

표적항암치료를 위한 겸형적혈구의 응용 및 치료 효과

최세운*

Application and therapeutic effects of sickle red blood cells for targeted cancer therapy

Se-woon Choe*

Department of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi 39253, Korea

요 약

암 환자들을 대상으로 하는 항암치료법은 나노입자, 폴리머 중합체, 지질, 리포솜 등을 치료 전달체로 이용하여 항암치료를 진행하는 방법들이 주로 활발하게 사용되고 있다. 이러한 전달체는 항암 치료제를 직접 암세포로 정확하게 표적 운반하는 정확성, 정확하게 운반한 후 선택적으로 항암치료제를 방출해야하는 유출제어, 다른 일반 세포들을 약물로부터 보호하는 기능 등을 동시에 가지고 있어야 하지만, 대부분 항암약물의 독성에 기인한 부작용이 발생하고 있다. 겸형적혈구는 암세포주변 혈관세포와 멤브레인 표면에 존재하는 리셉터 사이의 점착성이 존재하며 추가적 생화학처리 없이 암세포 주변에 표적화가 가능함을 보인다. 또한, 암세포 주변의 혈관의 구조적 변화특성은 겸형적혈구의 중합화 반응을 증가시킨다. 따라서 본 논문에서는 겸형적혈구를 이용한 새로운 항암치료법의 효과를 정량적 혈관분석 방법을 통해 제시하고자 한다.

ABSTRACT

Conventional drug carriers such as liposomes, nanoparticles, polymer micelles, polymeric conjugate and lipid microemulsion for cancer chemotherapy shield normal tissues from toxic drugs to treat cancer cells in tumors. However, inaccurate tumor targeting uncontrolled drug release from the carriers and unwanted accumulation in healthy sites can limit treatment efficacy with current conventional drug carriers with insufficient concentrations of drugs in the tumors and unexpected side effects as a result. Sickle red blood cells show natural tumor preferential accumulation without any manipulation due to the adhesive interaction between molecular receptors on the membrane surface and counter-receptor on endothelial cells. In addition, structural changes of microvascular in tumor sites enhances polymerization of sickle red blood cells. In this research, we examined the use of sickle red blood cells as a new drug carrier with novel tumor targeting and controlled release properties to quantify its therapeutic effects.

키워드 : 겸형적혈구, 초분광 이미징시스템, 암, 헤모글로빈 포화도, 표적치료

Key word : Sickle red blood cells, Hyperspectral imaging system, Cancer, Hemoglobin saturation, Targeted cancer therapy

Received 15 July 2016, Revised 22 July 2016, Accepted 10 August 2016

* Corresponding Author Se-woon Choe (E-mail:sewoon@kumoh.ac.kr, Tel:+82-54-478-7781)

Department of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi 39253, Korea

Open Access <http://doi.org/10.6109/jkice.2016.20.12.2395>

print ISSN: 2234-4772 online ISSN: 2288-4165

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © The Korea Institute of Information and Communication Engineering.

