

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0105207

(43) 공개일자 2025년07월08일

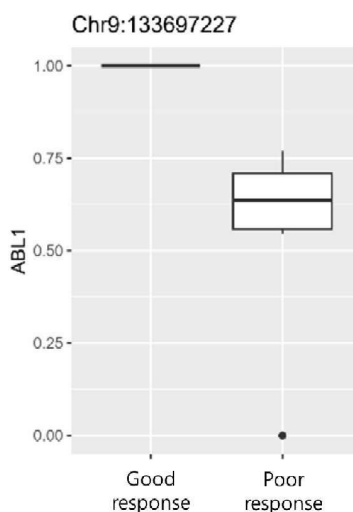
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) C12Q 1/6827 (2018.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2022.01)
C12Q 1/6827 (2018.05)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-0192736</p> <p>(22) 출원일자 2024년12월20일
심사청구일자 2024년12월20일</p> <p>(30) 우선권주장
1020230197525 2023년12월29일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)</p> <p>순천향대학교 산학협력단
충청남도 아산시 신창면 순천향로 22, 순천향대학교내</p> <p>(72) 발명자
이영선
서울특별시 강남구 언주로 110, 1동 605호(개포동, 경남아파트)</p> <p>김정안
경기도 안양시 동안구 부림로 80, 609동 705호(평촌동, 초원한양아파트)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 무한</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 간암의 표적 치료제에 대한 치료 반응성 및 예후 예측용 바이오마커 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 ABL1 유전자 변이를 표적으로 하는 간암 표적 치료제에 대한 치료 반응성 또는 예후 예측용 바이오마커를 제공함으로써, 치료 반응률이 높지 않은 간암 표적 치료제의 반응을 예측할 수 있는 바이오마커로 활용될 수 있다. 간암에서 표적 치료제의 반응을 예측할 수 있다면 불필요하게 표적 치료를 받음으로써 발생하는 경제적 손실과 다른 치료약제의 선택이 제한됨으로서 환자 예후가 나빠지는 것을 예방할 수 있다.

대표도 - 도2

(52) CPC특허분류

C12Q 2531/113 (2013.01)
 C12Q 2600/106 (2013.01)
 C12Q 2600/118 (2013.01)
 C12Q 2600/156 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711190077
과제번호	2021R1C1C1009445
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	진행성 간암환자의 전신치료 반응 예측인자 및 치료 타겟 발굴과 검증
과제수행기관명	고려대학교 산학협력단
연구기간	2023.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345371356
과제번호	00246906
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축
연구과제명	리얼월드 빅데이터 기반 육종암의 임상-유전체 정보 관리 시스템 개발
과제수행기관명	순천향대학교 산학협력단
연구기간	2023.06.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

ABL1 유전자에 돌연변이 여부를 측정하기 위한 제제를 포함하는 간암의 표적 치료제 치료 반응성 또는 예후 예측용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 돌연변이는 9번 염색체의 133697227 위치인 것인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 돌연변이는 단일염기변이(Single nucleotide variation, SNV), 삽입(Insertion), 또는 결실(deletion)인 것인, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 표적 치료제는 소라페닙(sorafenib) 및 렌바티닙(lenvatinib)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것인, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 간암은 진행성 간암인 것인, 조성물.

청구항 6

(1) 간암 환자로부터 분리된 간암 조직 샘플로부터 종양 변이 부담(mutation burden)에 관한 정보를 획득하는 단계; 및

(2) 상기 종양 변이 부담에 관한 정보를 기반으로 환자의 ABL1의 변이 수준 확인하는 단계;를 포함하는 표적 치료제 반응성 예측을 위한 정보제공방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 정보제공방법은 상기 (2) 단계 이후에 (3) 환자의 ABL1의 변이 수준이 75% 이상인 경우 표적 치료제 반응성이 좋고, 75% 미만인 경우 표적 치료제 저항성이 높은 것으로 판단하는 단계;를 포함하는 것인 정보제공방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 간암 환자는 진행성 간암 환자인 것인, 정보제공방법.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 표적 치료제는 소라페닙(sorafenib) 및 렌바티닙(lenvatinib)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이

