# 암전이 예측 및 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. 최근 10년전 까지만 하더라도 암 연구는 원발암의 발생 및 진행 기작에 초점이 맞추어져 있었고, 활발한 연구를 기반으로 하여 개발된 항암제들은 암의 조기진단 및 수술 방법의 발전과 더불어 환자들의 초기암 치료에 괄목할만한 성과를 가져왔다. 하지만, 초기암 연구의 발전과는 반대로 암환자 사망 원인의 90% 이상을 차지하는 암 전이에 대한 연구는 전반적으로 매우 미흡한 실정이었으나, 최근 전이를 연구할 수 있는 테크놀로지의 발달로 인해 전이의 과정에 대한 본격적인 연구가 진행되고 있다. 현재 암전이 연구의 동향은 크게 두 가지로 나뉠 수 있는데 1) 암 환자의 전이 위험성을 예측할 수 있는 prognostic marker (예후 인자)발견 연구, 2) 전이 암 기작 연구를 통한 전이 치료제 개발을 위한 타겟 발견 연구이다. 이에 본 보고에서는 현재까지의 연구로 밝혀진 전이 관여 기작들을 살펴보고, 최근 전이 연구 동향에 대해 고찰해 보고자 한다.

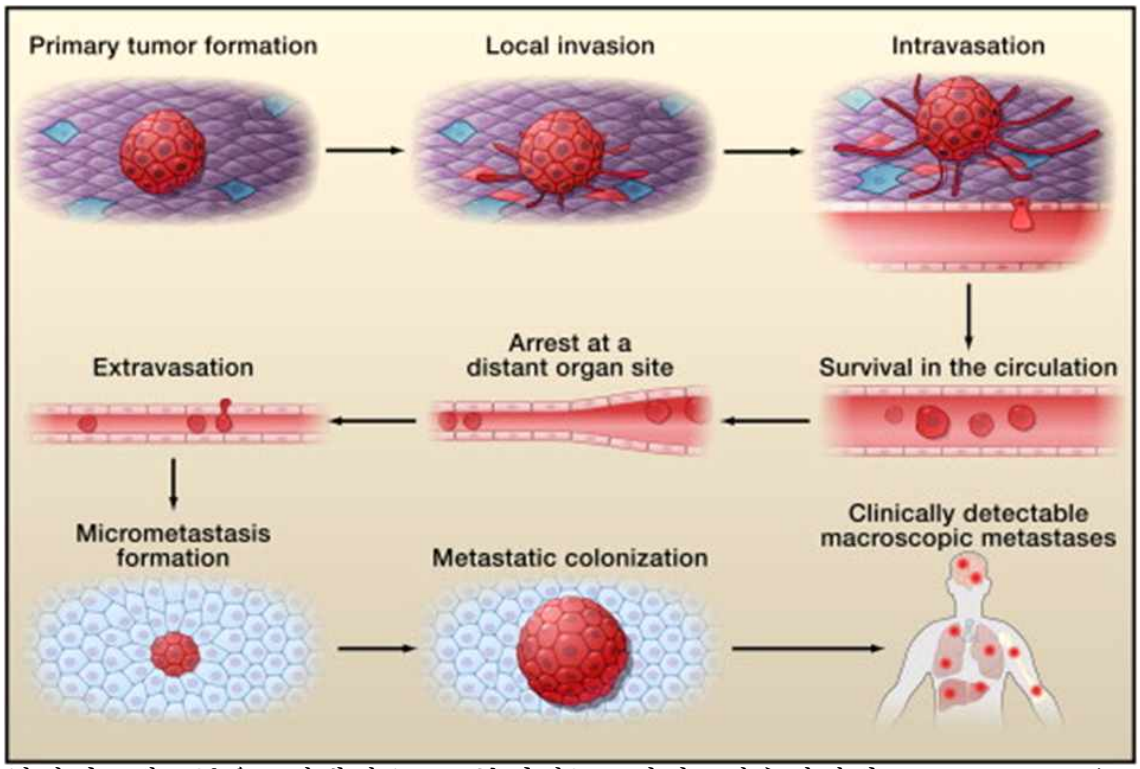
## 2. 전이에 관여하는 분자 기작 연구 방법 및 결과 고찰

전이는 주위조직의 침윤, 혈중 유입, 혈중에서의 생존, 다른 조직으로의 침투 및 생존, 새로운 암의 형성등의 단계를 거치는 매우 복잡한 프로세스로, 이 과정 중 한 가지만 제대로 이루어지지 않더라도 전이는 일어날 수 없다 (그림 1) .

