

새로운 암 치료 방안으로 활용될 수 있는
표적 항암제의 내성 극복 방안 제시

2013. 11

서울대학교

Title:

1. 연구 배경 및 현황

기존 항암제들이 암세포 뿐 아니라 정상 세포에 비선택적으로 작용하여 탈모, 면역력 저하 등 심각한 부작용을 일으킴에 따라, 암세포에 과활성화되어 있는 세포신호 전달체계에 작용하여 보다 암 세포에 선택적으로 작용할 수 있는 분자표적 항암제를 개발하여 임상에 적용하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 인슐린 유사 성장인자 수용체(IGF-1R)는 이러한 표적 항암제 개발을 위한 표적으로서 연구되고 있는 분자 지표이다. IGF-1R은 암세포의 성장을 촉진하고, 사멸을 억제하며, 암 전이 및 혈관 신생성을 촉진하는 역할을 하는 것으로 알려져 있고 많은 암세포에서 IGF-1R 매개 신호전달이 과활성화 되어 있는 것으로 나타났다. 이에 따라 IGF-1R을 표적으로 하여 이의 활성화를 조절할 수 있는 단일클론항체 (monoclonal antibody)나 티로신 인산화효소 억제 화합물 (small molecule tyrosine kinase inhibitor)이 개발되어 현재 임상 시험 중에 있다. 그러나 지금까지의 임상 시험 결과로는, IGF-1R 표적 단일클론 항체를 투여 받은 환자에서 치료 초기에는 우수한 항암 효과를 보이다가 투여 후 2차 전이가 나타나는 등 항암제로서 유효성을 나타내지 못하였다. 이러한 결과는 IGF-1R 억제제의 작용을 저하시킬 수 있는 다른 신호전달이 약물에 의하여 활성화되어 항암제 내성을 유도하기 때문으로 여겨진다. 이를 바탕으로 본 연구에서는 IGF-1R 표적 단일클론항체인 cixutumumab의 내성을 유발하는 기전을 규명하였다.

2. 연구 내용 및 결과

본 연구는 사람 두경부암 및 폐암 세포를 대상으로 cixutumumab의 암세포 성장 억제 효과를 2D 및 3D 유사 세포 배양 시스템을 통하여 확인하여 감수성을 구분한 뒤, 내성을 나타낸 세포를 대상으로 cixutumumab에 의하여 활성화되는 신호전달 체계를 규명하고 그 작용기전을 연구하였다. 이를 통하여 확인된 내성 관련 지표 조절을 통하여 cixutumumab의 내성 극복 여부를 in vitro 및 in vivo에서 평가하였다.

연구 결과 cixutumumab에 내성을 나타내는 세포의 경우, 약물 처리 초기에는 IGF-1R의 차단에 따라 하위 신호 전달 역시 효과적으로 억제 되었으나 처리 시간이 경과함에 따라 IGF-1R의 하위 신호 전달기전을 활성화하는 것으로 알려진 Src의 활성화가 촉진됨에 따라 상위 IGF-1R의 차단과 관계 없이 하위 신호 전달이 다시 활성화되는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구전의 연구 결과 IGF-1R이 cixutumumab에 의하여 차단되었을 때 IGF-1R에 결

함하지 못한 IGF가 대신 인테그린 베타3 (integrin β 3)에 결합하여 하위 신호전달 매개 인자인 Src를 활성화시킴으로써 cixutumumab의 내성을 유발한다는 점을 확인하였다. 또한, 세포 배양을 이용한 in vitro 및 동물 모델을 이용한 in vivo 실험을 통해 인테그린 베타3 또는 Src를 억제하였을 경우 cixutumumab의 내성이 극복되어 효과적인 항암 효과가 나타나는 것을 힘에서 확인하였다.

3. 연구 성과 및 향후 계획

본 연구는 cixutumumab의 내성에 관여하는 것으로 확인된 인테그린 베타3 및 Src를 억제하였을 때 cixutumumab의 항암 효능이 회복되는 것을 in vitro 및 in vivo 모델 뿐 아니라 환자 암조직 유래 종양모델 [patient-derived xenograft (PDX)]모델을 활용하여 증명하였다. Src에 대한 표적 항암제가 임상에서 사용 중이고 인테그린 베타3에 대한 표적 항암제가 전임상 개발 및 임상 시험 중인 점을 고려할 때, 본 연구 결과는 임상 시험을 통하여 환자 치료에 적용될 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 연구 성과를 바탕으로, 종양미세환경 구성 세포와의 상호작용을 바탕으로 화학적 항암제 및 다른 표적 항암제의 내성 기전을 규명하는 연구를 진행 중에 있다.