

# 암전이 단백질의 새로운 메커니즘 규명!

## 관련 펩타이드 항암제 특허 출원

- 대장암 마우스 실험으로 세포신호변환 메커니즘 규명...암세포 방해하는 펩타이드 발굴
- 남정석 교수팀, 의학 분야 국제학술지 Theranostics 논문 게재



▲ (왼쪽 아래부터 시계 반대방향으로) 전소엘 학생, 김지흔 학생, 남정석 교수, 이충재 학생, 한진욱 학생, 장태영 학생, 윤현지 학생

국내 연구진이 암에 의한 사망 원인의 90% 이상을 차지하는 '암(癌) 전이'를 촉진시키는 새로운 메커니즘을 제시하고, 이를 억제하기 위한 펩타이드 항암제를 발굴하는데 성공했다.

이번 연구 성과는 향후 부작용이 적은 새로운 항암 치료 전략을 마련하는 데 기여할 것으로 기대된다.

암은 재발과 전이로 인해 치료가 어려운 질병으로, 암으로 인한 사인의 대부분은 '원발성'(어떤 장기에서 처음으로 발생)이 아닌 전이에 의한 필수 장기의 기능 장애에 기인하는 것으로 알려져 있다.

암 전이를 극복하기 위해서는 암 전이에 대한 구체적인 메커니즘을 규명하고 이를 제어할 수 있는 치료 전략을 수립하는 것이 필요하다.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 생명과학부 남정석 교수 연구팀은 암전이 단백질인 '디스에드헤린'이 세포신호변환\*\* 메커니즘을 통해 암의 악성화 및 전이를 촉진한다는 것을 규명했다.

\* **암전이 단백질**: 디스에드헤린(Dysadherin)은 암 특이적으로 발현하는 단백질로 특히 침윤성/전이성이 강한 암일수록 발현 정도가 높은 것으로 검증되어 미국 국립 인간유전체연구소의 질병유전체 데이터베이스에서 암전이 단백질로 분류되고 있음

\*\* **세포신호변환(Mechanotransduction)**: 세포 외부로부터 전해지는 물리적 혹은 기계적 신호를 화학적 신호로 변환하는 것

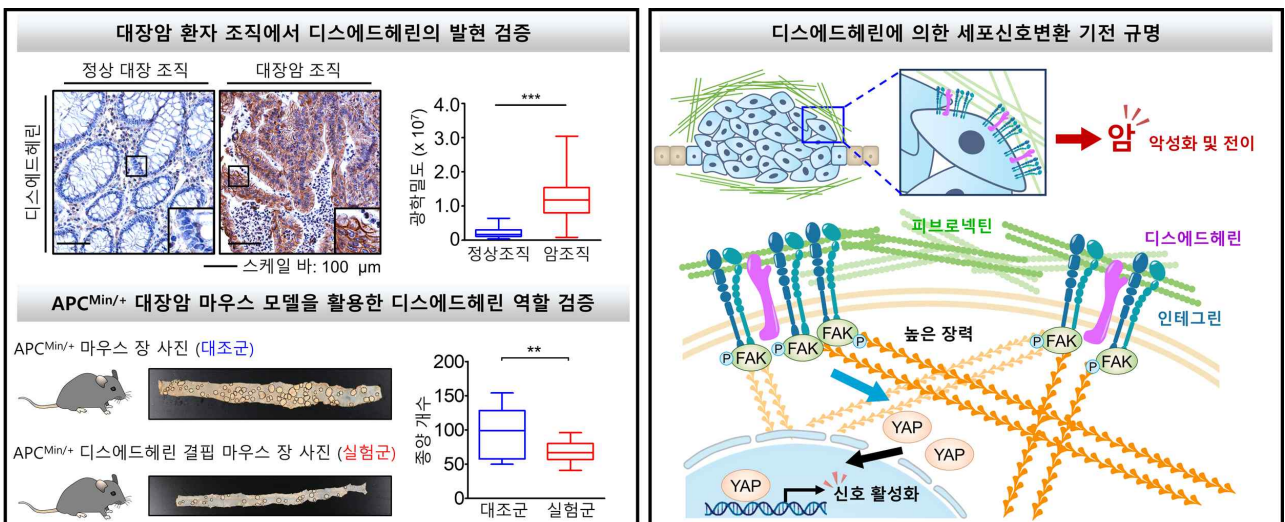
연구팀은 대장암 환자를 대상으로 한 조직 분석을 통해 같은 환자의 정상 조직보다 **암 조직에서만 디스에드헤린의 발현이 특이적으로 높다는 것을 검증하였다**. 이를 기반으로 **대장암 마우스 실험**을 통해 디스에드헤린 녹아웃 마우스\*에서 종양 형성 및 침윤 억제를 확인했다.

