



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0111054
(43) 공개일자 2021년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/50 (2018.01) C12Q 1/6886 (2018.01)
G16B 20/00 (2019.01) G16B 35/00 (2019.01)
(52) CPC특허분류
G16H 50/50 (2018.01)
C12Q 1/6886 (2018.05)
(21) 출원번호 10-2020-0026099
(22) 출원일자 2020년03월02일
심사청구일자 2020년03월02일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
가톨릭대학교 산학협력단
서울특별시 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교
성의교정내 (반포동)
(72) 발명자
김은정
대전광역시 유성구 어은로 57 한빛아파트 136동
804호
김동욱
서울특별시 영등포구 여의동로 213 여의도금호리
첸시아 A동 2301호
김재영
대전광역시 유성구 어은로 57 한빛아파트 136동
804호
(74) 대리인
특허법인주원

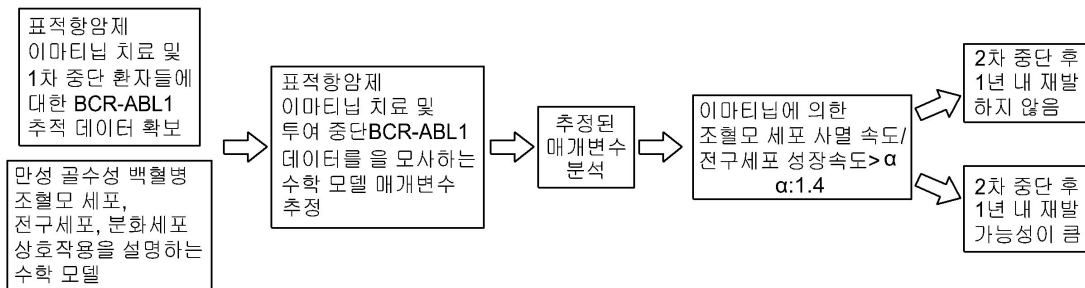
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 환자 맞춤형 만성 골수성 백혈병 항암제 치료 중단 여부 예측 기술

(57) 요약

본 발명은 환자별로 상이한 만성 골수성 백혈병 환자의 이매티닙 2차 중단 후 재발 양상을 예측할 수 있는 환자 맞춤형 수학 모델링 수립을 위한 제반 기술을 제공할 수 있는 발명이다.

대표도



(52) CPC특허분류

G16B 20/00 (2019.02)

G16B 35/00 (2019.02)

C12Q 2600/118 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2019R1A2C109021911
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인연구 (중견연구)
연구과제명	종양 이질성과 항암제 내성 진화 과정 이해
기 여 율	1/1
과제수행기관명	충남대학교 산학협력단
연구기간	2019.09.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

개체로부터 수득한 샘플에서 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 세포 수, 성장 속도, 분화속도 및 사멸속도를 포함하는 세포의 변화를 측정하는 단계를 포함하는 치료 중단 후 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법

청구항 2

제 1항에 있어서, 하기 수학식에 따라 세포의 변화를 계산하는 단계를 포함하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법

<수학식>

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_S S}{S+P+\epsilon} - \delta_S S,$$

$$\frac{dP}{dt} = \varphi S - \delta_P P,$$

$$\frac{dD}{dt} = \psi P - \delta_D D,$$

S : 백혈구성 조혈모 세포,

P : 백혈구성 전구세포,

D : 백혈구성 분화세포,

t : 시간,

r_S : 백혈구성 조혈모 세포 성장 속도,

φ : 백혈구성 조혈모 세포에서 전구 세포로 분화되는 속도,

δ_S : 백혈구성 조혈모 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,

δ_P : 백혈구성 전구 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,

ψ : 백혈구성 전구 세포가 백혈구성 분화 세포로 분화되는 속도,

δ_D : 백혈구성 분화 세포가 자연 사멸하는 속도.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 재발은 치료의 2차 중단 후 재발인 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 치료는 이매티닙에 의한 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 샘플은 골수인 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법

청구항 6

개체로부터 수득한 샘플에서 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 세포 수, 성장 속도, 분화속도 및 사멸속도를 포함하는 세포의 변화를 측정하는 단계를 포함하는 치료 중단 후 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 시스템

청구항 7

제 6항에 있어서, 하기 수학식에 따라 세포의 변화를 계산하는 단계를 포함하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 시스템

<수학식>

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_S S}{S+P+\epsilon} - \delta_S S,$$

$$\frac{dP}{dt} = \phi S - \delta_P P,$$

$$\frac{dD}{dt} = \psi P - \delta_D D,$$

S : 백혈구성 조혈모 세포,

P : 백혈구성 전구세포,

D : 백혈구성 분화세포,

t : 시간,

r_S : 백혈구성 조혈모 세포 성장 속도 ,

ϕ : 백혈구성 조혈모 세포에서 전구 세포로 분화되는 속도,

δ_S : 백혈구성 조혈모 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,

δ_P : 백혈구성 전구 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,

ψ : 백혈구성 전구 세포가 백혈구성 분화 세포로 분화되는 속도,

δ_D : 백혈구성 분화 세포가 자연 사멸하는 속도.

