암의 분자 표적 치료

Molecular Targeted Therapy in Cancer

박 희 숙 · 이 남 수
순천향의대 순천향대병원 내과
서울 용산구 한남동 657
Hee-Sook Park, M.D. · Nam -Su Lee, M.D.
Department of Internal Medicine
Soon Chun Hyang University College of Medicine & Hospital
E-mail : Parkhs@hosp.schi.ac.kr · drlns@mdhouse.com

Abstract

Use of non-selective drugs to kill cancer cells means that healthy cells will inevitably be damaged and many patients will suffer severe side-effects. New therapies are continuously being sought to reduce the mortality from cancer. The targeted cancer therapy has been developed with advances in molecular biology and technology. Over the last several decades, a wealth of knowledge has emerged regarding the molecular events involved in human cancer. Understanding the molecular events in tumorigenesis and mechanism would provide knowledge in searching for novel targets. Through our understanding of signaling pathways regulating cellular growth, cell cycle, and apoptosis, numerous targets for anticancer agents have emerged. The targets usually include EGFR, transmembrane protein tyrosine kinase, protein kinase C, farnesyl transferase, angiogenesis, and metalloproteinase. It has become clear that targeted therapy is the important novel strategy for treatment of cancer through preclinical and clinical trials.

Keywords : Targeted therapy; Cancer
핵 심 용 어 : 표적 치료; 암

서 론

암은 우리나라 국민 전체 사망자의 24% 이상을 차지하는 주요 사망원인으로 매년 10만명 이상의 새로운 암 환자가 등록되고 있다. 지난 수 십년 동안 암에 대한 치료법은 많은 발전을 이루어 불치의 병으로만 알려졌던 많은 암에서 수술, 방사선요법, 항암화학요법 등으로 생존기간을 연장할 수 있고 더 나아가 일부의 암에서는 완치도 기대할 수 있게 되었다.

현재 임상에서 사용되는 대부분의 항암제는 암세포의 염색체나 microtubule에 작용하여 세포독성을 나타낸다. 하지만 암세포 뿐만 아니라 정상세포에도 손상을 주어 부작용을 보이므로 정상세포에는 손상을 주지 않고 암세포에 존재하는 물질이나 기전을 표적으로 하여 항암효과를 나타내는 약제들의 필요성이 인식되면서 이러한 약제들의 개발이 필연적이며 일부는 현재 상품화되어 임상에서 사용되고 있다. 분자생물학의 발전과 더불어 새로이 개발되는 약제들은 대부분 암세포가 특징적으로 가지고 있는 분자를 표적으로 하여 그 효과를 나타낼 수 있도록 고안되었다. 이러한 분자 표적 치료에 사용되는 약제나 항암제들은 암세포의 신호전달경로(signal transduction pathway), 혈관신생(angiogenesis), 세포간질(matrix),

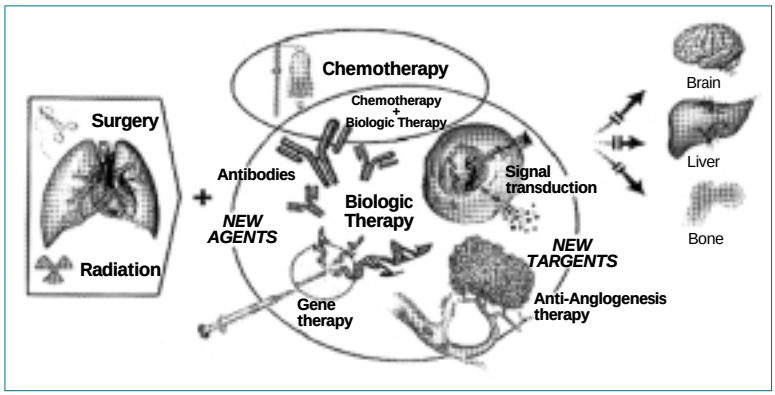

그림 1. 항암치료의 새로운 방법

표 1. Targeted therapy에 사용되는 약제 종류

Target		종 류
Signal transduction pathway inhibitors	EGFR antagonists Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib Trastuzumab C225 ZD1831 OSI−774
	Protein kinase C inhibitors	Bryostatin−1 PKC412(CGP41251) UCN−01
	Farnesyltransferase inhibitors	FTI−277 R115777 B1620 SCH66336
Angiogenesis inhibitors		Bevacizumab SU5416 Endostatin TNP−470
Martix metalloproteinase inhibitors		Batimastat Marimastat (BB−251) BMS−275291 Prinomastat BAY 12−9566

