

## Bench to Clinic in Radiation Oncology

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학교실  
최 은 경

암의 방사선치료 요구는 점차 증가하고 있으며 방사선 치료효과를 높이는 다양한 방법들이 개발되고 시도되고 있다. 지금으로부터 50년 전에 D.A. Lea는 방사선 조사로 세포가 사망하는 이유는 세포 속의 critical target이 상해되기 때문이라는 'Target theory'를 제안하였다. 그 후 critical target은 세포핵이며 특히 그 속의 DNA라는 것이 알려졌다. 암 세포가 방사선에 조사되면 복잡한 분자생물학적 변화에 의해 사망하거나 회복이 되는데 이러한 과정의 신호전달에 관련된 유전자와 단백질의 기능을 조절하는 기전들이 밝혀졌으며 근래에 와서 이 모두가 방사선 치료의 효과를 증진시킬 수 있는 target이 될 수 있음이 알려졌다. 세포가 방사선에 조사되면 NQO1이라는 reductase의 발현과 활성도가 증가하는데 이 enzyme은 mitomycin C와 같은 pro-drug을 bioactivation 시킨다. Beta-Lapachone도 NQO1에 의하여 활성화되어 세포사망을 일으키고 radiation damage repair를 감소시킴이 규명되어 가고 있다. 본 연구실에서는 방사선 외에도 hypoxia, low pH, heat shock 등도 NQO1의 발현을 증가시켜 beta-lapachone에 의한 세포사망을 증가시킴을 발견하였다. 여러 고형암에 방사선과 beta-lapachone을 병행하였을 때 synergistic하게 tumor growth가 억제됨을 관찰하였다. 결론적으로 Target theory에서 방사선에 의해 유도되는 세포사망은 세포핵과 같은 critical target이 파괴되어야 한다고 가정하였다. 최근의 연구는 방사선에 의해 활성화되는 분자생물학적 신호전달 과정이 세포사망을 일으키는 target이 될 수 있음이 알려졌다. 이러한 target을 조절하는 약물과 방사선 치료를 병합함으로써 방사선 치료효과를 획기적으로 증가시킬 수 있을 것이다. 또한 Human Genome에 대한 분석이 완료됨에 따라 밝혀진 유전자에 대한 기능을 확인하는 소위 Post-Genome Era가 시작되고 cDNA와 같은 기능에 관련된 유전자의 해석과 함께 이들에 의한 질환의 유전적 감수성을 평가하는 SNP (single nucleotide polymorphism)가 암 정복 연구의 중심으로 대두되고 있다.

또한 여러 유전자들의 종합적 변이상태(haplotype)에 대한 체계적인 연구는 Genomics와 Proteomics를 연결하는

중요한 정보를 제공할 것이다. 환경에 대한 유전적 감수성은 사람마다 차이를 보이는데 이러한 개인 및 인종간의 감수성을 구분짓는 가장 유용한 표지자로 SNP가 제시되고 있다. SNP는 가장 흔한 DNA 변이인데 특히, 단백을 만드는 유전자 부위에 위치한 SNP(즉, cSNP)는 기능적으로 중요하기 때문에 연구가 집중되고 있다. 향후 몇 년간 생물학적 중요성을 갖는 SNP의 발굴이 중요한 연구 주제가 될 전망이다. 대단위의 SNP에 대한 자료를 모으고 이 중에서 "기능적 중요성을 갖는 다형성"을 찾는 노력이 전개될 것이다.

ERCC1과 XRCC1은 DNA 복구 유전자로 nucleotide-excision repair pathway를 통해 손상된 DNA를 복구한다. 이들의 유전적 다형성은 DNA 손상 후 적절한 복구 혹은 세포자멸사(apoptosis)를 유도하지 못해 비정상적인 세포 성장 및 발암을 유발할 수 있다. 종양 억제 유전자(tumor suppressor gene)인 p53은 DNA 손상에 반응하여 세포 주기(cell cycle)을 조절하는 중요한 역할을 담당한다. DNA 손상이 발생하면 p53의 생산이 증가되어 세포 주기를 G1/S 접합부(junction)에 고착시키고 손상된 부분의 복구를 유도하는데 만약 이 손상이 치유 불가능하다면 세포자멸사(apoptosis)를 통한 세포사(cell death)로 유도하게 된다. p53의 유전적 다형성으로 세포 주기의 이상이 초래되면 DNA 복구의 장애와 잠재적인 돌연변이(potential mutation)의 증가로 숙주의 감수성을 변화시킬 수 있다.

폐암 및 두경부암 환자와 악성종양의 병력이 없는 대조군을 대상으로 단일핵산 다형성을 통해 흡연 및 음주와 관련된 발암의 위험도를 증가시킬 수 있거나 방사선 치료 반응과 관계가 있을 것으로 추정되는 유전자들의 유전적 다형성을 비교하여 보았다. 통계학적으로 의미있는 차이를 얻기 위해서는 많은 수의 환자를 대상으로 한 지속적인 연구가 필요하며 나이, 연령, 성별 등의 변수를 고려한 상태에서 음주 및 흡연 등의 환경적 요인과 유전적 다형성간의 다양한 분석이 요구된다. 또한 단일 핵산 다형성 뿐 아니라 haplotype 분석을 통한 유전적 요소의 연구가 필요하다. 앞으로 유전적 요인을 기초로 한 폐암 및 두경부암의 예방과 치료에 새로운 접근법을 제시할 수 있을 것으로 생각된다.