청구항 8

제 6항에 있어서, 상기 재발은 치료의 2차 중단 후 재발인 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후

예측용 시스템

청구항 9

제 6항에 있어서, 상기 치료는 이매티닙에 의한 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 시스템

청구항 10

제 6항에 있어서, 상기 샘플은 골수인 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 시스템

청구항 11

만성 골수성 백혈병 환자의 조혈모세포-전구세포-분화 세포의 상호작용을 모델링하는 단계;

각 환자의 BCR-ABL1/ABL1의 시간에 따른 변화 데이터와 수학 모델링을 비교해서 그 오차가 최소화될 수 있도록 하는 모델의 매개변수를 찾는 단계;

재발 지표 공식을 이용한 1차 재발 확률을 예측하는 단계;

재발 지표 공식을 이용한 2차 재발 확률을 예측하는 단계; 및

만성 골수성 백혈병 환자의 BCR-ABL1/ABL1 변화를 시뮬레이션 후 질병의 변화를 예측하는 단계;를 포함하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 매개변수를 찾는 단계는 백혈수성 분화 세포수와 정상 분화 세포수를 이용해서 계산하는 단계; 모델로 예측한 BCR-ABL1/ABL1와 BCR-ABL1/ABL1 데이터 차이의 최소 제곱 합으로 오차 함수를 계산하는 단계; 유전 알고리즘을 이용한 1차 매개 변수 후보군을 찾는 단계; 및 경사하강법을 이용하여 최종 매개변수를 찾는 단계;를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 1차 재발 확률을 예측하는 단계는 추정된 매개변수를 확인하는 단계; 및 백혈병성 분화 세포의 사멸 속도를 측정하는 단계;를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 2차 재발 확률을 예측하는 단계는 재발 지표 공식 $< \alpha$ 인 경우 항암제 투여 중단 후 1년 이내에 재발할 확률이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 질병의 변화를 예측하는 단계는 항암제 치료 중 환자의 BCR-ABL1/ABL1의 감소를 시뮬레이션 하는 단계; 2년 이상의 항암제 투여 후 BCR-ABL1/ABL1 $< 0.0032\%$ 유지 여부를 시뮬레이션 하는 단계; 항암제 1차 중단 후 BCR-ABL1/ABL1의 증가로 인한 백혈병 재발을 시뮬레이션 하는 단계; 1차 재발 후 항암제 투여로 BCR-ABL1/ABL1의 감소를 시뮬레이션 하는 단계; 2년 이상의 항암제 재 투여 후 BCR-ABL1/ABL1 $< 0.0032\%$ 유지

를 시뮬레이션 하는 단계; 및 항암제 2차 중단 후 재발까지의 BCR-ABL1/ABL1 변화를 시뮬레이션 하는 단계;를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 환자 별로 상이한 만성 골수성 백혈병 치료제인 이매티닙 (상품명: 글리백) 중단 후 암의 2차 재발 양상을 예측 가능하게 하는 수학적 모델링 및 그 제반 기술에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 만성 골수성 백혈병은 (Chronic Myeloid Leukemia: CML) 9번 염색체와 22번 염색체가 서로 자리바꿈을 함으로써 야기되는 필라델피아 염색체의 부산물인 BCR-ABL 중양 유발 단백질에 의한 백혈구의 과도한 증식이 주된 발병 기전이다. 기존에는 하이드록실 유레아 (hydroxylurea) 등의 항암화학요법 및 혈액세포의 증식을 억제하는 인터페론 등의 면역 치료가 만성 골수성 백혈병의 치료법으로 사용되었으나, BCR-ABL의 활성을 특이적으로 억제하는 타이로신 인산화 효소 저해제인 이매티닙의 개발로 인해 치료 성과가 획기적으로 향상되었다. 기존의 치료법과 달리 이매티닙은 암세포만을 골라서 파괴하기 때문에 기존의 항암제와 달리 정상세포를 죽이지 않아 부작용은 상대적으로 적고 치료 효과는 매우 뛰어나다.

[0004] 만성 골수성 백혈병의 진단 및 항암제에 대한 반응을 측정하는 방법으로써 분자생물학적 기법으로 BCR-ABL1 유전자를 검출하여 암세포 존재 여부를 진단하는 방법이 일반적으로 사용되고 있다. 연구 논문들에 의하면 5년 정도의 이매티닙 치료 후 약 절반 정도의 만성기 CML 환자들은 BCR-ABL1의 유전자가 암환자의 말초 혈액에서 분자생물학적 진단 기법으로 검출되지 않는 상태인 비검출 최소 잔류 질환 (UMRD: Undetectable minimal residual disease 혹은 MR⁵: 5-log reduction) 상태에 도달한다. 고가의 약가로 인한 경제적인 부담과 오심, 근육경련, 설사, 구토 등 부작용의 이유로 이매티닙 치료 후 비검출 최소 잔류 질환에 이른 환자들을 대상으로 안전하게 이매티닙 투여를 중지하고자 하는 시도가 세계 각국에서 꾸준히 이루어지고 있다. 연구 논문들에 의하면 이매티닙 1차 중단 후 많은 환자에서 암이 재발 하고 (1차 재발), 이러한 환자들을 대상으로 2차 항암제 투여 후 2차 UMRD에 도달한다. 2차 UMRD 상태의 환자들을 대상으로 2차 항암제 투여 중단 후 백혈병 재발 및 양상은 어떤 환자들은 1년 내 2차 재발이 일어나는 반면 어떤 환자들은 2차 재발이 몇 년 동안 일어나지 않는 등 환자마다 상이하기에 투여 중단 후 환자별 재발 가능성에 대한 정확한 예측은 백혈병 치료에 있어 매우 중요한 화두이다.

