

악성 유방암 세포를 치료 가능한 상태로 되돌리는 암세포 리프로그래밍 기술 개발

Development of cancer reversion technology to reprogram malignant breast cancer cells into endocrine therapy vulnerable cells

연구책임자 | 조광현 소속학과 | 바이오및뇌공학과 참여연구원 | 최새롬, 황채영, 이종훈

연구실 홈페이지 | <http://sbie.kaist.ac.kr>

인간 세포의 암화는 지금까지 비가역적 생명현상으로 여겨졌다. 특히 유방암 세포의 분화과정에서 암화가 진행될수록 더욱 악화되어 전이를 유발할 수 있다고 알려져 있는데 본 연구에서는 유방암에서 이를 가역화할 수 있는 암가역화 원천기술을 세계 최초로 개발하였다. 이를 위해 본 연구자는 인간 유방암 특이적 유전자 네트워크의 수학적 모델을 개발하고 네트워크 제어기술을 통해 HDAC1/2 (histone deacetylase 1/2) 와 BCL11A (BAF chromatin remodeling complex subunit) 를 암가역화 타겟으로 발굴하였다. 또한, 이를 분자 세포실험 및 수학적 모델의 컴퓨터시뮬레이션 분석을 통해 삼중음성 유방암세포에서 HDAC1/2와 BCL11A를 억제했을 때 세포의 분열이 감소하고, 호르몬 치료가 가능한 루미날-A 유방암세포로 변환되는 것을 확인하였다. 특히 이 리버스컨트롤 기술은 (주)바이오리버트 사에 기술이전 되어 치료가 불가능한 악성유방암을 치료 가능한 상태로 리프로그래밍 시키기 위한 약물로서 개발 중이다.

연구배경

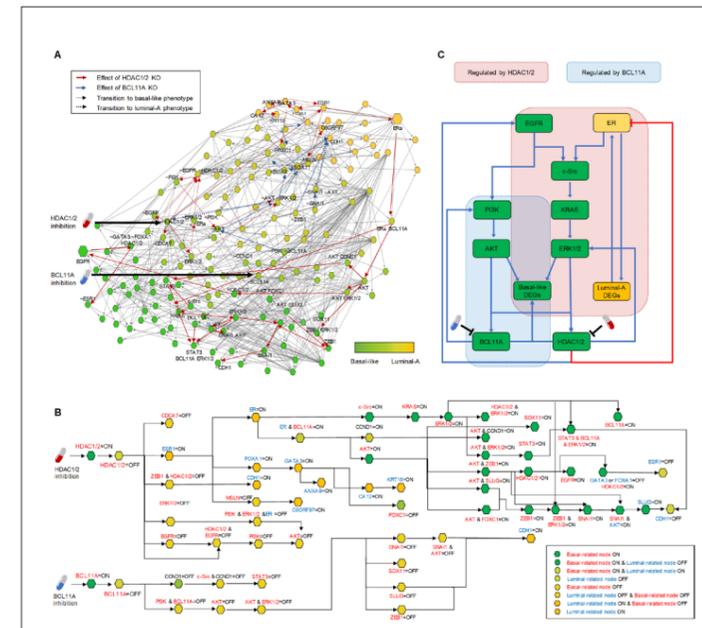
암은 대표적 만성 난치성 질환으로 그 사회경제적 비용이 매우 크며, 특히 서구화된 식습관, 비만 등으로 인해 최근 암 발병률 및 이로 인한 사망이 급증하고 있다. 더욱이 인구의 급격한 고령화에 따라 암환자의 발생 및 사망이 더 가파르게 증가하고 있다. 현재 삼중음성 유방암 (basal-like or triple negative) 환자들에게 적용되는 항암 화학요법은 빠르게 분열하여 전이를 일으키는 암세포를 공격해 죽임으로써 암세포의 증식을 억제하는 방식이다. 하지만 이러한 치료는 신체 내 정상적으로 분열하고 있는 세포들까지도 함께 사멸시켜 심각한 부작용을 일으킨다. 또한 삼중음성 유방암세포들은 이와 같은 독성항암제에 처음부터 내성을 갖거나 또는 새로운 내성을 획득하면서 결국 약물에 높은 저항성을 가지는 암세포로 진화하게 된다. 따라서 삼중음성 유방암에 대한 현재의 항암치료는 내성을 갖는 암세포를 없애기 위해 더 많은 정상세포의 사멸을 감수해야만 하는 큰 한계를 지니고 있다. 이로 인해 암세포의 약물내성 획득으로 인한 암의 재발 및 정상세포 사멸 등의 부작용을 피할 수 없기 때문이다. 이러한 이유로 새로운 개념의 치료원리를 개발하는 것이 절실한 실정이다.

