

## 프로테오믹 연구를 이용한 암 연구 (Proteomics in Cancer Research)

연세대학교 의과대학 병리학교실  
김 호 근

암 연구는 근자에 급속한 발전을 이루고 있는데, 이는 분자유전학의 빠른 발전으로 암의 원인유전자가 상당부분 규명되었고, 이들의 변형된 기능을 교정하려는 논리적인 치료법이 개발되고 있기 때문이다. 그러나 현재까지 암 분야의 연구는 암세포에서의 유전변화 및 유전체 변화에만 초점이 맞추어져 왔기 때문에 이런 변화들이 실제 기능적 문제점을 일으키는 메카니즘에 관한 연구에는 접근하고 있지 못하고 있다. 최종 암에는 많은 유전적 변화가 발생되어 있고, 각각의 변형된 산물이 타 유전자 산물과 상호작용에 의해 세포내의 기능변화가 초래된다. 이러한 변화들은 암의 진행을 결정짓는 변화이기 때문에 암에서 일어난 유전적 변화를 전체적으로 밝히는 작업과 함께 단백질 변화를 총체적으로 판단, 측정할 수 있는 기술개발의 필요성이 대두되었다.

최근에 완성된 사람 유전체의 염기서열결정에 따르면, 한 세포 내 유전체에는 약 3~4만개의 유전자가 존재하는 것으로 밝혀졌다. 사람의 체세포에 있는 유전자 집합, 즉 게놈은 세포마다 모두 동일하지만 그것이 발현하여 생성해내는 mRNA와 단백질들은 발현시기와 장소, 상태에 따라 모두 달라지고 거의 모든 질병의 원인은 단백질을 발현하는 유전자의 조절 이상에 기인하는 것이므로 이들의 변화를 알아내는 것이 질병연구에 필수적이다. 질병에 걸린 세포에서는 정상세포와는 다른 유전자 표현을 보일 것으로 예측되며, 이러한 유전자 표현 변화를 일시에 알아낼 수 있는 방법으로서 mRNA 양을 측정할 수 있는 DNA microarray 기술과 단백질 양을 동시에 측정할 수 있는 기술들이 개발되고 있다.

어떤 특정한 시기에 세포나 조직에서 발현된 모든 단백질을 프로테오믹이라고 부르며, 이들을 분석하는 기술을 프로테오믹스라고 부르는데, 이를 통하여 샘플(세포, 조직 등)을 처리 시 그때마다 다양한 표현형의 차이가 나오는 것을 분석할 수 있고(differential display), 세포의 상태별로 특정단백질의 분포와 농도차이 변화를 분석할 수 있으며,

단백질합성 후 변형을 밝힐 수 있다. 이밖에도 단백질간의 결합분석과 cell map proteomics를 포함한 기능성 프로테오믹스의 연구, 구조proteomics등이 가능하다. 특히, cell map 이 작성된 소위 'virtual cell'은 질병의 발병기전실험이나 약물투여 전후의 생리적 변화를 세밀하게 관찰할 수 있어 21세기 의학연구에 중요한 도구가 될 것으로 기대된다.

현대의학은 암의 유전체 연구를 통해 암 발생과정에서 중요한 기능을 하는 종양유발 유전자(oncogene)와 종양억제 유전자(tumor suppressor gene) 등을 발견하였으며 이를 통하여 암발생에 대한 정확한 이해와 치료법 개발을 시도하고 있다. 그러나 이들 유전자의 변형된 단백질들이 어떤 상호작용에 의하여 암세포로의 전환을 초래하게 되는가에 대한 총체적 이해를 위해서는 향후 수많은 난관을 극복해야 한다. 프로테오믹스를 이용한 종양의 프로테오믹 연구는 이러한 제약을 일거에 해결해 줄 수 있는 새로운 개념의 연구기법으로 각광받고 있다. 뿐만 아니라 프로테오믹스 연구는 암 조직을 정확히 판별할 수 있고 자주 다루게 되는 병리학 실험실에서는 암 연구의 효율적인 도구로 사용할 수 있는 장점이 있다. 필자가 속한 실험실에서는 5년 전부터 간암, 폐암, 대장암 및 위 간질종양을 이용한 프로테오믹스 연구를 수행하여 왔으며 이를 통하여 약간의 경험을 쌓은 바 있다. 연구자들은 간암과 대조 정상 조직을 이용한 프로테오믹스 연구에서 100여종 이상의 단백질 표현이 상이하다는 것을 2 DE, ICAT and SELDI-TOF 등의 방법을 통하여 밝힌 바 있으며, 이들 단백질은 당, 아미노산 및 에너지 생산에 관여하는 단백질이란 것을 밝혔다. 또한 폐암을 이용한 프로테오믹스 연구에서 분화가 나쁜 폐암과 기저양편평상피세포암종(basaloid squamous cell carcinoma)은 매우 다른 단백질 발현양상을 보여 프로테오믹스를 이용한 분자수준의 질병 분류가 가능함을 제시하였다. 대장암을 이용한 프로테오믹스 연구에서는 대장암과 정상 대장 점막 조직 사이에 20여종 이상의 단백질 표현이 상이함을 2 DE, DIGE 법을 통해 밝혔으며 이들 중

