



2022. 2. 8.(화)

문의:

연구책임자 구자록 교수(02-3668-7919) / 공동교신저자
 연구책임자 정승용 교수(02-2072-0152) / 공동교신저자
 연구진 김순찬, 연수연구원(02-3668-7914) / 제1저자

대장암 오가노이드를 사용한 단일 종양유래 분자 이질성 및 항암제 반응성 예측 단일 종양 유래 분자 이질성 및 항암제 반응성

□ 내용 1

- 이 연구에서 본 연구진은 개별 대장암 환자의 종양내 이질성을 모델링 하기 위해 12명의 대장암 환자로부터 43개의 대장암 오가노이드와 23개의 대장암 세포주를 수립하였다. 수립한 모델을 통해 대장암은 단일 종양내에서 유전체뿐만 아니라 전사체 단계에서도 매우 이질적임을 밝혀내었다. 또한 오가노이드와 세포주가 모두 원발성 종양의 유전체적 이질성을 유지한다는 것을 확인하였으며, 전임상 모델로 널리 쓰이는 세포주보다 오가노이드가 전사체 및 단백질체의 이질성을 보다 잘유지하는 모델임을 확인하였다.
- 유전형 분석을 통해 종양유발 인자로 널리 알려진 유전자 (APC, KRAS, SMAD4, TP53 등)들의 돌연변이는 종양 전반에 존재하며, 암이 발생한 위치마다 특이적으로 존재하는 돌연변이에 의해 대장암의 종양내 이질성이 유도됨을 밝혀내었다.

□ 내용 2

- 이러한 유전체, 전사체, 단백질체 이질성은 동일 환자에서 유래한 대장암 오가노이드의 약물 반응에 크게 영향을 주었으며, 특히 유전체와 전사체의 상호 분석을 통하여 보다 정확한 대장암 약물 반응 예측이 가능함을

밝혀내었다.

- 이러한 결과는 단일 생검 기반 오가노이드는 환자 반응을 정확히 예측하는 데 본질적인 한계가 있음을 시사하며, 종양내 이질성으로 인한 항암제 내성을 극복하기 위해서는 전사체 및 단백질체의 종양 이질성에 대한 포괄적인 이해와 종양 전반에 존재하는 체세포 돌연변이를 표적으로 하는 항암제 검색이 병행되어야 한다. 본 연구는 한국세포주연구재단, 서울대학교병원, 한국연구재단(다부처 생명연구자원 선진화사업, 배양세포 클러스터 육성)의 지원으로 수행되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연구결과

※ 연구성과에 대한 개괄적인 내용을 서술한다

Multifocal Organoid Capturing of Colon Cancer Reveals Pervasive Intratumoral Heterogenous Drug Responses

Soon-Chan Kim*, Ji Won Park, Ha-Young Seo, Minjung Kim, Jae-Hyeon Park, Ga-Hye Kim, Ja Oh Lee, Young-Kyoung Shin, Jeong Mo Bae, Bon-Kyoung Koo, Seung-Yong Jeong*, and Ja-Lok Ku*

(Advanced Science. 2021 Dec 17 온라인 사전출판, IF=16.806)

종양내 이질성은 약물 반응의 저항성에 관여하여 결장직장암 치료의 효율을 저해한다. 본 연구실에서는 12명의 환자로부터 단일 종양의 여러 영역에서 분리된 세포주와 오가노이드를 수립하였고, 오가노이드와 세포주 모델을 사용하여 whole exome sequencing 및 RNA sequencing을 수행하였다. 또한, 수립된 오가노이드와 세포주 모델을 사용하여 임상적으로 사용 가능한 24개의 항암화학물질에 대해서 약물 반응을 측정하였다. 이를 통하여 12명의 환자 모두에서 종양의 영역에 따른 다양한 분자 이질성을 발견하였고, 같은 환자유래 종양 영역에서도 각 부위마다 약물 반응에 차이가 있음을 증명하였다. 특히, 분자표적이 같은 항암제라도 작용 기전에 따라서 단일 종양내 여러 부위에서 수립한 오가노이드들에 대해 다른 반응성을 보이는 것을 발견하였다. 또한 세포주/오가노이드 소재와 NGS/항암제 데이터의 연계를 통하여 단일 생검 기반 임상 진단은 다양한 아형 클론 이루어진 암종을 치료하기에 적합하지 않은 것을 제시하였고, 이를 극복하기 위해서는 다양한 유전자 인자와 전사체 및 단백질 이질성의 포괄적인 통합과 병행하여 모든 암 아형 클론이 공유하는 돌연변이를 표적화하는 것이 중요한 것을 제시하였다.

용 어 설 명

※ 보도자료에 포함된 전문 용어에 대해 간단한 설명한다.

