



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월08일
 (11) 등록번호 10-1327533
 (24) 등록일자 2013년11월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 G01N 33/15 (2006.01) A01K 67/027 (2006.01)
 C12N 5/09 (2010.01) C12Q 1/24 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-0143573
 (22) 출원일자 2012년12월11일
 심사청구일자 2012년12월11일
 (56) 선행기술조사문헌
 US20110230360 A1
 US20100298255 A1
 US20040193019 A1
 US20080113390 A1

(73) 특허권자
 사회복지법인 삼성생명공익재단
 서울특별시 용산구 이태원로55길 48 (한남동)
 (72) 발명자
 남도현
 서울시 광진구 자양동 더샵 스타시티아파트 D동 2108호
 주경민
 서울시 양천구 목5동 신시가리아파트 510동 1401호
 (74) 대리인
 이처영

전체 청구항 수 : 총 25 항

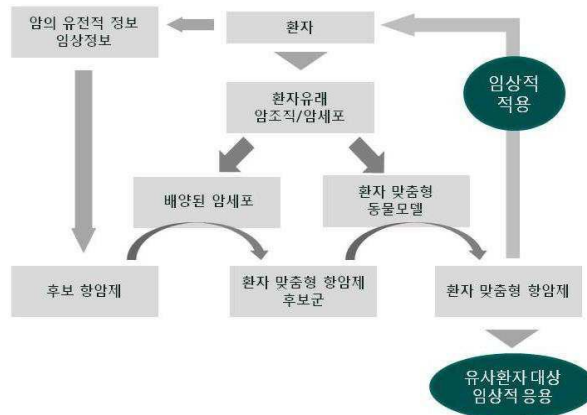
심사관 : 조우연

(54) 발명의 명칭 **환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템**

(57) 요약

본 발명은 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템, 상기 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 방법 및 환자 맞춤형 항암제 선별장치에 관한 것이다. 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하면, 다양한 후보 항암제 중에서 목적하는 환자 유래 암세포에 대하여 최적의 항암활성을 나타내는 항암제를 선택할 수 있을 뿐만 아니라, 상기 선택된 항암제가 환자의 체내에 투여될 경우 나타낼 수 있는 치료반응을 미리 확인할 수 있으므로, 암치료시 수반되는 시행착오와 위험성을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 치료시 소요되는 비용과 시간을 절감할 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 A092255
부처명 보건복지부
연구사업명 보건의료기술연구개발사업
연구과제명 선도형 난치암연구사업단
기여율 1/1
주관기관 삼성서울병원
연구기간 2009.12.01 ~ 2014.11.30

특허청구의 범위

청구항 1

다음 단계를 포함하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법:

- (a) 후보 항암제를 환자유래 암세포에 처리하여, 처리된 각 후보 항암제의 항암활성을 측정하여 항암활성을 나타내는 환자 맞춤형 항암제 후보군을 선정하는 단계; 및
- (b) 상기 선정된 환자 맞춤형 항암제 후보군을 상기 환자 유래 암세포를 포함하는 동물모델에 처리하여 상기 항암제 후보군의 항암효과를 확인하는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서,

단계 (a)에서의 후보 항암제는 암의 유전적 정보를 이용하여 선별되는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 암의 유전적 정보는 암 특이적 SNP 분석결과, 암 특이적 일배체형(haplotype) 분석결과, 암 특이적 돌연변이 분석결과 및 암 특이적 유전자 마커 분석결과에서 선택된 하나 이상의 정보인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 환자유래 암세포는 다음 단계를 거쳐 수득되는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법:

- (i) 분리된 암 환자유래 암조직을 분쇄한 다음, 상기 분쇄물에서 세포분획을 수득하는 단계; 및
- (ii) 상기 수득된 세포분획을 단백질 분해효소로 처리한 다음, 여과 및 원심분리하는 단계.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 암세포는 분리된 환자유래 암조직으로부터 수득한 단세포화된 암세포인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 암세포는 분리된 환자유래 암조직으로부터 수득한 단세포화된 암세포를 배양하여 수득한 배양된 암세포인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 배양은 배지 저장소, 세포 분주기, 배지 교환기, 인큐베이터, 교반기 및 폐액 배출장치를 포함하는 배양시스템에서 수행되는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 배양시스템은 암세포를 초도배양하는 암세포 초도 배양수단인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 배양시스템은 암세포를 증식배양하는 암세포 증식 배양수단인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 (a) 단계는 환자유래 암세포에 후보 항암제를 처리하고, 처리된 각 후보 항암제가 항암활성을 나타내는지 여부를 확인하여, 항암활성을 나타내는 것으로 확인된 후보 항암제를 환자 맞춤형 항암제 후보군으로 선정하는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 (b)단계는 환자 유래 암세포를 면역결핍 동물에 이종이식하여 제작된 환자 맞춤형 동물모델을 이용하여 수행되는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 면역결핍 동물은 면역결핍 마우스인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 면역결핍 마우스는 누드 마우스, NOD(non-obese diabetic) 마우스, SCID(Severe combined immunodeficiency) 마우스, NOD-SCID 마우스 또는 NOG(NOD/SCID I12rg-/-) 마우스인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 (a) 단계에서, 후보 항암제를 처리하기 전에, 상기 암세포의 일부를 동결보존하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 암은 고형암인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 고형암은 간암, 교세포종, 난소암, 대장암, 두경부암, 방광암, 신장세포암, 위암, 유방암, 전이암, 전립선암, 췌장암 및 폐암으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별방법.

