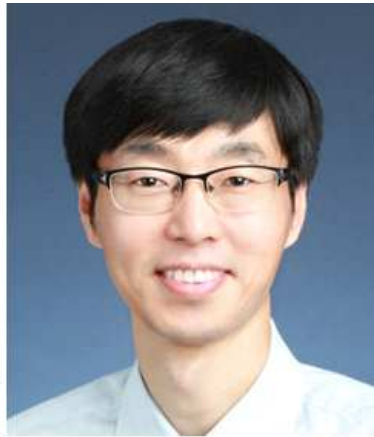


“유전자가위 이용해 신규 항암 표적 발굴하다”

GIST-서울대, 신규 항암 표적 TPST2 발굴

크리스퍼 유전자 가위 기반 유전체 스크리닝 활용

- GIST 의생명공학과 박한수 교수(㈜지놈앤크퍼니 대표)·서울대 의과대학 조성엽 교수 공동연구팀 크리스퍼 (CRISPR) 유전자 가위 기반의 유전체 스크리닝 플랫폼과 종양 마우스 모델 기반으로 신규 항암제 효능을 예측할 수 있는 새로운 바이오마커 후보 'TPST2'가 암면역 억제자로서 새로운 치료 표적임을 규명
- 종양 마우스 모델에서 TPST2 억제 통한 기존의 면역항암제 반응성 향상 확인.. “TPST2 억제가 IFN γ 신호조절 활성화하여 종양 내 면역세포의 활성화 유도”
- 암생물학 분야 최고 권위지 《Molecular Cancer (IF=27.7, JCR 상위 3.11%)》게재



▲ (윗줄 왼쪽부터) GIST 의생명공학과 박한수 교수, 서울대 의과대학 조성엽 교수, 서울대 오유미 연구원 (아래줄 왼쪽부터) GIST 김수정 학생, GIST 김윤재 학생, GIST 김현 학생

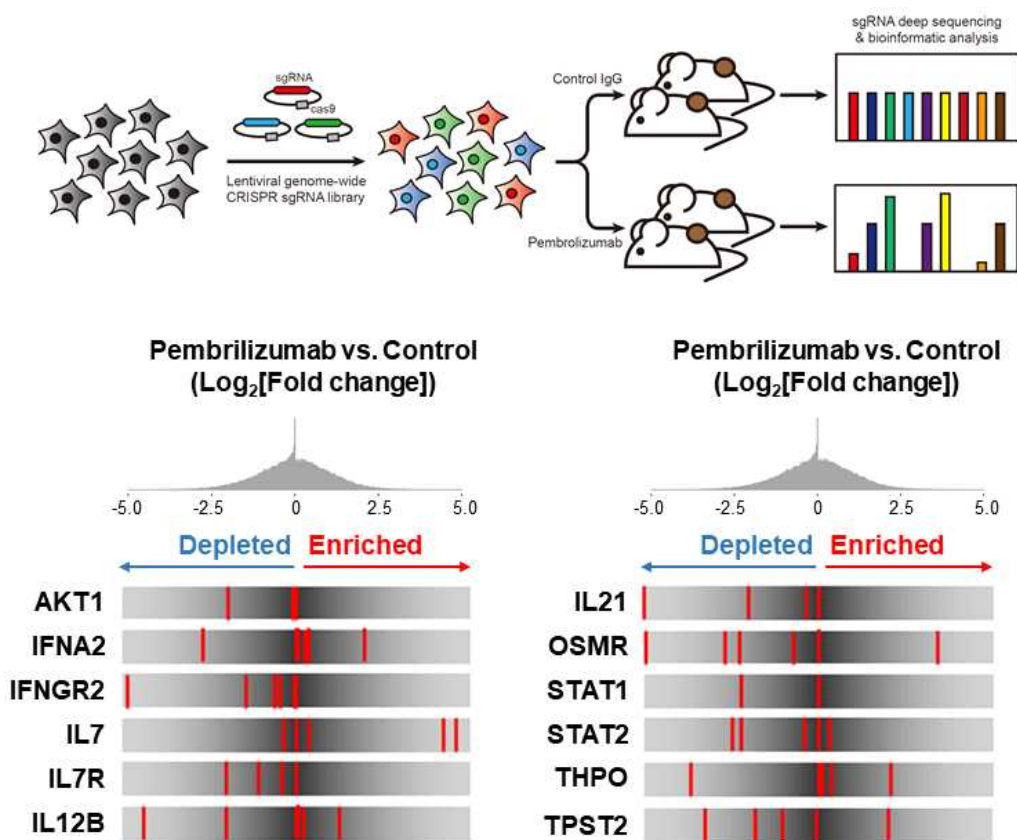
특정 유전자를 정밀하게 절단하고 수정할 수 있는 3세대 유전자 가위 기술인 ‘CRISPR-Cas9’는 2012년에 처음으로 소개된 이후 빠르게 발전하며 암 연구와 치료 등 유전자 편집 분야에서 혁신적인 도구로 사용되고 있다.

