

## Recent Findings on the Role of Epigenetic Regulators in the Small-cell Lung Cancer Microenvironment

Min Ho Jeong<sup>1,2,3</sup> and Kee-Beom Kim<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>KNU G-LAMP Project Group, KNU Institute of Basic Sciences, School of Life Sciences, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

<sup>2</sup>BK21 FOUR KNU Creative BioResearch Group, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

<sup>3</sup>College of Natural Sciences, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

Received May 31, 2024 / Revised July 18, 2024 / Accepted July 19, 2024

Tumor suppressor genes (TSGs) play a crucial role in maintaining cellular homeostasis. When the function of these genes is lost, it can lead to cellular plasticity that drives the development of various cancers, including small-cell lung cancer (SCLC), which is known for its aggressive nature. SCLC is primarily driven by numerous loss-of-function mutations in TSGs, often involving genes that encode epigenetic regulators. These mutations pose a significant therapeutic challenge as they are not directly targetable. However, understanding the molecular changes resulting from these mutations might provide insights for developing tumor intervention strategies. We propose that despite the heterogeneous genomic landscape of SCLC, the effects of mutations in patient tumors converge on a few critical pathways that drive malignancy. Specifically, alterations in epigenetic regulators lead to transcriptional dysregulation, pushing mutant cells toward a highly plastic state that makes them immune evasive and highly metastatic. This review will highlight studies showing how an imbalance of epigenetic regulators with opposing functions leads to the loss of immune recognition markers, effectively hiding tumor cells from the immune system. Additionally, we will discuss the role of epigenetic regulators in maintaining neuroendocrine features and how aberrant transcriptional control promotes epithelial-to-mesenchymal transition during tumor development. Although these pathways seem distinct, we emphasize that they often share common molecular drivers and mediators. Understanding the connection among frequently altered epigenetic regulators will provide valuable insights into the molecular mechanisms underlying SCLC development, potentially revealing preventive and therapeutic vulnerabilities for SCLC and other cancers with similar mutations.

**Key words :** Cell plasticity, epigenetic regulator, immune evasion, SCLC, tumor microenvironment

### 서 론

폐암은 전 세계적으로 여러 암종에서 사망률이 상대적으로 높은 암으로 알려져 있다. 폐암은 병리학적으로 소세포 폐암(small-cell lung cancer, SCLC)과 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)으로 나뉘며, 더 세부적으로 폐선암(lung adenocarcinoma), 편포세포암(squamous-cell carcinoma) 및 대세포암(large-cell carcinoma)으로 나뉜다고 알려져 있다. SCLC는 모든 폐암 환자의 10~15%를 차지하며, 5년 생존율이 7%로 NSCLC (26%) 환자

보다 훨씬 높은 사망률을 가진다고 알려져 있다[1, 8, 9, 44, 45]. SCLC의 높은 사망률은 주로 빠른 성장과 높은 전이를 가지는 특성으로 인해 화학적/방사선 치료법에 대한 높은 저항성이 주된 원인으로 알려져 있다. NSCLC로 알려진 폐선암은 EGFR (epidermal growth factor receptor), ALK 및 KRAS의 과활성화 돌연변이로 인해 발생이 된다고 알려져 있고, 이를 타겟으로 하는 약물 개발이 많이 되었지만[20, 27], SCLC는 주로 RB1과 p53과 같은 약물개발이 어려운 종양 억제(tumor suppressor gene, TSG) 유전자의 기능 결실 돌연변이로 발생한다고 알려져 있다[8].

최근 SCLC 환자를 대상으로 한 유전체 염기 서열 분석 연구는 환자 종양 세포 내에서 분자적 변화를 일으키는 다양한 돌연변이를 발견했다. SCLC 유전체 연구의 가장 큰 특징은 TP53 및 RB1 유전자가 환자의 90% 이상에서 돌연변이가 관찰된다는 것과 악성종양으로 발생하기 위해 추가 유전자의 돌연변이도 다양하게 일어나 있다는 것이다[23, 39]. 다양한 종양 억제 유전자 중에서 histone

#### \*Corresponding author

Tel : +82-53-950-6351, Fax : +82-53-955-5522

E-mail : [k bk@knu.ac.kr](mailto:kbk@knu.ac.kr).

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

acetyltransferase (CREBBP and EP300), histone methyltransferase (KMT2 family proteins also known as MLLs), histone demethylase (LSD1 and KDM6A), SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermentable) 및 chromatin remodeling complex (SMARCA4/2 and ARID1A/B)에서 돌연변이가 관찰되었다. 이러한 후성학적 조절인자(epigenetic regulator)의 돌연변이는 다양한 단백질 간의 알려진 기능적 상호 작용에서 후성학적 조절이상(epigenetic dysregulation)을 발생시켜 악성종양을 유발하는 다양한 경로와 관련이 있을 것으로 생각되어진다.

현재 SCLC의 초기 발생과정에서 후성학적 조절인자에 관련된 연구는 세포주기와 관련된 것을 제외하면 알려진 바가 거의 없는 상황이다[30, 34, 38, 51]. 더 중요한 것은 상피세포에서 일어난 돌연변이가 환자 종양의 기저세포에 미치는 영향에 대해서는 훨씬 더 연구가 되어있지 않다. SCLC 환자는 높은 전이율로 인해 원발종양(primary tumor)에 대한 수술적 제거가 불가능한 상황이다[22, 58, 59]. 환자 종양에 대한 접근이 제한적이기 때문에 SCLC 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME)에 대한 연구를 진행하는 것이 어려운 상황이다. 따라서 TME 내에서 종양세포와의 상호작용을 밝히기 위해서는 환자 종양 및 다양한 마우스 모델로부터의 통합적인 연구가 필요한 상황이다.

본 총설에서는 최근의 연구들을 검토하여 다양한 후성학적 조절인자 간의 상호작용의 균형이 SCLC 세포의 정체성과 TME와의 상호작용에 중요한 요소임을 확인하였다. 대부분 후성학적 조절 이상은 종양 세포 표면의 면역 표지자의 전사억제를 일으키고 효과적으로 TME 내에서 면역세포로부터 회피가 가능하게 한다. 또한, 이러한 전사적 활성의 조절(transcriptional reprogramming)은 세포 가소성(cellular plasticity)을 강화하여 SCLC 하위 유형(subtype) 간의 전환을 일으킨다.

## 본 론

### SCLC의 면역환경의 변화에서 후성학적 조절인자의 역할

최근에는 SCLC 환자를 대상으로 면역 치료제를 통해 자신의 면역 체계를 활용하여 암세포를 공격하는 것이 가능할 수도 있다는 내용에 관심이 높아지고 있다. 이는 면역 체크포인트 억제(immune checkpoint blockade, ICB)를 포함한 다양한 면역 치료제를 통해 이루어질 수 있다[17]. ICB는 PD-L1 (programmed cell death-ligand 1), CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)와 같은 면역 체크포인트 리간드를 차단하는 항체를 활용하여 cytotoxic-T 세포(CD8 positive)를 활성화하여 암세포의 제거 및 세포사멸을 유도하는 것으로 알려져 있다[57, 60]. 이론적으로 SCLC는 ICB에 이상적인 후보로 생각되어진다.

그 이유는 SCLC의 높은 돌연변이로 인해 만들어지는 신생 항원을 통해 적응면역 체계를 활성화시키고, 이로 인해 암세포들이 ICB에 의한 면역 요법에 민감해질 수 있기 때문이다[25]. 그러나 실제로 ICB 치료는 SCLC를 치료하는데 효과적이지 않으며, 이는 SCLC의 "immune cold" 특성 때문이다[14, 21, 22, 63]. 이는 암조직 내로 침입하는 면역 세포의 수가 크게 감소하는 것을 의미한다. 환자 샘플 내에서 면역 침윤 수준을 평가한 연구에서 낮은 등급의 종양은 높은 등급의 종양에 비해 CD8 positive T 세포 및 macrophage 세포의 침윤 정도가 높게 나타난다[17]. SCLC는 상대적으로 낮은 면역 침윤 수준을 보였으며, 반면 KRAS 및 EGFR 돌연변이에 의해 발생하는 NSCLC는 높은 수준의 면역 침윤을 보이는 경향이 나타났다[7]. 더욱이 SCLC 종양에 침투하는 면역 세포들은 주로 면역 억제 환경에 기여한다. 예를 들어, 면역 억제 세포(regulatory T cells, Tregs), M2 편향된 macrophage 세포 및 골수로부터 유래한 억제 세포(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)의 비율이 증가한다[10]. 이러한 세포들은 항염증 사이토카인을 방출하여 다른 면역 효소의 활성을 억제하고 종양 세포의 무제한 증식을 허용한다. SCLC 세포 내의 분자적 변화가 면역 미세 환경 변형에 중요한 역할을 한다는 것에 대한 관심은 높지만, 아직 충분한 연구가 이루어지지 않고 있는 상황이다. 특히, 최근 면역 미세환경을 재구성하는데 후성학적 조절인자의 역할이 강조되고 있다.