1. 종양내 이질성(Intra-tumor heterogeneity)

- 동일 종양 조직 안에서도 서로 다른 특성을 지닌 암세포들이 함께 존재하는 것 또는 상태.

2. (종양)오가노이드((tumor) organoid)

- 줄기세포(성체줄기세포, 배아줄기세포, 유도만능줄기세포)나 암줄기 세포로부터 계통 발생 및 분화를 통해 형성된, 자가 재생 및 자가 조직화가 가능한 3차원 세포 집합체.

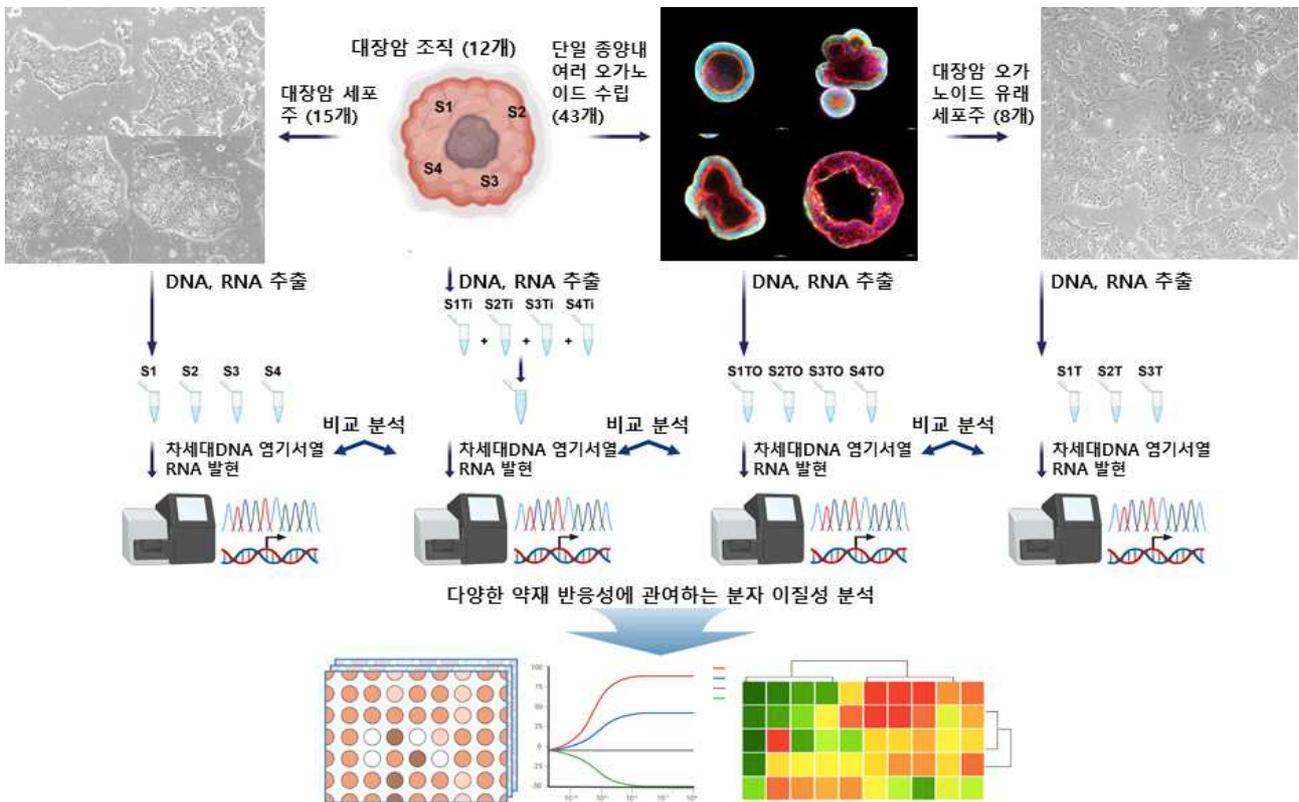
3. 돌연변이(Mutation)

- 체세포에서 발생하는 체세포 돌연변이와 생식세포에서 발생하는 생식세포 돌연변이로 나뉘어진다. 생식세포 돌연변이는 자손으로 전달되는 반면 체세포 돌연변이는 유전되기 어렵다.

그림 설명

※ 연구성과를 도식화 할 수 있는 그림이나 표, 그래프가 있다면 추가 후 간략히 설명한다

단일 종양의 영역에 따른 약물 반응 예측 모델



개별 대장암 환자의 종양내 이질성을 모델링 하기 위해 12명의 대장암 환자로부터 43개의 대장암 오가노이드와 23개의 대장암 세포주를 수립하였다. 수립한 모델을 통해 대장암은 유전체뿐만 아니라 전사체 단계에서도 매우 이질적임을 밝혀내었다.