청구항 17

다음 수단을 포함하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템:

(a) 배지 저장소, 세포 분주기, 배지 교환기, 인큐베이터, 교반기 및 폐액 배출장치를 포함하는, 환자유래 암세포 배양 수단; 및

(b) 후보 항암제 저장소, 후보 항암제 분주기, 세포 생존율 측정기, 데이터 저장장치 및 데이터 분석장치를 포함하는, 배양된 환자유래 암세포에 후보항암제를 처리하고, 처리된 각 후보 항암제의 항암활성을 측정하여 항암효과를 나타내는 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 선별 수단.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 선별 수단은 peeler, 세척장치, plate incubator에서 선택된 1종 이상의 구성요소를 추가로 포함할 수 있는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 19

제17항에 있어서,

상기 선별 수단의 데이터 분석장치는 qPCR machine, plate reader, confocal microscope 및 multiplex reader에서 선택할 수 있는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 20

제17항에 있어서,

조직 분쇄기, 원심분리기, 단백질 분해효소 저장소, 세포 여과장치, 항온 배양기, 암세포 배양수단, 배지 저장소 및 폐액 배출장치를 포함하는 암세포 추출수단을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 21

제17항에 있어서,

단계 (a)에서의 상기 암세포 배양수단은 암세포의 배양에 적합한 온도, 시간 및 배지를 제공하여 암세포를 증식시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 22

제17항에 있어서,

단계 (a)에서의 상기 암세포 배양수단은 상기 암세포를 초도배양하는 암세포 초도 배양수단인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 23

제17항에 있어서,

단계 (a)에서의 상기 암세포 배양수단은 상기 암세포를 증식배양하는 암세포 증식 배양수단인 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 24

제17항에 있어서,

단계 (a)에서 배양된 환자 유래 암세포에 동결보호제를 처리하고, 이를 동결보존 및 해동할 수 있는 암세포 동결 보존수단을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 암세포 동결보존수단은 냉동고, 급속 냉동기, 동결 보호제 저장소, 동결 보호제 분주기 및 해동장치를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자 맞춤형 항암제 선별 시스템.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템에 관한 것으로, 보다 구체적으로 본 발명은 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템, 상기 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 방법 및 환자 맞춤형 항암제 선별장치에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 인간 유전체 프로젝트를 수행함에 따라, 인체의 질환을 유전자 수준에서 이해할 수 있는 기반이 조성되었으며, 이에 따라, 유전적 환경이 다른 환자 개개인에 맞추어 각종 다양한 질병을 진단, 치료, 예측하는 맞춤의학 시대가 현실화 될 것으로 기대되고 있다.

[0003] 종래에는 "고혈압에는 이 약"이라는 식으로, 질환의 종류나 정도에 따라 일률적으로 치료법을 적용해왔으나, 의학기술이 발달하여 한 가지 질환에 대하여 여러 가지 치료법을 적용할 수 있게 됨에 따라, 환자의 성별, 나이, 체질, 직업, 지역적 환경 등에 따라, 상기 환자에게 적합한 치료법을 선택할 수 있는 맞춤의학의 개발이 요구되고 있는 실정이다. 예를 들어, 특정 질환이 발병된 환자가 병원에 방문하면, 의사와 상담후 증상을 참조하여 적절한 검사를 수행하고, 검사결과에 근거하여 의사가 약을 처방하거나 또는 적절한 치료법을 제시하게 된다. 이처럼 의사가 환자에게 약을 처방할 때에는, 진단결과에 근거한 의사의 주관적 판단에 의하여 적절한 의약품을 처방하는데, 경우에 따라서는 처방된 의약품이 적절한 치료효과를 나타내지 못할 수도 있고, 이러한 경우에는 다른 의약품을 처방하는 시행착오를 겪을 수도 있기 때문에, 이러한 불필요한 시행착오를 최소화하기 위한 맞춤의학의 개발이 요구되고 있다.

[0004] 통상적으로, 맞춤의학(tailored medicine)이란 맞춤의료(order-made medicine) 또는 환자 맞춤형 의학(personalized medicine)이라고도 하며, 환자개인의 체질이나 환경을 개별적으로 조사하여, 여기에 적합한 치료법을 결정하여 치료하는 방법을 의미한다. 유전정보를 기반으로 한 맞춤의학을 구현하기 위하여는, 유전체 진단용 바이오마커, 다양한 유전체 검사 방법, 상기 바이오마커를 이용하여 도출되거나 또는 상기 검사방법으로 얻어진 유전체 정보를 분석/통합할 수 있는 의료정보학적 분석법, 상기 분석법에 의해 분석된 결과를 적용할 수 있는 표적화 치료기술 등을 상호보완적으로 선행개발하여야 한다. 즉, 환자에게 적합한 치료법을 선별할 수 있는 기술 개발이 필요할 뿐만 아니라, 상기 선별된 치료법을 검증할 수 있는 기술이 개발되어야만 한다.

