

# c-MET의 에피토프 및 HIF1 $\alpha$ 의 에피토프를 포함하는 암 백신 및 이의 용도

(기술분류-첨단바이오-백신)

## 기술성 분석

### 기술 개요

- 본 발명의 암 백신은 HIF1 $\alpha$  및/또는 c-MET을 과발현하는 것으로 알려진 다양한 암종에서 HIF1 $\alpha$  및/또는 c-MET의 발현 수준 및 혈관신생 관련 마커의 발현을 감소시키고, 종양 성장을 저해시키면서 T1 세포를 활성화시키고 종양 내 침윤을 유도하는 바, 암의 진행을 억제하고 전이를 예방하기 위한 범용적 암 백신으로 이용될 수 있음
- 또한, 면역관문억제제와 병용투여하여 보다 효과적으로 암의 성장을 저해하고 진행을 억제함으로써 전이성의 암의 발생을 저해할 수 있음

### 미해결 과제(Unmet needs)

- 기존 암 백신의 한계
  - 유방암은 전 세계적으로 여성에게 가장 흔히 진단되는 암이며 암 관련 사망의 주요 원인으로, 그중 삼중 음성 유방암(Triple Negative Breast Cancer, TNBC)는 전체 유방암의 10~15%를 차지함
  - HIF-1 $\alpha$ 의 높은 발현은 TNBC의 생존에 부정적인 영향을 미치며, 저항성, 증식, 침습 및 전이, 면역회피뿐만 아니라 혈관신생, 세포생존, 화학요법 및 방사선에 관여하는 많은 유전자가 HIF-1 $\alpha$ 을 통해 조절됨
  - 한편, c-MET는 약 52%의 TNBC에서 과발현되는 것으로 보고되었으며 무병 및 전체 생존율 감소와 관련이 있음
  - 펩타이드 기반 암 백신은 기존 치료법에 비해 부작용이 적고 생존에 유익한 것으로 나타났지만 암 조절을 유지하기에는 불충분한 것으로 여겨지며, 종양 미세 환경에서 종양 특이적 면역 반응을 활성화하고 면역 억제를 비활성화하기 위해 펩타이드 기반 암 백신과 면역 관문 억제제의 병용 요법이 더 강한 항종양 반응을 유도할 수 있음

### 기술적 해결수단(발명의 구성)

- 1) c-MET 에피토프 및 HIF1 $\alpha$  에피토프를 포함하는 암 백신
  - TNBC의 면역학적 조절은 여러 항원에 대한 강력한 면역 반응을 필요로 함
  - 다중 에피토프 및 다중 펩타이드 기반 백신은 단일 에피토프 및 단일 펩타이드 기반 백신보다 더 강력한 면역을 유도하고 면역 탈출을 피하기 때문에 보다 적합한 치료제로 사용될 수 있음
  - 이러한 이유로 본 발명자들은 c-MET 및 HIF1 $\alpha$ 의 각 에피토프가 융합된 폴리펩타이드를 암 예방 및 치료를 위한 암 백신으로 제공함
  - HIF1 $\alpha$ 를 표적으로 하는 에피토프는 선행 연구에서 개발된 것을 이용함
  - c-MET를 표적으로 하는 에피토프는 c-MET 단백질 중 HLA에 접화 친화도가 큰 펩타이드 서열을 선별하고, INF-gamma ELISPOT과 IL-10 ELISPOT을 수행하여 Th1 면역반응을 유도하고 마우스에서 면역반응 유도가 검증된 에피토프를 이용함

본 발명에 따른 c-MET 에피토프 및 HIF1 $\alpha$  에피토프를 포함하는 펩타이드의 서열

	아미노산 서열	서열번호
cMet epitope	HTRIIRFCSINSLGH (P275)	1
	FNILQAAYVSKPGAQ (P314)	2
HIF1alpha epitope	YELAHQLPLPHNVSSH (p38-53)	3
	MRLTISYLRVRKLLDAGDLIED (p60-82)	4
	LKALDGFVMVLTDDGDMYISDNVN (p93-117)	5
HIF1 $\alpha$ /cMet polypeptide	HTRIIRFCSINSLGH (P275)	6
	FNILQAAYVSKPGAQ (P314)	
	YELAHQLPLPHNVSSH (p38-53)	
	MRLTISYLRVRKLLDAGDLIED (p60-82)	
	LKALDGFVMVLTDDGDMYISDNVN (p93-117)	



# 본 기술의 우수성 및 파급 효과

## 본 기술의 우수성(효과)

### ● 종양 성장 억제 효과 확인

- 면역화된 마우스에 이식된 M6 종양을 연속적으로 측정된 결과, 대조군과 비교하여 HIF1α/ c-MET 폴리펩타이드 백신 투여 그룹에서 종양의 성장이 제한됨
- 백신의 치료 효과를 높이기 위해 진행성 암 마우스 모델에서 백신과 면역관문억제제 병용요법의 효능을 평가한 결과, 증가된 Ag-특이적 T 세포 면역 반응 및 T 세포 침윤에 의해 진행된 암 모델에서 종양 성장 억제에 더 효과적임을 확인함

