

폐암 질환 진단에 활용 가능한 바이오마커 검출용 바이오칩 센서 연구 동향

이상혁 · 고은서 · 이혜진[†]

경북대학교 자연과학대학 화학과 및 청정나노소재 연구소
(2018년 11월 6일 접수, 2018년 11월 10일 심사, 2018년 11월 14일 채택)

Research Trend of Biochip Sensors for Biomarkers Specific to Diagnostics of Lung Cancer Diseases

Sang Hyuk Lee, Eunseo Goh, and Hye Jin Lee[†]

Department of Chemistry and Green-Nano materials Research Center, Kyungpook National University, 80 Daehakro, Buk-gu, Daegu-city 41566, Republic of Korea

(Received November 6, 2018; Revised November 10, 2018; Accepted November 14, 2018)

초 록

한국인의 암 사망률 1위를 차지하는 폐암은 발견되기 전까지 별다른 증상이 없어 환자는 병을 쉽게 인지하지 못하고, 기존의 진단법 또한 초기단계에는 적용이 어렵다. 해결책으로서, 분자수준에서의 체액분석을 폐암진단에 도입하는 방안이 제시되고 있다. 이를 위한 분석기기 가운데 대표적으로는 칩 기반 바이오센서가 있으며, 이 센서의 큰 장점은 고가의 분석장비나 숙련된 분석인력이 없이도 현장에서의 진단이 가능하다는 점이다. 본 미니총설에서는 폐암 진단에 활용가능한 혈액 내 바이오마커와 바이오칩 센서의 연구현황을 소개하고 이들의 발전가능성에 대해 논의하고자 한다.

Abstract

Lung cancer has the highest death rate of any cancer diseases in Koreans. However, patients often feel difficult to recognize their disease before facing the terminal diagnosis due to the absence of any significant symptoms. Furthermore, the clear detection of an early cancer stage is usually obscure with existing diagnostic methods. For this reason, extensive research efforts have been made on introducing a wide range of biochemical diagnostic tools for the molecular level analysis of biological fluids for lung cancer diagnoses. A chip-based biosensor, one type of the analytical devices, can be a great potential for the diagnosis, which can be used without any further expensive analytical equipments nor skilled analysts. In this mini review, we highlight recent research trends on searching biomarker candidates and bio-chip sensors for lung cancer diagnosis in addition to discussing their future aspects.

Keywords: Lung cancer disease, blood biomarker, biochip sensors, lateral flow immunoassay, electrochemical biosensor, optical biosensor

1. 서 론

고도의 첨단과학 기술과 현대 산업의 지속적인 발전으로 인해 인간의 삶은 풍족해지고 윤택해졌지만 최근 고령화 사회로 들어선 현대 사회에서 인구 노령화 및 다양한 건강 위협요인의 증가로 인해 암 질환이 매우 심각한 사회문제로 대두되고 있으며 특히 폐암은 20세기 들어 높은 흡연율과 산업화로 인한 환경오염 등의 영향으로 급증하게 되었다. 폐암은 초기증상이 없고 대부분 암의 전이가 진행된 후에 발견되어 생존률이 매우 낮으며(5년 생존률 14%) 폐암 발생 위치에 따

라 다양한 증상이 나타날 수 있는데 가장 흔한 증상은 기침, 가래 등 이고, 드물게는 객혈, 흉통, 쉼 목소리 등 또한 나타난다고 한다[1].

폐암은 폐에서 발생하는 가장 흔한 악성 종양으로서 크게 비소세포 폐암(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)과 소세포폐암(small cell lung carcinoma, SCLC)으로 분류되며 이 중 비소세포폐암(NSCLC)은 다시 평편상피세포암(squamous cell carcinoma, SCC), 선암(adenocarcinoma), 대세포신경내분비암(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)으로 나눌 수 있다. 이들 중 가장 흔한 유형은 평편상피세포 암(SCC)으로 알려져 있다[2-3].

현재 폐암을 진단하는 데에는 X-ray, 컴퓨터 단층 촬영(CT), 핵자기 공명 컴퓨터 단층촬영(MRI), 양전자 방출 단층촬영(PET) 등의 영상 진단 기술들이 주로 사용되고 있다[4]. 이러한 영상 진단법들은 검사 비용이 비싸고, 방사능 노출의 위험이 있음에도 불구하고, 폐암이 어느 정도 진행된 상태에서서만 발견이 가능하기 때문에, 특히 초기 발병

[†] Corresponding Author: Kyungpook National University, Department of Chemistry and Green-Nano materials Research Center, 80 Daehakro, Buk-gu, Daegu-city 41566, Republic of Korea
Tel: +82-53-950-5336 e-mail: hyejinlee@knu.ac.kr

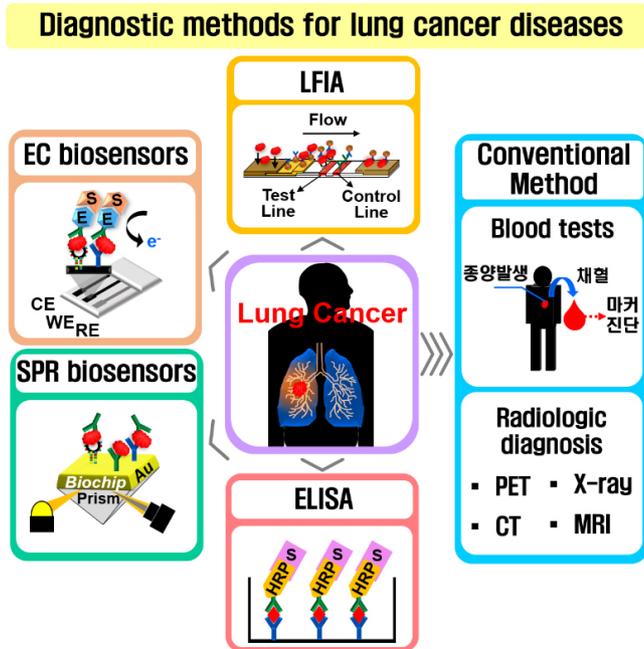


Figure 1. Schematics showing some of representative biochip-based sensing platforms for biomarkers for lung cancer diagnostics.