[0005] 현재 국내외에서 발표된 연구 결과에 의한 이매티닙 중단 후 재발 여부 예측 인자로는 이매티닙 투여 기간, 이매티닙 투여 후 BCR-ABL 음성 결과 지속 기간, 환자의 나이, 비장의 크기, 혈소판 지수 등으로 계산된 sokal risk score 등의 요소들이 보고되었으나 상기 방법들은 통계적인 분석에 의해 유도된 예측 인자로서 환자 개인별 상이한 이매티닙 중단 후 예후를 예측하는 데 있어 한계점이 있다. 수학 모델링 기반 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 이매티닙 투여 환자의 예후를 예측하는 시도는 국외 소수의 그룹에서 이루어진 바가 있다. 이매티닙 투여 후 감소하는 BCR-ABL 유전자의 양을 기반으로 수립된 상미분방정식 수학모델로써 백혈병 재발 시기를 예측하는 시도가 대표적인 예이지만 임상적으로 중요한 2차 이매티닙 중단 후 재발 여부 및 시기를 예측하는 수학 모델링 기반의 접근은 아직 이루어지지 않은 상황이다.

[0006] 요컨대 만성골수성백혈병 치료에서 중요한 화두인 이매티닙 2차 재발을 예측하는 방법은 개발되지 않은 상태이다. 본 발명은 수학 모델링을 기반으로 한 환자 맞춤형 만성 골수성 백혈병 환자의 2차 재발 예후를 예측하는 기술에 관한 내용이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 환자별로 상이한 만성 골수성 백혈병 환자의 이매티닙 2차 중단 후 재발 양상을 예측할 수 있는

환자 맞춤형 수학 모델을 발견하였다.

[0009] 따라서, 본 발명은 개체로부터 수득한 샘플에서 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 세포 수, 성장속도, 분화속도 및 사멸속도를 포함하는 세포의 변화를 측정하는 단계를 포함하는 약물 치료 중단 후 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 또한, 본 발명은 개체로부터 수득한 샘플에서 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 세포 수, 성장속도, 분화속도 및 사멸속도를 포함하는 세포의 변화를 측정하는 단계를 포함하는 약물 치료 중단 후 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 시스템을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 만성 골수성 백혈병 발암 과정에 관여하는 조혈모세포, 전구세포, 분화세포 간 상호작용을 상미분 방정식 모델을 개발해서 설명했다. 이 모델은 환자 별 항암제 투여 및 중단 후 *BCR-ABL1* 유전자 양성 암세포의 감소 및 증가 패턴을 예측할 수 있다.

[0013] 구체적으로, 본 발명은 개체로부터 수득한 샘플에서 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 세포 수, 성장속도, 분화속도 및 사멸속도를 포함하는 세포의 변화를 측정하는 단계를 포함하는 약물 치료 중단 후 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 또한, 본 발명은 개체로부터 수득한 샘플에서 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 세포 수, 성장속도, 분화속도 및 사멸속도를 포함하는 세포의 변화를 측정하는 단계를 포함하는 약물 치료 중단 후 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 시스템을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명은 하기 수학식에 따라 세포의 변화를 계산하는 단계를 포함하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법 또는 시스템을 제공한다.

