

세포내 단백질 ‘에니그마’ 발현 낮추면 암세포증식억제

유전체의학연구센터
임동수/정초록 2010.11.

연구개요··세포 내 단백질의 하나인 에니그마(Enigma)가 암세포 증식에 영향을 주어 결과적으로 항암제의 내성을 증가시킨다는 현상을 처음 발견함.

개발내용··암 유발효소 Mdm2가 에니그마에 의해 활성화되고 이로 인해 암 발생억제유전자 p53의 기능이 떨어짐으로 암 세포의 증식이 활발해지는 현상을 발견하고 이 결과는 에니그마가 암세포의 항암제 내성을 유발하는데도 관여하고 있음을 제시함.

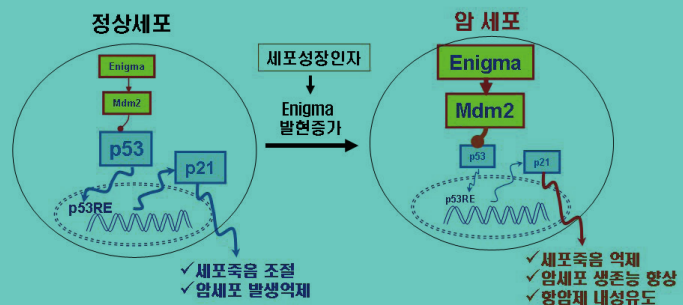
··사람의 간암 및 위암 조직에서 에니그마와 Mdm2가 암 세포내에 같은 곳에 자리 잡고 있으며, 에니그마와 Mdm2가 많으면 p53이 적게 존재한다는 사실과 에니그마가 많이 발현되는 암 세포의 경우 항암제 아드리아마이신(ADR)를 투여해도 지속적으로 증식하지만, 에니그마 발현을 차단하면 암 세포의 증식이 현저하게 감소하는 것을 생쥐 종양모델에서 실험적으로 입증함.

··에니그마가 Mdm2의 단백질 분해 작용인 자가 위비키틴화(auto-ubiquitination)를 방해하여 Mdm2의 세포내 농도를 증가시키고 이 Mdm2에 의한 p53의 분해를 촉진하여 p53의 세포내 농도를 감소시키는 현상을 확인함.

활용사례/효과··에니그마가 간암, 위암 등을 포함하는 암 표적 치료제 개발에 유용하게 활용됨.

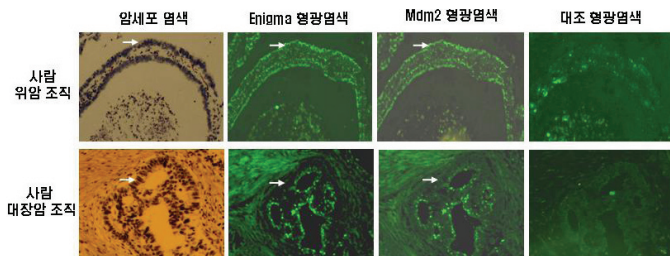
··에니그마의 발암성을 근거로 하는 암 치료기술에 관하여 국내외에 특허를 출원함.

··*Journal of Clinical Investigation*지 온라인판에 게재함.



Enigma가 Mdm2-p53 암 억제경로에 미치는 효과

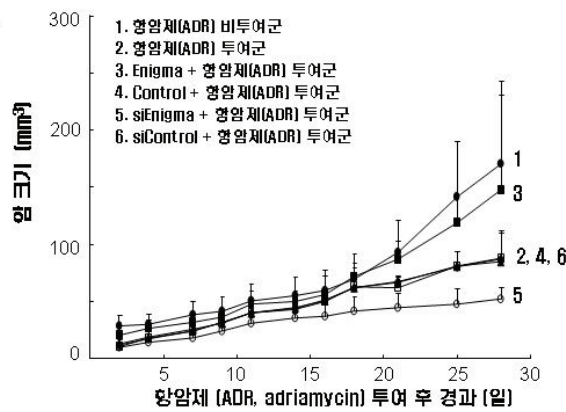
정상세포에서는 Enigma의 발현정도가 낮아 p53의 기능이 정상적으로 작동되어 비정상적인 세포가 발생할 경우 세포를 죽게 만들어(사멸) 암 세포의 발생을 막는다. 암 세포와 같이 세포의 증식이 빠르게 일어나는 조건에서는 Enigma의 발현량이 증가하게 되는데 이는 Mdm2의 안정화 및 활성화를 유도하고, 결과적으로 세포내 p53 발현량을 감소시켜 세포의 사멸을 유도하여 암 세포 생존능을 향상시키고 항암제에 대한 내성을 유도한다.



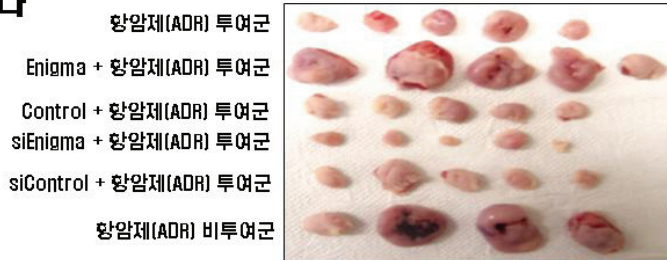
사람의 암 조직에서 Enigma와 Mdm2의 발현 양상

위암 및 대장암조직에서 Enigma와 Mdm2는 암 세포 안에 같은 곳에 함께 존재한다. 화살표는 암 세포를 표시한다.

가



나



생쥐종양모델에서 Enigma가 암 세포증식에 미치는 효과

(가) Enigma의 발현량을 달리 한 다음 간암 세포주를 생쥐 피하에 이식한 후 항암제 아드리야마이신(ADR)을 투여하고 간암 세포 증식을 28일간 조사한 결과 Enigma의 과다발현은 항암제(ADR)의 효과를 무력화시키고, Enigma 발현의 차단은 항암제의 효과를 증대시킨다.

(나) 28일 후에 생쥐에서 적출한 간암 세포 덩어리 사진.