I. 서 론

암환자를 대상으로 시행되는 표적치료는 항암치료제를 체내의 원하는 부위에 정확하게 전달하여 특정 빈도, 투여 시간 및 농도 등을 제어하여 암 치료효과를 높이고 환자의 안전성을 높이는데 목적이 있다. 표적치료의 효과를 증가시키기 위해서는 항암치료제 효능의 극대화 뿐 만 아니라 약물전달체의 환자별 최적화가 동시에 이루어져야 하는데, 이는 약물치료전달체의 주입, 이동, 용출, 표적지 흡수 등과 같은 순차적 과정이 필요하다. 따라서 항암치료제의 신약개발과 더불어 약물전달체의 개발 또한 항암치료에 중요한 요소라고 볼 수 있다. 약물전달체로는 최근 입자를 이용한 비경구적 방식이 활발하게 개발되고 있는데, 특히 항암치료제가 암세포를 치료할 때 일반조직에 독성을 전달함으로써 발생할 수 있는 부작용을 감소시켜 표적치료의 효과 증대시키기 위한 다양한 연구가 진행되고 있다[1]. 예를 들어 나노구체, 리포솜, 나노입자 등은 현재 FDA의 승인을 받아 임상에서 사용이 가능할 정도로 안정성과 생착성이 입증되어 있으며, 특히 리포솜은 항암치료제의 부작용에 탁월한 효과가 있는 것으로 알려져 있다[2]. 하지만 이러한 모든 전달체가 항암치료에 있어서 필수적인 두 가지 요소(정확한 표적치료 및 약물유출 제어)를 만족시키며 동시에 치료효과를 높이는데 사용되지는 않으며[3], 때로는 전달체에서 기인한 독성이 건강한 세포를 괴사시키는 부작용을 일으키기도 한다[4]. 따라서 최근 독성이 거의 없는 생체 전달체에 대한 관심이 높아지고 있는데, 그 중 적혈구 (Red Blood Cells; RBCs)는 높은 생체 적합성과 생분해성, 그리고 낮은 면역반응 등의 특별한 장점 때문에 다양한 응용연구가 진행되고 있다[5]. 하지만 일반적인 RBCs는 고혈압 주변의 혈관에 형성되는 Enhanced Permeability and Retention (EPR) 현상을 이용한 수동적 표적법을 사용하여 표적치료의 전달을 유도하기 쉽지 않다는 한계가 있다. 헤모글로빈 (Hemoglobin; Hb) 단백질의 아미노산 서열 변이로 만들어지는 겸형적혈구 (Sickle Red Blood Cells; SSRBCs)는 일반 RBCs에 비해 비교적 경직성이 높은 세포막을 가지고 있으며, 세포막 표면에서 BCAM/Lu, ICAM-4 등과 같은 혈관 접합 리셉터를 발현하기 때문에 고혈압 주변의 신생혈관에서 보이는 EPR 현상을 이용한 수동적 표적법에 보다 높은 효과를 보일 것으로 예상할 수 있다 [6].

II. 연구방법

2.1. 초분광 이미징 시스템

초분광 이미징 시스템은 기존 Zeiss AxioImager microscope 플랫폼으로 사용하며 설치류의 배면에 설치된 윈도우챔버를 영상화하기 위해 100W 텅스텐 할로겐 램프를 광원으로 사용하였다. 초분광 영상을 얻기 위해 해상도 1388×1024 픽셀의 12비트 유동범위를 갖고 -20°C까지 냉각이 가능한 Charge Coupled Device (CCD) 카메라와 빠른 RBCs의 이동영상 획득을 위해 -50°C까지 냉각이 가능한 Electron Multipling Charge Coupled Device (EMCCD) 카메라를 사용하였다. 전임상 모델의 모세혈관부터 대동맥에 이르는 다양한 크기 혈관의 분석을 위해 2.5×, 5×, 10× 와 20× 등의 다양한 렌즈를 사용하고, 선택가능한 파장대의 초분광 영상을 획득하기 위해 C-mounted Liquid Crystal Tunable Filter (LCTF)를 CCD 카메라의 전단에서 이용하여 400 nm~720 nm 대역의 10 nm의 밴드폭을 갖는 영상을 획득하였다.

2.2. 전임상 마우스 모델

전임상 마우스의 배면 내 이미지 획득을 위하여 타이타늄 소재의 윈도우챔버를 다름과 같은 절차에 따라 실험을 진행하였다. 지름 12 mm의 윈도우챔버 및 기타 수술도구들을 고압/고온으로 살균한 후, 케타민 (100 mg/kg) 과 자일리진 (10 mg/kg) 용액을 마우스모델의 무게에 따라 혼합 제조한 후 복막 내 주입했다. 약 10분 정도 후 마우스모델의 마취상태를 확인하고 저체온 방지를 위해 37°C의 온도에 맞춰진 패드로 이동한 후, 윈도우챔버를 설치하기 위하여 배면의 한쪽 면을 윈도우챔버의 지름만큼 (1.2 cm) 완벽하게 제거하였다. 마우스모델의 종류 및 실험의 목적에 따라 1 ml의 4T1 cells (1×10^8 cells/ml) 을 윈도우 챔버의 중앙에 주입한 후, 윈도우챔버 상단에 유리로 된 커버슬립 (#2, 지름 12 mm) 을 덮고 타이타늄 링을 이용하여 고정하였다. 윈도우챔버의 설치가 끝나고 마취에서 회복된 후, 마우스모델은 24시간 물과 사료를 자유롭게 접촉할 수 있는 시설로 옮겨져 12시간동안 암명의 조명이 제어되는 환경 내에서 관리하게 된다. 초분광 이미징 시스템과 마취상태의 전임상 실험을 위한 준비과정은 그림 1과 같다.