[0016] <수학식>

$$\frac{dS}{dt} = \frac{r_S S}{S+P+\epsilon} - \delta_S S,$$

$$\frac{dP}{dt} = \varphi S - \delta_P P,$$

$$\frac{dD}{dt} = \psi P - \delta_D D,$$

[0020] S : 백혈구성 조혈모 세포,

[0021] P : 백혈구성 전구세포,

[0022] D : 백혈구성 분화세포,

[0023] t : 시간,

[0024] r_S : 백혈구성 조혈모 세포 성장 속도 ,

[0025] φ : 백혈구성 조혈모 세포에서 전구 세포로 분화되는 속도,

[0026] δ_S : 백혈구성 조혈모 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,

[0027] δ_P : 백혈구성 전구 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,

[0028] ψ : 백혈구성 전구 세포가 백혈구성 분화 세포로 분화되는 속도,

- [0029] σ_D : 백혈구성 분화 세포가 자연 사멸하는 속도.
- [0031] 상기 재발은 약물 치료의 2차 중단 후 재발인 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법 또는 시스템인 것을 특징으로 한다.
- [0032] 상기 약물은 이매티닙인 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법 또는 시스템인 것을 특징으로 한다.
- [0033] 상기 샘플은 골수인 것을 특징으로 하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법 또는 시스템인 것을 특징으로 한다.
- [0034] 또한, 본 발명은 만성 골수성 백혈병 환자의 조혈모세포-전구세포-분화 세포의 상호작용을 모델링하는 단계; 각 환자의 BCR-ABL1/ABL1의 시간에 따른 변화 데이터와 수학 모델링을 비교해서 그 오차가 최소화될 수 있도록 하는 모델의 매개변수를 찾는 단계; 재발 지표 공식을 이용한 1차 재발 확률을 예측하는 단계; 재발 지표 공식을 이용한 2차 재발 확률을 예측하는 단계; 및 만성 골수성 백혈병 환자의 BCR-ABL1/ABL1 변화를 시뮬레이션 후 질병의 변화를 예측하는 단계;를 포함하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법을 제공한다.
- [0035] 상기 매개변수를 찾는 단계는 백혈구성 분화 세포수와 정상 분화 세포수를 이용해서 계산하는 단계; 모델로 예측한 BCR-ABL1/ABL1와 BCR-ABL1/ABL1 데이터 차이의 최소 제곱 합으로 오차 함수를 계산하는 단계; 유전 알고리즘을 이용한 1차 매개 변수 후보군을 찾는 단계; 및 경사하강법을 이용하여 최종 매개변수를 찾는 단계;를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법인 것을 특징으로 한다.
- [0036] 상기 1차 재발 확률을 예측하는 단계는 추정된 매개변수를 확인하는 단계; 및 백혈병성 분화 세포의 사멸 속도를 측정하는 단계;를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법인 것을 특징으로 한다.
- [0037] 상기 2차 재발 확률을 예측하는 단계는 재발 지표 공식 $< \alpha$ 인 경우 항암제 투여 중단 후 1년 이내에 재발할 확률이 높은 것으로 판정하는 단계를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법인 것을 특징으로 한다.
- [0038] 상기 질병의 변화를 예측하는 단계는 항암제 치료 중 환자의 BCR-ABL1/ABL1의 감소를 시뮬레이션 하는 단계; 2년 이상의 항암제 투여 후 BCR-ABL1/ABL1 $< 0.0032\%$ 유지 여부를 시뮬레이션 하는 단계; 항암제 1차 중단 후 BCR-ABL1/ABL1의 증가로 인한 백혈병 재발을 시뮬레이션 하는 단계; 1차 재발 후 항암제 투여로 BCR-ABL1/ABL1의 감소를 시뮬레이션 하는 단계; 2년 이상의 항암제 재 투여 후 BCR-ABL1/ABL1 $< 0.0032\%$ 유지를 시뮬레이션 하는 단계; 및 항암제 2차 중단 후 재발까지의 BCR-ABL1/ABL1 변화를 시뮬레이션 하는 단계;를 포함하는 것인 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 모델링 방법인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

- [0040] 본 발명은 만성 골수성 백혈병 환자들을 대상으로 투여 중단 후 개인 맞춤형 표적항암제 2차 치료중단을 예측할 수 있는 최초의 수학 모델링 기반의 컴퓨터 시뮬레이션 기술로서 항암제 투여 중단 후 환자 맞춤형 재발 위험도를 예측 함으로써 각 환자 별 항암제 투약 중단 후 재발 위험성을 예측할 수 있는 기술이 될 수 있다. 또한 재발 위험이 낮은 환자들을 미리 선별함으로써 고가의 항암제의 불필요한 투여에 소요되는 비용을 획기적으로 감소시킬 수 있으리라 기대한다.

도면의 간단한 설명

- [0042] 도1은 본 발명 기술에 대한 모식도를 나타낸다.
- 도2는 구획형 수학 모델의 모식도를 나타낸다.
- 도3은 수학 모델로 예측한 시간에 따른 세포 수 변화를 나타낸다. 이 환자의 경우 이매티닙 복용시 전구 세포와 분화세포의 숫자는 급격히 감소하지만 조혈모 세포수는 변화하지 않음을 예측했고, 이것은 표적 항암제 중단

후 빠른 재발가능성과 관련이 있다.

도4는 수학 모델 보정 결과를 나타낸다. 이 환자의 BCR-ABL1의 변화를 이매티닙을 처음 복용했을 때부터 1차 중단 후 재발할 때 까지의 데이터를 이용해서 수학 모델을 보정 (회색)하고, 이 보정한 모델을 이용해 1차 재발 후 2차 투여, 2차 중단 후의 BCR-ABL1의 변화를 예측 (파란색)함.

도5는 백혈구성 분화 세포 사멸 속도에 의한 표적항암제 1차 중단 후 재발 시기를 구분한 예를 나타낸다.

도6은 백혈구 분화 세포 사멸 속도가 작은 그룹 (빨간색)과 큰 그룹 (파란색) 환자의 재발 하지 않을 확률 비교를 나타낸다.

도7은 백혈구성 조혈모 세포 사멸 속도와 백혈구성 전구 세포 성장 속도 비율을 이용한 표적 항암제 2차 중단 후 재발 시기 예측의 예를 나타낸다.

