

소라페닙 및 히스티딘을 포함하는 간암 치료용 조성물



요약

간세포암종(HCC)은 전 세계적으로 높은 암 관련 사망률을 유발하며, 소라페닙은 1차 치료제로 사용되지만 내성이 빠르게 발생하는 문제가 있습니다. 최근 연구에서 히스티딘과 소라페닙의 병용 투여가 내성 극복에 효과적임이 밝혀졌습니다. 히스티딘은 저산소 상태의 종양 세포에서 종양 대사과 이동을 억제하며, LAT1 유전자 발현 증가를 통해 치료 효과를 향상시킵니다. 이를 통해 간암 치료에서 히스티딘의 병용 요법이 새로운 전략으로 부상하고 있으며, 환자의 생존율을 높이고 치료 효과를 개선할 수 있는 가능성을 보여줍니다.

기본 정보

- **특허명:** 소라페닙 및 히스티딘을 포함하는 간암 치료용 조성물
- **발명자:** 이미수 교수
- **출원번호:** 10-2022-0046176

상세 정보

배경 기술

배경 설명

- 간세포암종(HCC)은 전 세계적으로 높은 암 관련 사망률을 유발하는 주요 원인 중 하나로, 주로 바이러스 감염, 대사 증후군 또는 높은 알코올 섭취로 인한 만성 간염 환자에서 발생함. 환자의 절반 이상이 발견 시 중기 이상 단계에 진입한 상태임.
- 소라페닙은 진행성 간세포암종의 1차 치료제로 사용되며, 타이로신 카이네이즈 수용체를 표적으로 하여 항혈관신생 및 항증식 효과를 나타냄. 그러나 단기적인 효과에 그치는 경우가 많으며, 내성 획득으로 인해 장기 치료에는 한계가 있음.
- 간세포암종에서 포도당 대사와 에너지 생산의 변화는 종양의 악성도와 밀접하게 관련되어 있어, 이러한 대사적 특성을 조절하는 병용 요법이 내성 극복의 중요한 요소로 작용함.

기존 기술의 문제점

- 소라페닙은 치료 초기에는 효과적이거나, 내성이 빠르게 생겨 항암 치료에 어려움이 있음. 소라페닙 내성은 종양 세포의 낮은 약물 감수성과 다양한 세포적 메커니즘이 원인임.
- 저산소 조건의 간세포암종 세포에서 종양 미세 환경이 소라페닙 내성을 유발하며, 대사 경로 조절에 대한 필요성이 대두되고 있음. 이로 인해 추가적인 항암 효과를 얻기 위한 전략이 필요함.
- 간세포암종 치료제의 내성은 주로 포도당 대사 관련 단백질 발현 변화와 연관되며, 이러한 메커니즘에 대한 깊이 있는 연구와 새로운 치료법 개발이 필요함.

기술의 필요성

- 히스티딘은 소라페닙 내성을 극복하여 약물 감수성을 개선할 수 있는 병용 치료제로 제안됨. 연구에 따르면 히스티딘은 종양의 대사 활동과 세포 이동을 억제하며, 저산소 상태의 종양 세포에서 효능을 나타냄.
- 히스티딘과 소라페닙 병용 치료는 LAT1 유전자의 발현 증가와 관련이 있으며, 이는 소라페닙 치료의 효과를 크게 향상시킬 수 있는 가능성을 가짐.
- 소라페닙 내성을 가진 환자에서 히스티딘 병용 치료를 통해 생존율 증가와 종양 성장을 억제할 수 있는 가능성이 입증됨. 이는 간암 치료에서 중요한 발전 가능성을 나타냄.

