

PBRM1 엑손27 선택적 스플라이싱 정량 기반 항암제 반응성 예측 진단기술

-면역 관문 억제제(IC)-PARP 억제제 동반진단(CDx)용 다중 실시간 PCR 분석 키트 -

연구자 정보

충남대학교 생화학과
김기광 교수
kimkk@cnu.ac.kr



문의 정보

충남대학교 생화학과
조남준 교수님
nichoo@cnu.ac.kr

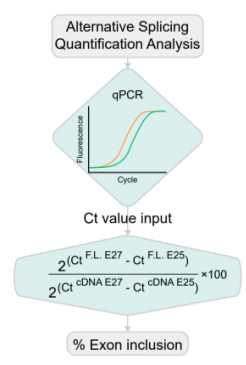


(주)아이피온
오명석 대리
mso@ipon.co.kr



PBRM1 E27 검출 기반 항암제 동반진단(CDx)

- 제품유형 : 항암제 효능 예측용 동반진단(CDx) 키트
- 적응증 : 신장암, 자궁경부암 등 고형암 15종
- 분석대상 : PBRM1 엑손27(E27) 선택적 엑손 포함 비율
- 검체유형 : 환자 유래 암조직
- 분석방법 : 다중 실시간 PCR (FAM probe + HEX probe/3'BHQ)
- 판정기준 : 스플라이싱 효율(%)

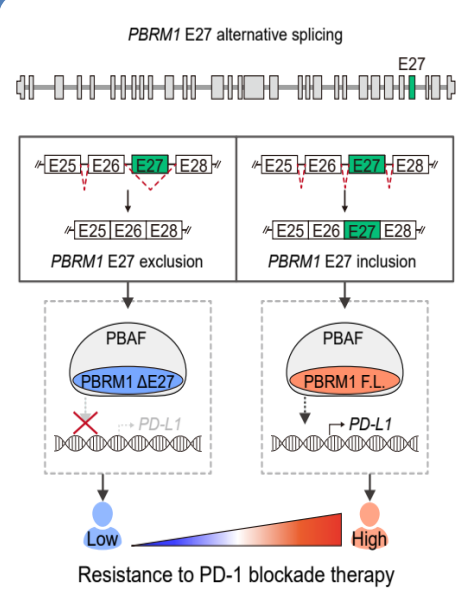


$$\text{스플라이싱 효율}(\%) = 100 - \left[\frac{2^{(Ct_{FL, AE} - Ct_{FL, CE})}}{2^{(Ct_{cDNA, AE} - Ct_{cDNA, CE})}} \times 100 \right]$$

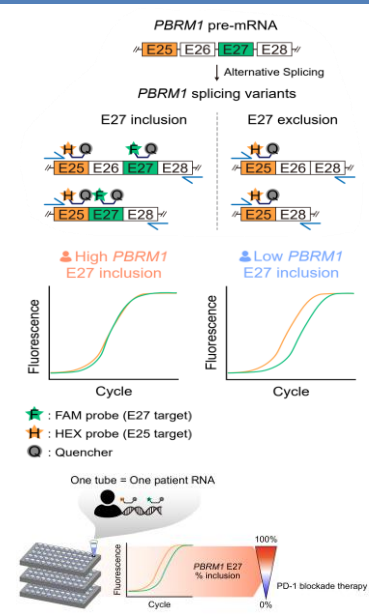
대체 엑손(E27)-구성적 엑손(E25)
프로브 간 증폭 효율 편차 보정 절대 정량

PBRM1 E27 포함 비율 ↑ = 면역관문 억제제 반응성 낮음 · PARP 억제제 반응성 높음
PBRM1 E27 포함 비율 ↓ = 면역관문 억제제 반응성 높음 · PARP 억제제 반응성 낮음

- IRB 계획 : 기 확보된 UCEC 임상조직 데이터 검증 완료(IRB 심의면제 승인 건)
충남대학교병원 연계 환자 검체 기반의 확대 임상검증 추진 예정



