




약 력

1. 인적사항

	성 명	라 선 영
	소속기관	연세의대 암전이연구센터
	직 위	조교수
	전자메일	rha7655@yumc.yonsei.ac.kr

2. 학력/경력

연 도	학교 / 기관	전공 / 직위	학위 / 비고
1990	연세대학교 의과대학	의학과	학사
1994	연세대학교 의과대학	의학과	석사
1997	연세대학교 의과대학	의학과	박사
1995	연세대학교 의과대학, 신촌세브란스병원	내과	전문의
1997	연세대학교 의과대학, 신촌세브란스병원, 암센터	혈액종양내과	분과전문의
1998 - 2000	텍사스주립대학 암센터 (The Univ. Texas Health Science Center at San Antonio, Cancer Therapy and Research Center)	종양학과 전임의 /박사후 연구원	
2001 - 현재	연세의대 암전이연구센터	종양생물학/조교수	

3. 주요연구실적(개조식, 간단하게)

- 유방암, 위암, 대장암
- 신약개발/임상연구
- Genomics/DNA chip
- Pharmacogenomics/Pharmacogenetics
- Angiogenesis
- Biomarker development
- Carcinogenesis and chemoprevention

Pharmacogenomics in Cancer Research

연세의대 암전이연구센터 라 선 영

현대의학의 발전으로 많은 질병들의 치료율이 개선되고 있으나, 암은 여전히 낮은 치료율과 약제 내성 및 부작용으로 많은 환자들이 의학적 고통 뿐 아니라 정신적, 경제적 문제점들을 호소하고 있다. 이와같은 문제점은 동일한 병리학적 특성을 가지는 종양이라도 사람마다 그 생물학적 특성이 다르며, 동일한 환자안에서도 종양의 시기에 따라 다양한 특성의 세포들이 공존하며 다양한 문제를 발생하는 tumor heterogeneity에서 기인하게 된다.

다행히 최근의 분자생물학의 발전과 인간유전체연구들의 활성화로 이와같은 다양한 암의 특성과 환자들의 특성을 이해하는 연구 방법들의 개발로 환자의 특성에 맞는 항암제를 효율적으로 투여하는 맞춤치료를 향한 노력을 지속하고 있다. 이와같은 맞춤치료의 일환으로 약제의 환자에서의 반응과 부작용을 예측하고자 최신의 high-throughput 기법을 도입한 것이 Pharmacogenomics이다.

즉, 지금까지의 항암치료는 암의 종류에 따라 임상연구 결과에 근거한 항암제를 선택하고 있다. 그러나 앞서 설명한 것처럼 암의 특성과 환자 반응의 다양화로 실제 항암효과는 기대에 미치지 못하여 많은 수의 환자들이 치료에 내성을 보일 뿐 아니라 치명적인 부작용으로 새로운 문제에 대면하게 되었다. 따라서 각 항암제에 최대의 효과를 보이며 최소의 부작용을 나타내는 최선의 치료책을 선정하는 것이 중요한 과제이다. 이를 위해서 암환자의 치료 단계에서 정확한 진단 및 병기 설정, 생물학적 특성 이해 뿐 아니라, 치료 반응을 예측할 수 있는 생물학적 표지자를 찾고자 하는 노력의 결과로 현재 임상에 사용되는 몇 가지 종양표지자를 포함하여 다양한 유전자 칩들이 연구 단계에 있다. 특히 다양한 생물학적 현상이 많은 유전자들의 변화에 의한다는 근거하여 약제의 효과와 부작용을 예측할 수 있는 표지자 발굴도 DNA chip 등의 high-throughput technology를 사용하여 그 특이도와 민감도가 향상된 표지자 발굴이 시도되고 있다.

아직은 시작단계이고 많은 검증이 필요하나 여러 가지 가능성의 증거들로 멀지않은 시기에 맞춤치료가 가능하리라 기대하며, 암 연구에 있어서 pharmacogenomics의 현황을 소개하고자 한다.

