



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0171182
(43) 공개일자 2024년12월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01) A61K 35/60 (2015.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7039365 (분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월13일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7000865
원출원일자(국제) 2018년06월13일
심사청구일자 2021년06월09일
- (85) 번역문제출일자 2024년11월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/037274
- (87) 국제공개번호 WO 2018/231943
국제공개일자 2018년12월20일
- (30) 우선권주장
62/519,093 2017년06월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
샤, 호운 사이먼
미국 92780 캘리포니아 터스틴 마이포드 로드 14791
- (72) 발명자
샤, 호운 사이먼
미국 92780 캘리포니아 터스틴 마이포드 로드 14791
- (74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

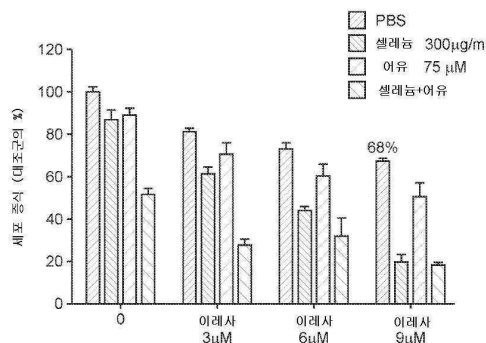
전체 청구항 수 : 총 256 항

(54) 발명의 명칭 암 화학요법을 강화시키기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물은 암 및 관련 질병 치료에 유익한 다양한 활성을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 보충물은 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 암 세포 증식 감소에서 상승작용적 효과를 제공하며, 세포가 내성인 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 약물-내성 암 세포에서 증식을 감소시킬 수 있다. 혈관신생 감소, 전이 감소, 순환 암 세포 수 감소, 및 AXL 시그널링 변경에서의 효과가 또한 발견되었다. 또한, 이러한 보충물의 사용은 악액질 관련 쇠약을 감소시키고, 염증 관련된 순환 사이토키ンを 감소시키는 것으로 발견되었다. 임상 연구에서 생존을 연장하는 전반적인 효과가 발견되었다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 33/04 (2013.01)
A61K 35/60 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(30) 우선권주장

62/519,096	2017년06월13일	미국(US)
62/595,002	2017년12월05일	미국(US)
62/670,275	2018년05월11일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

암 치료에 사용되며, 종양 세포의 복제를 억제하는데 효과적인 화합물을 포함하는 약학적 제조물;

어유; 및

셀레늄을 포함하는,

암 치료용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사(Iressa), 타세바(Tarceva), 알림타(Alimta), 시스플라틴(Cisplatin) 및 도세탁셀(Docetaxel)로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약학적 제조물이 복수의 화학요법 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 복수의 화학요법 화합물이 이레사, 타세바, 알림타, 시스플라틴, 탁솔(Taxol), 아드리아마이신(Adriamycin), 아바스틴(Avastin) 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 셀레늄 및 어유가 영양 보충물로서 제공되는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 적어도 3개의 성분을 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 조성물.

청구항 9

암 화학요법제의 효능을 증가시키는 방법으로서, 어유와 셀레늄 펩티드를 포함하는 영양 보충물을 암 화학요법제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 암 화학요법제는 하나 이상의 약학적 화합물(들)을 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알림타, 시스플라틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 약학적 제조물이 복수의 화학요법 화합물을 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 복수의 화학요법 화합물이 이레사, 타세바, 알림타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중의 어느 항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 방법.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 성분을 포함하는 방법.

청구항 15

제15항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 방법.

청구항 16

종양 세포의 세포 주기 분포를 변경시키는 방법으로서, 어유 및 셀레늄 펩티드를 포함하는 영양 보충물을 암 화학요법제와 조합하여 제1 종양 세포 집단에 투여하여 세포 주기의 단계에 있어서 종양 세포의 일부의 변경을 발생시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 변경이 일부 종양 세포의 S 기에 있어서 암 화학요법제 단독으로 처리된 제2 종양 세포 집단 대비 증가를 포함하는 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 변경이 일부 종양 세포의 하위 G1 기에 있어서 암 화학요법제 단독으로 처리된 제2 종양 세포 집단 대비 증가를 포함하는 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알림타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중의 어느 항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 방법.

청구항 21

제16항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 성분을 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 방법.

청구항 23

암 화학요법제에 대한 내성 종양 세포의 감작성을 증가시키는 방법으로서, 내성 종양 세포를 셀레늄, 어유 또는 셀레늄과 어유의 조합물을 포함하는 영양 보충물과 접촉시키는 것을 포함하며, 암 화학요법제가 하나 이상의 약학적 화합물(들)을 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알림타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 약학적 제조물이 복수의 화학요법 화합물을 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 복수의 화학요법 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중의 어느 항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 성분을 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 방법.

청구항 30

암 화학요법제의 악액질 효과를 감소시키는 방법으로서, 암 화학요법제로 화학요법 처리되는 사람에게 셀레늄, 어유 또는 셀레늄과 어유의 조합물을 포함하는 영양 보충물을 제공하는 것을 포함하며, 암 화학요법제가 하나 이상의 약학적 화합물(들)을 포함하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 약학적 제조물이 복수의 화학요법 화합물을 포함하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 복수의 화학요법 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중의 어느 항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 방법.

청구항 35

제30항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 방법.

청구항 37

어유; 및

셀레늄을 포함하는 암 치료용 조성물로서,

어유 및 셀레늄은 암 치료 방식에 상승작용적 효과를 제공하기에 효과적인 양으로 제공되며, 상승작용적 효과는

상응하는 양으로 개별적으로 제공되는 경우의 어유 또는 셀레늄의 상가 효과를 초과하는, 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 암 치료 방식이 암 세포의 복제 억제, 전이 감소, 화학요법 약물의 효능 증가, 화학요법 약물에 대한 내성 암 세포의 감작화 및 화학요법 약물의 악액질 부작용 감소로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 조성물.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중의 어느 한 항에 있어서, 조성물이 표 1에 기록된 바와 같은 적어도 3개의 성분을 포함하는 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 조성물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 조성물.

청구항 42

암 줄기 세포의 줄기-세포 특징을 감소시키는 방법으로서, 암 줄기 세포를 셀레늄, 어유, 또는 조합된 셀레늄과 어유를 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 셀레늄 효모가 셀레늄 효모로부터 유래된 펩티드 또는 아미노산 형태로 존재하는 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, p-mTOR 또는 비멘틴(vimentin) 발현이 암 줄기 세포에서 감소되는 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중의 어느 한 항에 있어서, 베클린-1(Beclin-1)이 암 줄기 세포에서 증가되는 방법.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중의 어느 한 항에 있어서, 접촉이 표 1에 기록된 바와 같은 복수의 화합물을 포함하는 조성물을 암 환자에게 투여함으로써 제공되는 방법.

청구항 47

제42항 내지 제46항 중의 어느 한 항에 있어서, 복수의 화합물이 표 1에 기록된 바와 같은 복수의 화합물의 양을 포함하는 제형으로 제공되는 방법.

청구항 48

암 줄기 세포의 증식을 감소시키는 방법으로서, 암 줄기 세포를 셀레늄, 어유 또는 조합된 셀레늄과 어유를 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 유래된 펩티드 또는 아미노산 형태로 존재하는 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, GRP78 발현이 암 줄기 세포에서 감소되는 방법.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서, CHOP 발현이 암 줄기 세포에서 증가되는 방법.

청구항 52

제48항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서, 접촉이 표 1에 기록된 바와 같은 복수의 화합물을 포함하는 조성물을 암 환자에게 투여함으로써 제공되는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 복수의 화합물이 표 1에 기록된 바와 같은 복수의 화합물의 양을 포함하는 제형으로 제공되는 방법.

청구항 54

암을 치료하는 방법으로서,

제1 시점에서 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 투여하고;

제2 시점에서 화학요법 약물을 투여하는 것을 포함하며,

제1 시점이 제2 시점보다 전처리 기간만큼 선행되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 전처리 기간이 약 72시간인 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 영양 보충물이 표 1의 성분을 포함하는 방법.

청구항 57

종양에서 혈관화를 감소시키는 방법으로서, 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 영양 보충물이 표 1의 성분을 포함하는 방법.

청구항 60

종양에서 산화 스트레스에 반응하는 능력을 감소시키는 방법으로서, 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 영양 보충물이 표 1의 성분을 포함하는 방법.

청구항 63

종양을 갖는 환자에서 순환 종양 세포를 감소시키는 방법으로서, 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물의 투여 전의 환자의 제1 순환 종양 세포 함량이 영양 보충물의 투여 후의 환자의 제2 순환 종양 세포 함량보다 적어도 10배 많은 방법.

청구항 67

종양-특이적 면역요법을 강화시키는 방법으로서, 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 종양-특이적 면역요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 70

제67항 내지 제69항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 71

종양에서 아폽토시스를 유도하는 방법으로서, 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 74

종양-함유 환자 집단에서 2년 생존율을 향상시키는 방법으로서, 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물을 수용한 종양-함유 환자 집단에 대한 2년 생존율이 일반적 보충물을 수용한 종양-함유 집단에 대한 2년 생존율의 적어도 2배인 방법.

청구항 78

제74항 내지 제76항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물을 수용하고, BMI가 19 미만인 중양-함유 환자 집단에 대한 2년 생존율이 일반적 보충물을 수용하고, BMI가 19 미만인 중양-함유 집단에 대한 2년 생존율보다 적어도 5배 높은 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, 중양-함유 환자 집단이 두부 및/또는 경부 종양을 갖는 환자를 포함하는 방법.

청구항 80

중양 세포의 AXL을 조절하는 방법으로서,

어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 중양 세포에서 AXL 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 중양 세포가 약물 내성 중양 세포인 방법.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 84

중양 세포에서 열쇼크 단백질을 조절하는 방법으로서,

어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 중양 세포에서 열쇼크 단백질의 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 방법.

청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서, 중양 세포가 약물 내성 중양 세포인 방법.

청구항 87

제84항 내지 제86항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 88

제84항 내지 제87항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 89

중양 세포에서 mTOR의 인산화를 조절하는 방법으로서,

어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 중양 세포에서 mTOR의 인산화를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 중양 세포가 약물 내성 중양 세포인 방법.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 92

제89항 내지 제91항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 93

종양 세포에서 AXL 및 열쇼크 단백질을 조절하는 방법으로서,

어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 종양 세포에서 AXL 농도 및 열쇼크 단백질 농도 둘 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 방법.

청구항 95

제93항 또는 제94항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 방법.

청구항 96

제93항 내지 제95항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 97

제93항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 98

종양 세포에서 m-TOR 인산화 및 AXL을 조절하는 방법으로서,

어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 종양 세포에서 AXL 농도 및 mTOR 인산화 둘 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 방법.

청구항 100

제98항 또는 제99항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 101

제98항 내지 제100항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 102

종양 세포에서 mTOR 인산화 및 열쇼크 단백질을 조절하는 방법으로서,

어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 종양 세포에서 열쇼크 단백질의 농도 및 mTOR 인산화 둘 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 방법.

청구항 104

제102항 또는 제103항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 방법.

청구항 105

제102항 내지 제104항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 107

종양 세포에서 mTOR 인산화, AXL 및 열쇼크 단백질을 조절하는 방법으로서,

어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 종양 세포에서 AXL 농도, 열쇼크 단백질의 농도 및 mTOR 인산화 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 방법.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 방법.

청구항 110

제107항 내지 제109항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 111

제107항 내지 제110항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 112

종양에서 VEGF를 감소시키는 방법으로서, 영양 보충물을 종양에서 VEGF 농도를 감소시키기에 충분한 양으로 제공하는 것을 포함하며, 영양 보충물이 셀레늄 및 어유를 포함하는 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 114

제112항 또는 제113항에 있어서, 화학요법제를 제공하는 추가 단계를 포함하는 방법.

청구항 115

종양에서 HIF- α 를 감소시키는 방법으로서, 화학요법 약물을 종양에서 HIF- α 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 제공하는 것을 포함하는 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 화학요법 약물이 탁솔, 아드리아마이신 및 아바스틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 117

제115항 또는 제116항에 있어서, 셀레늄 및 어유를 포함하는 영양 보충물을 제공하는 추가 단계를 포함하는 방법.

청구항 118

제117항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 119

종양에서 HIF- α 를 감소시키는 방법으로서, 영양 보충물을 종양에서 HIF- α 농도를 감소시키기에 충분한 양으로 제공하는 것을 포함하며, 영양 보충물이 셀레늄 효모 및 어유를 포함하는 방법.

청구항 120

제119항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 121

제119항 또는 제120항에 있어서, 화학요법제를 제공하는 추가 단계를 포함하는 방법.

청구항 122

종양에서 CD31을 감소시키는 방법으로서, 화학요법 약물을 종양에서 CD31 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 제공하는 것을 포함하는 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 화학요법 약물이 탁솔, 아드리아마이신 및 아바스틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서, 셀레늄 및 어유를 포함하는 영양 보충물을 제공하는 추가 단계를 포함하는 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 126

종양에서 CD31을 감소시키는 방법으로서, 영양 보충물을 종양에서 CD31 농도를 감소시키기에 충분한 양으로 제공하는 것을 포함하며, 영양 보충물이 셀레늄 및 어유를 포함하는 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 제시된 바와 같은 보충물인 방법.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서, 화학요법제를 제공하는 추가 단계를 포함하는 방법.

청구항 129

암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는 방법으로서, 암 세포를 화학요법 약물과 접촉시키는 것을 포함하며, 화학요법 약물이 암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 충분한 양으로 제공되는 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 종양 세포를 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하며, 보충물이 암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 충분한 양으로 제공되는 방법.

청구항 131

제130항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로서 제공되는 방법.

청구항 132

제130항 또는 제131항에 있어서, 영양 보충물이 표 1의 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 적어도 3개의 성분이 표 1에 제시된 바와 같은 양으로 제공되는 방법.

청구항 134

암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는 방법으로서, 암 세포를 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물과 접촉시키는 것을 포함하며, 보충물이 암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 충분한 양으로 제공되는 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 종양 세포를 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하며, 보충물이 암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 충분한 양으로 제공되는 방법.

청구항 136

제134항 또는 제135항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로서 제공되는 방법.

청구항 137

제134항 내지 제136항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1의 적어도 3개의 성분을 포함하는 방법.

청구항 138

제137항에 있어서, 적어도 3개의 성분이 표 1에 제시된 바와 같은 양으로 제공되는 방법.

청구항 139

암 치료에 효과적인 의약의 제조에서 화학요법 화합물 및 영양 보충물의 용도로서, 화학요법 화합물은 암 치료에 사용되며, 종양 세포의 복제 억제에 효과적인 화합물이며, 영양 보충물은 어유 및 셀레늄을 포함하는 용도.

청구항 140

제139항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 141

제139항 또는 제140항에 있어서, 화학요법 화합물이 암 치료에 사용되며, 종양 세포의 복제를 억제하는데 효과적인 복수의 화합물을 포함하는 용도.

청구항 142

제141항에 있어서, 복수의 화학요법 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀 중 2개 이상으로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 143

제138항 내지 제142항 중의 어느 한 항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 용도.

청구항 144

제138항 내지 제142항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 145

제7항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 용도.

청구항 146

암 화학요법제의 효능을 증가시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물은 어유 및 셀레늄을 포함하며, 영양 보충물은 암 화학요법제의 효능을 증가시키는데 충분한 양으로 제공되며, 암 화학요법제는 하나 이상의 약학적 화합물(들)을 포함하는 용도.

청구항 147

제146항에 있어서, 하나 이상의 약학적 화합물(들)이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 148

제146항 또는 제147항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 용도.

청구항 149

제146항 내지 제148항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 150

제149항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 용도.

청구항 151

화학요법제와 조합되어 사용되는 경우 복수의 종양 세포의 세포 주기 분포를 변경시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물은 어유 및 셀레늄을 포함하며, 영양 보충물은 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우 복수의 종양 세포의 세포 주기 분포에서 변경을 발생시키는데 효과적인 양으로 제공되는 용도.

청구항 152

제151항에 있어서, 변경이 복수의 종양 세포의 제1 부분의 S 기에 있어서 암 화학요법제 단독으로 처리된 상응하는 복수의 종양 세포의 제2 부분 대비 증가를 포함하는 용도.

청구항 153

제151항 또는 제152항에 있어서, 변경이 복수의 종양 세포의 제3 부분의 하위 G1 기에 있어서 암 화학요법제 단독으로 처리된 상응하는 복수의 종양 세포의 제4 부분 대비 증가를 포함하는 용도.

청구항 154

제151항 내지 제153항 중의 어느 한 항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 155

제151항 내지 제154항 중의 어느 항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 용도.

청구항 156

제151항 내지 제155항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 157

제156항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 용도.

청구항 158

암 화학요법제에 내성인 종양 세포의 감작성을 증가시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 셀레늄, 어유 또는 셀레늄과 어유의 조합물을 포함하며, 암 화학요법제가 하나 이상의 약학적 화합물(들)을 포함하는 용도.

청구항 159

제158항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 160

제158항 또는 제159항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 용도.

청구항 161

제158항 내지 제160항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 162

제161항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 용도.

청구항 163

암 화학요법제의 악액질 효과를 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 셀레늄, 어유 또는 셀레늄과 어유의 조합물을 포함하며, 암 화학요법제가 하나 이상의 약학적 화합물(들)을 포함하는 용도.

청구항 164

제163항에 있어서, 약학적 화합물이 이레사, 타세바, 알립타, 시스플라틴, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 165

제163항 또는 제164항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 또는 아미노산으로서 제공되는 용도.

청구항 166

제163항 내지 제165항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 167

제166항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 양에 따라 제형화되는 용도.

청구항 168

암 줄기 세포의 줄기-세포 특징을 변경시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 셀레늄, 어유 또는 조합된 셀레늄과 어유를 포함하는 용도.

청구항 169

제168항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 유래된 펩티드 또는 아미노산 형태로 존재하는 용도.

청구항 170

제168항 또는 제169항에 있어서, 줄기 세포 특징이 p-mTOR 또는 비멘틴 발현이며, p-mTOR 또는 비멘틴 발현이 암 줄기 세포에서 감소되는 용도.

청구항 171

제168항 내지 제170항 중의 어느 한 항에 있어서, 줄기 세포 특징이 베클린-1 발현이며, 베클린-1 발현이 암 줄기 세포에서 증가되는 용도.

청구항 172

제168항 내지 제171항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 화합물을 포함하는 용도.

청구항 173

암 줄기 세포의 증식을 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 셀레늄, 어유 또는 조합된 셀레늄과 어유를 포함하는 용도.

청구항 174

제173항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로부터 유래된 펩티드 또는 아미노산 형태로 존재하는 용도.

청구항 175

제173항 또는 제174항에 있어서, 의약이 암 줄기 세포에서 GRP78 발현을 감소시키는데 효과적인 용도.

청구항 176

제173항 내지 제175항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 암 줄기 세포에서 CHOP 발현을 증가시키는데 효과적인 용도.

청구항 177

제173항 내지 제176항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 178

제177항에 있어서, 3개 이상의 성분이 표 1에 기록된 바와 같은 양을 포함하는 제형으로 제공되는 용도.

청구항 179

종양에서 혈관화를 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하는 용도.

청구항 180

제179항에 있어서, 의약이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양에서 혈관화를 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 181

제179항 또는 제180항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 182

종양에서 산화 스트레스에 대해 반응하는 능력을 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하는 용도.

청구항 183

제182항에 있어서, 의약이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 산화 스트레스에 반응하는 종양의 능력을 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 184

제182항 또는 제183항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 185

종양을 갖는 환자에서 순환 종양 세포를 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하는 용도.

청구항 186

제185항에 있어서, 의약이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 환자에서 순환 종양 세포를 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 187

제185항 또는 제186항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 188

제185항 내지 제187항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 영양 보충물의 투여 전의 환자의 제1 순환 종양 세포 함량을 영양 보충물의 투여 후의 환자의 제2 순환 종양 세포 함량으로 감소시키는데 효과적이며, 제2 순환 종양 세포 함량이 제1 순환 종양 세포 함량의 10% 이하인 용도.

청구항 189

종양-특이적 면역요법을 강화시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하는 용도.

청구항 190

제189항에 있어서, 의약이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양-특이적 면역요법을 강화시키는데 상승 작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 191

제189항 또는 제190항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 192

종양에서 아폽토시스를 유도하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하는 용도.

청구항 193

제192항에 있어서, 의약이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양에서 아폽토시스를 유도하는데 상승 작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 194

제192항 또는 제193항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 195

종양-함유 환자 집단에서 2년 생존율을 향상시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하는 용도.

청구항 196

제195항에 있어서, 의약이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양-함유 환자 집단에서 2년 생존율을 향상시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 197

제195항 또는 제196항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 198

제195항 내지 제197항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 영양 보충물을 수용한 종양-함유 환자 집단에 대한 2년 생존율을 일반적 보충물을 수용한 종양-함유 집단에 대한 2년 생존율의 적어도 2배로 향상시키는데 효과적인 용도.

청구항 199

제195항 내지 제197항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 영양 보충물을 수용하고, BMI가 19 미만인 종양-함유 환자 집단에 대한 2년 생존율을 일반적 보충물을 수용하고, BMI가 19 미만인 종양-함유 집단에 대한 2년 생존율보다 적어도 5배 높게 향상시키는데 효과적인 용도.

청구항 200

제14항 내지 제199항 중의 어느 한 항에 있어서, 종양-함유 환자 집단이 두부 및/또는 경부 종양을 갖는 환자를 포함하는 용도.

청구항 201

종양 세포에서 AXL을 조절하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 종양 세포에서 AXL 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 202

제201항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 용도.

청구항 203

제201항 또는 제202항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 204

제201항 내지 제203항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하여 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양 세포에서 AXL 농도를 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 205

종양 세포에서 열쇼크 단백질의 발현을 조절하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 종양 세포에서 열쇼크 단백질의 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 206

제205항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 용도.

청구항 207

제205항 또는 제206항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 용도.

청구항 208

제205항 내지 제207항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 209

제205항 내지 제208항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하여 화

학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양 세포에서 HSP90 발현을 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 210

종양 세포에서 mTOR의 인산화를 조절하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 종양 세포에서 mTOR의 인산화를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 211

제210항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 용도.

청구항 212

제210항 또는 제211항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 213

제210항 내지 제212항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하여 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양 세포에서 mTOR의 인산화를 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 214

종양 세포에서 AXL 및 열쇼크 단백질 둘 모두를 조절하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 종양 세포에서 AXL 농도 및 열쇼크 단백질 농도 둘 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 215

제214항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 용도.

청구항 216

제214항 또는 제215항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 용도.

청구항 217

제214항 내지 제216항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 218

제214항 내지 제217항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하여 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양 세포에서 열쇼크 단백질 및 AXL의 발현을 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 219

종양 세포에서 m-TOR 인산화 및 AXL을 조절하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 종양 세포에서 AXL 농도 및 mTOR 인산화 둘 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 220

제219항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 용도.

청구항 221

제219항 또는 제220항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 222

제219항 내지 제221항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하여 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양 세포에서 mTOR의 인산화 및 AXL의 발현을 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 223

종양 세포에서 mTOR 인산화 및 열쇼크 단백질을 조절하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 종양 세포에서 열쇼크 단백질의 농도 및 mTOR 인산화 둘 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 224

제223항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 용도.

청구항 225

제223항 또는 제224항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 용도.

청구항 226

제223항 내지 제225항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 227

제223항 내지 제226항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 화학요법 약물을 투여하는 단계를 추가로 포함하여 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양 세포에서 mTOR의 인산화 및 열쇼크 단백질의 발현을 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 228

종양 세포에서 mTOR 인산화, AXL 발현 및 열쇼크 단백질 발현을 조절하는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 종양 세포에서 AXL 농도, 열쇼크 단백질의 농도 및 mTOR 인산화 모두를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 229

제228항에 있어서, 열쇼크 단백질이 HSP90인 용도.

청구항 230

제228항 또는 제229항에 있어서, 종양 세포가 약물 내성 종양 세포인 용도.

청구항 231

제228항 내지 제230항 중의 어느 한 항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 232

제228항 내지 제231항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 종양 세포에서 mTOR의 인산화, 열쇼크 단백질의 발현 및 AXL의 발현을 감소시키는데 상승작용적 효과를 제공하는 용도.

청구항 233

종양에서 혈관 성장 인자를 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 셀레늄 및 어유를 포함하며, 종양에서 VEGF 농도를 감소시키는데 충분한 양으로 제공되는 용도.

청구항 234

제233항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 바와 같은 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 235

제233항 또는 제234항에 있어서, 화학요법제를 제공하는 추가 단계를 포함하는 용도.

청구항 236

종양에서 HIF- α 를 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 화학요법 약물의 용도로서, 화학요법 약물이 종양에서 HIF- α 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 제공되는 용도.

청구항 237

제236항에 있어서, 화학요법 약물이 탁솔, 아드리아마이신 및 아바스틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 238

제236항 또는 제237항에 있어서, 의약이 셀레늄 및 어유를 포함하는 영양 보충물을 추가로 포함하는 용도.

청구항 239

제238항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 용도.

청구항 240

종양에서 HIF- α 를 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하며, 영양 보충물이 종양에서 HIF- α 농도를 감소시키는데 충분한 양으로 제공되는 용도.

청구항 241

제240항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 용도.

청구항 242

종양에서 CD31을 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 화학요법 약물의 용도로서, 의약이 화학요법 약물을 종양에서 CD31 농도를 감소시키는데 효과적인 양으로 포함하는 용도.

청구항 243

제242항에 있어서, 화학요법 약물이 탁솔, 아드리아마이신 및 아바스틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 244

제242항 또는 제243항에 있어서, 의약이 셀레늄 및 어유를 포함하는 영양 보충물을 추가로 포함하는 용도.

청구항 245

제244항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 246

종양에서 CD31을 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 셀레늄 및 어유를 종양에서 CD31 농도를 감소시키는데 충분한 양으로 포함하는 용도.

청구항 247

제246항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 3개 이상의 성분을 포함하는 용도.

청구항 248

암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 화학요법 약물의 용도로서, 의약이 화학요법 약물을 암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 충분한 양으로 포함하는 용도.

청구항 249

제248항에 있어서, 의약이 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 추가로 포함하는 용도.

청구항 250

제249항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로서 제공되는 용도.

청구항 251

제249항 또는 제250항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 용도.

청구항 252

제251항에 있어서, 적어도 3개의 성분이 표 1에 제시된 바와 같은 양으로 제공되는 용도.

청구항 253

암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 효과적인 의약의 제조에서 영양 보충물의 용도로서, 영양 보충물이 어유 및 셀레늄을 포함하며, 보충물이 암 세포에서 PD-L1 발현을 감소시키는데 충분한 양으로 제공되는 용도.

청구항 254

제253항에 있어서, 셀레늄이 셀레늄 효모로서 제공되는 용도.

청구항 255

제253항 또는 제254항에 있어서, 영양 보충물이 표 1에 기록된 적어도 3개의 성분을 포함하는 용도.

청구항 256

제255항에 있어서, 적어도 3개의 성분이 표 1에 제시된 바와 같은 양으로 제공되는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 6월 13일 출원된 미국 가출원 번호 62/519,093, 2017년 6월 13일 출원된 미국 가출원 번호 62/519,096, 2017년 12월 5일 출원된 미국 가출원 번호 62/595,002 및 2018년 5월 11일 출원된 미국 가출원 번호 62/670,275의 이익을 청구한다. 이들 및 모든 다른 참조된 외부 자료는 이들의 전체 내용이 참조로서 본원에 포함된다. 참조로서 포함되는 참고문헌에서의 용어의 정의 또는 사용이 본원에 제공된 상기 용어의 정의와 불일치하거나 상반되는 경우, 본원에 제공된 상기 용어의 정의가 우선하는 것으로 간주된다.

[0002] **발명의 분야**

[0003] 본 발명의 분야는 암 화학요법, 특히 영양 보충물과 조합된 암 화학요법이다.

배경 기술

[0004] **배경**

[0005] 배경 설명은 본 발명의 이해에 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 정보가 선행 기술이거나 본원에 청구된 발명과 관련이 있거나, 구체적 또는 암시적으로 언급된 임의의 간행물이 선행 기술임을 인정하는 것은 아니다.

[0006] 암의 치료에 이용되는 화학요법 프로토콜은 환자에게 명백히 도움이 될 수 있지만, 일부 암 특히, 재발 또는 내성 종양에서는 효과가 없거나 효과가 덜할 수 있다. 또한, 화학요법은 구역, 체중 감소, 탈모, 면역억제 및 피부 자극을 포함하는 상당한 부작용과 관련된다.

[0007] 화학요법의 효과를 향상시키기 위한 시도가 또한, 이루어졌다. 일부 연구에서는 어유(fish oil)의 섭취가 화학요법으로부터의 결과를 개선시킬 수 있음을 제안하였으나, 다른 연구에서는 어유가 지장을 줄 수 있다고 제안하였다(Daenen et al, JAMA Oncol (2015) 1(3):350-358). 나노입자로서의 화학요법제의 제형화가 또한 시도되었

다(Xu et al, Coll. Surf. B: Biointerfaces (2006) 48(1):50-57). 그러나, 모든 화학요법 약물이 이러한 제제 형화에 적합한지의 여부는 불분명하다. 다약제 내성을 간섭하기 위해 설계된 siRNA와 화학요법 약물의 공동전달이 또한 연구되었다. 그러나, 이러한 siRNA는 서열 특이적이며, 일부 종양에 적합하지 않을 수 있다.

[0008] 화학요법의 부작용의 완화는 일반적으로 증상 경감 제공에 방향이 설정되어 있다. 예를 들어, 식이 변형 및 소량의 식사, 특정 음식을 피하는 빈번한 식사와 함께 구역을 감소시키기 위한 항구토제가 사용될 수 있다. 불행히도, 이러한 접근법은 항상 효과적이지는 않다. 일부 예에서, 화학요법제는 부작용을 감소시키기 위해 감소된 독성을 갖도록 선택되나, 이러한 제제는 또한 종양 세포에 대해 감소된 효과를 가질 수 있다.

[0009] 또한, 화학요법제에 대해 내성인 암 세포의 감작성을 향상시키기 위한 시도가 이루어졌다. 예를 들어, 미국 특허 번호 7906554(Kelley)는 화학요법제의 효과를 향상시키는데 있어서 이소플라본의 용도를 기술한다. 그러나, 제공된 유일한 데이터는 그 자체로 상당한 항암 활성(테하이드로에콜)을 갖는 것으로 알려진 화합물에 대한 것이기 때문에, 효과가 명백하게 입증된 것으로 보이지 않는다. 미국 특허 번호 83463943(Kim and Kim)은 화학요법제에 대한 암 세포를 감작시키는데 있어서 글루코사민의 용도를 기술한다. 그러나, 효과적인 것으로 밝혀진 글루코사민의 농도(1 mM 이상)가 생체내에서 달성될 수 있는지의 여부는 명확하지 않다. 미국 특허 번호 9095602 (Gleave et al.)는 내성 암에서 화학감작성을 향상시키기 위해 TRPM-2 유전자 활성을 억제하는데 항-센스 DNA의 용도를 기술한다. 그러나, 이러한 접근법은 종양에 대한 항-센스 DNA를 안전하고 선택적으로 제공하는 수단을 필요로 한다. 또한, 이러한 특이적 유전자 억제가 다양한 암 세포 유형 및 화학요법 메커니즘에 걸쳐 효과적일지는 확실하지 않다.

[0010] 따라서, 암 화학요법의 효과를 향상시키고/시키거나 부작용을 감소시키고 화학요법 내성 암 세포의 감작성을 증가시키기 위한 안전하고 효과적인 조성물 및 방법이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0011] **발명의 개요**

[0012] 본 주제는 어유 및 셀레늄을 포함하는 보충물이 암 치료를 개선하기 위한 화학요법제와 조합되어 또는 단독으로 사용될 수 있는 조성물 및 방법을 제공한다. 효과적이면서도 입맛에 맞는 것으로 입증된 어유와 셀레늄을 포함하는 바람직한 식이 보충물에 대한 구체적 제형이 제공된다.

[0013] 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용은 다양한 종양 세포주에서 증식을 감소시키고, 다양한 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우 상승작용적 방식으로 작용하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 이렇게 처리된 암 세포에서 세포 주기 단계 분포(cell cycle phase distribution)의 변화와 함께 아포토시스 및 산화 스트레스와 관련된 생화학적 마커의 증가가 발견된다. 유사하게는, 화학요법제와 조합된 또는 단독의 이러한 보충물로의 처리에 대한 다양한 종양 유형의 동물 모델에서 종양 크기의 감소가 발견된다. 종양 크기를 감소시키는 것 이외에, (단독의 또는 화학요법 약물과 조합된) 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용은 종양-관련 혈관의 수 및 크기를 감소시키는 것으로 발견되었으며, 이는 항-혈관신생 효과를 나타낸다. 또한, 어떤 화학요법 약물은 단독으로 사용될 경우 종래 기록되지 않은 항-혈관신생 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 종양 크기 감소 이외에, (단독의 또는 화학요법제와 조합된) 이러한 보충물의 사용은 종양 진행의 지시인자 및 전이 발생을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 유사하게는, 임상 환경에서, 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용은 순환 종양 세포의 수를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

[0014] 놀랍게도, 암 줄기 세포 및 구형 세포(sphere cell)의 줄기 세포 특징이 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용에 의해 감소되었다. AXL 시그널링이 또한 변경되었다. 또한, 이러한 보충물은 약물-내성 종양 세포를 이들이 내성을 나타내는 화학요법제에 대해 감작성을 띠게 하는 것으로 밝혀졌다. 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물로의 처리는 암 세포 및 면역계 세포 둘 모두에서 암 세포에 대한 면역 반응과 관련된 생화학적 마커의 발현을 변경시키는 것으로 밝혀졌으며, 이는 이러한 보충물이 면역요법을 보완하거나 강력하게 할 수 있음을 나타낸다.

[0015] 또한, 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물은 악액질 관련 쇠약을 완화시키는데 효과적이며, 이들의 칼로리 기여를 넘어서는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 지방, 근육 및 다양한 장기 조직의 질량이 동시의 항암요법에도 불구하고 개선되거나 유지된다. 또한, 악액질의 영향을 받은 조직과 관련된 생화학적 마커가 이러한 보충물의 사용으로 증가된다. 또한, 대다수가 염증과 관련된 다양한 사이토킨의 순환 농도가 이러한 보충물의 사용으로 정상화된다.

[0016] 전반적으로, 특히, 화학요법 약물과의 공동요법에서 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용은 항-종양 효과를 제공하며, 질환 관련 악액질 및 염증을 감소시킨다. 이러한 효과의 조합은 암 환자의 임상 연구에서 생존율을 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

[0017] 본 발명의 주제의 다양한 목적, 특징, 양태 및 장점은 하기 바람직한 구체예의 상세한 설명으로부터 더욱 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1: A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 이레사(Iressa)(3 μ M 내지 9 μ M)로의 처리 효과의 히스토그램.

도 2: A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 이레사(0.125 μ M 내지 1 μ M)로의 처리 효과의 히스토그램.

도 3: A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 이레사(0.5 μ M 내지 4 μ M)로의 처리 효과의 히스토그램.

도 4: A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 타세바(Tarceva)(5 μ M 내지 20 μ M)로의 처리 효과의 히스토그램.

도 5: A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 타세바(0.625 μ M 내지 5 μ M)로의 처리 효과의 히스토그램.

도 6: A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 알림타(Alimta)(0.125 μ M 내지 1 μ M)로의 처리 효과의 히스토그램.

도 7: A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 시스플라틴(Cisplatin)(0.125 μ g/mL 내지 1 μ g/mL)으로의 처리 효과의 히스토그램.

도 8: MDA-MB-231 유방암 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 도세탁셀(Docetaxel)(1.25 μ M 내지 5 μ M)으로의 처리 효과의 히스토그램.