최근 연구결과들을 보면 후성학적 조절인자가 SCLC 세포의 적응 및 내재 면역 시스템과 상호작용하는 방식에 영향을 미치는 것으로 보인다. Cytotoxic-T 세포와 상호 작용하는 주요 분자인 MHC-I (major histocompatibility complex)의 발현은 대부분 SCLC 종양에서 감소한다고 알려져 있다[16, 21, 43]. 최근 연구들은 다양한 유전자들의 발현을 조절하여 MHC presentation을 억제하는 데 PRC2 (polycomb repressive complex 2)의 역할을 확인했다. PRC2의 핵심 구성요소인 EED (embryonic ectoderm development) 또는 EZH2 (enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit)의 억제는 MHC-I 발현과 그로인한 세포 표면에 노출을 회복시키는 것으로 알려져 있다[42]. EED는 다른 하위 유닛을 모으는데 관여하여 PRC2 복합체의 형성을 촉진시킨다고 알려져 있다. EZH2는 histone methyltransferase 기능을 가지고 있는 단백질이며, 유전자의 promoter 및 enhancer 부위에 히스톤 H3K27의 메틸화(H3K27me3)를 통해서 DNA 응축을 유도한다. 이러한 히스톤의 변형은 조밀한 염색체 구조를 유발하고, 근처의 유전자에 전사인자가 접근할 수 없게 만들어 유전자 억제 또는 침묵으로 이어지게 한다[29, 52]. 결과적으로 이러한 전사적 변화는 세포 표면에 MHC-I presentation을 억제한다. 또한, 이 활동은 종양 억제유전자를 포함한 다양한 유전자의 억제로 인해 많은 종양에서 일어나고 있다.

PRC2는 TAP1/2 (transporter associated with antigen processing 1/2)를 포함한 antigen presentation 경로 구성 요소의 유전자를 억제하는 것으로 알려졌다. 이들은 항원성 펩타이드를 ER (endoplasmic reticulum)로 운송하고 조립된 MHC-I에 결합시키는 역할을 담당한다[29, 48]. 암세포와 연관된 항원은 MHC-I에 의해 적절하게 presentation되지 않는다면, 더 이상 T 세포에 의해 인식되지 않고 활성화되지 않는다. MHC-I 및 APP (antigen presentation pathway) 구성 요소의 후성학적 조절인자에 의한 억제는 SCLC 세포가 면역 체크포인트 억제(ICB) 치료에서 특히 cytotoxic-T 세포, 즉 주요 면역세포들에 의해 인식되지 못하도록 한다. 그러나 이 "자가 인식(self-recognition)" 수용체의 발현을 잃는 것은 세포가 내재 면역 시스템의 세포에 의해서는 인지가 될 수 있도록 만들어야 하나, 이런 새로운 도전에서 종양 세포가 어떻게 회피하는지에 대한 연구는 아직 미비하다.

SCLC 종양의 면역 미세환경에서 대부분의 macrophage는 거의 발견되지 않았으며, 발견된 경우는 CD163 (cluster of differentiation 163) 양성세포와, M2 극성 상태의 세포들이다[15, 61]. 이러한 극성은 세포의 항암 활성을 상실시킨다고 알려져 있으며, macrophage의 소멸 또는 비활성화에 대한 기작은 여전히 연구가 필요한 중요한 주제이다. 최근 연구는 SCLC 세포의 CD47이 macrophage에 의한 인식을 회피하는데 중요한 역할을 하는 것으로 확인되었다. CD47은 종양 세포 표면 단백질로 macrophage의 SIRPα (signal-regulatory protein alpha)에 결합하며, 이 단백질간의 상호작용은 SIRPα의 세포질 영역을 활성화시켜 식세포 활성의 억제로 이어지는 세포 내 신호경로를 활성화한다[5, 26]. CD47의 발현증가는 SCLC에서 면역 회피에 기여하지만, 이 면역분자의 상승 기전은 여전히 알려지지 않았다. CD47 발현 외에도, macrophage의 활성화 및 종양으로의 화학주성(chemotaxis)은 사이토카인에 의해 매개된다[62]. Macrophage의 침투가 낮은 SCLC 종양은 monocyte를 모집하여 macrophage로 분화시키는 CCL2 (CC chemokine ligand 2)의 발현도 낮은 것으로 밝혀졌다. CCL2는 EZH2에 의해 히스톤 메틸화로 인한 후성학적인 조절로 억제된다고 알려져 있다[67]. 같은 연구에서 CCL2 발현은 CCL2 enhancer의 CpG island에 대한 DNMT1 (DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1) 메틸화에 의해서도 억제되었다. EZH2 또는 DNMT1 억제제의 적용은 SCLC 세포에서 CCL2 발현을 회복시켰으며, 이 억제제의 사용은 생체 내 이식 실험(*in vivo* implantation experiment)에서 macrophage의 모집을 증가시켰다.

NK 세포(natural killer cell)는 내재 면역시스템을 구성하는 효과세포이며, natural killer group 2 ligand (NKG2DL, MICA/B 및 ULBP의 하위 그룹 포함)를 이용하여 숙주 세포를 인지한다[41]. NK 세포는 표적 세포를 인식하여 활

성화된 후에는 세포 독성을 유도하기 위해 perforin과 granzyme을 방출한다. NSCLC 세포와 비교하여, SCLC 세포는 유의미하게 낮은 수준의 NKG2DL을 가지고 있다 [66]. NKG2DL의 수준은 NEUROD1 (neurogenic differentiation 1) 유형의 SCLC에서 MYC (myc proto-oncogene)의 발현수준과 반대로 움직인다. MYC는 NKG2DL (특히 MICA/B)의 프로모터의 H3K9Ac를 탈아세틸화하여 전사 활성화 신호를 제거하기 위해 히스톤 탈아세틸화 효소 3(histone deacetylase 3, HDAC3)와 협력한다고 알려져 있다. NKG2DL은 cytotoxic-T 세포에 의해 인식되며, SCLC 세포 내 후성학적 억제에 의해 여러 면역 시스템의 세포로부터 회피가 가능하게 한다. NKG2DL과 MYC 간의 상관관계는 각 SCLC 유형의 이질성이 환자 종양 내의 면역 침투 수준에도 영향을 미친다는 것을 보여준다. 면역 감시에 의한 탐지 우회 능력은 암 발생의 중요한 특징 중 하나이다[24]. 이는 주요 면역 인식 표지물의 비정상적인 전사 조절을 통해 획득되며, 변형된 세포의 과도하고 지속적인 증식을 허용한다(Fig. 1). MHC-I, CCL2 및 NKG2DL의 후성학적 조절에 의한 억제는 SCLC 세포가 내재 및 적응면역 시스템에 의한 인식과 파괴를 회피하도록 허용한다.

**후성학적 조절인자를 대상으로 한 면역 치료법 활용**

후성학적 조절인자의 돌연변이로 인한 조절이상에 대한 연구가 TME에 미치는 중요한 영향은 재프로그래밍(reprogramming)된 전사조절을 다시 돌리는 것이 ICB와의 병용치료요법에 가치 있는 치료적 접근이라는 새로운 개

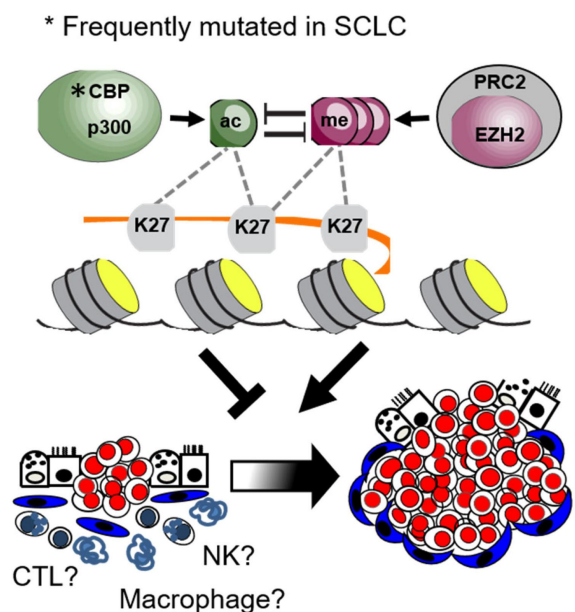


Fig. 1. The model for characterization of CREBBP/EP300-driven regulation of preneoplasia-immune interaction.