[0005] 이러한 맞춤의학은 궁극적으로는 모든 질환에 적용할 수 있으나, 추가적인 비용과 시간이 소요되기 때문에, 단순 외상과 같이 경미한 증상을 나타내거나 또는 배탈과 같이 단기간의 발병기간을 갖는 질환보다는 상대적으로 심각한 증상을 나타내면서도 장기간의 투병기간이 소요되는 질환의 치료에 적용하는 것이 효과적일 것으로 예상되고 있다.

[0006] 이처럼 심각한 증상을 나타내면서도 장기간의 투병기간이 소요되는 질환의 대표적인 예로서 암 관련 질환을 들 수 있다. 지금까지 알려진 바에 의하면, 환자의 암세포는 정상세포와는 전혀 상이한 생리학적 특징을 나타내고, 이러한 생리학적 특징은 정상세포와 비교하여 암세포 특이적으로 발현이 증가하거나 감소하는 유전자의 발현양상에 의해 결정되며, 이러한 유전자의 발현양상은 환자 특이적이거나 또는 환자의 조직 특이적인 차이를 나타낸다고 알려져 있다. 실제로, 동일한 암이 유발된 서로 다른 환자가 동일한 항암제에 대하여 서로 다른 반응성을 나타냄이 알려져 있으며, 이는 상술한 암 질환의 특성에 기인한 것으로 예측되고 있다. 이같은 이유로, 암 관련 질환은 상술한 맞춤의학을 적용하기에 적합한 것으로 예상되고 있어, 이와 관련된 연구가 활발히 진행되고 있다.

[0007] 예를 들어, WO 2007/035842호에는 환자의 암에 적합한 항암제를 선택하고, 상기 환자의 암세포를 이용하여 상기 선택된 항암제 중의 하나를 선택하는 단계를 포함하는 항암제를 선택하는 방법이 개시되어 있고, 대한민국 특허 공개 제10-2012-009085호에는 암 환자로부터 얻어진 생물학적 시료에서 다수의 표적 유전자의 발현수준을 측정하고, 높은 수준으로 발현된 표적 유전자에 작용하는 의약을 선별하는 단계를 포함하는 암 환자 맞춤형 의약 선별방법이 개시되어 있다. 그러나, 이들 맞춤의학과 관련된 기술은 각 환자의 시료를 대상으로 다양한 항암제의 항암활성을 측정 및 비교하여야만 하기 때문에, 과다한 비용과 시간이 소요될 뿐만 아니라, *in vitro* 수준에서 맞춤형 항암제를 선택하는 수준에 불과할 뿐, 선택된 항암제가 실제로 환자에게 적절한 효과를 나타낼 수 있는지에 대하여는 확인할 수 없다는 단점이 있었다.