도8은 만성 골수성 백혈병 항암제 투여 중단 후 재발을 예측하는 지표 분포를 나타낸다. 수학 모델에서 예측된 재발 저위험군과 고위험군의 실제 임상 재발 지표의 분포가 기준점 α 를 기준으로 유의적으로 다를 수 있다.

도9는 본 발명에서 개발된 재발 지표를 이용해 구분된 재발 고위험군과 저위험군을 대상으로한 항암제 투여 중단 후의 시간에 따른 재발 하지 않을 확률의 경향적 누적 함수 분포를 나타낸다. 고위험군 (빨간색)의 경우 모든 환자들이 1년 내에 재발하는 것을 확인할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 이하, 본 발명의 바람직한 구현예에 대하여 상세히 설명한다. 또한, 하기의 설명에서는 구체적인 구성요소 등과 같은 많은 특정 사항들이 도시되어 있는데, 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐 이러한 특정 사항들 없이도 본 발명이 실시될 수 있음은 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 자명하다 할 것이다. 그리고, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0046] 본 발명은 하기 수학식에 따라 세포의 변화를 계산하는 단계를 포함하는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법 또는 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측용 시스템에 관한 것이다.

[0048] <수학식>

$$[0049] \frac{dS}{dt} = \frac{r_S S}{S+P+\epsilon} - \delta_S S,$$

$$[0050] \frac{dP}{dt} = \varphi S - \delta_P P,$$

$$[0051] \frac{dD}{dt} = \psi P - \delta_D D,$$

[0052] S : 백혈구성 조혈모 세포,

[0053] P : 백혈구성 전구세포,

[0054] D : 백혈구성 분화세포,

[0055] t : 시간,

[0056] r_S : 백혈구성 조혈모 세포 성장 속도,

[0057] φ : 백혈구성 조혈모 세포에서 전구 세포로 분화되는 속도,

- [0058] δ_s : 백혈구성 조혈모 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,
- [0059] δ_P : 백혈구성 전구 세포가 이매티닙에 의해 사멸되는 속도,
- [0060] ψ : 백혈구성 전구 세포가 백혈구성 분화 세포로 분화되는 속도,
- [0061] δ_D : 백혈구성 분화 세포가 자연 사멸하는 속도.
- [0063] 본 발명에서 "만성 골수성 백혈병의 재발"은 혈액학적 반응, 완전 염색체 반응, 주요 유전자 반응 등의 임상적 지표의 변화가 나타나는 경우를 포함한다. 혈액학적 반응은 백혈구, 적혈구, 혈소판 수치 등의 변화를 포함한다. 완전 염색체 반응은 필라델피아 염색체의 검출 등을 포함한다. 주요 유전자 반응은 환자의 시료를 1,000배로 대량복제(PCR 증폭)해도 환자에게 특이적으로 나타나는 변이 유전자가 발견되지 않는 것을 말한다. 바람직하게는 BCR-ABL1의 발현에 해당한다. 추가적인 만성 골수성 백혈병의 재발로 진단할 수 있는 지표라면 이에 제한되지 않는다.
- [0065] 본 발명에서 "샘플"이란, 바람직하게는 혈액, 혈장, 혈청, 골수, 조직, 세포, 타액, 객담, 머리카락, 소변 등일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 혈액, 골수세포 등일 수 있으나, 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 변화를 측정할 수 있는 샘플이라면 이에 제한되지 않는다.
- [0067] 본 발명에서 "정보를 제공하는 방법"이란, 개체로부터 수득한 샘플에서 백혈구성 조혈모 세포, 백혈구성 전구세포 및 백혈구성 분화세포의 세포 수, 성장속도, 분화속도 및 사멸속도를 포함하는 세포의 변화를 측정하는 단계를 포함하는 약물 치료 중단 후 만성 골수성 백혈병 재발의 예후 예측을 위하여 정보를 제공하는 방법이나, 백혈구성 세포의 변화를 측정하여 확인될 수 있는 정보라면 이에 제한되지 않는다.
- [0069] 본 발명의 일 구체예에서, "만성 골수성 백혈병 치료"란 화학요법, 면역요법, 조혈모세포이식 등 어떠한 치료 방법이라도 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는 타이로신 카이네즈 억제제에 의한 것이고, 더욱 바람직하게는 이매티닙, 닐로티닙 등 타이로신 카이네이즈의 활성을 억제하여 만성 골수성 백혈병 치료제로 사용되는 약물일 수 있다.
- [0071] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0073] <실시예>
- [0074] 수학 모델이 환자의 2차 재발 여부를 정확하게 예측하기 위해서는 각 환자별 BCR-ABL1 유전자 발현의 변화를 모사할 수 있는 모수를 추정하는 과정이 필수적이다. 이를 위해 이 발명의 공동 발명자인 서울 성모 병원 혈액 병원장(김동욱 교수)이 10년-15년 동안 추적해온 환자 22명의 데이터를 이용했다. 이 환자들은 이매티닙 치료 예후가 좋은 환자들로서 이매티닙을 두 번 중단한 환자들이다. 각 환자의 BCR-ABL1 유전자 양성 암세포의 시간에 따른 변화를 추적한 값으로 구성되어 있다.
- [0075] 본 발명에서 만성 골수성 백혈병 환자의 조혈모세포-전구세포-분화 세포의 상호작용을 모델링하는 단계를 우선적으로 수행하였다. 각 환자의 골수를 채취한 후 백혈병성 조혈모 세포, 백혈병성 전구 세포 및 백혈병성 분화 세포의 이매티닙에 의한 영향은 도2에 도시된 바와 같다. 실제 이매티닙 투여 후 나타나는 각 세포의 변화는 도3에 도시된 바와 같다.
- [0076] 수학 모델의 보정을 위해 각 환자의 BCR-ABL1/ABL1의 시간에 따른 변화 데이터와 수학 모델링을 비교해서 그 오차가 최소화될 수 있도록 하는 모델의 매개변수를 찾았다. 백혈구성 분화 세포수와 정상 분화세포수를 이용해서 계산한다(도4). 수학 모델이 각 환자의 BCR-ABL1의 변화를 잘 모사할 수 있도록 하는 수학 모델 매개 변수를 찾