단계에서 아무런 자가증세가 없는 폐암 진단에 단독으로 사용되기에는 무리가 있다. 정확한 진단을 위해서는 암이 의심되는 부위의 조직 검사(생검)를 추가로 시행하고 있으나 이러한 조직검사 역시 암세포의 크기가 작으면 채취가 어려울 뿐만 아니라 주사바늘을 깊숙이 넣어 조직을 떼어내는 채취과정에서 환자는 큰 고통을 느끼고, 폐조직이 손상되거나 염증, 기흉 등의 부작용이 발생하기도 한다.

이러한 이유로, 환자의 고통이 따르는 복잡한 치료 절차 및 비용을 감소시키고, 인체의 발병 메커니즘에 기초하여 질병의 경과를 정확하게 진단 내릴 수 있도록 분자수준에서의 체액(혈액, 소변, 척수액 등) 분석을 통한 생화학진단을 폐암에 도입하려는 움직임이 커지고 있으며, 그중 특히 고가의 분석장비나 숙련된 분석인력이 없이도 현장에서 진단이 가능한 칩 형태의 바이오센서 개발 연구가 최근 활발히 진행되고 있다[5].

칩 기반의 바이오센서는 타겟이 되는 질병바이오마커 또는 기타 물질들과 특이적으로 결합하는 바이오리셉터(또는 리간드)를 칩 표면에 고정하고, 타겟 물질과 반응시켜 결합할 때 나타나는 특이적 신호 변화를 측정하는데 기반을 두고 있다. 표면에 고정하는 리간드로는 표적 물질(바이오마커)과 선택적으로 결합이 가능한 항체나 압타머와 같은 생체 고분자 물질들이 사용되고 있으며[6], 센싱 기술로는 전기화학 센서[7-12], 표면 플라즈몬 공명법(surface plasmon resonance, SPR)[13], 효소결합 면역흡착제 검정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 측면 유동 면역분석법(lateral flow immunoassay, LFIA)[14] 외에도 수정 진동자 저울(quartz crystal microbalance, QCM)[13], 간섭계법(interferometry)[15], 광단자 기반 섬유(optrode-based fiber)[16], 소멸파 섬유(evanescent wave fiber)[17], 공명 거울(resonant mirror) 광학 바이오센서[18] 등 다양한 형태의 센서가 있다. 폐암 진단에 활용가능한 대표적인 센서들을 Figure 1에 나타내었다.

본 총설에서는 폐암 질병 진단을 위해 적용가능한 바이오마커들과 이를 검출하기 위한 바이오칩 기술 개발의 연구 동향을 소개하고 발

견가능성에 대해 간략하게 논의하고자 한다.

2. 본 론

2.1. 폐암 진단에 활용 가능한 혈액 내 바이오마커들

일반적으로 바이오마커란, 단백질이나 DNA 등을 이용해 몸 안의 변화를 알아낼 수 있는 생리적지표로서 객관적으로 특정 질병 또는 암의 유무를 구분할 수 있거나 치료 반응을 예측할 수 있는 표지자를 의미한다[19-20]. 병의 유무를 진단하는 질병 바이오마커는 일반인에게서 이상징후가 발견되었을 때의 척도를 진단할 수 있는 지표로 혈액에서 수치가 급격히 변화하게 되면 몸에 이상이 있다고 판단할 수 있게 한다. 따라서 혈액 내 존재하는 특정 질병과 관련된 바이오마커들의 정확한 농도 분석이 가능해진다면, 이를 통하여 환자가 질병에 걸렸는지(진단), 또는 향후 질병에 걸릴 가능성(예방 및 예측)을 알아낼 수 있을 뿐만 아니라 치료방법의 효과를 살펴거나 치료하고 나서의 경과를 파악(예후관리)하는 데에도 사용될 수 있다[21].

바이오마커는 크게 단백질, 유전자, 대사체 바이오마커로 분류될 수 있으며, 현재까지 발굴된 비율로는 단백질과 유전자 바이오마커가 주를 이루고 있다[22]. 폐암 진단에 활용가능한 단백질 바이오마커로는 p53[5], neuron specific enolase (NSE)[23-25], 이질 핵 리보핵산단백질-A2/B1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2/B1, hnRNP-A2/B1)[26], α -1-안티트립신(α -1-AAT)[27], 단백질 티로신 키나아제(protein tyrosine kinase-7, PTK7)[8], 레티놀 결합 단백질 4 (retinol binding protein 4, RBP4)[28], carcinoembryonic antigen (CEA)[24-25], 사이토 케라틴 19 플라멘트(cytokeratin 19 fragments, CA-19 fragment)[23-25] 등이 있다고 보고되었으며, 유전자 바이오마커로는 p53 유전자, p16 유전자, p19ras[5,8,29-30]와 nAChR subunits 3 (CHRNA3)[5], CHRNA3 단일염기변이(single nucleotide polymorphism, CHRNA3 SNP)[5,31], 텔로미어 관련 유전자(telomere related genes)[5,32-33], bcl-2[30], Kruppel like factor6 (KLF6) 유전자[5,34], 셀레노 단백질 P (selenoprotein P, SEPP1)[5,35] 등을 들 수 있다. 폐암 질병 진단에 활용 가능한 단백질 바이오마커와 유전자 바이오마커를 Table 1에 요약하였다.