Pharmacogenomics in cancer research



National Biochip Research Center
국가차세대 바이오칩 연구센터

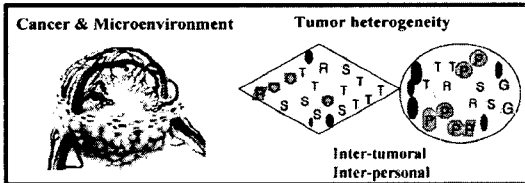
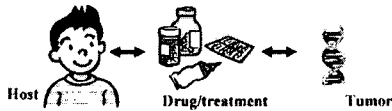
Sun Young Rha, M.D., Ph.D.
Cancer Metastasis Research Center
National Biochip Research Center
Yonsei University College of Medicine

Various efficacy and toxicity

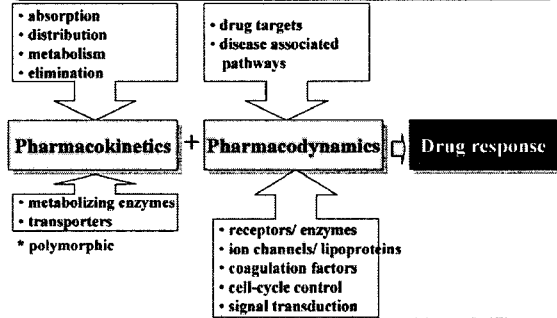
	Chemotherapy	Targeted biological therapy
Response	Low (20-30%)	Moderate (30-50%)
Toxicity	High (~ 100%)	Moderate (40-50%)

“One dose fits all ?”

Sources of individual variability



Factors of individual variability in drug response



Controlled by multiple genes

Development of novel biomarkers
based on complex genetic information
of integrated drug pathways

Requirement of
high-throughput technologies

Pharmacogenomics

Evaluation of inter-individual variations influencing drug action

Pharmacogenetics

In a single gene sequence or a
limited set of multiple genes sequences

Pharmacogenomics

Introduction of genome wide technology

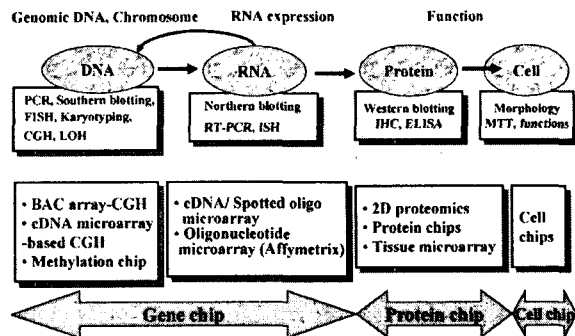
Change of Paradigm in Life Science

'- omics'

Gene	->	Genomics	->	유전자 구조이상
mRNA	->	Transcriptomics	->	발현양상변화
Protein	->	Proteomics	->	단백질 구성과 구조
Metabolism	->	Metabolomics	->	대사적 이상
Cell/Organs	->	Systems Biology	->	장기 기능

