

두경부 종양조직에서 Binding Protein의 발현에 의한 비분비성 Basic Fibroblast Growth Factor(FGF2)의 활성화

Yonsei Cancer Center, Yonsei University
College of Medicine, Lombardi Cancer
Center, Georgetown University
School of Medicine

Hyun Cheol Chung, Frank Czubayko,
Richard V. Smith, Anton Wellstein

섬유아세포 성장인자군(fibroblast growth factor family : FGF)에 속하는 많은 polypeptide 성장인자는 상처치유와 종양 증식과정에서 신생혈관의 생성을 유도한다. 여러 연구자들에 의해 정상 태아, 정상 성인의 조직과 암조직내에 고농도의 acidic FGF(FGF1)와 basic FGF(FGF2)가 관찰되었고 이들의 강력한 내피세포증식작용도 이미 관찰되었다. 그러나 정상 조직에서는 이들 두 FGF가 세포막의 기질에 부착되어 있으며 세포외로 분비에 필요한 signal peptide를 가지고 있지 않아 어떠한 기전에 의해 이들 두 인자가 세포막에 존재하는 수용체에 결합하여 신호전달체계가 작동되는지는 규명되어 있지 않다.

최근 signal sequence를 포함하고 이들 FGF1 및 FGF2와 가역적 결합을 하는 분비성 결합단백질(binding protein : BP)이 관찰되어 본 연구에서는 종양성장에서 이 BP의 역할을 규명하고자 한다. 먼저 정상 뇌, 심장, 근육, 신장, 피부, 간, 비장, 폐조직과 11예의 두경부 평편상피암조직과 2개의 평편상피세포암세포주에서 BP의 mRNA를 Northern blot으로 조사한 바, 2개의 상피세포암 세포주와 9예의 암환자 조직에서 mRNA의 발현이 관찰되었다. 다음 단계로 FGF2를 생성하나, 분비는 하지 못하는 SW-13 세포주에 BP의 유전자를 형질도입시 SW-13의 종양형성능이 증가하였다. 이 증가된 종양형성능이 BP에 결합하여 분비된 FGF2가 가정하고 여기에 항FGF2 항체를 투여시 다시 SW-13세포주의 종양형성능이 감소함을 관찰하였다.

SW-13세포막외로 FGF2가 분비됨을 확인하기 위하여 우태아혈청이 없는 세포배양액으로 SW-13세포주를 배양후 배양액을 수확하여 heparin-sepharose를 사용하여 용출한 바, FGF2가 용출되는 지점에서 생물학적 활성이 관찰되었으며 이 활성 역시 항FGF2 항체에 의해 소실되었다. 마지막으로 생체 실험을 하기위해 자연 SW-13 암세포주와 BP 유전자를 형질도입한 SW-13 암세포주를 누드마우스에 피하 주입후 종양형성능을 조사한 바, 형질도입이 시행된 SW-13 암세포주만 누드마우스에서 종양을 형성함이 관찰되었다. 이러한 결과로 분비된 BP가 비분비성 FGF를 분비시켜 활성화함을 in vitro 및 in vivo에서 확인되었다. 아울러 많은 두경부암 조직에서 관찰되는 BP의 발현은 이들이 신생혈관의 생성을 촉진함으로써 암의 진행에 관련됨을 제시하였다. 따라서 두경부 종양의 예후인자로서 BP 유전자 발현의 임상적 의의에 대한 연구가 계속 필요하겠다.

흑색종에서 종양 성장인자를 표적으로 한 생물학적 전이 억제 치료

Yonsei Cancer Center, Yonsei University
College of Medicine Lombardi Cancer
Center, Georgetown University
School of Medicine

Hyun Cheol Chung, Nicola Hartman,
Anton Wellstein

종양생성은 정상세포의 형질전환과 지속적 증식에 의해 발생하는 현상이다. 종양생성후 이차적인 종양의 진행은 종양세포와 주위 정상기질의 상관관계에 의해 발생한다. 따라서 종양세포에서 분비되는 polypeptide 종양 성장인자가 숙주의 반응을 유도하는 가장 중요한 인자로 여겨진다. 끊임없이 증식을 계속하는 암세포에서 분비되는 polypeptide 성장인자의 중요한 역할은 종양조직내로 영양분을 공급할 수 있는 신생혈관을 생성함이다. 실제로 많은 연구에 의해 신생혈관의 생성이 없는 종양이