

“콜라겐의 배신 - 암 전이 돕는다” GIST, 암 전이 단백질(디스에드헤린)의 종양 악성화 기전 규명

- 선행 연구에서 디스에드헤린의 암 악성화 및 전이 유도 사실 규명하고 펩타이드 항암제 발굴한 생명과학부 남정석 교수팀, 디스에드헤린이 콜라겐 리모델링에 중요한 역할 수행한다는 사실 새롭게 규명... 국제학술지 《Nature Communications》게재
- “종양 악성화 및 전이 제어 위한 새로운 암 치료 전략 수립에 기여할 것” 디스에드헤린 기능 억제 통해 암세포 증식 방해하는 펩타이드 미국 특허 등록도 마쳐



▲ (왼쪽부터) 생명과학부 남정석 교수, 이충재 박사

암은 재발과 전이로 인해 치료가 어려운 질병으로, 암으로 인한 사망의 대부분은 원발성 암(특정 장기에서 처음으로 발생)이 아니라 전이로 인해 필수 장기의 기능이 손상되면서 발생하는 것으로 알려져 있다.

암 전이를 극복하기 위해서는 암의 악성화 및 전이 메커니즘을 규명하고, 이를 제어할 수 있는 새로운 치료 전략을 수립하는 것이 필요하다.

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 생명과학부 남정석 교수 연구팀이 암 전이 단백질인 ‘디스에드헤린(Dysadherin)’이 콜라겐의 분해 및 재배치를 통해 암의 악성화와 전이를 촉진한다는 사실을 규명했다고 밝혔다.

‘디스에드헤린’은 암에서만 발현하는 단백질로 특히 침윤성과 전이성이 강한 암일수록 발현 정도가 높은 것으로 밝혀져 미국 국립 인간유전체연구소(NHGRI)의 질병유전체 데이터베이스에서 암 전이 단백질로 분류되고 있다.

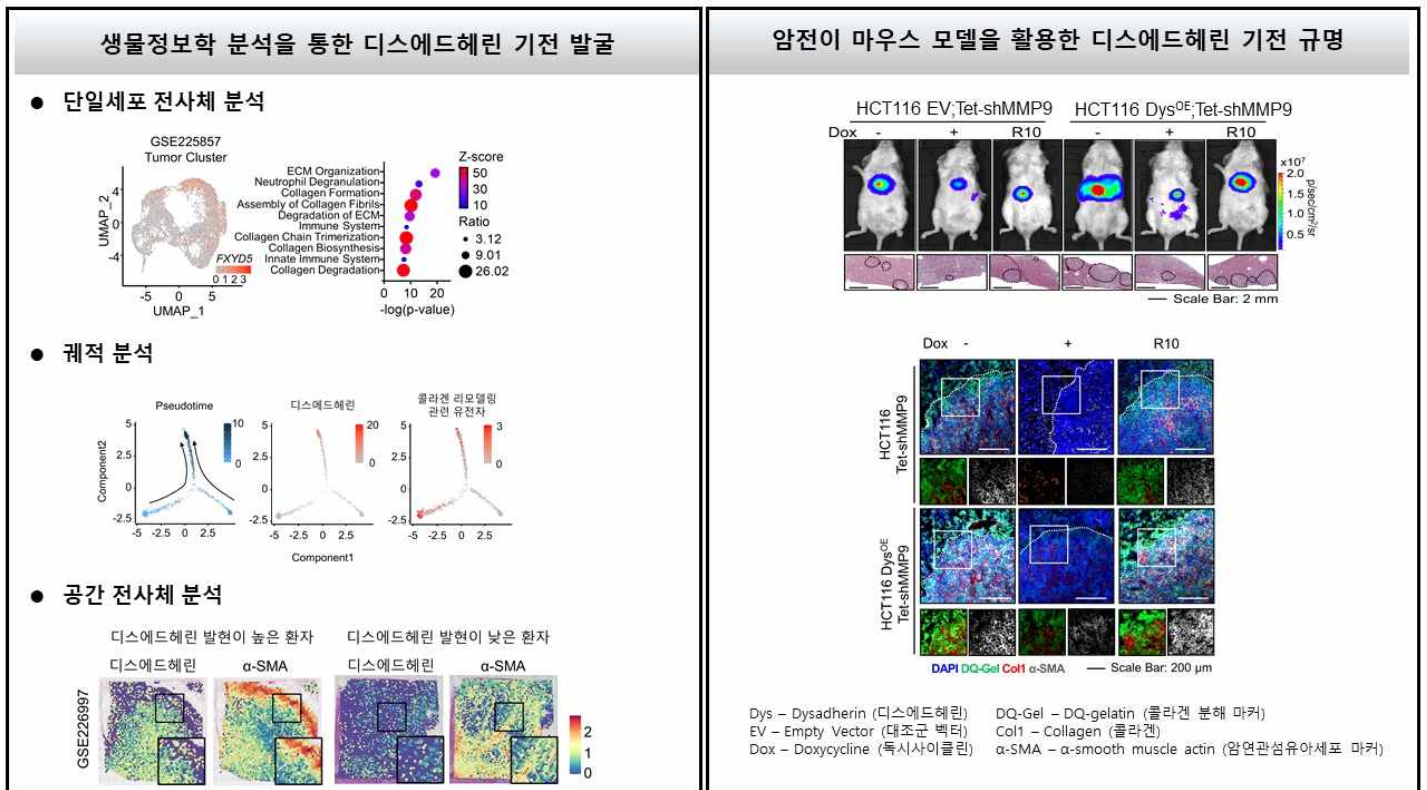
연구팀은 지난 2022년 수행한 선행 연구*에서 디스에드헤린이 세포신호변환을 통해 암의 악성화 및 전이를 유도한다는 사실을 밝히고, 이를 억제하는 펩타이드 항암제를 발굴한 바 있다.