E27 포함 PBRM1 isoform은 PBAF 복합체를 통한 PD-L1 발현
상향 조절 → 면역관문억제제 효능 ↓ / PARP 억제제 효능 ↑
“단일 타겟 측정 두 계열 항암제 반응성 예측 CDx 기술”



이중 프로브 설계 FAM probe (E27) / HEX probe (E25)
E27 포함비율 절대 정량
“단일 튜브 동시 검출 multiplex qPCR 분석법”

경쟁력 :

- 하나의 검사로 상반된 두 항암제 계열(면역관문억제제/PARP 억제제)을 동시에 총화
- 기존 기술로 정량이 불가능했던 영역 해결(9nt도 판별, 겹 한계 극복)
- 높은 정확도를 갖는 기준물질 바탕 절대 정량(FAM probe = E27/HEX probe = E25)
- 범용 qPCR 장비 기반의 확장형 플랫폼(범용 장비 기반 4시간 분석법)
- 확장성이 높은 플랫폼(마커 추가·적응증 추가·치료제 3방향 확장성)

개발 단계 :



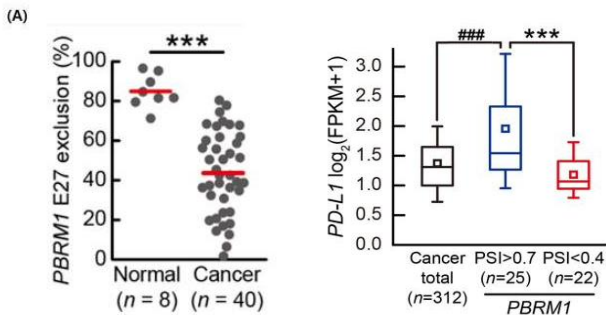
PBRM1 엑손27 선택적 스플라이싱 정량 기반 항암제 반응성 예측 진단기술

-면역관문 억제제(IC)-PARP 억제제 동반진단(CDx)용 다중 실시간 PCR 분석 키트 -

주요 데이터

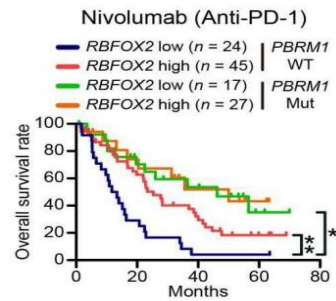
특허 1. 면역관문 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도

PBRM1 E27 스플라이싱 패턴 변화와 PD-L1 발현 연관성



- 환자 검체 자궁내막 정상조직(n=8) 대비 암조직(n=40)에서 E27 배제율이 유의하게 감소($p < 0.001$)
- 신장암 TCGA 코호트(n=312)의 상용 cDNA array에서 E27 PSI ↑군 PD-L1 유의하게 증가 / E27 PSI ↓군 PD-L1 유의하게 감소
- E27 포함 isoform의 PBAF 매개 PD-L1의 상향 조절 기전을 확인
→ 면역관문억제제 반응성 예측의 생물학적 타당성 확보

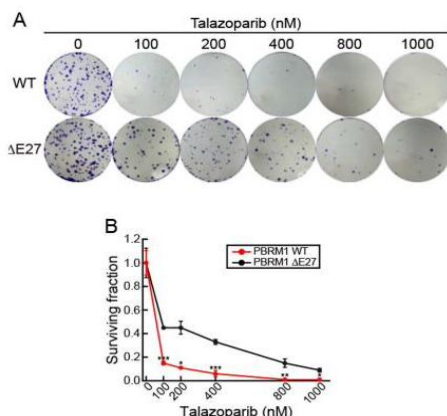
PBRM1 E27 스플라이싱 패턴과 면역관문억제제(니볼루맙)투여 환자의 생존율



- 환자 공개 임상 코호트의 니볼루맙 투여 ccRCC 환자를 PBRM1 WT/Mut x RBFOX2 발현량을 기준으로 4개 군으로 층화
- PBRM1 WT 군에서만 RBFOX2 발현량에 따라 생존율에서 유의하게 차이($p < 0.05, p < 0.01$)
→ PBRM1 Mut(E27 배제)군 splicing 무관 니볼루맙 효과 우수

