

GIST, 코로나19로 인한 폐섬유화 치료법 밝혀...

기존 약물 유효성 규명 및 새 치료 타겟 제시

- 폐섬유증에 대식세포의 핵심 유전자군 규명... 대식세포 내 폐섬유화와 연관 있는 유전자들의 상호작용 네트워크 구성 및 상위 조절자 'GRN 유전자'를 새로운 치료 타겟으로 제시



▲ (왼쪽부터) 오창명 교수, 박지환 박사, 김유민 석박사통합과정생

코로나19 후유증으로 발생할 수 있는 폐섬유증은 특발성 폐섬유증* 등 일반적인 폐섬유증과는 기전이 달라 기존 약물 치료 방법의 약효가 동일하게 나타나는지 확인하는 연구가 필요하다.

* **특발성 폐섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF):** 폐포벽에 만성염증 세포들이 침투하면서 폐에 국한되어 발생하는 간질성 폐렴으로 주로 노년층에서 발생하며, 항섬유화제 등 약물 치료를 통해 증상을 완화시키는 치료법이 가장 대중적으로 활용되고 있다.

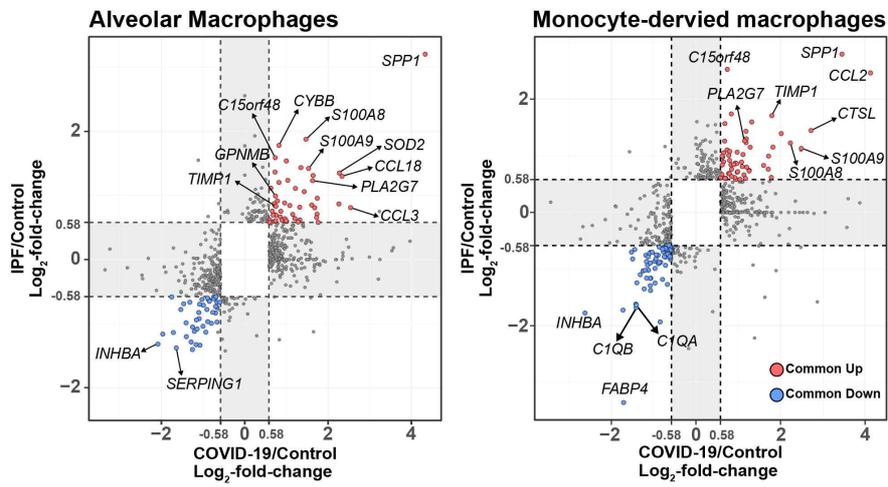
광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 의생명공학과 오창명 교수 연구팀이 미국 로스웰 파크 종합 암센터(Roswell Park Comprehensive Cancer Center) 등 국내외 연구팀과 함께 코로나19 후유증에 따른 폐섬유증을 유발하는 폐 대식세포* 분석을 통해 기존 약물 치료 방법이 유효함을 밝혀냈다고 전했다.

* **대식세포(Macrophage):** 선천 면역을 담당하는 주요한 세포로, 세포 조직이나 이물질, 미생물, 암세포 등 건강한 몸에 존재하는 단백질이 아닌 것을 흡수하고 소화시키는 식세포 작용을 하는 백혈구의 한 유형이다.

연구팀은 중증 코로나19 환자와 특발성 폐섬유증(IPF) 환자의 폐 단일 세포 전사체 데이터 분석(폐 대식세포와 그 유전자군)을 통해 폐 대식세포 분포의 의미 있는 변화를 관찰했다.

연구팀은 중증 코로나19와 특발성 폐섬유증 환자의 경우, 폐 대식세포의 개수가 감소하고 단핵구 유래 대식세포는 증가했음을 확인했다.

또한 폐 대식세포의 유전자 발현 분석을 통해 폐 대식세포의 대사시스템의 변화(지질대사 및 포도당 대사의 증가), 면역 반응의 변화 및 리소좀 관련 유전자들의 증가된 발현이 폐 섬유화증의 유발과 관련이 있음을 밝혀냈다.



▲ **코로나19 환자와 특발성 섬유증 환자의 폐 대식세포 전사체 데이터 분석:** 폐 대식세포 중 폐포 대식세포와 단핵구 유래 대식세포의 유전자 발현을 비교군과 비교를 통해 확인하였다.