구현 방법

기술의 원리

- 소라페닙과 히스티딘의 병용 투여는 소라페닙 내성 간세포암종(HCC) 세포의 증식 및 이동을 억제함. 이는 히스티딘이 해당 과정과 염증에 관련된 유전자의 발현을 하향 조절하는 메커니즘을 통해 이루어짐
- 히스티딘은 GLUT1 및 HK2와 같은 해당 관련 단백질의 발현을 HepG2 세포에서 감소시킴. 이 과정은 STAT3, VEGF 및 CD133의 발현 저하와 연관됨
- 소라페닙 및 히스티딘의 병용 투여는 소라페닙 단독 투여보다 세포 생존율과 집락 형성 감소에 더 큰 효과를 보임. 이는 특히 소라페닙 내성 세포에서 두드러짐

구체적인 구현 방법

- 소라페닙과 히스티딘의 병용 치료는 소라페닙 내성 극복에 있어 LAT1 유전자의 발현 증가와 관련이 있음. 히스티딘은 LAT1을 통해 항암 효과를 증대시킴
- 히스티딘은 저산소 상태에서 HepG2 세포의 세포 이동을 억제하며, 다양한 유전자 발현 변화를 통해 항종양 효과를 나타냄
- LAT1 발현을 측정하여 소라페닙-히스티딘 병용 치료의 효능을 평가하고, 적합한 환자 선별을 돕는 방식으로 병용 치료를 구현할 수 있음

기술의 장점

- 히스티딘과 소라페닙의 병용 투여는 소라페닙 내성 간세포암종 환자의 치료 성공률을 높이며, 종양세포의 증식과 이동을 효과적으로 억제함. 이는 특히 내성 극복에 효과적임

- 특정 유전자의 발현을 기반으로 히스티딘의 선택적 암세포 공격이 가능해짐. 이로 인해 소라페닙 내성 간세포암종 환자의 약물 감수성을 높이고 치료 효과를 향상시키는 결과를 가져옴
- 히스티딘은 안전성이 검증된 필수 아미노산으로, 소라페닙과 병행함으로써 내성을 억제하고 항암제를 보완하여 더 긴 치료 지속성을 제공함

실험 및 결과

실험 목적

- 소라페닙과 히스티딘 병용 치료의 주요 목적은 소라페닙 내성을 가진 간세포암종(HCC)에서 이 병용 요법이 내성을 극복하고 암세포의 증식과 이동을 억제할 수 있는지를 평가하는 데 있음.
- 이 실험은 또한 LAT1 유전자의 발현이 소라페닙과 히스티딘 병용 치료에 대한 감수성을 높이는지를 확인하고, 효율적인 간암 치료법을 개발하는 데 기여하고자 함.

실험 방법 및 과정

- HepG2 세포주에 소라페닙과 히스티딘을 병용 처리하여 GLUT1, HK2 및 다양한 유전자 발현 변화를 측정하였음. 이 과정은 세포주의 소라페닙 내성 극복에 히스티딘이 미치는 영향을 분석하기 위한 것으로, 저산소 상태 및 정상 상태에서의 변화를 비교함.
- LAT1 유전자의 발현 수준을 측정하여 소라페닙과 히스티딘 병용 치료가 어떻게 내성 극복에 기여하는지 확인하였음. 발현량은 유전자 분석 및 웨스턴 블롯팅 기법을 통해 정밀하게 측정됨.
- 실험 결과는 다양한 대사 경로, 특히 포도당 대사와 관련된 단백질 발현 변화를 평가하였으며, 이는 히스티딘의 병용 투여가 소라페닙 내성을 극복하는 키로 작용하는지에 대한 통찰을 제공함.

실험 결과

- 소라페닙과 히스티딘 병용 처리로 인해 HepG2 세포에서 GLUT1 및 HK2 발현이 감소하였으며, 이는 세포 이동성을 저하시킴. 결과적으로 소라페닙 단독 투여보다 더 효과적인 항암 효과가 관찰됨.
- 히스티딘은 VEGFB, VEGFC, CD133 및 기타 저항 마커의 발현을 억제하여 HCC 세포 성장과 이동을 감소시키는 데 기여하였음. 이러한 발견은 히스티딘이 소라페닙 내성 극복에 도움이 되는 중요 메커니즘임을 시사함.
- 히스티딘과 소라페닙 병용 치료가 소라페닙 내성 간세포암 모델에서 항암 효능을 높여, 세포 생존율과 집락 형성을 현저하게 억제함. 이는 소라페닙 내성을 갖는 환자 치료에서 유의미한 전략이 될 수 있음을 시사함.