세포주기 조절인자(cell cycle regulator), 세포사멸(apoptosis) 등 다양한 표적에 작용하도록 고안되었다(그림 1). 이 중 imatinib, trastuzumab, ZD1839 등이 대표적인 약제이며 현재 시판되어 임상에서 적극적으로 사용되고 있고 그 효과에 대한 결과들이 발표되고 있다. 표 1에서 각 기전에 따른 약제의 종류를 열거하였다.

이에 저자는 선택적으로 암세포의 분자 표적을 공격하여 항암효과를 나타내는 약제와 치료법을 소개하고자 한다.

Signal Transduction Pathway Inhibitor

암세포 증식에 중요한 역할을 하는 것이 신호전달경로의 교란이다. 신호전달경로의 중요한 매개분자들이 밝혀졌고 암세포의 성장, 분화 및 생존에 관련된 주목받는 매개 효소들은 tyrosine kinase, protein kinase C 및 farnesyl transferase 등이 있다. 따라서 이러한 효소들의 활성을 억제하는 다양한 약제들이 개발되어 사용되고 있다.

1. Tyrosine kinase 길항제

Epidermal growth factor(EGF), platelet−derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) 등의 성장인자와 이에 대한 수용체의 결합은 그림 2에서 보여주는 경로를 통해 tyrosine kinase의 활성

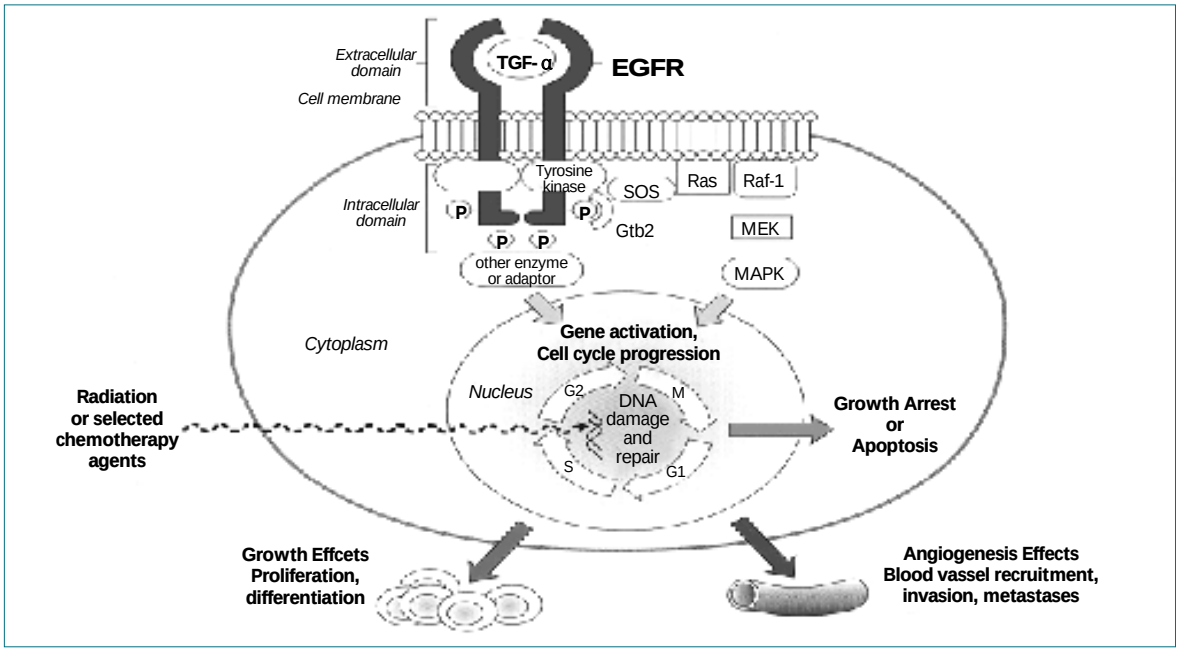

그림 2. EGFR 경로

표 2. 만성 골수성 백혈병에서 Imatinib의 제2상 임상시험 결과

	인터페론 불응성 만성기	가속기	Blast Crisis
혈액학적 관해	95%	34%	8%
세포유전학적 부분관해	95%	24%	16%
세포유전학적 완전관해	41%	17%	7%
진 행	11%	40%	80%

과정을 거쳐 신호를 세포 내로 전달하여 암세포를 분화, 증식하게 한다(1). 단클론항체(monoclonal antibody)와 저분자 화합물을 이용하여 tyrosine kinase를 억제하는 방법이 현재 활발하게 진행중이다.

