

TOP 10 RESEARCH  
ACHIEVEMENTS

# 종양 후성유전학적 리프로그래밍 기술 개발

Epigenetic Reprogramming of Cancer via Microenvironment Engineering

소속학과 바이오및뇌공학과

연구책임자 김필남

홈페이지 <http://pilnamkim.kaist.ac.kr>

최근에 암면역치료의 임상적 성공에 힘입어 종양미세환경에 대한 관심과 연구가 증가하고 있으나 종양 미세환경의 물리적 요인이 암세포의 악성화 및 치료반응에 어떤 영향을 주는지에 대한 연구는 거의 없었다. 본 연구에서는 인간의 종양미세환경과 유사한 위암실험모델을 개발하고, 이를 이용하여 단단해진 미세환경에 의한 위암세포의 후성유전학적 악성화 메커니즘을 규명하였다. 암을 유발하는 단백질로 잘 알려진 YAP (Yes-associated protein)의 DNA 가 단단해진 조직내에서 후성유전학적 변화인 DNA 탈메틸화가 유도되어 악성화가 촉진됨을 밝혔다. 또한, 단단하게 변성된 미세환경을 다시 물렁한 조직으로 변화할 경우, 악성화된 위암 세포에서 후성유전학적 역전현상이 일어나 악성화가 약화됨을 확인하였다. 본 연구 결과는 치료가 어려운 난치성 미만형 위암의 악성화를 촉진하는 원인을 규명하므로써 새로운 치료 가능성을 제시하였고, 위암 뿐만 아니라 다양한 암종의 유사한 표현형의 암에 대한 치료 확장성에 기여할 것으로 기대한다.

## 1. 연구배경

대부분의 고형암의 경우에는 암의 진행과정에서 종양조직주변의 세포외기질 (Extracellular Matrix, ECM)의 물리/기계적 특성 변화를 수반하고, 이는 암을 포함한 조직 내의 세포의 성장을 비롯한 생물학적 상태 변화를 일으킬 수 있음이 밝혀지면서, 암세포의 물리/기계적 자극에 대한 연구의 중요성이 증대되고 있다. 특히, 이러한 세포-외부환경적 요인은 세포의 가역적 혹은 비가역적인 후성유전학적 변화를 동반할 수 있으나, 외부환경적 요인의 제어가 불가능하여, 이와 관련된 연구는 전무하다.