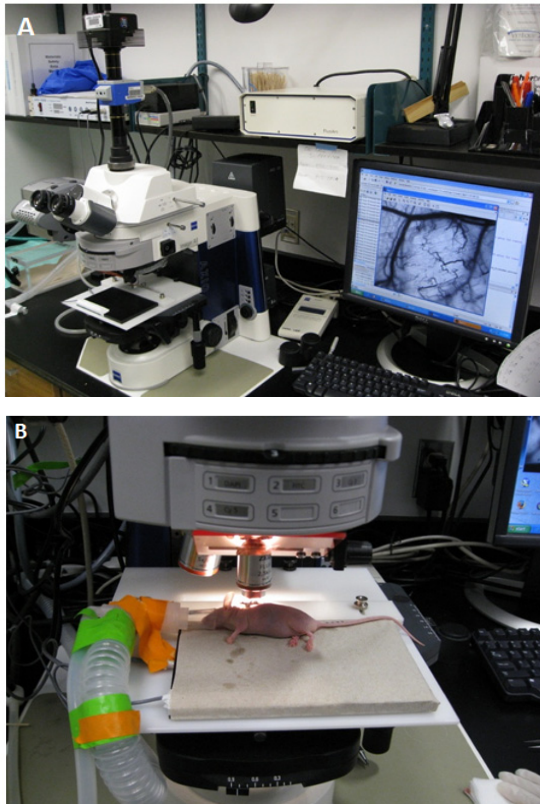


Fig. 1 A : Hyperspectral imaging system, B : A close view of the window chamber installed mouse model

2.3. Preswelling method를 이용한 SSRBCs 담지

SSRBCs를 혈구성빈혈 환자 혹은 유전적으로 조작된 동물모델 (Berkeley Knock-in mouse: B6;129 - Hbatm1 (HBA) TowHbbtm2 (HBG1, HBB*) Tow/Hbbtm3 (HBG1, HBB)Tow/J) 에서 수집하였다. RBCs를 선별해 내기위해 4 °C로 냉각된 1 ml의 혈액과 같은 온도의 10 ml의 Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (DPBS, w/o phenol red, w/ 0.1 mM Ca²⁺, w/ 0.5 mM Mg²⁺) 용액을 섞어 4°C를 유지하며 원심분리를 진행한다. 원심 분리 후 RBCs를 제외한 나머지 상단의 용액을 제거하고 다시 10 ml의 DPBS를 첨가하여 상단의 용액이 투명해질 때 까지 2~3회 반복한다. 향후 실험을 위해 200 ul씩 따로 냉장 보관한다.

항암치료제 (Cisplatin)의 담지유무와 유출된 약물 치료제의 양은 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)를 사용하여 측정하였다. SSRBCs의 세포막은

기존의 RBCs처럼 변형이 쉽지 않기 때문에 일반 RBCs에 약물을 담지하기 위한 hypotonic preswelling method를 기본으로 하되, 실험을 통해 얻어진 다음과 같은 SSRBCs만을 위한 최적화된 방법을 사용하기로 한다. 담지방법은 기존의 방법과는 다르게 약 200 ul로 분리된 SSRBCs 용액을 삼투질농도 0.67을 갖는 1.2 ml의 저장성 (hypotonic) DPBS에 추가하여 상온에서 약 5분 정도 vortex를 이용해 골고루 섞은 후 4 °C에서 원심분리를 시행하고 RBCs를 제외한 나머지 용액을 제거한다. 이 과정을 RBCs를 제외한 나머지 상단의 용액이 투명해질 때까지 2~3회 반복한다. 40 ul의 용혈된 혈액 (RBCs : DIH₂O (Deionized H₂O) = 1:1 [v:v])을 저장성 용액으로 부풀어진 RBCs 위로 조심스럽게 추가한다. 이는 저장성 DPBS를 추가했을 때 세포 외부용질과 내부용질의 농도 차로 생기는 삼투압 현상 때문에 RBCs가 팽창을 하게 되고 순간적으로 RBCs의 세포막에는 미세하게 지름 20~50 nm의 구멍이 만들어지게 되어 이를 통해 RBCs 내의 Hb가 외부로 유출이 가능하게 된다. 따라서 용혈된 혈액을 첨가해 줌으로써 Hb의 손실을 최소화 하는 역할을 수행한다. 250 ul의 cisplatin (1 mg/ml)가 용해되어있는 용액을 추가하고 상온에서 약 5분간 섞은 후 원심분리를 시행하여 혈액용액의 투명도가 갑자기 상승하고 RBCs의 상부에 투명한 층이 형성될 때 100 ul의 10× PBS (Phosphate Buffered Saline)를 추가한다. 상온에서 약 5분간 섞은 후 37°C의 온도를 유지하고 있는 인큐베이터에서 약 30분 동안 보관한 후 DPBS를 이용하여 RBCs 상층에 위치한 용액을 2~3회 제거 후 8×10⁸ cells/ml의 농도로 샘플을 준비한다.