선행 연구를 바탕으로 대장암 환자의 단일세포 공개데이터 분석 및 임상 조직 분석을 통해 디스에드헤린이 종양 미세환경* 내 세포외기질(Extracellular Matrix, ECM)의 대표적 구성 성분인 **콜라겐의 리모델링***에 중요한 역할을 한다는 것을 규명하였으며, **암의 악성도가 높을수록 이러한 현상이 더욱 활발히 일어난다는 사실을** 밝혔다.

* **선행 연구**: 의학 분야 상위 6.07% 국제학술지 《테라노스틱스(Theranostics)》에 2022년 5월 21일 온라인 게재되었으며, 신규 펩타이드 및 이를 포함하는 항암용 조성물에 대한 특허를 출원하였음.

* **종양 미세환경**: 혈관표피세포, 면역세포 및 섬유아세포 등의 주변 세포들과 세포외기질로 구성되어 있으며, 암세포와 끊임없이 상호작용하며 성장, 악성화, 전이 촉진에 중요한 역할을 함. 이에 따라 최근 종양미세환경에 대한 연구가 주목받고 있음.

* **콜라겐 리모델링**: 콜라겐의 분해와 재배치를 포함한 구조적 변화

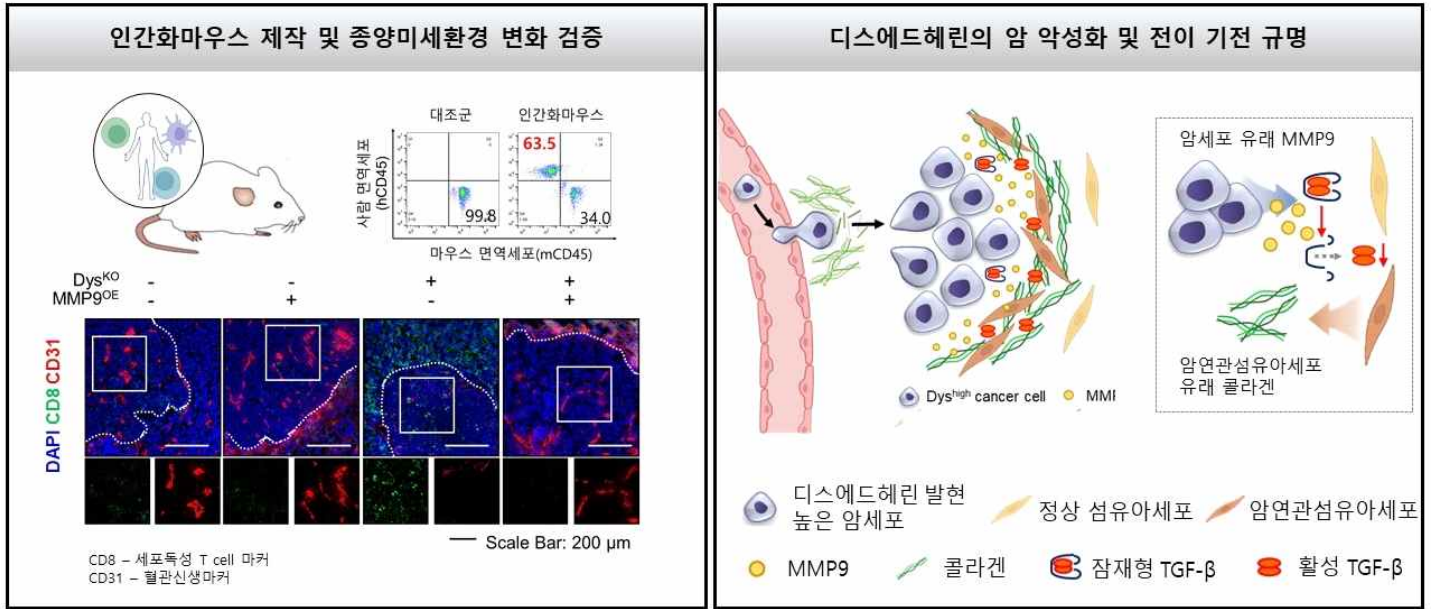


▲ **디스에드헤린에 의한 콜라겐 리모델링 기전 규명**. 다양한 생물정보학적 분석(왼쪽) 및 암전이 마우스 모델(오른쪽)을 활용하여 디스에드헤린의 콜라겐 리모델링 기전을 규명함.

연구팀은 구체적인 기전으로 **디스에드헤린이 매트릭스 메탈로프로티에이즈-9(MMP9)*의 발현을 증가시키고**, 이를 통해 **콜라겐의 분해 및 암 연관섬유아세포(Cancer-Associated Fibroblast, CAF)의 활성화를 통한 콜라겐의 재배치를 촉진하여 암의 악성화와 전이를 유도한다는 사실을** 밝혔다.

* **메트릭스 메탈로프로티에이즈-9(Matrix Metalloprotease-9, MMP9):** 기질 금속단백질분해효소의 일종으로, 세포 외부에 존재하는 콜라겐과 같은 다양한 세포외기질을 분해하고 재구성하는 역할을 하는 단백질. 일반적으로 조직의 재생과 치유과정에 기여하지만, 비정상적인 활성화는 염증·암 전이 등과 같은 질병을 일으킴.

나아가 연구팀은 인간화 마우스*를 만들어 이를 통해 디스에드헤린/MMP9 신호전달 매개의 콜라겐 리모델링이 면역억제 및 혈관신생을 촉진하여 암세포 친화적 종양 미세환경을 형성하는 데 기여한다는 사실도 확인했다.