념을 제시했다. 예를 들어, EZH2는 SCLC 세포에서 T 세포나 macrophage와의 상호작용을 억제할 수 있는 MHC-I 과 CCL2 분자의 발현을 억제하는 전반적인 변화를 유도한다. EZH2 억제제의 사용은 SCLC 세포주에서 MHC-I 전사억제를 다시 되돌리는 것으로 확인되었다[6]. 마찬가지로, SCLC 세포주에서 EZH2 억제제를 사용하였을 때에는 CCL2 발현과 monocyte와의 상호작용이 다시 회복되었다[67]. BET (bromodomain and extra-terminal domain) 및 HDAC6 억제제의 병용처리는 NK 세포에 의한 다양한 SCLC 세포를 이식한 allograft 및 xenograft 모델에서 효과적인 결과를 보여주었다[33]. Pan-HDAC 억제제의 사용은 신경내분비세포의 마커인 ASCL1 (achaete-scute homolog 1) 발현이 높은 SCLC 세포주에서 MICA (MHC class I polypeptide-related sequence A) 발현을 억제하였다. 또한, pan-HDAC 억제제인 TSA (trichostatin A)의 사용은 allograft 실험에서 NK 세포의 유도와 활성화를 일으켰다[68]. 이러한 연구들은 후성학적 조절인자의 억제제 사용이 몇몇의 중요한 면역분자의 발현 변화를 통해 면역세포의 활성을 일으켜 면역반응(immune infiltration)을 증가시킨다. PD-L1과 EZH2 억제제 병용치료는 PD-L1이 낮으면서 EZH2 발현이 높은 SCLC 환자집단에서 제시되었다[47]. 기존의 ICB 전략과 결합하여 후성학적 조절인자를 표적으로 하는 병용치료는 내재 및 적응 면역세포의 인식을 불러올 수 있다는 점에서 그 중요성이 크다고 할 수 있다. SCLC에서 후성학적 조절인자를 표적으로 하는 치료요법은 흥미로운 결과를 제시할 수 있지만, 전달 및 표적화에서의 특이성이 부족하다는 제한 사항을 인식하는 것이 필요하다. DNA 메틸화 억제제인 5-aza-CdR 및 히스톤 탈아세틸화 억제제 TSA의 효과를 평가한 초기 연구들은 유전자 조작을 통한 결과와 화학적 억제 결과를 비교하여 후성학적 조절인자를 표적으로 하는 치료 효과를 테스트하기 위한 중요한 단서를 제시했다. 이 연구는 직접적으로 표적 유전자를 억제하는 것과 비특이적인 화학적 억제제의 부작용을 평가하기 위한 수단으로서 유전자 표적 전략, 예를 들어 CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) 기술사용의 중요성을 보여주었다.

### SCLC의 하위 유형에 따른 후성학적 조절인자와 면역원성

SCLC는 단일 질환으로 알려져 있으며, 치료를 위해 화학적 항암제와 방사선 요법을 병행하여 환자들에게 적용해왔다. 하지만 이 치료전략은 중앙 진행을 멈추는데 큰 효과가 없다는 것이 입증되었다. 그러나 최근에는 환자의 중앙 간에 이질성이 크다는 인식이 생겨났고, 신경내분비 세포(neuroendocrine cell, NE cell)의 특징적 전사 인자(ASCL1, NEUROD1 또는 POU2F3)의 발현을 기반으로 SCLC 세포를 세 가지 그룹(SCLC-A, N 및 P)으로 분류하기 시작했다[46]. 이러한 분류에 따르면 크게 SCLC 세포

를 신경내분비성(SCLC-A/N; NE) 또는 비신경내분비성(SCLC-P; non-NE)으로 세분화한다. SCLC는 중앙기도(central airway)내 신경내분비 세포에서 발생한다고 알려져 있다. SCLC 발생과정 동안 종종 신경내분비 특성을 잃고 비신경내분비 특성으로 전환이 일어나기도 한다. 이전 연구에 의하면 YAP1 (yes-associated protein 1) 발현을 가지는 네번째 유형인 SCLC-Y는 독립적인 유형이 아닌 비신경내분비성 유형에 포함된다. 소세포 폐암에서 후성학적 조절인자의 돌연변이는 염색체의 구조를 변형시켜 유전자 발현을 변화시킨다. 앞으로의 내용에서는 어떻게 후성학적 조절인자의 이상이 소세포 폐암의 발생과정에서 SCLC 세포의 특성을 변형시키는지에 대해서 설명할 것이다.

SCLC 유형을 결정하는 후성학적 조절인자 중 하나는 히스톤 H3 lysine4 (H3K4)의 단일 메틸화 또는 이중 메틸화(H3K4me1/me2)를 제거함으로써 전사 억제자로 역할을 하는 LSD1 (lysine demethylase 1)이다[2, 53, 54]. H3K4의 메틸화는 전사 활성을 일으키는 표지로 알려져 있으며, 이런 메틸화 표지의 제거는 염색체 구조의 변형과 전사 인자의 접근을 억제한다[3, 4, 40, 49]. 대부분의 SCLC 샘플에서 인접한 정상 조직에 비해 LSD1 발현이 높게 나타났으며, 신경 분화 유전자를 타겟으로 한다고 알려져 있다[35, 54]. SCLC 세포에 LSD1 억제제를 처리한 결과, 이 약물에 대한 민감성은 MYC 패밀리의 전사 인자(MYCL, MYCN 및 MYC)의 발현 수준과 연관이 있었다. SCLC-A 유형에서 MYCL/MYCN의 증폭(amplification) 패턴과 SCLC-N 유형에서 MYC 증폭이 일치하며, SCLC-A 및 SCLC-N 하위 유형을 대표하는 SCLC 세포에서 ASCL1 및 NEUROD1의 발현은 LSD1 활성과 연관이 있었다. 더 나아가, LSD1 억제는 SYP (synaptophysin) 및 CHGA (chromogranin-A)와 같은 추가적인 신경내분비 세포 마커 유전자의 발현에 영향을 미친다. LSD1 활성을 억제하면 신경내분비 세포 마커 유전자의 발현 감소가 일어나고, NOTCH 신호 전달 경로의 활성화로 이어져 비신경내분비 세포의 특성으로 전사적 재프로그래밍이 일어난다[2].

ASCL1은 SCLC 세포의 신경내분비 특성을 유지하는데 중요한 전사 인자로, 전체 SCLC의 70%에서 높은 수준으로 관찰되며, 후성학적 조절인자에 의해서도 그 발현이 조절된다고 알려져 있다. LSD1과 유사하게, KDM5A (lysine demethylase 5A)가 CRISPR/Cas9 (CRISPR-associated protein 9)에 의해 여러 SCLC 세포에서 억제되었을 때, ASCL1 및 신경내분비 세포 마커인 CHGA 및 SYP의 발현이 감소했다[37]. 이러한 SCLC 세포들은 부유성(suspension) 세포로써 종종 분산된 형태로 군집을 이루어 성장하다가, KDM5A가 억제되면 부착세포(adhesion)로 형태변환이 일어난다. 이러한 형태변환은 종종 SCLC 세포가 신경내분비 세포의 특성을 잃고 있음을 나타내는

신호이다. 또한, KDM5A는 NOTCH2 프로모터 및 여러 NOTCH 타겟 유전자에 결합하여 발현을 억제함으로써 전반적인 NOTCH 신호 전달 경로의 활성을 감소시킨다.

신경내분비 세포 특성을 가지는 SCLC에서는 MHC-I 및 TAP1의 발현 수준이 낮아 면역회피가 일어난다고 알려져 있으며, 이는 PRC2에 의한 후성학적 조절에 의해서도 일어난다[42]. 흥미롭게도, 신경내분비 세포 특성이 낮은(ASCL1-low, CGRP-low) SCLC 환자 샘플에서는 EMT (epithelial-mesenchymal transition) 마커의 발현과 연관된 MHC-I 발현 수준이 높은 경향을 보인다. 같은 연구에서, H69와 같은 SCLC의 일부 세포에서 신경내분비 세포 특성과 관련된 유전자의 발현이 낮고 TAP1 및 MHC-I 발현이 증가한 것을 확인했다. 이러한 유전자들의 발현 회복은 PRC2의 전사 억제 표지에 반대되는 전사 활성화 표지인 H3K27Ac 수준의 증가와 관련이 있다. 이는 SCLC 세포가 신경내분비 세포 특성에서 비신경내분비 세포로의 전환과 같은 종양의 세부적 특성이 면역원성(immunogenicity) 과도 연관이 있다는 증거이다. 이러한 개념은 최근 연구에서 LSD1 억제제가 다양한 SCLC 세포들의 신경내분비 특성의 상실과 동시에 MHC-I 및 APP (amyloid precursor protein) 경로의 다른 구성 요소의 발현 회복이 확인되면서 더욱 명확해졌다[36]. LSD1 매개의 MHC-I 및 APP 구성 요소 발현 회복은 PD-L1 차단에 대한 SCLC 종양의 민감성을 증가시키며, cytotoxic-T 세포의 증가로 이어졌다. 이 연구는 ICB에 대한 반응을 향상시켜 후성학적 조절인자를 대상으로 한 SCLC 치료의 가능성을 보여준다. 또한 SCLC에서 신경내분비 세포 특성과 면역세포 인식 분자의 새로운 연결고리를 보여준다.

