

종양세포 악성화의 새로운 메커니즘 규명

항암 위한 약학적 조성물 특허 출원

- 악성종양 특이 단백질 **DCLK1**, 염증성 효소인자 통해 종양 악성화 촉진 규명
- 남정석 교수팀, Theranostics 논문 게재..."종양 악성화 제어해 난치성 질병 극복 기여"



▲ (아래 왼쪽부터 시계 반대방향으로) 전소엘·윤현지·장태영 석박통합과정생, 남정석 교수, 김지흔 박사과정생, 이충재·한진욱 석박통합과정생

국내 연구진이 **종양세포가 악성*으로 변화하는 새로운 메커니즘**을 제시하고, 이를 억제하기 위한 **키나아제** 억제 저분자 항암제**를 발굴하는 데 성공했다.

연구팀은 **560,000개의 약물 라이브러리**를 활용한 **3D 가상 스크리닝**을 통해 악성종양 세포에서 특이적으로 발현하는 **키나아제를 억제하는 저분자 항암제**를 도출했으며, 이를 이용한 항암치료 전략에 대한 특허를 출원하였다.

이번 성과는 **종양세포의 악성화 과정을 제어해 난치성 질병을 근본적으로 치료할 수 있는 약물**을 개발하는 데 기여할 것으로 기대된다.

* **종양세포의 악성화**: 비정상적인 분화 및 과잉 성장하는 세포 덩어리인 종양이 빠른 성장과 침윤성 및 전이성을 획득하는 악성화 과정을 통해 악성종양, 즉 암으로 진행된다.

** **키나아제**: 종양세포의 성장·분화·생존을 조절하는 신호 전달 경로에서 스위치 역할을 하는 세포 내 단백질

종양세포의 악성화 과정은 발생·증식·전이·재발을 포함하는 개념으로, 종양세포와 종양 미세환경* 사이의 상호작용에 의해 매개되는 것으로 알려져 있다.

따라서 종양세포의 악성화 과정에 대한 구체적인 메커니즘을 규명하고, 이를 제어할 수 있는 치료 전략을 수립하는 것은 난치성 질병의 치료 개발에 필수적이다.

* **종양미세환경(Tumor microenvironment)**: 암세포의 형성 및 성장에 직·간접적으로 영향을 미치는 주변의 혈관세포, 기질세포, 면역세포 등 조직세포 집단 및 세포외 기질과 신호전달 물질들로 구성된 복잡한 총체임.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 생명과학부 **남정석 교수 연구팀**은 **악성종양 세포에 특이적으로 발현하는 단백질인 DCLK1***이 **염증성 효소인자를 통해 종양미세환경 내의 친(親)종양형성(pro-tumor) 신호 경로를 활성화시켜 종양세포의 악성화를 촉진한다는 것을 규명했다.**

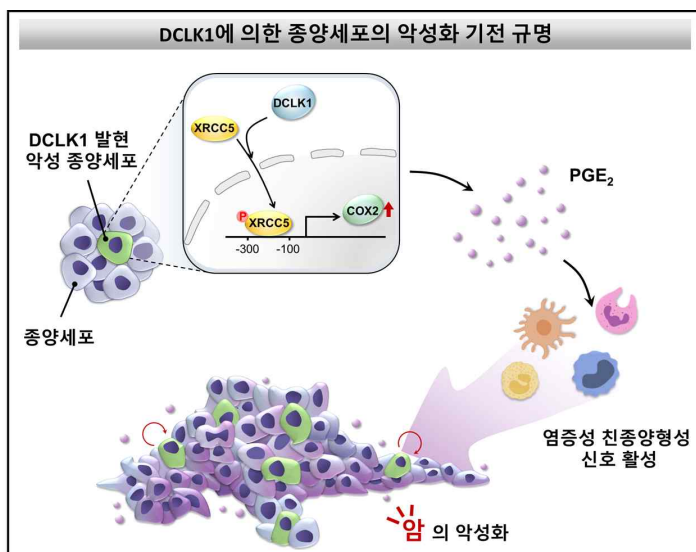
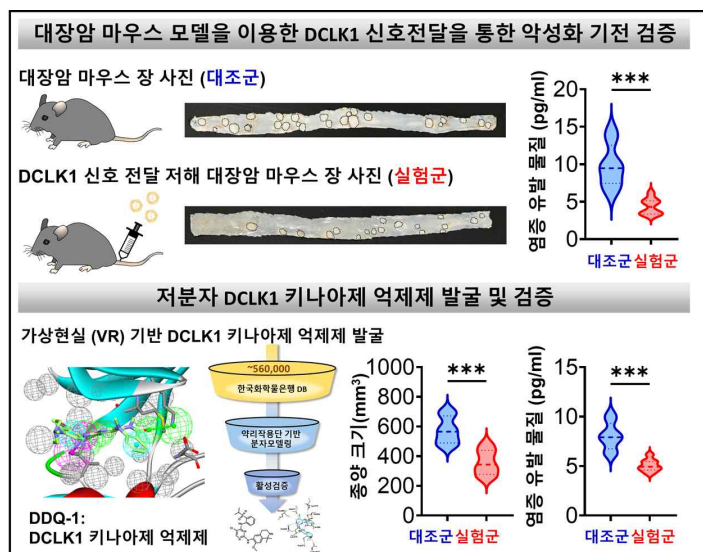
* **DCLK1(Doublecortin-like kinase)**: 세린/트레오닌 키나아제(serine/threonine kinase)로서 정상 세포보다는 악성 종양세포에서 특이적으로 발현하는 단백질로, 세포 내 인산화를 통한 신호전달 역할을 하는 인산화효소 영역(kinase domain)을 포함하고 있음.