상인 것인, 정보제공방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 간암 표적 치료제에 대한 치료 반응성 또는 예후 예측용 바이오마커로서 ABL1 유전자 변이와 이를 이용한 간암 환자에서 표적 치료제에 대한 치료 반응성 또는 예후 예측을 위한 정보제공방법 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 우리나라는 높은 B형 간염 유병률과 음주자 비율로 인하여 만성 간질환 및 간암 환자가 많다. 특히, 간암은 국내 암 사망률 2위, 전세계 암 사망률 4위를 차지하는 예후가 좋지 않은 종양이며, 30-50대의 청/장년층에서 다른 암에 비해 월등히 높은 암 사망률을 보여, 사회/경제학적으로 미치는 파장이 크다. 전체 간암 환자의 약 50%에서 전신 치료를 받게 되며, 현재 효과가 입증된 전신치료는 소라페닙(sorafenib), 레고라페닙(Regorafenib), 렌마티닙(lenvatinib) 과 같은 표적 치료제이다. 이들 표적 치료제는 일부 환자에서는 좋은 효과를 나타내지만 치료 반응을 나타내는 경우가 20-30%에 불과하다. 특히 진행성 간암의 경우 표적 치료 등에 항암 치료 효과가 상대적으로 낮고 내성이 발생하는 문제로 생존율이 매우 낮다. 한편, 유전자 변이가 표적 치료제의 반응을 예측할 수 있다는 보고가 있으나, 간암에서 이들의 역할은 뚜렷하지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) KR 10-2014-0181326
(특허문헌 0002) KR 10-2238912

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 간암 환자에서 표적 치료제에 대한 반응성을 예측하기 위한 바이오마커와 이를 이용한 간암 환자에서 표적 치료제에 대한 반응성 예측을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.

[0007] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 ABL1 유전자에 돌연변이 여부를 측정하기 위한 제제를 포함하는 간암의 표적 치료제 치료 반응성 또는 예후 예측용 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 돌연변이는 9번 염색체의 133697227 위치일 수 있다.

[0011] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 돌연변이는 단일염기변이(Single nucleotide variation, SNV), 삽입(Insertion), 또는 결실(deletion)일 수 있다.

[0012] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 간암은 진행성 간암일 수 있다.

[0013] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 간암 환자를 대상으로 표적 치료제에 대한 반응성 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다:

[0014] (1) 간암 환자로부터 분리된 간암 조직 샘플로부터 종양 변이 부담(mutation burden)에 관한 정보를 획득하는

단계; 및

[0015] (2) 상기 종양 변이 부담에 관한 정보를 기반으로 환자의 ABL1의 변이 수준 확인하는 단계.

[0016] 또한, 본 발명은 상기 정보제공방법은 상기 (2) 단계 이후에 (3) 환자의 ABL1의 변이 수준이 75% 이상인 경우 표적 치료제 반응성이 좋고, 75% 미만인 경우 표적 치료제 저항성이 높은 것으로 판단하는 단계;를 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 간암 환자는 진행성 간암 환자일 수 있다.

[0018] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 표적 치료제는 소라페닙(sorafenib), 렌바티닙(lenvatinib), 레고라페닙(Regorafenib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 라무시루맙(Ramucirumab), 및 니볼루맙(Nivolumab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 소라페닙 및/또는 렌바티닙일 수 있다.

발명의 효과

[0020] 본 발명은 ABL1 유전자 변이를 표적으로 하는 간암 표적 치료제에 대한 치료 반응성 또는 예후 예측용 바이오마커를 제공함으로써, 치료 반응률이 높지 않은 간암 표적 치료제의 반응을 예측할 수 있는 바이오마커로 활용될 수 있다. 간암에서 표적 치료제의 반응을 예측할 수 있다면 불필요하게 표적 치료를 받음으로써 발생하는 경제적 손실과 다른 치료약제의 선택이 제한됨으로서 환자 예후가 나빠지는 것을 예방할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 간암 환자별 암 조직 샘플에서 유전자 변이에 대한 히트맵(heatmap)이다.

도 2는 표적 치료제에 대한 좋은 예후와 나쁜 예후를 나타내는 환자 그룹에서 ABL1(Chr9:133697227)의 변이양을 비교한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명은 표적 치료제를 처리한 진행성 간암의 환자를 좋은 예후를 나타낸 환자와 나쁜 예후를 나타낸 환자로 구분하고 각 군의 환자의 TMB(Tumor Mutation Burden)을 조사하여 표적 치료제에 대한 감수성을 판별할 수 있는 바이오마커로서 ABL1 유전자를 확인하였다.

[0024] 이에, 본 발명은 진행성 간암 환자를 대상으로 표적 치료제 감수성 여부를 판별하기 위한 바이오마커로서 ABL1 유전자의 변이를 제공하며, 상기 ABL1의 변이 수준을 확인하는 단계를 포함하는 표적 치료제 감수성 예측방법을 제공한다.