#### 후성학적 조절인자에 의한 세포 가소성의 조절

다양한 연구들을 통해 EZH2와 같은 methyltransferase들은 종종 SCLC에서 과다 발현되어 이들을 치료적 타겟으로 하는 연구들이 많이 이루어지고 있다. 그러나 흥미로운 점은 지금까지 SCLC 환자 샘플에서 이러한 단백질들의 CNV (copy number variation)는 보고되지 않았으며, 이는 증가된 발현이 또다른 후성학적 인자에 의해 조절을 받을 수 있다는 가능성을 제시한다. SCLC 환자를 대상으로 한 유전체 분석을 보아도 EZH2 활성의 증가를 나타내지 않으며, 염색체 변형(chromatin modification)과 같은 다른 측면에서의 돌연변이에 대한 정보를 제공한다. PRC2와 경쟁 관계에 있는 다른 다양한 후성학적 인자들이 있으며, 이 중 많은 것들이 SCLC에서 돌연변이가 빈번하게 관찰된다. 그러나 이들이 SCLC 발생에 어떤 역할을 하는지에 대한 연구는 여전히 많이 부족하다. 따라서 다음 섹션에서는 다른 암 종류에서 돌연변이가 관찰되는 후성학적 인자들이 세포 가소성에 어떻게 기여하는지에 대한 연구를 요약할 것이다. 이러한 연구들은 SCLC 연구에서

후성학적 인자와 세포 가소성의 연관관계 규명을 위한 중요한 출발점의 단서를 제공할 수 있다.

SWI/SNF 크로마틴 리모델링(chromatin remodeling)인자는 SCLC를 포함한 다양한 암세포에서 가장 흔하게 돌연변이가 되어있는 인자 중 하나이다[28]. 이 복합체는 CREBBP (CREB-binding protein)와 협력하여 PRC2와 경쟁하는 위치에서 열린 염색체 구조를 형성한다. SWI/SNF 복합체는 15개의 하위단위로 이루어진 ATP 의존적인 크로마틴 리모델링 인자이다. SMARCA4/2 (BRG1/BRM1)와 ARID1A/B (BAF250A/B)는 이러한 인자의 핵심 하위 단위이며, 이들은 환자 샘플에서 상호 배제적(mutually exclusive)으로 돌연변이가 관찰된다[18]. 개별 구성 성분의 돌연변이는 SCLC에서는 덜 흔하지만(<5%), 모든 돌연변이는 SWI/SNF 기능 이상을 초래한다. 따라서 돌연변이의 누적 빈도(~20%)는 SWI/SNF 복합체의 역할에 대한 연구에 강력한 동기를 제공한다. 특히 SWI/SNF 복합체와 PRC2의 상반된 역할을 고려할 때, SWI/SNF 하위 단위의 영향을 이해함으로써 EZH2 억제제 내성 관련 돌연변이를 가진 환자의 치료 취약성에 대한 단서를 제공할 수 있다. SMARCA4는 NSCLC에서도 자주 돌연변이가 관찰된다. NSCLC GEMM (genetically engineered mouse model) (KPS:  $Kras^{LSL-G12D/+}$ ;  $Trp53^{lox/lox}$ ;  $Smarca4^{lox/lox}$ ) 연구에서도 종양형성과정을 확인하여 모니터링한 결과, *Smarca4* 손실은 전이 증가로 이어졌다[12].

위암과 췌장관 점액선암(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 환자 샘플 및 이용 가능한 세포주들의 유전체 분석에서, *Smarca4* 또는 *Arid1a*의 손실이 전이 증가와 CDH1 (cadherin 1) 발현 감소로 이어짐을 확인하였다[50, 56, 64]. 게다가, triple-negative 유방암(triple-negative breast cancer, TNBC) 세포주에서의 SMARCA4 손실은 증가된 중간엽 세포(mesenchymal cell) 특징과 연관되어 있었는데, 이는 SNAIL, TWIST 및 CDH2의 발현 증가 및 HIPPO 경로의 활성 증가를 일으킨다[31]. HIPPO 경로는 침습적 표현형과 관련되어 있으며, 그 중 하나의 주요 매개체는 YAP1으로 알려져 있다[32]. 이는 SCLC에서 ASCL1과 NEUROD1의 손실 시 증가하는 중요한 비신경내분비 세포의 마커이다. TNBC의 연구에서 SMARCA4의 손실은 YAP 신호경로의 활성 증가로 이어졌으며, 특정 유형(SL subtype: MDA-MB-468 cell)에서는 YAP 및 그 하위 인자의 발현이 증가하는 것으로 나타났다. 이전 섹션에서 설명한 바와 같이, SCLC의 신경내분비 세포 특성에서 비신경내분비 세포 특성으로의 전환은 후성학적 조절인자 LSD1과 KDM5A에 의해 조절된다. SCLC 하위 유형과 EMP (epithelial-mesenchymal plasticity) 특성 사이의 연결이 최근 관심을 받고 있다. RPM ( $Rb1^{lox/lox}$ ;  $Trp53^{lox/lox}$ ;  $Myc^{LSL/LSL}$ ) GEMM에서 분리된 세포의 전사체 분석에서, 신경내분비 세포 마커(ASCL1, NEUROD1)의 발현이 점진적으로 감소함과 동시

에 YAP1 및 중간피부 표지자(TWIST, SNAIL, ZEB1, and ZEB2)의 발현이 증가하는 것을 확인했다[13]. 이러한 핵심 SWI/SNF 복합체 구성 성분의 발현 손실은 신경내분비 세포의 미분화 및 중간엽 세포 마커의 발현 축적을 통해 SCLC의 가소성 증가에 기여할 수 있다.

UTX (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome)는 histone demethylase로써 SCLC에서 돌연변이가 확인되었지만, 이러한 변이가 SCLC 발달에 미치는 영향은 아직 연구되지 않았다. NSCLC 세포에서 UTX knockdown은 CDH1 발현의 감소를 유도한다[55]. 또한 대장암에서 UTX가 CDH1 프로모터에서 CREBBP와 상호작용을 하며 이 상호작용은 CDH1 프로모터에서의 메틸화 증가를 통해 PRC2에 의한 CDH1 전사 억제를 강화한다 [65]. 이러한 연구들은 UTX와 PRC2 간의 상반된 역할을 확인하였다. 유방암 줄기세포의 전이 잠재능력을 평가한 연구에서, UTX가 SNAIL, ZEB1 및 ZEB2를 포함한 EMT 전사인자들이 프로모터의 H3K4me2 전사 활성 표지를 제거하기 위해 LSD1, HDAC1과 같이 작용하여 그들의 발현을 억제한다는 것이 밝혀졌다[11]. 흥미로운 점은 이러한 프로모터로의 LSD1 위치결정이 UTX 발현에 의존적임이 확인되었다. 주요 종양 내 신경내분비 세포 특성이 높은 SCLC 세포와 신경내분비 세포 특성이 낮은 세포 간 대조적인 수준을 고려할 때, UTX의 손실은 EMT와 연관된 전사인자의 발현을 증가시켜 분자적 스위치로써 역할을 할 수 있다.

SCLC에서의 최신 연구들은 EZH2의 과도한 활성이 상

피세포에서 중간엽 세포 상태로의 전환을 촉진한다는 것을 시사한다. EZH2의 methyltransferase 능력은 주요 EMP 효과자들의 전사 억제로 이어지지만, 이는 독립적으로 작용하지 않는다. 후성학적 조절인자에 의한 유전적 억제는 매우 동적인 과정이다. EZH2와 여러 후성학적 조절인자 간에 염색체 점유(chromatin occupancy)를 위해 경쟁하는 많은 인자들이 있으며, 이들은 SCLC 환자에서 빈번하게 돌연변이가 발견된다. 그러나 이들의 SCLC 발생과정에서의 역할은 거의 연구되지 않았다. 다양한 암세포에서 이러한 후성학적 조절인자를 연구하는 자료를 검토하고, SCLC에서 CREBBP 변이와 EZH2 간의 확립된 관계를 기반으로, 우리는 후성학적 조절인자의 기능상 손실 돌연변이(예: ARID1A, SMARCA4, UTX)가 신경내분비 세포의 정체성 손실과 가소성 증가로 이어질 수 있다고 생각한다 (Fig. 2).