도 9: MDA-MB-231 유방암 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 시스플라틴(1.25 μ g/mL 내지 10 μ g/mL)로의 처리 효과의 히스토그램.

도 10: 배양물 중 A549 세포의 증식에 대한 셀레늄을 함유하는 보충물, 어유를 함유하는 보충물, 및 어유 및 셀레늄 둘 모두를 함유하는 영양 보충물의 효과.

도 11: Ki-67의 발현에 대한 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및/또는 화학요법제의 효과를 보여주는 그래프.

도 12: 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 타세바 연구에 활용된 마우스의 초기 체중.

도 13: 타세바, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물, 또는 이들의 조합물로 처리된 마우스에서 종양의 중량을 보여주는 히스토그램.

도 14: 인간 유방암 세포가 이식된 마우스에서 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및/또는 화학요법제의 효과의 히스토그램.

도 15: 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 화학요법으로의 공동요법에 의한 종양 부피 및 질량에 대한 효과의 그래프 설명.

도 16: 폐 암 세포의 주입에 의해 생성된 종양의 중량 및 중량 분포에 대한 이레사 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 조합된 이레사로의 처리의 효과의 히스토그램 및 사진.

도 17: 유방암의 생체내 모델에서 탁솔(Taxol) 및 아드리아마이신(Adriamycin) 처리 요법에 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 부가로 인한 종양 중량에 대한 효과의 그래프.

도 18: 유방암의 생체내 모델에서 탁솔 및 아드리아마이신 처리 요법에 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 부가로 인한 종양 부피에 대한 효과의 그래프.

- 도 19:** 종양 부피에 대한 아바스틴(Avastin) 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과의 히스토그램.
- 도 20:** 종양 부피에 대한 탁솔 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과의 히스토그램.
- 도 21:** 종양 부피 및 종양 중량에 대한 화학요법제 및/또는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과의 그래프.
- 도 22:** 종양 중량 분포 및 체중 증가에 대한 화학요법과 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 종래의 영양 보충물의 효과의 사진 및 히스토그램.
- 도 23:** 탁솔 또는 아드리아마이신과 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과를 평가하기 위한 전형적인 평가 프로토콜의 개략적 설명.
- 도 24:** 비치리된 대조군으로부터의 마우스의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 사진.
- 도 25:** 영양 보충물로 처리된 마우스로부터의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 사진 및 종양을 보여주는 사진.
- 도 26:** 탁솔로 처리된 마우스로부터의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 사진.
- 도 27:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 탁솔의 조합물로 처리된 마우스로부터의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 사진.
- 도 28:** 탁솔 또는 탁솔과 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 조합물로 처리된 마우스로부터의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 비교 사진.
- 도 29:** 아드리아마이신으로 처리된 마우스로부터의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 사진.
- 도 30:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 아드리아마이신의 조합물로 처리된 마우스로부터의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 사진.
- 도 31:** 아드리아마이신 또는 아드리아마이신과 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 조합물로 처리된 마우스로부터의 종양 및 관련 혈관을 보여주는 비교 사진.
- 도 32:** 인간 암의 생체내 모델에서 산화성 스트레스(즉, HIF- α) 및 혈관신생(즉, VEGF) 마커의 종양 발현에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 33:** 인간 암의 생체내 모델에서 혈관신생(즉, CD31) 및 전이(즉, MMP-9) 마커의 종양 발현에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 34:** 화학요법제(알립타, 1 μ M 또는 타세바, 5 μ M) 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 A549 종양 세포의 세포 주기 단계 분포.
- 도 35:** 유방암의 생체내 모델에서 다양한 아포토시스 마커의 종양 발현에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 36:** 유방암의 생체내 모델에서 Bcl-2, p-Bcl-2 및 카스파제 3 아포토시스 마커의 종양 발현에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 37:** 유방암의 생체내 모델에서 카스파제 8 아포토시스 마커의 종양 발현에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 38:** 유방암의 생체내 모델에서 사이토크롬 C의 발현에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 39:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물로 처리된 A549 폐암 세포에서 아포토시스를 보여주는 세포 배양물 플레이트의 사진.
- 도 40:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물로 처리된 A549 폐암 세포의 트립판 블루 염색.

- 도 41:** 유방암의 생체내 모델에서 종양 MDA의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 히스토그램.
- 도 42:** 유방암의 생체내 모델에서 종양 MDA의 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 히스토그램.
- 도 43:** A549 종양 구형(즉, 줄기) 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 이레싸(0.625 μM 내지 5 μM)로의 처리 효과의 히스토그램.
- 도 44:** A549 종양 구형(즉, 줄기) 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 타세바(1.25 μM 내지 10 μM)로의 처리 효과의 히스토그램.
- 도 45:** MDA-MB-231 종양 구형(즉, 줄기) 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 도세탁셀(1.25 μM 내지 5 μM)로의 처리 효과의 히스토그램.
- 도 46:** MDA-MB-231 종양 구형(즉, 줄기) 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 시스플라틴(1.25 $\mu\text{g/mL}$ 내지 10 $\mu\text{g/mL}$)으로의 처리 효과의 히스토그램.
- 도 47:** 화학요법제(알립타, 1 μM 또는 타세바, 5 μM) 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 A549 종양 구형 세포(즉, 줄기 세포)의 세포 주기 단계 분포.
- 도 48:** 부모 및 구형(즉, 줄기) A549 세포에서 다양한 단백질의 발현을 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 49:** A549 구형(즉, 줄기) 세포에서 줄기-세포 관련 단백질의 증가된 발현을 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 50:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 A549 구형(즉, 줄기) 세포에서 줄기 세포 특징의 감소를 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 51:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 A549 구형(즉, 줄기) 세포에서 줄기 세포 특징의 감소를 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 52:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 A549 구형(즉, 줄기) 세포에서 줄기 세포 특징의 감소를 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 53:** 유방암의 생체내 모델에서 암 줄기 세포 마커에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 54:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및/또는 이레사로 처리된 이레사-내성 암 세포의 현미경 사진.
- 도 55:** 이레사에 대한 HCC827 및 내성 HCC827Gr 세포주의 반응의 히스토그램.
- 도 56:** HCC827 및 내성 HCC827Gr 세포 간의 다양한 마커의 발현에서의 차이를 보여주는 웨스턴 블롯. 내성 HCC827Gr 세포는 줄기 세포 특징을 보여준다.
- 도 57:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과의 공동처리에서 1 μM 이하의 이레사에 대한 내성 HCC827Gr 세포의 감작화를 보여주는 히스토그램.
- 도 58:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과의 공동처리에서 4 μM 이하의 이레사에 대한 내성 HCC827Gr 세포의 감작화를 보여주는 히스토그램.
- 도 59:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 조합된 이레사로의 처리에 의한 내성 HCC827Gr 세포의 집락 형성의 억제.
- 도 60:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 조합된 이레사로의 처리에 의한 내성 HCC827Gr 세포에 의한 집락 형성의 억제를 보여주는 히스토그램.
- 도 61:** 이레사, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물, 및 조합된 처리로의 이레사 내성 HCC827GR 세포의 처리에 대한 세포 주기 단계의 빈도 분포.
- 도 62:** 이레사-내성 HCC827GR 세포에서 이레사의 첨가하에 및 첨가 없이 본 발명의 개념의 영양 보충물로의 전처리 후 세포 주기 단계의 빈도 분포.
- 도 63:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및/또는 화학요법제로 처리된 동물 모델에서 폐암 전이의 빈도.

- 도 64:** 타세바, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물, 및 타세바와 보충물의 조합물로 처리된 이식 마우스에서 종양 마커 함유 세포에 대한 면역조직화학적 염색 결과를 보여주는 현미경사진.
- 도 65:** 생체내 유방암 모델에서 탁솔 또는 아드리아마이신과 조합되어 사용되는 경우 전이 종양 부하에 대한 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.
- 도 66:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및/또는 다중 화학요법 약물로 처리된 종양-함유 마우스에서 전이의 빈도.
- 도 67:** 유방암의 생체내 모델에서 MMP-9의 종양 발현에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 68:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 임상 환자에서 순환 종양 세포의 감소.
- 도 69:** 유방암의 생체내 모델에서 면역 체크포인트 단백질 CD279 및 CD274에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 70:** 인간 암의 생체내 모델에서 원발성 종양 PD-L1 및 T 세포 PD-1에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 71:** 전이된 인간 암의 생체내 모델에서 전이 종양(즉, 젓샘) PD-L1 및 T 세포 PD-1에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 72:** 인간 암의 생체내 모델에서 종양 PD-L1 및 T 세포 PD-1에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯 및 히스토그램. 액틴은 대조군으로서 포함된다.
- 도 73:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물을 수용한 유방암 환자의 CD4/CD8 비율을 보여주는 그래프.
- 도 74:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물을 수용한 림프종 환자의 CD4/CD8 비율을 보여주는 그래프.
- 도 75:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및/또는 화학요법제로 처리된 종양 이식 마우스에서 지방 조직 및 근육 질량의 상대적 손실을 보여주는 히스토그램.
- 도 76:** 에너지 소비에 대한 종양 유전자 생성물의 영향을 개략적 설명.
- 도 77:** 종양에서 PTHrP 및 IL-6 발현에서 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리 및 상기 영양 보충물과 화학요법제로의 공동 처리의 효과를 보여주는 히스토그램.
- 도 78:** 종양 이식된 마우스에서 다양한 화학요법 약물과 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물을 이용한 공동요법의 효과를 특성규명하는 전형적인 연구 설계.
- 도 79:** 오메가-3 지방산으로 처리된 종양 함유 마우스에서 자가포식-관련 단백질 발현을 보여주는 웨스턴 블롯, 히스토그램 및 현미경사진.
- 도 80:** 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및/또는 화학요법제로 처리된 종양-함유 마우스에서 지방 조직의 보유를 보여주는 히스토그램 및 현미경사진.
- 도 81:** 종양-함유 마우스에서 백색 및 갈색 지방 조직의 보유에 대한 화학요법제 및/또는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과를 보여주는 히스토그램.
- 도 82:** 종양-함유 마우스에서 비복근 질량의 보유에 대한 화학요법제 및/또는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과를 보여주는 히스토그램.
- 도 83:** 종양-함유 마우스에서 비복근 질량 및 총 골격근 질량의 보유에 대한 화학요법제 및/또는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과를 보여주는 히스토그램.
- 도 84:** 종양-함유 마우스에서 뇌 중량 및 간 중량에 대한 화학요법제 및/또는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과를 보여주는 히스토그램.
- 도 85:** 종양-함유 마우스에서 심장 중량 및 비장 중량에 대한 화학요법제 및/또는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리의 효과를 보여주는 히스토그램.
- 도 86:** 종양-함유 마우스에서 폐 중량 및 비전이성 젓샘 중량에 대한 화학요법제 및/또는 어유 및 셀레늄을 함

유하는 영양 보충물로의 처리의 효과를 보여주는 히스토그램.

도 87: 유방암의 생체내 모델에서 근육 미토콘드리아 및 염증(즉, IL6) 마커에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. GAPDH는 대조군으로서 포함된다.

도 88: 인간 암의 생체내 모델에서 복합물 III 및 복합물 IV 미토콘드리아 복합물 단백질에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과를 보여주는 웨스턴 블롯. GAPDH는 대조군으로서 포함된다.

도 89: 인간 암의 동물 모델에서 IL-6, PTHrP, UCP-1, ATGL, 및 HSL 발현의 rtPCR 및 웨스턴 블롯의 연구 결과.

도 90: 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물을 사용하여 두경부암 환자에서 악액질 감소를 보여주는 그래프. 왼쪽 패널은 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물(사각형) 및 일반적 보충물(삼각형)로 처리된 환자의 체중의 평균 변화를 보여준다. 오른쪽 패널은 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 BMI > 19를 갖는 환자에 대한 체중의 평균 변화(사각형), 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 BMI > 19를 갖는 환자에 대한 체중의 평균 변화(백색 원), 일반적 보충물로 처리된 BMI < 19 이하의 BMI를 갖는 환자에 대한 체중의 평균 변화(삼각형) 및 일반적 보충물로 처리된 BMI < 19 이하의 BMI를 갖는 환자에 대한 체중의 평균 변화(흑색 원)를 보여준다.

도 91: 인간 암의 생체내 모델에서 사료 섭취에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 92: 유방암의 생체내 모델에서 VEGF의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 93: 유방암의 생체내 모델에서 VEGF의 혈장 농도에 대한 탁솔, 아드리아마이신 또는 아바스타틴 제제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 히스토그램.

도 94: 유방암의 생체내 모델에서 TNF- α 의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 95: 유방암의 생체내 모델에서 TNF- α 및 IL6의 혈장 농도에 대한 탁솔, 아드리아마이신 또는 아바스타틴 제제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 히스토그램.

도 96: 인간 암의 생체내 모델에서 IL1- β 및 IL-10의 혈장 농도에 대한 탁솔, 아드리아마이신 또는 아바스타틴과 조합된 및 단독의 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 97: 유방암의 생체내 모델에서 IL1- β 의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 98: 유방암의 생체내 모델에서 IL6의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 99: 유방암의 생체내 모델에서 IL2의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 100: 유방암의 생체내 모델에서 IFN- γ 및 IL-2의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 히스토그램.

도 101: 유방암의 생체내 모델에서 IL10의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 102: 유방암의 생체내 모델에서 IFN- γ 의 혈장 농도에 대한 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과의 그래프.

도 103: 종양 진행에 영향을 끼치는 AXL 시그널링 및 인자의 개략적 설명.

도 104: HCC827 및 HCC827GR(이레사-내성) 세포에서 AXL 및 p-MET 발현의 웨스턴 블롯.

도 105: 약물(이레사)-내성 HCC827GR 세포에서 AXL 발현에 대한 셀레늄(영양분 A) 및 어유(영양분 B)의 조합된 효과의 웨스턴 블롯. GAPDH는 대조군으로서 제공된다.

- 도 106: AXL 발현의 조절을 위한 다양한 포인트를 제공하는, AXL 단백질 발현 경로의 개략적 설명.
- 도 107: 약물(이레사)-내성 세포 HCC827GR 세포 및 비-내성 부모 HCC827 세포에서 HSP90 및 AXL의 발현의 웨스턴 블롯. GAPDH는 대조군으로서 제공된다.
- 도 108: 셀레늄(영양분 A) 및 어유(영양분 B)의 조합물을 사용한 약물(이레사)-내성 종양 세포에서 AXL 및 HSP90 발현 감소를 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 109: mTOR 경로의 개략적 설명.
- 도 110: 셀레늄(영양분 A) 및 어유(영양분 B)의 조합물을 사용한 약물(이레사)-내성 종양 세포에서 AXL, HSP90 및 p-mTOR 발현 감소를 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 111: 인간 암의 생체내 모델로부터의 종양 세포에서 열쇼크 단백질(HSP90)에 대한 화학요법 화합물과 조합된 및 단독의 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리에 의한 효과를 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 112: 인간 암의 생체내 모델로부터의 종양 세포에서 p-AXL에 대한 화학요법 화합물과 조합된 및 단독의 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리에 의한 효과를 보여주는 웨스턴 블롯.
- 도 113: 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 종래의 일반적 보충물을 사용한 두경부암 환자의 2년 생존율의 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] **상세한 설명**
- [0020] 하기 설명은 본 발명의 이해에 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 정보가 선행 기술이거나 본원에 청구된 발명과 관련이 있거나, 구체적 또는 암시적으로 언급된 임의의 간행물이 선행 기술임을 인정하는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명의 주제는 영양 보충물(예컨대, 어유, 셀레늄 효모 형태의 셀레늄, 크로뮴 및 특정 식물-유래된 물질(뉴트라웰(NutraWell))을 포함하는 보충물 및/또는 셀레늄 및 어유를 포함하는 보충물)이 화학요법과 조합되어 사용되는 조성물 및 방법을 제공한다. 화학요법제와 보충물로의 조합 요법은 놀랍게도 종양 크기 감소 및/또는 세포 증식 감소에서 현저한 상승작용적 효과를 제공한다. 또한, 방사선요법의 부작용이 완화되며, 종양 세포에서 아포토시스 관련된 유전자의 발현이 조절된다. 놀랍게도, 본 발명의 개념의 보충물은 또한 화학요법제에 대한 내성 암 세포의 감작성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.
- [0022] 개시된 기술이 이들 접근법과 관련된 부작용을 감소시키면서 암의 치료에 사용되며, 화학요법에 내성인 암의 치료에 사용되는 현재의 화학요법 프로토콜의 효과를 향상시키는 것을 포함하는 많은 유리한 기술적 효과를 제공한다라는 것을 인지해야 한다.
- [0023] 하기 논의는 본 발명의 주제의 많은 예시적 구체예를 제공한다. 각각의 구체예가 본 발명의 요소의 단일 조합을 나타내지만, 본 발명의 주제는 개시된 요소의 모든 가능한 조합을 포함하는 것으로 고려된다. 따라서, 하나의 구체예가 요소 A, B, 및 C를 포함하고, 제2의 구체예가 요소 B 및 D를 포함하는 경우, 본 발명의 주제는 비록 명백히 개시되지 않더라도 A, B, C, 또는 D의 다른 나머지 조합을 포함하는 것으로 또한 고려된다.
- [0024] 일부 구체예에서, 본 발명의 특정 구체예를 기재하고 청구하기 위해 사용되는 성분, 특성, 예를 들어, 농도, 반응 조건 등의 양을 표현하는 숫자는 일부 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 일부 구체예에서, 기재된 설명 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 특정 구체예에 의해 획득하고자 하는 원하는 특성에 따라 가변적일 수 있는 근사치이다. 일부 구체예에서, 수치 파라미터는 보고된 유효 숫자의 수의 견지에서 일반적인 반올림 기술을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 일부 구체예의 넓은 범위를 기재하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에 기재된 수치 값은 실시 가능한 한 정확하게 보고된다. 본 발명의 일부 구체예에 제시된 수치 값은 이들 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 반드시 발생하는 특정 오차를 함유할 수 있다.
- [0025] 하기 기술된 일부 발견은 어유 및 셀레늄 공급원의 사용에 관한 것인 반면, 본 출원인은 표 1에 제공된 영양 보충물 제형(즉, 뉴트라웰)이 어유 및 셀레늄을 포함함을 주목한다. 셀레늄은 바람직하게는 셀레늄 효모 또는 이의 성분(예컨대, 셀레늄 효모로부터 제조된 펩티드 및/또는 아미노산)으로서 제공된다. 어유 및 셀레늄 효모 연구에서 발견된 이러한 효과는 이러한 영양 보충물의 사용으로 확장될 수 있다. 뉴트라웰은 높은 수준의 허용도

를 가지며, 통상적인 치료법과 조합되어 예상치 못한 유익한 항-종양 활동을 갖는 것으로 밝혀졌다. 하기 제시된 바와 같이, 이러한 영양 보충물은 또한, 하나 이상의 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우 현저한 유익한 효과를 보여준다.

성분	최소	최대	단위
말토덱스트린	10000	50000	mg
유장 단백질 분리물	5000	60000	mg
유장 단백질 농축물	1000	50000	mg
프록토올리고당류/이눌린	40	15000	mg
과립화된 꿀	1000	9000	mg
귀리 섬유	500	15000	mg
천연 프렌치 바닐라 향료	500	20000	mg
대두 단백질	500	50000	mg
갈색화 분말 흑설탕	500	10000	mg
천연 바닐라 마스킹 향료	500	5000	mg
레시틴	200	10000	mg
우유, 무지방	50	5000	mg
쌀 단백질 분말	50	5000	mg
칼슘 카세이네이트	50	2000	mg
오일			
아마인유	100	7000	mg
카놀라유	100	7000	mg
보리지 오일	100	7000	mg
올리브유	100	7000	mg
어유	150	10,000	mg
순수 레몬 오일	100	1000	mg
순수 오렌지 오일	50	1000	mg
혼합 토코페롤	0.5	200	mg
비타민/무기질			
포타슘 포스페이트	200	1500	mg
칼슘 카르보네이트	100	5000	mg
콜린 바이타르트리이트	150	2500	mg
소듐 클로라이드	100	2000	mg
칼슘 포스페이트 트리베이직	100	2000	mg
아스코르브산	50	3000	mg

[0026]

포타슘 클로라이드	50	2000	mg
마그네슘 옥사이드	50	500	mg
셀레늄 효모	30	4000	mcg
크롬 효모	30	3000	mcg
몰리브덴 효모	30	2000	mcg
이노시톨	10	5000	mg
아연 설페이트 모노하이드레이트	5	200	mg
건조 비타민 E 아세테이트	5	2000	IU
니아신아미드	5	500	mg
페릭 오르쏘포스페이트	3	100	mg
칼슘 판토테네이트	3	200	mg
망간 설페이트 모노하이드레이트	3	100	mg
베타 카로틴	1	100	mg
구리 글루코네이트	1	15	mg
비타민 D3	25	5000	IU
비타민 K2	2	1000	mcg
피리독신 HCl	0.5	200	mg
포타슘 아이오다이드	0.5	1500	mg
리보플라빈	0.5	1000	mg
티아민 하이드로클로라이드	0.5	2500	mg
건조 비타민 K1	1	500	mcg
비타민 A 아세테이트	500	100000	IU
엽산	100	10000	mcg
d-비오틴	10	10000	mcg
비타민 B12	1	3000	mcg
아미노산			
L-카르니틴	300	30000	mg
L-글루타민	500	60000	mg
L-아르기닌 염기	500	30000	mg
타우린	50	2000	mg
L-리신	50	2000	mg
알파 리포산	10	1000	mg
레스베라톨	15	1500	mg
코-엔자임 Q10	10	5000	mg
글리신	5	1000	mg

[0027]

프롤린	5	1000	mg
박테리아 배양물			
락트. 아시도필루스 (총 약 100 억개)	2	500	mg
비피도 비피둠 (총 약 100억개)	2	500	mg
락트. 볼가리쿠스 (총 약 100억개)	2	500	mg
비피도. 롱굴 (총 약 100억개)	2	500	mg
스트렙토. 써모필루스 (총 약 100억개)	2	500	mg
효소			
파파인	5	100	mg
펩신	5	100	mg
리파제	5	100	mg
브로멜라인	5	100	mg
판크레아틴 4X	0.5	100	mg
락타제	1	100	mg
베타인 HCl	3	100	mg
식물 생성물			
파인애플 주스 분말	2	500	mg
파파야 열매 분말	2	500	mg
케르세틴	30	3000	mg
EGCG	25	600	mg
OPC	15	500	mg
안토시아닌	15	5000	mg
엘라그산	10	300	mg
아스타잔틴	2	90	mg
푸코이단	20	1500	mg
버섯 제조물			
코르디셉스	5	6000	mg
가노더마 루시둠	15	10000	mg
시이타케	40	15000	mg
마이타케	30	15000	mg
터키 테일	30	15000	mg

[0028]

[0029]

표 1

[0030]

표 1에 제시된 조성물은 셀레늄 및 어유 이외에, 항-염증 활성, 혈당 수준 저하, 콜레스테롤 저하, 및 항-종양 활성을 포함하는 다양한 생리학적 및 생화학 효과를 갖는 성분을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 영양 보충물은 적어도 3개의 표 1에 나타낸 바와 같은 성분을 포함한다. 이러한 추가의 성분은 상승된 수준으로 필요한 비타민, 무기질, 및 아미노산의 보충을 제공한다. 다른 성분(예를 들어, 효소, 레시틴)은 섭취시 조성물의 성분의 소화 및 흡수에 도움을 준다. 이러한 보충 활성의 조합은 개별 성분의 단순한 상가 효과를 초과하는 상승작용적인 효과를 제공한다. 표 1에 제시된 조성물이 또한 맛조음 및 용인성을 개선시키는 역할을 하는 특정 착향제(예를 들어, 흑설탕, 꿀, 바닐라 향 및/또는 마스킹 제제)를 포함하는 것이 인지되어야 한다. 특정 성분(예를 들어, 꿀, 흑설탕, 우유, 쌀 단백질, 카세인)은 향 및 칼로리 에너지 둘 모두를 제공할 수 있다. 본 발명자는 상기 기재된 착향제의 조합이 유효량의 영양 보충물의 섭취에 대한 순응을 제공하는데 효과적인 것을 발견하였다. 일부 구체예에서, 이러한 착향제는 영양 보충물의 효과에 부정적인 영향을 미치지 않으면서 배제될 수 있다.

[0031]

표 1에 제시된 성분은 단일 제형(예를 들어, 환제, 정제, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액 등으로서)으로서 제공될 수 있거나 상이한 제형(예를 들어, 환제, 정제, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 또는 이의 조합으로서)으로서 분리될 수 있다. 표 1에 제시된 양은 예시적이며, 정상 키 및 다른 정상 건강상태의 성인에게 제공되는 전형적인 일일 투여량을 나타낸다. 이러한 양은 체질량, 성별, 의학적 상태 등의 차이를 설명하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 체중이 40킬로 이하인 비교적 작은 환자는 제공된 범위의 하한 또는 그 밑으로 제공된 투여량으로부터 이익을 얻을 수 있는 한편, 체중이 100킬로그램 이상인 비교적 큰 환자는 언급된 범위의 상한(또는 초과)으로 제공되는 투여량이 필요할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 일일 용량은 하루 종일 다회 용량으로 배분될 수 있

다. 이러한 일부 구체예에서, 이렇게 배분되는 각 용량의 조성물은 동일할 수 있다. 다른 구체예에서, 이러한 용량의 합이 필요한 보충을 제공한다면, 이렇게 분배되는 용량의 조성물은 상이할 수 있다.

[0032] 종양 세포 증식

[0033] 놀랍게도, 본 발명자는 어유와 셀레늄 효모의 조합물로의 다양한 암 세포의 처리가 특히, 암 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우, 세포 증식에 대한 직접적인 영향을 가짐이 발견되었다. 어유 및 셀레늄 펩티드를 포함하는 영양 보충물 및 화학요법제로의 종양 세포의 공동-치료의 효과의 예는 도 1, 도 2, 도 3, 도 4, 도 5, 도 6, 도 7, 도 8, 도 9 및 도 10에서 확인할 수 있다. 이들 도면은 화학요법제, 및 어유 보충물, 셀레늄 펩티드 보충물, 및 어유와 셀레늄 펩티드를 조합하여 제조한 보충물로 다양한 암 세포주를 처리한 효과를 보여준다. 도 1, 도 2 및 도 3은 A549 폐 종양 세포의 증식에 대한 PBS 또는 다양한 보충물과 조합된 이레사로의 처리 효과를 보여준다. 도시된 바와 같이, 어유 및 셀레늄 둘 모두를 함유하는 보충물의 사용은 A549 세포 증식을 감소시키며, 또한, 이레사와 조합되어 사용되는 경우 조합물은 A549 세포 증식을 감소시키는데 있어서 예상치 못한 상승작용적 효과를 제공한다. 이러한 영양 보충물이 A549 암 세포를 치료하기 위해 타세바와 조합되어 사용되는 경우 유사한 효과가 도 4 및 도 5에서 확인된다. A549 암 세포의 증식에 대한 조합된 어유 및 셀레늄 둘 모두를 함유하는 영양 보충물의 알립타와 조합된 효과는 도 6에 제시되어 있으며, 반면 A549 암 세포의 증식에 대한 시스플라틴과 조합된 이러한 영양 보충물의 효과는 도 7에 제시되어 있다. 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 화학요법제의 조합물에 대한 상승작용적 효과는 많은 경우, 특히 더 낮은 약물 농도에서 주목할만하다.

[0034] 발명자들은 놀랍게도, 화학요법제 및 어유/셀레늄 펩티드 보충물로의 공동-처리가 또한 비관련된 삼중-음성 유방암 세포주(MDA-MB-231)에서 유사한 효과를 제공함을 발견하였다. 세포 증식에 대해 72시간 동안 도세탁셀 및 어유/셀레늄 보충물로 이들 세포를 공동-처리한 전형적인 결과는 도 8에 제시된다. 이러한 화학요법제, 및 어유 및 셀레늄 둘 모두를 함유하는 보충물이 증식에서의 감소를 제공한 반면, 이들이 조합되어 사용되는 경우 놀라운 상승작용적 효과가 관찰된다. 어유, 셀레늄, 조합된 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 시스플라틴으로 MDA-MB-231 세포를 처리하는 경우 유사한 효과가 관찰된다. 놀랍게도, 증식 감소에서 상승작용적 효과가 시스플라틴과 조합되어 사용되는 경우 셀레늄 함유 보충물 및 셀레늄/어유 보충물 둘 모두에 대해서 발견된다.

[0035] 또한, 화학요법 약물과 조합된 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물의 효과는 생체내 연구에서 확인되었으며, 여기에서 Ki-61 증식 지수 마커는 면역세포화학에 의해 무인 모델의 젓새 종양에서 확인되었다. 이러한 연구의 전형적인 결과는 도 11에 도시되며, 여기에서 Ki-61 세포는 화살표로 표시된다. 도시된 바와 같이, 어유/셀레늄 보충물("N")로의 처리는 화학요법제(탁솔, 아드리아마이신)로의 처리에서와 같이 양성 세포의 수를 감소시킨다(이는 증식 지수의 감소를 나타냄). 영양 보충물 및 화학요법제 둘 모두의 조합물로의 처리는 증식 지수의 더욱 더 큰 감소를 제공하였다.

[0036] 전반적으로, 본 발명자는 어유 및 셀레늄(예를 들어, 셀레늄 효모 또는 효모 생성물 형태)을 포함하는 영양 보충물이 다양한 종양 세포 유형에서 증식을 감소시킬 수 있으며, 다양한 상이한 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우 상승작용적 효과를 제공할 수 있음을 발견하였다. 효과는 인간 질환의 생체내 동물 모델 및 세포 배양 둘 모두에서 관찰된다.

[0037] 종양 크기

[0038] 또한, 본 발명자는 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물이 인간 질환의 생체내 동물 모델에서 종양 크기를 감소시키며, 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 놀랍게도 상승작용적 방식으로 그렇게 할 수 있음을 발견하였다. 8FIG8A는 이러한 영양 보충물("뉴트라웰(Nutrawell)") 및 화학요법 약물 타세바에 대한 전형적인 평가 프로토콜의 예를 제공한다. 종양 중량을 계산하는데 이용될 수 있는, 이러한 연구에 사용되는 마우스의 초기 체중은 도 12에 제시되어 있다. 종양 중량(상부 패널) 및 종양 중량 분포(하부 패널)의 연구 결과는 도 13에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 종양 이식 28일 후 마우스를 희생시키고, 종양을 특성규명하였다. 비처리된 마우스는 모두 큰(>5g) 종양을 발달시켰다. 타세바 또는 뉴트라웰로 처리된 마우스는 여전히 상당한 수의 이러한 큰 종양을 나타냈다. 그러나, 타세바 및 어유/셀레늄 영양 보충물의 조합물로 처리된 마우스는 어떠한 큰 종양도 나타내지 않았으며, 상당한 비율의 작은 (<3g) 종양을 가졌다.

[0039] 유사한 결과가, 인간 유방암으로부터 유래된 세포가 이식되고, 유방암을 치료하는데 일반적으로 사용되는 화학요법 약물(예를 들어, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 등)과 조합된 어유/셀레늄 영양 보충물로 처리된 마우스에서 발견되었다. 도 14는 대조군(비처리) 마우스, 어유/셀레늄 영양 보충물로 처리된 마우스, 및 어유/셀레늄 영양 보충물과의 공동-처리하의 및 공동-처리 없이 다양한 화학요법제로 처리된 마우스에 대해 수행된 예시적인

처리 프로토콜(상부 패널) 및 종양 부피 연구의 결과(하부 패널)를 보여준다. 종양 부피는 두 개의 상이한 시기에 기록되었으며, 성장에 대한 효과를 보여준다. 비치리(대조군) 마우스는 4일에 걸쳐 종양 부피의 약 120 mm³ 증가를 보여준다. 도시된 바와 같이, 어유/셀레늄 영양 보충물과 조합되어 사용된 화학요법 약물인 탁솔, 아드리아마이신 및/또는 아바스틴은 이들 화학요법제 단독의 사용 대비 종양 성장의 현저한 감소율을 보여준다. 또한, 어유/셀레늄 영양 보충물 단독이 종양 성장 감소를 제공하였음이 이해되어야 한다.

[0040] 놀랍게도, 어유/셀레늄 영양 보충물로의 공동요법은 상승작용적 방식으로 화학요법 시약의 효과를 강화시키는 것으로 밝혀졌다. 도 15에 도시된 바와 같이, 이식된 마우스의 종양 부피(상부 패널)는 알립타 및 시스플라틴으로의 처리에 의해 크게 영향을 받지 않으며, 이는 이러한 조합된 화학요법에 대한 내성을 나타낸다. 이러한 화학요법 체계에 대한 타세바의 첨가는 종양 부피 감소에 있어서 단지 미미한 개선을 제공한다. 그러나, 알립타 및 시스플라틴이 어유/셀레늄 영양물과 조합되는 경우 큰 감소가 관찰되며, 뉴트라웰이 모든 3개의 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 더 큰 감소가 관찰된다. 종양 중량(하부 패널)에 대해서도 유사한 결과가 관찰된다.

[0041] 폐암 세포가 이식된 마우스에서 종양 중량에 대한 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 화학요법 약물 이례사로의 공동처리의 효과는 도 16에서 확인할 수 있다. 도시된 바와 같이, 이례사 단독의 처리는 종양 중량에서 단지 미미한 감소를 제공하는 반면(상부 왼쪽 패널), 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 이례사로의 공동처리는 비치리 대조군 마우스 대비 50% 초과만큼 종양 중량을 감소시켰다. 또한, 중량 분포(상부 오른쪽 패널)는 화학요법제로의 처리에 있어서 종양의 보통의 감소를 보이며(마우스 대부분은 6그램 초과 종양을 가짐), 반면 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과의 공동처리는 모두 6그램 미만의 중량을 갖는 종양을 발생시키며, 많은 종양이 3그램 미만의 중량을 갖는다. 대조군 및 처리군의 마우스로부터 수득된 전형적인 예시적 종양 사진은 도 16의 하부 패널에 제시된다.

[0042] 추가로, 생체내 연구는 도 2에 제시된 프로토콜을 사용하여 수행하였다.

군 1, n=10, 종양 양성 대조군
군 2, n=10, 총 영양 포물라
군 3, n=10, Taxol ^R (파클리탁셀) (ip, 5mg/kg 4일마다)
군 4, n=10, Taxol ^R (ip, 5mg/kg 4일마다)+총 영양 포물라
군 5, n=10, Adriamycin ^R (독소루비신)(iv, 2mg/kg 4일마다)
군 6, n=10, Adriamycin ^R (iv, 2mg/kg 4일마다)+총 영양 포물라

[0043]

[0044] 표 2

[0045] 도 17 및 도 18은 표 2에 기술된 바와 같이 유방암 세포가 이식된 마우스의 시험 군에서 종양 중량 및 부피 (각각)에 대한 전형적인 데이터를 보여준다. 도시된 바와 같이, 탁솔 또는 아드리아마이신을 사용하는 처리 요법에 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 첨가는 이들 화학요법제 단독의 사용 대비 종양 중량의 현저한 감소를 발생시킨다. 유사한 연구가 아바스틴 또는 탁솔과 조합된 본 발명의 개념의 영양 보충물의 효과를 결정하기 위해 수행되었다. 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물은 종양 세포 이식된 마우스에 일일 2회 0.4g으로 제공되었으며, 이때 아바스틴 또는 탁솔은 4일마다 5 mg/kg으로 복강내 제공되었다. 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 아바스틴으로 처리된 마우스에서 종양 부피에 대한 효과는 도 19에서 볼 수 있다. 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 탁솔로 처리된 마우스에서 종양 부피에 대한 효과는 도 20에서 찾아볼 수 있다. 종양 부피 감소의 개선은 아바스틴 및 탁솔 둘 모두와 영양 보충물로의 공동-처리로 관찰된다. 종양 부피(왼쪽 패널) 및 종양 중량(오른쪽 패널)에 대한 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물, 및 탁솔, 아드리아마이신 또는 아바스틴으로의 공동처리의 효과를 보여주는 유사한 연구의 결과는 도 21에 도시된다.

