

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	제한없음(즉시)
	2024. 6. 19.(수)
문의	홍보담당자: 의학대학원 김시형(02-740-8607)
	연구책임자 치학연구소 김기태 교수 (02-880-2323) / 제1저자, 교신저자
	연구단/연구진 최윤영 교수 (순천향대, 공동 교신저자) 이재은 박사 (연세대, 공동 1저자)

■ 제목/부제

제목	복막 전이 위암에서 전이경로 특이적 신호전달 패쓰웨이와 미세환경 간의 상호작용 해독
----	---

■ 요약

연구 필요성	위암은 다양한 경로를 통한 전이로 인해 높은 사망률을 보이는, 세계적으로 인류의 건강을 위협하는 악성 종양 중 하나이다. 위암의 전이 경로는 혈행성 경로, 복막 경로, 특히 여성에서는 난소로의 전이가 발생하고 있다. 이 중 복막 전이는 환자의 예후가 매우 좋지 않고 기전 연구가 부족하여 치료에 어려움을 겪고 있다. 이를 해결하기 위해서는 원발암 조직에 대한 유전체적 특성뿐만 아니라, 다양한 전이 패턴에서의 생물학적 및 임상적 관련성을 갖는 유전체적 특성을 파악하는 것이 필수적이다.
연구성과/ 기대효과	본 연구진은 새롭게 찾아낸 msEMT 유전자 세트를 통해 위암 전이를 주도하는 분자 기전이 경로별로 다를 수 있음을 발견하였다. 또한, 위암 전이가 암 세포 자체의 유전체적 변화뿐만 아니라 주변 미세환경과의 복잡한 상호작용에 의해 주도될 수 있다는 점을 찾아냈다. 위암 복막 전이 중 섬유아세포의 다양성과 특이성에 기인한 동적 상호작용은 혈관 생성과 면역 회피를 조절함으로써 암 세포의 이동과 이식을 촉진한다는 점을 발견하였다. msEMT 유전자의 일부가 환자의 안 좋은 예후와 연관되어 있음을 발견하였고, 다양한 머신러닝과 AI 분석을 통해 복막/난소 전이 발생에 대한 높은 정확도를 갖는 예측 모델 또한 구축하였다. 본 연구진은 연구결과를 통해 위암 환자의 위험 평가 및 복막/난소 전이와 깊이 관련된 잠재적인 생물 표지자를 찾아내었고, 이는 향후 신약개발에 대한 적용 가

	능성과 환자 맞춤형 치료를 위한 임상 전략을 제시하는데 큰 도움이 될 것으로 기대하고 있다.
Journal Link	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cac2.12533

■ 본문

[연구필요성]

위암은 다양한 경로를 통한 전이로 인해 높은 사망률을 보이는 전 세계적으로 인류의 건강을 위협하는 악성 종양 중에 하나이다. 위암의 전이 경로는 혈행성 경로, 복막 경로, 특히 여성에서는 난소로의 전이가 발생하고 있다. 이 중 복막 전이는 환자의 예후가 매우 좋지 않고 기전에 대한 연구가 부족하여 치료에 어려움을 겪고 있다. 이를 해결하기 위해서는 원발암 조직에 대한 유전체적 특성뿐만 아니라, 다양한 전이 패턴에서의 생물학적 및 임상적 관련성을 갖는 유전체적 특성을 파악하는 것이 필수적이다.

[연구 성과 및 기대효과]

이 연구에서는 전이성 위암 특이적 유전자 세트 (msEMT)를 도출했는데, 이들의 발현 양상은 전이 경로에 따라 다르게 나타났다. 혈행성 전이에서는 RTK와 관련된 신호가 상향조절되었지만, EMT와 관련된 신호는 원발암에서 우세하게 발현하였다. 반면 복막/난소 전이에서는 EMT와 관련된 신호가 전이암에서 우세하게 발현하였다. 이러한 관찰 결과는 위암 전이를 주도하는 분자 기전이 경로별로 다를 수 있음을 시사하며, 이는 본 연구진의 최신 연구결과와도 일치한다.

본 연구진이 발견한 주요 유전자들은 종양 미세환경에서 주로 발현되었는데, 특히 암 세포가 아닌 섬유아세포에서 발현되었다는 것이 특징적이다. 이는 위암 전이가 암 세포 자체의 유전체적 변화뿐만 아니라 주변 미세환경과의 복잡한 상호작용에 의해 주도될 수 있다는 것을 시사한다.