이러한 폐암 바이오마커를 찾아내기 위해서 환자와 정상인 집단의 혈액을 분석하여 주목할만한 정도의 차이를 보이는 물질을 찾아내는 프로파일링 연구를 하고 있으며[11,36-37], 이러한 프로파일링을 보다 더 효율적으로 하기 위한 다양한 테크닉도 최근 많이 발전되고 있다. 현재 환자의 혈액 등 생체시료로부터 폐암을 포함한 암 관련 돌연변이를 검출하는 기술이 개발되었으며[38], 마이크로어레이를 이용한 폐암조직과 정상조직의 비교를 통해 21개의 유전자에 대하여 DNA 메틸화(methylation) 프로파일을 보고한 연구[39]도 있다.

그러나 이러한 바이오마커들을 실제 폐암 질병진단을 위해 사용하기 위해서는 여러 가지 고려해야 할 점이 많은데[2], 혈액 내 폐암 환자와 정상인 간의 농도가 확연한 차이를 보이는 바이오마커들은 체내 다양한 반응(예: 염증반응)에 의한 대사산물인 경우가 많아 폐암 외의 다른 질병에 의한 신호일 가능성이 있으며, 폐암에 대해서만 특이적으로 연관된 마커의 경우, 소변이나 혈액과 같이 손쉽게 구할 수 있는 체액 내에서는 발견되지 않거나 정상인과의 농도차이가 별로 없어 진단의 정확성이 떨어질 수 있다. 따라서 최근에는 특정 질병과 연관된 다양한 종류의 바이오마커의 농도를 통합적으로 고려하여 진단의 정확성을 높이는 연구들이 활발히 진행되고 있으며, 이를 위해서 다양한 바이오마커들의 신속하고 정확한 농도측정이 매우 중요해지고 있다[40].

Table 1. Some of Representative Genetic and Protein Biomarker Molecules Found in Blood for Lung Cancer Disease

	Blood biomarker candidates for lung cancer diagnosis	Ref.
Genetic biomarker	p19 ^{ink4a} gene	[5,8,29-30]
	CHRNA3 SNP	[5,31]
	Telomere related genes	[5,32-33]
	Bcl-2	[5,30]
	KLF6 gene	[5,34]
	SEPP1	[5,35]
Protein biomarker	p53	[5]
	CEA	[24-25]
	CA 15-3	[25]
	TSA	[25]
	CYFRA 21-1	[24-25]
	NSE	[23-25]
	hnRNP-A2/B1	[26]
	α -1-antitrypsin	[27]
	PTK7	[8]
	RBP4	[28]
α -1-AAT	[27]	
CHRNA3	[5]	

Table 2. Various Biochip Sensing Technologies Developed for a Wide Range of Lung Cancer Biomarkers

Technique	Probe	Limit of detection	Analyte	Ref.
Electrochemical biosensors	Antibody	0.1 ng/mL	CEA	[42]
		10 fM	miRNA	[43]
		0.11 ng/mL 0.08 ng/mL	CEA, NSE	[10]
	Aptamer	1.0 pg/mL	VEGF165	[9]
			372 fM	PTK7
SPR biochip sensors	Antibody	0.1 ng/mL	CEA CYFRA 21-1	[44]
		1.0 ng/mL	CEA	[4]
		3 ng/mL	CEA	[54]
ELISA	Antibody	0.5 ng/mL	CEA	[54]
		10 fM	miRNA-29b-1	[43]
LFIA	Antibody	56.33 ng/mL	Hsp90 α	[23]
		0.27 ng/mL	CEA	[14]
		0.16 ng/mL 0.35 ng/mL	CYFRA 21-1 CEA	[52]
		0.049 ng/mL	CEA	[53]

2.2. 폐암 진단을 위한 혈액 내 바이오마커 검출용 바이오칩 센서

최근 대다수의 질병진단용 바이오센서 연구동향은 특정 질병을 신속 정확하게 검출하기 위해 진단에 중요한 인자로 활용 가능한 혈액 속 존재하는 바이오마커를 검출하고 정량하는 방법을 개발하고 있는 추세이다[41]. 다양한 플랫폼의 바이오칩 센서들이 개발되어 왔으나, 대다수의 경우 특정 바이오마커와 선택적으로 결합하는 두 개의 리간드를 활용하는 샌드위치 타입[29,42-50]이 가장 많이 활용되고 있으며 이러한 센서들을, 마커와 리간드의 결합을 어떠한 신호로 읽어내느냐

에 따라 간단히 분류할 수 있다. 대표적으로는, 기질(substrate)과 반응 시, 전자를 방출하는 효소(enzyme)를 리간드에 붙여 전기화학적 신호를 읽는 전기화학 센서[9-10,19,42-43]와 효소-기질 반응 시 생성되는 색의 진한 정도(흡광도)를 분석하는 ELISA[23,43,51], 리간드에 결합된 표지물질 자체의 색을 눈으로 읽거나 다양한 광학현상(형광, 인광, 라만 등)을 검출기로 읽어내는 LFIA[14,52-53] 등이 있으며 별다른 표지 없이 시료 자체의 탈부착에 의한 굴절률 변화를 측정하는 SPR [42,44,54]도 있다. 다양한 센싱 플랫폼들 중, 폐암 바이오마커 검출에