연구내용

본 연구자는 유방암 아류 중에서 가장 악성으로 알려진 삼중음성 유방암 환자들과 호르몬 치료가 가능한 루미날-A 유방암(luminal-A) 환자들의 유전자 네트워크를 컴퓨터시뮬레이션을 통해 분석함으로써 삼중음성 유방암세포를 루미날-A 유방암세포로 변환하는데 필요한 핵심 인자를 규명하고, 이를 조절해 삼중음성 유방암세포를 루미날-A 유방암세포로 리프로그래밍한 뒤 호르몬 치료를 시행하는 새로운 치료 원리를 개발했다. 이를 위해 유전자 네트워크

크의 수학적 모델을 개발하고 대규모 컴퓨터시뮬레이션 분석과 복잡한 네트워크 제어기술을 적용한 결과 두 개의 핵심 분자 타겟인 'BCL11A'와 'HDAC1/2'를 발굴했다.

본 연구자는 삼중음성 유방암세포에서 이 핵심 인자들을 억제했을 때 세포의 분열이 감소하고, 삼중음성 유방암세포의 주요 세포성장 신호 흐름 경로인 'EGFR'과 관련된 인자들의 활동이 감소했으며, 루미날-A 유방암세포의 주요 세포성장 신호흐름 경로인 'ERa' 신호전달 경로 인자들의 활성이 회복되는 것을 확인했다. 이러한 결과는 치료가 불가능한 악성종양을 치료 가능한 상태로 리프로그래밍시켰다는 의미에서 리버스컨트롤의 가능성을 제시해주었다.



대규모 컴퓨터 시뮬레이션 분석과 복잡한 네트워크 제어기술 적용을 통한 리프로그래밍 분자타겟 발굴.

악성 유방암세포를 호르몬 치료가 가능한 루미날-A유방암세포로 리프로그래밍하기 위한 핵심인자로서 BCL11A와 HDAC1/2를 발굴하였다. 또한 구축한 수학적 모델과 대규모 시뮬레이션 분석을 통해 이러한 핵심인자들이 (HDAC1/2: 빨간색 약으로 표시; BCL11A: 파란색 약으로 표시) 분자네트워크의 다른 유전자들에게 어떻게 영향을 주는지 신호흐름 경로를 파악하여 삼중음성 유방암세포가 루미날-A 세포로 리프로그래밍되는 메커니즘을 상세히 파악할 수 있었다 (그림 A와 B).

기대효과

대규모 유전체 데이터를 기반으로 시스템생물학 접근방식을 통해 악성 유방암세포를 호르몬 치료가 가능한 암세포로 리프로그래밍하여 변환시키는 치료전략은 지금까지 시도된 바 없으며, 이번 연구에서 개발된 원천기술은 유방암 뿐 아니라 다른 여러 암종에 대해서도 적용 가능하여 향후 다양한 암종에서 현재 항암치료가 가지고 있는 부작용 및 한계를 극복해갈 수 있을 것으로 기대된다.

연구성과

- [논문] S. R. Choi, C. Y. Hwang, J. Lee & K.-H. Cho, Network analysis identifies regulators of basal-like breast cancer reprogramming and endocrine therapy vulnerability. *Cancer Research* 82 (2), 320–333 (2022). [2022 Impact Factor =13.312].
- [특허] Pharmaceutical Composition for Treating or Preventing Breast Cancer, PCT No. PCT/KR2022/001622 (Jan. 28, 2021)
- [기술이전] (주)바이오리버트 사에 기술이전 (2022년 4월)
- [수상] 기초연구진흥 유공자 표창 (과학기술정보통신부 장관상) (2022년 4월)

연구비 지원

- 한국연구재단 중견연구지원사업
- KAIST 그랜드챌린지 30 (KC30) 프로젝트
- 한국전자통신연구원 연구운영지원사업 [20ZS1100, 자율성장형 복합인공지능 원천기술 연구]