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 의생명공학과 박한수 교수(㈜지놈앤크퍼니 대표)와 서울대학교 의과대학 조성엽 교수 공동연구팀이 크리스퍼(CRISPR) 유전자 가위 기반의 유전체 스크리닝 플랫폼과 종양 마우스 모델 기반으로 신규 항암 표적인 TPST2를 발굴하여 항암면역 조절 기전을 규명하고 TPST2 억제를 통해 면역항암제의 치료 효능을 증가시킬 수 있다는 것을 확인했다고 밝혔다.

면역관문단백질 치료(ICT; Immune checkpoint therapy)는 항암치료 시장에 큰 변화를 가지고 왔으나 대부분의 환자에서 종양세포의 내재적 및 외재적인 요인으로 저항성이 발생하게 된다.

ICT 저항성을 극복하기 위해 GIST-서울대 공동연구팀은 크리스퍼 (CRISPR) 유전자 가위 기반의 유전체 스크리닝 플랫폼을 활용해 면역항암제 치료 반응성을 높일 수 있는 새로운 표적 TPST2를 발굴하였다.

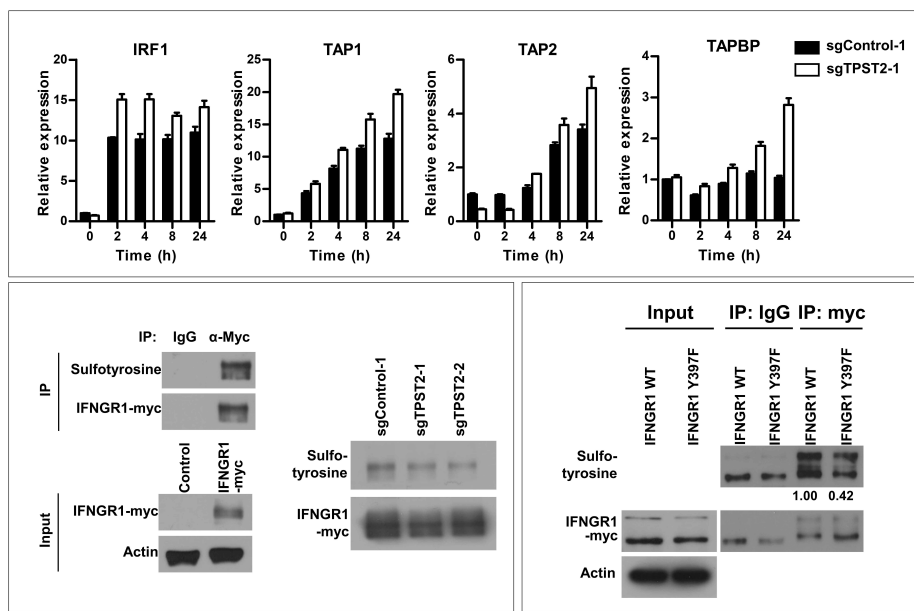
연구팀은 인간 유방암 세포주(MDA-MB-231)에 19,050개 유전자를 표적하는 CRISPR 라이브러리를 주입하여 무작위적으로 유전자들이 제거되도록 하였다. 이후, 사람 유전자를 지닌 인간화 마우스에서 항-PD-1 치료를 병행하여 생체 내 종양 성장의 변화를 확인하였고, 대조군 종양 대비 항-PD-1 치료 종양에서 TPST2를 표적하는 sgRNA의 빈도가 감소했음을 확인했다. 이는 TPST2의 비활성화가 세포를 항-PD-1 치료에 더 민감하게 만든다는 것을 의미한다.



▲ 크리스퍼 (CRISPR) 유전자 가위 기반의 유전체 스크리닝을 통한 신규 항암 타겟인 TPST2의 발굴: 인간화 마우스에 CRISPR 라이브러리 주입 암세포주를 이식하여 항-PD-1 치료를 진행하였고, 대조군 종양 대비 항-PD-1 치료 종양에서 TPST2를 표적하는 sgRNA의 빈도가 감소했음.

