

보도일	즉시 보도
	2024. 2. 15.(목)
문의	연구책임자: 융합과학기술대학원 이강원 교수(031-888-9145), 공동 교신저자: 예성준 교수(서울대), 금웅섭 교수(연세대)
	연구진: 배채원 연구원(031-888-9184), Rodrigo Hernández Millares 연구원 / 공동 제1저자

## ■ 제목/부제

제목	<b>응용바이오공학 이강원 교수팀, 페로토시스 유도 나노입자와 X선 조사를 활용한 효과적인 복합 항암치료 가능성 규명</b>
----	---

## ■ 요약

연구 필요성	<p>암 나노 의학에서 나노입자를 이용한 항암 치료는 유망한 치료 접근법이라고 주목받고 있지만, 독성, 부작용 등의 안전성 문제가 있어 임상 적용까지는 어려움이 있음. 실제 항암 임상에서 단독요법보다는 다양한 병용요법을 통해 치료 효과를 극대화 하고 있음.</p> <p><b>페로토시스 연구의 필요성</b></p> <p>페로토시스(Ferroptosis)는 철 의존적인 세포사멸 과정으로 기존에 항암 치료법에 내성을 보이는 암세포들의 내성 메커니즘을 우회하고 다양한 암에 효과적일 수 있는 새로운 치료 대안이 될 수 있는 세포사멸로 항암 치료에 접목이 필요함. 또한 암세포에서 과도하게 발현되는 철 대사경로를 이용하기 때문에 정상 세포보다 암세포에 더 선택적으로 작용 가능하여 부작용을 줄이고 치료효과를 극대화 가능.</p> <p><b>페로토시스와 방사선과의 병용치료의 중요성</b></p> <p>실제 암 환자의 50% 이상이 방사선치료를 받고 있다. 이러한 방사선치료는 DNA 손상을 기반으로 세포자멸사(apoptosis) 메커니즘을 유도하여 암세포를 죽이는데 방사선치료만으로는 완전한 치료가 어렵고 방사선 저항성이나 회피성을 보이는 암세포가 있는 한계가 있음. 또한, 방사선치료는 정상조직에도 영향을 미치기 때문에 독립치료로는 한계가 있고 페로토시스 유도 인자는 방사선 저항성을 완화하는 데 도움이 된다는 보고가 있지만, 임상 적용을 고려할 수 있는 안전한 페로토시스 유도 나노입자는 지금까지 없었음.</p>
연구성과/ 기대효과	<p><b>페로토시스 유도 나노입자 및 엑스레이를 통한 항암 병용치료 전략 제시</b></p> <p>본 연구진은 페로토시스를 유도하는 안전한 나노입자로 X선 조사를 통한 병용치료를 할 경우 부작용 없는 안전한 항암 치료에 효과적이라는 사실을 밝힘. 우리 몸의 구성 성분인 철과 히알루론산으로 만들어진 페로토시스를 유도하는 안전한</p>

	<p>나노입자로 페로토시스를 통한 사멸이 유도되며 엑스레이 조사의 경우 세포사멸사를 통해 사멸되는 것을 검증함. 항암 병용치료 전략에서 각각의 역할과 향상된 종양 병용치료 간의 상관관계를 입증하였음.</p> <p><b>몬테카를로 시뮬레이션을 통한 상관관계 입증</b></p> <p>본 연구진은 개발한 나노입자의 종양 억제 효과와 엑스선 조사를 통한 병용요법 효능을 입증하기 위해 몬테카를로 시뮬레이션을 수행하였음. 300kVp X선에 노출하였을 때 개발 나노입자 영향으로 추가로 축적되는 엑스레이 선량을 확인하였고 실제로 나노입자로 인해 엑스레이 조사 시 더 많은 선량이 증착되는 것을 규명함.</p> <p><b>페로토시스를 이용한 새로운 항암 치료 전략에 활용</b></p> <p>항암 치료에서 페로토시스 메커니즘의 유효성 및 필요성 검증과 방사선치료와의 상관관계 입증을 통해, 방사선치료에서의 <b>페로토시스 유도 입자를 통해 방사선치료의 부작용을 줄이고 안전하고 효과적인 새로운 항암 치료 전략을 제시함.</b> 추후, 방사선치료 내성을 극복할 수 있는 치료 전략이 될 것이라 기대함.</p>
Journal Link	<a href="https://doi.org/10.1002/sml.202310873">https://doi.org/10.1002/sml.202310873</a>

## ■ 본문

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학 이강원 교수는 서울대학교 응용바이오공학 (예성준 교수) 및 연세대학교 의과대학 (금용섭 교수) 연구진과 함께 페로토시스 유도 나노입자로 X-ray 방사선치료와의 병용치료로 뛰어난 종양 억제 효과를 검증했다.