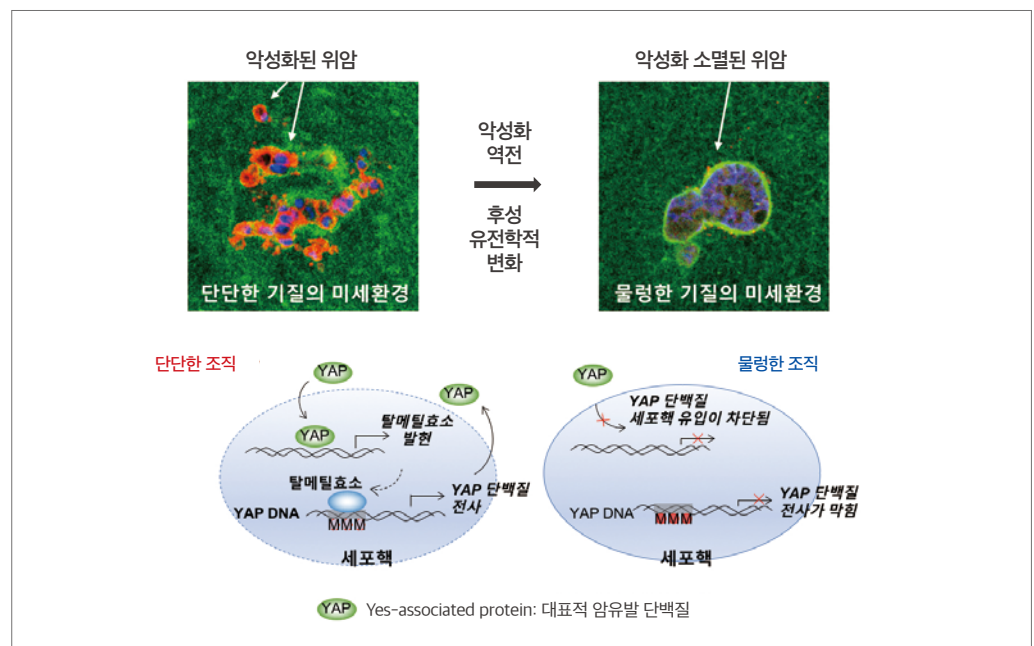
## 2. 연구내용

본 연구에서는 종양미세환경의 물리/기계적 변화에 의한 암세포의 악성화 기전을 후성유전학적 관점에서 분석하고 그 메커니즘을 규명하였다. 종양 내 세포외기질물질 (ECM)의 대부분의 구성성분인 콜라겐 단백질을 활용하여 in situ 조직 물성을 변화시킬 수 있는 종양미세환경을 구현하였다. 이러한 시스템을 이용하여 위암세포주를 배양하여 물성 변화에 따른 암화진행과정, 악성화과정, 악성화 소멸과정 등 다양한 병리생태를 실시간 분석하였다. 유전체 분석을 통해서 외부적 환경에 따른 가역적인 특성을 보이는 유전자를 추출하여 분석한 결과 유전자 (DNA)의 메틸레이션을 조절하는 효소들에서 가역적인 변화가 수반됨을 확인 하였다. 이러한 결과를, 공개 DB (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 및 공개

메틸레이션 프로파일을 이용해서 단백질을 특정한 결과, 암을 유발하는 단백질로 알려진 YAP (Yes-associated protein) 의 DNA 가 단단해진 조직 내에서 후성 유전학적 변화인 DNA 탈메틸화가 유도되어 악성화가 촉진됨을 확인 하였다. 효소를 이용해 단단하게 변성된 조직의 물성을 바꾸게 되면 악화된 암세포들의 악성이 약화되는 형질역전(Phenotype Reversion)현상이 일어나고, 항암제 내성이 낮아지는 세포로 변화함을 확인하였다. 본 연구를 통해서, 종양미세환경의 변화에 의한 세포의 변화는 유전학적/후성유전적으로 역전되는 현상이 관찰되었고, 이는 종양미세환경 타겟-암의 악성화를 제어하고 치료 할 수 있음을 시사한다.

### 3. 기대효과

본 연구 결과는 인체와 유사한 종양미세환경을 구현하는 암모델을 제작 할 수 있기 때문에 가능한 연구 결과로, 종양미세환경의 후성유전학적 변화를 유발할 수 있는 ‘암의 물리적 치료’ (예시: 초음파를 통한 섬유조직 변성 등) 와 같은 혁신적인 치료법의 개발이 가능할 것임을 시사한다. 이를 통해, 임상적으로 가장 어려운 scirrhus cancer 의 새로운 치료 가능성을 제시하고 있으며, 본 접근 방식을 확장하여, 위암, 뿐만 아니라 다양한 암종의 유사한 표현형의 암에 대한 치료 확장성에 기여할 것으로 기대한다.



#### 연구 성과

[논문] M. Jang, J. An, S. W. Oh, J. Y. Lim, J. Kim, J. K. Choi\*, J.-H. Cheong\*, P. Kim\*, "Matrix stiffness epigenetically regulates the oncogenic activation of the Yes-associated protein in gastric cancer", Nature Biomedical Engineering, (2020) [2020 IF: 18.952] [언론보도 14건]  
 J. Cha, P. Kim\*, "Time series assessment of the effects of hypoxic stress on glioma tumorsphere development within engineered microscale niches", Biomaterials (2019) [2019 IF: 10.317]  
 [수상] 2019 한국 로레알-유네스코 여성과학자상 펠로우십 수상 [한국로레알-유네스코]  
 2019 한국과학기술 논문우수상 수상 [한국과학기술단체총연합회]

#### 연구비 지원

KAIST 미래형 시스템 헬스케어 연구개발 사업  
 한국연구재단 기초연구사업인 중견연구자지원사업 및 보건복지부 연구중심병원 R&D 사업