[0008] 이러한 배경하에서, 본 발명자들은 보다 개선된 암관련 질환의 환자 맞춤형 치료제를 선별하는 방법을 개발하고자 예의 연구노력한 결과, 환자로부터 수득한 암세포를 이용한 *in vitro* 스크리닝 방법과 *in vivo* 검증방법을 모두 포함하는 통합 시스템을 개발하였으며, 상기 시스템을 이용할 경우 암관련 질환의 환자 맞춤형 치료제를 보다 효과적으로 선별하고 검증할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명의 하나의 목적은 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 환자 맞춤형 항암제 선별장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상술한 목적을 달성하기 위한 일 실시양태로서, 본 발명은 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템 및 상기 시스템을 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 방법을 제공한다.
- [0013] 본 발명자들은 암 환자를 대상으로 하는 맞춤의학으로부터 도출된 항암제가 실제로 환자에게 적절한 효과를 나타낼 수 있는지에 대하여는 미리 확인할 수 없다는 단점을 극복하기 위하여, 환자의 정보로부터 후보 항암제를 도출하고, 상기 도출된 후보 항암제를 암 환자유래 암세포에 처리하여, 항암활성을 나타내는 환자 맞춤형 항암제 후보군을 결정할 뿐만 아니라 상기 결정된 후보군을, 상기 환자유래 암세포를 포함하는 환자 맞춤형 동물모델에 처리하여, 상기 후보군 중에서 환자 맞춤형 항암제를 선택하는 단계를 포함하는 시스템을 고안하고, 이를 "환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템" 또는 "아바타 스캔 시스템"이라 명명하였다(도 1). 도 1은 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하여 환자로부터 환자 맞춤형 항암제를 도출하는 기술의 흐름을 나타내는 개략도이다.
- [0014] 도 1에서 보듯이, 환자로부터 얻어진 임상정보와 암의 유전적 정보를 이용하여 후보 항암제를 도출함과 동시에 환자로부터 얻어진 환자유래 암조직 또는 암세포를 수득한다. 상기 수득한 환자유래 암조직 또는 암세포를 배양하여 배양된 암세포를 수득하는 한편, 상기 수득한 환자유래 암조직 또는 암세포를 이종이식하여 환자 맞춤형 동물모델을 제작한다. 그런 다음, 상기 수득한 배양된 암세포에 상기 도출된 후보 항암제를 처리하여 환자 맞춤형 항암제 후보군을 선발하고, 상기 선발된 환자 맞춤형 항암제 후보군을 환자 맞춤형 동물모델에 처리하여 환자 맞춤형 항암제를 최종 선별한다. 상기 선별된 환자 맞춤형 항암제는 환자에 임상적으로 적용하여 환자의 증상을 호전시키는데 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 상기 환자와 유사한 유전학적 특성을 가진 유사환자에게 임상적으로 응용되어 상기 유사환자의 증상을 호전시키는데 사용될 수도 있다.
- [0015] 본 발명의 일 구체예에 의하면, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템은 (a) 환자의 정보로부터 후보 항암제를 도출하는 단계; (b) 상기 도출된 후보 항암제를 암 환자유래 암세포에 처리하여, 항암활성을 나타내는 환자 맞춤형 항암제 후보군을 결정하는 단계; 및 (c) 상기 결정된 후보군에 포함된 후보 항암제를 상기 환자유래 암세포를 포함하는 환자 맞춤형 동물모델에 처리하여, 상기 항암제의 효과를 검증하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, (1) 후보 항암제를 환자유래 암세포에 처리하여 항암활성을 나타내는 환자 맞춤형 항암제 후보군을 선정하는 단계; 및 (2) 상기 선정된 환자 맞춤형 항암제 후보군을 상기 환자 유래 암세포를 포함하는 동물모델에 처리하여 상기 항암제 후보군의 항암효과를 확인하는 단계를 포함하는, 환자 맞춤형 항암제 선별방법을 제공할 수 있다.
- [0016] 상기 (a) 단계의 환자의 정보는 특별히 이에 제한되지 않으나, 암의 유전적 정보 또는 환자의 임상정보가 될 수 있다. 상기 환자의 정보로서 암의 유전형을 분석하여 수득한 SNP, 돌연변이, 일배체형, 전장 염기서열 등의 유전적 정보를 사용할 경우, 상기 유전적 정보를 약물반응 데이터 베이스에 적용하여 상기 유전적 정보에 상응하는 후보 항암제를 도출하는 방식으로 수행될 수 있다. 또한, 상기 암의 유전적 정보를 수득하지 않고서 환자의 임상정보만을 사용할 경우에도 후보 항암제를 도출할 수 있는데, 구체적으로는, 암의 발생부위, 암 특이적 유전자 마커 분석 결과, 전이 관련 정보, 환자의 증상정보 등의 임상정보를 암의 임상정보와 유전적 정보를 포함하

는 데이터 베이스에 적용하여, 후보 항암제를 도출하는 방식으로 수행될 수 있다.