광증감제와 항암치료제 등 다양한 용도로 쓰이고 있는 광증감제 대표물질 PpIX (Protoporphyrin IX)를 약물유출 제어를 위해 사용한다. 20 uM의 농도를 갖는 광증감제 6 ml PpIX용액에 200 ul로 분리된 SSRBCs를 4 °C에서 추가한 후 37°C의 온도를 유지하고 있는 인큐베이터에서 약 30분 동안 보관한다. DPBS를 이용하여 원심분리를 시행한 후 RBCs를 제외한 나머지 용액을 제거하고 2~3회 반복함으로써 SSRBCs와 결합되어있지 않은 광증감제를 제거하고 3 ml의 DPBS를 추가한 후 4 °C에서 사용 시까지 냉장 보관한다. 항암치료제가 담지된 SSRBCs는 마우스 모델의 꼬리정맥을 통해 1 ml의 양이 주입되었다.

2.4. 이미지 획득

초분광 이미지 획득 과정 중 마우스모델은 아이소플루레인 1%~1.5% 을 이용한 호흡기 마취를 통해 그림 3과 같이 현미경의 플랫폼에 위치되며, 각각의 ROI (Region of Interest) 마다 LCTF를 이용하여 총 16장의 500 nm~575 nm 파장대역의 이미지를 5 nm의 간격으로 획득하게 된다. HbSat 이미지를 얻기 위해서는 혈액의 유동이 없는 무혈관 지역의 배경에서 얻어진 수치를 기준으로 무산소 및 유산소포화도의 값을 측정할 수 있다. 또한, Hb의 광 흡수치는 식(1)과 선형 최소자승 회기분석을 이용하여 유도 할 수 있다.

$$A_\lambda = \epsilon_\lambda^{HbO_2} [HbO_2] L + \epsilon_\lambda^{Hb-R} [Hb-R] L + SL \quad (1)$$

수식 (1)에서 A_λ 는 파장 λ 에서의 광흡수치, I 는 ROI의 픽셀 값, I_0 는 무혈관 지역의 백그라운드 픽셀 값, ϵ 값은 특이 파장에서의 유산소 (HbO_2) 및 무산소 ($Hb-R$) Hb 흡광계수를 나타낸다. $[HbO_2]$ 와 $[Hb-R]$ 은 유산소와 무산소의 Hb 농도를 나타내며 L 은 경로길이, S 는 파장 λ 에서 경로길이에 따른 빛의 산란계수를 의미한다.

이미지 획득을 위해 초분광 이미징 장비를 이용해 윈도우챔버 중심의 외상이 인가된 부위에 LCTF를 이용하여 여러파장의 이미지를 획득하고, 식 (1)을 통해 헤모글로빈의 산소포화도 지도 (Hemoglobin Saturation map; HbSat)를 생성한다. HbSat에서 붉은 색으로 표현되는 부분은 HbSat가 100%에 가까운 동맥혈이 흐르는 혈관을 의미하고 짙은 푸른색으로 갈수록 HbSat가 0%에 가까운 정맥혈이 흐르는 혈관을 나타낸다. 각 마우스 모델의 HbSat를 기준으로 동맥 (붉은색, Oxy)과 정맥 (푸른색, Deoxy) 혈관 구별해낼 수 있으며 각각의 MVD (Mean Vascular Density)를 구해낼 수 있다. 이 과정을 마우스모델에 윈도우챔버를 설치한 날로부터 7일 동안 매일 반복한다.