[0046] 생체내 연구 결과가 영양 보충물을 수용한 동물 대상체의 일반적인 영양 상태에 의해 영향을 받았는지의 여부를 결정하기 위해, 본 발명자들은 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물("TNuF") 및 시중의 영양 보충물(Prosure™, "P")로의 동등한 칼로리 보충으로의 공동처리의 결과를 비교하였다. 도 22(상부 패널)에 도시된 바와 같이, 화학요법 약물과 Prosure™로의 공동처리는 화학요법 약물 단독으로의 처리와 비교하여 겔보기 종양 크기에 서 약간의 감소를 발생시켰다. 그러나, 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 화학요법 약물로의 공동처리는 화학요법 약물 단독으로 처리된 대상체 대비 약 50% 만큼 겔보기 종양 크기를 감소시켰다. 유사한 효과가 종양 중량 분포에서도 관찰된다(20180449S4, 하부 패널 참조). 종양 크기 및 중량 감소에서의 개선은 단지 영양 상태의 개선 결과가 아님이 분명하다.

[0047] 신혈관화/혈관신생의 억제

[0048] 많은 경우, 고형 종양의 성장은 혈관신생 및/또는 신혈관화에 의해 촉진되어, 종양 질량 내에서 혈관 발달로 이어진다. 발명자들은 또한, 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 단독 및 화학요법제와 조합되는 사용되는 경우 둘 모두에서 종양의 혈관신생/신혈관화를 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 놀랍게도, 발명자는 또한, 일부 단독의 화학요법제에 대한 감소된 혈관신생/신혈관화 효과를 주목하였다. 발명자는 이러한 신혈관화의 감소가 종양에서 산화 스트레스를 유도하고/거나 이렇게 처리된 종양을 산화 스트레스에 더욱 민감하게 만든다고 믿는다.

[0049] 발명자는 화학요법제(예를 들어, 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴)와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용이 유방암의 생체내 무린 모델에서 종양의 혈관화에 대한 직접적이고 관찰가능한 효과를 가짐을 발견하였다. 예시적 연구에서, 마우스를 도 23에 묘사된 개략도에 도시된 바와 같이 처리하였다. 도 24는 비처리된 대조군의 마우스에서 전형적인 종양 및 관련 혈관의 사진을 제공한다. 종양과 연관된 여러 개의 상대적으로 큰 직경의 혈관을 볼 수 있다. 도 25는 영양 보충물 단독으로 처리된 군의 마우스에서 취한 유사한 사진을 제공한다. 종양과 관련된 혈관의 수는 이들의 직경에서와 같이 비처리된 대조군의 것과 비교하여 감소된다. 도 26 및 도 27은 각각 탁솔로 처리된 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물("N")과 조합된 탁솔로 처리된 마우스 군으로부터 취한 전형적인 종양의 사진을 제공한다. 놀랍게도, 탁솔 단독으로의 처리는 종양 관련 혈관의 수를 감소시키며, 또한 이들의 직경을 감소시키는 것으로 밝혀졌으며, 이는 이러한 화학요법 약물로의 처리의 공지된 효과가 아니다(도 26 참조). 도 27에 도시된 바와 같이, 탁솔 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 공동처리는 종양-관련 혈관의 극적인 감소를 발생시켰다. 유사한 결과가 도 28에 제시된 연구에서 발견되었다.

[0050] 도 29 및 도 30은 각각 유사한 연구에서 아드리아마이신, 및 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 조합된 아드리아마이신으로 처리된 마우스 군으로부터 취한 전형적인 종양의 사진을 제공한다. 유사한 결과가, 도 31에 도시된 바와 같이 아드리아마이신 또는 아바스틴과 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과에 대한 별개의 유사한 연구에서 발견되었다. 모든 경우에, 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리는 영양 보충물 없는 유사한 처리 대비 종양의 혈관화를 현저하게 감소시켰으며, 종양 부피를 현저하게 감소시켰다. 영양 보충물이 고형 종양의 혈관화를 감소시킬 수 있으며, 통상적인 화학요법제로의 처리에서 관찰된 고형 종양의 혈관화 감소를 향상시킬 수 있음이 분명하다.

[0051] 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물 및 화학요법제로의 처리의 혈관신생/신혈관화에 대한 효과가 또한 분자 수준에서 관찰될 수 있다. VEGF 및 CD31은 HIF- α 경로를 통한 종양 혈관신생과 관련된 마커이다. 도 32는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물("N"), 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴, 및 이들 화학요법제와 조합된 영양 보충물로 처리된 종양에서 HIF- α 및 VEGF의 웨스턴 블롯을 보여준다. 도시된 바와 같이, 영양 보충물은 HIF- α 수준을 감소시키며, 이때 화학요법제는 상대적으로 적은 효과를 갖는다. 유사한 감소가 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물, 및 더 적은 정도로 탁솔 및 아드리아마이신 둘 모두에 대하여 VEGF에서 관찰된다. 모든 경우에, 영양 보충물과 화학요법제의 조합물은 HIF- α 및 VEGF에서 극적인 감소를 제공한다. CD31이 특성규명되는 유사한 연구의 결과가 도 33에 도시된다. 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물은 CD31에서 극적인 감소를 제공하며, 유사한 감소가 아드리아마이신 및 아바스틴으로의 처리후 관찰된다. 영양 보충물 및 화학요법제로의 공동요법 후 CD31의 더욱 더 큰 감소가 발견된다.

[0052] 세포 주기 단계 분포에 대한 효과

[0053] 본 발명자는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 및 화학요법 약물로의 공동요법이 또한 생체내 및 실험관내 둘 모두에서 암 세포의 세포 주기 단계 분포에 대한 현저한 효과를 가짐을 발견하였다. 도 34에 도시된 바와 같이, A549 폐암 세포는 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물로 처리되는 경우 하위-G1으로의 약간의 이동, 및 알

립타로 처리되는 경우 하위-G1으로의 보통의 이동을 보인다. 영양 보충물 및 알립타 둘 모두로의 공동처리는 하위-G1으로의 상가적 이동보다 더 큰 이동을 보이며, 이는 상승작용적 효과를 나타낸다. 타세바 단독으로의 처리는 비처리된 대조군 세포 대비 세포 주기 분포에 있어서 거의 효과를 보이지 않으며, 그러나, 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 조합되어 사용되는 경우 하위-G1으로의 현저한 이동이 발견된다. 8FIG3B에서 화학요법 약물 타세바로의 유사한 연구 결과가 제시된다. 결과는 표 3에 요약되어 있다.

	하위G1	G0/G1	S	G2/M
대조군	1.2%	62.1%	17.6%	20.3%
셀레늄 300ng/ml + 어유 75 μM	19.6%	60.6%	19.2%	20.3%
알립타 1μM	45%	58.4%	36.3%	5.3%
알립타 1μM + 어유 75 μM 셀레늄 300ng/ml	60.1%	80.9%	17.2%	1.8%
타세바 5μM	5.9%	70.9%	14.2%	14.8%
타세바 5μM + 어유 75 μM 셀레늄 300ng/ml	9.6%	77.5%	11%	11.6%

어유의 농도는 이의 DHA 함량을 나타낸다.
어유 1그램은 220mg DHA 및 330mg EPA를 함유한다.

표 3

다양한 화학요법 약물과 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물로의 처리는 암 세포의 세포 주기 분포를 하위-G1 기로 이동시킬 수 있음이 분명하다. 하위-G1 기는 아포토시스와 관련되며; 이와 같이 화학요법 약물 및 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물로의 조합된 요법은 암 세포에서 아포토시스 및/또는 아포토틱 사건을 유도하는데 유용할 수 있음이 이해되어야 한다.

아포토시스/자가포식

상기 언급된 바와 같이, 세포 주기 단계 분포의 연구는 화학요법 약물과 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물로의 공동요법이 암 세포에서 아포토시스 및/또는 아포토틱 사건을 유도할 수 있음을 시사한다. 발명자는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 유방암에 대한 생체내 모델에서 종양의 아포토시스를 향상시키는데 효과적임을 발견하였다. 예를 들어, 도 35는 유방암 세포가 주입된 마우스에서 진행된 종양에서 아포토시스 마커(특히, VEGF, p53 및 HIF-α)의 발현에 대한, 이러한 영양 보충물, 화학요법제 탁솔, 아바스틴 또는 아드리아마이신, 및 영양 보충물과 조합된 이러한 화학요법제의 사용 효과를 보여준다. 도시된 바와 같이, 영양 보충물의 사용은 p53의 발현을 증가시키며, 반면 VEGF 및 HIF-α의 발현을 감소시킨다. 이러한 효과는 영양 보충물이 단독으로 사용되는 경우 또는 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우 관찰되며, 조합물은 향상된 효과를 제공한다.

Bcl-2, p-Bcl-2, 및 카스파제 3에 대한 유사한 연구 결과는 도 36에 도시되어 있다; 카스파제 8에 대한 유사한 연구 결과는 도 37에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용은 단독으로 사용되는 경우 및 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 둘 모두의 경우에서 Bcl-2의 발현을 감소시키며, p-Bcl-2 및 카스파제 3의 발현을 증가시킨다. 카스파제 8의 발현은 단독으로 사용되는 경우 및 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 둘 모두의 경우에서 감소된다. 도 38은 사이토크롬 C에 대한 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물("N"), 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 조합된 처리물로의 처리의 효과를 보여준다. 도시된 바와 같이, 보충물로의 처리는 사이토크롬 C의 약간의 증가를 제공하며, 탁솔 또는 아드리아마이신으로의 처리에 있어서는 증가가 전혀 또는 거의 발견되지 않았다. 여러 경우에서 이들 효과는 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 상승작용적으로 향상된다.

아포토시스의 생화학적 마커 이외에, 아포토틱 효과는 직접적으로 관찰될 수 있다. 예를 들어, 도 39에 도시된

바와 같이, 배양물에서 A549 세포의 성장은 셀레늄을 함유하는 보충물 또는 어유를 함유하는 보충물에서의 노출에 의해 약간 영향을 받으나, 어유와 셀레늄 둘 모두를 함유하는 보충물에 의해 극적으로 영향을 받는다. 유사하게는, 도 40에 도시된 바와 같이, 배양물 중 A549 세포의 트립판 블루 염색은 셀레늄을 함유하는 보충물 또는 어유를 함유하는 보충물에서의 노출시 세포 사멸 유도에서 단지 약간의 효과를 보이거나, 어유와 셀레늄을 둘 모두 함유하는 보충물에서의 노출시 세포 사멸에서 극적인 증가를 보인다. 셀레늄 또는 어유 중 어느 하나는 어느 정도의 효과를 보인 반면, 조합물의 이러한 효과는 상가적인 것보다 분명히 더 크다(즉, 상승작용적).

[0061] 산화 스트레스/저산소

[0062] 발명자는 본 발명의 개념의 영양 보충물이 지방암에 대한 생체내 모델에서 종양의 산화 스트레스를 향상시키는 데 (예를 들어, 산화 스트레스에 반응하는 종양의 능력을 억제하는데) 효과적임을 발견하였다. 예를 들어, 도 41은 지방암 세포가 주입된 마우스의 종양에서 말론디알데하이드(MDA) 수준에 대한, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물, 화학요법제 탁솔 또는 아드리아마이신, 및 영양 보충물과 조합된 이러한 화학요법제의 사용 효과를 보여준다. 도시된 바와 같이, (단독의 또는 화학요법 약물과 조합된) 영양 보충물의 사용은 MDA의 상대적 농도를 증가시키는데 효과적이며, 이는 종양에서 산화 스트레스의 향상을 나타낸다. 유사한 효과가 아바스틴에서 관찰된다(도 42 참조). (예를 들어, 영양 보충물이 아드리아마이신과 조합되어 사용되는 경우) 상승작용적 효과가 또한 발견된다. 이는 도 32에 도시된 바와 같이, 저산소증에 대한 마커인 HIF- α 에 대해 발견된 결과와 일관된다. 이러한 효과는 상기 기술되고 도 24 및 25에 도시된 신생혈관화의 감소에 보완적임이 이해되어야 한다.

[0063] 구형/줄기 세포 특징

[0064] 발명자는 또한, 화학요법 약물과 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 암 세포의 줄기 세포 특징 감소에 효과적일 수 있음을 발견하였다. 이러한 특징을 보이는 암 세포의 발달은 화학요법 약물에 대한 내성의 발달 및 전이 둘 모두에 관련된 것으로 여겨진다. 세포 배양물에서 형성되는 구형 세포는 생체내에서 암 줄기 세포의 발달을 적어도 부분적으로 억제하는 것으로 여겨짐이 이해되어야 한다.

[0065] 도 43에 도시된 바와 같이, A549 구형 세포는 이례사로의 처리에 상대적으로 내성이거나, 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물의 존재하에 감소된 증식을 보인다. 이례사 및 보충물이 조합되어 사용되는 경우, 효과가 향상되며, 상승작용적일 수 있다(예를 들어, 더 높은 이례사 농도에서). A549 폐암 구형 세포는 타세바에 대해 유사하게 내성이며, 세포를 타세바(예를 들어, 10 μ M) 및 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물의 조합물로 처리하는 경우 증식에서의 상승작용적 감소가 관찰된다(도 44 참조).

[0066] 유사한 효과가 MDA-MB-231 지방암 구형 세포에서 관찰된다. 도 45에 도시된 바와 같이, 이들 세포는 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물에 노출될 경우 증식에서 약간의 감소를 보이고, 도세탁셀에 대해 보통의 감작성을 보이며, 반면 도세탁셀과 보충물이 조합되어 사용되는 경우, 증식에서의 큰 감소를 유도하는 상승작용적 효과가 발견된다. MDA-MB-231 지방암 구형 세포는 시스플라틴 및 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물 둘 모두에 대해 비교적 내성이며, 그러나, 시스플라틴과 이러한 보충물이 조합되어 사용하는 경우 증식에서의 큰 감소가 발견된다(도 46 참조).

[0067] 8FIG3C에서 세포 주기 단계 분포에 대한 시스플라틴, 셀레늄, 어유, 조합된 셀레늄과 어유, 및 조합된 보충물과 시스플라틴의 효과가 제시된다. 제시된 바와 같이, 셀레늄 및 어유 단독은 하위-G1으로의 매우 약간의 이동을 제공하며, 반면 조합된 셀레늄과 어유는 비교적 큰 이동을 제공한다. 시스플라틴 단독은 하위-G1으로의 약간의 이동을 제공하며, 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물과 조합되어 사용되는 경우 향상된다. 결과는 표 4에 표로 제시되어 있다.

	하위 G1	G0/G1	S	G2/M
대조군	5.2%	67.4%	9.8%	22.8%
셀레늄 500ng/ml	12.3%	60.3%	13.9%	25.7%
어유 75 μM	13.6%	66.3%	14.3%	19.4%
어유 75 μM 셀레늄 500ng/ml	39.1%	57.9%	28.9%	13.1%
시스플라틴 5μg/ml	11.7%	48.5%	45.4%	6.1%
시스플라틴 5μg/ml + 어유 75 μM 셀레늄 500ng/ml	14.2%	30.9%	52.7%	16.4%

어유의 농도는 이의 DHA 함량을 나타낸다.
어유 1그램은 220mg DHA 및 330mg EPA를 함유한다.

[0068]

[0069]

표 4

[0070]

도 47에 도시된 바와 같이 유사한 결과가 알립타, 타세바 및 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물과 조합된 이러한 화학요법제로 처리된 A549 폐 암 구형 세포에서 발견된다. 이들 연구로부터의 결과는 표 5에 요약되어 있다.

	하위 G1	G0/G1	S	G2/M
1μM	20.9%	62.4%	30.4%	7.2%
알립타 1μM + 어유 75 μM 셀레늄 300ng/ml	28.9%	50.1%	40.4%	9.6%
타세바 5μM	42.8%	58.3%	32.7%	8.9%
타세바 5μM + 어유 75 μM 셀레늄 300ng/ml	51.9%	50.7%	41.2%	8.1%

[0071]

[0072]

표 5

[0073]

하위-G1은 아포토시스와 관련됨이 이해되어야 한다. 이와 같이, 발명자는 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물의 조합물의 사용이 암 구형 또는 줄기 세포에서 아포토시스 유도에 효과적일 수 있으며, 심지어 이러한 세포가 화학요법제에 대해 내성인 경우에도 효과적일 수 있는 것으로 여긴다.

[0074]

발명자는 또한, 화학요법제와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용이 암 구형 또는 줄기 세포와 관련된 생화학적 마커의 발현을 변경시킬 수 있으며, 이들을 비-줄기 암세포와 관련된 수준에 따르도록 함을 발견하였다. 도 48에 도시된 바와 같이, 다양한 생화학적 마커(특히, CD133, C-myc, IL-6, 및 CD44)의 발현은 부모 A549 폐암 세포 및 동일한 세포주로부터 유래된 구형 세포 간에 상이하다. 도 49는 부모 A549 세포 대비, 이러한 A549 구형 세포에서 줄기 세포와 관련된 마커 특히, E-카드헤린(상피세포 마커) 및 비멘틴(중간엽 마커)의 발현 수준(즉, "줄기세포능"과 관련된)을 보여준다.

[0075]

도 50에 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용은 A549 구형 세포에서의 다양한 생화학적 마커 특히, p-AMPK α, p-mTOR 및 비멘틴의 수준을 변경시킨다. p-mTOR 및 비멘틴은 A549 구형 세포에서 증가되며, 어유와 셀레늄 둘 모두를 함유하는 보충물에 노출시 부모 A549 세포의 수준과 유사한 수준으로 감소되며, 이는 줄기 세포 특징의 감소를 나타냄이 이해되어야 한다. A549 구형 세포에 대해 수행된 유사한 연구 결과도 도 51에 도시되어 있으며, 이는 어유와 셀레늄 둘 모두를 함유하는 보충물에 노출시 LC3-I 및 LC3II 증가를 보여준다. 유사한 연구는 GRP78, N-카드헤린 및 β-카테닌 감소를 보여준다(도 52 참조).

[0076]

상기 연구가 A549 구형 세포에 초점을 맞춘 반면, 인간 지방암의 동물 모델의 생체내 연구로부터 유사한 결과가

수득되었다. 도 53은 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물("N"), 탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴 및 영양 보충물과 조합된 이러한 화학요법제로 처리된 동물의 종양에서 CD29 및 CD24의 발현을 특성규명하는 연구의 결과를 보여준다. 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리는 CD29 발현에서 보통의 감소를 유도하며, 반면 화학요법제 약물로의 처리는 매우 적은 효과를 갖는다. 그러나, 조합된 요법은 CD29 수준을 강하게 감소시키는 것으로 발견되었으며, 이는 이러한 조합물이 생체내 종양의 줄기 세포 특징 감소에 상승작용적 효과를 제공함을 나타낸다. CD24의 발현은 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리에 더욱 반응적이며, 그러나, 화학요법제(특히, 아바스틴)와 조합되어 사용되는 경우 CD24 수준 감소에서 상승작용적 효과가 명백하다.

[0077] 전반적으로, 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물의 사용이 암 세포에서 줄기 세포 특징 및/또는 "줄기세포능"을 감소시킬 수 있으며, 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 상승작용적 방식으로 그렇게 할 수 있음을 발견하였다.

[0078] 약물 내성의 역전

[0079] 상기 기술된 바와 같이, 암 세포에서 줄기 세포 특징(예를 들어, "줄기세포능")의 발달은 약물 내성의 발달과 관련이 있었다. 놀랍게도, 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물이 내성인 것으로 입증된 화학요법 약물에 대한 약물-내성 암세포의 감작화에 효과적임을 발견하였다. 예를 들어, HCC827Gr 세포는 화학요법제 예컨대, 이레사에 대한 내성을 발달시킨 인간 폐암-유래된 세포이다. 셀레늄 + 어유 보충물의 존재 및 부재하에 배양물 중 이러한 세포의 이레사에 대한 노출 결과는 도 54에 도시되어 있다. 도 54에 도시된 바와 같이, 이레사에서의 노출은 내성 HCC827Gr 생존 세포의 수를 현저하게 감소시키지 않으며, 그러나, 이레사를 셀레늄 + 어유 보충물과 조합하여 사용하는 경우 생존 세포 수의 현저한 감소가 발견된다.

[0080] 또한, 이러한 감작화 효과는 세포 증식을 특징으로 하는 경우 발견된다. 도 55에 도시된 바와 같이, 어미 HCC827 폐암 세포주(왼쪽 패널)는 이레사에 감작성이며, 0.125 μM 이레사에서 증식이 80% 초과만큼 감소된다. 이에 반대, 약물 내성 HCC827Gr 폐암 세포(오른쪽 패널)는 1 μM 이레사의 존재하에서도 대조군 값의 거의 80%로 증식을 계속한다. 또한, 약물 감작성 부모 세포주 및 약물 내성 세포주 간의 차이는 여러 생화학적 마커의 발현에서 입증된다. 도 56에 도시된 바와 같이, 다양한 줄기 세포, 대사 및 상피간엽 이행(EMT) 유전자에 대한 유전자 발현의 차이는 감작성 부모 HCC827 세포와 내성 HCC827Gr 세포 간에 분명하다.

[0081] 도 57 및 도 58은 이레사와 셀레늄, 어유 또는 셀레늄과 어유 함유 보충물로의 내성 HCC827Gr 세포의 공동처리의 효과를 보여준다. 도시된 바와 같이, 보충물의 부재하에 이레사는 세포 증식에서 단지 최대 20% 감소를 유도한다. 어유와 셀레늄 둘 모두를 함유하는 보충물로의 처리는 증식에서 보통(약 50%)의 감소를 발생시킨다. 그러나, 셀레늄 및 어유 둘 모두를 함유하는 보충물로의 처리는 감작성 HCC827 부모 세포주로 관찰된 것과 유사한 수준으로 세포 증식을 감소시킨다(즉, 비처리된 대조군의 약 20%). 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물의 사용은 약물-내성 암세포가 내성인 것으로 입증된 약물을 포함하는 화학요법 약물에 대한 약물-내성 암세포의 감작화에 효과적임이 분명하다.

[0082] 도 59 및 도 60에 도시된 바와 같이, 집락 형성 감소와 관련하여 유사한 감작화가 셀레늄과 어유를 포함하는 보충물로의 처리에서 발견된다. HCC827Gr 세포에 의한 현저한 집락 형성은 0.5 μM 이레사의 존재하에 발견되나, 셀레늄과 어유의 조합물로 처리된 세포에서 크게 감소된다. 이러한 내성 암 세포에 의한 집락 형성의 억제에서 이레사(내성 HCC827Gr 세포에 의한 집락 형성 증가를 방지하지 않음) 및 셀레늄 + 어유 보충물 간의 상승작용적 효과는 분명하데, 집락 형성이 셀레늄 + 어유 보충물 단독으로 처리된 세포의 것보다 아래로 감소되기 때문이다.

[0083] 또한, 발명자는 어유와 셀레늄 효모로의 이러한 내성 암 세포의 처리가 도 61에 도시된 바와 같이 이들 세포의 세포 주기 단계 분포를 변형시킴을 발견하였다. 수치 결과는 표 6에 요약되어 있다. 도시된 바와 같이, 이레사 단독으로의 처리는 내성 HCC827GR 세포의 세포 주기 단계 분포에 대한 효과가 전혀 내지 거의 없다. 그러나, 어유와 셀레늄 효모의 조합물로의 이러한 세포의 처리는 S 및 하위G1 기 쪽으로 세포 주기 분포를 강하게 이동시킨다. 유사한 결과가 이레사 및 영양 보충물을 사용한 공동-처리로 관찰되며, 하위G1의 세포 백분율의 현저한 증가 및 G2/M 기의 세포의 부수적 감소를 갖는다. 이는 어유와 셀레늄 효모를 함유하는 영양 보충물이 이러한 화학요법-내성 세포에서 세포 주기 분포에 대한 예상치 못한 상승작용적 효과를 가짐을 나타낸다.

	하위 G1	G0/G1	S	G2/M
대조군	1.5%	72.45%	5.49%	22.05%
셀레늄 + 어유	24.5%	62.6%	20.5%	16.9%
이레사 1 μM	1.51%	76.1%	4.9%	18.9%
이레사 1 μM + 셀레늄 + 어유	32.3%	68.4%	20.9%	10.7%

[0084]

[0085]

표 6

[0086]

발명자는 놀랍게도, 어유와 셀레늄 효모를 함유하는 영양 보충물로의 화학요법 내성 세포(예컨대, HCC827GR)의 전처리는 이러한 세포가 내성인 것으로 입증된 화학요법제에의 후속 노출에 대해 이들 내성 세포를 감작화시키는 효과를 가질 수 있음을 발견하였다. XFIG4는 세포를 이레사에 노출시키기 전 72시간 동안 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 이레사-내성 HCC827GR 세포의 전처리 결과를 보여준다. 도시된 바와 같이, 이러한 전처리된 세포는 PBS로 전처리된 세포 대비 세포 증식에서 현저한 감소를 보여준다.

[0087]

도 62에 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄 효모를 함유하는 영양 보충물로의 이러한 전처리는 또한, 비처리된 세포 대비 세포 주기 단계 분포에 영향을 끼친다. 이러한 연구의 수치적 결과는 표 7에 요약되어 있다.

72h 동안 셀레늄+어유로 전처리됨

72h-전처리		하위 G1	G0/G1	S	G2/M
없음	대조군	3.99%	55.7%	16.6%	27.7%
없음	이레사 1 μM	6.95%	56.5%	16.2%	27.3%
셀레늄+어유	대조군	26.5%	46.2%	28.6%	25.2%
셀레늄+어유	이레사 1 μM	40.4%	47.3%	29.2%	23.5%

[0088]

[0089]

표 7

[0090]

도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄 효모를 함유하는 영양 보충물로의 전처리는 현저하게 더 높은 비율의 하위G1 및 S 기 세포 쪽으로 이러한 이레사-내성 세포의 세포 주기 단계 분포를 변경시킨다. 이러한 전처리된 세포에의 이레사 적용은 여전히 더 높은 백분율의 하위-G1 기 세포를 제공한다. 하위-G1 기는 아포토시스와 관련됨을 이해해야 한다.

[0091]

진행/전이의 감소

[0092]

발명자는 특히, 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우, 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물이 종양 전이 및/또는 진행을 효과적으로 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 예를 들어, 발명자들은 화학요법제와 조합된 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용이 원발성 종양 부위로부터의 전이를 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 도 63에 도시된 바와 같이, 비처리된 마우스가 폐암 세포의 이식 부위로부터 종양 세포의 광범위한 전이를 보인다. 전이 부위는 도 63의 상부 패널에서 화살표로 표시되며, 반면 하부 패널에 관찰된 것을 열거하였다. 이는 타세바("TT") 또는 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물("TN")로의 처리에 의해 어느 정도 감소되며, 그러나 상기 두 개의 조합물("TIN")을 사용한 경우 림프절 전이에 대한 정도가 가장 컸다. 이론에 구속되지 않으면서, 발명자들은 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물에 의해 및/또는 전이를 촉진하는 줄기 세포 특징 감소에 의해 타세바의 효과에 대하여 암 줄기 세포를 감작화시키기 때문일 수 있는 것으로 여긴다. 또한, 전이에서 이러한 감소는 이

식된 종양 세포의 특징인 EGFR 및 VEGF를 발현할 때 면역조직화학에 의해 확인된 세포 수에서의 감소가 현미경 수준에서 관찰될 수 있다. 도 64에 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물 및 화학요법제 둘 모두로 처리된 마우스로부터 취한 폐 조직 절편에서 확인된 이러한 세포의 수는 극적으로 감소한다. 도 65에 도시된 바와 같이, 유방암 세포가 이식된 시험 동물의 젖샘에서 전이성 종양 부하를 감소시키는데 있어서 유사한 결과가 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용으로 관찰되었다. 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물(N) 또는 탁솔의 사용은 젖샘의 종양 부하에 있어서 보통의 감소를 제공하였으며, 반면 탁솔과 보충물이 조합되어 사용되는 경우 극적인 감소가 발견된다. 아드리아마이신은 전이성 종양 부하 감소에서 탁솔보다 더욱 효과적인 것으로 발견되었으며, 그러나, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 공동요법은 전이에서 더욱 더 큰 감소를 제공하였다.

[0093] 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물이 다중 화학요법 약물 치료법과 조합되어 사용되는 경우 전이의 감소가 또한 발견되었다. 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 화학요법 약물로의 공동요법은 또한, 단독의 화학요법 약물의 사용 대비 전이 발생을 감소시킬 수 있다. 도 66에 도시된 바와 같이, 폐 전이는 처리되지 않은 모두 종양-함유 마우스에서 발견되었으며, 간 전이는 이러한 마우스의 40%에서 발생한다. 이는 다중 약물(AC = 아드리아마이신/시스플라틴, Tarc = 타세바)로의 조합 화학요법으로 처리되는 종양-함유 마우스에서 감소되나, 이러한 마우스의 80%는 여전히 폐 전이를 발달시켰다. 그러나, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물("Nutra")과의 공동요법은 폐 전이 발생을 비처리된 대조군 마우스 대비 40% 만큼 감소시켰다.

[0094] 전이 종양 및 종양 세포 감소의 관찰 이외에, 또한, 종양 전이 및 진행과 관련된 생화학적 마커에서의 감소가 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리시 발견되었으며, 이는 화학요법제로의 공동요법에 의해 강화되었다. 도 67에 도시된 바와 같이, 영양 보충물의 사용은 유방암 세포에서 종양 진행과 관련된 종양 관련 단백질 MMP-9의 발현을 상당히 감소시켰다. 이는 특히, 화학요법제(예를 들어, 탁솔("tax"), 아드리아마이신("adyri"), 아바스틴)와 조합되어 사용되는 경우 발견된다. MMP-9의 손실은 악성 종양 감소와 관련된다.

[0095] 놀랍게도, 발명자는 또한, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용이 인간 환자에서 순환 암 세포의 수를 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 16주 동안 처리된 환자로부터의 데이터가 도 68에 도시되어 있다. 상부 패널은 187개의 순환 종양 세포 "CTC" 계수로 1주로부터의 결과를 보여준다. 하부 패널은 9의 CTC 계수(본질적으로 배경)로 16주로부터의 결과를 보여준다. 발명자는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리가 순환 종양 세포의 극적인 감소를 제공할 수 있으며, 예를 들어, 걸보기 CTC 계수를 본질적으로 배경 또는 정상 수준 (또는 그 미만)으로 감소시켜 전이의 기회 및/또는 정도를 감소시킬 수 있는 것으로 여긴다. 발명자는 이러한 효과가 하나 이상의 화학요법제와의 공동요법에 의해 강화될 수 있는 것으로 믿는다.

[0096] 면역 체크포인트/면역요법

[0097] 화학요법제가 암 치료에 오랫동안 사용되었지만, 더욱 최근에는 면역학적 접근법이 탐구되었다. 종종 이러한 접근법은 종양 세포에 대한 면역 반응을 감소시키는 성분의 억제 및/또는 면역계의 구성요소의 활성화를 제공하는, 면역 체크포인트 분자의 조절에 관한 것이다. 놀랍게도, 발명자는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 이러한 면역 체크포인트 분자의 발현을 조정할 수 있음을 발견하였다. 예를 들어, 발명자는 도 69에 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 면역 체크포인트 단백질(예를 들어, CD279, CD274) 감소에 효과적이며, 또한, 통상적인 화학요법 약물(예를 들어, 탁솔("tax"), 아드리아마이신("adyri"), 아바스틴)과 조합되어 사용되는 경우 그럴 수 있음을 발견하였다.

[0098] 단독의 또는 다양한 화학요법제(탁솔, 아드리아마이신, 아바스틴)와 조합된 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로 처리된 동물 모델에서 T 세포에서 PD-1 및 종양 세포에서 PD-L1의 조절이 도 70의 폐암 세포 및 도 71의 유방암에 대해 도시된다. 도시된 바와 같이, 종양 관련 PD-L1은 영양 보충물 및 각각의 화학요법제로의 처리에 의해 어느 정도 감소되나, 조합된 이들의 사용에 의해 극적으로 감소된다(상승작용적 효과를 나타냄). 동일한 동물의 T 세포에서 PD-1 발현이 또한, 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물로의 처리에 의해 조정될 수 있으며, 이러한 효과는 화학요법제와의 공동요법에 의해 향상된다. 이레사("I") 또는 타세바("T")와 조합된 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물("N")을 사용한 유사한 연구의 결과가 도 72에 도시된다. 도시된 바와 같이, T 세포의 PD-1 발현(왼쪽 패널)은 이레사 또는 타세바(각각 TI 및 TT)로의 처리에 의해 미미하게 감소되나, 영양 보충물(각각 TIN 및 TTN)과의 공동요법에 의해 대략 정상 수준으로 회복된다. 정반대로, 종양 세포에서 PD-L1의 발현은 화학요법제 단독에 의해 본질적으로 영향을 받지 않으나, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 공동요법에 의해 감소된다. 전반적으로, 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물, 화학요법제, 또는 이러한 보충물 및

하나 이상의 화학요법제로의 처리 조합물로의 처리가 암 환자에서 면역요법의 결과를 강화시키거나 개선시킬 수 있음을 시사한다.

[0099] 또한, 임상 데이터는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물을 받은 암 환자에서 개선된 면역 기능을 입증한다. 예를 들어, 도 73 및 도 74에 도시된 바와 같이, 이렇게 처리된 유방암 환자 및 림프종 환자에서 CD4/CD8 비율은 플라세보를 수용한 환자 대비 개선된다.

[0100] 전반적으로, 발명자는 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 보완적, 상가적 또는 상승작용적 방식으로 암 치료에 대한 면역요법 접근법을 강화시킬 수 있음을 나타내는 것으로 믿는다. 발명자는 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물이 보완적, 상가적 또는 상승작용적 방식으로 암 치료에 대한 면역요법 접근법을 강화시킬 수 있음을 나타내는 것으로 믿는다.

[0101] 쇠약/악액질

[0102] 암을 지닌 개체는 지방 조직 손실 및 근육 쇠약(악액질)으로 인해 빈번하게 체중 손실을 나타낸다. 이러한 체중 손실은 종양 성장 및 진행으로부터 직접적으로 발생하는 것들 이외에 심각한 건강 문제를 초래할 수 있다. 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물이 특히, 하나 이상의 화학요법제와 조합되어 사용되는 경우 악액질 증상을 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 화학요법제로 처리되거나 처리되지 않은 종양을 지닌 마우스는 또한 악액질을 경험한다. 이러한 동물 모델을 사용하여, 발명자는 놀랍게도, 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물로의 처리가 이러한 효과를 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 도 75에 도시된 바와 같이, 백색 지방 조직(WAT), 갈색 지방 조직(BAT) 및 근육 질량(비복근(gastroc))의 손실은 종양 함유 마우스에서 관찰된 악액질과 일관되며, 타세바로의 화학요법에 의해 단지 약간 완화된다. 화학요법으로의 공동-처리 하의 또는 부재하의 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물("뉴트라웰")로의 처리는 지방 조직 및 근육의 보유를 개선한다.

[0103] 도 76에 도시된 바와 같이, 종양 세포는 과도한 세포 에너지 소비 및 소모를 초래할 수 있는 유전자 생성물(예컨대, PTHrP 및 IL-6)을 발현시킬 수 있다. 이러한 유전자 생성물 중 일부(예컨대, IL-6)는 또한 염증과 관련된다. 이러한 과정은 악액질의 발달과 관련된 것으로 여겨진다. 도 77에 도시된 바와 같이, 타세바와 같은 화학요법제로의 처리는 실제로 이러한 유전자 생성물의 발현을 증가시킬 수 있다. 놀랍게도, 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물("뉴트라웰")로의 화학요법-공동처리 또는 처리는 이러한 유전자의 발현을 감소시킨다. 과도한 에너지 소비에서의 이러한 감소는 염증 및 쇠약 감소를 유익하게 도울 수 있으며, 종양에 대한 면역 반응 및 회복을 위해 더 많은 에너지를 제공할 수 있다.