### 결론

최근 SCLC 연구는 SCLC를 이해하는데 있어 놀라운 진전을 이루었으며, 많은 생리학적으로 관련성이 있는 마우스 모델의 생성과 연구를 통해 종양 세포와 TME간의 중요한 상호작용을 발견하고 있다. 이러한 종합적인 모델 및 SCLC 환자 샘플로부터 유전체 분석을 통해 얻은 지식은 다양한 돌연변이에 따른 상당한 이질성에도 불구하고, 돌연변이가 종양 발생 및 진행을 주도하는 몇 가지 중요한 경로와 관련되어 있음을 규명하였다. 본 총설은 종양

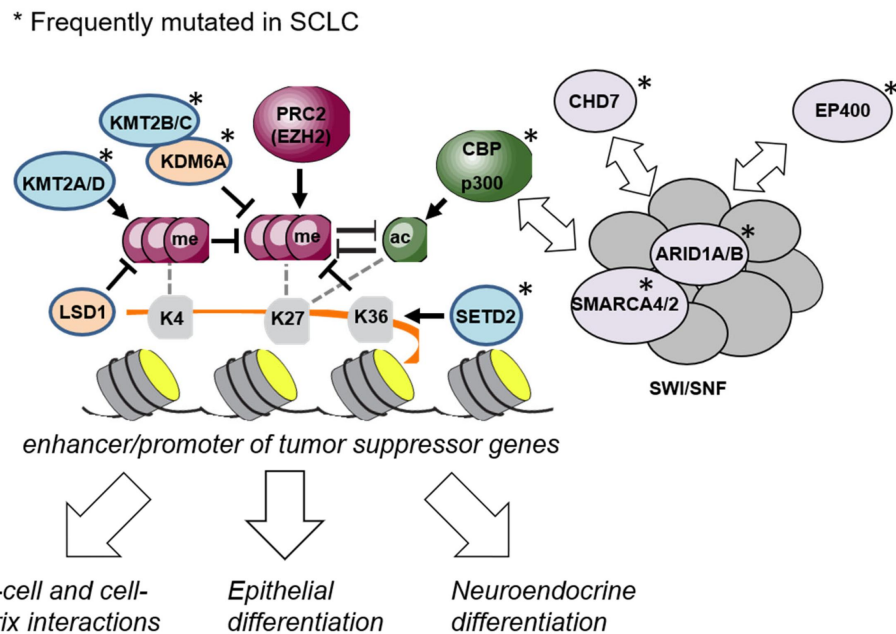


Fig. 2. The model for role of SWI/SNF complex, CREBBP/EP300, and PRC2 in regulation of preneoplasia-microenvironment interaction.

발생을 촉진하는 주요 경로의 활성화로써 후성학적 조절 인자의 새로운 역할에 초점을 맞추었다. 돌연변이 세포 내에서 크로마틴 리모델링 인자들 간의 불균형(예: 메틸 트랜스퍼아제의 과활성 및 염색체 리모델러의 기능상 손실)은 면역 회피, 증가된 가소성 및 중간엽 줄기세포 특성의 획득을 촉진한다. 이러한 과정들은 종양의 악성화 진행과 큰 연관이 있음을 시사한다. 예를 들어, 최근 연구에서 종양 세포가 전이되면서 면역 인식 표지자를 상실하는 것이 중요함을 확인하였다. 이것은 NEUROD1 발현이 높은 SCLC와 NK 세포 간의 상호작용에서 명확하게 나타난다. SCLC-N은 면역 침투 수준이 가장 낮고 전이 수가 가장 많은 것으로 알려져 있다. 이러한 신경내분비 세포 특성의 유지는 후성학적 조절인자(LSD1, KDM5A)에 의해 제어된다. NK 세포는 마우스 SCLC-N 종양의 미세환경에서 엄격하게 배제되는 것으로 확인되었다. 종양 진행과정에서 NK 세포의 역할을 탐구한 결과, 이 세포들이 초기 종양 형성에는 뚜렷한 영향을 미치지 않았지만, 활성화되면 SCLC의 전이 확산을 통제하는 주요 매개체로 역할을 하는 것으로 나타났다. 게다가, NK 세포는 NKG2DL의 인식을 통해 그들의 대상을 식별한다고 알려져 있다. 그러나 SCLC에서는 MYC와 HDAC3의 상호작용을 통해 NKG2DL이 전사적으로 억제된다. 이러한 발견들은 후성학적 조절인자가 SCLC에서 면역세포 인식 및 전이 확산 과정의 중요한 역할을 함을 강조한다. 이러한 후성학적 조절인자를 대상으로 한 연구는 면역 표지자의 발현을 회복하고 심지어 SCLC TME로 면역 세포를 유도하는데 있어 긍정적인 결과를 보여준다.

아마도 SCLC에서 높은 이질성에도 불구하고 가장 많은 연구가 진행된 예는 EZH2 매개의 전사적 활동의 비정상적 상황일 것이다. EZH2는 SCLC 가소성의 주요 조절자로 작용한다. SCLC에서의 EZH2 과활성은 SCLC의 여러 측면에서 중요한 전사적 조절을 유도하여 면역 회피 및 EMP에 결정적인 영향을 미친다. 이는 MHC-I와 CCL2 모두를 억제함으로써 종양 세포를 면역 시스템의 내재 및 적응적 면역 시스템으로부터 보호하는 역할을 한다.

현재까지 많은 연구에서 EZH2의 SCLC 내에서의 종합적인 역할이 확인되었지만, EZH2와 대립하는 후성학적 조절인자의 역할에 대한 이해는 부족하다. 이러한 후성학적 조절인자들은 SCLC에서 돌연변이를 가지고 있으며 치료적 취약성을 나타내게 할 수 있다. 예를 들어, NSCLC 세포주에서 SMARCA4의 손실은 EZH2 억제제에 민감해지게 하는 것으로 알려져 있다[19]. 후성학적 조절인자를 대상으로 한 치료가 어떤 환자들에게 가장 큰 이익을 줄지 이해하는 것은 현재의 면역 치료 효과를 향상시킬 수 있다. 또한, 후성학적 조절인자간의 상관관계를 연구함으로써 SCLC 발생과정 중 비정상적 전사 조절에 이용되는 경로에 대한 우리의 이해를 높여줄 수 있다.

## 감사의 글

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단(No. RS-2023-00251417)의 지원 및 2023년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 G-램프(LAMP) 사업 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2023-00301914).

## The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

## References

1. American Cancer Society. 2022. *Cancer Facts & Figures*.
2. Augert, A., Eastwood, E., Ibrahim, A. H., Wu, N., Grunblatt, E., Basom, R., Liggitt, D., Eaton, K. D., Martins, R., Poirier, J. T., Rudin, C. M., Milletti, F., Cheng, W. Y., Mack, F. and MacPherson, D. 2019. Targeting NOTCH activation in small cell lung cancer through LSD1 inhibition. *Sci. Signal.* **12**, eaau2922.
3. Bernstein, B. E., Humphrey, E. L., Erlich, R. L., Schneider, R., Bouman, P., Liu, J. S., Kouzarides, T. and Schreiber, S. L. 2002. Methylation of histone H3 Lys 4 in coding regions of active genes. *Proc. Natl Acad. Sci.* **99**, 8695-8700.
4. Bernstein, B. E., Kamal, M., Lindblad-Toh, K., Bekiranov, S., Bailey, D. K., Huebert, D. J., McMahon, S., Karlsson, E. K., Kulbokas, E. J., Gingeras, T. R., Schreiber, S. L. and Lander, E. S. 2005. Genomic maps and comparative analysis of histone modifications in human and mouse. *Cell* **120**, 169-181.
5. Brown, E. J. and Frazier, W. A. 2001. Integrin-associated protein (CD47) and its ligands. *Trends Cell Biol.* **11**, 130-135.
6. Burr, M. L., Sparbier, C. E., Chan, K. L., Chan, Y. C., Kersbergen, A., Lam, E. Y. N., Azidis-Yates, E., Vassiliadis, D., Bell, C. C., Gilan, O., Jackson, S., Tan, L., Wong, S. Q., Hollizeck, S., Michalak, E. M., Siddle, H. V., McCabe, M. T., Prinjha, R. K., Guerra, G. R., Solomon, B. J., Sandhu, S., Dawson, S. J., Beavis, P. A., Tothill, R. W., Cullinane, C., Lehner, P. J., Sutherland, K. D. and Dawson, M. A. 2019. An evolutionarily conserved function of polycomb silences the MHC class I antigen presentation pathway and enables immune evasion in Cancer. *Cancer Cell* **36**, 385-401.
7. Busch, S. E., Hanke, M. L., Kargl, J., Metz, H. E., MacPherson, D. and Houghton, A. G. 2016. Lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J. Immunol.* **197**, 4493-4503.
8. Byers, L. A. and Rudin, C. M. 2015. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* **121**, 664-672.
9. Califano, R., Abidin, A. Z., Peck, R., Faivre-Finn, C. and Lorigan, P. 2012. Management of small cell lung cancer.