기 위해 각 환자의 데이터와 수학 모델 예측 값의 차이를 최소화 하는 비선형 최소 제곱 함수를 구성했다. 데이터는 이매티닙 투여 시작 시점과 1차 중단 후 재발하는 시점까지의 데이터를 이용했다. 이 최소 제곱 함수의 독립 변수는 모델의 매개 변수로서 매개 변수 값에 따라 함수 값 (모델과 데이터사이 오차)이 변화한다. 각 환자의 함수 값을 최소화 하는 매개변수를 찾기 위해 유전 알고리즘과 경사 하강법을 이용했다. 유전 알고리즘을 이용해서 1차 매개변수 후보들을 구성하고 이를 경사하강법의 초기 값으로 설정하여 최종 매개변수 값을 발견했다. 이 매개 변수 값을 수학 모델에 대입해서 환자 맞춤형 만성 골수성 백혈병 수학 모델 개발을 완성했다.

[0077] 개발된 환자 맞춤형 수학 모델을 이용해서 먼저 이매티닙 1차 중단 후 재발을 예측하는 수학 모델이 무엇인지 찾기 위해 모든 모델 모수와 1차 재발 시점을 이용해 binary tree decision analysis를 수행해서 분화세포의 사멸 속도가 1차 재발을 빨리 하는 환자 군과 늦게 하는 환자군을 구분할 수 있다는 것을 밝혔다(도5-6).

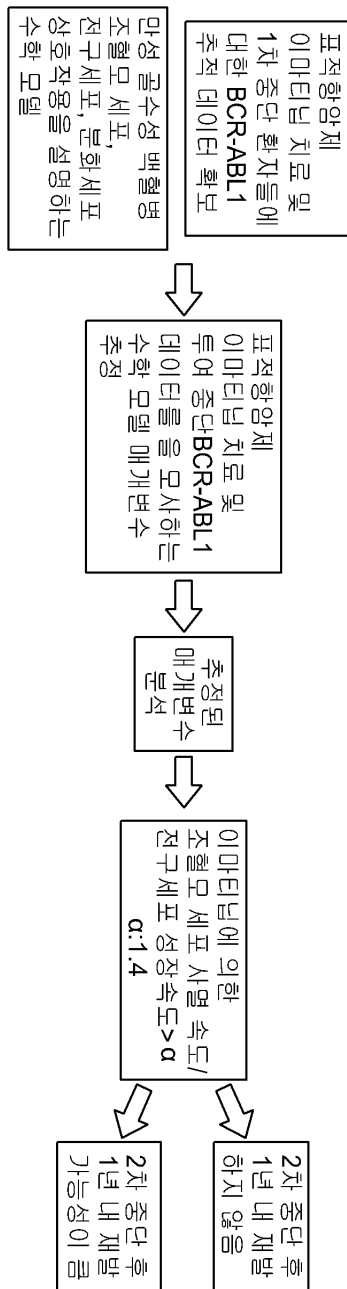
[0078] 또한 환자 맞춤형 수학 모델을 이용해 1차 재발한 환자를 대상으로한 이매티닙 투여 후의 BCR-ABL1 반응과 2차 중단 후의 BCR-ABL1 증가 양상을 예측하고 이를 데이터와 비교해서 모델 예측값과 데이터 사이의 오차가 크지 않다는 것을 확인했다. 그리고 수학 모델 모수들과 2차 재발 시기를 binary tree decision analysis을 이용해 분석했고, 그 결과 수학 모수 중 조혈모세포의 이매티닙에 의한 사멸 속도와 전구 세포의 성장 속도의 비율이 2차 재발 시기를 조절한다는 것을 밝혔다. 이 두 모델 변수의 비율을 값이 크면 클수록 (>1.4 이상) 2차 재발이 늦어진다는 것을 확인했다. 이 비율값이 작은 환자군은 대부분 1년 이내에 재발하는 데 특히 이 비율값 뿐만 아니라 분화 세포의 사멸 속도가 작은 경우 (< 0.13), 6개월 이내에 재발한다는 것을 밝혔다(도7-9).