III. 실험 및 결과분석

외부의 자극 없이 24시간 물과 사료를 자유롭게 접촉할 수 있는 환경에서 키워진 마우스 모델은 윈도우챔버가 설치 약 7일 후, 지름 5~10 mm 사이즈의 암 조직을 갖게 된다. 윈도우챔버가 설치된 Day1과 암세포가 적

정부피로 자란 Day7의 HbSat 및 신생혈관의 비교를 위해 그림 2과 같이 초분광 시스템을 이용하여 grayscale의 윈도우챔버 내 혈관지도와 HbSat를 그림 2와 같이 생성하였다.

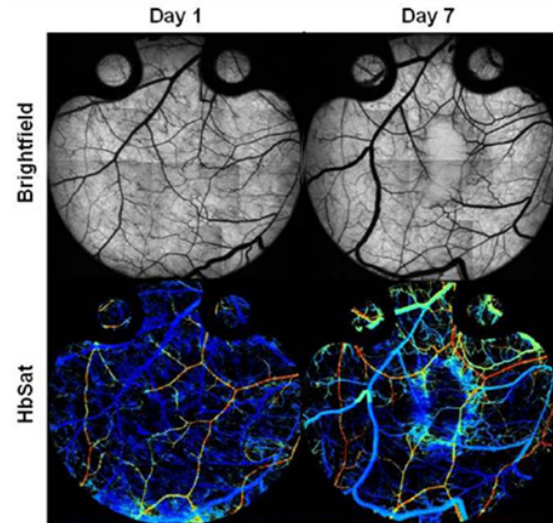


Fig. 2 HbSat map with 4T1 mammary carcinoma cell growth (Brightfield: grayscale map of microvasculature in window chamber, HbSat: hemoglobin saturation map in the same area)

HbSat가 높은 동맥혈은 그림 내에서 붉은 색으로 표현되었으며 상대적으로 HbSat가 낮은 정맥혈은 푸른색으로 표현 되었다. Day7 암세포의 주변에는 기존의 존재하던 모세혈관 이외에 HbSat가 높거나 낮은 동정맥의 성질을 가지고 있는 신생혈관들이 암세포의 성장과 함께 생성 및 변화하고 있음을 확인할 수 있었고, 암세포의 크기 역시 brightfield 이미지를 통해 측정이 가능하였다. 또한 광증감제 혹은 형광물질이 부착된 SSRBCs 1 ml (8×10^8 cells)를 마우스 모델의 꼬리정맥을 통해 주입하여 약 6시간 간격으로 윈도우챔버 내 일반 혈관과 암세포 주변의 혈관 내 적체된 SSRBCs를 형광현미경으로 확인한 결과, 그림 3과 같이 암세포 주변의 혈관 내에 적체된 SSRBCs는 일반 혈관에 적체된 SSRBCs 보다 약 3~5배 많은 양이 관찰 되었다. 이는 SSRBCs가 고형암 주변의 신생혈관에서 보이는 EPR 현상을 이용한 수동적 표적법에 보다 높은 효과를 보일 수 있다는 가설을 뒷받침 하는 명확한 증거가 된다.

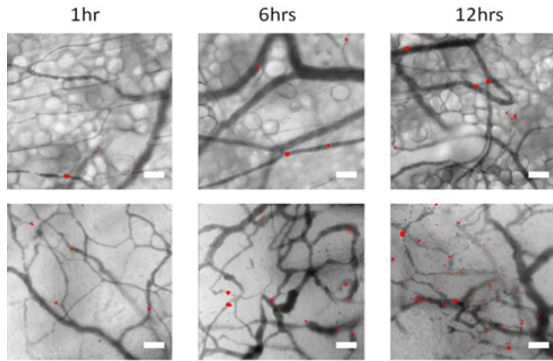


Fig. 3 Comparison images of sickle RBCs accumulation rate in the interested blood vessels (Top) adjacent normal tissue areas and (Bottom) tumor areas (red dots : fluorescently labeled sickle RBCs)