- [0017] 상기 (b) 단계는 환자유래 암세포에 후보 항암제를 처리하고, 처리된 각 후보 항암제가 항암활성을 나타내는지의 여부를 확인하여, 항암활성이 측정된 후보 항암제를 환자 맞춤형 항암제 후보군으로 결정하는 방식으로 수행될 수 있는데, 상기 환자유래 암세포는 특별히 이에 제한되지 않으나, 암 환자유래 암조직을 물리적으로 분쇄하고, 상기 분쇄물을 원심분리하여 세포분획을 수득하며, 수득한 세포분획에 단백질 분해효소를 가하여 반응시키고, 상기 반응물을 여과 및 원심분리하여 수득한 단세포화된 암세포 또는 상기 단세포화된 암세포를 배양하여 수득한 배양된 암세포 등이 될 수 있다.
- [0018] 상기 (c) 단계는 환자 유래 암세포를 면역결핍 동물에 정위적으로 이종이식하여 제작된 환자 맞춤형 동물모델을 이용하여 수행될 수 있다.
- [0019] 본 발명의 용어 "환자 맞춤형 동물모델"이란, "아바타 마우스"라고도 하며, 환자 유래 암세포를 면역결핍 동물에 정위적으로 이종이식하여 제작된 암 환자 맞춤형 동물모델(xenograft animal model)을 의미하는데, 암 환자에서 암과 형태학적 환경이 동일 또는 유사하고, 유전학적 환경이 동일 또는 유사하며, 상기 암의 마커 단백질의 발현특성이 동일하여, 암 환자의 유전적, 생리적 및 환경적 특성을 그대로 반영한 조건을 제공할 수 있다. 따라서, 상기 환자 맞춤형 동물모델에 상기 (b) 단계에서 결정된 환자 맞춤형 항암제 후보군에 포함된 각각의 환자 맞춤형 항암제를 처리하면, 이들 항암제를 환자에게 처리한 것과 동일한 효과를 확인할 수 있으므로, 상기 환자 맞춤형 동물모델을 이용하면 항암제가 실제로 환자에게 적절한 효과를 나타낼 수 있는지에 대하여는 확인할 수 없다는 단점을 극복할 수 있다. 본 발명자들은 상기 환자 맞춤형 동물모델의 일례로서 환자의 교모세포종이 이식된 환자 맞춤형 동물모델을 제작하고, 이를 대한민국 특허출원 제10-2012-0067017호(2012.06.21. 출원, "환자 맞춤형 교모세포종 동물모델 및 그의 용도")로서 출원한 바 있다.
- [0020] 본 발명의 용어 "면역 결핍 동물"이란, 암이 발병될 수 있도록 면역시스템을 구성하는 일부 구성요소를 유전자 수준에서 인위적으로 손상시켜서 정상적인 면역시스템이 구현되지 않도록 조작하여 제조된 동물모델을 의미한다. 상기 면역결핍 동물로는 신경계가 형성된 동물을 사용할 수 있는데, 바람직하게는 면역결핍 포유동물을 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는 면역결핍되도록 조작된 마우스, 랫트, 햄스터, 기니아피그 등의 면역결핍 설치류가 될 수 있으며, 가장 바람직하게는 누드 마우스, NOD(non-obese diabetic) 마우스, SCID(Severe combined immunodeficiency) 마우스, NOD-SCID 마우스, NOG(NOD/SCID Il2rg-/-) 마우스 등이 될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [0021] 본 발명의 용어 "이종이식"이란, 종이 다른 동물의 간, 심장, 신장 등 기관, 장기, 조직, 세포 등을 이식하는 방법을 의미한다. 본 발명의 목적상 상기 이종이식은 환자로부터 분리된 암세포를 면역결핍 동물에 이식하는 방법으로 이해될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [0022] 아울러, 상기 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 보다 용이하게 수행하기 위하여, 상기 (b) 단계에서 후보 항암제를 처리하기 전에, 상기 암세포의 일부를 동결보존하는 단계를 추가로 포함할 수도 있고, 상기 동결보존하는 방법은 특별히 이에 제한되지 않으며, 당업계에서 공지된 방법을 모두 사용할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 용어 "암"이란, 본 발명의 아바타 스캐너에 적용될 수 있도록 혈관 및/또는 결합성 조직으로 구성된 간질을 포함하여 일정한 경도와 형태를 가지는 고형암을 의미하는데, 바람직하게는 간암, 교세포종, 난소암, 대장암, 두경부암, 방광암, 신장세포암, 위암, 유방암, 전이암, 전립선암, 췌장암, 폐암 등이 될 수 있고, 보다 바람직하게는 교모세포종, 뇌전이암, 삼중음성 유방암, 전이성 대장암, 췌장암 등의 난치성 암이 될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [0024] 본 발명의 용어 "환자 맞춤형 항암제"란, 맞춤의학(tailored medicine)을 이용하여 결정되어, 암이 발병한 개체에게 특이적으로 최적의 치료효과를 나타낼 수 있는 의약 조성물을 의미한다.
- [0025] 본 발명의 용어 "맞춤의학(tailored medicine)"이란 맞춤의료(order-made medicine) 또는 환자 맞춤형 의학(personalized medicine)이라고도 하며, 환자개인의 체질이나 환경을 개별적으로 조사하여, 여기에 적합한 치료법을 결정하는 방법 또는 치료하는 방법을 의미한다.