[0104] 종양에 의해 제공된 부담 이외에, 화학요법 자체는 다양한 불쾌하고 잠재적으로 위험한 악액질 효과와 관련된다. 놀랍게도, 발명자는 이러한 악액질 효과가 화학요법 약물과의 공동요법으로서 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물을 제공함으로써 감소되거나 제거될 수 있음을 발견하였다. 마우스에 이식된 인간 종양 세포를 활용한 전형적인 연구의 예가 도 78에 도시되어 있으며, 이러한 영양 보충물은 어유와 셀레늄을 포함한다("뉴트라웰"). 도시된 바와 같이, 마우스의 일부 군은 다중의 화학요법 약물로 처리하였다. 도 79에 도시된 바와 같이, 어유에서 발견된 것과 같은 오메가-3 지방산(예를 들어, T_ω3, T_ω6)으로의 처리는 종양-함유 마우스에서 자가포식과 관련된 단백질(예컨대, LC3B- I 및/또는 LC3B-III)과 관련된 단백질의 발현을 억제할 수 있다. 자가포식에서 이러한 감소는 특히, 화학요법 동안 종양 함유 마우스에서 체질량 및 체조직의 보유와 관련될 수 있다. 도 80 및 도 81에 도시된 바와 같이, 화학요법제로의 종양 함유 마우스의 처리는 종양 단독의 효과를 넘어서 지방 조직 중량을 감소시킨다. 그러나, 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물("Nutra")과 이러한 화학요법의 조합은 지방 조직 중량에서 극적인 개선을 제공한다.

[0105] 도 82에 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물과의 공동요법은 또한, 근육 쇠약을 완화시킬 수 있다(비복근의 질량을 특징으로 하는 이러한 경우). 유사한 데이터가 비복근 중량 및 총 골격근 중량 둘 모두에 대해 획득되었다(도 83 참조). 도시된 바와 같이, 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물("N")과 화학요법 약물(알립타/시스플라틴 또는 AC, 타세바 또는 T)의 공동요법은 처리 동안 보강되지 않은 화학요법 약물로 발견된 것 대비 근육 질량의 보유에서 개선을 제공한다. 뇌(도 84, 왼쪽 패널), 간(도 84, 오른쪽 패널), 심장(도 85, 왼쪽 패널), 비장(도 85, 오른쪽 패널), 폐(도 86, 왼쪽 패널) 및 전이-비함유 젓샘(도 86, 오른쪽 패널)을 포함하는 다양한 기관의 중량에 대한 다양한 화학요법제와 어유 및 셀레늄을 포함하는 영양 보충물("N")의 효과를 평가하는데 있어서 유사한 결과가 발견되었다.

[0106] 또한, 화학요법제와 조합된 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물로의 처리에 대한 악액질 증상의 감소는 분자 수준에서 분명하다. 발명자는 이러한 영양 보충물의 사용이 개별적으로 사용되던지 화학요법제(예를 들어,

탁술, 아드리아마이신, 아바스틴)와 조합되어 사용되던지 근육 쇠약 및 염증과 관련된 특정 생화학적 마커의 발현에서의 변화를 예방하거나 역전시키는데 효과적임을 관찰하였다. 이는 또한 도 87에 도시된 바와 같이 분자 수준에서 명백하다. 도 87은 미토콘드리아(UCP3, UCP2)에서 발견된 근육-관련 단백질 및 시토솔에서 염증-관련 사이토킨(IL6)의 발현을 보여준다. 도 88은 또 다른 세트의 미토콘드리아 근육 마커, 복합물 IV 및 복합물 III의 발현을 보여준다. 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물의 사용은 개별적으로 사용되던지 또는 탁술, 아드리아마이신 또는 아바스틴과 조합되어 사용되던지 미토콘드리아 단백질의 현저한 증가를 발생시켰다. 역으로, 근육 조직에서의 염증은 개별적으로 사용되던지 또는 탁술, 아드리아마이신 또는 아바스틴과 조합되어 사용되던지 IL6의 감소에 의해 나타나는 바와 같이 감소되었다.

[0107] 화학요법제를 사용한 공동요법 하에 또는 이의 부재하에 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 처리는 또한, 지방 조직 및 대사와 관련된 생화학적 마커의 발현을 조절하는 것으로 밝혀졌다. 도 89(하부 왼쪽 패널)에 도시된 바와 같이, UCP-1 및 ATGL의 발현은 비-중앙 조직(NT) 대비 중앙 조직(T)에서 증가된다. 이는 탁술(TT)로의 처리 및 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물(TN)로의 처리에 의해 다소 감소되며, 그러나, 조합된 처리(TTN)에서 발현에서의 현저한(즉, 상승작용적) 감소가 관찰된다. UCP-1와 함께 호르몬 민감성 리파제(HLS) 및 지방 트리글리세리드 리파제(ATGL)에 대한 유사한 결과가 입증된다(웨스턴 블롯, 도 89, 오른쪽 패널).

[0108] 놀랍게도, 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물로의 처리가 또한, 중앙 함유 동물에서 PTHrP의 발현을 감소시키는 것으로 밝혀졌다(TN, 도 89의 상부 왼쪽 패널 참조). 이러한 효과는 단독으로 사용되는 경우(TT) 실제로 발현을 증가시킨 화학요법제(탁술)가 공동요법(TTN)에 사용되는 경우 상승작용적 방식으로 강화되었다. 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 보충물이 암 환자의 미네랄 불균형을 치료하는데 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0109] 또한, 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물의 사용에 대한 두경부암 환자에서 악액질의 개선이 임상 연구에서 관찰되었다. 도 90에 도시된 바와 같이, 이러한 영양 보충물은 체중 유지(왼쪽 패널) 및 일부 경우에(예를 들어, BMI<19인 경우) 체중 증가(오른쪽 패널) 둘 모두에 효과적이다. 도 22에 도시된 바와 같이 유사한 결과가 동물 모델에서 관찰된다(왼쪽 패널). 유사한 칼로리 양의 통상적인 영양 보충물로의 처리로는 이러한 효과를 제공하지 못하였기 때문에, 이들 효과가 단순한 칼로리 섭취 증가로 인한 것이 아님을 이해해야 한다.

[0110] 화학요법의 사용 및 중앙의 존재는 악액질에 기여할 수 있는 구역 및 입맛 손실과 빈번히 관련된다. 놀랍게도, 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물의 사용이 보충물 자체에 의해 제공된 부가적인 칼로리에도 불구하고, 동물 모델에서 사료 섭취를 증가시킬 수 있음을 발견하였다(도 91 참조).

[0111] 사이토킨 발현

[0112] 중앙의 존재는 사이토킨에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 과정인 염증과 빈번하게 관련된다. 또한, 사이토킨은 다른 중앙-관련 과정, 예컨대, 혈관신생에 관련될 수 있다. 놀랍게도, 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물이 특히, 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우, 다양한 사이토킨의 수준을 조절할 수 있음을 발견하였다. 도 92에 도시된 바와 같이, 유방암의 생체내 모델에서 화학요법제(본 예에서 탁술 또는 "tax" 및 아드리아마이신 또는 "adria")와 조합된 이러한 영양 보충물의 사용은 혈장 VEGF 농도를 감소시키는 것으로 발견되었으며, 이는 항-염증 및 항-혈관신생 효과를 제공할 수 있음을 나타낸다. 유사한 결과가 아바스틴으로 관찰된다(도 93 참조). 효과는 보충물 단독으로 관찰되며, 이러한 보충물과의 공동요법은 화학요법 약물의 VEGF-감소 효과를 향상시킨다.

[0113] 도 94 및 도 95(왼쪽 패널)에 도시된 바와 같이, 유사한 효과가 생체내 유방암 모델에서 중앙 혈관신생, 성장 및 전이와 관련된 TNF- α 의 감소로 관찰된다. 유사한 효과가 중앙 혈관신생, 성장 및 전이와 관련된 IL1- β (또한, 도 96, 왼쪽 패널 참조)의 감소에서 관찰된다. 유방암의 생체내 모델에서 혈장 IL-1 β 에 대한, 단독 및 화학요법 약물과의 조합 둘 모두에서 조합된 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과가 도 97에 도시되어 있다. 유사한 연구(도 98 및 도 95 참조, 오른쪽 패널)가 중앙 혈관신생, 산화 스트레스로부터 중앙 보호 및 항-아폽토틱 효과와 관련된 혈장 IL6의 감소를 보여준다. IL-10의 혈장 농도는 단독으로 사용되는 경우 및 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 둘 모두에서 어유와 셀레늄을 포함하는 보충물(N)로 처리된 이러한 생체내 중앙 모델에서 유사하게 감소된다(일부 경우에, 검출불가능한 수준으로) - 이러한 약물이 단독으로 사용될 때 농도 증가에도 불구하고(도 96, 오른쪽 패널).

[0114] 반대로, 발명자는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용이 개별적으로 사용되는 경우 및 화학요법 약물과 조합된 경우 둘 모두에서 일부 사이토킨의 혈장 농도를 증가시킬 수 있음을 발견하였다. 예를 들어, 도 99 및 도 100(오른쪽 패널)에 도시된 바와 같이, IL2의 혈장 농도는 처리된 유방암의 생체내 모델에서 증가된다.

IL2가 일부 암의 치료 동안 면역요법 약물로 간주됨을 이해해야 한다. 또 다른 면역-활성화 사이토킨인 생체내 유방암 모델(도 101 참조)에서 IL10에 대한 유사한 결과가 발견된다. 또 다른 면역-활성화 사이토킨인 IFN- γ 의 혈장 농도가 또한 도 102 및 도 100(왼쪽 패널)에 도시된 바와 같이 이러한 연구에서 관찰된다.

[0115] 전반적으로, 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물이 단독요법으로서 및 하나 이상의 화학요법 약물과 조합되는 경우 둘 모두에서 염증 및 종양 성장/진행과 관련된 사이토킨의 혈장 농도를 감소시키는데 유용할 수 있는 것으로 간주한다. 이러한 화학요법 약물이 이러한 보충물의 부재하에 사용될 때 이러한 사이토킨의 혈장 농도 증가를 발생시키는 경우에도 이러한 감소가 제공될 수 있으며, 감소는 공동요법에 의해 강화됨(상승작용적 효과를 나타냄)이 이해되어야 한다. 유사하게는, 이러한 보충물의 사용은 단독요법으로서 사용되는 경우 및 하나 이상의 화학요법 약물과 조합되어 사용되는 경우 둘 모두에서 면역-활성화 사이토킨의 증가된 혈장 농도를 발생시킬 수 있다.

[0116] AXL 시그널링

[0117] 도 103에 도시된 바와 같이, 종양에서 AXL 시그널링은 종양 진행을 촉진하는 광범위한 다운스트림 효과와 관련된다. 도시된 바와 같이, 종양 미세환경 내에서의 AXL 시그널링은 면역억제, 암 줄기 세포 표현형의 발달, 다양한 항암 요법(항암 약물 포함)에 대한 내성, 종양 세포 증식, 아폽토시스 및/또는 자가포식에 대한 내성, 상피 간엽 이행, 및 전이를 촉진할 수 있다. 이와 같이, AXL 시그널링의 조절(예를 들어, 정상 세포의 상태와 더욱 밀접하게 유사한 상태로 세포를 회복시킴)은 암 특히, 약물 내성 암의 치료를 위한 치료 표적을 제공할 수 있다.

[0118] 본 발명의 개념의 일부 구체예에서, 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물이 세포 특히, 약물 내성 종양 세포에서 AXL 시그널링을 조절하는데 특히 효과적임을 발견하였다. 도 104에 도시된 바와 같이, 약물(이레사)-내성 HCC827GR 세포는 민감함 부모 HCC827 세포 대비 AXL 및 p-MET 단백질 둘 모두를 증가된 수준으로 발현시킨다. 놀랍게도, 발명자는 셀레늄 효모(영양 A) 및 어유(영양 B)의 조합물이 약물 내성 HCC827GR에서 AXL 발현을 극적으로 감소시킴을 발견하였다(도 105 참조). 1 μ M 이레사로의 처리는 효과가 없었음을 이해해야 한다.

[0119] 발명자는 기술된 영양 보충물이 세포에서 AXL 단백질 농도를 조절할 수 있는 메커니즘을 추가로 조사하였다. 도 106은 AXL 발현 경로를 설명하며, 이의 다양한 지점이 AXL 발현을 조절하는데 표적화될 수 있다. 도시된 바와 같이, AXL은 적절한 폴딩을 위해 열쇼크 단백질 90(HSP90)에 의존적이다. 부적절한 단백질 폴딩은 증가된 분해율로 이어질 수 있다. 도 107에 도시된 바와 같이, AXL 및 HSP90 단백질 수준 둘 모두는 비-내성 부모 HCC827 세포 대비 약물(이레사)-내성 HCC827GR 종양 세포에서 현저하게 증가된다.

[0120] 놀랍게도, 발명자는 셀레늄 효모(영양분 A) 및 어유(영양분 B)의 조합물을 함유하는 보충물이 약물(이레사)-내성 HCC827GR 세포에서 AXL 및 HSP90 둘 모두를 감소시킴을 발견하였다(도 108 참조). 조합된 영양 보충물을 이레사와 조합하여 사용되는 경우 현저한 상승작용적 효과가 또한 발견되었다.

[0121] mTOR 경로는 또한 종양 세포에서 약물 내성에 연루되었다. 도 109에 도시된 바와 같이, mTOR은 세포 성장 및 증식에 영향을 끼치기 위해 성장 인자에 반응하여 인산화될 수 있다. 놀랍게도, 발명자는 셀레늄 효모(영양분 A) 및 어유(영양분 B)를 조합시킨 보충물의 사용이 약물의 존재 및 부재 둘 모두에서 약물(이레사)-내성 HCC827GR 세포에서 p-mTOR의 수준을 감소시킬 수 있음을 발견하였다(도 110 참조). 더욱 더 놀랍게도, 조합된 영양 보충물은 화학요법제로 처리되는 약물 내성 세포에서 증가된 p-mTOR 수준을 역전시킬 수 있다.

[0122] 단독의 및 화학요법제와 조합되는 경우 둘 모두에서 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 효과 연구가 또한, 삼중 음성 인간 유방암의 생체내 동물 모델을 사용하여 연구되었다. 결과는 도 111 및 도 112에 도시된다. 동물을 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물(예를 들어, 표 1에 기술된 바와 같은 제형), 탁솔("tax"), 아드리아마이신("adryi"), 아바스틴 또는 영양 보충물과 개별 화학요법제의 조합물로 처리하였다. 도 111에 도시된 바와 같이, 비처리된 종양 샘플에서 HSP90 발현(웨스턴 블롯에 의해 결정됨)은 높다. 놀랍게도, 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 단독으로의 처리에 의해 어느 정도 감소된다. 탁솔로의 처리는 HSP90 발현에 미치는 영향은 아주 적으나, 탁솔을 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 조합하여 사용하는 경우 현저가 감소가 발견된다. 유사한 결과가 아드리아마이신 처리 및 이러한 보충물과의 아드리아마이신 공동 처리로 관찰된다. 이러한 종양에서 HSP90 발현은 아바스틴 처리로 어느 정도 감소되나, 아바스틴과 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물로의 조합된 처리는 HSP90 발현에서 급격한 감소를 발생시킴, 이는 상승작용적 효과를 나타낸다.

[0123] 도 112는 종양의 p-AXL 함량이 특징지어지는 유사한 연구 결과를 보여준다. 도시된 바와 같이, p-AXL은 비처리

된 종양에서 입증되며, 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물 단독으로의 처리에서 현저하게 감소된다. 탁솔 단독의 처리는 p-AXL 발현을 감소시키며, 이는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물과 탁솔로의 공동요법에 의해 거의 검출불가능한 양으로 감소된다(상승작용적 효과를 나타냄). 아드리아마이신 또는 아바스틴 단독으로의 처리는 p-AXL 발현에서 겉보기 감소를 거의 내지 전혀 제공하지 않으며, 여기에서 이러한 보충물과 각각의 이들 약물의 공동요법은 발현에서 큰 감소를 제공하였다. 전반적으로, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용은 AXL 시그널링 조절(예를 들어, p-AXL 및 HSP90의 발현 감소)에 효과적일 수 있으며, 이러한 보충물은 다양한 화학요법 약물과의 공동요법에 사용되어 이러한 AXL 시그널링 조절에서 상승작용적 효과를 달성할 수 있음이 분명하다.

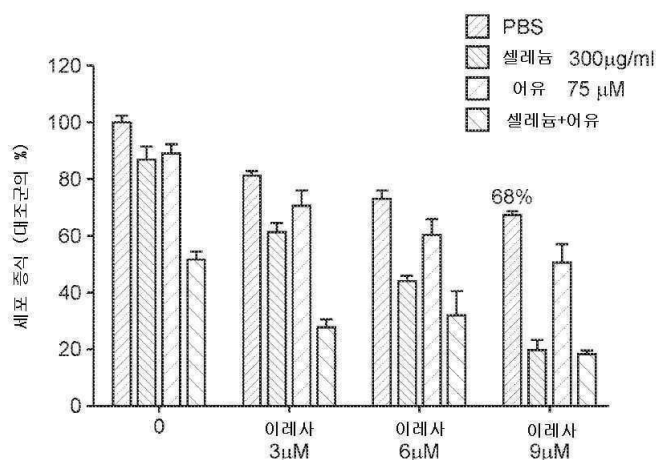
[0124] 생존

[0125] 상기 언급된 바와 같이, 어유 및 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용은 종양 세포 증식, 종양 크기 및 혈관화, 화학요법에 대한 내성 및 전이에서의 감소를 포함하여, 암 치료에 대한 많은 유익한 효과를 갖는다. 이들 효과는 하나 이상의 화학요법제와의 공동요법에 의해 상승작용적 방식으로 강화된다. 또한, 이러한 보충물은 암과 관련된 악액질의 증상을 감소시키거나 역전시킬 수 있으며, 뿐만 아니라 혈장 사이토킨 농도를 변경시킬 수 있다. 이러한 이점은 암에 걸린 사람들의 많은 삶의 질 문제를 직접적으로 해소한다. 또한, 발명자는 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용이 또한 생존율에 대한 직접적인 이점을 제공함을 발견하였다. 도 113에 도시된 바와 같이, 이러한 영양 보충물("뉴트라슈티컬 제형")을 수용한 암 환자는 동등한 칼로리의 종래의 보충물("일반적 제형")을 수용한 유사하게 처리된 환자의 2년 생존율의 2배 초과를 보여준다. BMI가 19 미만인 환자가 연구되는 경우, 어유와 셀레늄을 함유하는 영양 보충물의 사용은 일반적 제형 대비 2년 생존율에서 500% 증가를 제공한다. 발명자는 어유와 셀레늄을 포함하는 영양 보충물의 사용이 암 환자, 특히 낮은 BMI를 갖는 암 환자에 대한 생존율을 매우 현저하게 개선시킬 수 있는 것으로 믿는다.

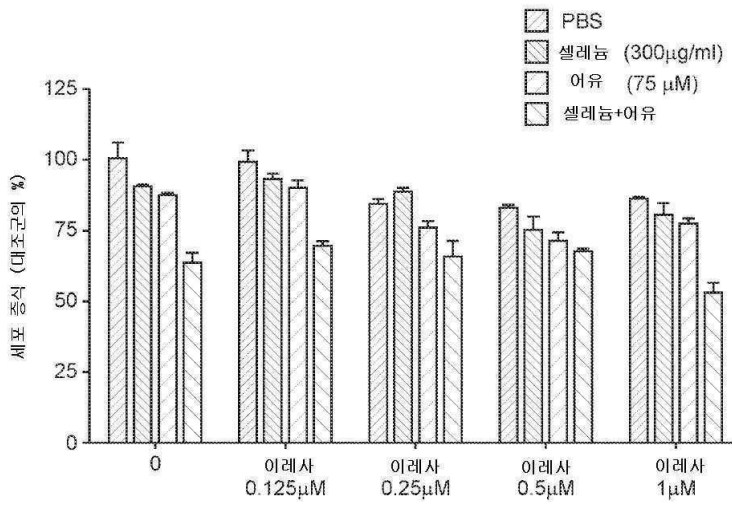
[0126] 이미 기재된 것 이외에 더 많은 변형이 본 발명의 개념을 벗어남이 없이 가능성이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 주제는 첨부된 청구범위의 사상을 제외하고는 제한되지 않는다. 또한, 명세서 및 청구 범위 둘 모두를 해석함에 있어서, 모든 용어는 문맥과 일치하는 가능한 가장 넓은 방식으로 해석되어야 한다. 특히, 용어 "포함하다" 및 "포함하는"은 배타적이지 않은 방식으로 요소, 성분 또는 단계를 언급하는 것으로 해석되어야 하며, 이는 언급된 요소, 성분 또는 단계가 명백히 언급되지 않은 다른 요소, 성분 또는 단계와 함께 존재하거나, 이용되거나, 조합될 수 있음을 나타낸다. 본 명세서의 청구범위가 A, B, C... 및 N으로 구성된 군으로부터 선택되는 것 중 적어도 하나를 나타내는 경우, 상기 원문은 A + N, 또는 B + N 등이 아니라 상기 군으로부터 하나의 요소만 필요한 것으로 해석되어야 한다.

도면

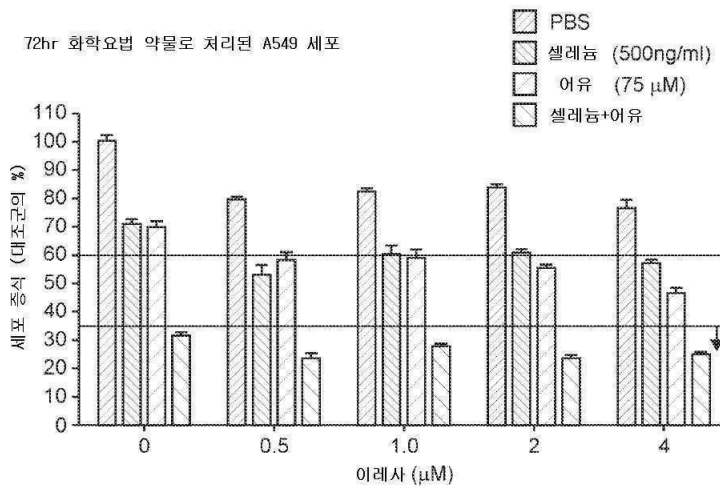
도면1



도면2

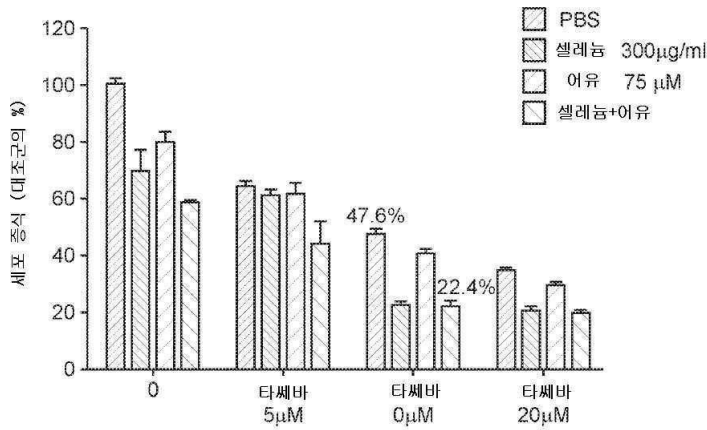


도면3

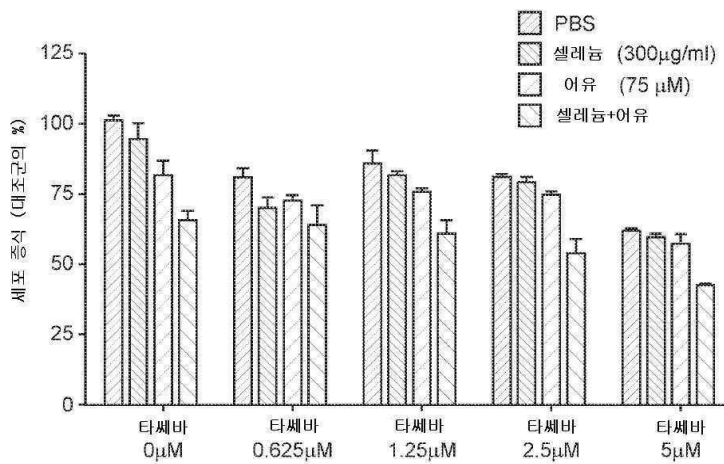


도면4

A549 세포는 이례사 대비 타세바에 더욱 민감한 것으로 보인다

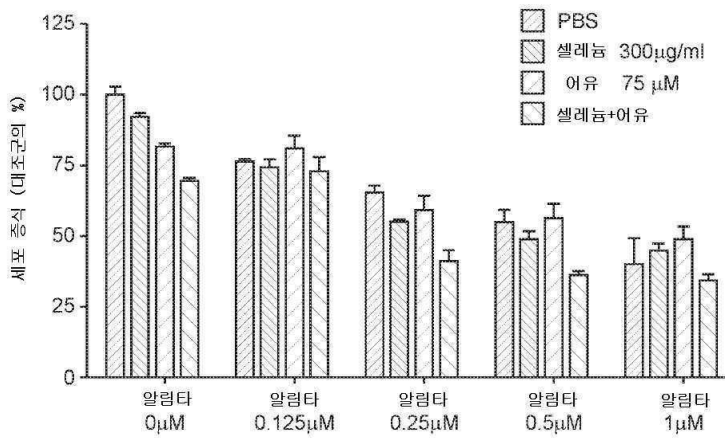


도면5

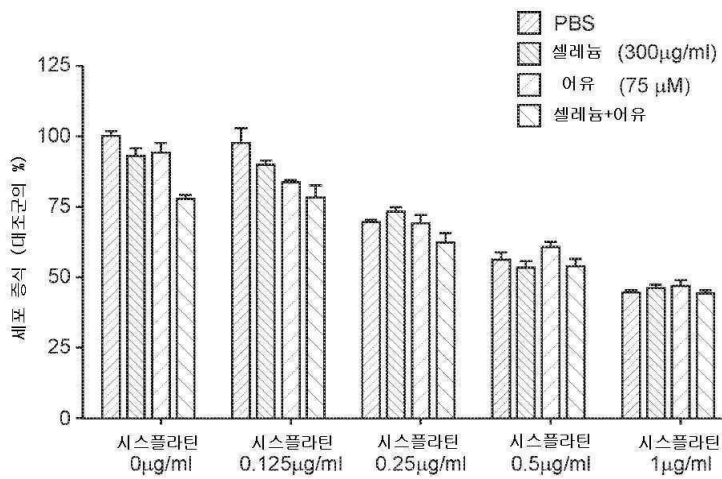


도면6

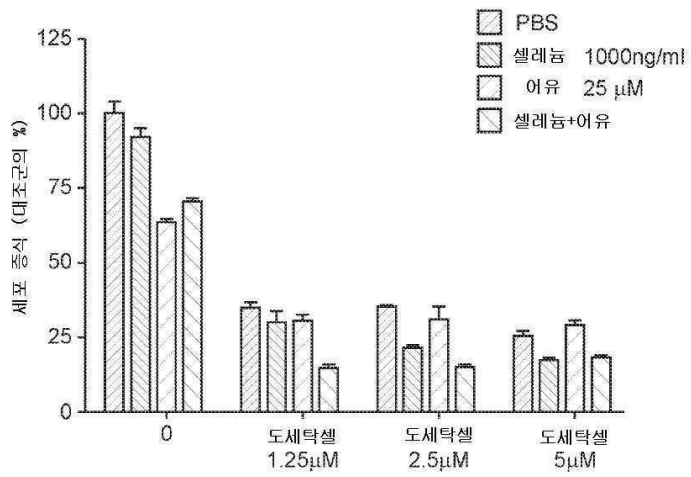
A549 세포를 72hr 동안 화학요법 약물로 처리하였다



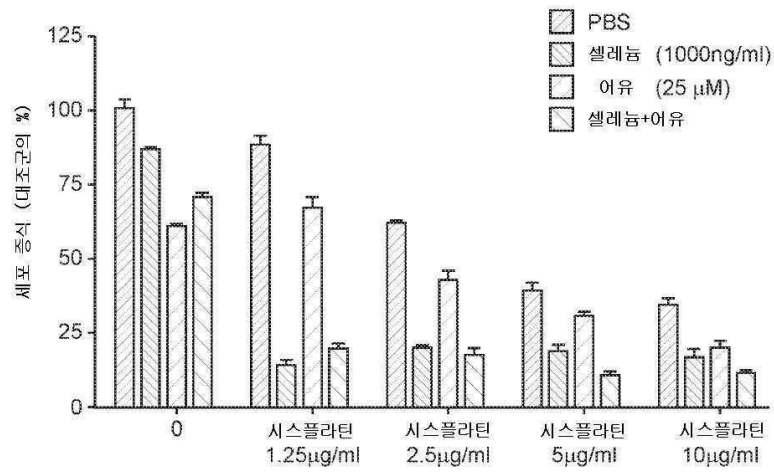
도면7



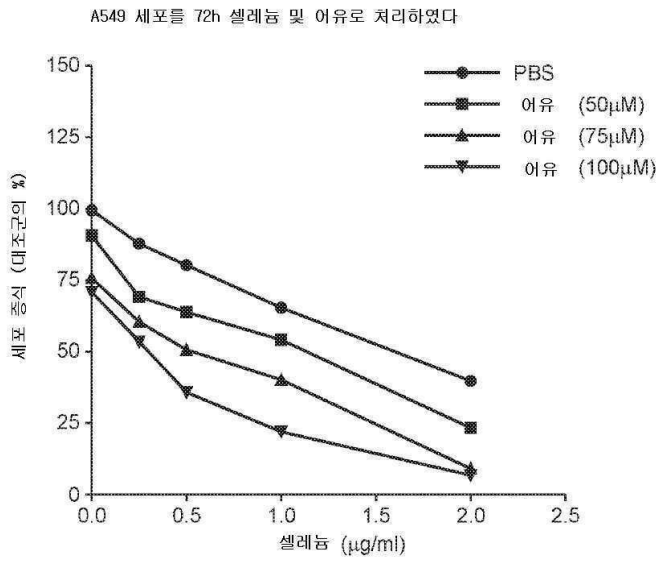
도면8



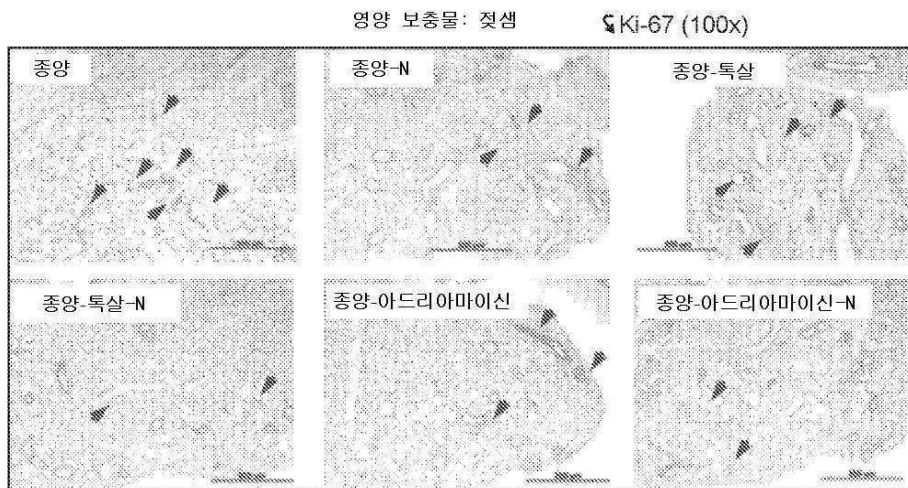
도면9



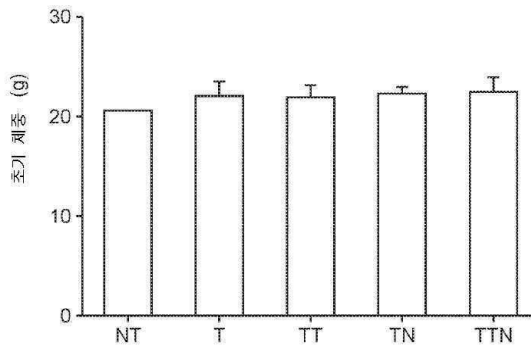
도면10



도면11

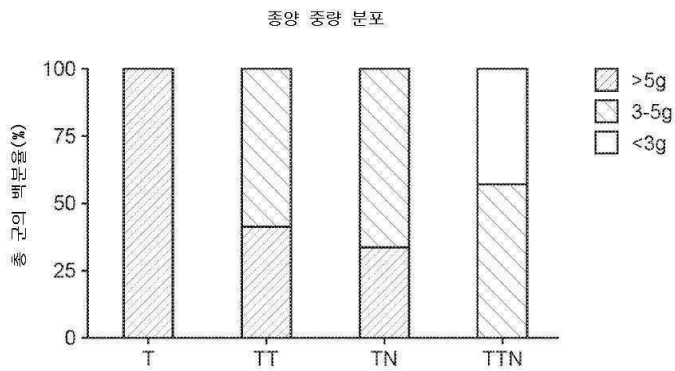
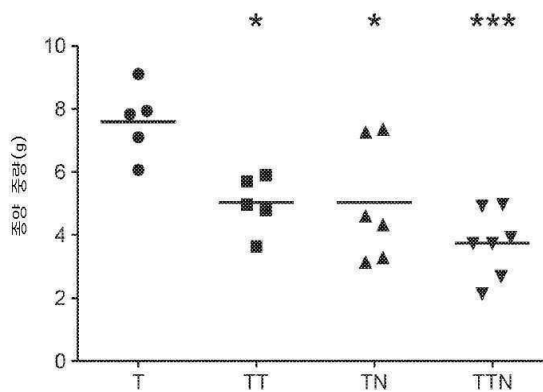