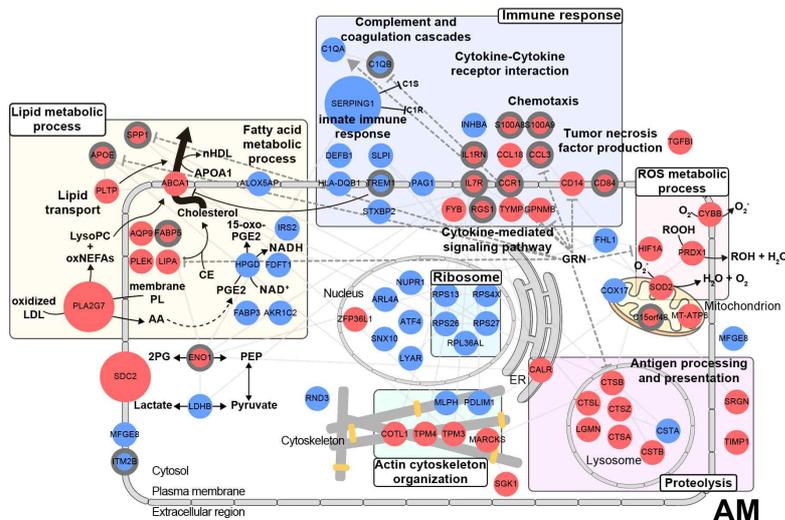
연구팀은 폐섬유증 유도 마우스 모델에 항섬유화 약물을 처리한 전사체 데이터 분석을 활용, 유전자 발현 패턴을 분석해 폐 대식세포 내 항섬유화 약물에 잠재적인 반응성을 평가했다.

연구팀은 단백질(TGFβ-1)*을 활용해 폐섬유증을 유도한 마우스 모델에 3가지 항섬유화 약물(닌테다닙, 피르페리돈, 소라페닙)을 주입한 후 72시간이 지나 획득한 전사체 데이터와 중증 코로나19 및 특발성 폐섬유증 환자의 전사체 데이터를 비교 분석했다. 그 결과, 특발성 폐섬유증에 사용되고 있는 항섬유화 약물이 **코로나19**로 인한 폐섬유증에도 효과적인 치료법이 될 수 있음을 규명했다.

* **TGFβ-1(Transforming growth factor beta-1):** 세포 성장, 분화, 및 다양한 생리적 기능에서 중요한 역할을 하며, 폐에서 섬유화를 유도하는 것으로 알려진 단백질.

또한 단백질간 상호작용 데이터베이스를 활용하여 **대식세포 내의 폐섬유화와 연관 있는 유전자들의 상호작용 네트워크**를 구성하고, 이를 기반으로 해당 유전자들의 상위 조절자 역할인 **GRN 유전자***를 새로운 치료 타겟으로 제시하였다.

* **GRN(Granulin Precursor) 유전자:** Granulin Precursor 단백질을 코딩하는 유전자. 세포 분화나 염증 반응, 단백질 항상성 등에 관여하는 것으로 알려져 있으나 아직 정확한 기능은 밝혀져 있지 않음.



▲ **폐포 대식세포의 유전자 네트워크 모델**: 코로나19 환자와 특발성 폐섬유증 환자의 폐 단일세포 전사체 데이터 분석을 통해 비교군과의 공통적인 유전자 발현을 나타내는 유전자군내에서의 상호작용 및 유전자 기능에 따른 네트워크 모델.

오창명 교수는 “이번 연구는 코로나19 후유증으로 사회적인 문제가 되고 있는 폐섬유증을 치료하기 위해 **기존의 항섬유화 약물의 유효성을 확인함과 동시에 새로운 치료 타겟을 제시했다**”면서, “폐섬유화의 새로운 치료제 개발에 속도를 낼 것으로 기대하며, 후속 연구를 통해 상위 조절자로 예측되는 GRN이 대사시스템 및 면역 반응에 어떻게 관여하는지 확인해 볼 예정”이라고 말했다.

GIST 오창명 교수팀과 한국생명공학연구원, 과학기술연합대학원대학교 박지환 박사 연구팀, 미국 로스웰 파크 종합 의 김대겸 교수 연구팀과 함께 수행한 이번 연구는 과학기술원 공동연구프로젝트, 한국연구재단 우수신진연구사업 및 GIST 생명의과학 융합연구소의 지원을 받아 수행됐으며, 바이러스 분야 국제학술지 'JMV: 바이러스학 저널(Journal of Medical Virology)'에 2023년 11월 15일 온라인으로 게재됐다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Journal of medical virology, (IF: 12.7, JCR 4.2%)
- 논문명 : Integrative single-cell transcriptome analysis provides new insights into post-COVID-19 pulmonary fibrosis and potential therapeutic targets
- 저자 정보 : 김유민(제1저자, GIST 의생명공학과 석박사통합과정), 박지환 (교신저자, 한국생명공학연구원 선임기술원, 과학기술연합대학원대학교 부교수)
오창명(교신저자, GIST 의생명공학과 부교수)