▲ **디스에드헤린의 암 악성화 기전 규명.** (왼쪽) 인간화마우스를 활용하여 디스에드헤린 매개의 콜라겐 리모델링이 종양미세환경 변화에 미치는 영향을 규명하였음. (오른쪽) 디스에드헤린의 신규 암 악성화 및 전이 기전 도식화

또한, 선행 연구에서 발굴한 펩타이드의 디스에드헤린 매개 인테그린(integrin, 세포 간 결합에 관련된 분자) 신호전달에 대한 억제 효과를 추가 검증하여 **미국 특허를 등록(등록 번호 US 12,024,546 B2)**하였다.

* **인간화 마우스:** 인간의 세포 또는 조직을 쥐에 이식하여 인간과 동일한 면역 시스템을 갖게 하는 만들어진 모델로, 쥐와 인간의 유전자를 모두 가지고 있다는 특징이 있다.

남정석 교수는 “이번 연구는 암 전이 단백질인 디스에드헤린에 의한 **종양 미세환경 변화를 통해 암의 악성화와 전이를 촉진하는 신규 메커니즘을 규명**했다는 데 의의가 크다”면서 “이는 향후 종양 악성화 및 전이를 제어할 수 있는 **새로운 치료 전략의 기반을 마련하는 데 기여할 것으로 기대한다**”라고 설명했다.

GIST 생명과학부 남정석 교수가 지도하고 이충재 박사(국립암센터 박사후연구원)가 수행한 이번 연구는 한국연구재단의 중견연구자지원사업과 바이오의료기술개발사업, IRC 선도연구센터지원사업, GIST GRI 사업의 지원을 받았으며, 국제학술지 《네이처 커뮤니케이션즈(Nature Communications)》에 2024년 11월 30일 게재됐다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Nature Communications (IF 게재 저널명 및 게재 저널의 영향력 지수(IF: 14.7, 2023년 기준))
- 논문명 : The dysadherin/MMP9 axis modifies the extracellular matrix to accelerate colorectal cancer progression
- 저자 정보 : 이충재 (제1저자, GIST), 장태영, 전소엘, 윤현지, 조영훈, 임다예 (이상 공동저자, GIST), 남정석 (교신저자, GIST)