1) Imatinib(STI571, Glivec^{R})

만성 골수성 백혈병의 병인으로 tyrosine kinase의 활성이 비정상적으로 증가된 것이 중요한 역할을 하고 있음이 알려져 있으며 저분자 화합물인 imatinib은 tyrosine kinase의 활성을 억제하여(그림 2) 만성 골수성 백혈병의 치료에 우수한 효과를 나타낸다(표 2). 또한 imatinib은 위장관기저종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)에서 tyrosine kinase의 활성을 억제하여 현재 수술이 불가능한, 또는 전이성 GIST에서 효과를 보여 임상에서 적극적으로 사용되며 약 80% 정도의 반응률이 보고되고 있다(2, 3).

2) Trastuzumab(Herceptin^{R})

유방암에서 human epidermal growth factor receptors(EGFR)인 HER 또는 erbB라고 불리는 receptor의 과발현은 tyrosine kinase의 활성을 증가시켜 유방암의 발생이나 진행에 중요한 요소로 알려져 있으며, 환자의 예후와도 밀접한 관련을 가지고 있다. 단클론항체인

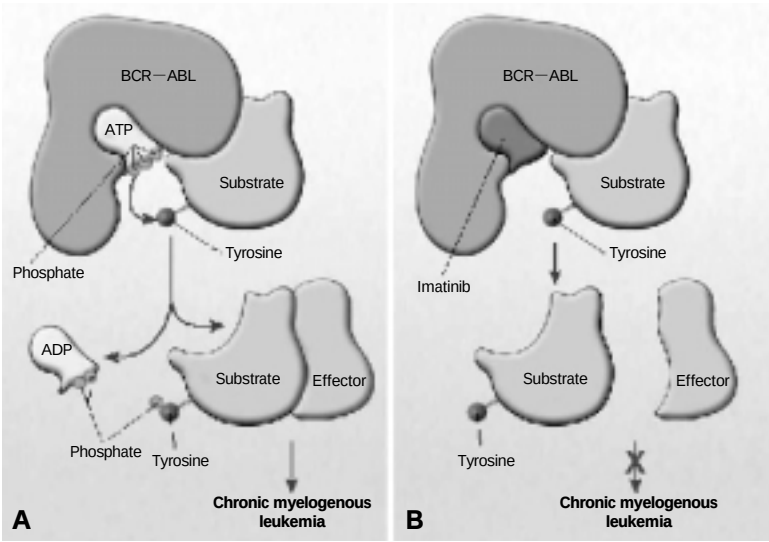

그림 3. Imatinab의 tyrosine kinase 억제작용기전

표 3. 전이성 유방암 환자에서 항암화학요법과 trastuzumab의 병합요법 결과

	H+AC	AC	H+P	P	H+CT	CT
Median TTP (months)						
All	7.8	6.1	6.9	2.7	7.4	4.6
3+	8.1	6.0	7.1	3.0	7.8	4.6
RR (%)	56	42	41	17	50	32
	60	42	49	17	56	31
Median RD (months)	9.1	6.7	10.5	4.5	9.1	6.1
	9.3	5.9	5.3	2.7	6.6	4.5
Median TTF (months)	7.0	5.6	5.3	2.7	6.6	4.5
	7.1	5.1	6.7	2.8	7.0	4.4
Survival (months)	27	21	22	18	25	20
	31	21	25	18	29	20

trastuzumab은 EGFR인 HER2에 다양한 기전으로 영향을 주어 결국 tyrosine kinase의 활성을 억제하고 유방암에서 항암효과를 나타낸다. 현재 임상에서 HER2를 과발현하고 있는 유방암 환자에게 trastuzumab 단독 또는 기존의 항암제와의 병합요법으로 사용되며 표 3과 같은 임상시험 결과가 보고되고 있다.

