# 암전이 치료제 개발을 위한 최신 연구 동향



한국과학기술원 김미영 교수

### 1. 개요

암 전이 (Cancer Metastasis)는 원발암(primary tumor) 세포들이 다른 기관으로 퍼지는 현상으로, 암의 마지막 단계라고 할 수 있다. 전이는 암환자 사망원인의 90% 이상을 차지하며, 이에 대한 해결책을 마련하기 위해 암 전이기작에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 지금까지의 전이 연구가 암세포자체의 형질 변화에 중점을 두었다면, 최근에 전이가 되는 기관 (2차기관)내의 환경적인 요소가 전이암 생성에 중요한 역할을 한다는 연구결과들이 보고 되면서, 암세포와 2차기관 내 기질세포간의 상호작용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이에, 현재까지의 암세포와 미세환경의 상호작용에 대한연구 동향에 대해 고찰해 보고자 한다.

# 2. 전이에 관여하는 미세환경의 역할

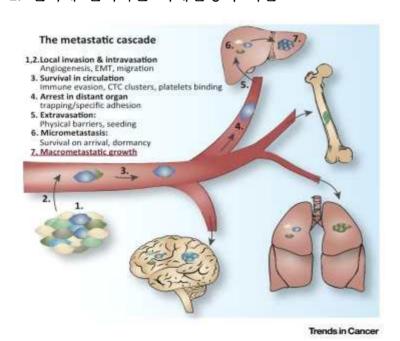


그림1. 전이 과정 모식도 (Obenauf and Massague 2015)(1).

전이는 주위조직의 침윤, 혈중 유입, 혈중에서의 생존, 다른 조직으로의 침투

및 생존, 2차기관에서의 새로운 암의 형성등의 단계를 거치는 매우 복잡한 프로세스로, 이 모든 과정이 성공적으로 이루어졌을 때만 전이암 형성이 가능하다 (그림 1).

그 중 마지막 과정라고 할 수 있는 2차기관에서의 전이암 형성과정에는 암세포와 기질 세포의 상호과정이 매우 중요한 역할을 한다. 각각의 2차 장기들은 기관 특이적 미세환경을 가지고 있으므로, 전이 암세포가 2차기관에 안착 후 성장하기 위해서는, 기질 세포의 유입을 촉진하고 이들에게서 분비되는 물질들을 이용하여 증식을 할 수 있는 능력이 필수적이다. 최근 이에 대한 연구를 통해, 이 과정에 관여하는 다양한 인자들이 밝혀졌다. 본 단락에서는 유방암 및 폐암연구를 통해 암세포와 기질세포의 상호작용에서 그 역할이 규명된 다양한 인자들을 소개하고자 한다.

#### A. 유방암의 폐전이

페 미세환경 내에서 전이암을 형성하는 유방암 세포는 다양한 인자의 발현 변화를 통해 기질세포들과 상호작용을 한다는 것이 보고되었다. 페 내에서는 미세 전이암 형성을 억제하는 BMP라는 인자가 분비되고 있는데, 폐전이 능력을 지닌 유방암 세포는 Coco라는 인자를 발현하여 BMP의 전이암 생성 억제기능을 상쇄시켜 미세전이암을 형성한다 (2). 암세포에서 발현되는 VCAM은 macrophage (대식세포)와 암세포의 부착을 촉진시켜 암세포의 생존을 돕고, lung fibroblast에서 분비되는 TNC는 미세전이암 형성을 촉시킨다 (3), (4).

#### B. 유방암 및 폐암의 뼈전이

뼈내에 존재하는 기질 세포들은 CXCL12의 분비를 통하여 Src 신호전 달계를 활성화 시켜, 암세포의 생존을 증가시킨다. 암세포들은 다양한물질 (IL-11, IL-6, TNF 등)을 분비하여, 뼈 미세환경내에 주요 기질세포인 osteoblast를 활성화 시키고, 이는 다른 기질세포인 osteoclast를 순차적으로 활성화시켜 TGF 분비를 증가시킴으로 거대 전이의 형성을 촉진시키는 악순환 (viscious cycle)의 과정을 겪게 된다 (5).

#### C.유방암 및 폐암의 뇌전이

폐나 뼈로의 전이에 비해 알려져 있는 정보가 제한적이나 최근 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 가장 잘 알려진 뇌 미세환경내 기질 세포인

성상세포와 암세포간의 상호작용에는 anti-PA serpin이라는 인자가 관여하는데 이 인자는 성상세포에 의해 분비되는 세포사멸 물질로부터 암세포를 보호하는 역할을 한다는 것이 보고되었다 (6).

### 3. 연구 전망

암 전이암 세포와 기관 특이적 기질 세포간의 상호작용을 연구하기 위한 실험모델로 사용되는 것은 주로 생체외에서 배양되는 암세포를 면역 결핍쥐에 주입하거나, 유전자 변형 생쥐 모델을 이용한 것들이 대부분이다. 하지만 이모델들은 각각의 한계점이 있다. 이를 극복하기 위해, 최근 환자에서 유래한 암조직을 생쥐에 이식하여 전이를 연구하는 실험 모델이 사용되기 시작하였으며, 앞서 언급된 두 실험 모델과 더불어 사용될 경우 전이 과정에 대한 보다 총체적이고 정확한 정보를 제공할 것이라고 생각된다. 다양한 모델 시스템을 이용한 연구들에서 도출되는 결과들은 새로운 전이 치료제 개발을 위한 기반을 마련할 것이다.

# 참고 문헌

- (1) Obenauf and Massague. Trends in Cancer 1: 76-91
- (2) Gao, H. et al. Cell. 150: 764-779
- (3) Chen, Q. et al. Cancer Cell. 20: 538-549
- (4) Oskarsson, T. et al. Nat. Med. 17: 867-874
- (5) Myoui, A. et al. Cancer Res. 63: 5028-5033
- (6) Valiente, M. et al. Cell. 156: 1002-1016