- [0026] 본 발명의 용어 "개체"란, 암 관련질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 살아있는 유기체를 의미하는데, 바람직하게는 인간을 포함하는 포유동물이 될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [0027] 한편, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템은 선행된 환자별 맞춤형 항암제 선별결과를 후행 환자의 환자 맞춤형 항암제 후보군 결정에 적용하여, 환자별 맞춤형 항암제 선별 성공율을 향상시키는 단계를 추가로 포함함으로써, 선별된 환자 맞춤형 항암제 데이터를 축적하고, 이에 기반하여 선별효율을 향상시키도록 운영할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C 형의 환자유래 암의 유전적 정보를 사용하는 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템이 구축된 경우, 상기 시스템을 이용하여 새로운 환자인 C'형의 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 작업을 수행할 경우에는 선별효율이 낮은 수준을 나타내지만, 상기 선별작업에 의하여 얻어진 C'형의 환자 맞춤형 항암제 관련 정보를 추가하도록 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 갱신하면, 이후에는 상기 갱신된 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하여 높은 효율로서 C'형의 환자 맞춤형 항암제를 선별할 수 있다. 이러한 데이터를 추가하여 시스템을 갱신하는 작업은 반복적으로 수행함이 바람직하다.
- [0028] 본 발명의 다른 구체예에 의하면, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템의 결과 데이터를 축적하고, 상기 축적된 데이터를 이용하면, 상기 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템에 사용된 암의 유전적 정보 데이터 및 환자의 임상정보 데이터와, 상기 시스템으로부터 도출된 환자 맞춤형 항암제 데이터 사이의 상관관계를 분석할 수 있고, 상기 분석결과를 이용하여 이들 데이터 간의 연관성을 예측하는 알고리즘을 개발할 수 있다. 상기 알고리즘은 상기 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템에 사용된 데이터와 상기 시스템으로부터 도출된 데이터를 연계시킬 수 있으므로, 상기 알고리즘을 이용하면 보다 용이하게 환자 맞춤형 항암제를 도출하도록 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 구축할 수 있다(도 2). 도 2는 본 발명의 암의 유전적 정보 데이터, 환자의 임상정보 데이터 및 환자 맞춤형 항암제 정보 데이터로부터 이들의 상관관계를 분석하여 알고리즘을 구축하고, 상기 구축된 알고리즘을 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 도출하는 기술의 흐름을 나타내는 개략도이다.
- [0029] 도 2에서 보듯이, 암의 유전적 정보, 환자의 임상정보 및 환자 맞춤형 항암제 정보 데이터 사이의 상관관계를 분석하면, 상기 각 데이터 간의 연관성을 예측할 수 있는 알고리즘을 구축할 수 있고, 상기 구축된 알고리즘은 *in vitro* 및 *in vivo* 조건에서 추가적인 실험없이도, 암의 유전적 정보 데이터 및 환자의 임상정보 데이터로부터 환자 맞춤형 항암제를 도출하는데 사용될 수 있다.
- [0030] 바람직하게는, 본 발명의 유전적 정보 데이터 및 임상정보 데이터로부터 환자 맞춤형 항암제를 도출하는 알고리즘은 (a) 암의 유전적 정보 데이터 또는 환자의 임상정보 데이터로부터 후보 항암제를 도출하는 단계; (b) 상기 도출된 후보 항암제를 환자유래 암세포에 처리하여, 항암활성을 나타내는 환자 맞춤형 항암제 후보군을 결정하는 단계; 및 (c) 상기 결정된 후보군에 포함된 후보 항암제를 상기 환자유래 암세포를 포함하는 환자 맞춤형 동물모델에 처리하여, 상기 항암제의 효과를 검증하여, 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 단계; (d) 상기 암의 유전적 정보 데이터 및 환자의 임상정보 데이터와 이에 상응하여 선별된 환자 맞춤형 항암제 데이터를 축적하는 단계; 및, (e) 상기 축적된 유전적 정보 데이터, 임상정보 데이터 및 환자 맞춤형 항암제 데이터의 상관관계를 분석하는 단계에 의해 구축될 수 있다. 이때, (a) 내지 (c) 단계는 상술한 바와 동일하다. 또한, 상술한 바와 같이, 상기 알고리즘 역시 데이터를 추가함에 의하여 갱신함으로써, 환자 맞춤형 항암제를 선별 성공율을 향상시킬 수 있다.
- [0031] 한편, 상기 알고리즘을 이용하여 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 구축할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템은 (a) 암의 유전적 정보 데이터, 환자의 임상정보 데이터 및 항암제 반응정보 데이터를 축적하는 단계; (b) 상기 축적된 데이터의 상관관계를 분석하여, 상기 데이터로부터 환자 맞춤형 항암제를 도출하는 알고리즘을 구축하는 단계; 및 (c) 상기 구축된 알고리즘을 이용하여 암의 유전적 정보 데이터 및 환자의 임상정보 데이터로부터 환자 맞춤형 항암제를 도출하는 단계를 포함한다. 이때, 상기 (a) 단계는 암의 유전적 정보 데이터 및 환자의 임상정보 데이터로부터 후보 항암제를 도출하는 단계; 상기 도출된 후보 항암제를 환자유래 암세포에 처리하여, 항암활성을 나타내는 환자 맞춤형 항암제 후보군을 결정하는 단계; 상기 결정된 후보군에 포함된 후보 항암제를 상기 환자유래 암세포를 포함하는 환자 맞춤형 동물모델에 처리하여, 상기 항암제의 효과를 검증하여, 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 단계; 및 상기 암의 유전적 정보 데이터 및 환자

의 임상정보 데이터와 이에 상응하여 선별된 환자 맞춤형 항암제 데이터를 축적하는 단계에 의해 수행된다. 아울러, 상술한 바와 같이, (c) 단계 이전에 선행된 환자별 맞춤형 항암제 선별결과를 후행 환자의 환자 맞춤형 항암제 후보군 결정에 적용하는 과정을 반복적으로 수행하여 환자별 맞춤형 항암제 선별 성공율을 점진적으로 향상시키고, 이를 반영하도록 기 구축된 알고리즘을 개선시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0032] 다른 실시양태로서, 본 발명은 환자 맞춤형 항암제 선별장치를 제공한다. 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별장치는 (a) 암의 유전적 정보로부터 적합한 후보 항암제를 도출할 수 있는 제1수단; (b) 환자의 암조직으로부터 암세포를 취득할 수 있는 제2수단; 및 (c) 상기 암세포에 상기 도출된 후보 항암제를 처리하고 이의 효과를 분석할 수 있는 제3수단을 포함한다. 또한, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템은 (1) 배지 저장소, 세포 분주기, 배지 교환기, 인큐베이터, 교반기 및 폐액 배출장치를 포함하는, 환자유래 암세포 배양 수단; 및 (2) 후보 항암제 저장소, 후보 항암제 분주기, 세포 생존율 측정기, 데이터 저장장치 및 데이터 분석장치를 포함하는, 배양된 환자유래 암세포에 후보항암제를 처리하고, 처리된 각 후보 항암제의 항암활성을 측정하여 항암 효과를 나타내는 환자 맞춤형 항암제를 선별하는 선별 수단;을 포함할 수 있다.

