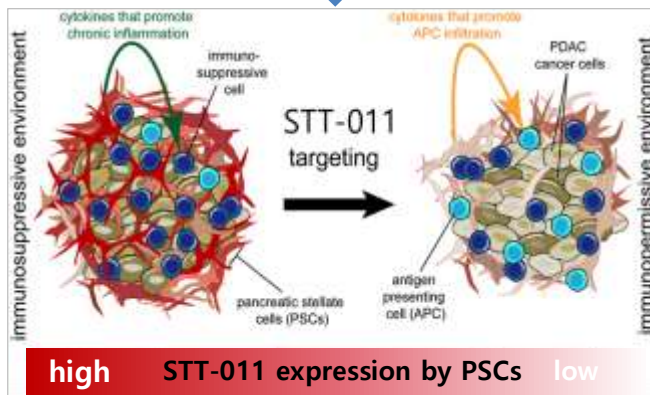
Molecular Visualization System: PyMOL (Schrödinger, Inc.)

Program STT-011 | “STT-011” Inhibitor (SD133)

췌장암 기질의 면역관문 물질 “STT-011” 발견

“STT-011”의 특징

- 췌장암 기질부위의 췌장성상세포에서 발현
- 췌장성상세포의 “STT-011” 발현은 종양미세환경에서 조절T세포(Treg) 증가에 관여



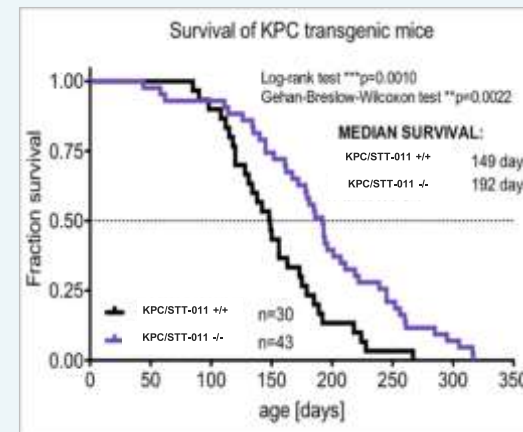
high STT-011 expression by PSCs low

high STT-011 expression by PSCs low



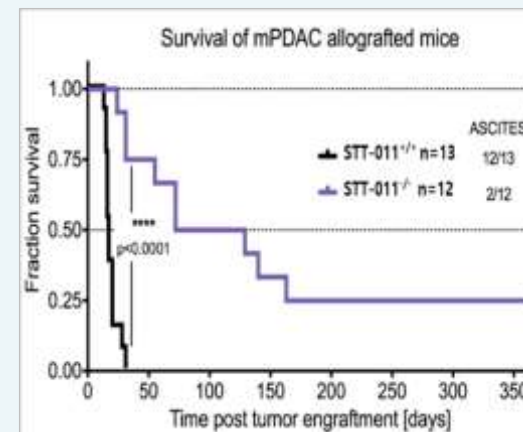
[자료: 'Gastroenterology', 2020.12.]

전임상 시험 결과



KPC 췌장암 모델에서
유전자 조작을 통해
“STT-011” 발현을
억제한 결과,

생존기간 증가



유전자 조작을 통해
“STT-011” 발현을 억제하여
마우스에 췌장암 세포를
이식한 결과,

생존기간 증가

[자료: 'Gastroenterology' under revision]