활용 방안 및 기대효과

활용 방안

- 소라페닙과 히스티딘의 병용 치료는 간세포암종(HCC) 치료에 있어 소라페닙 내성을 극복하는 새로운 방법으로 활용될 수 있음. 특히 LAT1 유전자의 발현이 높은 환자에게 효과적이며, 이 경우 치료 효과를 높일 수 있음
- 히스티딘은 안전성이 검증된 아미노산으로, 소라페닙과 함께 사용할 때 종양세포의 성장과 이동을 억제하는 효과가 있음. 이로 인해 현재 단일 요법으로는 한계가 있는 HCC 치료에 보완적인 역할을 할 수 있음
- 소라페닙과 히스티딘 병용 치료는 기존의 치료 요법과 함께 사용할 경우, 포괄적인 간암 치료 전략으로 발전시킬 수 있으며, 이는 환자 맞춤형 치료 계획 수립에 기여할 수 있음

기대효과

- 소라페닙과 히스티딘의 병용 치료는 내성 극복을 통해 간세포암종 치료의 효과를 향상시킴으로써 환자의 생존율을 개선하는 가능성이 있음. 이는 치료 성공률을 높이고 환자 삶의 질을 향상시킬 수 있음
- 히스티딘 병용 치료는 소라페닙 내성을 가진 환자들에게 새로운 희망을 제공할 수 있는 치료 옵션으로서 그 중요성이 증가함. 이는 종양 미세 환경을 변화시켜 내성을 감소시킴

- 이 병용 요법은 간암 치료 분야에서 새로운 병용 요법 개발의 기초 자료를 제공할 수 있으며, 장기적으로는 연구와 임상을 통해 표준 치료 프로토콜로 자리 잡을 가능성이 있음
- 히스티딘과 소라페닙 병용 요법은 간세포암종 환자의 치료비용 절감과 같은 경제적 이점을 제공할 수 있으며, 이는 새로운 항암제 개발의 경제적 부담을 줄이는 데 기여할 수 있음

시장 동향

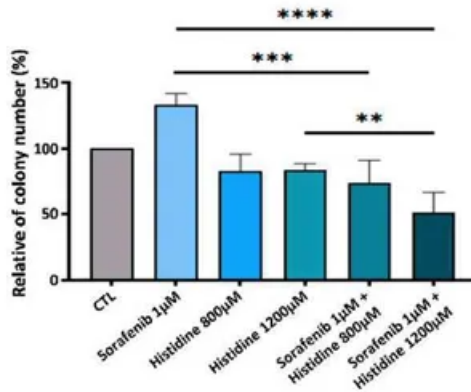
간세포암종 치료 시장 규모와 성장률

- 간세포암종(HCC)은 만성 간질환 및 간경변증 환자에게서 발생하는 주요 악성종양으로, 간에 발생 및 간내 확산을 통해 퍼질 수 있으며 원격 전이를 일으킬 수 있음. 이러한 특성은 간 종양 중 가장 일반적인 유형으로 인정받고 있음.[[웹 출처](#)]
- 아시아 태평양과 유럽은 간세포암종 치료법 개발에 있어 상당한 연구 개발 활동이 진행 중이며, 예측 기간 동안 높은 CAGR을 기록할 것으로 예상됨. 이 지역의 제조업체들이 이러한 성장에 주요한 역할을 하고 있음.[[웹 출처](#)]

소라페닙 내성 극복을 위한 최신 연구 동향

- 소라페닙은 간세포암 치료에서 중추적인 역할을 하지만, 치료 내성 문제로 어려움을 겪고 있어 보다 나은 임상 전략 개발이 시급함.[[웹 출처](#)]
- 소라페닙 내성 극복을 위한 연구로 JAK 저해제와의 병용 투여가 있으며, 이는 내성 세포주에서 소라페닙의 효능을 증대시키는 것으로 확인되었음.[[웹 출처](#)]

대표도면



기술이전 담당자 연락처

- 담당자명: 이미정 계장
- 부서: 기술사업화팀
- 전화번호: 032-835-9766
- 이메일: mijung@inu.ac.kr

인천대학교 산학협력단

(21999) 인천광역시 연구구 갯벌로 27(송도동) INU이노베이션센터 202호