도면12



NT	비-중앙
T	중앙
TT	중앙+타세바
TN	중앙+뉴트라웰(Nutrawell)
TTN	중앙+타세바+뉴트라웰

도면13

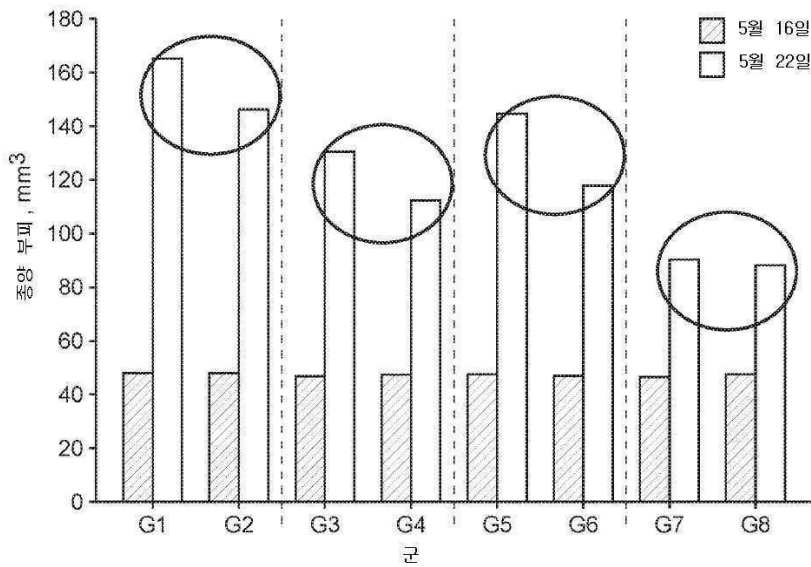


도면14

실험 설계

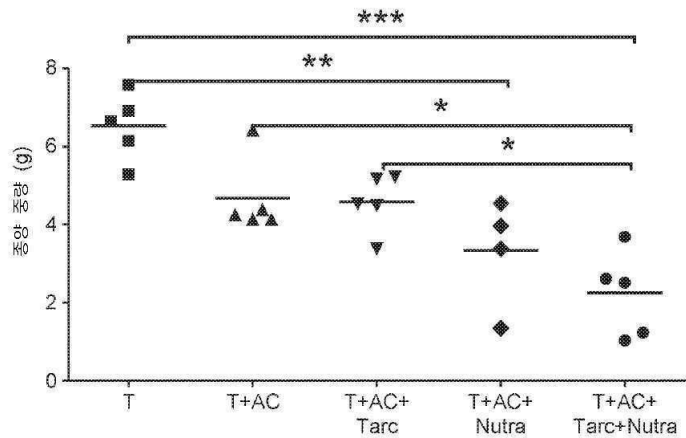
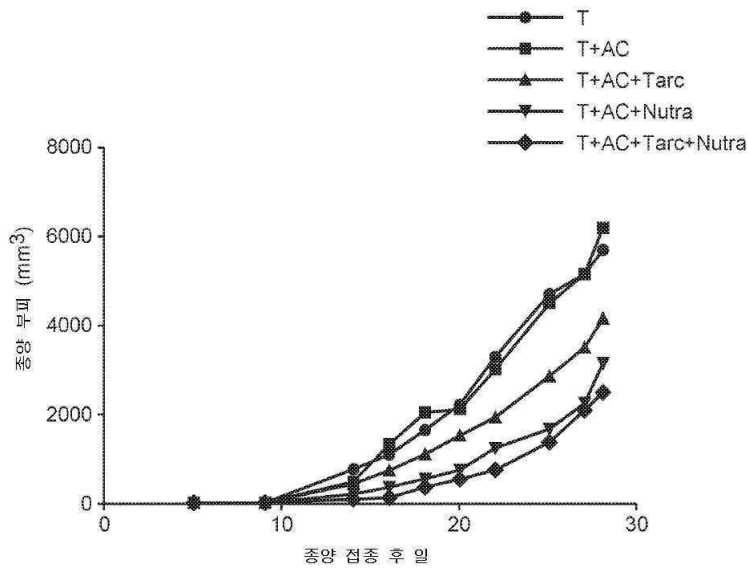
군 1	(n=10), 종양 양성 대조군
군 2	(n=10), 뉴트라켈 (0.4g*2 /일)
군 3	(n=10), 탁솔(파클리탁셀) ip, 5mg/kg 4일마다
군 4	(n=10), 탁솔 (ip, 5mg/kg 4일마다)+ 뉴트라켈 (0.4g*2/일)
군 5	(n=10), 아드리아마이신 (독소레비신) iv, 2mg/kg 4일마다
군 6	(n=10), 아드리아마이신 iv, 2mg/kg 4일마다 + 뉴트라켈 (0.4g*2 /일)
군 7	(n=10), 아바스틴(베바시주맵) , ip, 5mg/kg 4일마다
군 8	(n=10), 아바스틴(ip, 5mg/kg 4일마다)+ 뉴트라켈 (0.4g*2/일)

	중양 5월 18일	부피 5월 22일
G1	48.2999	166.2051
G2	48.6052	146.7858
G3	47.4819	131.0154
G4	47.7441	112.8271
G5	47.8926	145.3242
G6	47.3287	118.3223
G7	46.9694	90.7488
G8	48.1281	88.3151

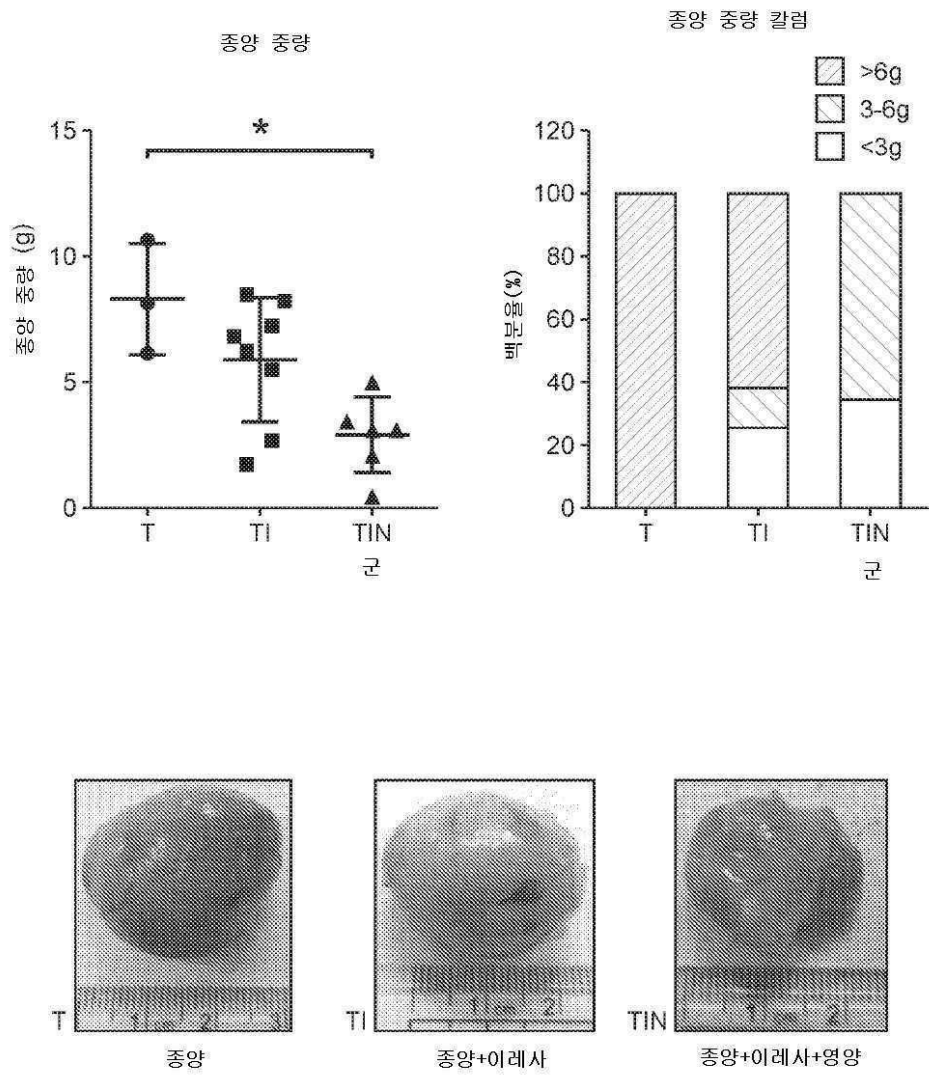


1. 단독의 뉴트라켈 자체는 종양 성장을 감속시키는 효과를 갖는다.
2. 뉴트라켈과 화학요법 약물은 또한 우수한 결과를 보여주었다.

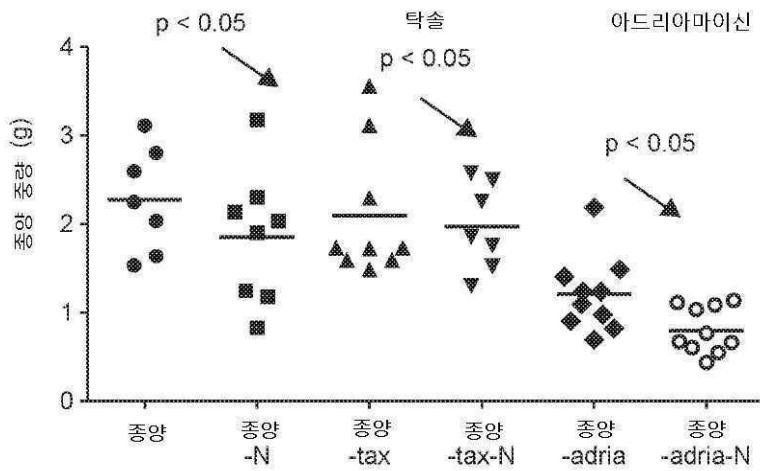
도면15



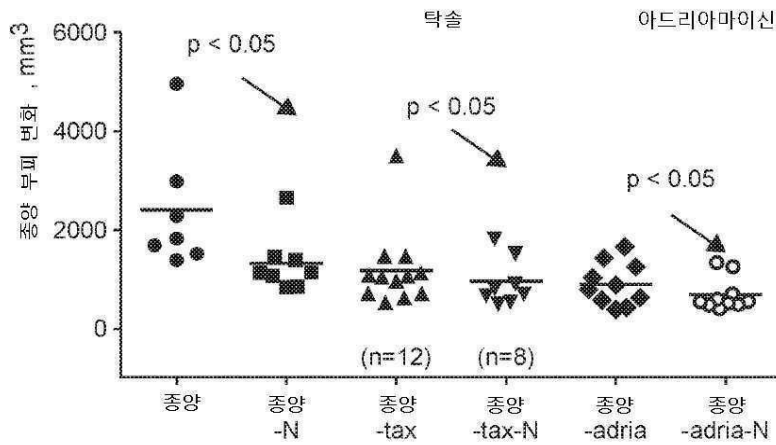
도면16



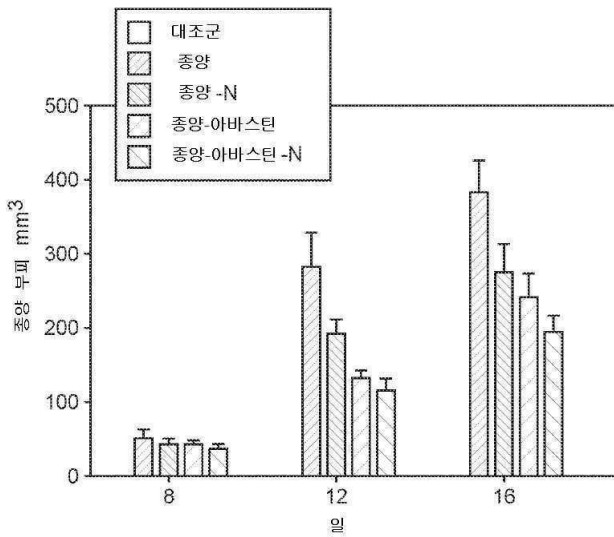
도면17



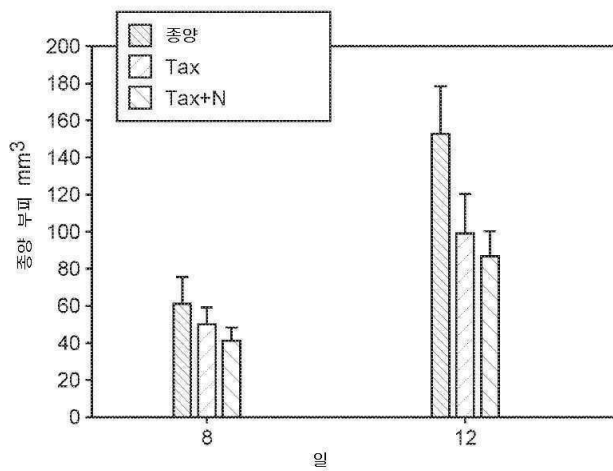
도면18



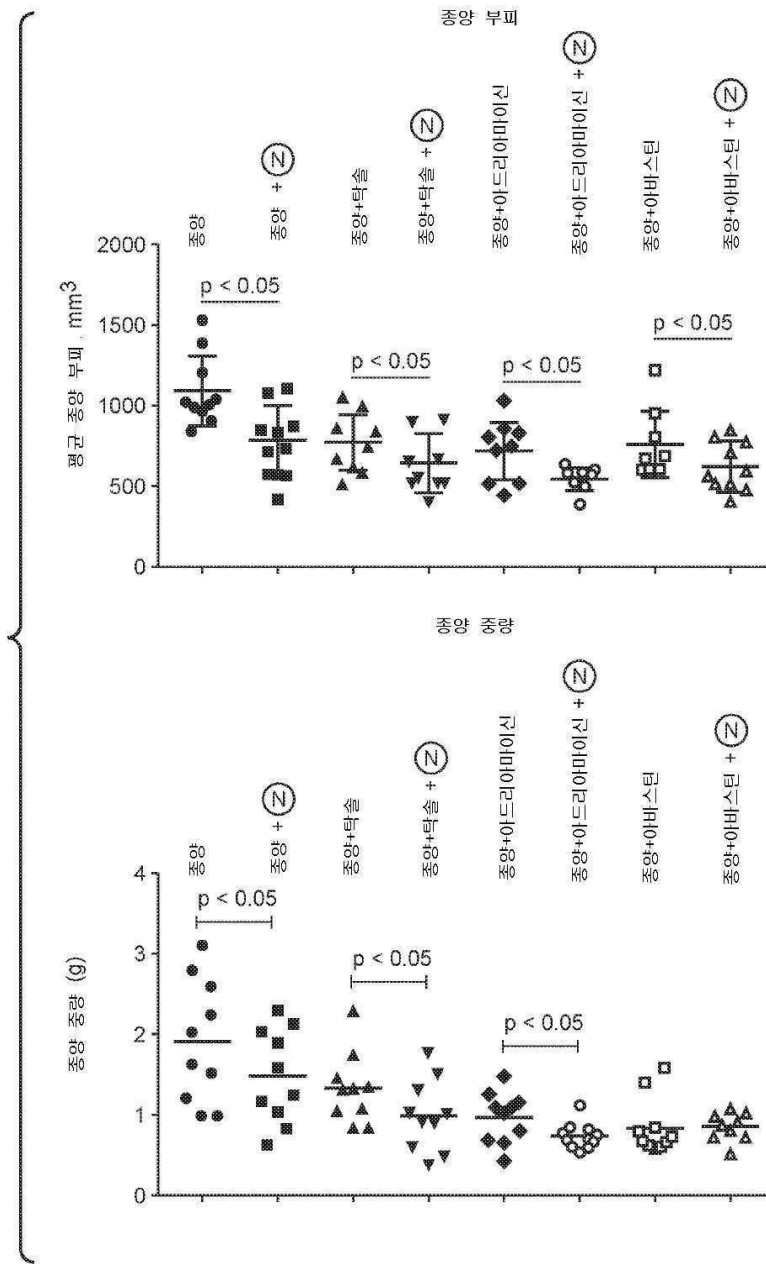
도면19



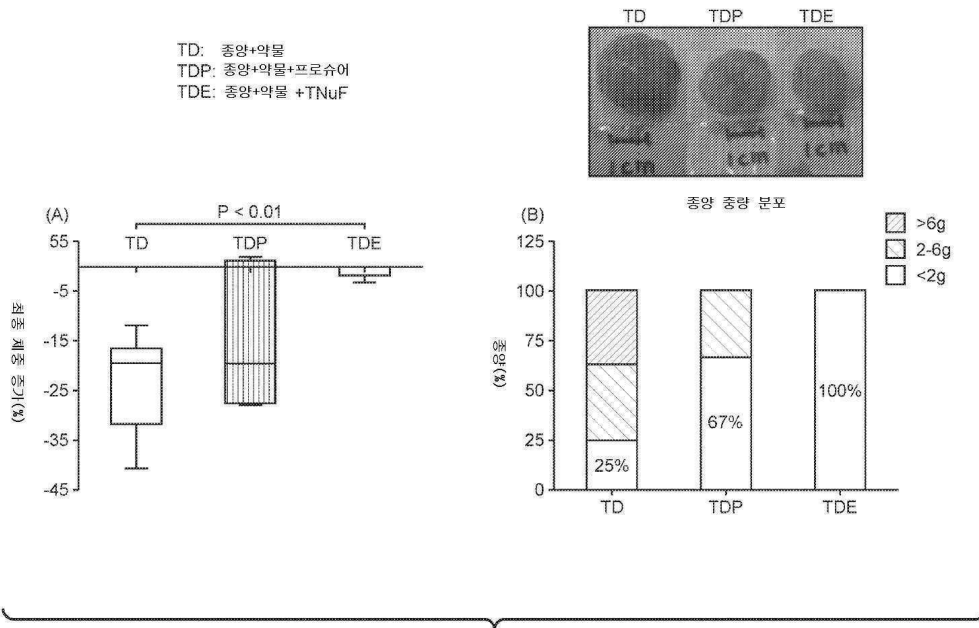
도면20



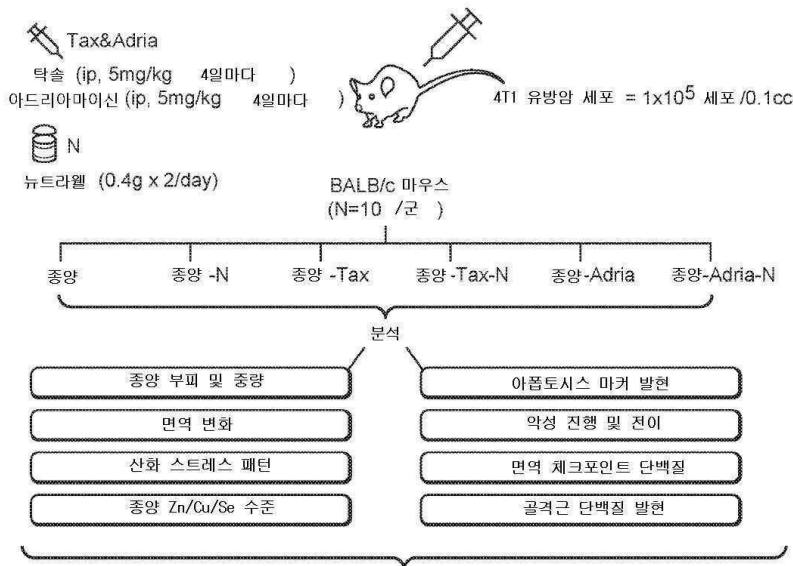
도면21



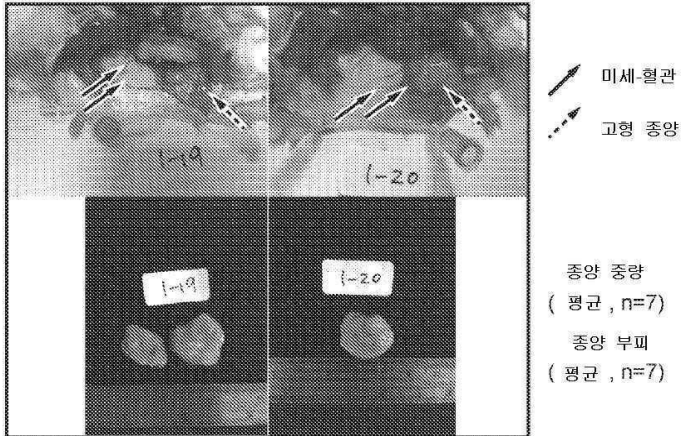
도면22



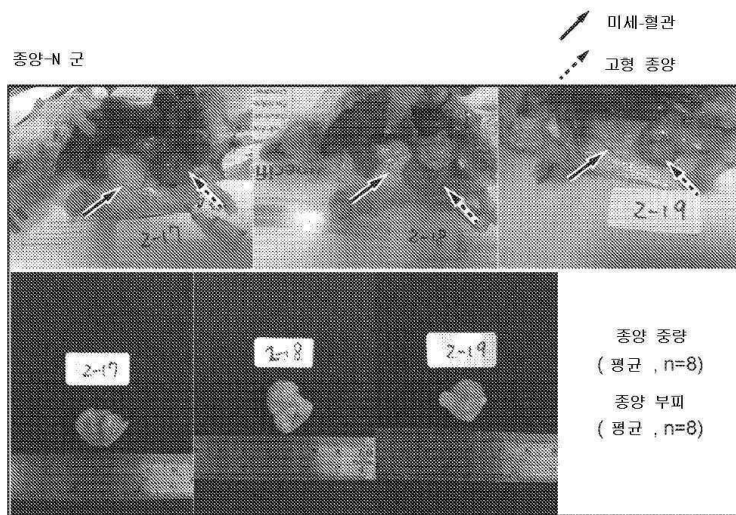
도면23



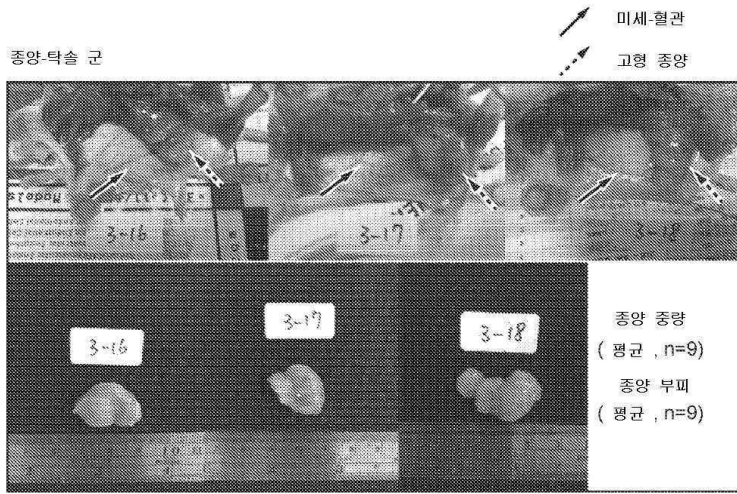
도면24



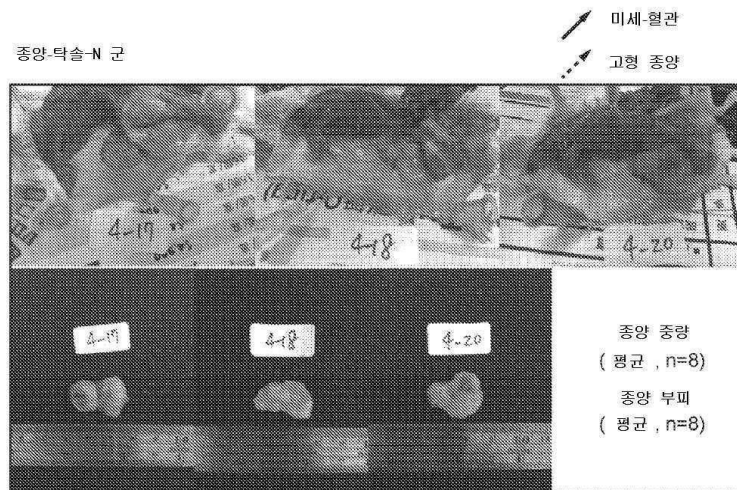
도면25



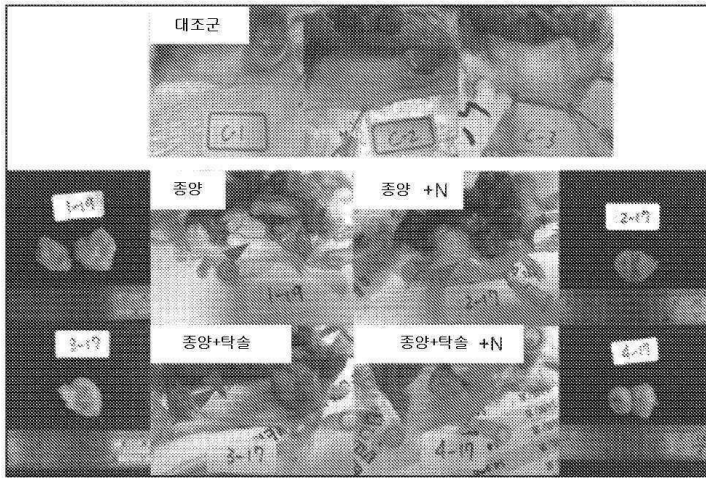
도면26



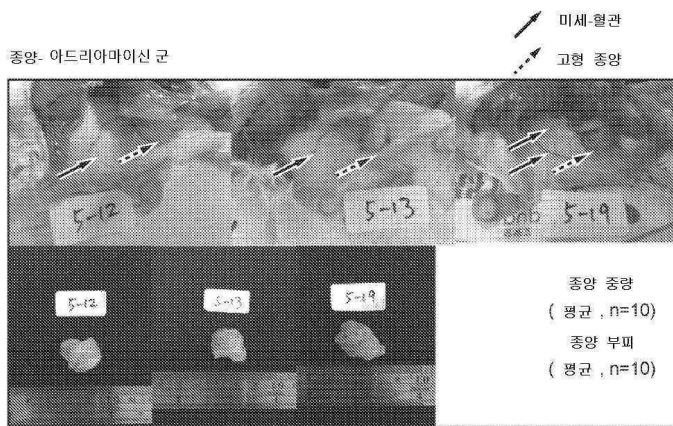
도면27



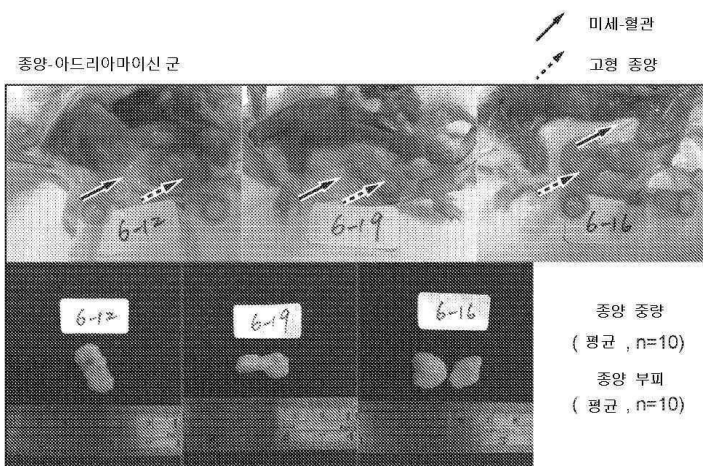
도면28



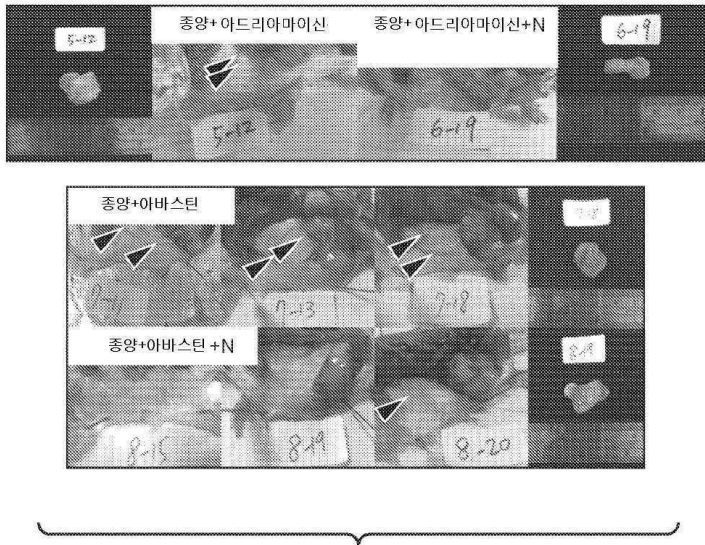
도면29



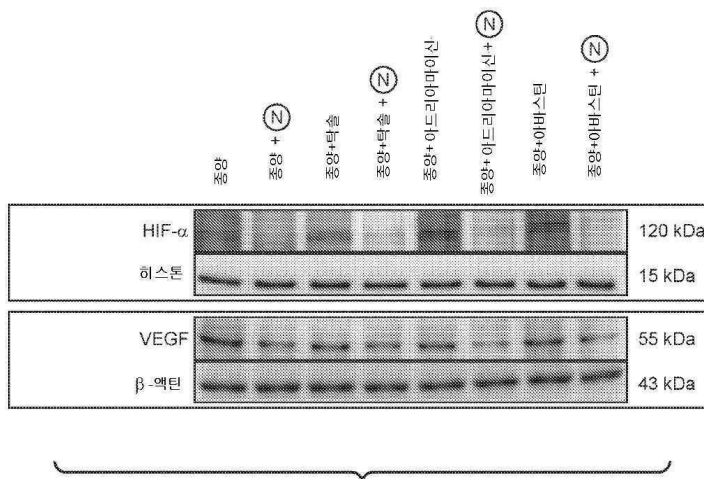
도면30



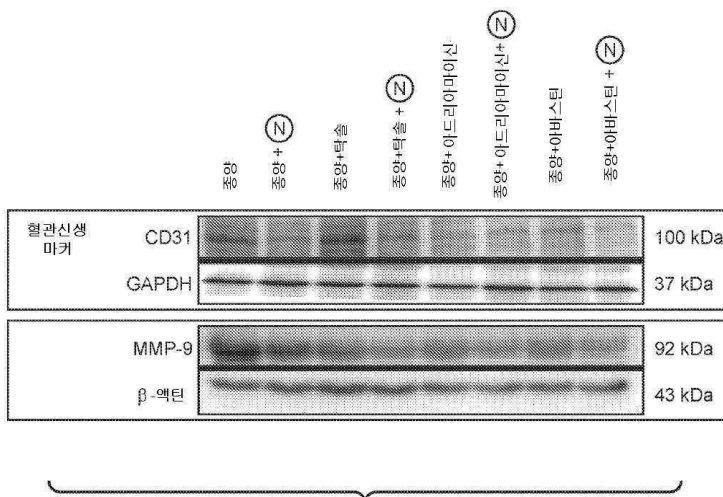
도면31



도면32

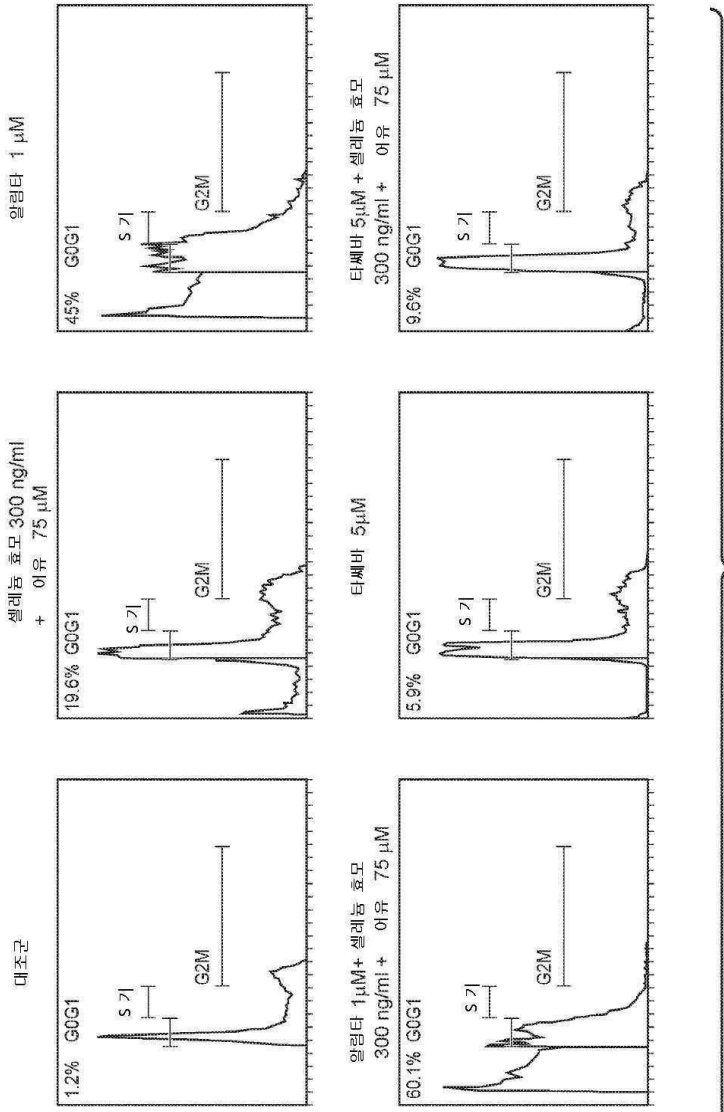


도면33

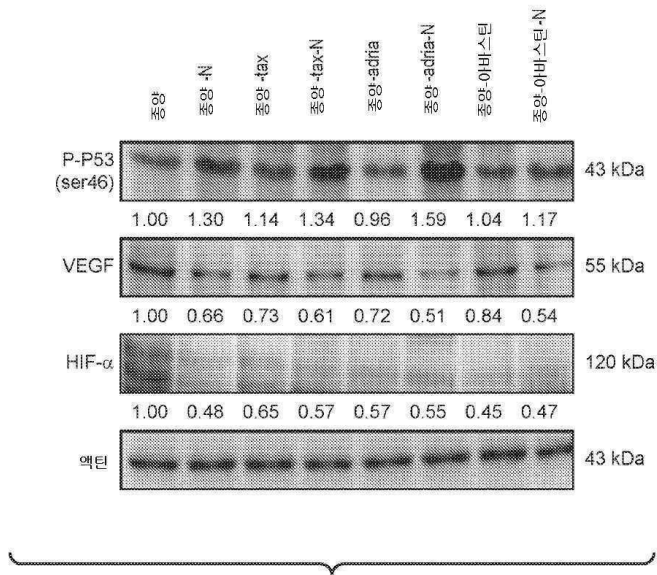


도면34

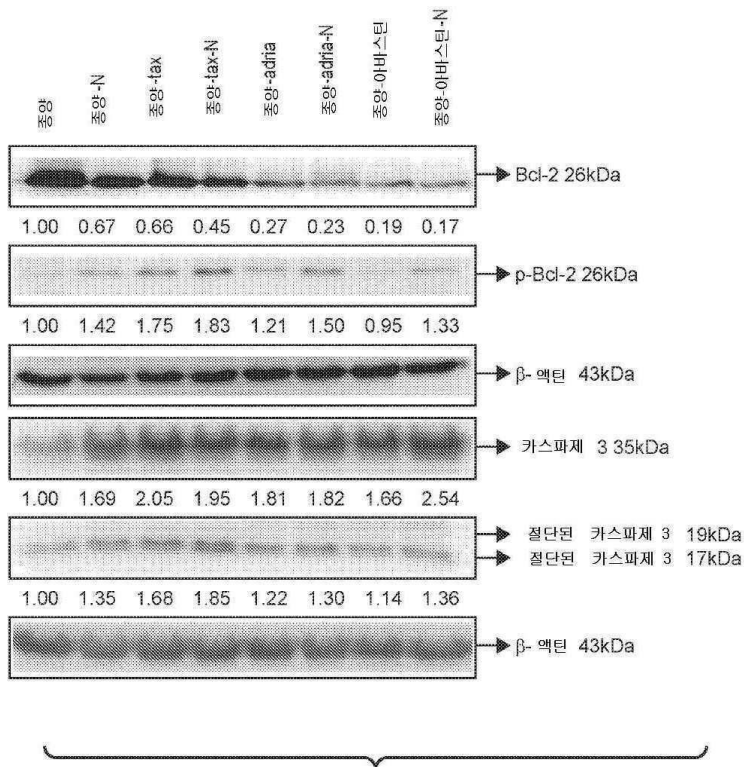
A549 세포에서 세포 주기 분포에 대한 셀레늄 효과 및 아유의 효과 (72h 처리)