Chapter 05

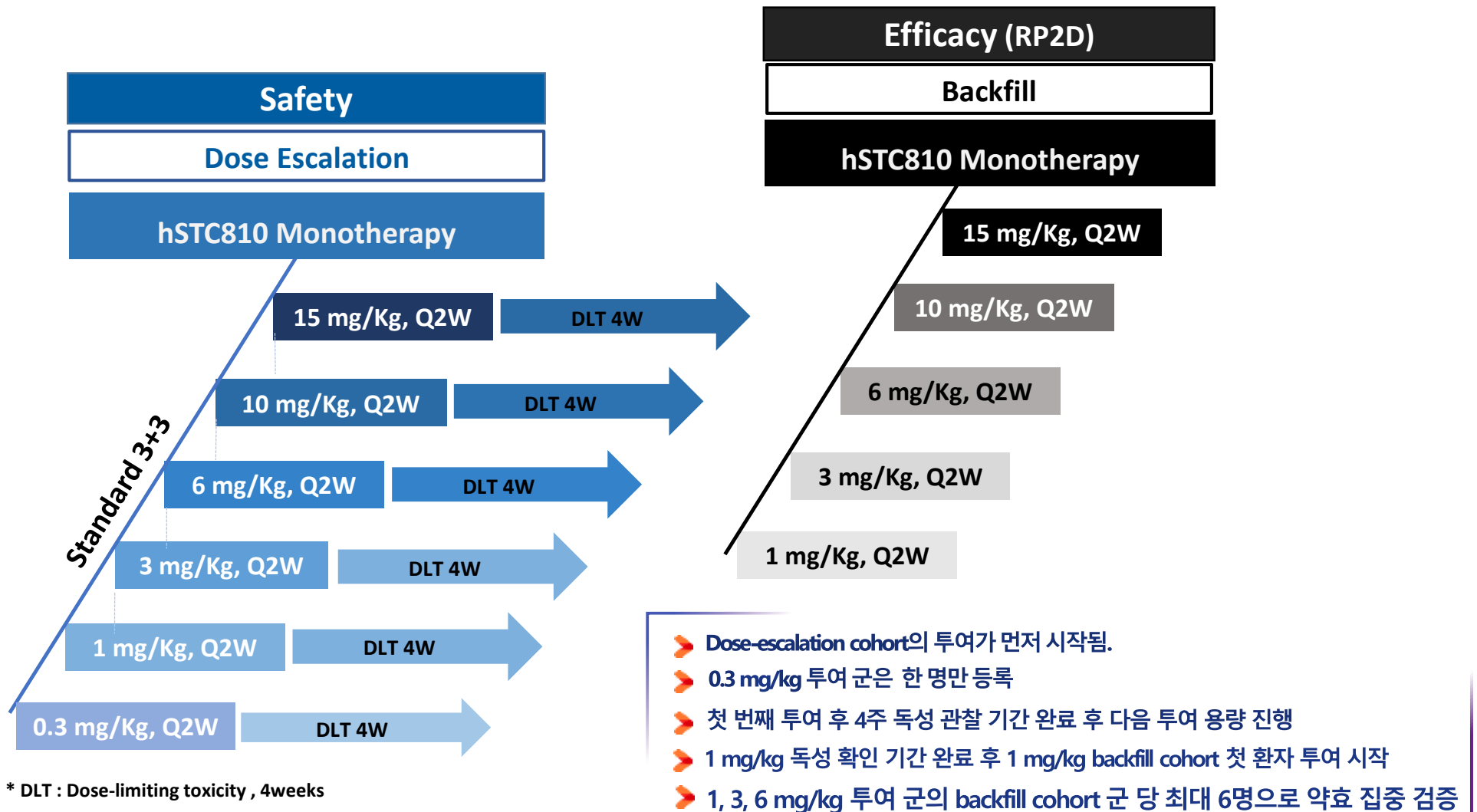
임상 및 사업 전략

- 1 Clinical Plan
- 2 Business Plan

Clinical Plan | Design

STCUBE-001 Anti-BTN1A1 mAb STC810 monotherapy, dose-escalation and backfill

Purpose and Strategy : 빠른 dose-escalation 진행 및 STC810의 효과 확인



Clinical Plan | Time line

임상시험 예상 Timeline_2주 간격

 : DLT 기간
 : Backfill 등록 기간
 V : 종양평가 일정

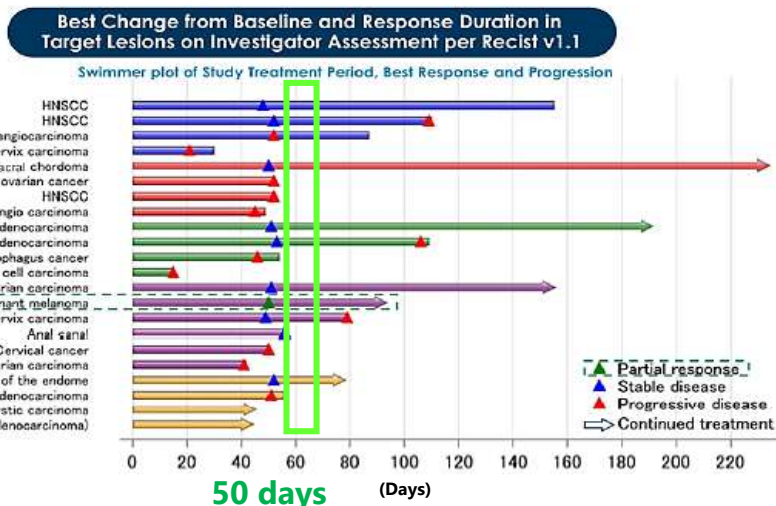
Month	4				5					6				7				8					9				10					11				12							
Week (starting date)	4	11	18	25	2	9	16	23	30	6	13	20	27	4	11	18	25	1	8	15	22	29	5	12	19	26	3	10	17	24	31	7	14	21	28	5	12	19	26				
Dose escalation cohort*																																											
0.3mg/kg											v							v								v									v								
1 mg/kg																	v									v								v									
3 mg/kg																									v								v							v			
6 mg/kg																																									v		
10 mg/kg																																									v		
15 mg/kg																																											
Backfill cohort																																											
1 mg/kg																									v																v		
3 mg/kg																																											v
6 mg/kg																																											v
10 mg/kg																																											
15 mg/kg																																											
* Assume that DLT does not occur																																											

