

간암 축진의 작용 원리 규명

유전체의학연구센터
염영일 2010.5.

연구개요 ··항암성 인자인 TGFβ의 신호전달체계가 간암에서 암 축진성으로 바뀌는 새로운 메커니즘을 규명함.

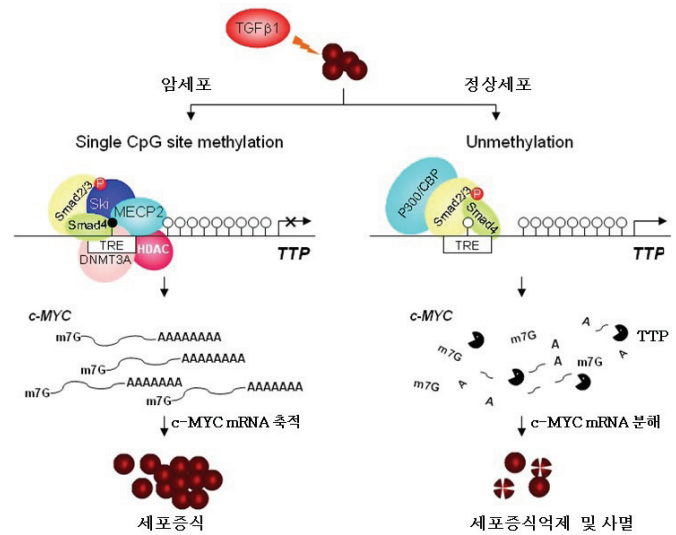
개발내용 ··간암 환자에서 많이 분비되는 TGFβ가 항암성 생리활성물질(사이토카인)임에도 불구하고 오히려 암 전이를 촉진시키게 되는 새로운 메커니즘을 규명함.

··TGFβ가 TTP 유전자 발현을 조절할 때 사용하는 독특한 모양의 분자스위치(CpG 스위치)가 존재함을 발견됨.

··간암 세포에서는 이 스위치가 DNA 메틸화(DNA methylation) 현상에 의해 기능이 마비되어 있어, 그 결과 세포가 TGFβ의 암 억제 기능에 저항성을 갖게 됨으로써 간암 세포에서 TGFβ 신호 전달회로의 기능이 암 억제 모드로부터 암 축진 모드로 전환됨을 발견함.

··간암에서 항암성 TGFβ 신호전달체계가 암 축진성으로 변화되는 메커니즘을 새로이 밝힌 세계 최초의 연구결과임.

활용사례/효과 ··암환자 사망의 결정적 요인인 암 전이과정에서 중요한 역할을 하는 TGFβ 신호의 기능을 정상화시킴으로써 암의 악성 진행을 조기에 차단하는 치료제 개발의 중요한 근거를 제공함.



항암성 인자인 TGFβ의 신호전달체계가 간암에서 암 축진성으로 바뀌는 작용원리

(오른쪽 그림) 정상세포에서는 TGFβ가 오면 TTP의 발현을 촉진하는 활성형 전사조절자 (Smad2/3, Smad4, P300/CBP 등)들이 TTP 프로모터 내의 TGFβ 반응부위 (TRE)에 결합하여 TTP 발현을 증가시키게 되고, 그 결과로써 TTP에 의해 세포 증식인자인 c-Myc mRNA의 분해가 촉진됨으로써 세포 증식이 억제되고 사멸이 일어난다.

(왼쪽 그림) 간암 세포에서는 TRE에 있는 'CpG 스위치'가 DNA 메틸화되어 있어서 불활성형 전사조절자 (DNMT3A, MECP2, HDAC, Ski 등)들이 결합하므로 TTP의 발현이 억제되어 있다. 이 결과 c-Myc mRNA가 TTP에 의해 분해되지 않고 계속 쌓이게 됨으로써 TGFβ가 있어도 세포의 증식이 억제되지 않고 오히려 촉진되게 된다.