

두경부종양의 유전자요법 및 면역요법

서울대학교 의과대학 내과학교실
허 대 석

항암치료에서는 1950년대까지는 수술요법이, 1960년대에는 방사선요법이, 1970년대는 항암화학요법이 발전하였는데 각각의 치료방식을 단독 혹은 복합적으로 적용하여 일부의 종양에서는 현저한 치료성적의 향상을 가져온 것이 사실이나, 대부분의 종양에서는 치료 성적이 크게 향상되지 못하였으며, 기존의 치료방식만으로는 암을 정복하지 못할 것같은 두려움을 느끼고 있다. 이같은 배경에서 1980년대에 암을 정복할 수 있는 가능성을 지닌 새로운 치료법으로 기대를 모은 치료방식중의 하나가 면역요법이다.

암에 관한 면역요법은 정상생체내에 이미 존재하는 면역반응을 이용한 치료법으로, 수술요법, 방사선요법, 항암화학요법과 같은 기존의 다른 치료법에서는 피할 수 없는 정상조직에 대한 손상을 최소한으로 야기시키면서, 기존의 치료방식과는 다른 측면에서 암을 공격할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 그러나, 암에 관한 면역요법은 이론상으로 대단히 매력적이나, 구체적인 성과를 거두지 못하고 있었다. 그런데, 최근 면역학분야의 발전과 더불어 면역요법의 항암효과가 입증되고 있는데 이같은 발전을 이루게 한 가장 중요한 기술적인 혁신은 단세포군항체(monoclonal antibody) 생산기법과 유전자재조합기법(recombinant DNA technology)이다.

단세포군항체 생산기법은 특정 항체를 대량 생산할 수 있게 하였고, 유전자재조합기법은 생체에 극미량으로 존재하는 cytokine과 같은 물질을 실험실에서 대량으로 생산하는 것을 가능케함으로써, 면역학에 대한 이해를 증진시켰고, 아울러, 이같은 물질을 보다 순수한 형태로 다량으로 사용할 수 있게 됨으로써 종양환자의 치료영역에서도 큰 발전을 가져왔다.

또, 1990년대에 들어 관심을 끌고 있는 분야는 암의 병태생리에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 유전자

변환상태를 유전자수준에서 교정하고자 하는 유전자요법이다. 특히, 지난 20~30년 사이에 많은 기술적 발전을 보인 분자생물학은 이같은 문제의 해결에 큰 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

특히 두경부종양이 이러한 새로운 시도들의 target 으로서 좋은 이유는 병변부위가 가시적인 경우가 많아 직접 조양자체를 조작하는 것이 가능하고, 쉽게 절별의 경과를 관찰할 수 있다는 점이 아닌가 생각된다.

1. 면역요법

두경부종양에만 특수하게 적용될 수 있는 면역요법이 따로 개발된 것은 없고, 다른 종양에 대한 면역요법의 적용과 같은 맥락에서 연구가 진행되어 왔다. 면역요법은 사용되는 제제가 대상개체에 특이성을 지니는지 여부에 따라 특이, 비특이요법(specific vs. non-specific)으로 구분되고, 사용되는 제제가 개체의 면역을 능동적으로 유발하는 것인지 혹은 수동적으로 전달하는 것인지에 따라 능동, 수동(active vs. passive)요법으로 구분된다.

이 방식에 의하면 면역요법을 Table 1과 같이 분류할 수 있는데, 전통적으로 시도되었던 암에 관한 면역요법을 각 분류방식에 따라 나열하면 능동, 특이요법(active, specific immunotherapy)으로는 종양세포를 비활성화한 후 환자에게 주입하는 tumor-cell vaccine을 들 수 있고, 능동, 비특이요법(active, non-specific therapy)으로는 BCG와 같은 물질을 주입하여

Table 1. Options of cancer immunotherapy

	Specific	Non-specific
Active	Tumor-cell vaccine	BCG
	Genetically engineered vaccine	Cytokines
Passive	Serotherapy	Immune effector cells
	Monoclonal antibodies	LAK, TIL

환자의 면역능을 전반적으로 항진시킴으로써 암을 퇴치코저 하는 노력을 들 수 있고, 수동, 특이요법(passive, specific therapy)으로 어떤 특정 암을 경과한 환자의 혈청요법을 들 수 있으며, 수동 비특이요법(passive, non-specific therapy)으로는 natural killer(NK) cell과 같은 면역세포를 환자에게 주입하는 노력을 들 수 있다.

2. 유전자요법

현재까지 순수하게 두경부암에 대한 유전자요법의 시도로서 다음과 같은 protocol들이 미국 NIH/ORDA (Office of Recombinant DNA Activities)의 review를 신청하였고, 그 중에서 wild-type p53 유전자를 adenoviral vector를 이용하여 두경부암 환자에게 이입하고자 하는 protocol들이 임상시험중이다(Table 2).