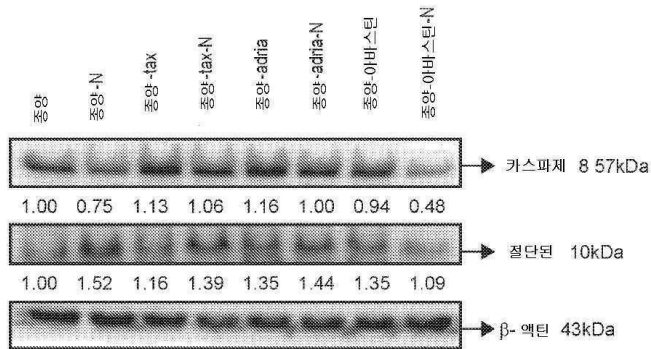
도면35



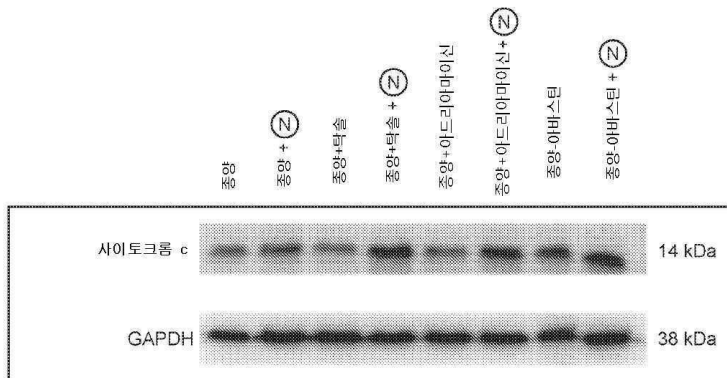
도면36



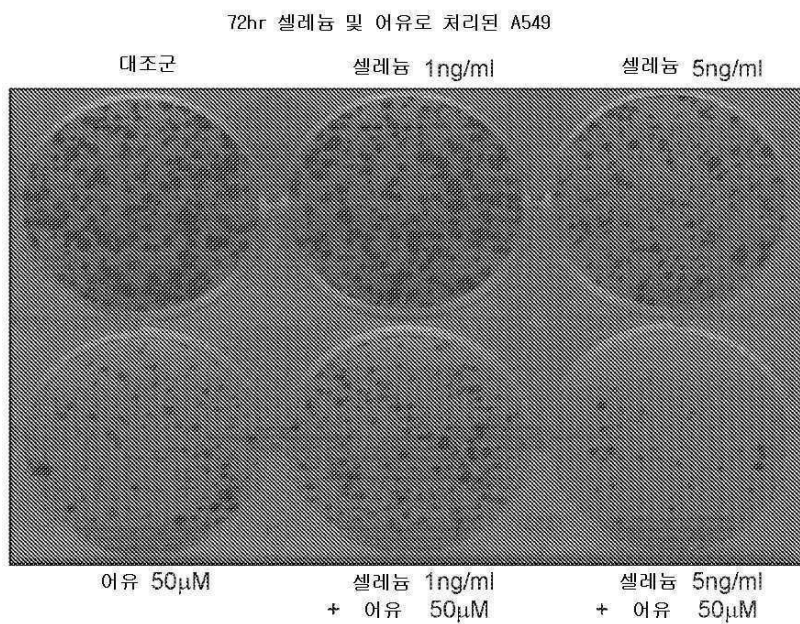
도면37



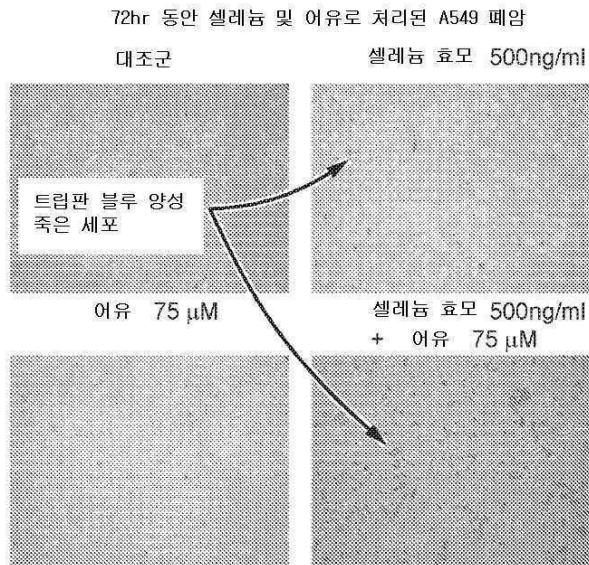
도면38



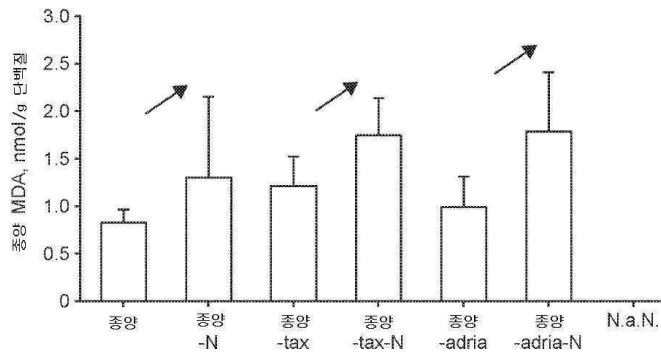
도면39



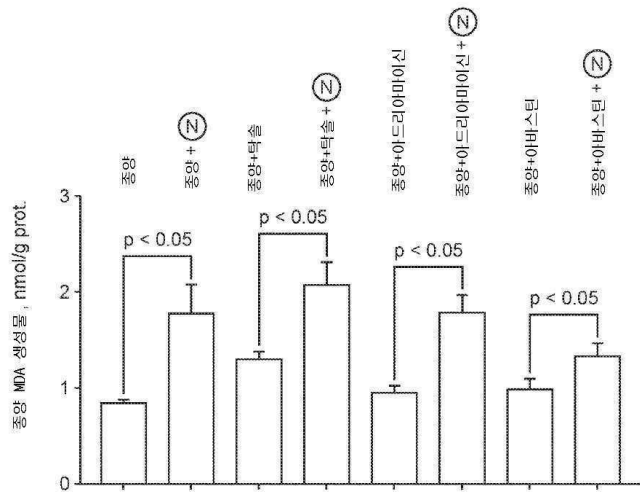
도면40



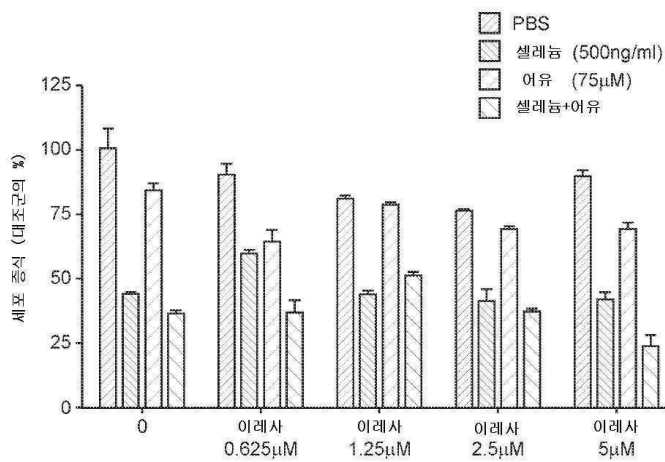
도면41



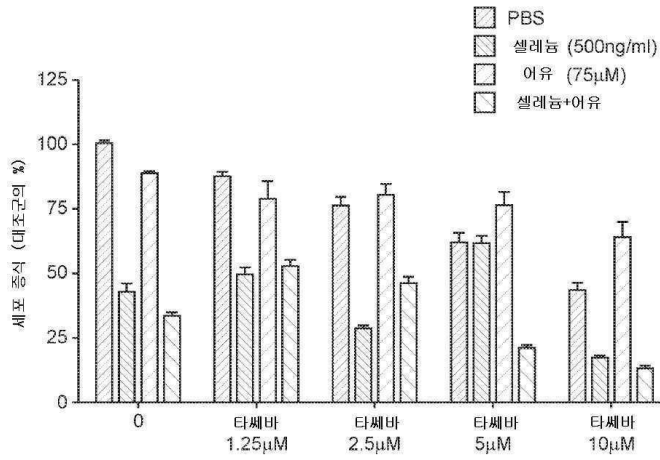
도면42



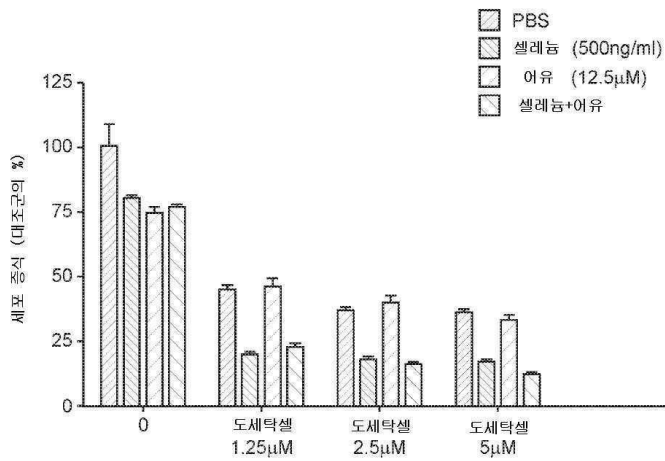
도면43



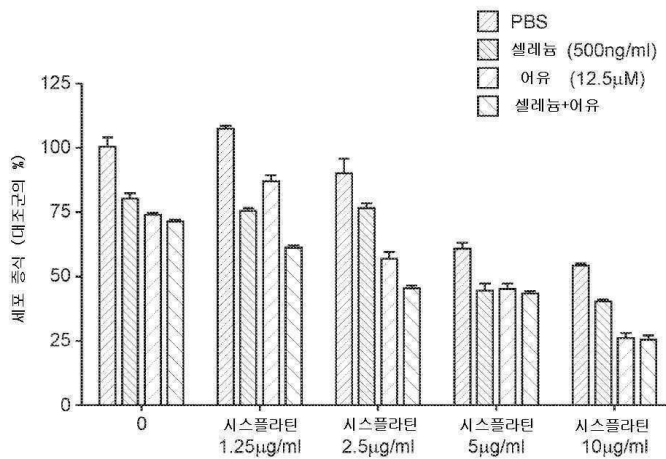
도면44



도면45

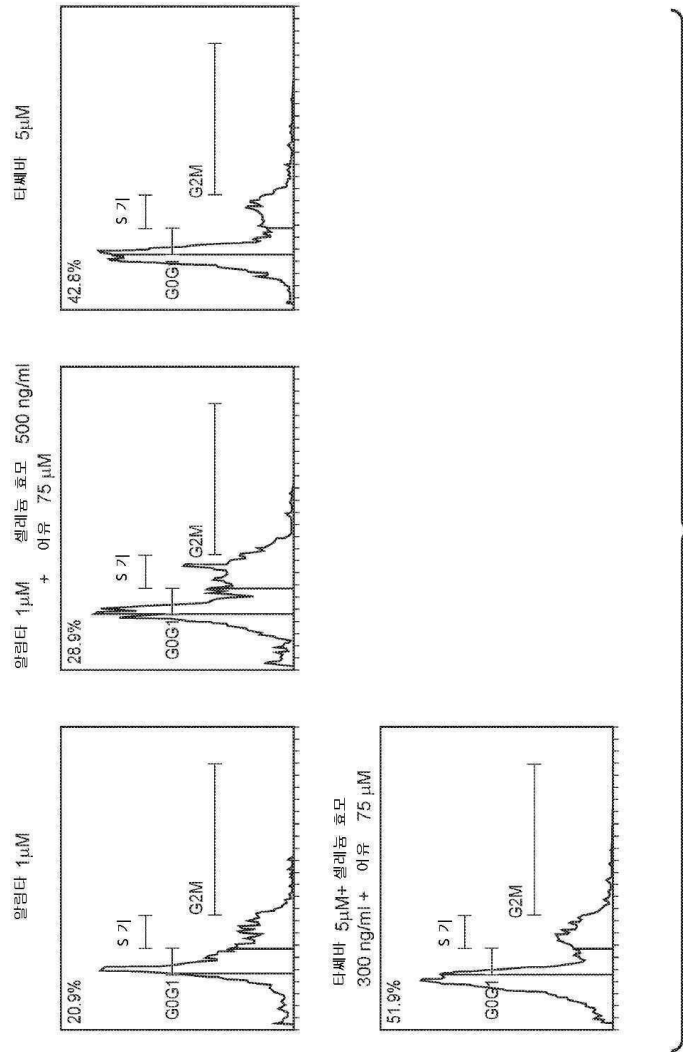


도면46

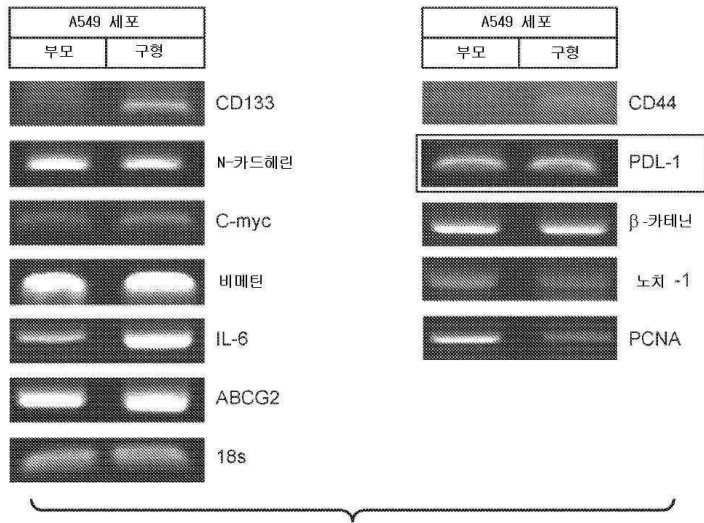


도면47

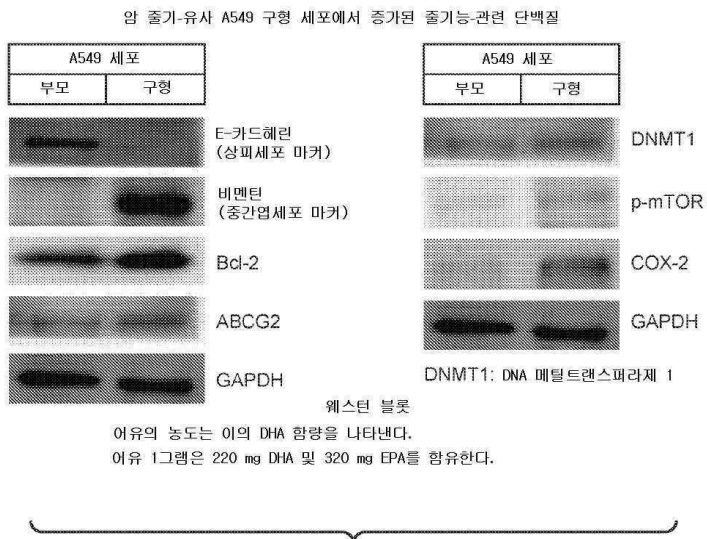
A549 구형 세포에서 세포 주기 분포에 대한 셀레늄 효과 및 아유의 효과 (72h 처리) 원자료



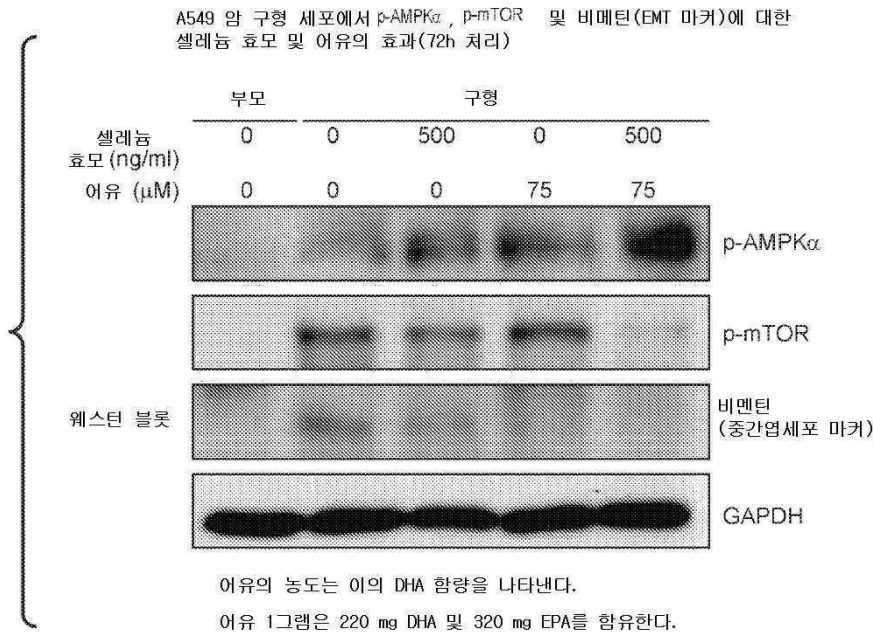
도면48



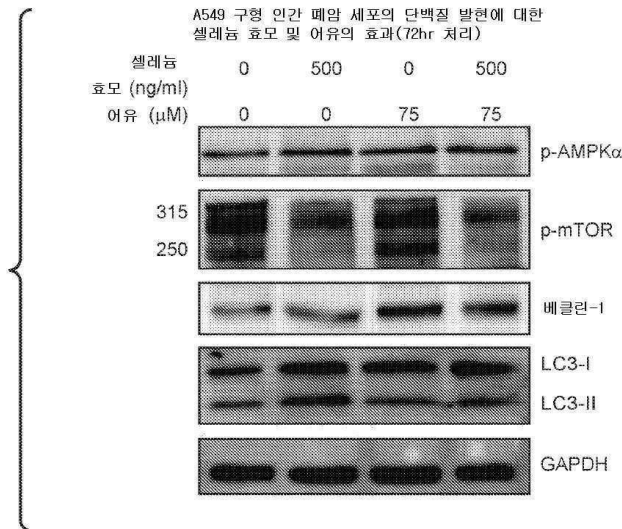
도면49



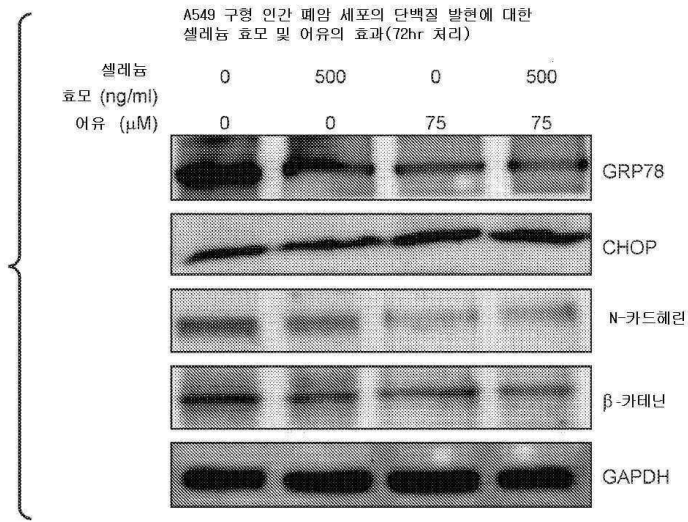
도면50



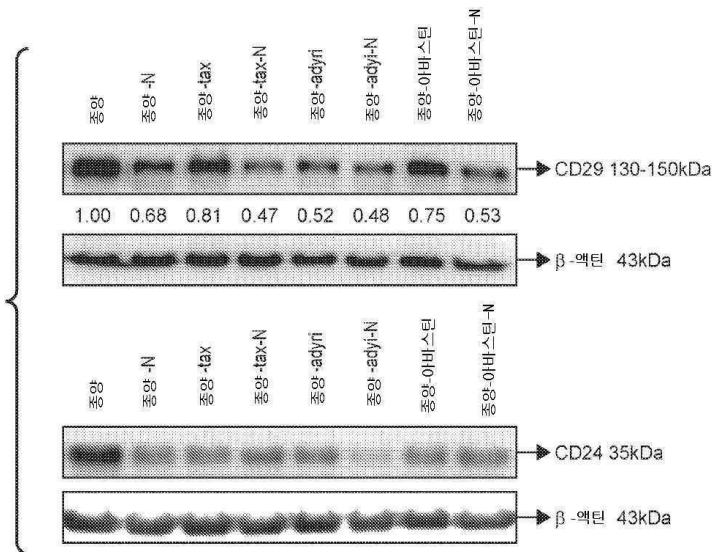
도면51



도면52

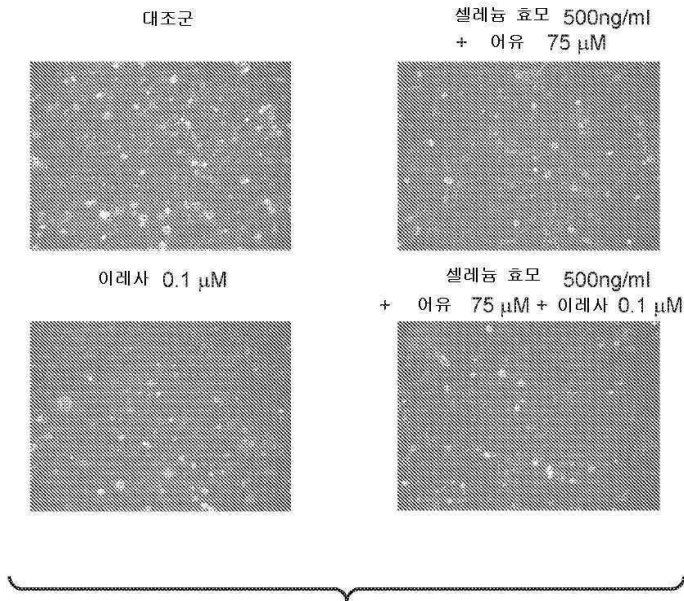


도면53



도면54

HCC827Gr 세포에서 셀레늄 효모 및 어유의 효과(72hr 처리)

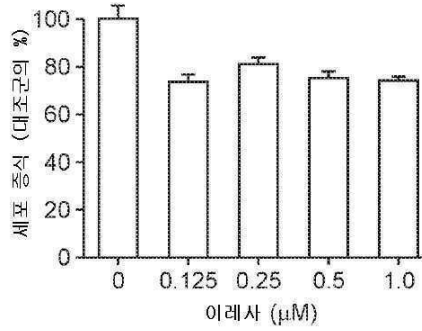
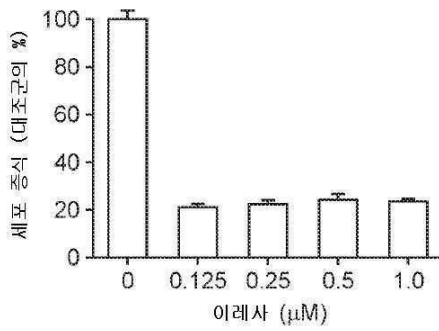


도면55

72hr 처리

이레사 민감성 HCC827 폐 세포
인간 폐암 세포-약물 민감성

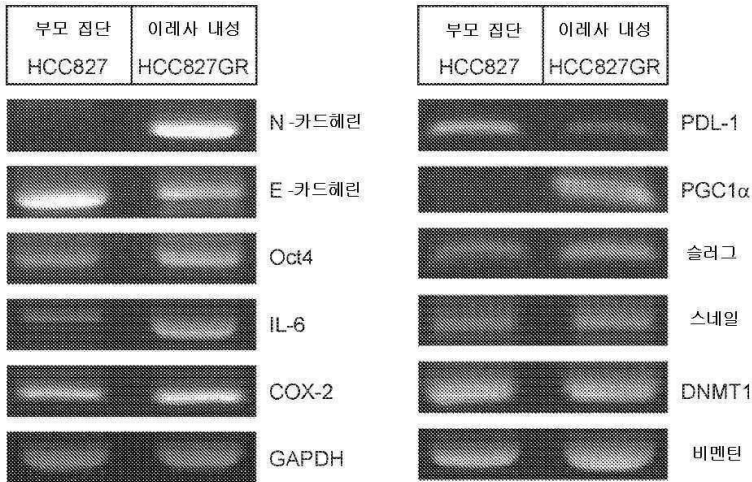
선택된 이레사-내성 HCC827GR 폐 세포
인간 폐암 세포-약물 내성



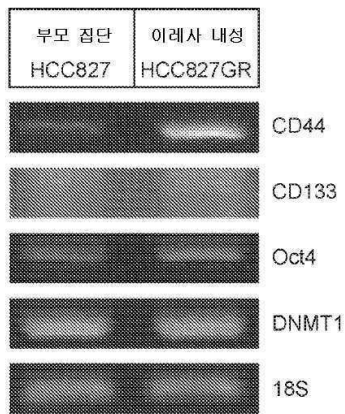
이레사는 폐암에 대한 표적 요법 의약이다.

도면56

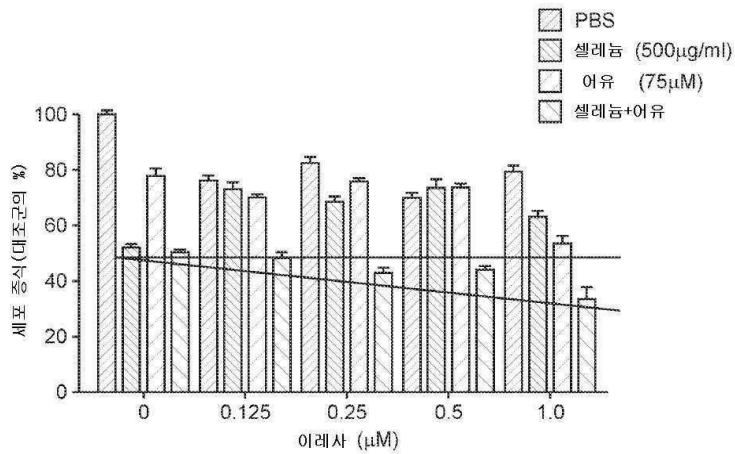
부모 이례사-민감성 폐암 세포 선택된 이례사-내성 집단에서 암 줄기, 대사, 면역학적 및 EMT 마커의 다양한 mRNA 수준



HCC827GR은 암 줄기 세포 특징을 갖는다.

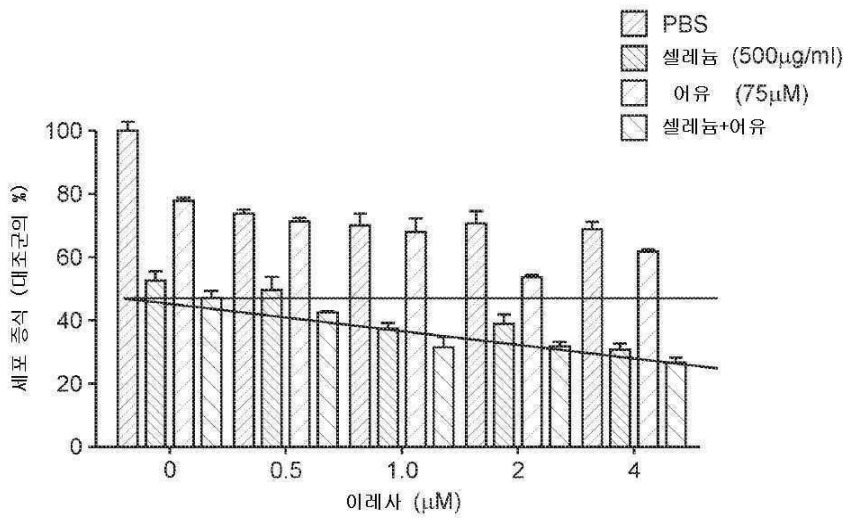


도면57



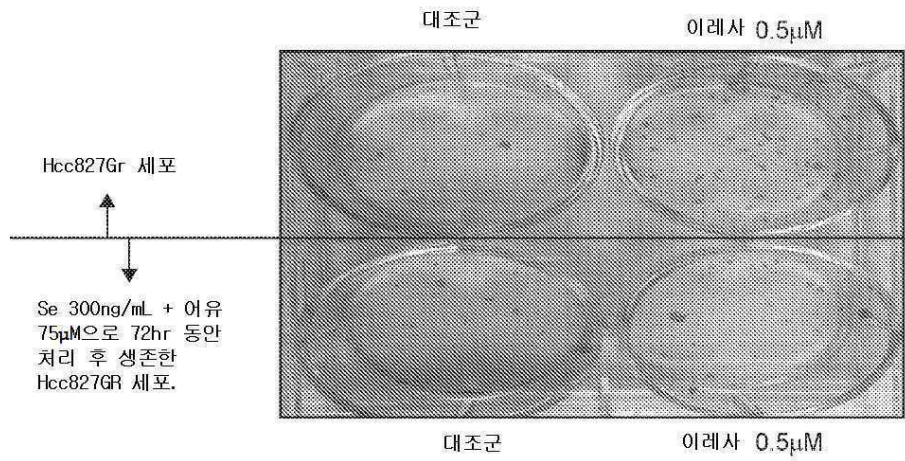
이레사는 약물-내성 폐암 세포에 잘 작용하지 않으나, 셀레늄 효모 및 어유 첨가 후, 이는 세포 증식 감속에 대한 상승작용적 효과를 보인다.

도면58

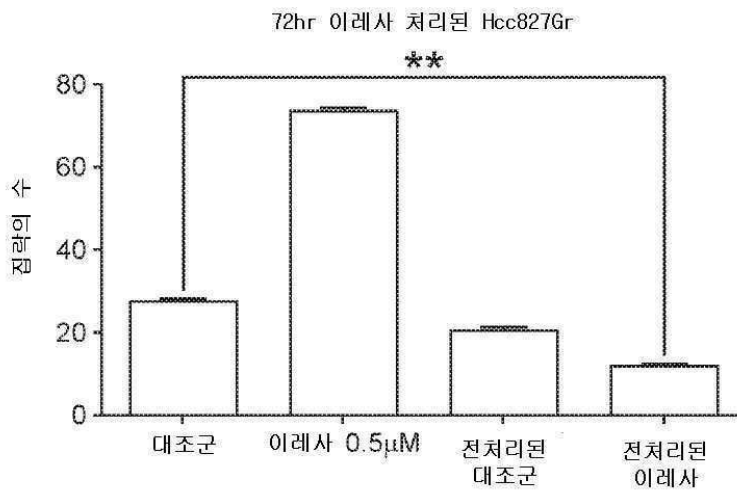


이레사 투여량을 4μM까지 증가시키면서도 불구하고, 암 세포 증식을 억제하는데 있어서 유의한 효과는 없다. 그러나, 셀레늄 효모 및 어유 후, 암 세포 증식 억제에 대한 상승작용적 효과를 보인다.

도면59

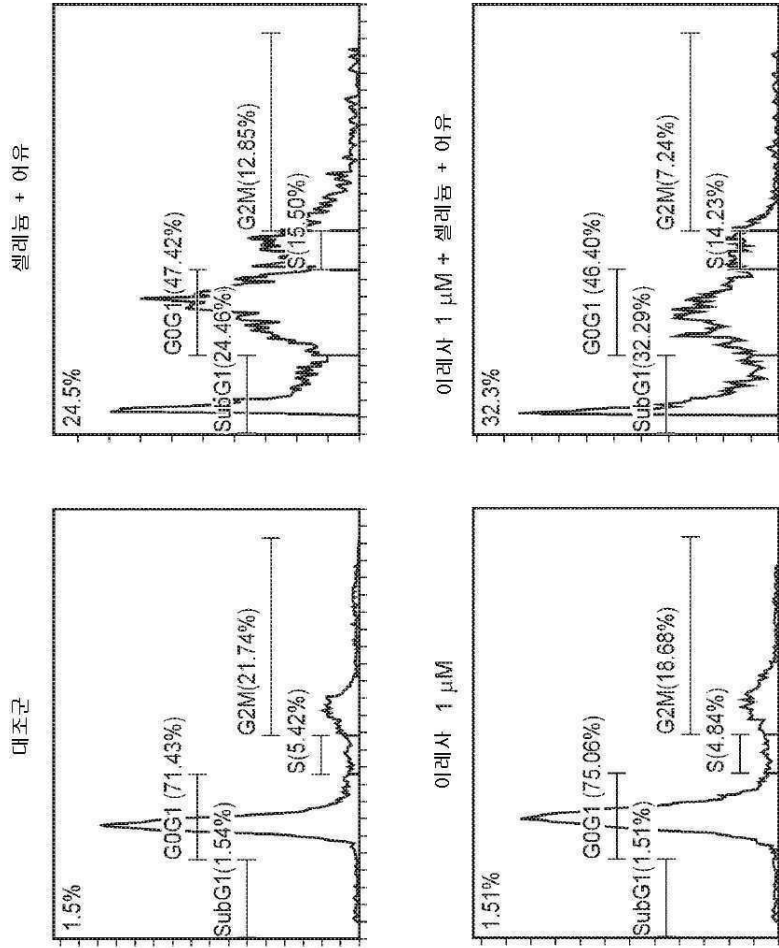


도면60



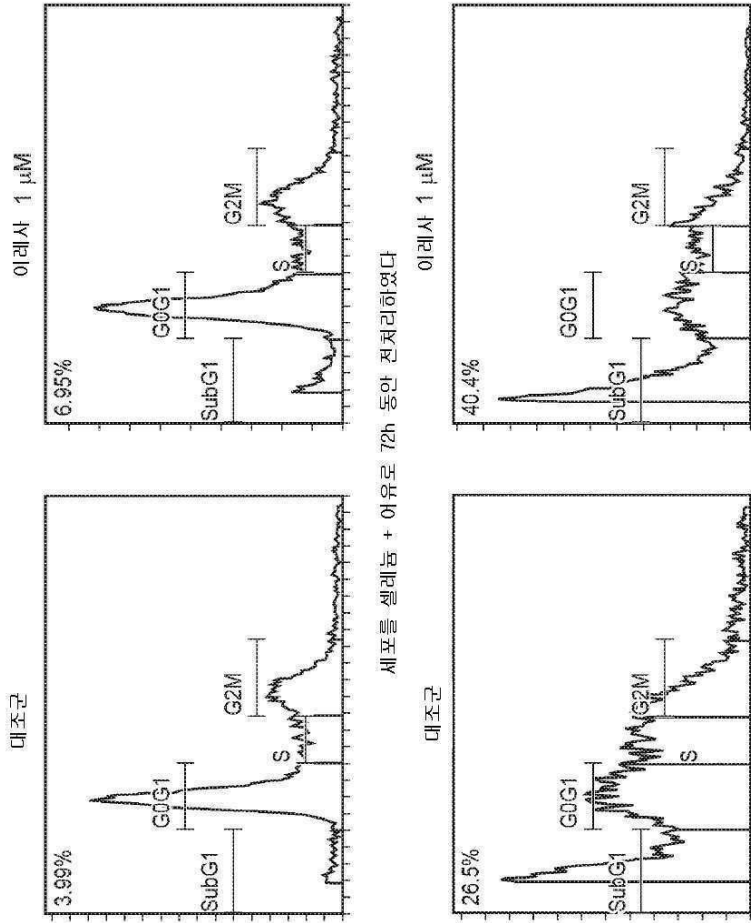
도면61

Hcc827Gr 세포에서 세포 주기 분포에 대한 셀레늄 효과 및 이유의 효과 (72hr 처리)

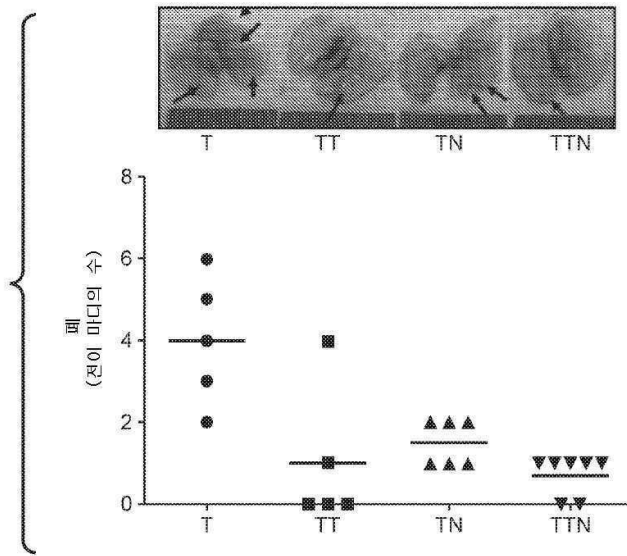


도면62

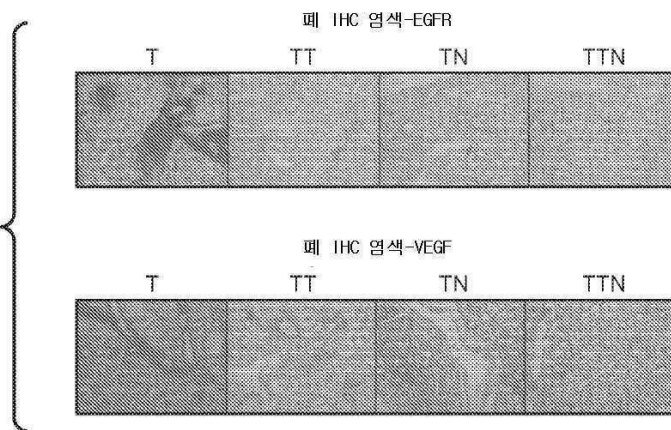
HCC827Gr 세포의 세포 주기 분포에 대한 72-hr 이레사 처리의 효과
전처리 없는 세포