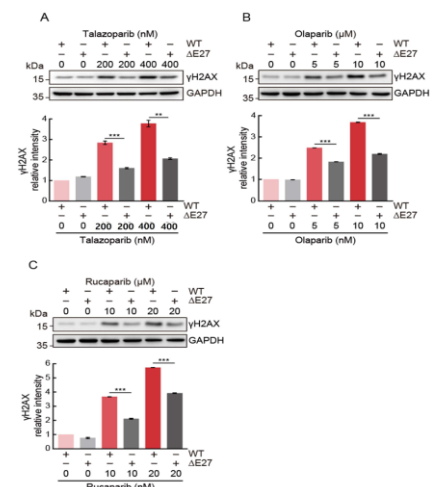
특허 2. PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도

PARP 억제제(탈라조파립)장기세포 생존율 차이



- CRISPR-Cas9 PBRM1 ΔE27 HeLa와 HeLa(WT) 세포주 비교
- 탈라조파립 0~1,000 nM 3일 처리 후 12일 동안 콜로니 형성 평가
- HeLa WT는 농도 의존적으로 생존율이 급감하였으나, ΔE27 HeLa는 유의하게 높은 생존율을 유지($p < 0.05 \sim 0.001$)
→ PBRM1 WT(E27 포함)군 PARP 억제제 효과 우수

PARP 억제제에 대한 DNA 손상 반응 차이



- PBRM1 WT-ΔE27 HeLa 세포주에 탈라조파립-올라파립-루카파립 3종 각 2농도 24시간 처리
- 3종 모두에서 ΔE27 대비 WT의 γH2AX 유의 증가($p < 0.01 \sim 0.001$)
→ PARP 억제제 계열 전반에 적용 가능한 예측마커 확인

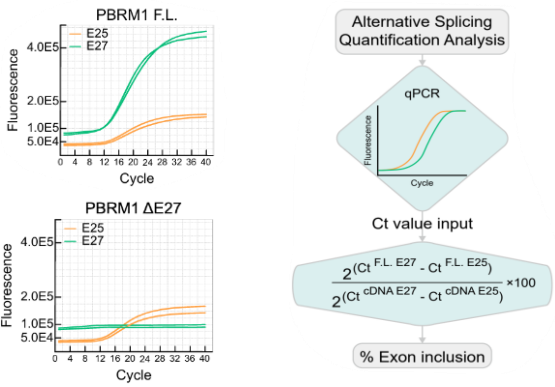
PBRM1 엑손27 선택적 스플라이싱 정량 기반 항암제 반응성 예측 진단기술

-면역 관문 억제제(IC)-PARP 억제제 동반진단(CDx)용 다중 실시간 PCR 분석 키트 -

주요 데이터

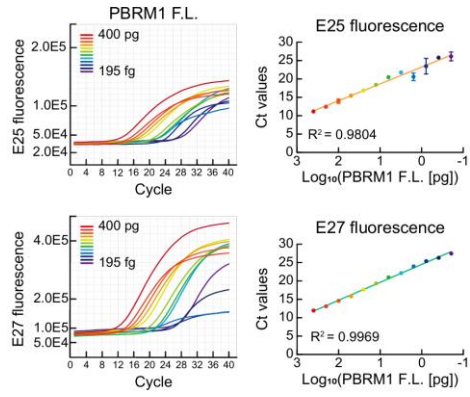
특허 3. 다중 실시간 PCR을 이용한 대체 스플라이싱 효율의 평가 방법