두경부종양에 대한 유전자요법에서 다른 종양과 비교하여 특수한 치료방식이 개발된 것은 아니나, 쉽게 접근할수 있는 종양모델로서 두경부종양에 임상시험이

활발히 진행되고 있다. 두경부종양에 시도되고 있는 유전자요법의 공통된 특징은 1) intratumoral injection(in vivo manipulation), 2) liposome이나 adenoviral vector와 같은 intratumoral injection에 유용하게 이용될 수 있는 vector system이 널리 이용되고 있다는 점이다.

아직 어느 유전자요법도 어느 질환모델에서도 기존의 치료방식을 대체할 수 있을 정도의 기술발전에는 이르지 못한 상태이지만, 1) 현재 각 나라마다 국책사업으로 진행되고 있는 "Human Genome Project"가 성과를 거두어 인체의 유전자에 대한 보다 광범위한 이해를 통하여 치료유전자의 개발이 진척되고, 2) 이렇게 발견된 치료유전자를 환자의 필요한 부위에 주입하여 적절히 발현시키는 vector system에 대한 연구가 성공적인 발전을 거둔다면 DNA자체가 두경부종양과 같은 난치병을 치료하는 중요한 치료제로 사용될수 있는 날이 올것이다.

Table 2. Current protocols solely for patients with head and neck cancers

(NIH/ORDA ; as of Feb 1998)

Transferred nucleic acid	Method of transfer	Principal investigator/Title
HLA-B7/beta-2 b2Microglobulin	Lipofection 12/15/95	JL Gluckman : A phase II study of allovactin-7 in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck(<i>Univ of Cincinnati</i>)
HSV thymidine kinase	Retrovirus 7/15/94	JL Gluckman : Intratumoral infection of Herpes Simplex thymidine kinase vector producer cells(PA317/G1Tk1SvNa.7) and intravenous ganciclovir for the treatment of locally recurrent or persistent head and neck cancer(<i>Univ of Cincinnati</i>)
HSV thymidine kinase	Adenovirus 2/13/96	BW O'Malley : A phase I study of adenoviral vector delivery of the HSV-tk gene and the intravenous administration of ganciclovir in adults with recurrent or persistent head and neck cancer(<i>Johns Hopkins Univ</i>)
p53 cDNA	Adenovirus 12/2/94 → 9/21/95	GL Clayman : Clinical protocol for modification of tumor suppressor gene expression in head and neck squamous cell carcinoma with an adenovirus vector expressing wild-type p53(<i>MD Anderson Cancer Center</i>)
IL-2 cDNA	DOTMA-cholesterol	BW O'Malley : A double-blind, placebo-controlled, single rising-dose study of the safety and tolerability of formulated hIL-2 plasmid in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck(<i>Johns Hopkins U</i>)
HLA-B7/beta-2 Microglobulin cDNA	DMRIE-DOPE	JL Gluckman : Phase II study of Immunotherapy by direct gene transfer with allovactin-7 for the treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck(<i>Univ of Cincinnati</i>)
p53 cDNA	Adenovirus	Breau RL : A phase II multi-center, open label, randomized study to evaluate effectiveness and safety of two treatment regimens of Ad5CMV-p53 administered by intra-tumoral injections in 78 patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck(<i>U of Arkansas</i>)
p53 cDNA	Adenovirus	Dreicer R : A phase II multi-center, open label, study to evaluate effectiveness and safety of Ad5CMV-p53 administered by intra-tumoral injections in 39 patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck(<i>Univ of Iowa</i>)

References

- 1) Human Gene Therapy Protocols : Last updated : 2-11-98, NIH/ORDA, 1998
- 2) Myers JN, Whiteside TL : *Immunotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck*. In : Myers EN, Suen JY eds. *Cancer of the head and neck*. 3rd ed. W.B.Saunders Co., p.805-817, 1996
- 3) 성명훈 : 두경부암에 대한 유전자요법의 현황. 제 2 차조양유전자요법연수강좌. 서울대학교 암연구센터, 1996
- 4) Clayman GL, el-Nagger AK, Roth JA et al : *In vivo molecular therapy with p53 adenovirus for microscopic residual head and neck squamous carcinoma*. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 1
- 5) OMalley BW Jr, Chen SH, Schwartz MR et al : *Adenovirus-mediated gene therapy for human head and neck squamous cell cancer in a nude mouse model*. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 1080
- 6) Calyman GL, Trapnell BC, Mittereder N et al : *Transduction of normal and malignant epithelium by an adenobirus vector : the effect of dose and treatment time on transduction efficiency and tissue penetration*. *Cancer Gene Ther* 1995 ; 2 : 105
- 7) Mobley SR, Clayman GL : *The promise of gene therapy in head and neck cancer*. *Curr Opinion Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 ; 4 : 82-87