\* **녹아웃(Knockout) 마우스**: 특정 유전자가 제 기능을 하지 못하도록 만든 생쥐

연구팀은 **디스에드헤린이 세포외기질(ECM, Extra Cellular Matrix)의 구조적 구성성분인 피브로넥틴(Fibronectin)과 결합해 암세포에 가해지는 물리적 힘을 증가시키고**, 이로 인해 **세포신호변환 메커니즘과 관련한 단백질\*이 활성화됨**으로써 암의 악성화 및 전이를 유도한다는 사실을 확인했다.

\* 예시: 인테그린(Integrin), 포칼 어드히전 키나아제(FAK), 압(YAP) 등

연구팀은 이러한 암 전이 촉진과 관련한 새로운 이해를 바탕으로, 디스에드헤린이 피브로넥틴과 결합하는 부분의 아미노산 서열을 밝히고, **디스에드헤린-피브로넥틴의 결합을 방해하는 펩타이드를 발굴하였다**.



▲ **디스에드헤린에 의한 세포신호변환 기전 규명**

왼쪽) 환자의 정상조직보다 암조직에서 디스에드헤린의 발현을 높은 것을 관찰하였고, 대장암 마우스 모델에서 디스에드헤린의 발현 억제시 형성되는 종양의 수가 감소하는 것을 확인함.

오른쪽) 디스에드헤린이 피브로넥틴과의 결합하여 포칼 어드히전 키나아제와 압과 같은 세포신호변환 기전을 활성화를 함으로써 암의 악성화 및 전이를 일으킨다는 것을 규명하였음.

연구팀은 발굴한 펩타이드가 디스에드헤린-피브로넥틴의 결합을 방해함으로써 **암세포의 생존을 방해**한다는 것을 증명했으며, 암 전이에 대한 새로운 예방 및 치료기술 확립에 실험적 근거를 제시하였다.

남정석 교수는 "이번 연구는 암세포에 특이적으로 발현하는 디스에드헤린에 의한 암의 악성화 및 전이를 촉진하는 메커니즘을 규명하고 이를 억제하는 펩타이드를 발굴했다는 데 의의가 크다"면서 "향후 부작용이 적은 새로운 치료전략의 가능성이 될 것으로 기대한다"라고 설명했다.

지스트 남정석 교수가 주도하고 박소연 박사와 이충재 석·박사통합 과정생이 참여한 이번 연구는 **한국연구재단의 중견연구자지원사업과 SRC선도연구센터지원사업, 지스트 GRI 사업**의 지원을 받아 수행되었으며, 의학 분야 상위 6.07% 전문 권위지인 '테라노스틱스(Theranostics)'에 2022년 5월 21일 온라인 게재되었다. 또한 **신규 펩타이드 및 이를 포함하는 항암용 조성물에 대한 특허를 출원**하였다.

## 논문의 주요 내용

### 1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Theranostics (IF = 11.556, 6.07 % in Medicine, Research & Experimental, JCR 2020)
- 논문명 : Dysadherin awakens mechanical forces and promotes colorectal cancer progression
- 저자 정보 : 남정석 교수(지스트, 교신저자), 박소연 박사(지스트, 제1저자), 이충재 학생(지스트, 제1저자), 최장현 학생(지스트, 공동저자), 김지훈 학생(지스트, 공동저자), 이원재 학생(지스트, 공동저자), 장태영 학생(지스트, 공동저자), 전소엘 학생(지스트, 공동저자), 김재현 학생(지스트, 공동저자), 조상희 교수(전남대병원, 공동저자), 이지신 교수(전남대병원, 공동저자)