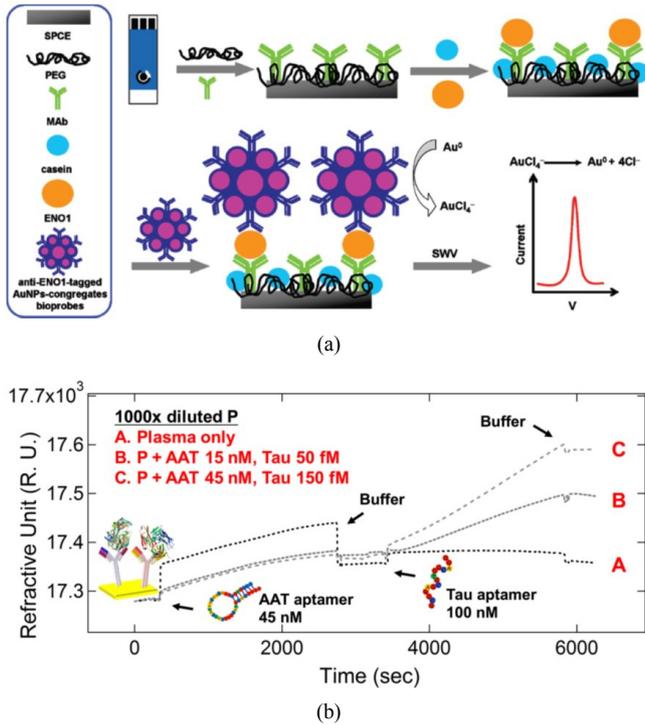


Figure 2. (A) Schematics showing electrochemical immunosensor for ENO1 using a PEG modified carbon electrode surface[12]. (B) Real-time SPR analysis of AAT and Tau 381 proteins using mixed antibodies immobilized on a single gold chip surface[48]. (A) and (B) are reprinted with permission from refs.[12,48], respectively (Copyright American Chemical Society 2010 and 2016, respectively).

활용된 연구를 Table 2에 정리해 놓았다.

ELISA는 효소가 연결된 면역 흡착체(주로 항체) 분석법의 약자로서, 타겟물질과 특이적 결합을 하는 리간드에 효소를 연결시켜 이 효소와 기질의 반응에 의한 색변화에 따른 흡광도 변화를 측정하여 타겟물질의 농도를 분석하는 분석법이다. ELISA는 간접 ELISA와 샌드위치 ELISA로 나눌 수 있는데[43,51], 간접 ELISA는 항체를 검출하는 데에 사용되며 샌드위치 ELISA는 항원을 검출하는데 주로 사용된다. Yinghong 연구팀[23]은 폐암 종양 생성, 진행 및 전이와 관련 있는 단백질 바이오마커인 열 충격 단백질 90알파(heat shock protein 90 alpha, Hsp90 α)를 ELISA 방법을 통하여 56.33 ng/mL까지 검출할 수 있음을 보고하였으며 상기방법으로 폐암 환자와 다른 대조군 환자들의 혈장 수치를 비교하였다.

흔히 페이퍼칩으로 불리는 LFIA는 항원-항체 반응을 이용하여, 미량으로 존재하는 타겟을 단시간에 정성 및 정량적으로 분석할 수 있는 방법으로서, 소규모 병원이나 이동식 건강검진 등 현장에서 널리 사용되고 있다[15]. 일반적인 LFIA는 타겟을 검출할 수 있는 항체가 접합된 멤브레인, 정성 또는 정량측정 시 필요한 표지물질(금속 나노입자, 형광물질 등)과 접합된 항체가 놓여있는 접합체 패드, 타겟이 존재하는 시료가 적용되는 검체 패드, 반응 후 남은 시료용액을 흡수하는 흡수 패드로 구성되어 있다. 표지된 항체와 결합한 시료 내 타겟물질은 멤브레인의 검사선 위치에 고정된 항체와의 특이적 반응에 따라 육안 또는 검출기로 측정이 가능하다. 타겟물질의 양은 표지물질에 의한 검사선의 발색 또는 형광의 세기에 비례하여 정량되며 이러한 표지에 금속 나노 입자에 라만 리포터를 흡착시켜 라만 산란 신호의 증

폭을 가져오는 표면 증강 라만 산란법(surface-enhanced raman scattering, SERS)을 적용한 연구[55]도 있다.

전기화학 바이오센서는 광학기반센서와 함께 많이 사용되고 있으며 저렴한 가격 및 극소량의 샘플로도 분석이 가능하다는 장점을 가진다. 칩 표면에 타겟물질과 선택적으로 결합하는 리간드를 결합시킨 후(예: 항원-항체 결합), 타겟 물질을 넣어주고 전기화학적으로 활성을 가진 효소를 컨쥬게이션된 2차 리간드를 결합시켜 이들이 기질과 반응하였을 때 나타내는 전기화학적 신호를 측정함으로써 타겟 물질의 농도를 측정하는 방법이다[45]. Xiangmin 연구팀[8]은 유리 탄소 전극(glass carbon electrode, GCE) 기반의 샌드위치 압타머 복합체를 형성하여 PTK7을 372 fM까지 검출한 결과를 보였다. Pham 연구팀[43]은 산화된 그래핀과 탄소 나노 튜브 기반의 스크린 프린팅 골드 칩 센싱 플랫폼을 개발하고 폐암 바이오마커 중 하나인 miRNA-29b-1을 10 fM 농도까지 검출하였고 그 결과를 ELISA 분석법 결과와 비교하였다.

앞서 설명한 센서들의 경우 타겟물질과 리간드의 선택적 결합유무 또는 그 정도를 검출가능한 신호로 바꾸기 위해 레이블링 과정이 필요했으며, 전기화학 센서의 경우(기질과 반응할 때) 전기화학적 신호를 내는 효소를, ELISA의 경우 색을 내는 효소를 리간드에 도입하여 생성되는 신호에 의한 농도를 측정하게 된다. 이는 실험과정이 한 단계 또는 그 이상 늘어난다는 것을 의미하며, 복잡한 실험과정은 센서의 성능(예: 재현성 및 감도 등)에 영향을 줄 수 있다.