From phenotype to genotype in post-genomic era

Need for comprehensive genomic evaluation

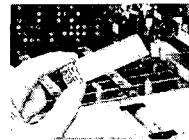


DNA chips for RNA expression and genetic variation analysis

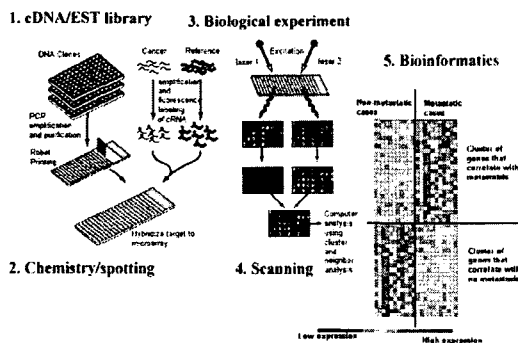
DNA chip/cDNA microarray

High-throughput screening method to detect genomic information

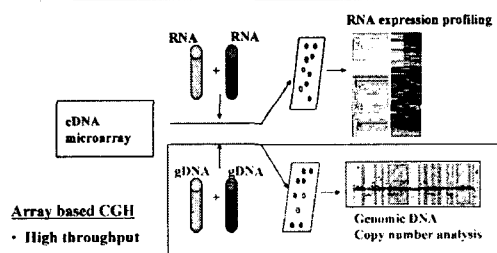
- Put 1,000-40,000 genes on the glass slides
- Hybridization with RNA sample tagged fluorescence
- Scanning and data analysis



Steps of cDNA microarray analysis

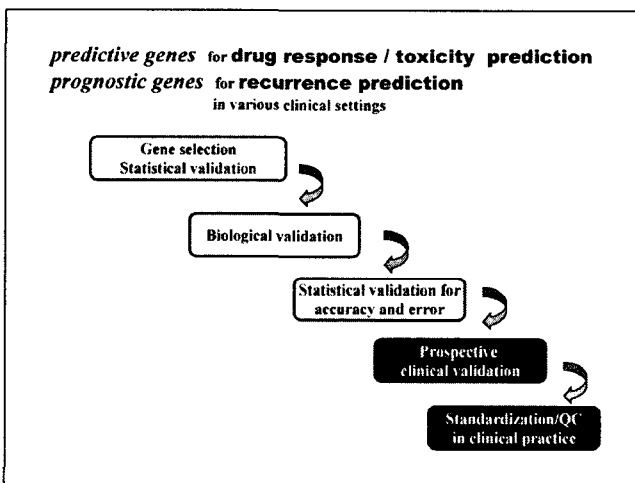
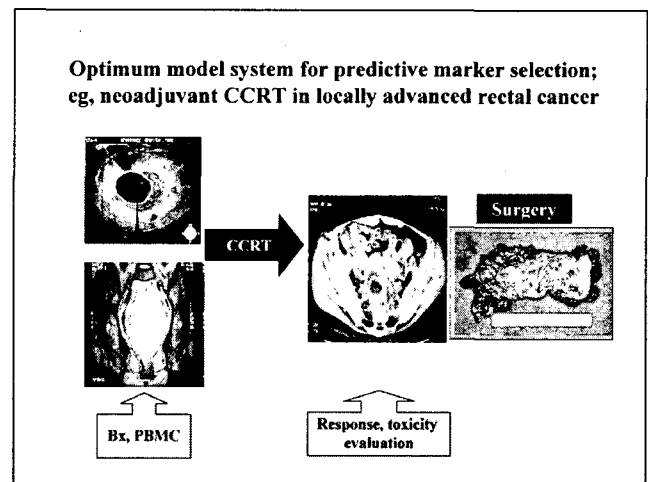
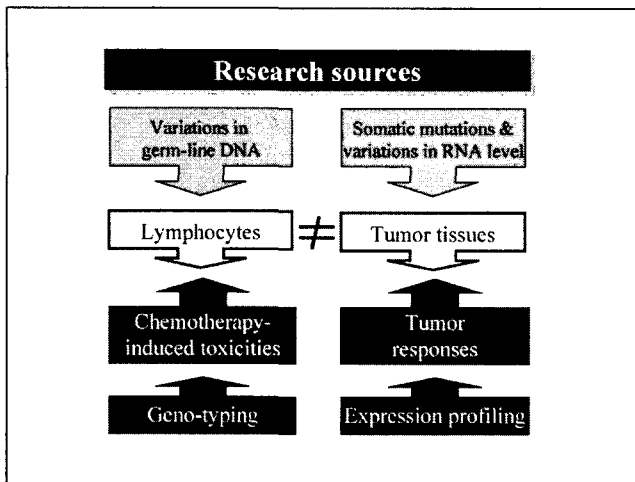