- Drugs* **72**, 471-490.
10. Chan, J. M., Quintanal-Villalonga, A., Gao, V. R., Xie, Y., Allaj, V., Chaudhary, O., Masilionis, I., Egger, J., Chow, A., Walle, T., Mattar, M., Yarlalagadda, D. V. K., Wang, J. L., Uddin, F., Offin, M., Ciampicotti, M., Qeriqi, B., Bahr, A., Stanchina, E. D., Bhanot, U. K., Lai, W. V., Bott, M. J., Jones, D. R., Ruiz, A., Baine, M. K., Li, Y., Rekhman, N., Poirier, J. T., Navy, T., Sen, T., Mazutis, L., Hollmann, T. J., Pe'er, D. and Rudin, C. M. 2021. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer. *Cancer Cell* **39**, 1479-1496.
  11. Choi, H. J., Park, J. H., Park, M., Won, H. Y., Joo, H. S., Lee, C. H., Lee, J. Y. and Kong, G. 2015. UTX inhibits EMT-induced breast CSC properties by epigenetic repression of EMT genes in cooperation with LSD1 and HDAC1. *EMBO Rep.* **16**, 1288-1298.
  12. Concepcion, C. P., Ma, S., LaFave, L. M., Bhutkar, A., Liu, M., DeAngelo, L. P., Kim, J. Y., Priore, I. D., Schoenfeld, A. J., Miller, M., Kartha, V. K., Westcott, P. M. K., Sánchez-Rivera, F. J., Meli, K., Gupta, M., Bronson, R. T., Riely, G. J., Rekhman, N., Rudin, C. M., Kim, C. F., Regev, A., Buenrostro, J. D. and Jacks, T. 2022. Smarca4 inactivation promotes lineage-specific transformation and early metastatic features in the lung. *Cancer Discov.* **12**, 562-585.
  13. Ireland, A. S., Micinski, A. M., Kastner, D. W., Guo, B., Wait, S. J., Spainhower, K. B., Conley, C. C., Chen, O. S., Guthrie, M. R., Soltero, D., Qiao, Y., Huang, X., Tarapcsák, S., Devarakonda, S., Chalishazar, M. D., Gertz, J., Moser, J. C., Marth, G., Puri, S., Witt, B. L., Spike, B. T. and Oliver, T. G. 2020. MYC drives temporal evolution of small cell lung cancer subtypes by reprogramming neuroendocrine fate. *Cancer Cell* **38**, 60-78.
  14. Ishii, H., Azuma, K., Kawahara, A., Yamada, K., Imamura, Y., Tokito, T., Kinoshita, T., Kage, M. and Hoshino, T. 2015. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 426-430.
  15. Dora, D., Rivard, C., Yu, H., Pickard, S. L., Laszlo, V., Harko, T., Megyesfalvi, Z., Dinya, E., Gerdan, C., Szegvari, G., Hirsch, F. R., Dome, B. and Lohinai, Z. 2021. Characterization of tumor-associated macrophages and the immune microenvironment in limited-stage neuroendocrine-high and -low small cell lung cancer. *Biology* **10**, 502.
  16. Doyle, A., Martin, W. J., Funai, K., Gazdar, A., Carney, D., Martin, S. E., Linnoila, I., Cuttitta, F., Mulshine, J., Bunn, P. and John, M. 1985. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small-cell lung cancer. *J. Exp. Med.* **161**, 1135-1151.
  17. Eerola, A. K., Soini, Y. and Pääkkö, P. 2000. A high number of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with a small tumor size, low tumor stage, and a favorable prognosis in operated small cell lung carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **6**, 1875-1881.
  18. Fernando, T. M., Piskol, R., Bainer, R., Sokol, E. S., Tra-  
bucco, S. E., Zhang, Q., Trinh, H., Maund, S., Kschonsak, M., Chaudhuri, S., Modrusan, Z., Januario, T. and Yauch, R. L. 2020. Functional characterization of SMARCA4 variants identified by targeted exome-sequencing of 131,668 cancer patients. *Nat. Commun.* **11**, 5551.
  19. Fillmore, C. M., Xu, C., Desai, P. T., Berry, J. M., Rowbotham, S. P., Lin, Y. J., Zhang, H., Marquez, V. E., Hammerman, P. S., Wong, K. K. and Kim, C. F. 2015. EZH2 inhibition sensitizes BRG1 and EGFR mutant lung tumours to Topo II inhibitors. *Nature* **520**, 239-242.
  20. Friedlaender, A., Drilon, A., Weiss, G. J., Banna, G. L. and Addeo, A. 2020. KRAS as a druggable target in NSCLC: rising like a phoenix after decades of development failures. *Cancer Treat. Rev.* **85**, 101978.
  21. Funai, K., Gazdar, A. F., Minna, J. D. and Linnoila, R. I. 1986. Paucity of beta 2-microglobulin expression on small cell lung cancer, bronchial carcinoids and certain other neuroendocrine tumors. *Lab. Invest.* **55**, 186-193.
  22. Gazdar, A. F., Bunn, P. A. and Minna, J. D. 2017. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat. Rev. Cancer* **17**, 725-737.
  23. George, J., Lim, J. S., Jang, S. J., Cun, Y., Ozretić, L., Kong, G., Leenders, F., Lu, X., Fernández-Cuesta, L., Bosco, G., Müller, C., Dahmen, I., Jahchan, N. S., Park, K. S., Yang, D., Karnezis, A. N., Vaka, D., Torres, A., Wang, M. S., Korbel, J. O., Menon, R., Chun, S. M., Kim, D., Wilkerson, M., Hayes, N., Engelmann, D., Pützer, B., Bos, M., Michels, S., Vlastic, J., Seidel, D., Pinther, B., Schaub, P., Becker, C., Altmüller, J., Yokota, J., Kohno, T., Iwakawa, R., Tsuta, K., Noguchi, M., Muley, T., Hoffmann, H., Schnabel, P. A., Petersen, I., Chen, Y., Soltermann, A., Tischler, V., Choi, C. M., Kim Y. H., Massion, P. P., Zou, Y., Jovanovic, D., Kontic, M., Wright, G. M., Russell, P. A., Solomon, B., Koch, I., Lindner, M., Muscarella, L. A., Torre, A. L., Field, J. K., Jakopovic, M., Knezevic, J., Castañón-Vélez, E., Roz, L., Pastorino, U., Brustugun, O. T., Lund-Iversen, M., Thunnissen, E., Köhler, J., Schuler, M., Botling, J., Sandelin, M., Sanchez-Cespedes, M., Salvesen, H. B., Achter, V., Lang, U., Bogus, M., Schneider, P. M., Zander, T., Ansén, S., Hallek, M., Wolf, J., Vingron, M., Yatabe, Y., Travis, W. D., Nürnberg, P., Reinhardt, C., Perner, S., Heukamp, L., Büttner, R., Haas, S. A., Brambilla, E., Peifer, M., Sage, J. and Thomas, R. K. 2015. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* **524**, 47-53.
  24. Hanahan, D. and Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646-674.
  25. Hellmann, M. D., Callahan, M. K., Awad, M. M., Calvo, E., Ascierto, P. A., Atmaca, A., Rizvi, N. A., Hirsch, F. R., Selvaggi, G., Szustakowski, J. D., Sasson, A., Golhar, R., Vítazka, P., Chang, H., Geese, W. J. and Antonia, S. J. 2019. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell* **33**, 853-861.
  26. Jiang, P., Lagenaur, C. F. and Narayanan, V. 1999. Integrin-associated protein is a ligand for the P84 neural adhe-