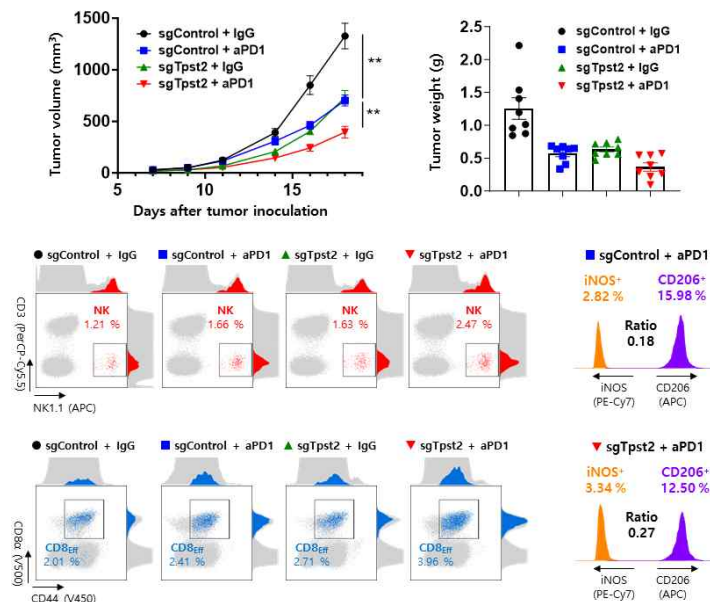
연구팀은 전사체 분석, 면역침전법, 질량분석법 등을 활용해 TPST2가 IFNGR1의 설포화*를 진행하여 면역을 조절한다는 기전을 규명했다. TPST2의 억제자가 IFN γ 신호를 활성화하고 항-PD-1 치료의 효능을 증대시킬 수 있음을 도출하였다. [그림2]

* 설포화: 효소에 의해 특정 아미노산 잔기에 황산기가 붙는 과정임.



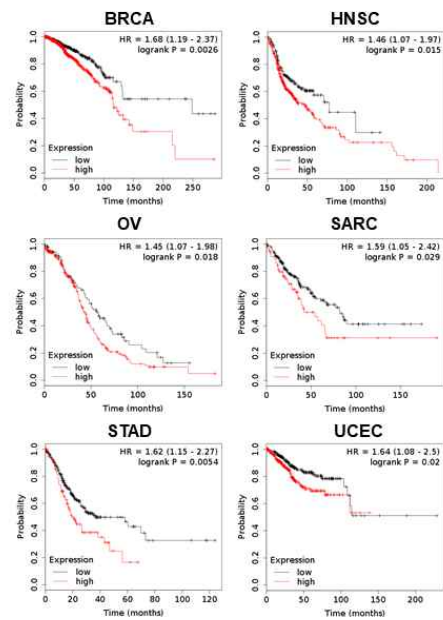
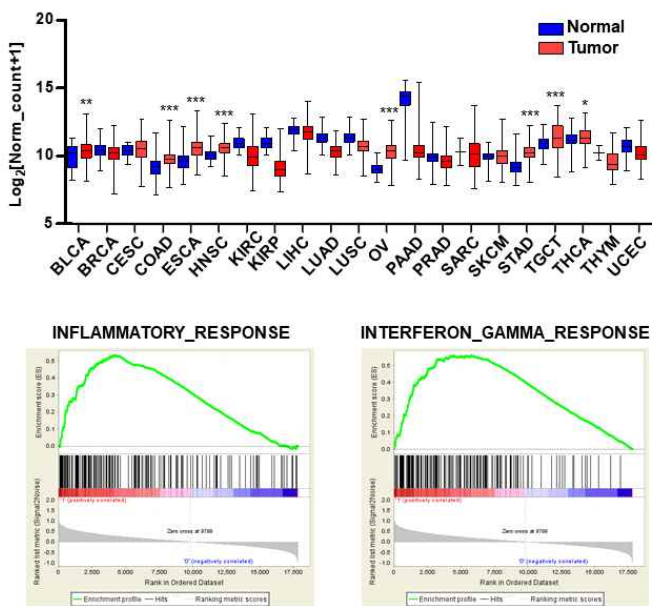
▲ TPST2의 면역 조절 기전 연구: 전사체분석, 면역침전법, 질량분석법 등의 다양한 분석 기법을 활용하여 TPST2가 IFNGR1의 Y397 잔기를 설포화시켜 IFN- γ 신호전달을 저해함을 밝혔다.