이러한 레이블링 과정이 필요치 않는 분석법으로는 대표적으로 SPR을 들 수 있는데[56], 금 박막으로 구성된 칩 표면에 타겟의 흡착에 의한 굴절률의 차이를 측정하는 SPR 분석법은 시료의 비표지 및 실시간 측정이 가능하며 타겟의 농도에 따른 입사각 변화에 따라 변하는 굴절률 측정 방법이다. Wang 연구팀[16]은 금 나노파티클-항체 및 항체-QD 샌드위치 복합체형태의 SPR 센싱 플랫폼을 개발하여 폐암 바이오마커인 CEA와 CYFRA 21-1를 각각 0.1 ng/mL의 검출한 결과를 보고하여 고감도의 검출이 가능함을 보여주었다. 또한 Feng 연구팀[4]의 경우 CEA와 anti-CEA 항체와의 강한 결합력 측정 결과를 기반으로 항체 칩을 제작하여 1.0 ng/mL의 CEA를 검출한 결과를 보고하였다. Ibtisam 연구팀[54] 역시 CEA를 검출하기 위해 항체-항체 형식의 샌드위치 플랫폼을 개발하여 3 ng/mL의 CEA를 검출하였고 그 결과를 ELISA 분석법 결과와 비교하였다. 본 연구실에서는 최근 폐암 진단용 혈액 바이오마커인 AAT와 tau 단백질 바이오마커를 플라즈마 내에서 SPR로 동시 검출한 연구 결과를 발표하였으며 이를 Figure 2에 나타내었다[48].

최근에는 플랫폼에 다양한 신소재를 접목시켜 감도를 높이려는 연구가 많이 진행되고 있는데, 그중 특히 우수한 플라즈모닉 성질을 갖는 다양한 금속 나노 입자를 접목하여 그 감도를 증대하고 이를 질병 진단을 위한 바이오마커 분석에 적용하는 연구[44,57]가 활발히 이루어지고 있다. LFIA 센서의 경우 Hongju 연구팀[14]은 자성 나노입자를 이용하여 0.25-1,000 ng/mL까지 정량적으로 CEA를 검출한 결과를 발표하였으며 Yingsong 연구팀[52]은 tri-n-octylphosphine oxide (TOPO) 처리된 CdSe/ZnS 양자점을 이용하여 CYFRA21-1과 CEA를 각각 1.3-480, 2.8-680 ng/mL까지 정량적으로 검출하였다. 전기화학 기반의 폐암 질병 진단용 센서의 경우 Arben 연구팀[42]에서는 금 나노입자를 이용하여 탄소칩 전극 기반의 샌드위치 플랫폼을 개발하고 이를 약 0.1 ng/mL 농도의 CEA 단백질 검출에 적용하였다. Weiping 연구팀[10] 역시 금 나노입자를 이용하여 전기화학 기반의 플랫폼을 개발하여 CEA와 NSE를 다중으로 감지하는 연구를 진행하였으며 이를 각

각 0.11 ng/mL, 0.08 ng/mL까지 검출한 결과를 보여주어 다중 바이오마커를 이용한 폐암 질병진단이 가능함을 보여주었다. 또한 Leila 연구팀[9]은 스크린프린팅 기술을 이용하여 탄소칩을 제작하고 금 나노입자를 증착한 후 vascular endothelial growth factor (VEGF₁₆₅)와 특이적인 압타머를 고정시켜 전기화학 플랫폼을 형성하고 폐암 바이오마커인 VEGF₁₆₅를 1.0 pg/mL 농도까지 검출하였다.

센서의 정확도를 높이기 위해서는 혈액 내에 존재하는 각종 방해물질에 의한 거짓양성반응(false-positive signal) 또는 생체시료 효과(matrix effect)를 줄이는 것이 매우 중요하다. 이를 위하여 다양한 블로킹 에이전트를 사용할 수 있으며 본 연구실에서는 11-머캅토운데칸올(11-mercaptoundecanol, MUD)과 폴리에틸렌글라이콜(polyethyleneglycol, PEG)을 SPR 센서에 활용하여 칩 표면에 원하지 않는 생물질의 비특이적인 흡착에 의한 정확도의 저하를 줄이는 연구[56]를 진행한 바 있다. 또한 마커와 결합하는 리간드로서 주로 항체가 많이 사용되어 왔으나, 최근 DNA 압타머, 펩타이드 등을 리간드로 대신 이용하여 바이오마커에 대한 선택성을 높임으로써 질병 진단의 정확도를 향상시키는 연구[8,41,45-46,49,55,58]도 많이 이루어지고 있다.

3. 결론 및 발전 전망

본 총설에서는 기존의 폐암 진단법을 대신하여 환자들의 부담을 최소화하고 신속한 진단을 가능하게 만들어 줄 칩 기반 바이오센서의 연구 동향을 소개하였다. 바이오칩 센서의 큰 장점은 다른 물질의 분석방법과는 달리 신속·정확한 분석이 가능할 뿐 아니라 분석하고자 하는 시료와 선택적으로 결합하는 다양한 종류의 바이오 리셉터를 도입할 수 있다는 것이며 이는 맞춤형 센싱 플랫폼 제작이 가능하다는 점을 시사한다.

현재 국내외의 바이오칩 센서 및 이의 응용연구 기술 수준은 현재 초기개발단계를 지나 성장단계에 접어들고 있으며 최근 세계 동향은 나노기술을 접목한 바이오칩 센서의 개발과 질병진단 응용에 중점을 두고 발전 중이다. 미국 BCC 리서치(2015년)에 따르면 혈액 생검이 차지하는 시장은 2015년 기준 글로벌 시장 규모가 16억 달러로 매년 22.3% 성장하여 2020년에 45억 달러에 이를 것으로 전망했다.