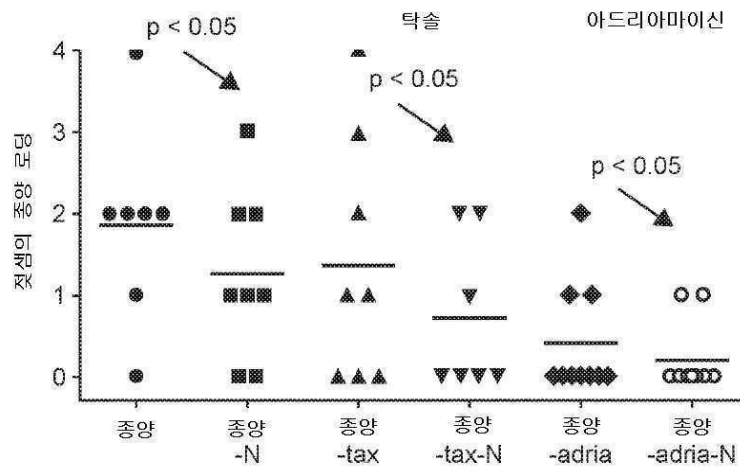
도면63



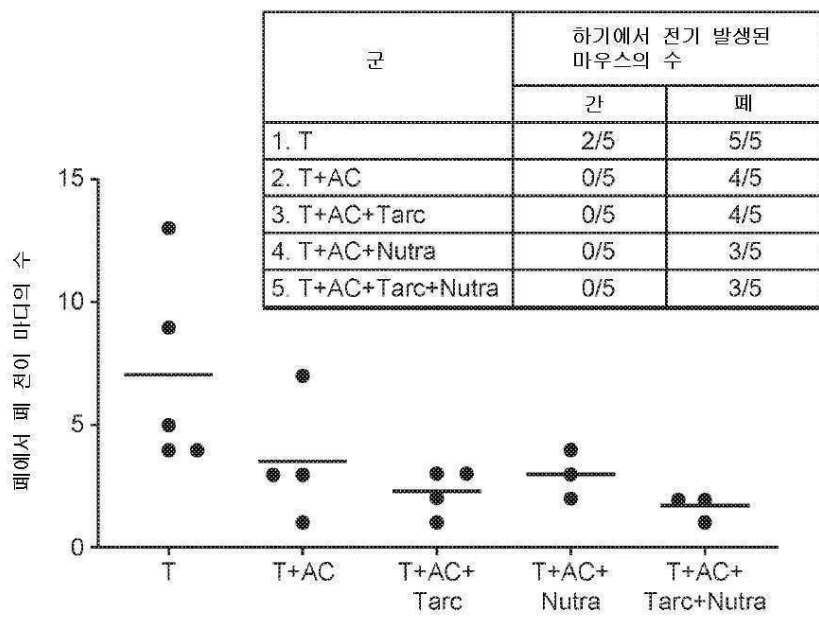
도면64



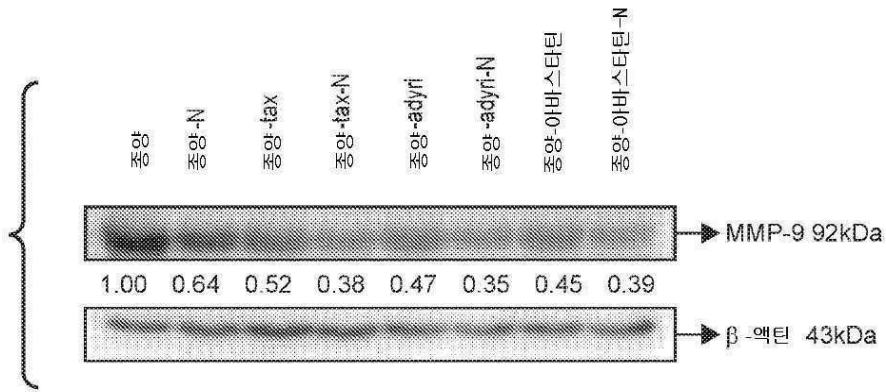
도면65



도면66



도면67

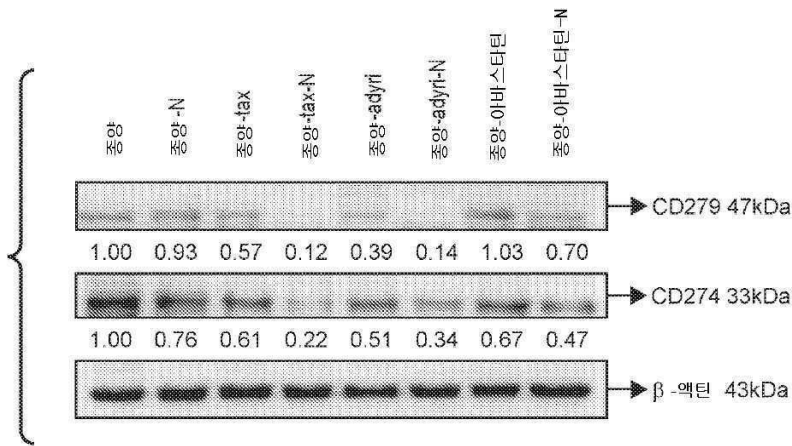


도면68

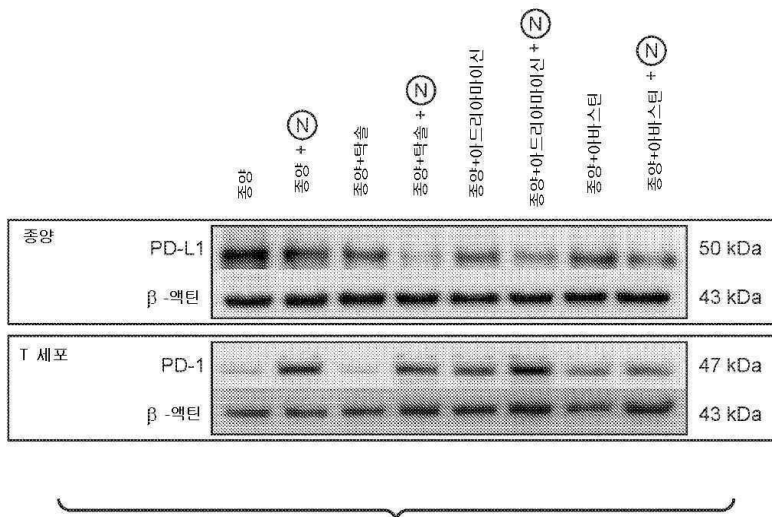
번호	혈액 채취일	명칭	모델	항체	CTC 계수	항-CAM	항-이이소형	회수율	CTC%	평균 총 세포 계수	세포 분류 계수
W1 P001	20170629	ShihXX	BD	EpcAM, Draq7	187	519	332	35.78%	0.12569	148775.5	198
번호	혈액 채취일	명칭	모델	항체	CTC 계수	항-CAM	항-이이소형	회수율	CTC% <td>평균 총 세포 계수 <td>세포 분류 계수</td> </td>	평균 총 세포 계수 <td>세포 분류 계수</td>	세포 분류 계수
W16 P001	20171013	ShihXX	BD	EpcAM, Draq7	9	637	628	47.75%	0.01112	80951	153

분석 CTC 수 ⇕ 총 세포 수 ⇕

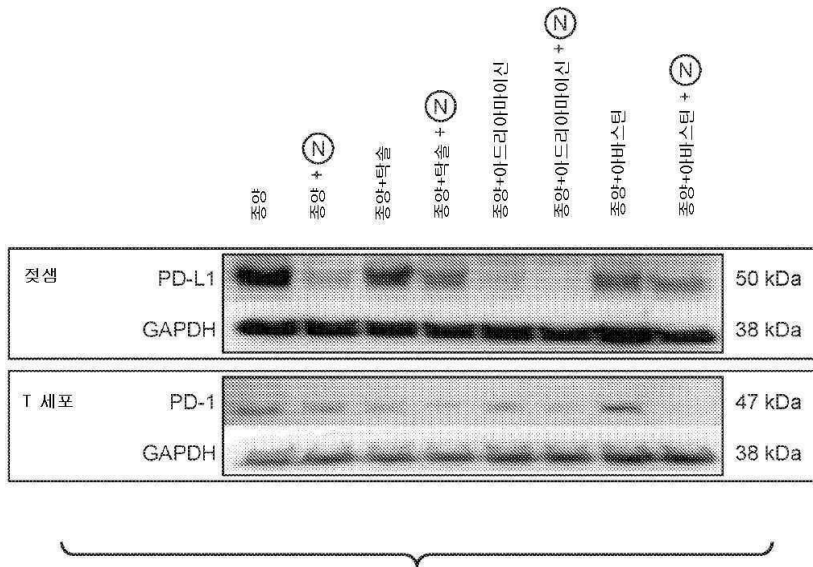
도면69



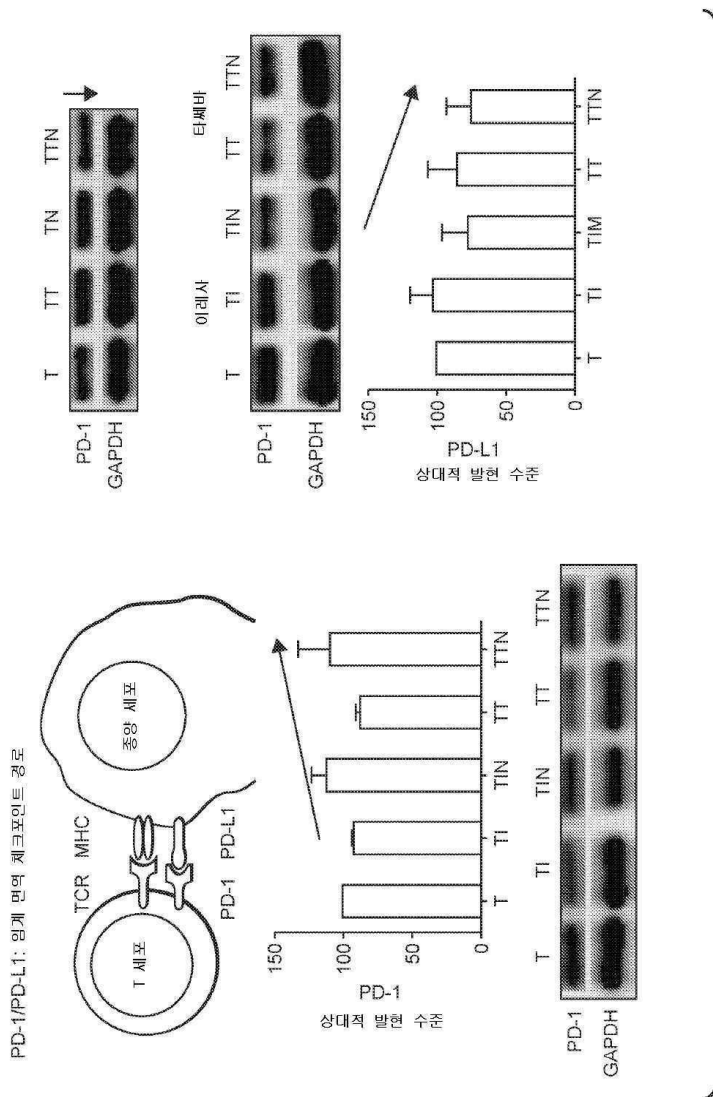
도면70



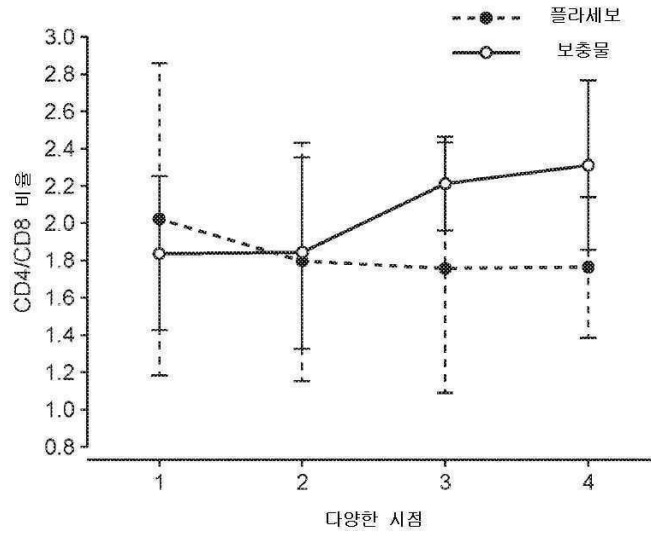
도면71



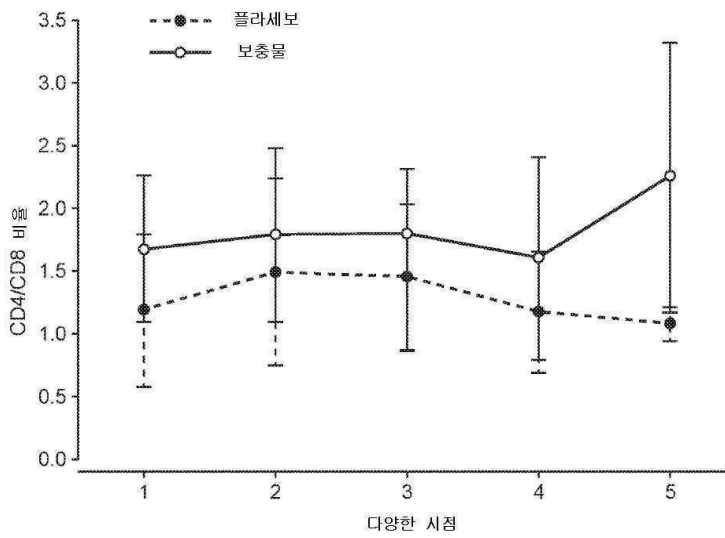
도면72



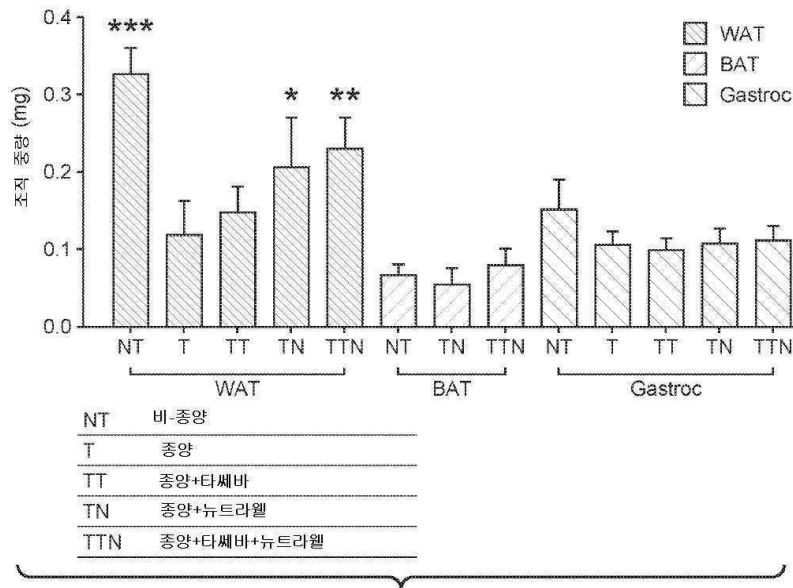
도면73



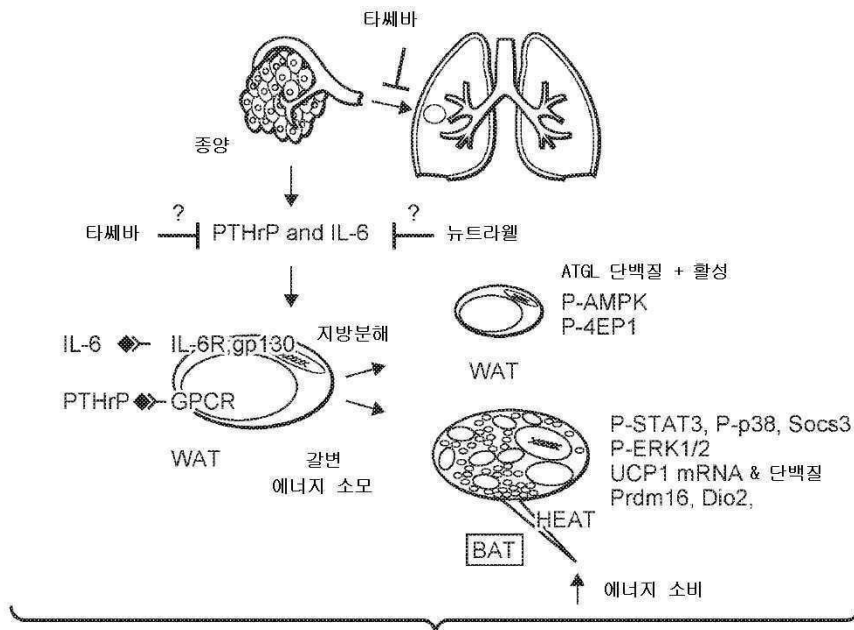
도면74



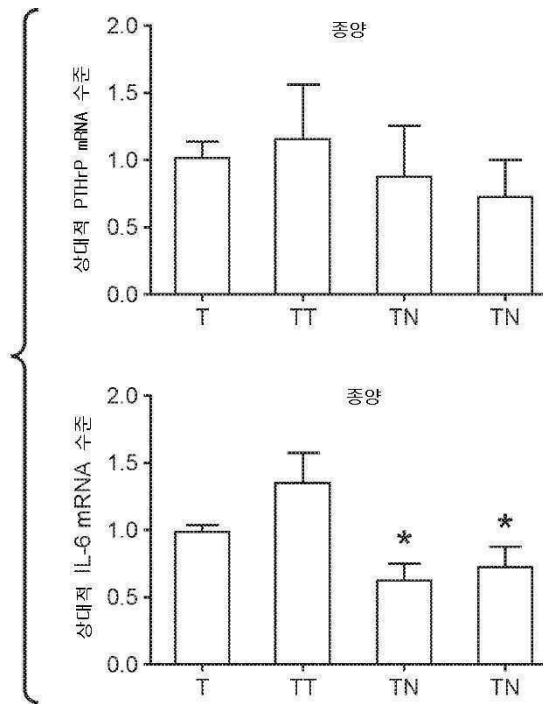
도면75



도면76



도면77



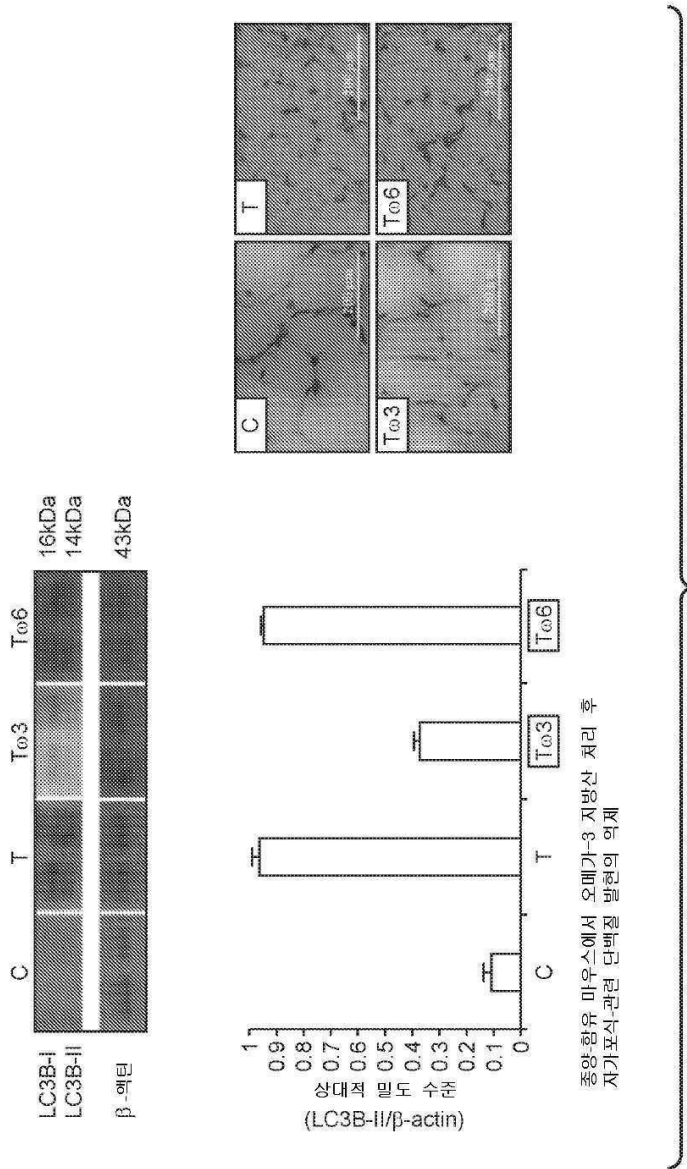
도면78

동물

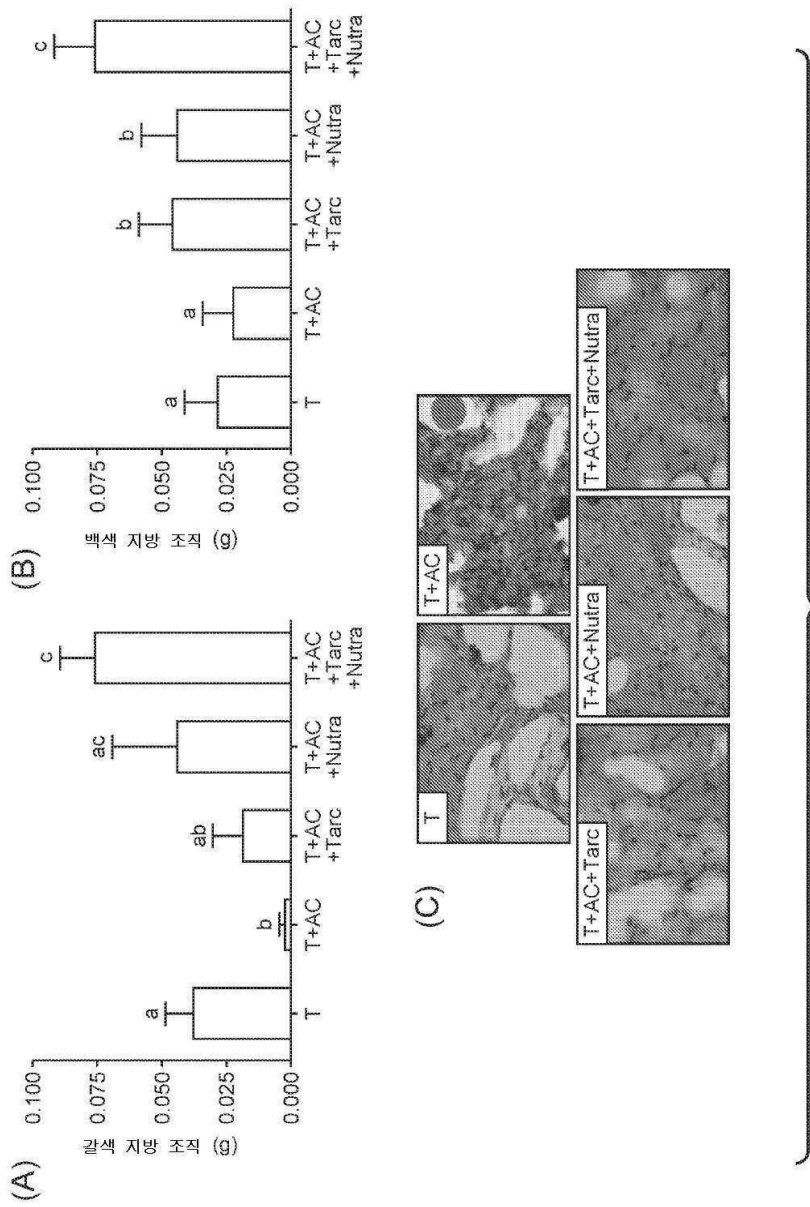
LLC 5*10⁵/ 마우스, s.c.

1	T	종양
2	TT	종양+타세바
3	TAC	종양+알림타+시스플라틴
4	TACT	종양+알림타+시스플라틴+타세바
5	TACN	종양+알림타+시스플라틴+뉴트라셀
6	TACNT	종양+알림타+시스플라틴+뉴트라셀+타세바

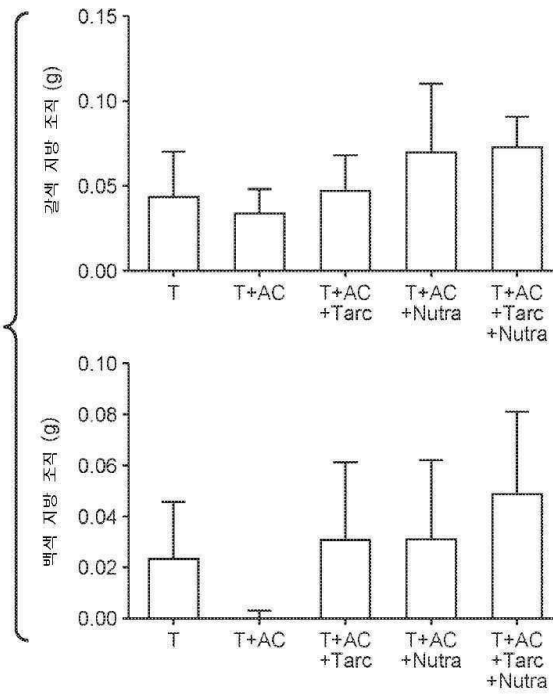
도면 79



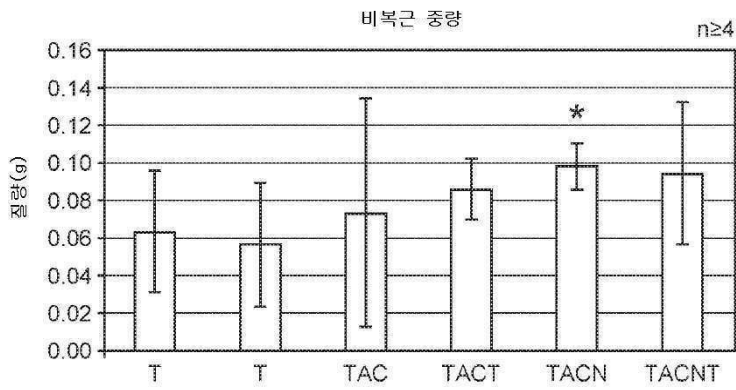
도면80



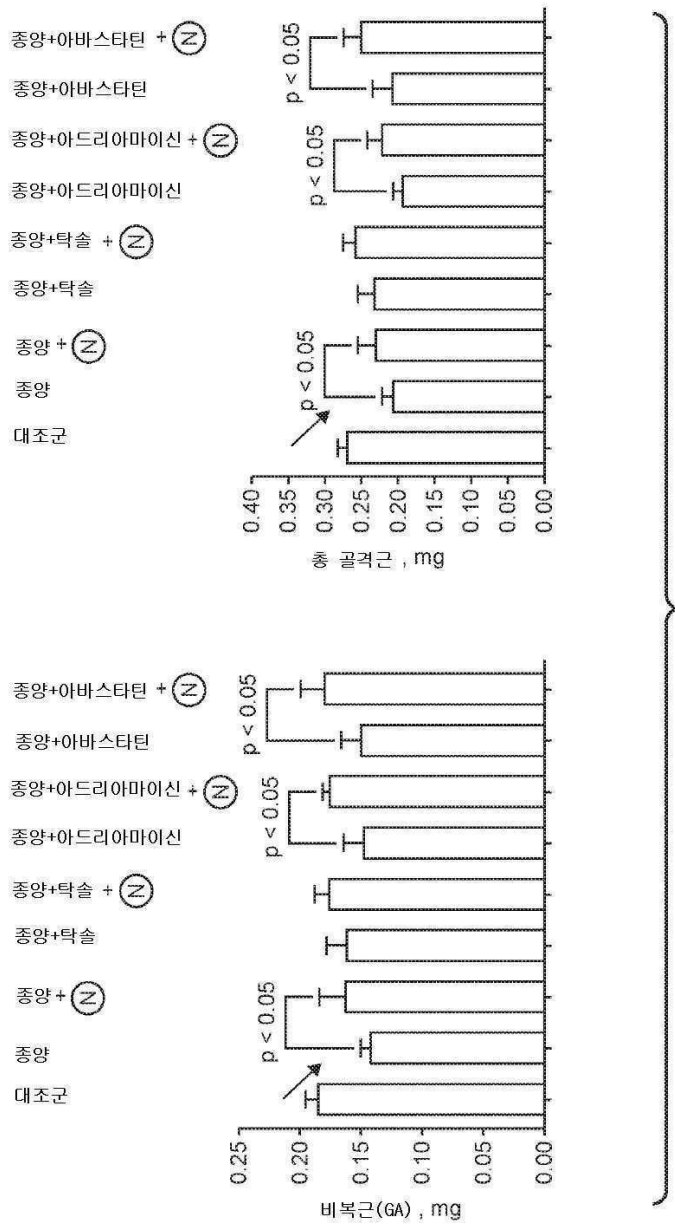
도면81



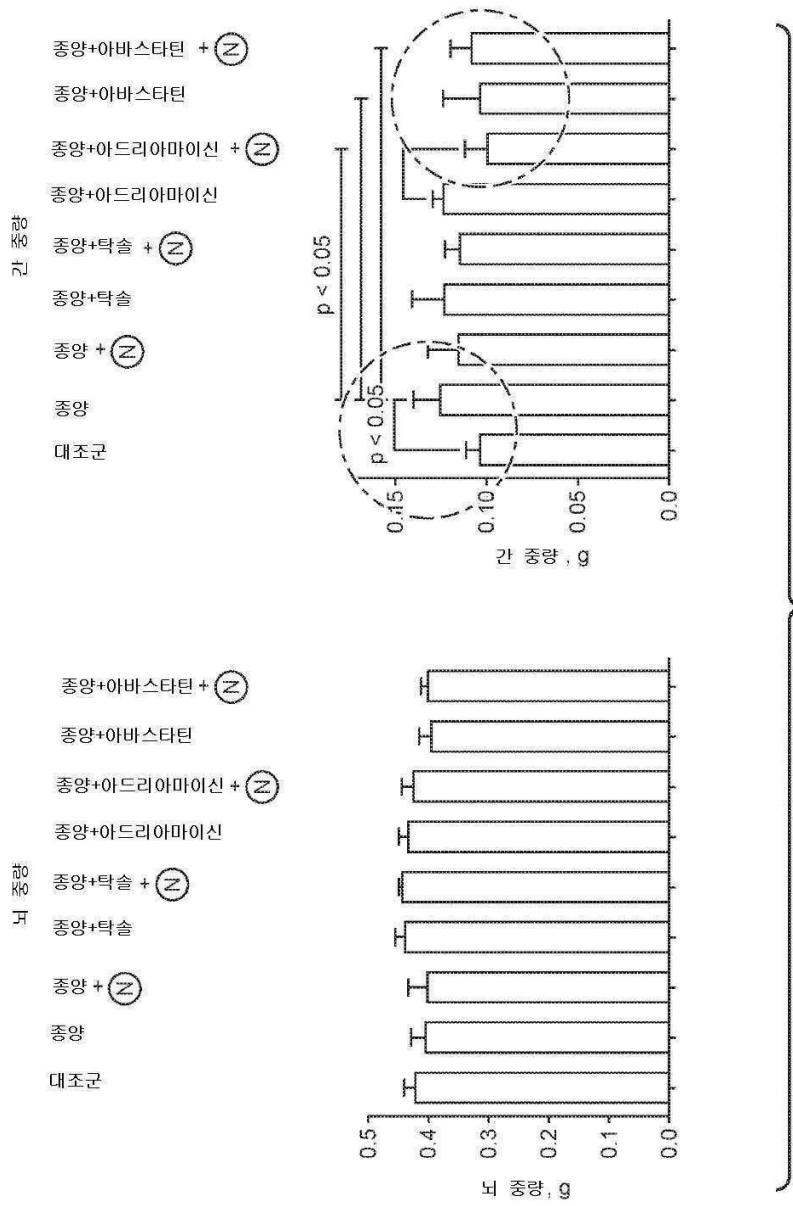
도면82



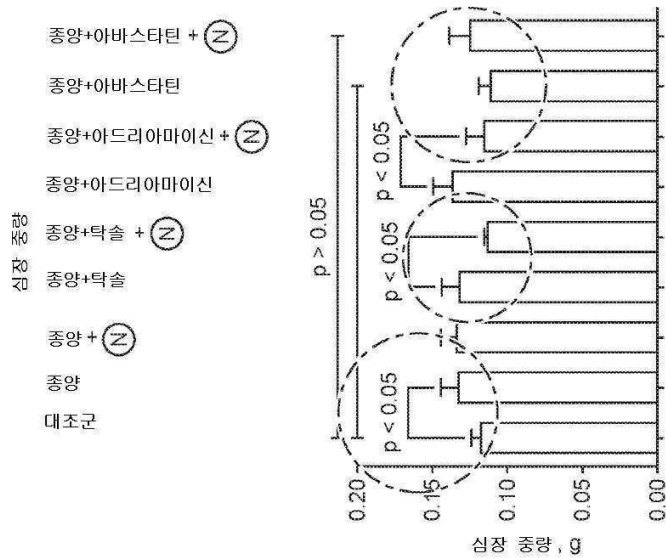
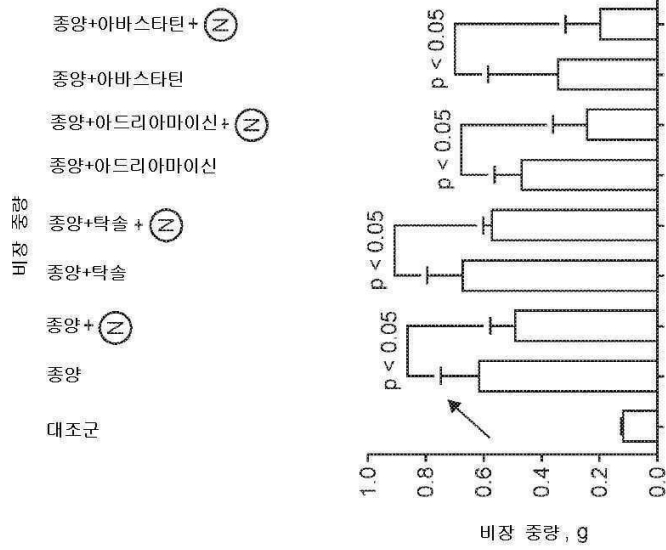
도면83



