

mRNA 암백신 핵심기술 개발

Neoantigen identification for mRNA cancer vaccine

연구책임자 | 최정균 소속학과 | 바이오및뇌공학과 참여연구원 | 김정연

연구실 홈페이지 | <http://omics.kaist.ac.kr>

암세포에서 발생하는 수많은 돌연변이 중 일부는 MHC라 불리는 단백질과 결합되어 peptide-MHC complex를 형성하며, 이 복합체가 T세포 수용체 (T cell receptor)를 자극하여 면역반응이 유도되는 경우 이를 신생항원이라 한다. 본 연구에서는 치료 효과가 있는 암백신 개발을 위해서 각 암환자의 수많은 돌연변이 중 해당 환자의 MHC와 유전학적으로 일치하고 T세포 수용체를 자극할 수 있는 타겟을 도출하는 기술을 개발한다.

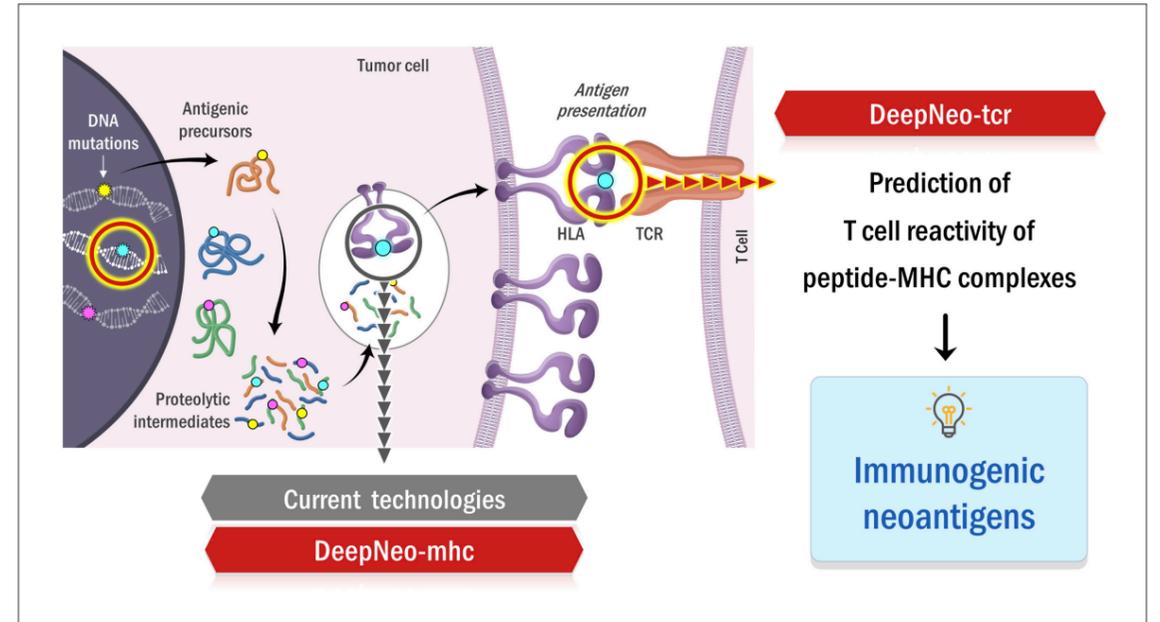
연구배경

신생항원이란 암세포의 돌연변이에서 나온 단백질 조각이 해당 환자의 MHC (HLA)와 결합하여 세포표면에 도출되는 항원을 의미하는데, 정상세포에서는 나타나지 않는 암특이성으로 인해 이상적인 백신 타겟으로서 많은 기대를 받고 있다. 모더나 및 바이오엔텍은 신생항원 백신용으로 개발하던 mRNA 플랫폼을 이용하여 COVID-19 백신을 성공적으로 개발한 바 있으며 현재 다수의 신생항원 백신 임상시험을 진행하고 있다.

암세포에서 발생하는 수많은 돌연변이 중 일부는 MHC라 불리는 단백질과 결합되어 peptide-MHC complex를 형성하며, 이 복합체가 T세포 수용체 (T cell receptor)를 자극하는 경우 우리 몸의 면역반응이 유도된다. 치료 효과가 있는 암백신 개발을 위해서는 각 암환자의 수많은 돌연변이 중 해당 환자의 MHC와 유전학적으로 일치하고 T세포 수용체를 자극할 수 있는 타겟을 도출해야 한다. 그러나 현재의 신생항원 발굴은 돌연변이 단백질과 MHC (HLA) 단백질 간의 물리적 결합을 예측하는 데에만 주로 한정되어 있으며, 실제로 이 복합체가 T세포 수용체와 결합하여 몸의 면역반응을 자극할 수 있는지에 대해서는 미지수로 남아 있다.

연구내용

본 연구에서는 우선 돌연변이가 나타난 유전자들이 암세포의 생존에 필수적인지를 딥러닝 기반으로 예측하는 DeepDependency 알고리즘을 통하여, 암세포가 의존 (depend) 하는 유전자로부터 나오는 신생항원일수록 암세포의 면역회피를 피할 수 있는 좋은 타겟이 될 수 있음을 대규모 면역치료 환자 데이터로부터 밝혀냈다. 또한 DeepNeo 라는 알고리즘을 통하여 신생항원-MHC 복합체가 실제로 T 세포 면역반응을 유도할 수 있는지를 예측하는 방법을 개발하였으며, 대규모 암환자 데이터, 면역치료 환자 데이터, in vitro 및 동물실험 등을 통하여 검증하였다. 이 방법론은 T 세포 반응성을 예측할 수 있는 최초 기술일 뿐만 아니라, 현재 기술의 한계점인 MHC class II 에 대한 예측 정확도를 획기적으로 향상시켰다는 점에서 중요하다.



세포의 DNA에서 발생한 돌연변이가 MHC (HLA)와 결합하고 T세포 수용체 (TCR)를 자극하는 과정. TCR 자극을 예측하는 난제를 해당 기술에서 해결하였다.

기대효과

최근 전세계적인 관심을 받고 있으며 활발한 임상시험이 진행되고 있는 mRNA 암백신 개발에 있어서 핵심적인 단계인 환자 맞춤형 신생항원 타겟 발굴 과정에서 활용될 수 있는 핵심 원천기술로 사용될 것으로 기대된다.

연구성과

- [논문] J.Y. Kim, H. Cha, K. Kim, C. Sung, J. An, H. Bang, H. Kim, J.O. Yang, S. Chang, I.C. Shin, S.J. Noh, I.K. Shin, D.Y. Cho*, S.H. Lee*, J.K. Choi*, "MHC II immunogenicity shapes the neoepitope landscape in human tumors," *Nature Genetics*, 55, 221-231 (2023) [2021 Impact Factor = 41.379].

연구비 지원

- 한국연구재단 바이오의료기술개발사업