페로토시스(Ferroptosis)는 철에 의존적인 세포사멸 경로로 지질 과산화(lipid peroxidation) 경로로 세포사멸을 유발하는 세포사멸 메커니즘으로 기존의 항암 치료에서의 화학요법이나 방사선치료에 대한 내성 메커니즘을 우회하고 다양한 유형의 암에 효과적일 수 있는 새로운 접근 방식으로 새로운 치료적 대안으로 주목받고 있다. 엑스레이 방사선치료는 DNA 손상을 유발하여 암세포를 사멸시키는 전통적인 방법으로 정상조직에도 영향을 미치기 때문에 방사선 저항성 및 부작용으로 독립치료로 한계가 있다. 또한, 방사선치료 내성 경로 유발 이전에 페로토시스 사멸이 억제된다는 보고가 있어 페로토시스 사멸경로를 유도하여 방사선치료 내성을 극복하려는 연구적인 필요성이 대두되고 있다. 페로토시스를 유도하는 나노입자와의 병용치료는 암세포 생존 경로에 다중 타격을 가하며 치료에 대한 암세포 저항성이나 회피성을 낮추고 기존의 치료방법들이 효과적이지 않은 암 환자들에게 새로운 대안이 될 수 있다.

이강원 교수 공동 연구진은 페로토시스 유도하는 안전한 나노입자개발로 엑스레이 방사선치료와의 병용치료 연구로 폐암 세포(A549 cell line)와 흑색종 세포(A375P cell line) 모두에서 교차 검증하였고 in vitro 및 in vivo 모두에서 크게 종양 억제 효과를 검증하였다. 또한, 향상된 항암 치료 효과를 입증하기 위해 개발 나노입자의 물리적 상호 작용을 평가하기 위해 몬테카를로 시뮬레이션(Monte Carlo simulation)을 수행하였고 개발 나노입자로 인해 암세포 가까운 부근에서 선량이 더 증가하는 것을 함께 발표하였다. 개발 나노입자로 실제 방사선 효과를 증폭하면서 페로토시스 경로로 암세포를 사멸하고 엑스레이 경로로 인한 또 다른 경로의 세포사멸사 유도로 더 증가한 종양 억제를 입증하였다. 본 연구는 방사선 항암 치료에서 페로토시스 메커니즘의 필요성을 입증

하고 역할과 시너지 효과를 규명하는 데 귀중한 입증 자료로, 항암 치료의 부작용을 최소화하면서 치료 효능을 향상할 수 있는 유망한 치료 전략이 될 것으로 기대한다. 더 나아가, 공학과 의학 연구진의 공동 연구로 다 학제 간 융합 시너지를 보여주는 좋은 사례가 될 것이다.

#### □ 연구결과

### Synergistic Effect of Ferroptosis-Inducing Nanoparticles and X-Ray Irradiation Combination Therapy

Chaewon Bae<sup>1</sup>, Rodrigo Hernández Millares<sup>1</sup>, Suhyun Ryu, Hyowon Moon, Dongwoo Kim,  
Gyubok Lee, Zhuomin Jiang, Min Hee Park, Kyung Hwan Kim, Woong Sub Koom\*,  
Sung-Joon Ye\*, Kangwon Lee\*

(Small, *in press* <https://doi.org/10.1002/sml.202310873>)

페로토시스 유도 나노입자로 페로토시스 암세포 사멸과, X-ray 처리를 통해 암세포 세포자멸사를 검증하고 엑스레이 조사 시 개발 나노입자 주위에 침착되는 선량을 증가를 입증하였다. 개발 나노입자에 의한 페로토시스 유도와 X선 조사에 의한 세포자멸사로 암의 치료 효율은 시험관 내 및 생체 내 모두에서 크게 향상되었다. 또한, 개발 나노입자의 물리적 상호관계를 몬테카를로 시뮬레이션으로 평가하여 페로토시스와 X선 조사와의 병용치료 시너지 효과에 대해 규명하였다. 이러한 결과는 방사선치료에서 페로토시스의 필요성을 입증하고 역할과 메커니즘을 밝히는 데 귀중한 입증 자료로 부작용을 최소화하면서 항암 치료 효능을 향상시킬 수 있는 유망한 치료법 전략이 될 것으로 기대된다.

#### □ 용어설명(필요 시)

- 페로토시스 (Ferroptosis): 철 의존적인 세포사멸 경로로 지질 과산화(lipid peroxidation) 경로로 세포사멸을 유발하는 세포사멸 메커니즘.
- 병용치료 (Combination therapy): 두 가지 이상의 치료방법을 동시에 사용하는 의학적 접근법으로, 서로 다른 메커니즘을 통해 치료 효과를 증대시키고 치료 저항성을 줄이는 것을 목표로 함.
- 몬테카를로 시뮬레이션 (Monte Carlo simulation): 확률적인 또는 결정적이지 않은 문제를 해결하기 위해 무작위 샘플링을 사용하는 컴퓨터 기반 수치적 방법으로, 방사선치료의 최적화, 재료 과학에서의 입자 거동 예측하고 분석하여 결과를 추정하는 데 효과적임.