또한 형광물질이 부착된 두 가지 다른 종류의 마우스 모델에서 얻어진 SSRBCs (Berkeley / Knock-in)와 일반 RBCs (C57)를 같은 방법을 이용하여 윈도우챔버 마우스 모델에 주입한 결과는 그림 4와 같이 초분광 이미징 시스템에 부착된 형광필터를 이용하여 적체현상을 실시간으로 확인이 가능하다. 이 경우 RBCs 움직임이 관심 혈관 벽에 부착되어 5분 이상 지속될 경우 RBCs가 적체 되었다고 가정하였으며, 일반 혈관과 고형압 주위의 혈관 내 적체되는 일반 RBCs와 SSRBCs의 비교 결과는 표 1에 정리되었다. 일반혈관 내에서 SSRBCs는 일반 RBCs보다 약 34% 많은 적체현상을 보였으나, 암세포에 인접한 혈관 내에서의 SSRBCs는 약 300~400% 가깝게 증가된 적체율을 보였다. 이는 SSRBCs는 일반 RBCs에 비해 표적치료로서의 높은 가능성일 보이며 그 중 Berkeley 마우스 모델보다 Knock-in 마우스 모델의 SSRBCs가 보다 높은 효과를 보인다는 것을 알 수 있었다.

Table. 1 Normalized accumulation rate of normal RBCs and sickle RBCs in microvasculature of normal and tumeric areas

Vessel type	C-57	Berkeley	Knock-In
Normal	100±12	128±13	141±7
Tumeric	100±9	301±17	415±34

이를 근거로, 실험 모델은 Knock-in 마우스 모델의 SSRBCs를 이용한 4그룹으로 구분하고 (Control,

Cisplatin, RBC+cisplatin, SSRBC+cisplatin)임상에서 항암치료제로 쓰이는 cisplatin을 일반 RBCs와 SSRBCs에 상기 hypotonic preswelling 방법을 이용하여 담지시켜 꼬리 정맥을 이용하여 투입을 하였고, 암세포의 체적을 구함으로써 치료효과를 비교하였다. 그 결과 표 2에 나타난 것처럼 SSRBCs에 담지된 cisplatin을 주입하였을 경우 운반체 없이 주입된 cisplatin 과 일반 RBCs의 주입 시 보다 매우 긍정적인 효과를 보였다.

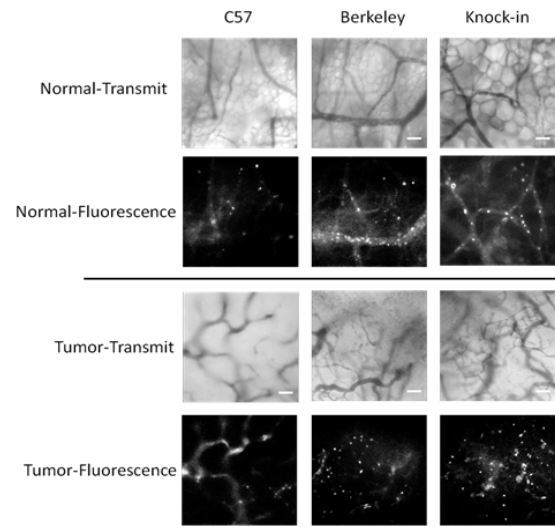


Fig. 4 Comparison images of sickle RBCs accumulation rate in the interested blood vessels (Top) adjacent normal tissue areas and (Bottom) tumor areas (red dots : fluorescently labeled sickle RBCs)

Table. 2 Volume comparison of tumor growth for therapeutic effect

Blood Type	[mm ³]						
	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
Control	2.1	32.7	124.2	324.2	475.1	717.7	1071.8
Cisplatin	2.1	28.9	147.5	253.9	367.6	329.6	294.3
RBC+cisplatin	2.1	19.4	66.7	263.2	429.9	574.9	498.9
SSRBC+cisplatin	2.1	14.4	19.4	96	246.3	289.3	277.7

이를 근거로, 실험 모델은 Knock-in 마우스 모델의 SSRBCs를 이용한 4그룹으로 구분하고 (Control, Cisplatin, RBC+cisplatin, SSRBC+cisplatin)임상에서 항암치료제로 쓰이는 cisplatin을 일반 RBCs와 SSRBCs

에 상기 hypotonic preswelling 방법을 이용하여 담지 시켜 꼬리 정맥을 이용하여 투입을 하였고, 암세포의 체적을 구함으로써 치료효과를 비교하였다. 그 결과 표 2에 나타난 것처럼 SSRBCs에 담지된 cisplatin을 주입하였을 경우 운반체 없이 주입된 cisplatin 과 일반 RBCs의 주입 시 보다 매우 긍정적인 효과를 보였다.