지스트 연구팀은 한국화학연구원과의 협업을 통해 **가상현실(VR) 기반의 분자 모델링 연구**를 수행하여 **DCLK1의 활성을 억제하는 저분자 유효화합물**을 발굴했다.

연구팀은 마우스(생쥐) 실험을 통해 DCLK1 키나아제 활성 억제 저분자 유효화합물이 종양세포 악성화를 효과적으로 제어하는 것을 확인했으며, 이를 바탕으로 종양세포-종양미세환경 상호작용에 의한 악성화 치료기술 확립에 실험적 근거를 제시하였다.

또한 임상데이터 분석을 통해 DCLK1이 염증 반응으로 암을 유발할 뿐만 아니라 악성화도 일으킨다는 것을 새롭게 확인했다.

특히 단백질체 분석을 통해 악성종양과 염증을 매개하는 신호전달 단백질(XRCC5)을 처음으로 규명하고, 이를 기반으로 **대장암 마우스 모델에서 XRCC5에 대한 유전자 치료**를 통해 두 단백질(DCLK1 및 XRCC5)에 대한 매개 신호 억제가 종양세포의 악성화를 억제하는 것을 확인했다.



▲ DCLK1에 의한 암의 악성화 기전 규명

왼쪽) 대장암 마우스 모델에서 DCLK1 신호 전달 매개체의 발현 또는 키나아제 활성 억제시 형성되는 종양의 수가 감소하였으며, 염증 유발 물질(PGE₂) 분비 또한 감소하였음.

오른쪽) 악성종양 특이적으로 발현하는 DCLK1이 XRCC5를 인산화시켜 염증성 효소인자인 COX2의 발현을 증가시킴을 통해 염증 유발 물질(PGE₂)을 생성 및 분비하여 종양미세환경 내의 염증성 친종양형성 신호를 활성화시켜 암의 악성화를 유도한다는 것을 규명하였음.

연구팀은 DCLK1이 XRCC5와 결합해 **염증성 효소인자 COX2**의 발현을 증가시켜 **염증 물질(PGE₂)의 합성을 촉진하고 종양미세환경 내의 친종양형성 신호 경로***를 활성화시켜 종양세포의 악성화를 가속시키는 것을 확인했다.

* **예시**: 염증 촉진, 대식세포의 분극화, 사이토카인 분비, 면역관용(특정 항원에 대해 면역계가 반응을 하지 않는 것) 등

남정석 교수는 “이번 연구는 악성종양에 특이적으로 발현하는 DCLK1에 의한 종양미세환경 내의 염증성 친종양형성 메커니즘을 규명하고 이를 억제하는 저분자 화합물을 발굴했다는 데 의의가 크다”며 “향후 난치성 질환에 대한 근본적 치료 전략 마련에 기여할 것으로 기대한다”고 설명했다.

남정석 교수가 주도하고 김지훈 박사과정생과 박소연 박사가 참여한 이번 연구는 **한국연구재단의 중견연구자지원사업, 신진연구자지원사업, 박사과정생연구장려금 지원사업, SRC 선도연구센터 지원사업, 지스트 GRI 사업**의 지원을 받아 수행되었으며, 의학 분야 상위 4.62% 전문 권위지인 **‘테라노스틱스(Theranostics)’**에 2022년 7월 4일 온라인 게재되었다. 또한, **DCLK1 억제제를 포함하는 암 전이 또는 재발 억제용 약학적 조성물에 대한 특허를 출원**했다.

논문 및 저자 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Theranostics (IF = 11.600, 4.62 % in Medicine, Research & Experimental, JCR 2021)
- 논문명 : DCLK1 promotes colorectal cancer stemness and aggressiveness via the XRCC5/COX2 axis
- 저자 정보 : 남정석 교수 (지스트, 교신저자), 김지훈 학생 (지스트, 제1저자), 박소연 (지스트, 제1저자), 전소엘 학생 (지스트, 공동저자), 최장현 학생 (지스트, 공동저자), 이충재 학생 (지스트, 공동저자), 장태영 학생 (지스트, 공동저자), 윤현지 학생 (지스트, 공동저자), 이윤호 박사 (한국화학연구원, 공동저자), 김필호 박사 (한국화학연구원, 공동저자), 조상희 교수 (전남대병원, 공동저자), 이지신 (전남대병원, 공동저자)