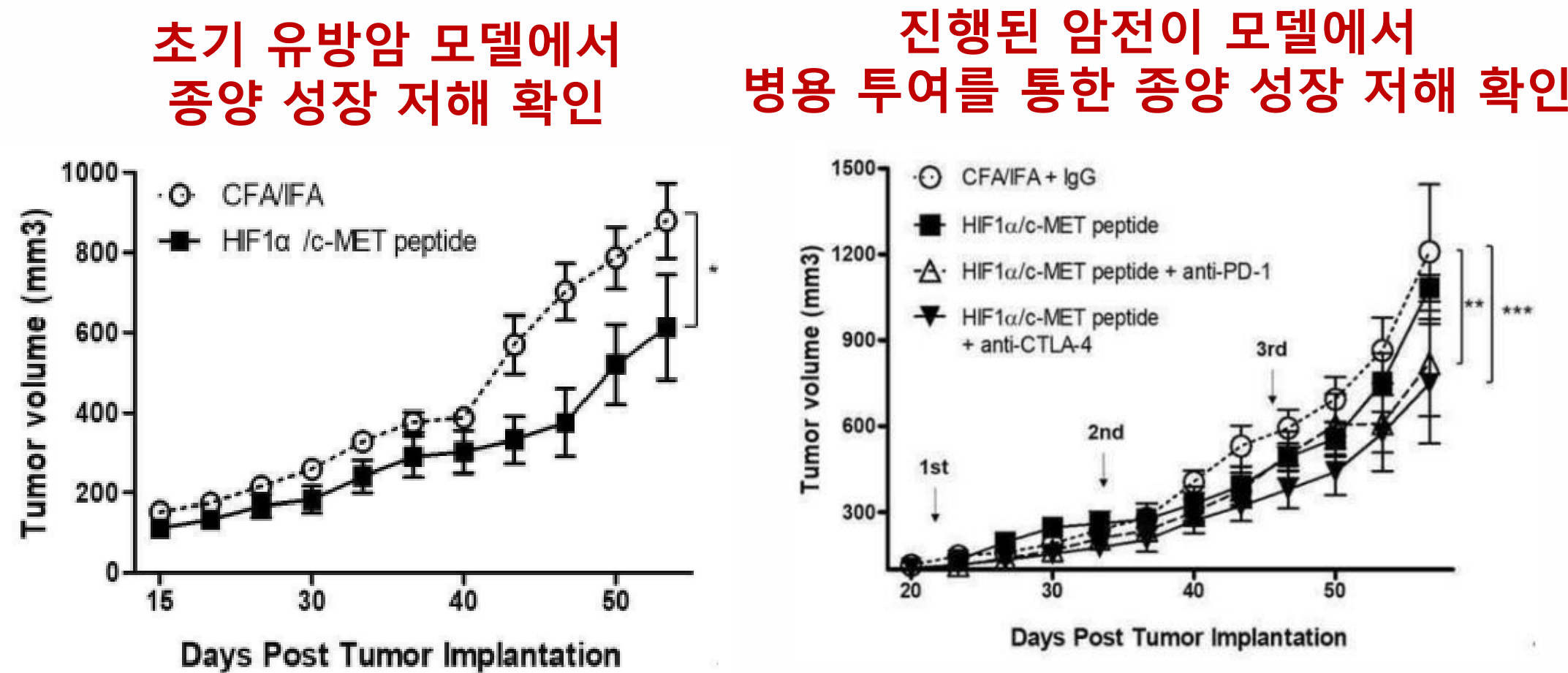
### ● 골 전이 억제 효과 확인

- HIF1α/c-MET 폴리펩타이드 백신 접종 후 M6-bone clone을 심장 내에 주사한 초기 골 전이 진행 모델에서 더 많은 T 세포를 골 미세 환경으로 유도하였고, Th 세포를 자극하여 IFN-γ 분비를 촉진시킴으로써 파골세포의 생성을 억제하고 종양 미세 환경에 영향을 미침을 확인함
- 또한, 진행된 골 전이에서 HIF1α/c-MET 폴리펩타이드 백신과 면역관문 억제제와의 병용 요법은 전이성 골 종양의 성장을 억제하고 골 미세 환경에서 Ag 특이적 T 세포 면역 반응 및 T 세포 침윤 증가로 파골세포 분화를 보다 감소시킴