또한, 종양 마우스 모델을 이용한 전임상시험에서 TPST2 제거만으로도 종양 성장이 유의미하게 억제되고, 항-PD-1 치료 효과가 크게 향상되었다. 연구팀이 유세포분석법을 활용하여 TPST2를 제거하자 종양 내 면역세포의 활성화가 유도되는 것을 확인할 수 있었다. 이를 통해 연구팀은 TPST2의 억제가 항-PD-1 치료의 면역 반응을 증대시켜 항암 효과를 극대화할 수 있다는 결론을 내렸다.



▲ 전임상 실험을 통한 TPST2 저해의 항암 효과 검증: 종양 마우스 모델을 이용하여 TPST2 제거 세포주와 항-PD-1 치료를 병행한 결과로, 대조군 대비 TPST2의 제거가 유의미하게 종양 성장을 억제하고, 면역 시스템의 활성을 유도함을 확인함.

연구팀은 다양한 임상 코호트를 분석하여 여러 암종에서 정상 조직 대비 TPST2 유전자의 증폭 및 발현이 증가되어 있음을 확인하였다. 특히 유방암, 두경부암, 난소암, 육종, 위암, 자궁내막암 환자에서 TPST2 발현이 높은 경우 예후가 더 좋지 않았음을 확인하였는데 이러한 결과는 TPST2 억제가 암 면역 치료에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.



▲ TPST2에 대한 임상 코호트 분석 결과: 정상 조직 대비 많은 종양에서 TPST2가 과발현되어 있음과 TPST2 발현이 높을수록 예후가 좋지 않음을 확인하였음.

GIST 의생명공학과 박한수 교수(지놈애펜터니 대표)는 "TPST2 억제제 개발을 통해 기존의 면역항암제에 불응하는 다양한 암환자를 대상으로 TPST2 바이오마커를 확인하고, 이에 따른 맞춤형 항암병용요법 치료 전략이 가능하다"고 설명했다.

서울대학교 의과대학 조성엽 교수는 "크리스퍼(CRISPR) 유전자 가위 기반의 유전체 스크리닝 플랫폼을 활용한 이번 연구를 통해 TPST2가 면역항암제 치료 반응성에 중요한 역할을 한다는 사실을 밝혀냈다"며 "이번 연구 성과는 TPST2가 암면역 억제자로서 새로운 항암 치료 표적으로 고려될 수 있음을 시사한다"고 말했다.

GIST 의생명공학과 박한수 교수와 서울대학교 의과대학 조성엽 교수가 지도하고, 서울대학교 의과대학 오유미 연구원, GIST 의생명공학과 김수정·김윤재·김현 학생 등이 함께 수행한 이번 연구는 한국신약개발사업단과 한국연구재단, 서울대학교 창의선도 신진연구자 과제, GIST 연구원 과제의 지원을 받아 수행되었으며, 연구 결과는 암생물학 분야에서 가장 권위 있는 국제학술지로 평가받는 《Molecular Cancer》에 2024년 8월 2일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Molecular Cancer

JCR 상위 3.11% (Oncology 분야 10/322), IF 27.7 (2023년 기준)

- 논문명 : Genome-wide CRISPR screening identifies tyrosylprotein sulfotransferase-2 as a target for augmenting anti-PD1 efficacy (<https://doi.org/10.1186/s12943-024-02068-x>)
- 저자 정보 : 오유미(공동 제1저자, 서울대학교 유전체의학연구소), 김수정(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 김윤재(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 김현(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 장동준(공저자, 서울대학교 의과대학 의과학과), 신승재(공저자, 서울대학교 의과대학 의과학과), 이수진(공저자, 서울대학교 의과대학 의과학과), 김지원(공저자, 서울대학교 의과대학 의과학과), 이상은(공저자, 서울대학교 의과대학 의과학과), 오재익(공저자, 서울대학교 의과대학 중개의학과), 양유진(공저자, 서울대학교 의과대학 의과학과), 김도희(공저자, 서울대학교 의과대학 의과학과), 정해림(공저자, 서울대학교 유전체의학연구소), 김상진(공저자, GIST 의생명공학과), 김지희(공저자, GIST 의생명공학과), 민경찬(공저자, GIST 의생명공학과), 조범기(공저자, GIST 의생명공학과), 서호석(공저자, 서울대학교병원 융합의학기술원), 한도현(공저자, 서울대학교병원 융합의학기술원), 박한수(공동 교신저자, GIST 의생명공학과, 지놈앤컴퍼니), 조성엽(공동 교신저자, 서울대학교 의과대학 의과학과)