* Assume that DLT does not occur

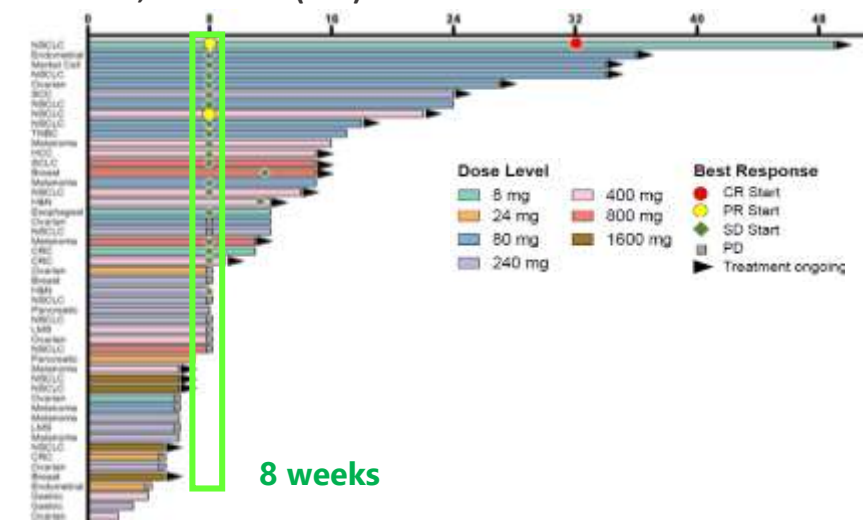
Clinical Plan | Interim-Data

Dose-escalation ORR outcome timelines

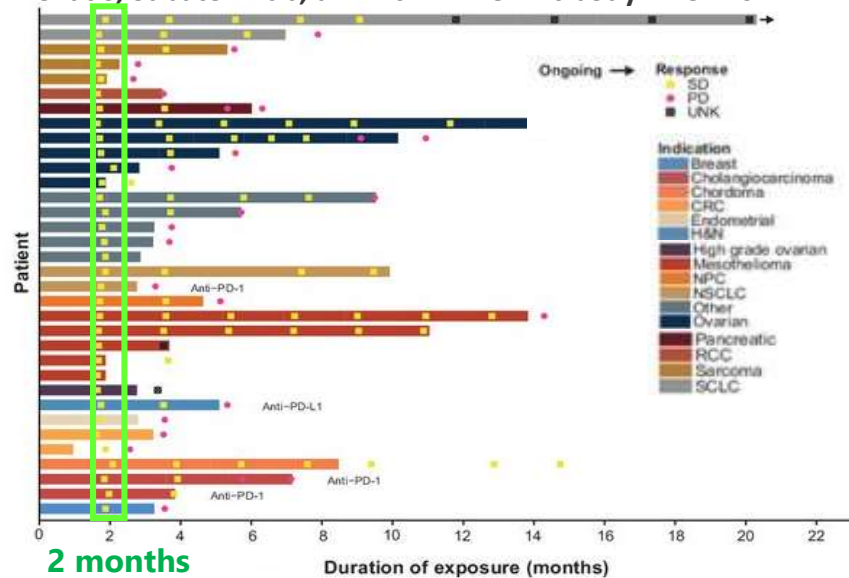
iTeos, anti-TIGIT phase 1 AACR 2021



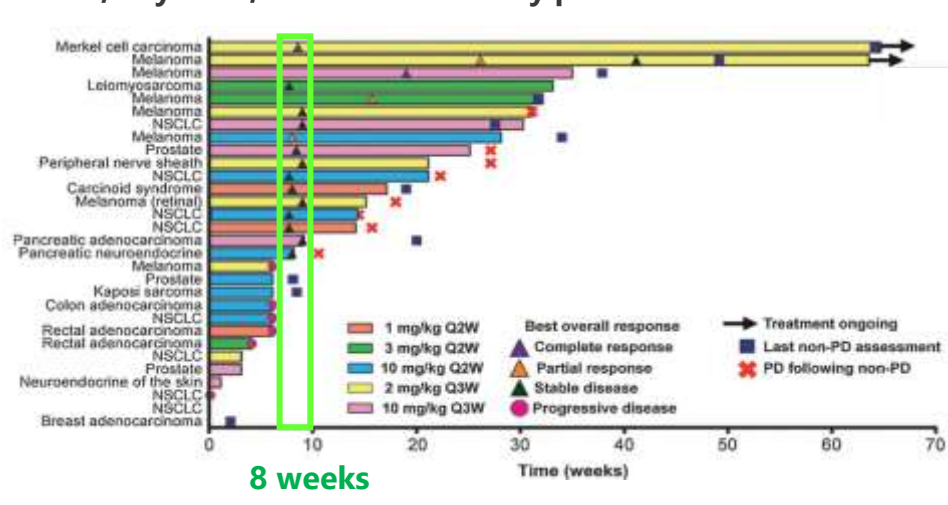
Nextcure, SIGLEC-15 (S15) SITC 2019



Novartis, Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody AACR 2021