이중 프로브 다중 실시간 PCR 특이도 및 판정 산식



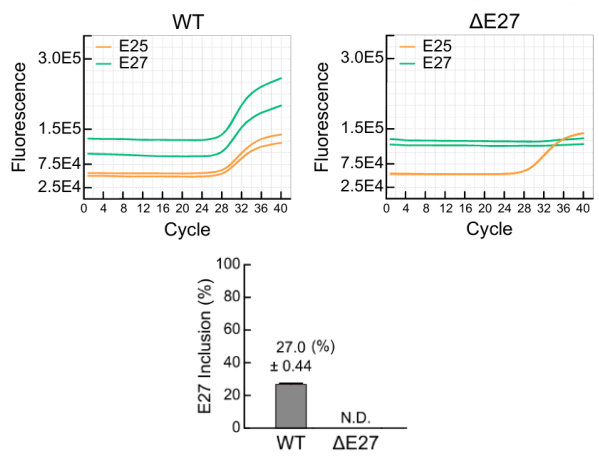
- PBRM1 E27 포함(FL)-배제(ΔE27) 플라스미드 DNA를 주형으로 FAM(E27)·HEX(E25) 프로브 단일 튜브 반응 수행
- FL은 FAM·HEX 동시 검출, ΔE27은 HEX 단독 검출을 통해 프로브 특이도를 확인
- 프로브 간 증폭효율 편차 보정 산식, E27 포함 비율 절대 정량

민감도 및 검출 범위 검증



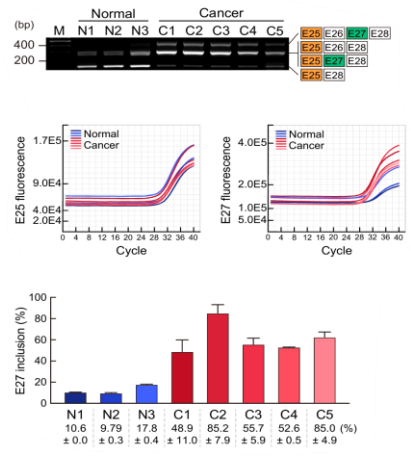
- 전장 플라스미드 DNA 400 pg~195 fg 2배씩 연속 희석, Ct 값과 희석배율의 상관관계 분석
- 전 구간에서 강한 선형성 확보 (HEX $R^2=0.9804$ / FAM $R^2=0.9969$)
- 검체 간 RNA 투입량 편차에도 분석적 성능 확보(validation)

세포주기 기반 엑손 포함 비율의 절대 정량 검증



- CRISPR-Cas9 제작 PBRM1 ΔE27 HeLa 세포 주와 정상 HeLa(WT) 세포주에서 cDNA에 판정 산식 적용
- WT의 E27 포함 비율 약 27%, ΔE27은 검출되지 않음(N.D.)
- 스플라이싱 효율 WT 약 73% / ΔE27 100%로 산출
- 세포 유래 cDNA에서 대체 엑손 포함 비율의 절대 정량 가능

환자 암조직 검체에 대한 적용성 검증



- 환자 암조직의 자궁내막암(UCEC) 정상 3례(N1~N3)와 암 5례(C1~C5)에서 직접 RNA 추출(IRB 심의면제)
- 암조직 E27 포함 비율 $56.7 \pm 10.3\%$ vs 정상 $11.2 \pm 6.8\%$, 종양 간 이질성 45~80% 범위 정밀 검출, TCGA UCEC 보고 패턴과 일치
- 임상 적용형 플랫폼 검증, 충남대병원 연계 확대 검증 예정

No	구분	등록/출원번호	등록/출원일	발명의 명칭	출원인
특허 ①	면역관문억제제 동반진단	KR 10-2637929 (B1)	2024.02.14	면역관문 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도	충남대학교 산학협력단 한국화학연구원
		PCT-KR2024-010633	2024.07.23	PBRM1 GENE MARKER FOR PREDICTING EFFICACY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR AND USE THEREOF	
특허 ②	PARP 억제제 동반진단	KR 10-2881024 (B1)	2025.10.30	PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도	충남대학교 산학협력단
특허 ③	다중 실시간 PCR 분석법	KR 10-3015674 (B1)	2026.09.02	다중 실시간 PCR을 이용한 대체 스플라이싱 효율의 평가 방법	충남대학교 산학협력단