국내에서도 많은 기업들이 본 센서시장에 뛰어들고 있는데, 국내 기업인 파나진사에서는 액체생검 기술을 도입한 폐암진단키트(파나뮤타이퍼 EGFR 유전자 돌연변이 검사키트)를 공식 출시하여 미국 식품의약국(FDA) 허가 신청을 추진 중이며, 또다른 국내 기업인 지노믹트리사의 경우 혈액으로 폐암을 진단하는 새로운 키트(earlytect lung cancer kit) 상용화를 위해 임상실험에 돌입하여 흉부CT의 보조진단 검사로 활용될 전망이다.

이렇게 폐암 질환 진단 키트의 시장규모가 크고 수요가 절실한 상황에서 환자의 고통을 수반하는 침습적 진단법보다 간단한 혈액 채취를 통한 비파괴적 진단을 가능하게 하는 폐암 진단 키트의 국내 기술 개발은 첨단 미래 의료 진단기기 사업에 활용되어 고부가가치를 창출하고 상당한 경제적 파급효과를 가져올 것으로 예상된다.

이를 위하여 질병과 관련된 바이오마커를 발굴해 내는 프로파일링 연구와 우수한 선택성과 감도를 가진 센서 플랫폼 개발, 센싱 결과를 진단으로 이어주는 데이터 분석기술, 실제 적용을 위한 임상실험 및 승인·허가를 위한 제도정비 등 다양한 분야에서의 적극적인 협력이 요구된다.

감 사

This research was supported by the National Research Foundation (NRF) of Korea funded by the Ministry of Science, ICT and Future Planning (Grant number: NRF-2016R1A2B4012026).

References

1. Y. J. Chae and J. S. Park, A comparison of symptoms, depression, and quality of life according to stages of survivorship in lung cancer patients, *Asian Oncol. Nurs.*, **17**, 79-86 (2017).
2. S. Hammerschmidt and H. Wirtz, Lung cancer: Current diagnosis and treatment, *Dtsch. Arztebl. Int.*, **106**, 809-818 (2009).
3. B.-B. Park, Cytotoxic chemotherapy for non-small cell lung cancer, *Hanyang Med. Rev.*, **34**, 31-36 (2014).
4. R. Li, F. Feng, Z. Z. Chen, Y. F. Bai, F. F. Guo, F. Y. Wu, and G. Zhou, Sensitive detection of carcinoembryonic antigen using surface plasmon resonance biosensor with gold nanoparticles signal amplification, *Talanta*, **140**, 143-149 (2015).
5. Z. Altintas and I. Tothill, Biomarkers and biosensors for the early diagnosis of lung cancer, *Sens. Actuators B*, **188**, 988-998 (2013).
6. L. Y. Yeo, H. C. Chang, P. P. Chan, and J. R. Friend, Microfluidic devices for bioapplications, *Small*, **7**, 12-48 (2011).
7. F. S. Diba, S. Kim, and H. J. Lee, Electrochemical immunoassay for amyloid-beta 1-42 peptide in biological fluids interfacing with a gold nanoparticle modified carbon surface, *Catal. Today*, **295**, 41-47 (2017).
8. X. Miao, Z. Li, A. Zhu, Z. Feng, J. Tian, and X. Peng, Ultrasensitive electrochemical detection of protein tyrosine kinase-7 by gold nanoparticles and methylene blue assisted signal amplification, *Biosens. Bioelectron.*, **83**, 39-44 (2016).
9. M. Amouzadeh Tabrizi, M. Shamsipur, and L. Farzin, A high sensitive electrochemical aptasensor for the determination of VEGF (165) in serum of lung cancer patient, *Biosens. Bioelectron.*, **74**, 764-769 (2015).
10. W. Lu, L. Tao, Y. Wang, X. Cao, J. Ge, J. Dong, and W. Qian, An electrochemical immunosensor for simultaneous multiplexed detection of two lung cancer biomarkers using au nanoparticles coated resin microspheres composed of l-tryptophan and caffeic acid, *Ionics*, **21**, 1141-1152 (2014).
11. J. H. Lim, J. Park, E. H. Oh, H. J. Ko, S. Hong, and T. H. Park, Nanovesicle-based bioelectronic nose for the diagnosis of lung cancer from human blood, *Adv. Healthc. Mater.*, **3**, 360-366 (2014).
12. J. A. Ho, H. C. Chang, N. Y. Shih, L. C. Wu, Y. F. Chang, C. C. Chen, and C. Chou, Diagnostic detection of human lung cancer-associated antigen using a gold nanoparticle-based electrochemical immunosensor, *Anal. Chem.*, **82**, 5944-5950 (2010).
13. Z. Altintas and I. E. Tothill, DNA-based biosensor platforms for the detection of TP53 mutation, *Sens. Actuators B*, **169**, 188-194 (2012).
14. F. Liu, H. Zhang, Z. Wu, H. Dong, L. Zhou, D. Yang, Y. Ge, C. Jia, H. Liu, Q. Jin, J. Zhao, Q. Zhang, and H. Mao, Highly sensitive and selective lateral flow immunoassay based on magnetic nanoparticles for quantitative detection of carcinoembryonic antigen, *Talanta*, **161**, 205-210 (2016).
15. B. Hayes, C. Murphy, A. Crawley, and R. O'Kennedy,