[0025] 본 명세서에서 용어 "예후 예측"은 질환의 경과 및 결과를 미리 예측하는 행위를 의미한다. 보다 구체적으로, 예후 예측이란 질환의 치료 후 경과가 환자의 생리적 또는 환경적 상태에 따라 달라질 수 있는데, 이러한 환자의 상태를 종합적으로 고려하여 치료 후 병의 경과를 예측하는 모든 행위를 의미하는 것으로 해석될 수 있다.

[0026] 상기 "예후"는 병세의 진행 또는 회복에 관한 예측을 의미하는 것으로, 전망 내지는 예비적 평가를 말한다. 본 발명의 목적상, 예후란 암 치료 후 해당 개체에서 치료 성공 여부, 생존, 재발, 전이, 약물반응성, 내성 등과 같은 여부를 판단하는 것을 의미한다. 즉, 의학적 귀추(예컨대, 장기 생존 가능성, 무진행생존 가능성, 무병생존율 등)에 대한 예상을 의미하며, 양성적 예후(긍정적 예후) 또는 음성적 예후(부정적 예후)를 포함하며, 상기 음성적 예후는 재발, 약 저항성 등의 병의 진행 또는 치명성(mortality)을 포함하고, 양성적 예후는 질병이 없는 상태 등의 질병의 차도, 질병의 개선 또는 안정화(stabilization)를 포함한다.

[0027] 따라서, 본 발명에 있어서 예후 예측은 "무진행생존(PFS, Progression-free survival)"을 예측하는 행위로 해석될 수 있다. 상기 무진행생존이란 질병을 치료 중이거나 치료 후 암의 재발 없이 상태를 유지하는 것을 의미한다. 예를 들어, "예후가 좋다" 또는 "예후가 양호하다" 라고 예측하는 것은 환자의 무진행생존이 높은 수준을 나타내어 환자가 재발없이 상태를 유지하는 것을 의미하고, "예후가 나쁘다" 또는 "예후가 불량하다" 라고 예측하는 것은 환자의 무진행 생존이 낮은 수준을 나타내어 암이 재발하는 것을 의미한다.

[0028] 선호적으로 또는 비선호적으로 반응할지 여부를 예측하는 것, 또는 항암제에 대한 내성 내지 저항성의 위험성을

예측하는 것, 치료 후 환자의 예후, 즉, 무진행생존을 예측하는 것을 의미한다. 본 발명에 따른 치료제 반응성 예측을 위한 바이오마커는 진행성 간암 환자에 대한 가장 적절한 치료 방식을 선택하도록 하기 위한 정보를 제공할 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 용어 "항암제에 대한 내성"은 암 치료제를 이용하여 암 환자를 치료할 때, 치료 초기부터 치료 효과가 없거나 초기에는 암 치료 효과가 있으나 지속적인 치료 과정에서 암 치료 효과가 상실되는 것을 의미한다. 예를 들어, 항암제 치료에 있어서 일반적인 치료 효과 판정은 고형 종양 그룹의 반응 평가 기준에 기초하여 결정할 수 있다. 상기 기준에 따라 암 치료의 효과는 종양의 크기 변화 등으로부터 완전 반응(Complete Response: CR), 부분 반응(Partial Response: PR), 진행(Progressive Disease: PD) 또는 안정(Stable Disease: SD) 그룹으로 분류할 수 있다.

[0030] 본 발명에서 "항암제"는 간암 표적 치료제를 의미한다. 표적 치료제는 암 세포를 표적으로 삼아 정상 세포에는 영향을 주지 않고 암세포의 증식이나 발생 과정을 억제하는 약물을 사용하는 항암제로서, 간암의 표적 치료제는 소라페닙(sorafenib), 렌바티닙(lenvatinib), 레고라페닙(Regorafenib), 카보잔티닙(Cabozantinib), 라무시루맙(Ramucirumab), 및 니볼루맙(Nivolumab) 등이 있으며, 본 발명에서 치료 반응성을 확인하기 위한 표적 치료제는 소라페닙(sorafenib) 및/또는 렌바티닙(lenvatinib) 이다.