[0033] 본 발명자들은 암 환자를 대상으로 하는 맞춤의학과 관련된 기술이 과도한 비용과 시간이 소요된다는 단점을 극복하기 위하여, 개개인의 암환자의 시료를 대상으로 다양한 항암제의 항암활성을 측정 및 비교할 수 있는 각 단계를 신속하고, 정확하게 수행함으로써, 암 환자의 맞춤의학을 효과적으로 수행할 수 있는 장치를 고안하고 이를 "환자 맞춤형 항암제 선별장치"라 명명하였다.

[0034] 본 발명의 용어 "환자 맞춤형 항암제 선별장치"란, "아바타 스캐너"라고도 하고, 암 환자유래 암세포를 이용하여, 환자 맞춤형 항암제를 선별할 수 있는 장치를 의미하는데, 상술한 바와 같이, 암의 유전적 정보 데이터 또는 환자의 임상정보 데이터로부터 적합한 후보 항암제를 도출할 수 있는 제1수단; 환자의 암조직으로부터 암세포를 취득할 수 있는 제2수단; 및 상기 암세포에 상기 도출된 후보 항암제를 처리하고 이의 효과를 분석할 수 있는 제3수단을 포함한다.

[0035] 상기 제1수단은 암환자의 정보와 후보 항암제 정보를 포함하는 데이터 저장기기 및 상기 암환자의 정보와 후보 항암제 정보를 연계하는 구동알고리즘을 포함하는 데이터 베이스가 될 수 있는데, 상기 암환자의 정보는 특별히 이에 제한되지 않으나, 암의 유전적 정보, 암의 발생부위, 암 특이적 유전자 마커 분석 결과, 전이관련 정보, 환자의 증상정보 등이 될 수 있다.

[0036] 상기 제2수단은 암 환자유래 암조직을 물리적으로 분쇄하고, 상기 분쇄물을 원심분리하여 세포분획을 취득하며, 취득한 세포분획에 단백질 분해효소를 가하여 반응시키고, 상기 반응물을 여과 및 원심분리하여 암세포를 취득할 수 있는 암세포 추출기기가 될 수 있는데, 상기 암세포 추출기기는 특별히 이에 제한되지 않으나, 조직 분쇄기, 원심분리기, 단백질 분해효소 저장소, 세포 여과장치, 배지 저장소, 폐액 배출장치 등을 구성요소로서 포함할 수 있다.

[0037] 상기 제3수단은 상기 제1수단에 의해 도출된 하나 이상의 후보 항암제를 상기 제2수단에 의해 취득한 환자유래 암세포에 처리하고, 처리된 각 후보 항암제의 항암활성을 측정하여, 항암활성을 나타내는 환자 맞춤형 항암제를 선별할 수 있는 HTS(high throughput screening)가 될 수 있는데, 상기 HTS는 특별히 이에 제한되지 않으나, 후보 항암제 저장소, 후보 항암제 분주기, peeler, 세척장치, plate incubator, 세포 생존율 측정기, 데이터 저장장치, 데이터 분석장치 등의 구성요소를 포함할 수 있고, 상기 데이터 분석장치는 qPCR machine, plate reader, confocal microscope, multiplex reader 등을 포함할 수 있다.

[0038] 한편, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별장치를 보다 효과적으로 사용하기 위하여, 상기 암세포의 배양에 적합한 온도, 시간 및 배지를 제공하여 암세포를 배양할 수 있는 암세포 배양수단을 추가로 포함할 수 있는데, 상기 암세포 배양수단은 바람직하게는 상기 암세포를 초도배양하는 암세포 초도 배양수단 또는 상기 암세포를 증식배양하는 암세포 증식 배양수단이 될 수 있고, 보다 바람직하게는 배지 저장소, 세포 분주기, 배지 교환기, 인큐베이터, 교반기, 폐액 배출장치 등의 구성요소를 포함하는 암세포 초도 배양수단 또는 암세포 증식 배양수단이 될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.

[0039] 또한, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별장치를 보다 효과적으로 사용하기 위하여, 상기 배양된 환자 유래 암세포에 동결보호제를 처리하고, 이를 동결보존 및 해동시킴으로써, 암세포를 동결보존할 수 있는 암세포 동결보존수단을 추가로 포함할 수 있는데, 냉동고, 급속 냉동기, 동결 보호제 저장소, 동결 보호제 분주기, 해동장치 등을 구성요소로서 포함할 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.

[0040] 아울러, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별장치는 암 환자로부터 수득한 암조직으로부터 암세포의 추출, 추출된 암세포의 초도 배양, 초도 배양된 암세포의 증식배양, 상기 배양된 암세포의 동결보존, 증식배양된 암세포에 후보 항암제 처리 및 후보 항암제의 효과 분석을 자동화하여 수행할 수 있도록 구성될 수 있다.

