

cisplatin 과의 복합치료를 통한 아데노바이러스-p53 유전자 치료 효과의 증강

삼성의료원 서울삼성병원 흉부외과*, 삼성생명과학연구소 임상연구센터**

김진국* · 김관민* · 심영목* · 박계현* · 전태국* · 박표원* · 채현* ·
이숙현** · 고예정** · 김증식** · 황은성** · 이제호**

비소세포암에 있어 p53 유전자의 변이의 빈도는 약 70%에 이른다. 정상 p53 유전자를 종양 세포내로 주입함으로써 종양 세포의 성장 억제나 아토폴시스성 세포사(apoptotic cell death)를 유도할 수 있으나 실제적으로는 p53 유전자가 결핍되어 있는 비소세포암에 많지 않아 유전자 치료의 좋은 적응증이 되는 예가 많지 않으며 또한 p53 유전자가 결핍되어 있더라도 기대치 않은 치료 저항(resistance)을 볼 수 있어 임상 적용에는 어려움이 많다. 이는 암세포가 가진 유전적 변화가 p53활성 경로를 활성화 시키기에 충분치 않음에 기인한다는 가정하에, 시험관내(in vitro test)에서 유전자 치료의 전 혹은 후에 cisplatin을 주입, 세포내에 고칠 수 없는(unrepairable) 장애를 유도함으로써 아데노바이러스-p53 유전자 치료의 효과를 증강시키고자 하였다.

11개의 다양한 양태의 비소세포 폐암의 세포주를 이용하여 아데노바이러스-p53 유전자 치료의 효과를 비교 분석하여 p53 유전자 양태나 유전자 치료에의 반응 결과에 따라 4 종류의 세포주를 선택하였다(NCI-H460: 정상 p53이며 무반응, NCI-H322: 변이p53이며 무반응, NCI-H157: 변이 p53이며 일부 반응, NCI-H1299: p53 결핍이며 비교적 좋은 반응). 각 세포주를 1 microgram/ml, 10 microgram/ml, 100 microgram/ml의 3가지 용량의 cisplatin으로 처리후 세포의 병태학적 변화, 세포 생존 및 p53, p21 단백질의 유도를 측정하였으며 또한 1, 4, 8 pfu(plaque forming unit)의 3가지 용량의 아데노바이러스-p53으로 같은 검사를 시행하였다. 이상의 실험을 토대로 각각의 분리 처리에 있어 효과가 보이기 시작하는 용량의 1/10의 용량을 선택후 이들을 복합 투여하였다(동시 투여가 아닌, 48시간의 간격을 가진 연쇄 투여를 실시함). 그 결과 유전자 치료만으로 볼 때 NCI-H1299 세포주에서만 의미있게, 그리고 NCI-H157에서는 고용량의 바이러스 농도에 있어 어느 정도의 효과를 보일 뿐, NCI-H322와 NCI-H460에서는 아무 효과가 없었고 소용량의 cisplatin에 대하여는 NCI-H460만이 의미있는 효과가 있었던 반면 복합 치료에서는 대상의 모든 세포주에서 두드러진 효과를 보였으며 이 효과는 cisplatin의 전처치군에서 더욱 두드러지게 나타났다. 결론적으로 비소세포암에 있어 아데노바이러스-p53 유전자 치료만으로는 적응증의 제한이나 효과의 제한이 관찰되었으나 소용량의 cisplatin과의 복합 치료를 통해 이를 극복할 수 있었다. 이상의 결과는 향후 정위성 폐암의 동물 모델에 적용, 검증할 예정이다.