[0031] 상기 돌연변이를 검출할 수 있는 제제는 돌연변이된 유전자 부위를 증폭하여 검출하는데 필요한 제제를 의미하며, 해당 기술분야의 통상의 기술자 수준에서 유전자 증폭에 사용될 수 있는 제제들을 모두 포함하는 개념이다. 예를 들어, 상기 돌연변이의 검출을 위해 중합효소연쇄반응(PCR)에 필요한 제제를 의미할 수 있으며, 상기 PCR은 정량적 PCR(quantitative PCR, qPCR), 실시간 PCR(real-time PCR), 역전사 PCR(Reverse Transcription PCR, RT-PCR), 고체상 PCR(Solid Phase PCR), 경쟁적 PCR(Competitive PCR), 오버랩 PCR(Overlap-extension PCR), 멀티플렉스 PCR(Multiplex PCR), 네스티드 PCR(Nested PCR), 역 PCR(Inverse PCR), 라이게이션-연관 PCR(Ligation-mediated PCR), ISSR(Intersequence-specific PCR), 메틸화-특이 PCR(Methylation-specific PCR, MSP), 콜로니 PCR(colony PCR), 미니프라이머 PCR(Miniprimer PCR), 나노 PCR(Nanoparticle-Assisted PCR, nanoPCR), TAIL-PCR(Thermal asymmetric interlaced PCR), 터치다운 PCR(Touchdown(Step-down) PCR), 핫 스타트 PCR(Hot start PCR), 인-실리코 PCR(In silico PCR), 대립유전자 특이 PCR(allele-specific PCR), 어셈블리 PCR(Assembly PCR), 비대칭 PCR(asymmetric PCR), 다이알-아웃 PCR(Dial-out PCR), 디지털 PCR(Digital PCR, dPCR) 또는 헬리카제-의존형 증폭 기술(helicase-dependent amplification)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 돌연변이의 검출은 당업계에 알려진 시퀀싱 방법(예를 들어, NGS(next generation sequencing))을 활용할 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[0032] 또한, 상기 제제는 상기 ABL1 유전자(돌연변이) 또는 이의 mRNA에 특이적으로 결합하는 프라이머(primer), 프로브(probe) 및 안티센스(anti-sense) 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 본 발명의 목적을 달성할 수 있는 한, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0033] 만약, 상기 돌연변이에 의해 mRNA에 변화가 생긴다면 mRNA의 양을 측정함으로써 돌연변이의 존재 유무를 알 수 있다. 이를 위한 분석 방법으로는 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(Competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RTPCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블롯팅(Northern blotting), DNA 칩 등이 있으나 이로 제한되는 것은 아니다.

[0034] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 마커 유전자의 돌연변이는 단일염기변이(Single nucleotide variation, SNV), 삽입(insertion) 및 결실(deletion)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 변이인 것일 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 용어 "단일염기변이(Single Nucleotide Variation, SNV)"는 단일염기서열다형성(Single Nucleotide Polymorphism)이 하나의 종내 다수의 집단에서 나타나는 단일염기의 차이를 말하는 것에 비해, 하나의 서열 또는 종내 소수의 집단에서 나타나는 단일염기의 차이를 의미하고, 주로 시퀀싱 데이터에서 나타나는 표준염기서열과의 차이를 의미한다.

[0036] 본 명세서에서 용어 "삽입/결실 변이(Indel)"는 유전자의 핵산 개수를 변화시킬 수 있는 삽입 또는 결실 변이를 의미한다.

[0037] 본 발명에서 용어 "종양 변이 부담(Tumor Mutation Burden, TMB)"은 돌연변이의 개수를 정량적으로 표현하는 수치로서, 암 조직의 시퀀싱 결과에서 mega base 당 관찰되는 돌연변이의 개수를 의미한다.

[0039] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0041] **[실험 방법]**

[0042] 조직 검사와 영상 검사를 통하여 진행성 간암으로 진단되고, 표적치료를 받은 환자 11명을 대상으로 연구를 진행하였다. 11명의 환자 중 4명의 환자는 치료 반응이 양호하였고(Good) 7명은 불량하였다. 환자 11명의 FFPE (Formalin fixed paraffin embedded tissue) 조직을 확보하고, 10um 두께로 자른 절편을 5~10개로 제작하여 유전자 발현을 분석하였다. 전체 299,489 의 variants 정보를 확보하여, 이중에서 적어도 1명에서 대립유전자 빈도율 (Variant allele frequency, VAF) > 0.2 인 9,820 개의 variant를 분석하였다.

[0044] **[실험 결과]**

[0045] 11명의 환자에서 확보된 간암 조직 절편에서 유전자 발현을 분석하고 유전자 변이 heatmap을 작성하였다. 표적 치료에 대한 치료 반응이 양호한 환자군과 그 반응이 불량한 환자군간에 유전자 변이 정도를 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 유전자를 선별하였으며, 그 중에서 ABL1 유전자의 특정위치 (Chromosome 9, 133697227)의 돌연변이가 100% 있는 경우 표적 치료제의 반응이 좋았다.