Merck, Keytruda, anti-PD-1 antibody phase 1 AACR 2015



Business Plan | Out-line

1. 논문 publish

- Mechanism of action
- Clinical trial (interim)
- IHC monoclonal antibody

2. 각종 학회 참여를 통한 비임상 progress 와 임상 interim data 발표 및 추가 data 발표

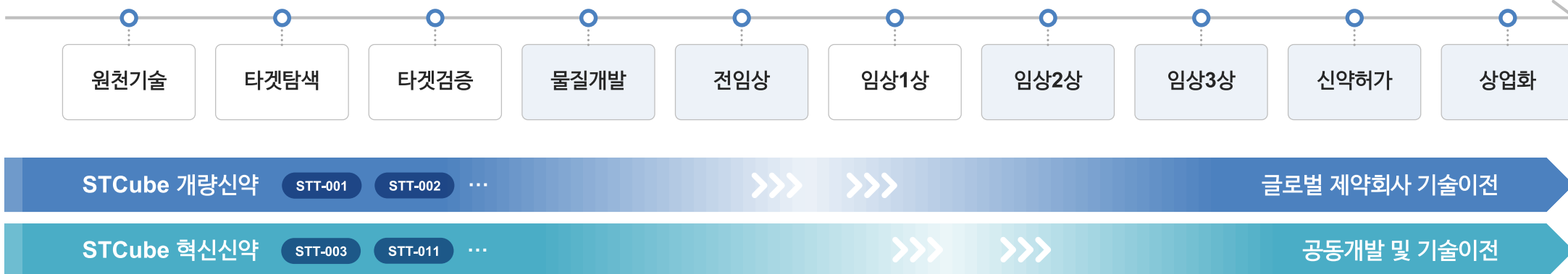
- AACR Aril 2022
- BIO International convention June 2022
- ASCO June 2022
- SITC November 2022
- ESMO Immuno-oncology December 2022