많은 연구자들이 전이의 여러 과정에 관여하는 인자들을 밝혀내기 위하여 다양한 방법들을 사용하였는데 본 단락에서는 그 연구 방법들을 소개하고 그 연구들로부터 도출된 결과들을 살펴보고자 한다.

그림1. 전이 과정 모식도 (Valastyan and Weinberg, 2011)

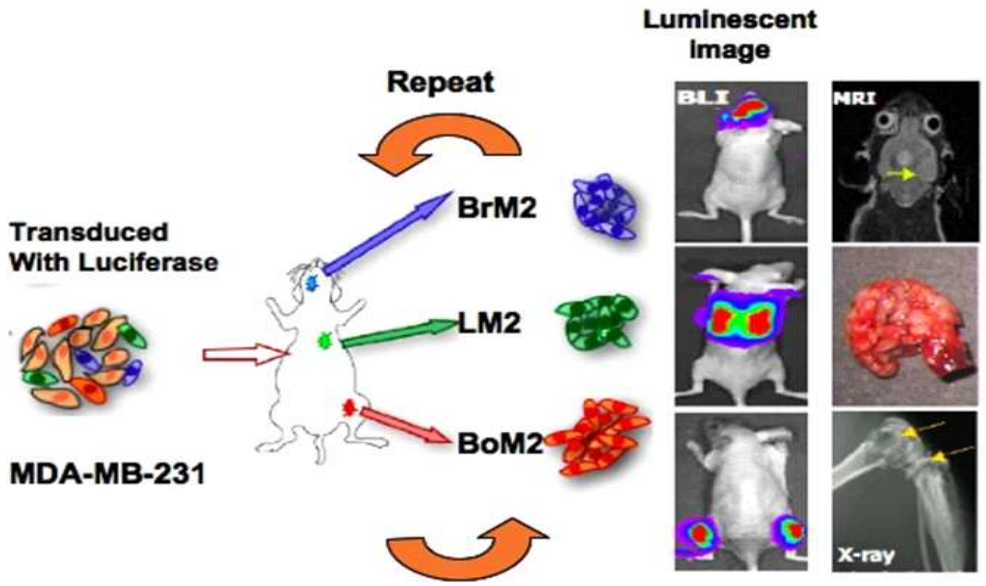
전이연구는 전이 능력을 가진 암 세포들은이 원발암 세포와 다른 성질을 가지고 있을 것이라는 가정에서부터 시작하였다. 이를 위해서는 전이 능력이




향상된 세포들을 선택적으로 분리하는 것이 필수적인데, Sloan-Kettering Cancer Institute의 Joan Massague 연구팀은 생쥐에 유방암 세포를 주입하여 뼈, 폐, 또는 뇌에 특이적으로 전이능력을 지닌 유방암 세포들을 분리하는데 성공하였고, 이 방법을 통하여 얻어낸 전이 세포들의 연구를 진행하였다 (Kang, Y. et al., 2003, Minn, A.J. et al. 2005, Bos, P.D. et al., 2009). 이 연구를 통하여 유방암에서 뼈나, 폐, 또는, 뇌에 특이적으로 전이되기 위해유방암 세포들은 서로 다른 유전자 군을 이용한다는 것이 밝혀졌으며, 이것은 각각의 기관마다 전이되기 위해 필요한 조건들을 충족시키기 위해 유방암 세포들이 진화하기 때문이라는 결과가 발표되었다 (그림 2) .

그림 2. 특정 기관 (폐, 뼈, 뇌) 로의 전이능력을 지닌
유방암 세포 분리 방법

이후 후속 연구를 통해 각각의 유전자들이 전이의 여러 단계에서 어떤 역할




**Bone metastasis gene set.** Kang et al *Cancer Cell* 2003
**Lung metastasis gene set.** Minn et al *Nature* 2005
**Brain metastasis gene set.** Bos et al, *Nature* 2009

을 하는지가 밝혀졌는데, 특정 유전자들은 원발암 세포의 증식을 돕거나, 다른 기관의 미세 혈관을 뚫고 들어가는 과정 (extravasation)에 그 역할을 하고, 또 다른 종류의 유전자들은 다른 기관에 안착한 후 암세포들이 그 환경에서 살아남는데 중요 역할을 하는 등, 다양한 전이과정에서 여러 종류의 유전자들이 관여한다는 연구 결과가 도출되였다 (Gupta, P.B. *et al.,* 2005).