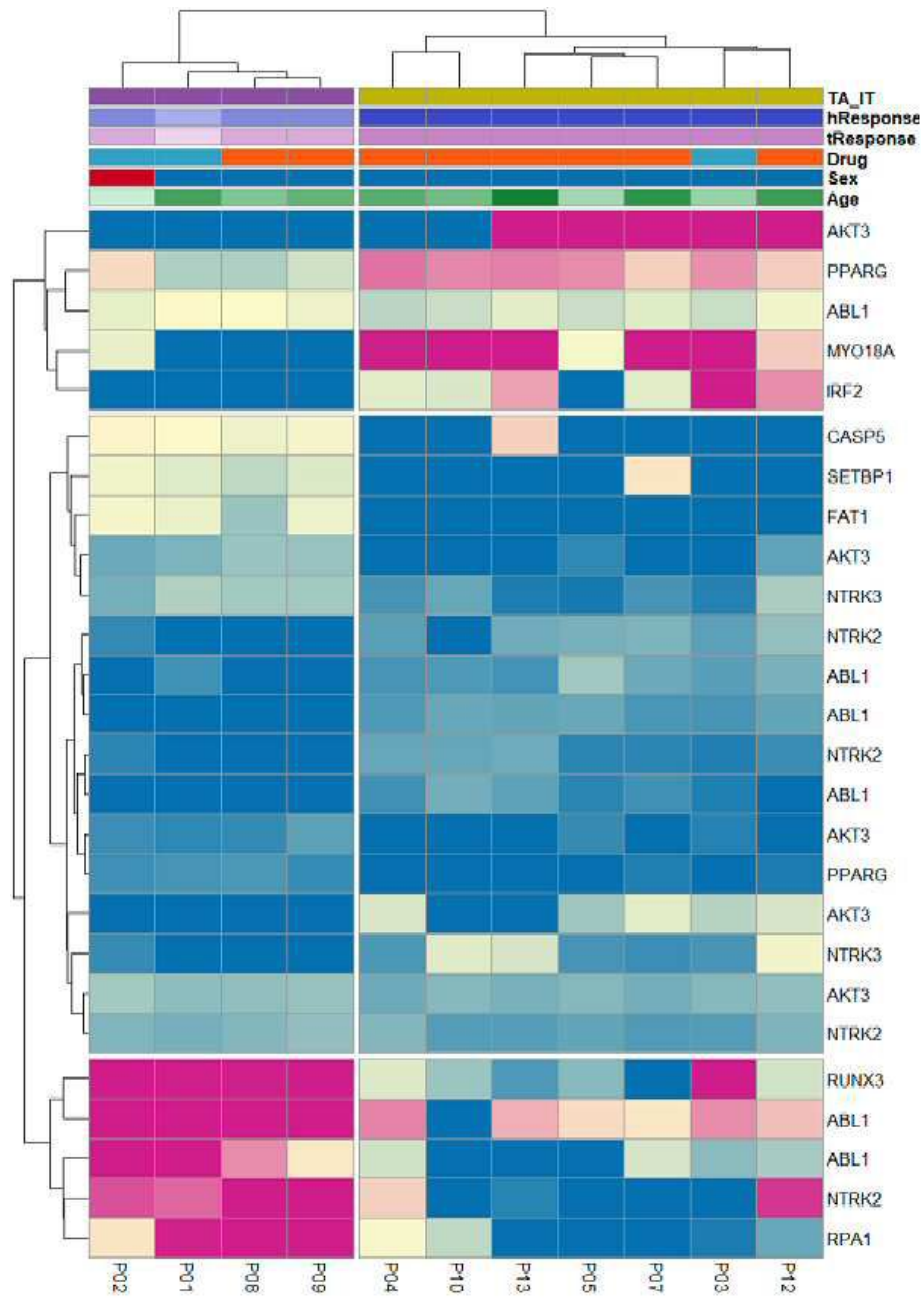
[0046] 상기 결과로부터, 간암 환자의 치료 방향을 결정하는 데에 있어서 ABL1 유전자의 상기 특정위치 (Chromosome 9, 133697227)의 돌연변이가 높은 수준으로 확인되는 경우에 있어서 표적 치료 반응성이 높을 것으로 예상할 수 있다.

[0048] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0049] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

도면1



도면2