[0041] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별장치는 암 환자로부터 수득한 암조직으로부터 단세포화된 암세포를 수득할 수 있는 암세포 추출기기, 수득한 단세포화된 암세포를 초도 배양할 수 있는 암세포 초도 배양수단, 초도 배양된 암세포를 증식 배양할 수 있는 암세포 증식 배양수단, 암환자의 정보와 후보 항암제 정보를 포함하는 데이터 저장기기 및 상기 암환자의 정보와 후보 항암제 정보를 연계하는 구동알고리즘을 포함하는 데이터 베이스, 상기 증식배양된 암세포에 상기 데이터 베이스로부터 도출된 후보 항암제를 처리하고 이의 효과를 분석할 수 있는 HTS 장치, 세포 동결보존장치 등을 포함할 수 있다(도 3). 도 3은 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별장치를 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 선택하는 기술의 흐름을 나타내는 개략도이다. 상기 도 3에서 보듯이, 환자 유래 암조직으로부터 암세포의 추출(Cell Dissociation), 추출된 암세포의 초도 배양(Seeding Culture), 초도 배양된 암세포의 증식배양(Expansion Culture) 및 데이터베이스(DATA BASE)로부터 도출된 후보 항암제의 효과를 증식배양된 암세포를 이용하여 분석(HTS)하는 단계가 순차적으로 진행되고, 상기 배양된 암세포는 동결보존(Cryopreservation)될 수 있다.

발명의 효과

[0042] 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하면, 다양한 후보 항암제 중에서 목적하는 환자 유래 암세포에 대하여 최적의 항암활성을 나타내는 항암제를 선택할 수 있을 뿐만 아니라, 상기 선택된 항암제가 환자의 체내에 투여될 경우 나타낼 수 있는 치료반응을 미리 확인할 수 있으므로, 암치료시 수반되는 시행착오와 위험성을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 치료시 소요되는 비용과 시간을 절감할 수 있다.

도면의 간단한 설명

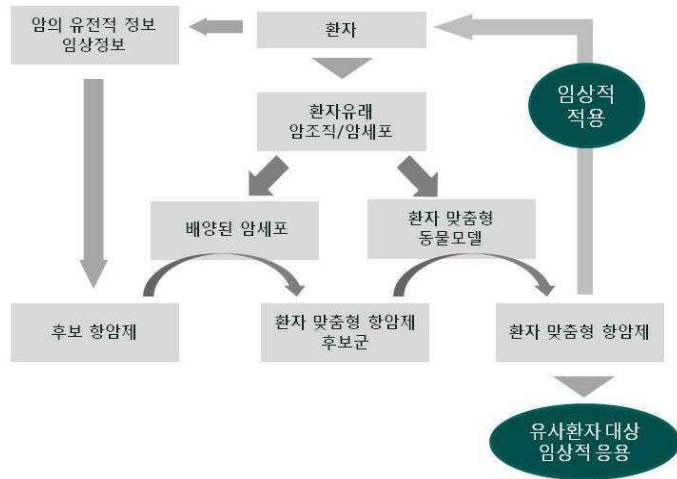
[0043] 도 1은 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별용 시스템을 이용하여 환자로부터 환자 맞춤형 항암제를 도출하는 기술의 흐름을 나타내는 개략도이다.

도 2는 본 발명의 암의 유전적 정보 데이터, 환자의 임상정보 데이터 및 환자 맞춤형 항암제 정보 데이터로부터 이들의 상관관계를 분석하여 알고리즘을 구축하고, 상기 구축된 알고리즘을 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 도출하는 기술의 흐름을 나타내는 개략도이다.

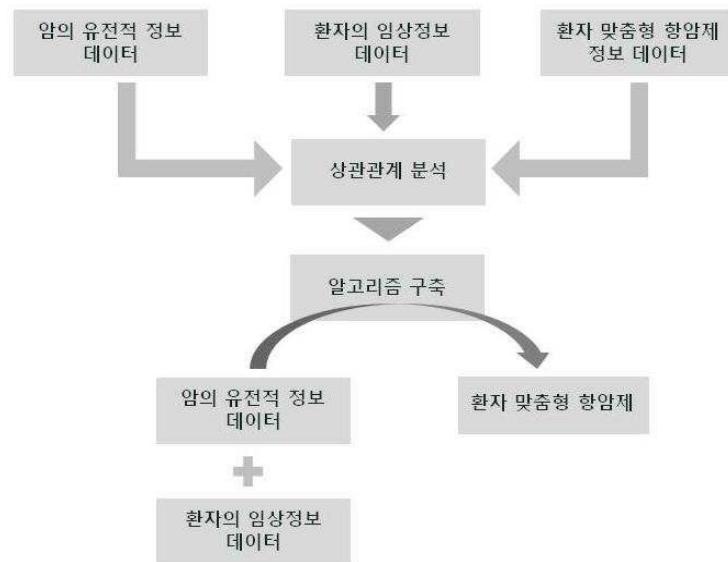
도 3은 본 발명의 환자 맞춤형 항암제 선별장치를 이용하여 환자 맞춤형 항암제를 선택하는 기술의 흐름을 나타내는 개략도이다.

도면

도면1



도면2



도면3