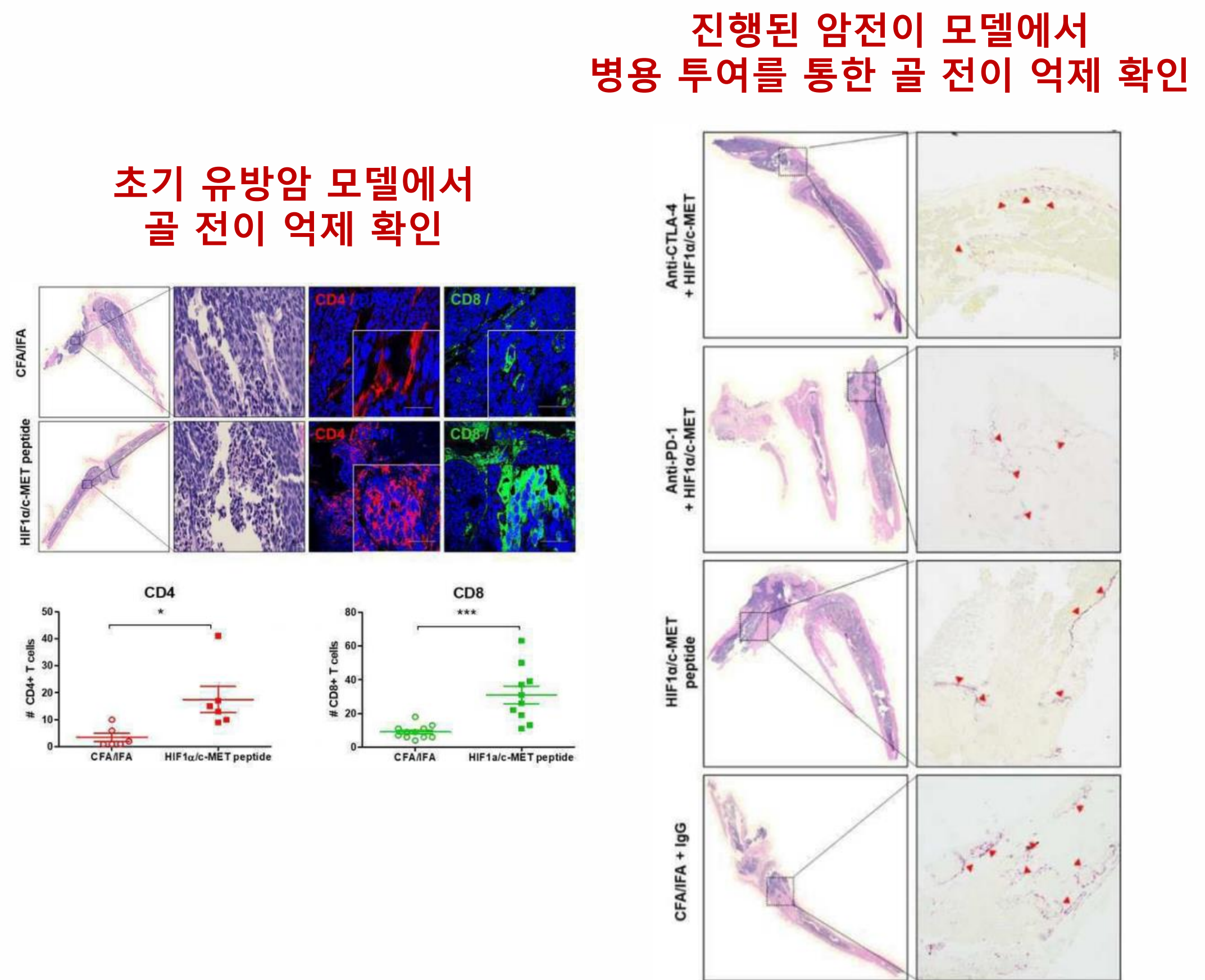
### ● 전이암 억제 효과 확인

- c-MET, HIF1α 종양백신 단독 및 면역관문억제제 병용 투여를 각 마우스에 3회 시행 후 심장 내에 암세포를 주사한 경우, 대조군 대비 각 치료군에서 전이암이 감소하고 특히 병용 투여군에서 가장 우수한 전이암 예방의 효과를 확인함

### 종양 성장 억제 효과 확인 결과



### 골 전이 억제 효과 확인 결과



## 적용 제품 및 파급 효과

- 암 백신
- 본 발명의 암 백신은 우수한 종양 성장 및 골 전이 억제 효과를 보이면서 면역관문억제제 병용 투여를 통하여 그 효과를 증대시킴으로써 종래보다 우수한 암 백신을 제공할 수 있음

## 지식재산권 현황

발명의 명칭	출원/등록번호	출원/등록일자
c-MET의 에피토프 및 HIF1α의 에피토프를 포함하는 암 백신 및 이의 용도	10-2023-0015177	2023.02.03.
패밀리 특허 현황	패밀리 국가	
10-2022-0102718, PCT/KR2023/001715	KR, PCT	