- sion molecule. *J. Biol. Chem.* **274**, 559-562.
27. Jordan, E. J., Kim, H. R., Arcila, M. E., Barron, D., Chakravarty, D., Gao, J., Chang, M. T., Ni, A., Kundra, R., Jonsson, P., Jayakumaran, G., Gao, S. P., Johnsen, H. C., Hanrahan, A. J., Zehir, A., Rekhtman, N., Ginsberg, M. S., Li, B. T., Yu, H. A., Paik, P. K., Drilon, A., Hellmann, M. D., Reales, D. N., Benayed, R., Rusch, V. W., Kris, M. G., Chaft, J. E., Baselga, J., Taylor, B. S., Schultz, N., Rudin, C. M., Hyman, D. M., Berger, M. F., Solit, D. B., Ladanyi, M. and Riely, G. J. 2017. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Disco.* **7**, 596-609.
  28. Kadoch, C. and Crabtree, G. R. 2015. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer: mechanistic insights gained from human genomics. *Sci. Adv.* **1**, e1500447.
  29. Kaer, L. V., Ashton-Rickardt, P. G., Ploegh, H. L. and Tonegawa, S. 1992. TAP1 mutant mice are deficient in antigen presentation, surface class I molecules, and CD4-8+T cells. *Cell* **71**, 1205-1214.
  30. Kim, D. W., Wu, N., Kim, Y. C., Cheng, P. F., Basom, R., Kim, D., Dunn, C. T., Lee, A. Y., Kim, K. B., Lee, C. S., Singh, A., Gazdar, A. F., Harris, C. R., Eisenman, R. N., Park, K. S. and MacPherson, D. 2016. Genetic requirement for Mycl and efficacy of RNA Pol I inhibition in mouse models of small cell lung cancer. *Genes Dev.* **30**, 1289-1299.
  31. Kim, J., Jang, G., Sim, S. H., Park, I. H., Kim, K. and Park, C. 2021. SMARCA4 depletion induces cisplatin resistance by activating YAP1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer. *Cancers* **13**, 5474.
  32. Lamar, J. M., Stern, P., Liu, H., Schindler, J. W., Jiang, Z. G. and Hynes, R. O. 2012. The Hippo pathway target, YAP, promotes metastasis through its TEAD-interaction domain. *Proc. Natl Acad. Sci.* **109**, E2441-E2450.
  33. Liu, Y., Li, Y., Liu, S., Adeegbe, D. O., Christensen, C. L., Quinn, M. M., Dries, R., Han, S., Buczkowski, K., Wang, X., Chen, T., Gao, P., Zhang, H., Li, F., Hammerman, P. S., Bradner, J. E., Quayle, S. N. and Wong, K. K. 2018. NK cells mediate synergistic antitumor effects of combined inhibition of HDAC6 and BET in a SCLC preclinical model. *Cancer Res.* **78**, 3709-3717.
  34. Meuwissen, R., Linn, S. C., Linnoila, R. I., Zevenhoven, J., Mooi, W. J. and Berns, A. 2003. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell* **4**, 181-189.
  35. Mohammad, H. P., Smitheman, K. N., Kamat, C. D., Soong, D., Federowicz, K. E., Aller, G. S. V., Schneck, J. L., Carson, J. D., Liu, Y., Butticello, M., Bonnette, W. G., Gorman, S. A., Degenhardt, Y., Bai, Y., McCabe, M. T., Pappalardi, M. B., Kaspavec, J., Tian, X., McNulty, K. C., Rouse, M., McDevitt, P., Ho, T., Crouthamel, M., Hart, T. K., Concha, N. O., McHugh, C. F., Miller, W. H., Dhanak, D., Tummino, P. J., Carpenter, C. L., Johnson, N. W., Hann, C. L. and Kruger, R. G. 2015. A DNA hypomethylation signature predicts antitumor activity of LSD1 inhibitors in SCLC. *Cancer Cell* **28**, 57-69.
  36. Nguyen, E. M., Taniguchi, H., Chan, J. M., Zhan, Y. A., Chen, X., Qiu, J., Stanchina, E. D., Allaj, V., Shah, N. S., Uddin, F., Manoj, P., Liu, M., Cai, S. F., Levine, R., Quintanal-Villalonga, A., Sen, T., Chow, A. and Rudin, C. M. 2022. Targeting lysine-specific demethylase 1 rescues major histocompatibility complex class I antigen presentation and overcomes programmed death-ligand 1 blockade resistance in SCLC. *J. Thorac. Oncol.* **17**, 1014-1031.
  37. Oser, M. G., Sabet, A. H., Gao, W., Chakraborty, A. A., Schinzel, A. C., Jennings, R. B., Fonseca, R., Bonal, D. M., Booker, M. A., Flaifel, A., Novak, J. S., Christensen, C. L., Zhang, H., Herbert, Z. T., Tolstorukov, M. Y., Buss, E. J., Wong, K. K., Bronson, R. T., Nguyen, Q. D., Signoretti, S. and Kaelin, W. G. 2019. The KDM5A/RBP2 histone demethylase represses NOTCH signaling to sustain neuroendocrine differentiation and promote small cell lung cancer tumorigenesis. *Genes Dev.* **33**, 1718-1738.
  38. Park, K. S., Liang, M. C., Raiser, D. M., Zamponi, R., Roach, R. R., Curtis, S. J., Walton, Z., Schaffer, B. E., Roake, C. M., Zmoos, A. F., Kriegel, C., Wong, K. K., Sage, J. and Kim, C. F. 2011. Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer. *Cell Cycle* **10**, 2806-2815.
  39. Peifer, M., Fernández-Cuesta L., Sos, M. L., George, J., Seidel, D., Kasper, L. H., Plenker, D., Leenders, F., Sun, R., Zander, T., Menon, R., Koker, M., Dahmen, I., Müller, C., Cerbo, V. D., Schildhaus, H. U., Altmüller, J., Baessmann, I., Becker, C., Wilde, B. D., Vandesompele, J., Böhm, D., Ansén, S., Gabler, F., Wilkening, I., Heynck, S., Heuckmann, J. M., Lu, X., Carter, S. L., Cibulskis, K., Banerji, S., Getz, G., Park, K. S., Rauh, D., Grütter, C., Fischer, M., Pasqualucci, L., Wright, G., Wainer, Z., Russell, P., Petersen, I., Chen, Y., Stoelben, E., Ludwig, C., Schnabel, P., Hoffmann, H., Muley, T., Brockmann, M., Engel-Riedel, W., Muscarella, L. A., Fazio, V. M., Groen, H., Timens, W., Sietsma, H., Thunnissen, E., Smit, E., Heideman, D. A. M., Snijders, P. J. F., Cappuzzo, F., Ligorio, C., Damiani, S., Field, J., Solberg, S., Brustugun, O. T., Lund-Iversen, M., Sängler, J., Clement, J. H., Soltermann, A., Moch, H., Weder, W., Solomon, B., Soria, J. C., Validire, P., Besse, B., Brambilla, E., Brambilla, C., Lantuejoul, S., Lorimier, P., Schneider, P. M., Hallek, M., Pao, W., Meyerson, M., Sage, J., Shendure, J., Schneider, R., Büttner, R., Wolf, J., Nürnberg, P., Perner, S., Heukamp, L. C., Brindle, P. K., Haas, S. and Thomas, R. K. 2012. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat. Genet.* **44**, 1104-1110.
  40. Pokholok, D. K., Harbison, C. T., Levine, S., Cole, M., Hannett, N. M., Lee, T. I., Bell, G. W., Walker, K., Rolfe, P. A., Herbolsheimer, E., Zeitlinger, J., Lewitter, F.,

