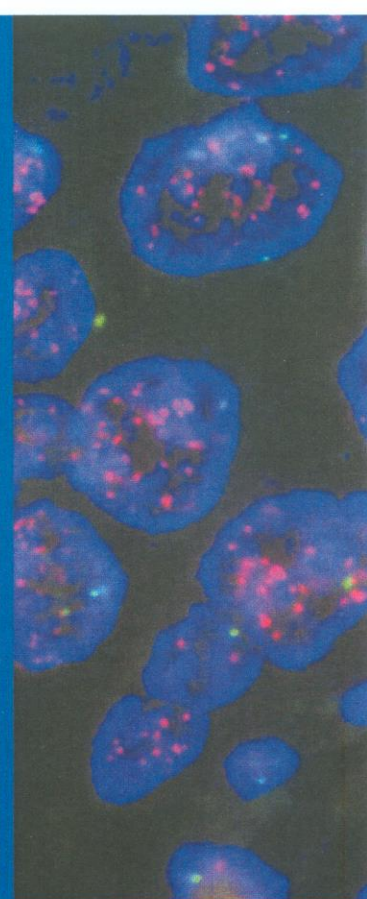


PROGRAM / PROCEEDINGS

**The 18th
Annual Fall Symposium of
Korean Cancer Association**

November 22, 2013
Hotel Lotte, Seoul, Korea



The Korean
Cancer
Association



The 18th Annual Fall Symposium of Korean Cancer Association

November 22, 2013 (Fri)
Lotte Hotel Seoul

	Hall A	Hall B	Hall C
09:00 -10:40	Symposium 1 Theragnostics	Symposium 2 Recent Progress in Organ Specific Biomarker Driven Clinical Trial	Symposium 3 Clinical Cancer Genomics
10:40 -11:00		Coffee Break	
11:00 -11:50	Plenary Lecture 1 (Dr. Mien-Chie Hung)		
11:50 -12:50	Luncheon Symposium 1		Luncheon Symposium 2
12:50 -13:00		Break	
13:00 -13:50	Plenary Lecture 2 (Prof. Vic Narry Kim)		
13:50 -14:00		Break	
14:00 -15:40	Symposium 4 Tumor Microenvironment	Symposium 5 EMT	Symposium 6 Cancer Immunotherapy
15:40 -16:00		Coffee Break	
16:00 -17:40	Symposium 7 Angiogenesis	Symposium 8 Cancer Survivorship	Symposium 9 Recent Progress in Gastric Cancer Multimodal Treatment

2) Oncolytic Viruses	80
Jeong Heo (<i>Pusan National Univ. School of Medicine</i>)	
3) CISH Induced during DC Development Plays a Clinical Role in DC-based Immunotherapy	87
Yong-Soo Bae (<i>Sungkyunkwan Univ.</i>)	
4) Clinical Application of Dendritic Cell Therapy in Cancer	91
Je-Jung Lee (<i>Chonnam National Univ. Hwasun Hospital</i>)	

16:00~17:40, Hall A | Chairs: Ho Jeong Kwon (Yonsei Univ.)

Jae Hong Seo (Korea Univ. College of Medicine)

7. Angiogenesis

1) ROS Dynamics in Endothelial Caveolae Affecting VEGF Signaling and Angiogenesis	97
Sang Won Kang (<i>Ewha Womans Univ.</i>)	
2) Mechanism of Action of a Blood Vessel-inducing Protein Angiogenin	99
Soo-Ik Chang (<i>Chungbuk National Univ.</i>)	
3) Reduced Tumor Angiogenesis and Normalization of Tumor Vessels by Sox17 Deletion	109
Injune Kim (<i>KAIST</i>)	

16:00~17:40, Hall B | Chairs: Si-Young Kim (Kyung Hee University School of Medicine)

Kyung Hee Lee (Yeungnam Univ. College of Medicine)

8. Cancer Survivorship

1) Physical Activity and Exercise for Cancer Survivors	111
Eun Joo Yang (<i>Seoul National Univ. Bundang Hospital</i>)	
2) Fear of Recurrence and Second Malignant Neoplasm in Cancer Survivors	120
Jeong Eun Kim (<i>Asan Medical Center</i>)	
3) Essential Elements of Survivorship Program	126
Young Ho Yun (<i>Seoul National Univ. College of Medicine</i>)	
4) Integrating Survivorship Program with Primary Care	128
Sang Min Park (<i>Seoul National Univ. College of Medicine</i>)	

16:00~17:40, Hall C | Chairs: Mi Son Chun (Ajou Univ. School of Medicine)

Jae Yong Cho (Yonsei Univ. College of Medicine)

9. Recent Progress in Gastric Cancer Multimodal Treatment: from Korea to the World

1) Updates of Adjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer	132
Tae Yong Kim (<i>Seoul National Univ. College of Medicine</i>)	
2) Issues of Surgical Treatment in Gastric Cancer	139
Young-Woo Kim (<i>National Cancer Center</i>)	
3) Role of Concurrent Chemoradiation Therapy in Advanced Gastric Cancer	143
Woong Sub Koom (<i>Yonsei Univ. College of Medicine</i>)	
4) Novel Therapeutic Targets in Gastric Cancer	148
Se Hoon Park (<i>Samsung Medical Center</i>)	

Reduced Tumor Angiogenesis and Normalization of Tumor Vessels by *Sox17* Deletion

김 인 준 (Injune Kim)

카이스트 의과대학원

암 혈관신생과 항-혈관신생

1970년대 초반 Judah Folkman 박사는 암 성장은 암 혈관신생(tumor angiogenesis)에 의존적이며 암 혈관신생 억제로 암 성장을 억제할 전략적 가능성을 제시하였다. 1980년대 후반 혈관내피성장인자(VEGF, vascular endothelial growth factor)가 발견된 이후 혈관신생 조절인자에 대한 연구가 본격화되면서 암 혈관신생 억제를 위한 표적후보들이 제시되었다. 특히 Napoleone Ferrara 박사 연구진에 의해 개발된 VEGF 차단 단일항체 bevacizumab이 2004년 항암신약으로 출시되면서 항-혈관신생 치료(anti-angiogenic therapy)가 항암치료에 광범위하게 적용되었다. 이후 VEGF 및 기타 혈관신생 조절인자를 표적으로 한 약제개발이 활발하다.