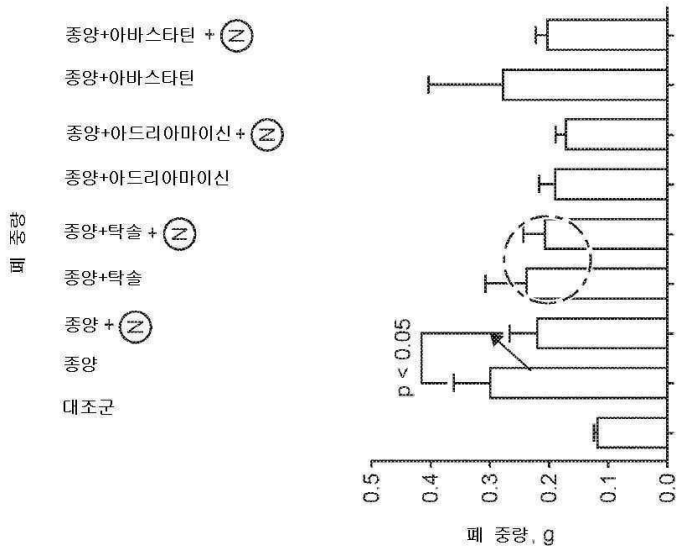
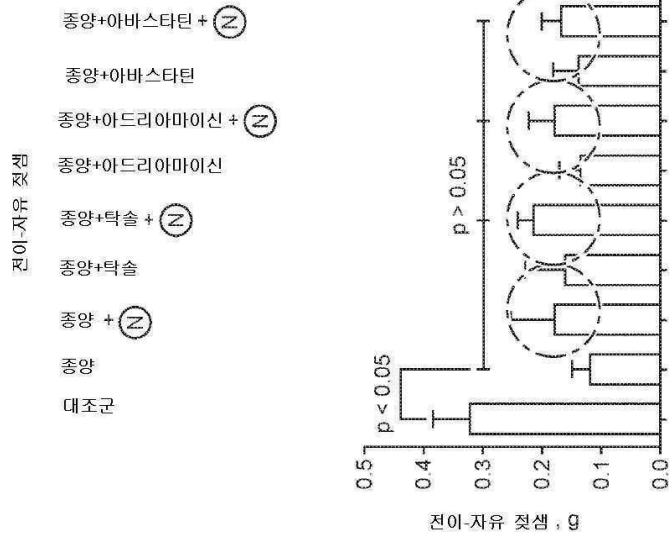
도면84



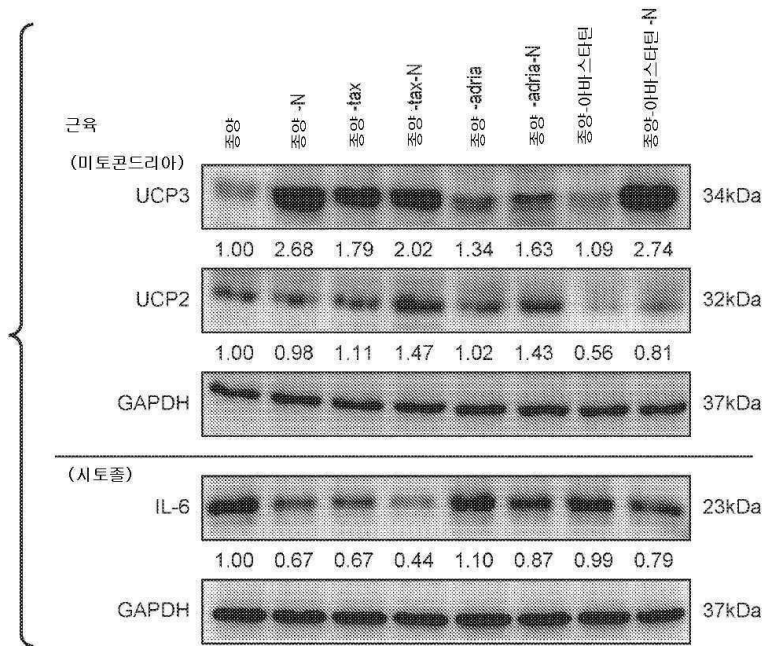
도면85



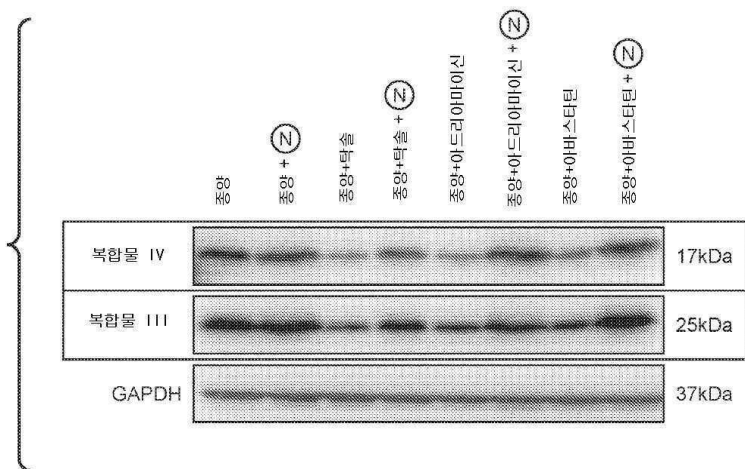
도면86



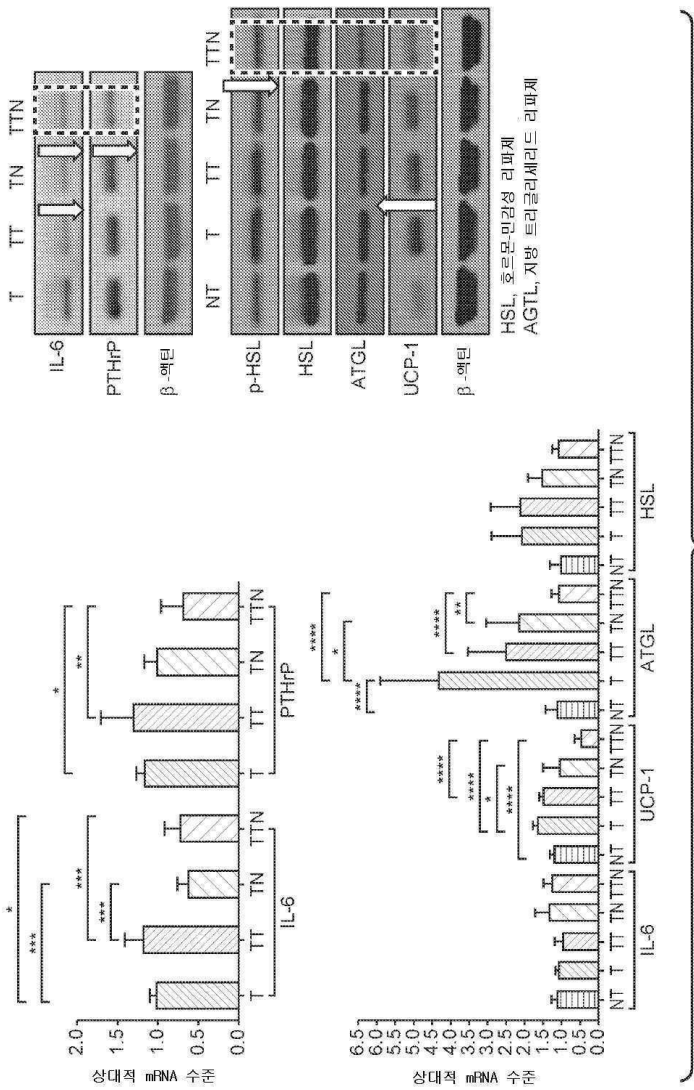
도면87



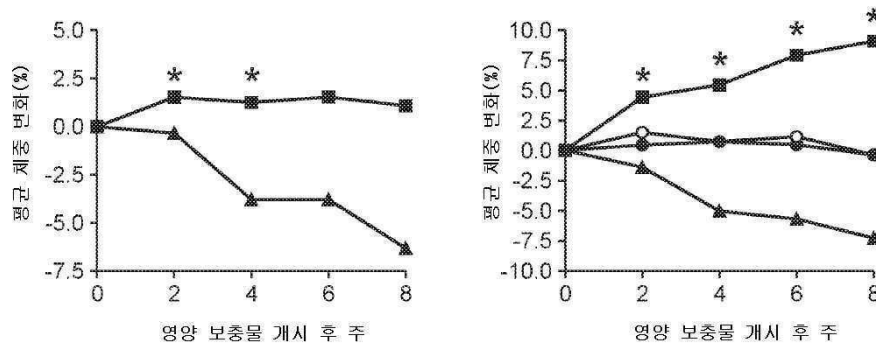
도면88



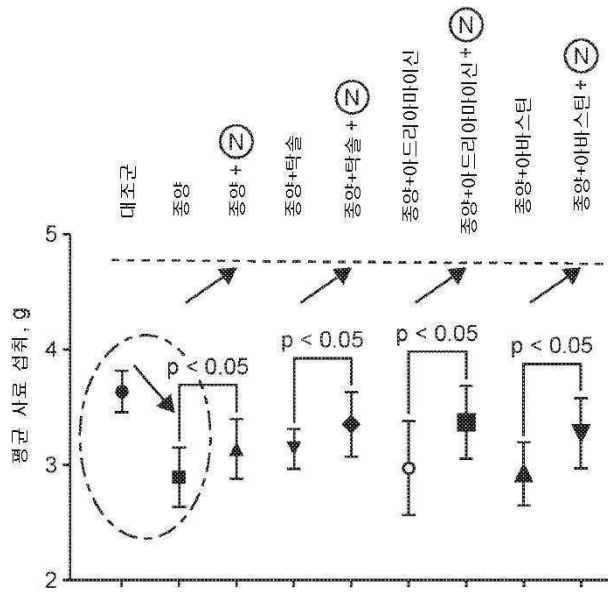
도면89



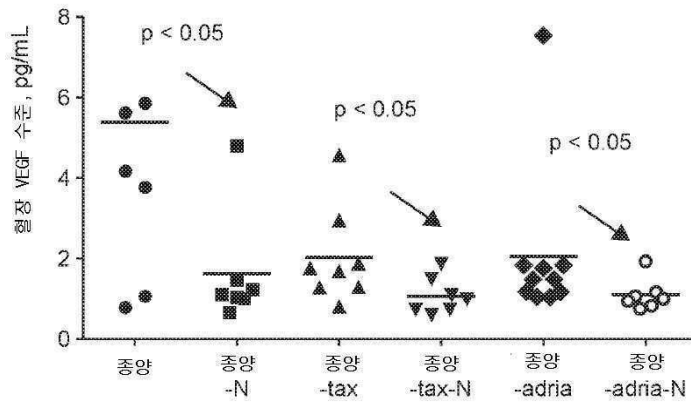
도면90



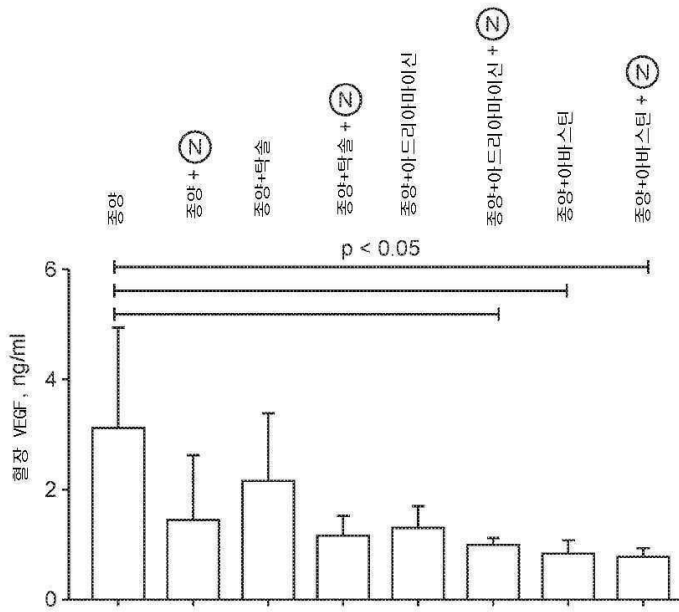
도면91



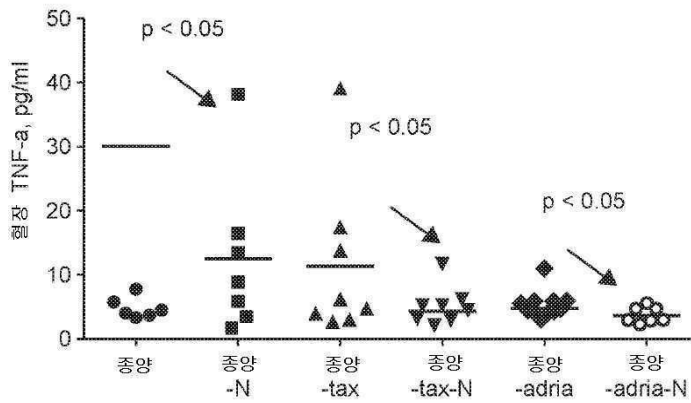
도면92



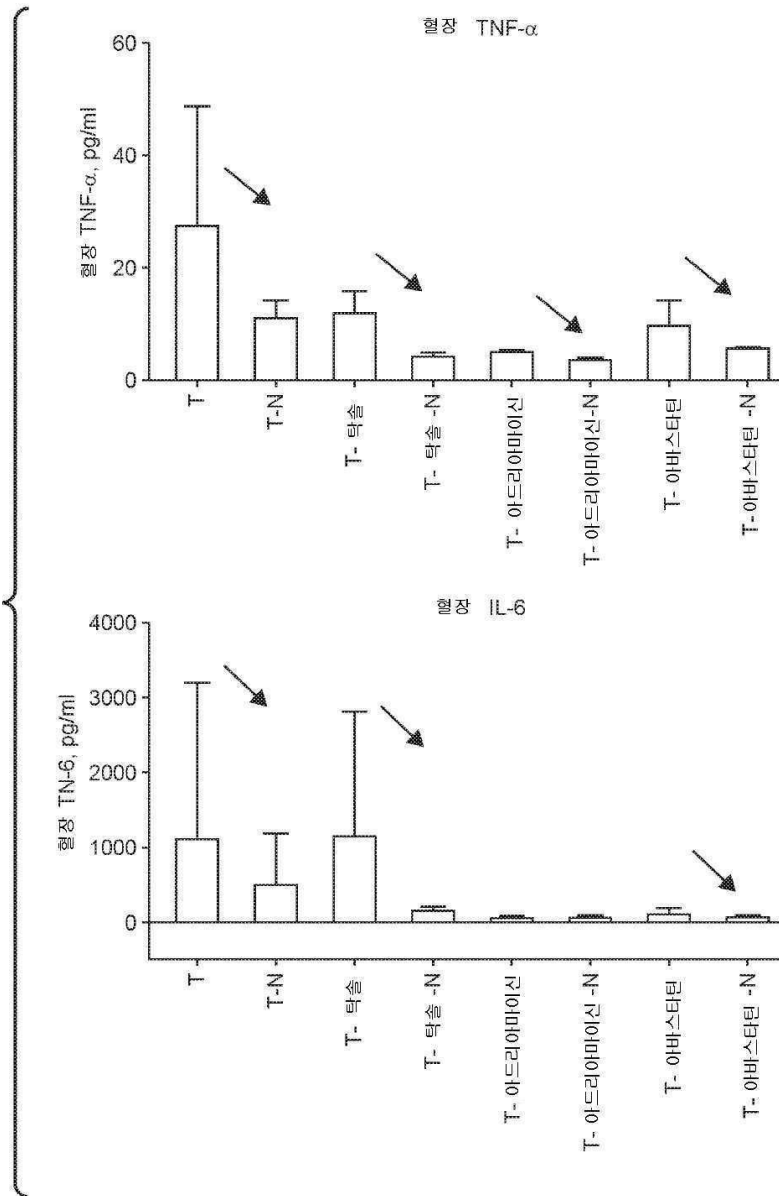
도면93



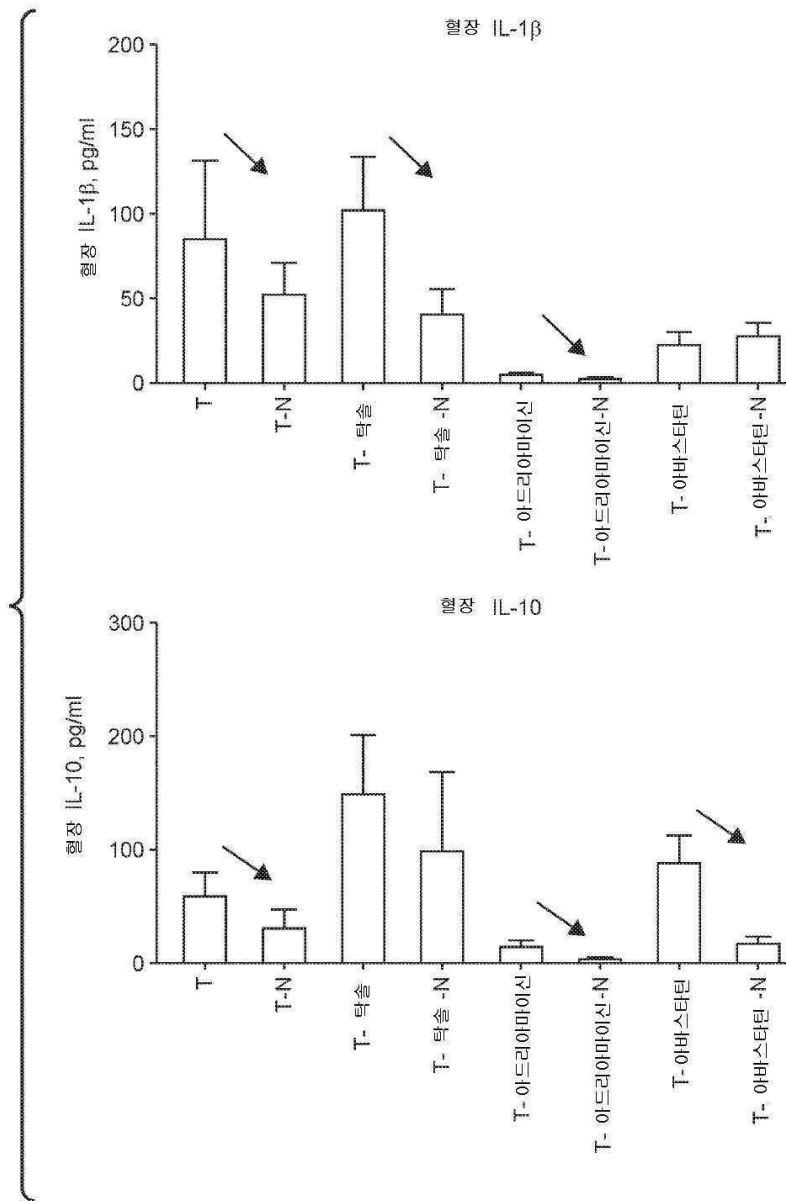
도면94



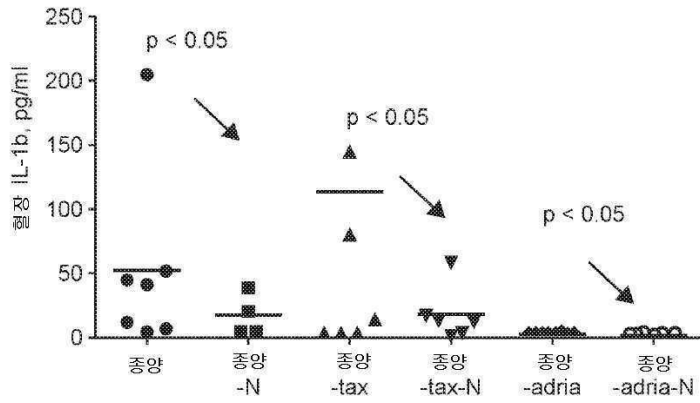
도면95



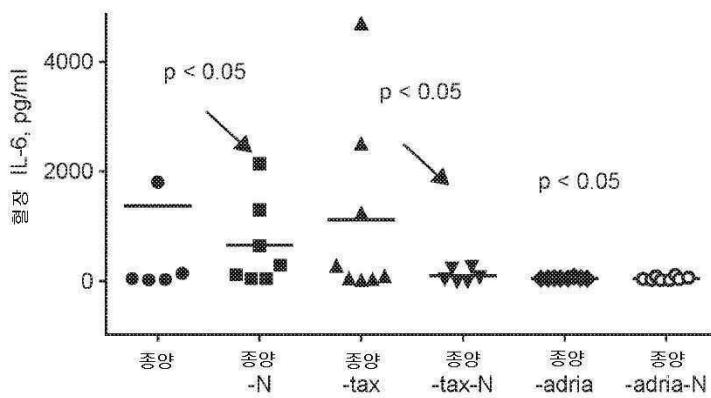
도면96



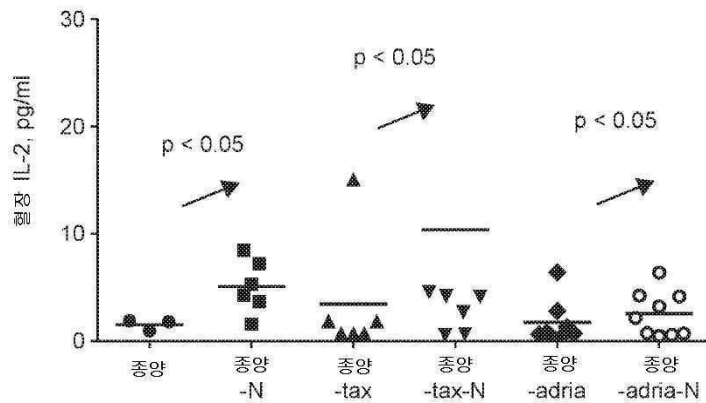
도면97



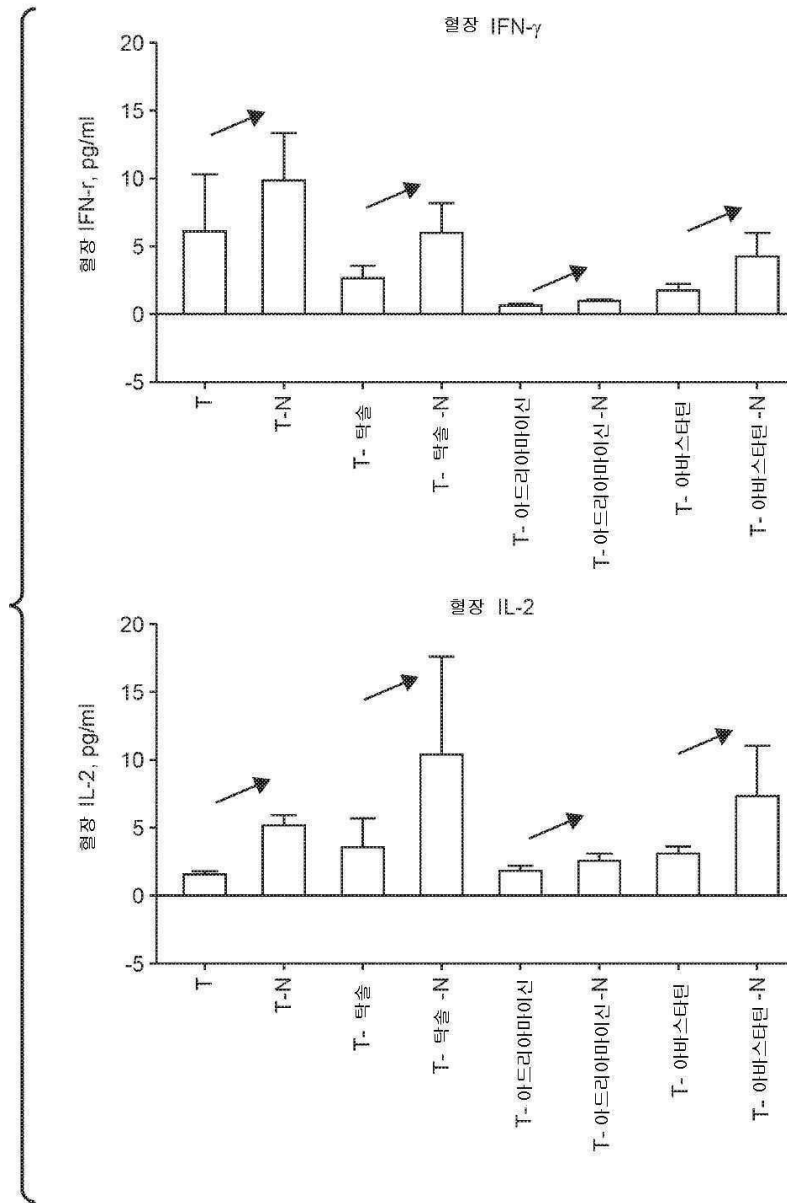
도면98



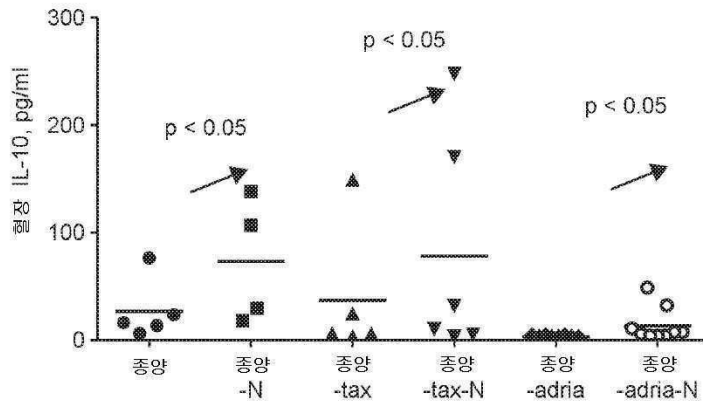
도면99



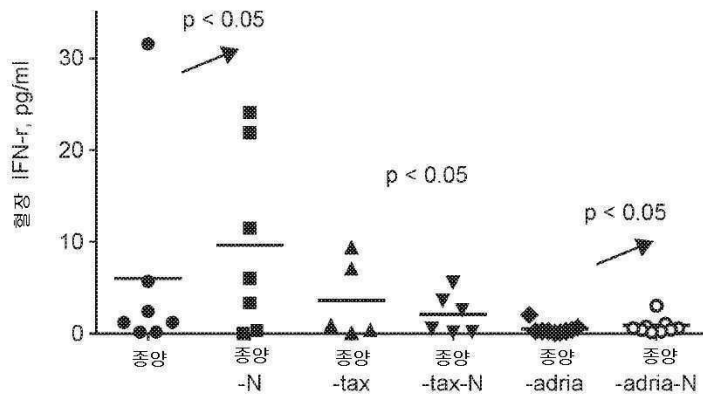
도면100



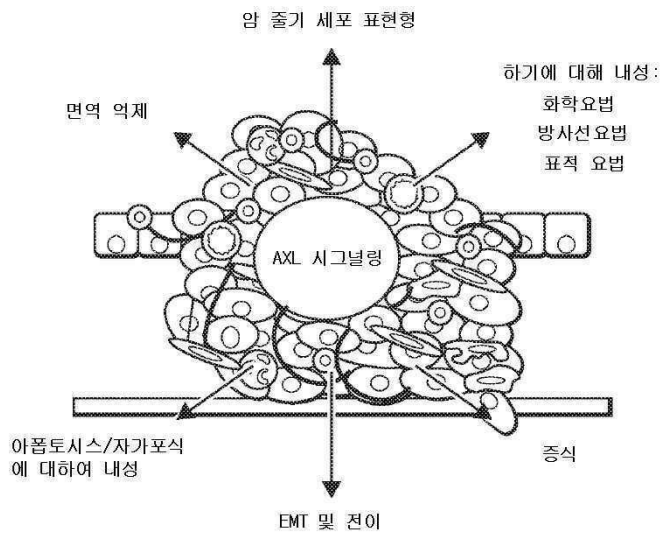
도면101



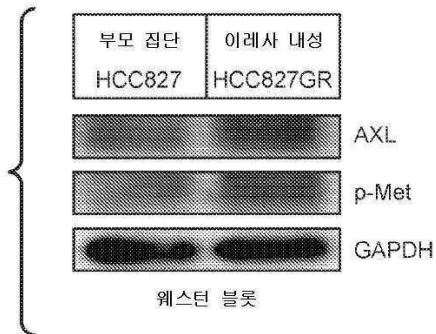
도면102



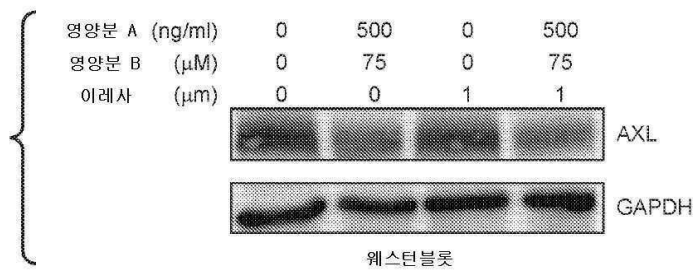
도면103



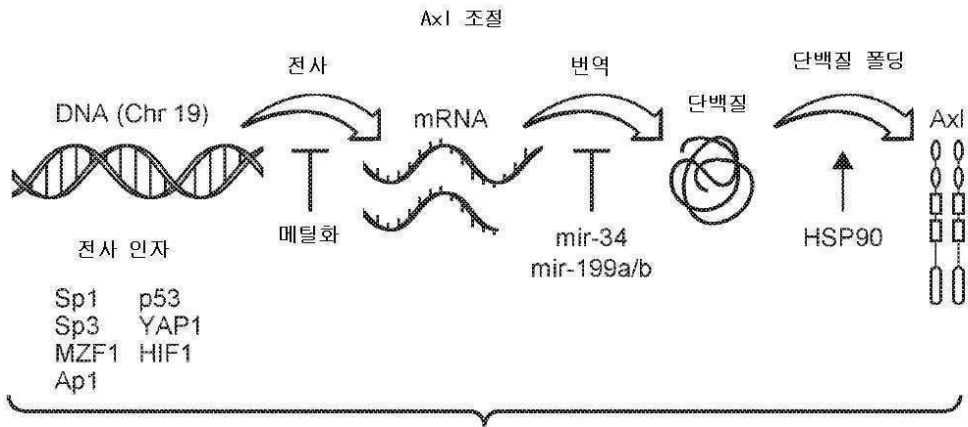
도면104



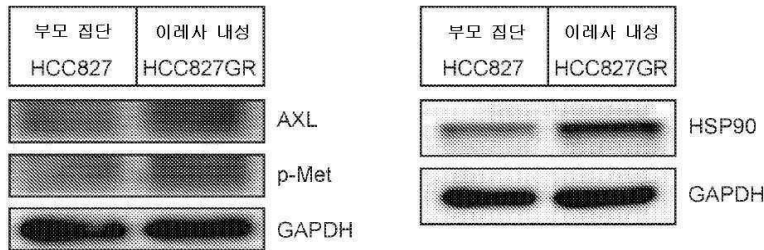
도면105



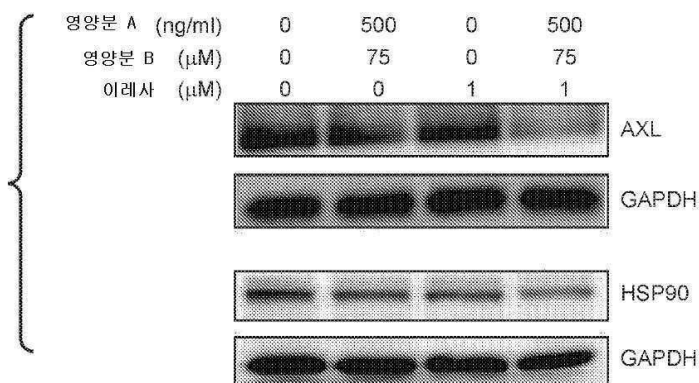
도면106



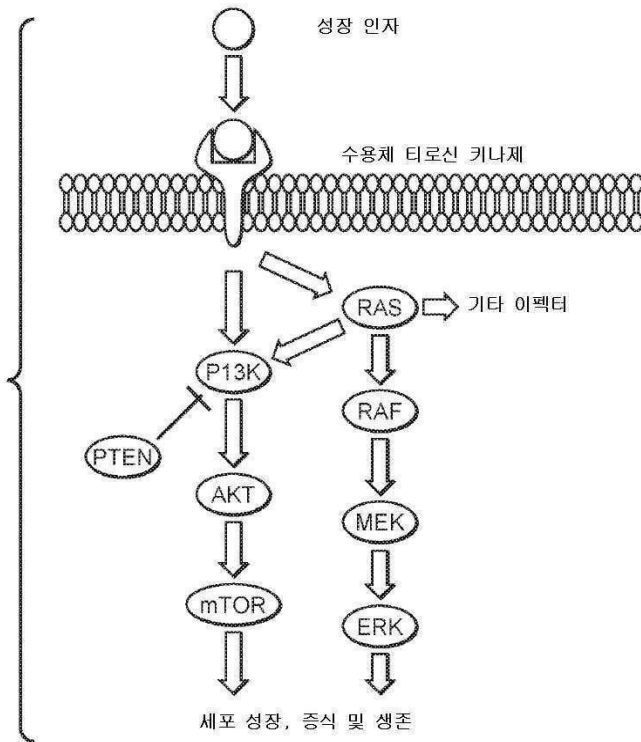
도면107



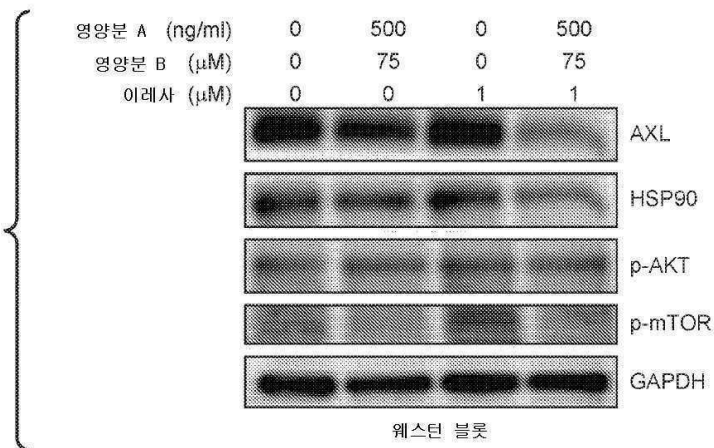
도면108



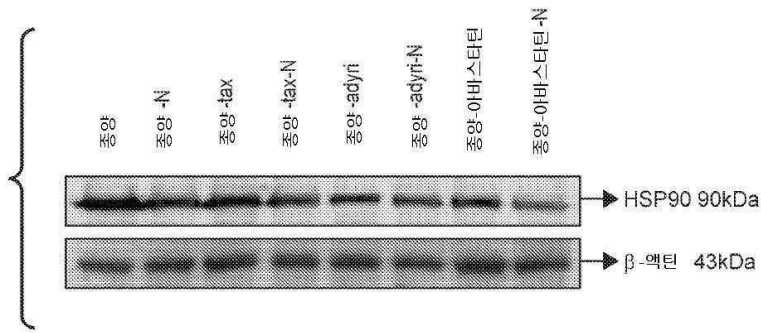
도면109



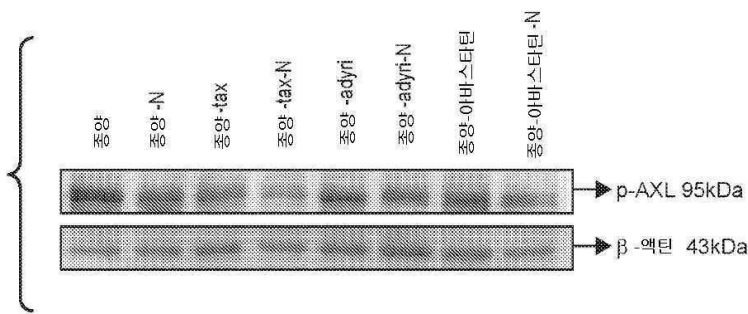
도면110



도면111



도면112



도면113