3. 글로벌 Big pharm과의 Licensing out 및 전략적 제휴

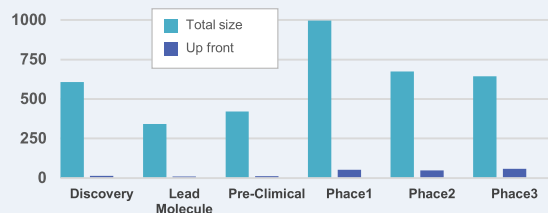


Business Plan | Commercialization

오픈 이노베이션 & 글로벌 파트너링



전임상단계
평균 기술이전 규모
약 \$0.5B / 물질



임상 1상 단계
평균 기술이전 규모
약 \$2B / 물질



2024년
시장 규모
20% 이상의 가치

Appendix

- 1 지적 재산권
- 2 기술이전 현황

지적 재산권

플랫폼 & 파이프라인	출원국		출원일	진행상황
In vivo RNAi ICP discovery platform	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국	2016-05-20	유럽, 일본 등록 완료
Glycosylation specific antibody development platform	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국	2017-03-24	등록 심사
STT-001 PD-L1 항체	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국, 홍콩	2016-03-29	미국 등록 완료
	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국, 대만, 호주, 캐나다, 멕시코	2017-03-24	등록 심사
	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국, 홍콩	2017-07-19	등록 심사
STT-002 PD-1 항체	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국	2016-12-01	미국 등록 완료
BTN1A1 Novel target 항체	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국, 호주, 캐나다, 멕시코	2016-12-01	미국 등록 완료
	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국, 호주, 캐나다, 뉴질랜드	2018-05-30	등록 심사
	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국, 호주, 캐나다, 뉴질랜드	2018-05-30	등록 심사
	국제 (WIPO)	중국, 유럽, 일본, 한국, 미국	2019-06-05	등록 심사

기술이전 현황

- ▶ PD-1 항체 ‘키트루다’는 Organon에서 개발, Schering-Plough를 거쳐 Merck에 인수
- ▶ PD-1 항체 ‘옵디보’는 Ono Pharma 및 Medarex 에서 공동개발하여 BMS가 인수

비임상시험 & 임상 1상 임상시험 기술이전료

단계	연도	기술인수기업	대상물질	기술전수기업	규모(M\$)
Pre-clinical	2013	Astrazeneca	PD-1	Amplimmune	500
Pre-clinical	2014	Lee's Pharmaceutical	PD-L1	Sorrento Therapeutics	50
Pre-clinical	2015	Roche	IDO inhibitor	Curadev	555
Pre-clinical	2015	Diatheva	CEACAM1	Agenus	44
Pre-clinical	2015	Merck Sharp & Dohme	Novel target	Akeso Biopharma	200
Pre-clinical	2016	Pieris	PD-1	Enumeral Biomedical	106
Discovery	2015	Curis	PD-L1/IRAK4	Aurigene Discovery Technologies	53
Pre-clinical	2016	Celgene	ICOS/ PD-1	Jounce Therapeutics	2,824
Pre-clinical	2016	Servier	PD-1	Sorrento Therapeutics	1,000
pre-clinical	2016	AbbVie	GARP	Argenx	685
Pre-clinical	2017	BMS	STING/NLRP3	IFM Therapeutics	1,010
pre-clinical	2018	Boehringer Ingelheim	SIRP	OSE Immunotherapeutics	1,400
Phase 1	2015	Sanofi	PD-1	Regeneron	2,170
Phase 1	2015	BMS	CSF1R	Five prime	1,740
Phase 1	2017	Celgene	PD-1	Beigene	1,393
Phase 1/2	2018	BMS	CD122	Nektar	3,600
Phase 3	2020	GILEAD	CD47	Fortyseven	4,390

전임상단계
평균 기술이전 규모
약 \$0.5B / 물질

임상 1상 단계
평균 기술이전 규모
약 \$2B / 물질