selenium binding protein 1 (SBP1)의 표현 저하는 불량한 예후와 연관이 있음을 밝혔다. 소화기 간질 종양을 이용한 프로테오믹스 연구에서는 KIT 돌연변이가 있는 종양에서 핵단백질인 HMGB1의 발현 증가와 함께 세포질에서의 발현도 함께 증명 하였는데 이러한 사실은 HMGB1이 핵에서 세포질을 거쳐 세포외로 분비되어 시포 이동과 전이에 관여할 수 있다는 증거를 제시하는 결과이다. 이와 같이 프로테오믹스 연구는 1) 특정 암에서 표적 단백질을 쉽게 발견 할 수 있으며, 2) 이들 중 분비형 단백질을 혈장에서 규명함으로써 조기 진단을 가능케 하고, 3) 종양 특이 단백질 규명을 통해 분자 수준의 종양 분류나 치료를 가능하게 한다. 이번 강의에서는 그간의 경험을 타 기관과 비교하고, 암 연구에 합당한 프로테오믹스 연구와 발전 방향을 토론하고자 한다.

## References

- 1) Kang-Sik Park, Sang Yun Cho, Hoguen Kim, Young-Ki Paik: *Proteomic alterations of the variants of human aldehyde dehydrogenase isozymes correlate with hepatocellular carcinoma. Int J Cancer. 2002;97:261-265*
- 2) Sang Yun Cho, Kang-Sik Park, Jung Eun Shim, Min-Seok Kwon, Kil Hong Joo, Won Suk Lee, Joon Chang, Hoguen Kim, Hyun Cheol Chung, Hyun Ok Kim, Young-Ki Paik: *An integrated proteome database for two-dimensional electrophoresis data analysis and laboratory information management system. Proteomics. 2002;2:1104-1113*
- 3) Kang-Sik Park, Hoguen Kim, Nam-Gyun Kim, Sang Yun Cho, Kun-Ho Choi, Je Kyung Seong, Young-Ki Paik: *Proteomic analysis and molecular characterization of tissue ferritin light chain in hepatocellular carcinomas. Hepatology. 2002;35:1459-1466*
- 4) Yon Rak Choi, Hyunki Kim, Hyun Ju Kang, Nam-Gyun Kim, Jung Jin Kim, Kang-Sik Park, Young-Ki Paik, Hyun Ok Kim, Hoguen Kim: *Overexpression of High Mobility Group Box1 in Gastrointestinal Stromal Tumors with KIT Mutation. Cancer Research. 2003;63:2188-2193*
- 5) Hyunki Kim, Suk Woo Nam, Hwanseok Rhee, Long Shan Li, Kwi Hye Koh, Nam Kyu Kim, Jaehwi Song, Edison Tak-Bun Liu, and Hoguen Kim: *Different gene expression profiles between microsatellite instability-high and microsatellite stable colorectal carcinomas. Oncogene. 2004;23:6218-6225*
- 6) Long Shan Li, Hyunki Kim, Hwanseok Rhee, Se Hoon Kim, Dong Hwan Shin, Kyung Young Chung, Kang-Sik Park, Young-Ki Paik, Joon Chang, Hoguen Kim: *Proteomics analysis distinguishes basaloid carcinoma as a distinct subtype of non-small cell lung carcinoma. Proteomics. 2004;4:3394-3400*
- 7) Hyun Ju Kang, Suk Woo Nam, Hyunki Kim, Hwanseok Rhee, Nam-Gyun Kim, Haeryoung Kim, Woo Jin Hyung, Sung Hoon Noh, Joo-Hang Kim, Chae-Ok Yun, Edison T Liu, Hoguen Kim: *Correlation of KIT and platelet-derived growth factor receptor a mutations with gene activation and expression profiles in gastrointestinal stromal tumors. Oncogene. 2005;24:1066-1074*
- 8) Hyun Ju Kang, Kwi Hye Koh, Eungi Yang, Kwon Tae You, Hee Jin Kim, Young-Ki Paik, Hoguen Kim: *Differentially expressed proteins in gastrointestinal stromal tumors with KIT and PDGFRA mutations. Proteomics. 2006;11:1151-1157*
- 9) Hyunki Kim, Hyun Ju Kang, Kwon Tae You, Se Hoon Kim, Kang Young Lee, Tae Il Kim, Chul Kim, Si Young Song, Hye-Jung Kim, Cheolju Lee, Hoguen Kim: *Suppression of human selenium-binding protein 1 is a late event in colorectal carcinogenesis and is associated with poor survival. Proteomics. 2006;11:3466-3476*