IV. 결 론

본 논문에서는 SSRBCs를 약물 운반체로 이용한 항암치료방법의 효과를 보이기 위해 일반 RBCs 및 SSRBCs에 치료제를 담지한 모델과 운반체를 이용하지 않고 치료제를 주입한 전임상 모델들을 비교 분석 하였다. 제시된 SSRBCs를 이용한 표적치료 방법은 여기된 광증감제를 응용한 새로운 약물방출 제어 방식을 제안하고 추가적 물리/화학적 처리 없이 SSRBCs의 세포막의 특성을 이용하여 표적화를 증가시킬 수 있다는 가능성을 보였다. 약물 운반체로서의 SSRBCs는 생분해성과 생착성이 높으며 면역반응을 일으키지 않는 특성을 가지고 있어 기존의 화합물을 이용한 운반체로부터 기인하는 독성 유출과 부정확한 표적화로부터 보다 자유로울 수 있다. 이를 위하여 초분광 이미징시스템의 실시간 혈관변화 측정기술과 Gompertz modeling을 이용한 약물유출 제어 예측방법이 사용되었다. 운반체가 없는 약물투여 방식과 일반/SSRBCs를 운반체로 사용한 비교 실험을 통해 SSRBCs는 다른 그룹에 비해 매우 높은 항암치료 효과를 보였으며, 향후 임상치료 목적의 새로운 약물치료방식에 사용되기 위해서는 추가적인 전임상연구와 임상으로부터 획득된 다양한 RBCs를 응용한 추가연구가 필요하다.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Basic Science Research Foundation Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2016R1D1A1B03934950)

REFERENCES

- [1] Y. Malam, M. Loizidou, A. M. Seifalian, "Liposome and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer," *Trends in Pharmacological Science*, vol. 30, no.11 pp. 592-599, Nov. 2009.
- [2] L. H. Reddy, "Drug delivery to tumours: recent strategies," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 57, no. 10, pp. 1231- 1242, Oct. 2005.
- [3] V. Lorusso, L. Manzione, N. Silvestris, "Role of liposomal anthracyclines in breast cancer," *Annals of Oncology*, vol. 18, no. 6, vi70-vi73, Jun. 2007.
- [4] R. I. Pakunlu, Y. Wang, M. Saad, J. J. Khandare, V. Starovoytov, T. Minko, "In vitro and in vivo intracellular liposomal delivery of antisense oligonucleotides and anticancer drug," *Journal of Controlled Release*, vol. 114, no. 2, pp. 153-162, Aug. 2006.
- [5] Y. Godfrin, F. Horand, R. Franco, E. Dufour, E. Kosenko, B. Bax, A Banz, O. Skorokhod, J. Lanao, V. Vitvitsky, E. Sinauridze, V. Bourgeaux, K. C. Gunter, "International Seminar on the Red Blood Cells as Vehicles for Drugs," *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 12, no. 1, pp. 127-133, Jan. 2012.
- [6] S. W. Choe, D. S. Terman, A. E. Rivers, J. Rivera, R. Lottenberg, B. S. Sorg, "Drug-loaded sickle cells programmed ex vivo for delayed hemolysis target hypoxic tumor microvessels and augment tumor drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 171, no. 2, pp. 184-192, Oct. 2013.



최세운(Se-woon Choe)

2001년 홍익대학교 전자전기공학부 공학사
2004년 University of Florida, Electrical and Computer Engineering, MS
2008년 University of Florida, J. Crayton Pruitt Family Department of Biomedical Engineering, MS
2011년 University of Florida, J. Crayton Pruitt Family Department of Biomedical Engineering, PhD
현재: 금오공과대학교 메디컬IT융합공학과 조교수
※관심분야 : 의공학, Drug Delivery System, 표적치료, 의용임베디드 시스템