

보도자료

보도일시	즉시
	2023. 9. 26.(화)
문의	담당자: 이지현 (02-880-1228)
	연구단장/연구책임자 김대용 교수(010-4767-5401, 880-1249), 박준원/공동교신 (010-9199-4101)
	연구단/연구진 권종완, 오정섭 연구원(02-879-2746) / 공동1저자

■ 제목/부제

제목	Bcl-2 family 와 YAP 의 병합 억제에 의한 RASA1 및 NF2 결핍이 있는 전이성 위암에서 합성 치사
부제	RASA1, NF2 상태에 따른 전이성 위암 표적 치료

■ 요약

연구 필요성	<ul style="list-style-type: none">○ 위암은 화학요법의 발전에도 불구하고 전이성 환자는 여전히 예후가 좋지 않아 3년 전체 생존율이 5%에 불과하다.○ 효과적인 치료를 위한 길을 닦기 위해서는 전이성 위암의 유전적 및 분자적 특징을 기반으로 한 표적 접근법이 필요하다.○ 그러나 위암 전이의 표적화 가능한 분자 드라이버는 아직 대부분 밝혀지지 않아 진행성 위암에 대한 표적 치료 옵션이 제한적이다.
연구성과/기대효과	<ul style="list-style-type: none">○ 본 연구에서는 Genome wide CRISPR/Cas9 KO 스크리닝을 통해 <i>Nf2</i> 와 <i>Rasa1</i>이 위암의 전이 억제 유전자임을 확인하였다.○ <i>NF2</i> 및 <i>RASA1</i> 결핍은 암 줄기 세포 (CSC)에서 Wnt 및 YAP 신호 전달을 상승적으로 증폭시켜 생체 내 전이 및 중앙구 형성을 증가시켰다.○ 해당 연구는 NF2 및 RASA1 상태에 따라 YAP 및 Bcl-2 family member 를 표적으로 하는 병용 요법 효과를 확인하여, 전이성 위암을 효과적으로 치료할 수 있는 맞춤형 치료법을 제시하였다.

■ 본문

<p>○ 서울대학교 수의과대학 김대용 교수와 강원대학교 의생명과학대학 박준원 교수 연구팀은 공동 연구를 통해서 Bcl-2 family 과 YAP의 병합 억제가 RASA1 및 NF2 결핍이 있는 전이성 위암에서의 합성 치사율을 유도함을 밝히고 그 메커니즘을 규명하였다.</p>

- 연구팀은 유전자 조작 위암 마우스 모델을 사용하여 생체 내 Genome wide CRISPR/Cas9 녹아웃 (KO) 스크리닝을 수행하여 전이 후보 유전자들을 발굴하였다.
 - 이를 통해 *Nf2* 와 *Rasa1* 라는 전이억제 유전자를 발굴하였고 아울러 사람에서 두 유전자들이 동시에 결핍된 위암 환자들이 예후가 매우 좋지 않음을 보였다.
 - NF2 및 RASA1 결핍은 암 줄기 세포 (CSC) 에서 Wnt 및 YAP 신호 전달을 상승적으로 증폭시켜 암 줄기세포성을 증가시켰다.
 - NF2 결핍은 Bcl-2 매개 Wnt 신호 전달을 강화하여 CSC의 YAP 억제에 대한 저항성을 부여하였다. 이러한 저항성은 YAP와 Bcl-2의 병합 억제에 의한 합성 치사를 통해 극복되었다.
 - RASA1 돌연변이는 Bcl-xL을 통해 Wnt 경로를 증폭시켜 암 줄기세포성의 증가시키고 Bcl-xL 억제에 대한 선택적 취약성을 만들었다. 하지만 추가적인 NF2 결핍은 YAP 활성화로 인해 Bcl-xL 억제에 대한 저항성을 보였으며, 이 저항성은 Bcl-xL과 YAP의 병합 억제를 통한 합성 치사를 통해 극복되었다.
- 서울대학교 수의과대학 김대용 교수는 “이번 연구는 악성 위암의 전이 억제를 위해서 Bcl-2 family 와 YAP 의 표적 약물의 병용 치료 효과를 처음으로 밝힌 연구” 라고 설명하며 “본 연구 결과가 향후 사람 전이성 위암 환자 치료에 유용하게 이용되기를 기대한다” 고 덧붙였다.
- 본 연구결과는 이러한 연구성과를 인정받아 종양학 분야 최고 권위 학술지인 *Molecular Cancer*, (IF=37.3) 에 게재되었으며 (논문명: Combined inhibition of Bcl-2 family members and YAP induces synthetic lethality in metastatic gastric cancer with RASA1 and NF2 deficiency, 제 1 저자 권종완, 오정섭), 본 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었다.
- 본 연구는 전이를 주도하는 드라이버 유전자 변이를 확인하고 이에 상응하는 치료 전략을 고안하는 것을 목표로 연구를 시작했다. Genome wide CRISPR/Cas9 KO 스크리닝을 통해 *Nf2* 와 *Rasa1* 이 전이 억제 유전자임을 확인하였고, 위암 환자를 대상으로 한 임상 조사를 통해 낮은 NF2 발현과 RASA1 돌연변이는 전이로 인해 낮은 생존률을 보이는 환자군을 설정함을 확인하였다. 이와 같은 환자군을 치료하기 위해서 Bcl-2 family 과 YAP 병합 억제로 합성 치사를 유도하는 새로운 치료 전략을 제시하였다.

<본 연구에서 제시된 방법론, 임상 관련성, 기본 메커니즘 및 치료 의미>

본 연구는 RASA1과 NF2 결핍에 의해 유도되는 Wnt 와 YAP 신호 사이의 상호 작용으로 인한 암줄기세포성이 증폭되는 메커니즘을 밝혔다. 해당 연구 결과는 Bcl-2 family 과 YAP 의 병합 억제는 NF2 및 RASA1 결핍 전이성 위암에서 합성 치사를 유도함을 밝혀 전이성 위암에 대한 새로운 치료 전략을 제시하였다.