

신규 스플라이싱-스위치 올리고뉴클레오타이드 및 암세포 면역 회피 감소효과

충남대학교 김기광 교수

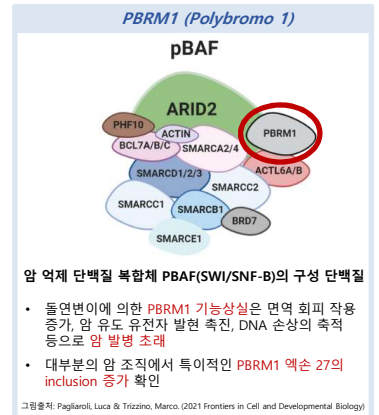
기술 개요

PBRM1 유전자 스플라이싱 조절용 올리고뉴클레오타이드 도출

- **PBRM1 pre-mRNA의 엑손 27을 선택적으로 스킵핑**하는 스플라이싱-스위치 올리고뉴클레오타이드 (splicing-switch oligonucleotide: SSO) 활용, NK 및 T 면역세포 활성화에 의한 항암 효과 증진 확인
- SSO로 형질도입된 다양한 암종에서 **우수한 엑손 27 스킵핑 유도능** 확인
- 높은 효율의 **in vitro 암세포 사멸 촉진 효과 및 in vivo 종양 억제능** 확인

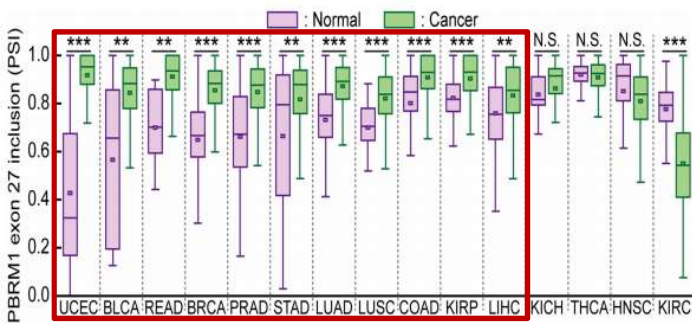
선택적 스플라이싱 표적화 치료제 개발

- 암 조직 특이적 스플라이싱 변화 도출, pre-mRNA 타겟팅을 통한 근본적 치료효과 제공
- 올리고뉴클레오타이드를 기반으로 합성 용이, 향후 다양한 타겟 서열을 상대로 기술 확장성 확보 가능



기술 내용

PBRM1 엑손 27 타겟 검증



- TCGA 암 데이터베이스 분석을 통해 정상 조직 대비 **암 조직에서 PBRM1 엑손 27의 선택적 스플라이싱 변화** 확인
- 다양한 암종에서 **유의미하게 증가한 PBRM1 엑손 27 inclusion** 검증

※ UCEC:자궁내막암, BLCA:방광암, READ:직장암, BRCA:유방암, PRAD:전립선암, STAD:위암, LUAD:폐암, LUSC:폐의 편평상피 세포암, COAD:대장암, KIRP:경부신유두세포암, LIHC:간암, KICH:신장암, THCA:유두갑상선암, HNSC:두경부암, KIRC:신장암

PBRM1 pre-mRNA 결합 SSO 도출

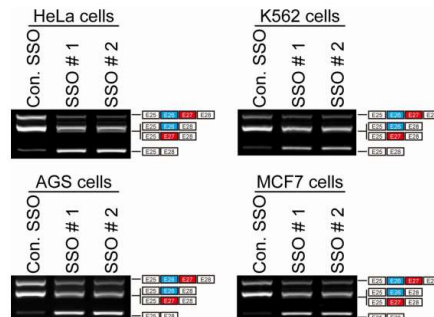
PBRM1 pre-mRNA Exon 27

5' - AUGUCUGAAAUUUGUUGUGUCCUUAAGGCAUGAUGGGUGGCUAUCCGCC - 3'

SSO #1 3' - CUUUAAACAACACAGGAAGUCCG - 5'

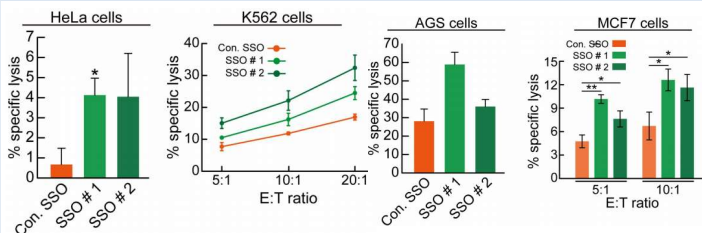
SSO #2 3' - CACAGGAAGUCCGUAUACCCAC - 5'