나아가 msEMT 유전자들이 다양한 암연관 섬유아세포의 하위 유형에서 발현되었으며, 위암의 복막 전이의 진행 중에 강하게 발현하는 하위 섬유아세포의 분포 유형이 변화했다. 이 결과는 msEMT 유전자가 위암 복막 전이 중 섬유아세포의 다양성과 특이성에 기여하여 복수 내 다른 세포 유형과의 상호작용을 강화시킨다는 것을 시사한다. 이러한 동적 상호작용은 혈관 생성과 면역 회피를 조절함으로써 암 세포의 이동과 이식을 촉진하여 위암 복막 전이의 핵심적인 역할을 강조하고자 한다.

본 연구의 또 다른 중요한 발견은 전이성 종양 특이적 유전자의 발현과 임상 결과 간의 관련성이다. 원발암에서 msEMT 유전자의 일부는 안 좋은 예후와 연관되어 있음을 발견하였고, 또한 복막/난소 전이 발생에 대한 주목할만한 예측력을 나타냈다. 이는 위암이 복막/난소 전이가 발생하기 전에도 이미 전이 잠재력을 가지고 있음을 시사한다.

결과적으로 msEMT 유전자는 위암 환자의 위험 평가 및 복막/난소 전이를 경험할 가능성이 낮은 환자를 식별하는 데 잠재적인 생물 표지자로서의 역할을 할 수 있다.

또한, 환자 맞춤형 치료와 미래의료를 위한 임상 전략이 암 전이의 존재뿐만 아니라 특정 전이 경로의 유전체 특성도 고려해야 함을 보여준다.

[본문]

위암 전이에 대한 특성을 조사하기 위해 전사체 시퀀싱 분석을 주요 데이터로 하는 차세대 염기서열 분석을 수행하였다. 총 14명의 위암 환자로부터 수집된 66쌍의 원발암 및 전이종양을 조사했고, 이를 기반으로 원발암 및 전이종양 간의 특이적인 유전자를 식별했다. 이후, 이들의 생물학적 및 임상적 중요성을 확인하기 위해 공개 암 유전체 데이터베이스를 활용하여 원발 위암에 대한 발현 데이터를 분석했다. 이를 통해 전이종양의 특성과 세포 수준에서의 발현량을 더 자세히 분석하기 위해 단일 세포 RNA 시퀀싱 분석도 수행했다.

결과적으로, 전이성 위암에 특이적으로 연관된 유전자를 식별하고, 이들이 위암의 발병 및 전이 메커니즘에 중요한 역할을 할 수 있음을 확인했다. 특히, msEMT 유전자는 전이성 위암의 예후를 예측하는데 유용한 생물학적 마커로 작용할 수 있음을 밝혀냈다.

본 연구는 과학기술정보통신부 한국연구재단 중견연구자 지원사업의 지원을 받아 수행되었으며, “Deciphering metastatic route-specific signals and their microenvironment interactions in peritoneal metastasis of gastric cancer” 이라는 제목으로 **암 연구분야에서 최상위 국제 학술지인 “Cancer Communications” (IF=16.2)에 게재되었다.**

[연구결과]

위암에서 전이성 종양과 원발암 간의 차별발현유전자 분석을 통해 위암 전이의 발생을 주도하는 경로별 메커니즘을 찾아냈다. 연구진은 다양한 생물정보학 분석방법론을 활용하여, 전이 특이 상피-중간엽 전환 (msEMT) 유전자라고 특징되는 새로운 유전자 세트를 관찰하였다. 이들은 분자 생물학적으로는 유전체 안정적 서브타입과 CDH1 돌연변이와 관계있었으며, 임상적으로는 안 좋은 예후와 밀접한 관련이 있었다. 원발암에서 msEMT 유전자 세트는 복막/난소 재발 위험 증가와 연관되어 있었으며, 나아가 머신러닝/딥러닝 분석을 통해서도 전이를 예측하기 위한 생물 표지자로서의 잠재력 또한 관찰하였다.

흥미롭게도, 이러한 msEMT 유전자 세트는 주로 종양 미세환경, 특히 암 관련 섬유아세포 (CAFs)에서 유래하는 것을 관찰하였다. 그들은 다양한 CAF 하위 유형 내에서 다양한 발현 양상을 나타내었으며, 원발암 및 복막 전이에서 세포외 기질 변형과 종양 세포의 성장과 진행을 지원하는 것으로 밝혀졌다. 반면에 복수에서 그들의 발현은 이중 세포 간 세포-세포 접촉 및 면역 반응 조절과 관련되어 있어 복막강 내 종양 세포의 이동 및 이식을 돕는 것으로 추정된다.

[약어정리]

CAF: 암 연관 섬유아세포

EMT: 상피-중간엽 전환

msEMT: 전이 특이적 상피-중간엽 전환

GC: 위암

GS: 유전체 안정

iCAF: 염증성 CAF

MyoCAF: 근섬유아세포 CAF

RTK: 수용체 티로신 키나아제

TME: 종양 미세환경

vCAF: 혈관성 CAF