항-혈관신생의 작용기전: 혈관 후퇴와 혈관 정상화

암혈관은 산소, 영양분을 공급하여 암 성장을 촉진하고, 암세포의 혈액이동 경로로서 암의 원격전이를 매개한다. VEGF 억제는 혈관 후퇴(vascular regression)를 초래하였고 이는 전임상 실험에서 관찰되는 암 성장 및 전이의 억제를 담당하는 주요기전으로 생각되었다. 한편 항암제를 암 조직으로 전달하는 주요 경로인 암혈관의 적절한 기능은 효과적인 항암치료에 중요하다. 구조적 불안정성 및 기능 저하는 암혈관의 일반적 특징인데, VEGF 억제 후 일시적으로 암혈관의 구조 및 기능의 정상화가 관찰되었다. VEGF 차단으로 인한 혈관 정상화(vascular normalization)가 전이세포의 혈관이동을 감소시키고 항암요법을 보조할 가능성이 제시되었다. 실제로 임상에서 bevacizumab은 주로 항암제와 병용 투여되고 있다.

항-VEGF 전략의 한계

전 임상 단계에서 관찰된 VEGF 차단의 강력한 항-혈관신생 효과에도 불구하고, 실제 임상에서 항-VEGF 치료는 일부 암종에서 제한된 항암효과를 보인다. VEGF 차단에 대한 저항성은 크게 두 가지로 분류된다. VEGF 차단에 반응하지 않는 암종이 첫번째 경우이다. 두번째는 VEGF 차단 후 초기에는 암 성장이 지연되나 시간이 지나면서 암 성장이 재개되는 회피성 저항성이다. 대체 경로에 의한 혈관신생의 재개, 암세포의 침습성 증가 등 다양한 기전에 의해 VEGF 차단에 대한 회피성 저항이 설명된다.

새로운 암혈관 제어 개념인 혈관 비정상화

Dll4는 혈관-특이적인 Notch 라이젠드로 암혈관에서 발현이 높다. 전 임상 단계에서 항-Dll4 단일항체 처리는 VEGF 차단에 저항성을 보이는 암종을 포함한 다수의 암종에서 암 성장 지연을 유도하였다. Dll4 차단은 혈관신생 촉진과 함께 혈관 비정상화(vascular abnormalization)를 초래하는데, 암혈관의 기능 저하가 암 성장 지연의 주요기전으로 생각된다. 새로운 혈관신생 제어 개념의 등장으로 항암전략의 다각화가 기대된다.

암종에 따라 암 혈관신생은 복잡하다. 효과적인 항암전략 개발을 위해 개별 암종에 특화된 암 혈관신생 조절기전 규명이 필요하다. 회피성 저항성에 대한 연구는 항-VEGF 전략을 보완할 표적후보들을 제시할 것이다.

암-혈관신생의 전사체계 Sox17

강력한 암-혈관신생 촉진인자인 VEGF 차단의 제한적인 항암효과로 다양한 혈관신생 조절인자에 대한 연구가 활발하나 대부분 내피세포(endothelial cells)에 작용하는 성장인자와 표면수용체에 집중되어 있다. 반면 암 혈관신생의 핵심인 내피세포의 유전자 발현 조절과 이를 담당하는 전사체계에 대한 관심은 소홀하였다. 우리 연구진은 Sox17 유전자-결손 및 -과발현 생쥐에 이식한 암 모델을 이용하여 암 혈관신생에서 내피세포-특이적 전사인자인 Sox17의 발현과 조절작용을 연구하였다.

전사인자 Sox17은 암혈관의 내피세포에 매우 특이적으로 발현하였고 특히 스프라우팅형 혈관신생이 활발한 암에서 발현이 높았다. Sox17-결손은 암 혈관신생 감소, 암혈관의 구조 및 기능 정상화와 함께 암 성장과 전이의 지연을 유도하였다. 반대로 Sox17-과발현은 암 혈관신생 증가, 암혈관의 불안정화, 암 성장과 전이의 가속화를 초래하였다. 한편 Sox17-결손 조건에서 투여된 항암제의 암세포 사멸작용이 높게 관찰되어, Sox17-결핍 암혈관의 향상된 약물전달 기능을 확인할 수 있었다. Sox17-결손은 VEGFR2 수용체의 암혈관 발현 감소, 혈관신생을 촉진하는 염증세포의 암 유입 감소, 내피세포의 운동성 감소를 유도하였다. 정상혈관에 비해, 인간 신경교모종(glioblastoma)의 암혈관에서 Sox17 발현 증가가 관찰되었다. 우리의 연구는 Sox17이 암 혈관신생 촉진과 암혈관 불안정화를 담당하는 내피세포의 주요 전사체계임을 증명하면서 Sox17 발현 억제의 암 혈관신생 억제와 혈관정상화를 위한 전략적 가능성을 제시한다.

우리 연구진은 암 혈관신생 전사체계의 상세화와 함께 항-VEGF 혈관 정상화와 항-Dll4 혈관 비정상화에서 Sox17의 관련성을 연구하여 향상된 암 혈관신생 제어전략 수립에 기여하고자 한다.