- PBRM1 엑손 27의 선택적 스플라이싱 변화 유도를 위한 두 가지 SSO 서열 (SSO #1 및 #2) 설계
- 포스포노티오산(PS) 골격을 활용, PBRM1 엑손 27의 3' 스플라이스 부위에 상보적으로 결합하도록 합성



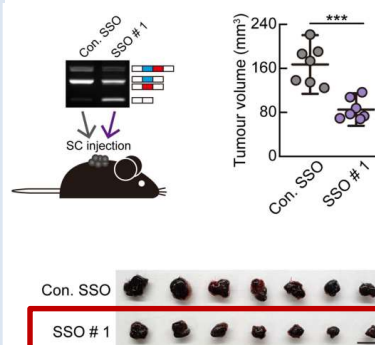
- SSO 형질주입시킨 자궁경부암(HeLa), 백혈병(K562), 위암(AGS) 및 유방암(MCF7) 세포주에서 **엑손 27의 스킵핑 유도** 확인

In vitro 암세포 사멸 촉진 확인



- SSO로 형질도입시킨 자궁경부암, 백혈병, 위암 및 유방암 세포에 NK92 자연살해 세포 공동배양 결과, **자연살해 세포에 의한 암세포의 사멸 촉진** 확인

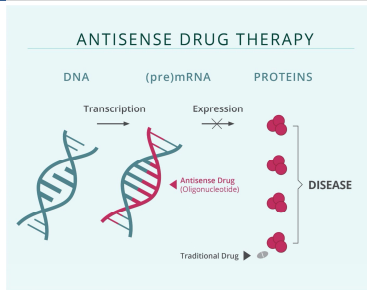
In vivo 종양 억제효과 확인



- SSO 형질도입된 흑색종 세포(B16F10)를 마우스에게 피하주사 결과, **SSO#1으로 형질도입된 흑색종의 크기가 대조군 대비 현저하게 감소함**을 확인

활용 분야

올리고뉴클레오타이드 기반 항암제
(정맥/피하/국부 투여제)



Therapeutic
Oligonucleotides

기술개발단계

기술개발단계 (TRL)

- 기술의 핵심 성능평가 완료

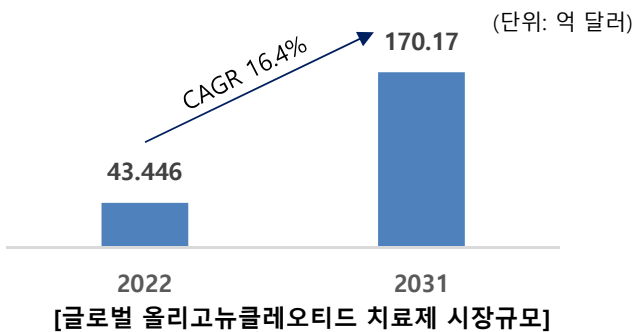
기초연구단계		실험단계		시작품 단계		실용화 단계		사업화
1	2	3	4	5	6	7	8	9
기초 실험	개념 정립	기본성능 검증	소재 핵심 성능평가	시제품 제작	파일럿 시제품 성능평가	시제품 신뢰성 평가	시제품 인증	사업화

국내외 시장규모

기술의 주요 적용 시장: 올리고뉴클레오타이드 치료제 시장

□ 올리고뉴클레오타이드 치료제 시장규모

- 글로벌 올리고뉴클레오타이드 치료제 시장규모는
2022년 43억 4,460만 달러에서 CAGR 16.4%로 성장하여
2031년 170억 1,700만 달러에 달할 전망



- 현재 FDA 승인 올리고뉴클레오타이드 기반 치료제는 단 8종
이나, 200개 이상의 임상 파이프라인이 존재
- 빠른 항암분야 임상 확대에 따라 높은 시장 성장을 보일 예정

- 글로벌 대기업을 중심으로 올리고뉴클레오타이드 제품
포트폴리오 확장을 위한 공동연구 및 M&A 사례 증가
- 예시로 2023년 GSK에서 Elsie Biotechnologies의 올리고뉴
클레오타이드 discovery platform을 5,000만달러에 인수
사례 존재



[글로벌 올리고뉴클레오타이드 치료제 관련 주요기업]

(출처: Business Research Insights 2023)

권리현황

특허현황

No	발명의 명칭	등록번호
1	스플라이싱-스위치 올리고뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 폴리프로미 1 유전 자의 스플라이싱 조절용 조성물	10-2470669

기술이전 담당자 정보

- 소 속 : 충남대학교 산학협력단 기술사업화팀
- 담당자 : 유길연 매니저 / 기술거래사
- 연락처 : 042-821-8710
- E-mail : gyoo@cnu.ac.kr / cnutlo@cnu.ac.kr