cDNA Microarray-based CGH Analysis

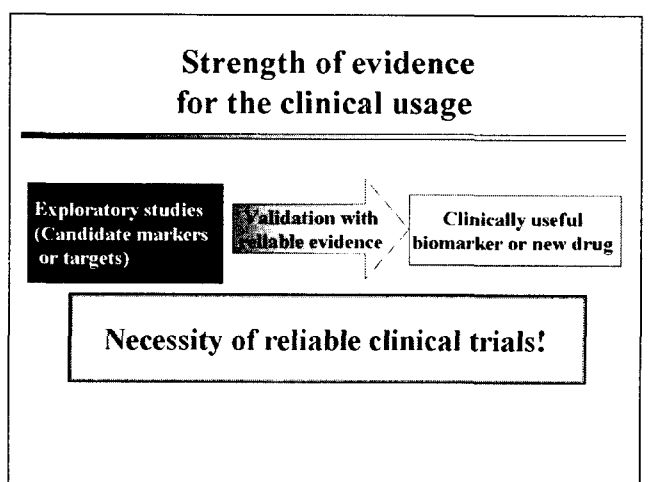
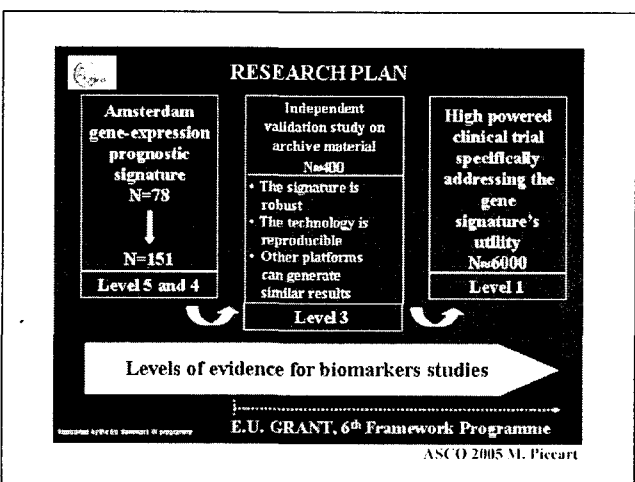


Array based CGH

- High throughput
- High resolution
- Direct comparison with RNA expression
- Small amount of DNA & paraffin embedded tissues



- ### Evidence – based medicine
- Level I: Adequately powered, high-quality randomized trial, or meta-analysis of randomized trials showing statistically consistent results
 - Level II: Randomized trials inadequately powered, possibly biased, or showing statistically inconsistent results
 - Level III: non-randomized studies with concurrent controls
 - Level IV: non-randomized studies with historical controls
 - Level V: expert committee review, case reports, retrospective studies



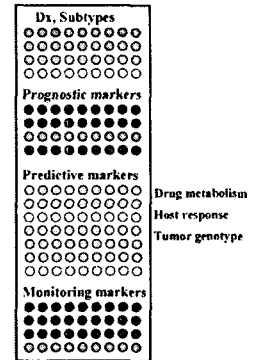
Issues in translational research

- **Cost**
 - Difficult to evaluate
 - Funding source
 - Expensive
- **Analysis technology and sample handling**
 - Choice of referral lab
 - Proper handling of biological specimen
 - Tissue access and regulatory limitations
 - Informed consent
- **Clinical trial design**
- **Case by case approach**
- **Multidisciplinary efforts**

Future

“Molecular kit for individualization”

- > selection of proper patients
for drug treatment
- : Tailored therapy
- > improvement of
not only survival rate
but also the quality of life



Conclusions

- **Potential of genomics using microarray**
- **Need adequate validation:**
Technical, statistical, biological and finally clinical validation!
- **Integration between the techniques with integrative analytical tools**
- **Integration of genomics data with clinical information**
- **Adequate study design based on the clinical settings with clear purposes**
- **Collaborative works with proper communication**