[0079] 상기 개발된 수학 모델링 기법을 통해 만성 골수성 백혈병 환자의 BCR-ABL1/ABL1 변화를 시뮬레이션 후 질병의 변화를 예측할 수 있게 된다. 항암제 치료 중 환자의 BCR-ABL1/ABL1의 감소를 시뮬레이션, 2년 이상의 항암제 투여 후 BCR-ABL1/ABL1 < 0.0032% 유지 시뮬레이션, 항암제 1차 중단 후 BCR-ABL1/ABL1의 증가로 인한 백혈병 재발을 시뮬레이션, 1차 재발 후 항암제 투여로 BCR-ABL1/ABL1의 감소를 시뮬레이션, 2년 이상의 항암제 재 투여 후 BCR-ABL1/ABL1 < 0.0032% 유지를 시뮬레이션 하는 단계, 항암제 2차 중단 후 재발까지의 BCR-ABL1/ABL1 변화를 시뮬레이션 할 수 있다.

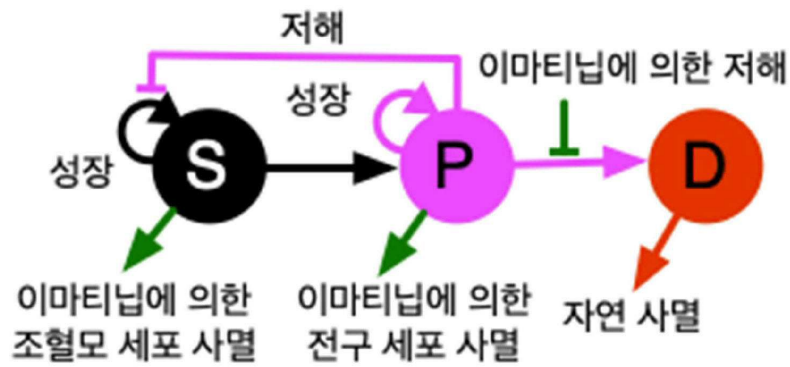
[0080] 따라서 본 발명은 만성 골수성백혈병 환자의 BCR-ABL1 감소 및 증가 양상을 설명하는 수학 모델 방법, 환자 데이터를 활용해 수학 모델 모수를 추정하는 방법, 모수들을 이용해 환자 2차 재발을 예측하는 지표를 포함한다 할 수 있다.