- Developments in point-of-care diagnostic technology for cancer detection, *Diagnostics (Basel)*, **8**, 1-18 (2018).
16. G. Quero, M. Consales, R. Severino, P. Vaiano, A. Boniello, A. Sandomenico, M. Ruvo, A. Borriello, L. Diodato, S. Zuppolini, M. Giordano, I. C. Nettore, C. Mazzarella, A. Colao, P. E. Macchia, F. Santorelli, A. Cutolo, and A. Cusano, Long period fiber grating nano-optrode for cancer biomarker detection, *Biosens. Bioelectron.*, **80**, 590-600 (2016).
 17. A. P. Abel, M. G. Weller, G. L. Duveneck, M. Ehrat, and H. M. Widmer, Fiber-optic evanescent wave biosensor for the detection of oligonucleotides, *Anal. Chem.*, **68**, 2905-2912 (1996).
 18. V. Donzella and F. Crea, Optical biosensors to analyze novel biomarkers in oncology, *J. Biophotonics*, **4**, 442-452 (2011).
 19. S. K. Arya and S. Bhansali, Lung cancer and its early detection using biomarker-based biosensors, *Chem. Rev.*, **111**, 6783-6809 (2011).
 20. S. H. Yang, Biomarkers for lung cancer, *J. Lung Cancer*, **8**, 67 (2009).
 21. D. Tang, Y. Shen, M. Wang, R. Yang, Z. Wang, A. Sui, W. Jiao, and Y. Wang, Identification of plasma microRNAs as novel non-invasive biomarkers for early detection of lung cancer, *Eur. J. Cancer Prev.*, **22**, 540-548 (2013).
 22. A. Koulman, G. A. Lane, S. J. Harrison, and D. A. Volmer, From differentiating metabolites to biomarkers, *Anal. Bioanal. Chem.*, **394**, 663-670 (2009).
 23. Y. Shi, X. Liu, J. Lou, X. Han, L. Zhang, Q. Wang, B. Li, M. Dong, and Y. Zhang, Plasma levels of heat shock protein 90 alpha associated with lung cancer development and treatment responses, *Clin. Cancer Res.*, **20**, 6016-6022 (2014).
 24. F. Barlési, C. Gimenez, J.-P. Torre, C. Daddoli, J. Mancini, L. Greillier, F. Roux, and J.-P. Kleisbauer, Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Respir. Med.*, **98**, 357-362 (2004).
 25. F. Alataş, Ö. Alataş, M. Metintaş, Ö. Çolak, E. Harmanci, and S. Demir, Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions, *Lung Cancer*, **31**, 9-16 (2001).
 26. J. Zhou, L. Nong, M. Wloch, A. Cantor, J. L. Mulshine, and M. S. Tockman, Expression of early lung cancer detection marker: hnRNP-A2/B1 and its relation to microsatellite alteration in non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, **34**, 341-350 (2001).
 27. Y. Liang, T. Ma, A. Thakur, H. Yu, L. Gao, P. Shi, X. Li, H. Ren, L. Jia, S. Zhang, Z. Li, and M. Chen, Differentially expressed glycosylated patterns of alpha-1-antitrypsin as serum biomarkers for the diagnosis of lung cancer, *Glycobiol.*, **25**, 331-340 (2015).
 28. C. Jiao, L. Cui, A. Ma, N. Li, and H. Si, Elevated serum levels of retinol-binding protein 4 are associated with breast cancer risk: A case-control study, *PLoS One*, **11**, 1-12 (2016).
 29. H. R. Jang, A. W. Wark, S. H. Baek, B. H. Chung, and H. J. Lee, Ultrasensitive and ultrawide range detection of a cardiac biomarker on a surface plasmon resonance platform, *Anal. Chem.*, **86**, 814-819 (2014).
 30. F. Grossi, M. Loprevite, M. Chiramondia, P. Ceppa, C. Pera, G. B. Ratto, J. Serrano, G. B. Ferrara, R. Costa, L. Boni, and A. Ardizzoni, Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected non-small cell lung cancers, *Eur. J. Cancer*, **39**, 1242-1250 (2003).
 31. E. Carcereny, J. L. Ramirez, M. Sanchez-Ronco, D. Isla, M. Cobo, T. Moran, I. de Aguirre, T. Okamoto, J. Wei, M. Provencio, G. Lopez-Vivanco, C. Camps, M. Domine, V. Alberola, J. M. Sanchez, B. Massuti, P. Mendez, M. Taron, and R. Rosell, Blood-based CHRNA3 single nucleotide polymorphism and outcome in advanced non-small-cell lung cancer patients, *Lung Cancer*, **68**, 491-497 (2010).
 32. H. D. Hosgood, 3rd, R. Cawthon, X. He, S. Chanock, and Q. Lan, Genetic variation in telomere maintenance genes, telomere length, and lung cancer susceptibility, *Lung Cancer*, **66**, 157-161 (2009).
 33. J. S. Jang, Y. Y. Choi, W. K. Lee, J. E. Choi, S. I. Cha, Y. J. Kim, C. H. Kim, S. Kam, T. H. Jung, and J. Y. Park, Telomere length and the risk of lung cancer, *Cancer Sci.*, **99**, 1385-1389 (2008).
 34. M. Spinola, V. P. Leoni, A. Galvan, E. Korsching, B. Conti, U. Pastorino, F. Ravagnani, A. Columbano, V. Skaug, A. Haugen, and T. A. Dragani, Genome-wide single nucleotide polymorphism analysis of lung cancer risk detects the KLF6 gene, *Cancer Lett.*, **251**, 311-316 (2007).
 35. P. Gresner, J. Gromadzinska, E. Jablonska, J. Kaczmarek, and W. Wasowicz, Expression of selenoprotein-coding genes SEPP1, SEP15 and hGPX1 in non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, **65**, 34-40 (2009).
 36. D. G. Weber, G. Johnen, S. Casjens, O. Bryk, B. Pesch, K. H. Jockel, J. Kollmeier, and T. Bruning, Evaluation of long non-coding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer, *BMC Res. Notes*, **6**, 1-9 (2013).
 37. D. Madhavan, K. Cuk, B. Burwinkel, and R. Yang, Cancer diagnosis and prognosis decoded by blood-based circulating microRNA signatures, *Front. Genet.*, **4**, 1-13 (2013).
 38. C. G. Kim, H. S. Shim, M. H. Hong, Y. J. Cha, S. J. Heo, H. S. Park, J. H. Kim, J. G. Lee, C. Y. Lee, B. C. Cho, and H. R. Kim, Detection of activating and acquired resistant mutation in plasma from EGFR-mutated NSCLC patients by peptide nucleic acid (PNA) clamping-assisted fluorescence melting curve analysis, *Oncotarget*, **8**, 65111-65122 (2017).
 39. M. H. Kwon, G. E. Lee, S. J. Kwon, E. Choi, M. J. Na, H. M. Cho, Y. J. Kim, H. J. Sul, Y. J. Cho, and J. W. Son, Identification of DNA methylation markers for NSCLC using HpaII-MspI methylation microarray, *Tuberc. Respir. Dis.*, **65**, 495-503 (2008).
 40. S. Rodriguez-Enriquez, S. C. Pacheco-Velazquez, J. C. Gallardo-Perez, A. Marin-Hernandez, J. L. Aguilar-Ponce, E. Ruiz-Garcia, L. M. Ruizgodoy-Rivera, A. Meneses-Garcia, and R. Moreno-Sanchez, Multi-biomarker pattern for tumor identification and prognosis, *J. Cell Biochem.*, **112**, 2703-2715 (2011).
 41. W. Zhou, P. J. Huang, J. Ding, and J. Liu, Aptamer-based biosensors for biomedical diagnostics, *Analyst*, **139**, 2627-2640 (2014).
 42. M. Perfezou, A. Turner, and A. Merkoci, Cancer detection using nanoparticle-based sensors, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 2606-2622 (2012).
 43. H. V. Tran, B. Piro, S. Reisberg, L. Huy Nguyen, T. Dung Nguyen, H. T. Duc, and M. C. Pham, An electrochemical ELISA-like immunosensor for miRNAs detection based on screen-printed gold electrodes modified with reduced graphene oxide and carbon nanotubes, *Biosens. Bioelectron.*, **62**, 25-30 (2014).
 44. H. Wang, X. Wang, J. Wang, W. Fu, and C. Yao, A SPR biosensor based on signal amplification using antibody-QD conjugates