- Gifford, D. K. and Young, R. A. 2005. Genome-wide map of nucleosome acetylation and methylation in yeast. *Cell* **122**, 517-527.
41. Raullet, D. H., Gasser, S., Gowen, B. G., Deng, W. and Jung, H. 2013. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Annu. Rev. Immunol.* **31**, 413-441.
  42. Reck, M., Bondarenko, I., Luft, A., Serwatowski, P., Barlesi, F., Chacko, R., Sebastian, M., Lu, M., Cuillerot, J. M. and Lynch, T. J. 2013. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann. Oncol.* **24**, 75-83.
  43. Restifo, N. P., Esquivel, F., Kawakami, Y., Yewdell, J. W., Mulé, J. J., Rosenberg, S. A. and Bennink, J. R. 1993. Identification of human cancers deficient in antigen processing. *J. Exp. Med.* **177**, 265-272.
  44. Rodriguez, E. and Lilenbaum, R. C. 2010. Small cell lung cancer: past, present, and future. *Curr. Oncol. Rep.* **12**, 327-334.
  45. Rudin, C. M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C. and Sage, J. 2021. Small-cell lung cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* **7**, 1-20.
  46. Rudin, C. M., Poirier, J. T., Byers, L. A., Dive, C., Dowlati, A., George, J., Heymach, J. V., Johnson, J. E., Lehman, J. M., MacPherson, D., Massion, P. P., Minna, J. D., Oliver, T. G., Quaranta, V., Sage, J., Thomas, R. K., Vakoc, C. R. and Gazdar, A. F. 2019. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat. Rev. Cancer* **19**, 289-297.
  47. Saito, M., Saito, K., Shiraishi, K., Maeda, D., Suzuki, H., Minamiya, Y., Kono, K., Kohno, T. and Goto, A. 2018. Identification of candidate responders for anti-PD-L1/PD-1 immunotherapy, Rova-T therapy, or EZH2 inhibitory therapy in small-cell lung cancer. *Mol. Clin. Oncol.* **8**, 310-314.
  48. Sandberg, J. K., Chambers, B. J., Van Kaer, L., Kärre, K. and Ljunggren, H. G. 1996. TAP1 deficient mice select a CD8+T cell repertoire that displays both diversity and peptide specificity. *Eur. J. Immunol.* **26**, 288-293.
  49. Santos-Rosa, H., Schneider, R., Bannister, A. J., Sherriff, J., Bernstein, B. E., Emre, N. C. T., Schreiber, S. L., Mellor, J. and Kouzarides, T. 2002. Active genes are tri-methylated at K4 of histone H3. *Nature* **419**, 407-411.
  50. Sasaki, T., Kohashi, K., Kawatoko, S., Ihara, E., Oki, E., Nakamura, M., Ogawa, Y. and Oda, Y. 2022. Tumor progression by epithelial-mesenchymal transition in ARID1A- and SMARCA4-aberrant solid-type poorly differentiated gastric adenocarcinoma. *Virchows Arch.* **480**, 1063-1075.
  51. Schaffer, B. E., Park, K. S., Yiu, G., Conklin, J. F., Lin, C., Burkhart, D. L., Karnezis, A. N., Sweet-Cordero, E. A. and Sage, J. 2010. Loss of p130 accelerates tumor development in a mouse model for human small-cell lung carcinoma. *Cancer Res.* **70**, 3877-3883.
  52. Schuettengruber, B., Chourrout, D., Vervoort, M., Leblanc, B. and Cavalli, G. 2007. Genome regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell* **128**, 735-745.
  53. Shi, Y., Lan, F., Matson, C., Mulligan, P., Whetstone, J. R., Cole, P. A., Casero, R. A. and Shi, Y. 2004. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* **119**, 941-953.
  54. Shi, Y. J., Matson, C., Lan, F., Iwase, S., Baba, T. and Shi, Y. 2005. Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors. *Mol. Cell* **19**, 857-864.
  55. Terashima, M., Ishimura, A., Wanna-udom, S. and Suzuki, T. 2017. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition by KDM6A histone demethylase in lung cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **490**, 1407-1413.
  56. Tomihara, H., Carbone, F., Perelli, L., Huang, J. K., Soeung, M., Rose, J. L., Robinson, F. S., Deribe, Y. L., Feng, N., Takeda, M., Inoue, A., Poggetto, E. D., Deem, A. K., Maitra, A., Msaouel, P., Tannir, N. M., Draetta, G. F., Viale, A., Heffernan, T. P., Bristow, C. P., Carugo, A. and Genovese, G. 2021. Loss of ARID1A promotes epithelial-mesenchymal transition and sensitizes pancreatic tumors to proteotoxic stress. *Cancer Res.* **81**, 332-343.
  57. Topalian, S. L., Drake, C. G. and Pardoll, D. M. 2015. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* **27**, 450-461.
  58. Van meerbeeck, J. P., Fennell, D. A. and De Ruyscher, D. K. 2011. Small-cell lung cancer. *Lancet* **378**, 1741-1755.
  59. Wang, S., Tang, J., Sun, T., Zheng, X., Li, J., Sun, H., Zhou, X., Zhou, C., Zhang, H., Cheng, Z., Ma, H. and Sun, H. 2017. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Sci. Rep.* **7**, 1-13.
  60. Wei, S. C., Duffy, C. R. and Allison, J. P. 2018. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* **8**, 1069-1086.
  61. Weiskopf, K., Jahchan, N. S., Schnorr, P. J., Cristea, S., Ring, A. M., Maute, R. L., Volkmer, A. K., Volkmer, J. P., Liu, J., Lim, J. S., Yang, D., Seitz, G., Nguyen, T., Wu, D., Jude, K., Guerston, H., Barkal, A., Trapani, F., George, J., Poirier, J. T., Gardner, E. E., Miles, L. A., Stanchina, E. D., Lofgren, S. M., Vogel, H., Winslow, M. M., Dive, C., Thomas, R. K., Rudin, C. M., Rijn, M. V. D., Majeti, R., Garcia, K. C., Weissman, I. L. and Sage, J. 2016. CD47-blocking immunotherapies stimulate macrophage mediated destruction of small-cell lung cancer. *J. Clin. Invest.* **126**, 2610-2620.
  62. Xuan, W., Qu, Q., Zheng, B., Xiong, S. and Fan, G. H. 2015. The chemotaxis of M1 and M2 macrophages is regulated by different chemokines. *J. Leukoc. Biol.* **97**, 61-69.
  63. Yamane, H., Isozaki, H., Takeyama, M., Ochi, N., Kudo, K., Honda, Y., Yamagishi, T., Kubo, T., Kiura, K. and Takigawa, N. 2015. Programmed cell death protein 1 and programmed death ligand 1 are expressed on the surface of some small-cell lung cancer lines. *Am. J. Cancer Res.* **5**, 1553-1557.
  64. Yan, H. B., Wang, X. F., Zhang, Q., Tang, Z. Q., Jiang, Y. H., Fan, H. Z., Sun, Y. H., Yang, P. Y. and Liu, F. 2014. Reduced expression of the chromatin remodeling gene

- ARID1A enhances gastric cancer cell migration and invasion via downregulation of E-cadherin transcription. *Carcinogenesis* **35**, 867-876.
65. Zha, L., Cao, Q., Cui, X., Li, F., Liang, H., Xue, B. and Shi, H. 2016. Epigenetic regulation of E-cadherin expression by the histone demethylase UTX in colon cancer cells. *Med. Oncol.* **33**, 21.
66. Zhao, P., Sun, X., Li, H., Liu, Y., Cui, Y., Tian, L. and Cheng, Y. 2022. c-Myc targets HDAC3 to suppress NKG2DL expression and innate immune response in N-Type SCLC through histone deacetylation. *Cancers* **14**, 457.
67. Zheng, Y., Wang, Z., Wei, S., Liu, Z. and Chen, G. 2021. Epigenetic silencing of chemokine CCL2 represses macrophage infiltration to potentiate tumor development in small cell lung cancer. *Cancer Lett.* **499**, 148-163.
68. Zhu, M., Huang, Y., Bender, M. E., Girard, L., Kollipara, R., Eglenen-Polat, B., Naito, Y., Savage, T. K., Huffman, K. E., Koyama, S., Kumanogoh, A., Minna, J. D., Johnson, J. and Akbay, E. A. 2021. Evasion of innate immunity contributes to small cell lung cancer progression and metastasis. *Cancer Res.* **81**, 1813-1826.

### 초록 : 소세포폐암의 미세환경에서 후성학적 조절인자의 역할에 대한 최신 연구 동향

정민호<sup>1,2,3</sup> · 김기범<sup>1,2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>경북대학교 랩프사업단, <sup>2</sup>경북대학교 BK21 사업단, <sup>3</sup>경북대학교 생명공학부)

종양 억제 유전자(TSG)는 세포 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 이러한 유전자의 기능이 상실 되면 세포 가소성(cellular plasticity)이 유발되어 다양한 암, 특히 공격적인 성향을 가진 소세포 폐암(SCLC)이 발생할 수 있다. SCLC는 주로 후성학적 조절인자를 암호화하는 유전자에서 발생하는 다수의 기능 상실 돌연변이에 의해 유발된다. 이러한 돌연변이는 직접적으로 표적화하기 어렵기 때문에 치료제 개발이 어려운 상황이다. 그러나 이러한 돌연변이로 인한 분자적 변화를 이해하면 종양 치료 전략을 개발하는데 큰 도움이 될 수 있다. 우리는 SCLC의 이질적인 유전체 환경에도 불구하고 환자의 종양에서 발생하는 돌연변이의 영향이 악성 종양을 유발하는 몇 가지 중요한 경로로 수렴되고 있음을 확인하였다. 특히, 후성학적 변화는 전사 조절 장애를 초래하여 돌연변이 세포가 면역 회피 및 높은 전이 능력을 가진 매우 가소성이 높은 상태로 진입하게 한다. 본 논문에서는 반대 기능을 가진 후성학적 조절인자의 불균형이 면역 인식 마커의 상실로 이어져 종양 세포가 면역 체계로부터 효과적으로 회피하는 과정을 보여주는 연구들을 강조하였다. 또한 후성학적 조절인자가 신경내분비 세포 특성을 유지하는 역할과 비정상적인 전사 조절이 종양의 발달 및 진행 중 상피간엽이행(EMT)를 촉진하는 방법에 대해 서술하였다. 이 경로들은 별개의 것처럼 보이지만, 흔히 공통된 분자와 매개체를 공유하고 있음을 확인하였다. 빈번하게 변화하는 후성학적 조절인자 간의 연결을 이해하면 SCLC 및 유사한 돌연변이를 가진 다른 암의 발달과 진행의 분자적 메커니즘에 대한 귀중한 통찰력을 제공하여 예방 및 치료법 개발에 기여할 수 있을 것이다.