도면

도면1

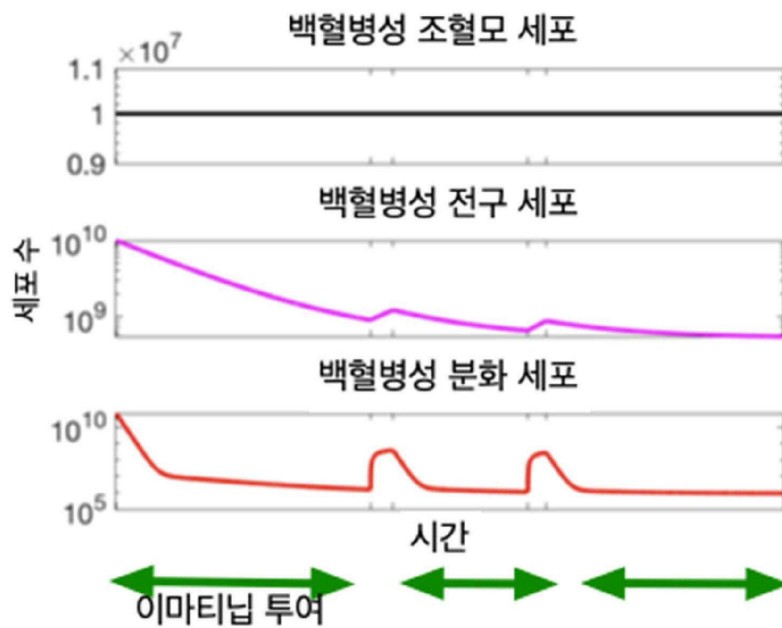


도면2

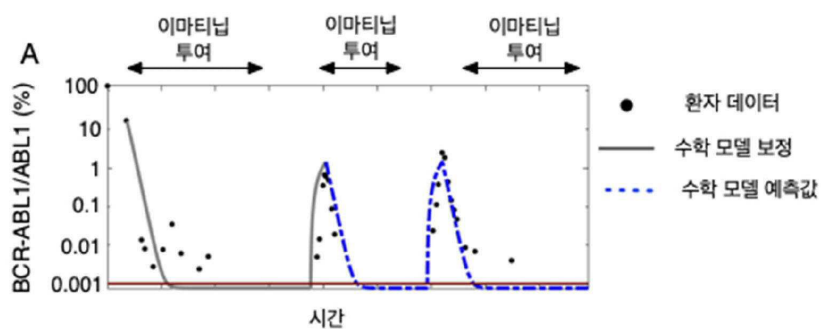


- S** 백혈병성 조혈모 세포
- P** 백혈병성 전구 세포
- D** 백혈병성 분화세포

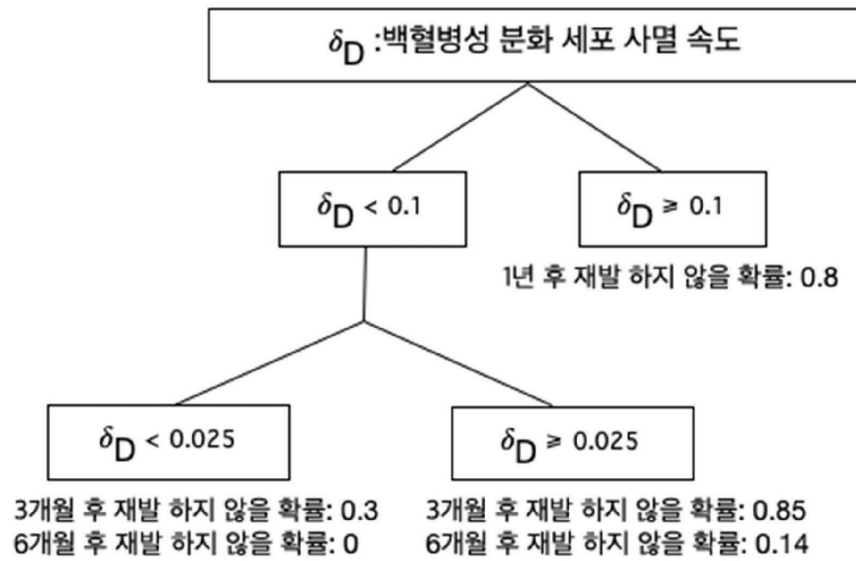
도면3



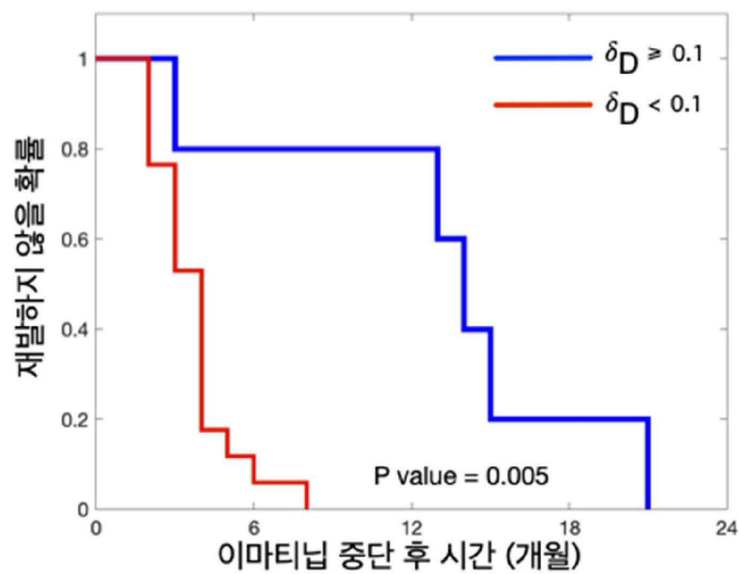
도면4



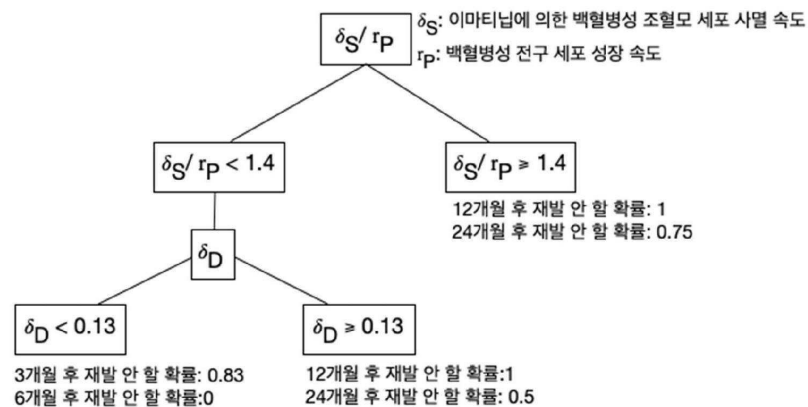
도면5



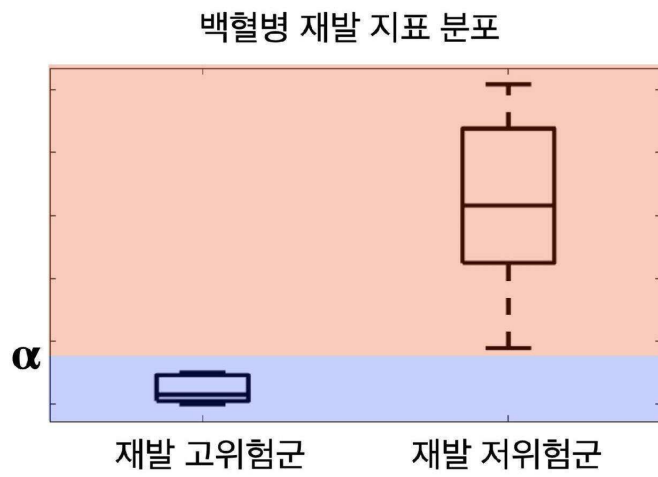
도면6



도면7



도면8



도면9