- for quantitative determination of multiple tumor markers, *Sci. Rep.*, **6**, 1-9 (2016).
45. F. S. Diba, S. Kim, and H. J. Lee, Amperometric bioaffinity sensing platform for avian influenza virus proteins with aptamer modified gold nanoparticles on carbon chips, *Biosens. Bioelectron.*, **72**, 355-361 (2015).
 46. S. Kim and H. J. Lee, Direct detection of alpha-1 antitrypsin in serum samples using surface plasmon resonance with a new aptamer-antibody sandwich assay, *Anal. Chem.*, **87**, 7235-7240 (2015).
 47. S. Kim, A. W. Wark, and H. J. Lee, Femtomolar detection of tau proteins in undiluted plasma using surface plasmon resonance, *Anal. Chem.*, **88**, 7793-7799 (2016).
 48. S. Kim, J. W. Park, A. W. Wark, S. H. Jhung, and H. J. Lee, Tandem femto- and nanomolar analysis of two protein biomarkers in plasma on a single mixed antibody monolayer surface using surface plasmon resonance, *Anal. Chem.*, **89**, 12562-12568 (2017).
 49. S. Kim and H. J. Lee, Gold nanostar enhanced surface plasmon resonance detection of an antibiotic at attomolar concentrations via an aptamer-antibody sandwich assay, *Anal. Chem.*, **89**, 6624-6630 (2017).
 50. M. J. Kwon, J. Lee, A. W. Wark, and H. J. Lee, Nanoparticle-enhanced surface plasmon resonance detection of proteins at attomolar concentrations: Comparing different nanoparticle shapes and sizes, *Anal. Chem.*, **84**, 1702-1707 (2012).
 51. T. Singh, S. D. Sharma, and S. K. Katiyar, Grape proanthocyanidins induce apoptosis by loss of mitochondrial membrane potential of human non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo, *PLoS One*, **6**, 1-13 (2011).
 52. Z. Chen, R. Liang, X. Guo, J. Liang, Q. Deng, M. Li, T. An, T. Liu, and Y. Wu, Simultaneous quantitation of cytokeratin-19 fragment and carcinoembryonic antigen in human serum via quantum dot-doped nanoparticles, *Biosens. Bioelectron.*, **91**, 60-65 (2017).
 53. W. Qin, K. Wang, K. Xiao, Y. Hou, W. Lu, H. Xu, Y. Wo, S. Feng, and D. Cui, Carcinoembryonic antigen detection with "handing"-controlled fluorescence spectroscopy using a color matrix for point-of-care applications, *Biosens. Bioelectron.*, **90**, 508-515 (2017).
 54. Z. Altintas, Y. Uludag, Y. Gurbuz, and I. E. Tothill, Surface plasmon resonance based immunosensor for the detection of the cancer biomarker carcinoembryonic antigen, *Talanta*, **86**, 377-383 (2011).
 55. P. Wu, Y. Gao, Y. Lu, H. Zhang, and C. Cai, High specific detection and near-infrared photothermal therapy of lung cancer cells with high SERS active aptamer-silver-gold shell-core nanostructures, *Analyst*, **138**, 6501-6510 (2013).
 56. J. Homola, S. S. Yee, and G. Gauglitz, Surface plasmon resonance sensors: Review, *Sens. Actuators B*, **54**, 3-15 (1999).
 57. S. Zeng, D. Baillargeat, H. P. Ho, and K. T. Yong, Nanomaterials enhanced surface plasmon resonance for biological and chemical sensing applications, *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 3426-3452 (2014).
 58. Y. Li, H. J. Lee, and R. M. Corn, Detection of protein biomarkers using RNA aptamer microarrays and enzymatically amplified surface plasmon resonance imaging, *Anal. Chem.*, **79**, 1082-1088 (2007).