매우 흥미로운 것은, 이 유전자들을 상당수가 원발암에서도 발현되는데 특히 전이 위험성이 많은 환자들의 원발암에서 발견된다는 것이다. 이 연구결과는 유방암 환자들의 원발암 조직에서 위에서 밝혀진 유전자 군의 발현 정도와 전이 발생률의 상관 관계를 분석하여 도출된 것으로, 이 유전자 리스트들이 전이 예후 인자로 사용될 수 있다는 가능성을 열어주었다 (Kang, Y. et al., 2003, Minn, A.J. et al. 2005, Bos, P.D. et al., 2009). 이 뿐만 아니라, 이 유전자들의 기능을 억제하는 약물을 사용하였을 때 생쥐 모델에서 전이가 감소함을 밝힘으로써 이 약물들의 전이 치료제로써의 가능성을 제시하였다.

이와 더불어 최근 전이 연구에서 급부상하고 있는 부분은 혈중 암세포의 연구이다. 혈중 암 세포의 숫자와 전이 발생 가능성이 밀접한 관계를 가지고 있다는 것이 밝혀지면서 혈중 암세포의 존재 여부를 높은 민감성과 정확도를 가지고 감지할 수 있는 소자들의 개발이 활발해 지고 있다. 현재 FDA에서 승인을 받아 임상에서 사용되고 있는 제품으로는 Veridex의 Cell Search가 있는데, 암환자 혈액 7.5 ml 당 5개 이상의 암세포가 발견될 경우 전이

위험성이 높다는 결과가 발표되었다 (Cristofanilli et al., 200, de Bono JS., 2008, Cohen SJ et al., 2008).

### 3. 연구 전망

최근 10-15년 사이 암전이 기작에 대한 활발한 연구로 인해 과거에 비해 괄목할 만한 성과를 이룬 것은 사실이지만, 이런 연구결과들이 효과적인 전이 치료제의 개발로 이루어지지 못하고 있는 실정이다. 그 이유중에 하나로는 전이 암세포는 계속 진화하면서 그 성향이 변화할 뿐만 아니라 동종의 암이라도 각 환자마다 암세포의 성향이 다르기 때문이다. 따라서, 특정 그룹의 환자에게는 효능이 있는 치료제가 다른 그룹의 환자에게서는 효능이 전혀 없는 경우가 많이 관찰된다. 이런 사실에 근거하여, 향후 전이연구는 환자 그룹을 세분화하여 각 그룹의 환자들에서 전이에 관여하는 유전자들을 발굴하는 연구들이 활발히 이루어질 전망이다. 이는 전이암 치료를 위한 magic bullet을 찾는 대신 personalized therapy에 초점을 맞추는 것과도 일맥 상통한다.

이와 더불어 전이 기작 연구부분에서는 암 세포의 특성만을 연구하는 것에서 한 단계 더 발전하여 전이암 세포와 그 미세환경을 이루고 있는 세포들과의 상호작용에 대한 연구가 급부상할 것이라고 생각된다. 전이 암 세포는 그 주변의 환경 요인을 이용하여 진화하기 때문에 보다 정확한 전이 기작의 이해를 위해서는 전이암 세포와 미세환경을 이루는 세포들이 서로에게 어떤 영향을 주는지를 밝히는 것이 필수적이다.

현재 국내 전이암 연구가 선진국보다 뒤쳐져 있는 것이 사실이지만, 정부의 지속적인 연구 지원과 전이 연구 전문가들의 국내 유입이 이루어 진다면 전이암 연구의 활성화가 이루어 질수 있을 것으로 기대된다. 이와 더불어 전이에 관한 기초 연구와 의학적 응용 및 산업적 개발의 연계성을 높일 수 있는 방안이 간구되어야 할 것이다.

<u>참고 문헌</u>

1. Bos, P.D. *et al. Nature* 459, 1005-1009 (2009)

2. Cohen SJ. *et al. J Clin Onco* 26, 3213-3221 (2008)

3. Cristofanilli M. *et al. J Clin Oncol* 23, 1420-1430 (2005)

4. de Bono JS. *et al. Clin Cancer Res* 14, 6302-6309 (2008)

5. Gupta, P.B. et al. Nat Genet 37, 1047-1054 (2005).

6. Kang, Y. *et al. Cancer Cell* 3, 537-549 (2003).

7. Minn, A.J. *et al. Nature* 436, 518-524 (2005).

8. Valastyann, S. *et al.* Cell 147, 275-292 (2011)