3) C225(Cetuximab^{R})

C225는 EGFR에 대한 단클론항체로서 항암제나 방사선과 현저한 synergistic effect를 보여 1상 임상시험을 거쳐 EGFR을 발현하는 비소세포폐암, 두경부암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 방광암, 뇌종양, 신장암 등에서 2상 임상시험이 이뤄졌으며 현재 3상 임상시험중이다. 특히 C225는 기존의 항암화학요법이나 방사선치료와 병용할 경우 더욱 두드러진 효과를 볼 수 있으며, 기존의 치료에 더이상 반응하지 않는 불응성의 암 환자에게도 기존의 치료와 병용 치료하였을 때 반응이 나타나는 것으로 보아 예후가 불량한 그룹의 환자에게 효과적인 치료법으로 사용될 가능성이 높다.

4) ZD1839 (Iressa^{R})

ZD1839는 EGFR에 대한 억제효과를 나타내는 대표적인 quinazoline 화학물질로서 전임상연구에서 우수한 항암효과와 경구 흡수율을 보였으며 항암화학요법을 받은 경력이 있는 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 ZD1839를 단독으로 투여하였을 때 용량별로 18.4% 및 19%의 반응률을 보였다(4).

현재는 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에게 기존의 복합항암화학요법에 ZD1839를 추가한 3상 임상시험이 진행중이며 일부 그 결과가 발표되기도 하였으나 최종 결과를 좀 더 기다려 봐야 할 듯하다.

5) OSI−774(Tarceva®)

위에서 소개한 약제들과 비슷한 기전으로 EGFR을 억제하여 여러 종양에서 항암효과를 보인다. 현재 두경부암, 폐암, 난소암에서 효과가 보고되었으며 기존의 항암제와 병용 사용에 대한 결과가 보고되고 있는 실정이다.

2. Protein Kinase C Inhibitors

Protein kinase C(PKC)는 세포증식에 중요한 역할을 하는 효소로 PKC 활성의 변이는 세포증식 조절의 교란이나 종양세포의 성장을 촉진한다. PKC는 세포질에 존재하며 G 단백이나 tyrosine kinase 등을 경유하여 들어온 세포 외의 자극이나 신호를 세포 내부로 전달하는 역할을 한다.

현재 bryostatin−1, PKC412(CGP41251), UCN−01(7−Hydroxystaurosporine) 등과 같은 PKC를 억제물질이 개발되어 여러 종양에서 유효성을 보이고 있다. 이 중 bryostatin은 식도암 환자에서 기존의 항암제인 paclitaxel과 병합 사용으로 좋은 성적이 보고되기도 하였다.

3. Farnesyl Transferase Inhibitors

Ras protooncogene에 의해 형성된 Ras 단백이 세포막에 부착되어 tyrosine kinase의 활성과 phosphorylation을 유도하여 자극이나 신호를 세포 내로 전달하게 된다(그림 2). 이 때 Ras 단백이 새포막에 부착될 때 farnesyl transferase가 중요한 역할을 하게 된다. 그러므로 farnesyl transferase inhibitor는 Ras 단백의 processing을 억제하며 신호 전달을 억제하게 된다.

FTI−277, R115777, B1620, SCH66336 등의 farnesyl transferase inhibitors가 현재 다양한 종양을 대상으로 전임상연구중이며, 그 중 R115777은 급성 백혈병 환자를 대상으로 시행한 1상 임상시험이 이루어졌고 췌장암과 비소세포폐암 환자를 대상으로 시행한 2상 임상시험의 결과가 보고되기도 하였다.

Angiogenesis Inhibitors

종양의 크기가 1~2 ㎣ 이하로 작은 경우에는 확산에 의해 영양분을 공급받을 수 있기 때문에 혈관이 없어도 종양의 생존이 유지되지만 그 이상으로 성장하기 위해서는 혈관공급이 필요하다. 즉 신생혈관의 형성은 종양의 성장과 전이에 있어서 필수적이라고 말할 수 있다. 최근 크게 관심의 대상이 되고 있는 endostatin, angiostatin 등의 신생혈관 형성을 억제하는 약제는 동물실험에서 항암효과가 뛰어나고 약제 내성이 없는 것으로 알려져 큰 기대를 모으고 있다. 현재 70종이 넘는 다양한 약제가 임상시험중에 있다.

1. Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) Inhibitors

VEGF는 종양 혈관의 신생을 촉진하여 종양의 성장 및 전이에 중요한 역할을 하는 인자로 알려져 있고, VEGF의 수용체에 대한 단클론항체인 bevacizumab이 개발되어 진행성 유방암과 진행성 비소세포폐암 환자에게 사용하여 성적이 보고되었다. 또한 VEGF의 수용체인 VEGFR−2(Flk−1)에 대한 길항효과를 보이는 small molecule인 SU5416은 1상 임상시험을 거쳐 악성 중피종 환자를 대상으로 한 2상 임상시험을 통해 그 효과가 보고되었다. 또한 급성 골수성 백혈병, 골수이형성증과 같은 혈액 악성 질환 영역에서 시도가 이루어지고 있다.

2. Endostatin

Endostatin이 항암효과를 나타내는 정확한 기전은 밝

혀져 있지 않지만 신생혈관의 억제와 matrix metalloproteinases의 활성을 억제하여 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 고형암 환자를 대상으로 한 1상 임상시험의 결과들이 보고되었다.

3. TNP−470

TNP−470은 혈관 내피세포의 증식에 중요한 역할을 하는 methionine aminopeptidase을 억제하여 신생혈관의 형성을 억제하는 물질로서 전임상시험에서 TNP−470은 기존의 항암제와 병합 사용할 때 synergistic effect가 있음이 증명되어 현재 2상 임상시험이 진행중이다.

Martix Metalloproteinase Inhibitors (MMPI)

암이 진행하는 과정에서 세포 외 간질의 분해와 재구성 과정을 거치게 된다. 암세포는 직접, 간접적으로 세포간질을 분해하며 이는 암세포의 조직침습이나 전이 및 혈관신생에 필수적인 과정이다.

세포외기질(extracellular matrix)은 여러 장기와 조직을 구성하는 필수적인 부분이고 matrix metalloproteinase(MMP)는 정상적인 생리적 현상과 조직의 remodelling, 형태의 발달과정에서 형태적 특징을 유지하는 중요한 역할을 한다. 즉 임신시 태반(placenta) 형성, 태아의 뼈와 연골의 생성, 각 장기 생성 그리고 혈관 생성 등에 관여를 하게 된다.

따라서 이러한 기질을 파괴시키는 protease와 이에 대한 억제제의 생성과 활성 사이에 균형이 깨지게 되면 암과 같은 질환이 발생할 수 있고 암에서의 역할을 보면 암의 생성, 침습성, 그리고 전이에 관여를 한다. 따라서 MMP를 표적으로 하는 MMPI를 약제로 사용하기에 이르렀다(5).

1. Batimastat

최초로 개발된 MMPI로서 암세포의 증식을 억제하여 항암효과를 보였지만 낮은 용해도와 경구투여가 불가능한 점 때문에 개발이 중단되었다.

2. Marimastat(BB−251)

Marimastat는 저분자량을 가진 합성 MMPI로서 MMP 활성부위의 zinc를 산화시켜 MMP를 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 췌장암, 소세포 폐암에서의 임상시험 결과가 보고되기도 하였고, 현재 비소세포폐암에서 단독 또는 기존의 항암제와 병합 사용하는 3상 임상시험이 진행중이다. Marimastat의 부작용으로는 용량 의존적인 염증성 다관절염이 보고되고 있다.

3. BMS−275291

BMS−275291은 MMP를 억제하는 것 뿐만 아니라 신생혈관 형성도 함께 억제하여 항암효과를 나타낸다. Marimastat의 부작용인 관절염을 유발하지 않는 장점을 가지고 있으며 현재 2상 임상시험이 진행중이다.

4. Prinomastat

Prinomastat는 보다 더 선택적인 MMPI로서 677명의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 기존의 항암화학요법에 prinomastat를 추가하여 시행한 3상 임상시험에서 그 결과와 부작용이 보고되었다.

결 론

분자생물학의 발전으로 암의 발병기전이 밝혀지고 있으며, 또한 기존 항암제의 단점을 최소화하면서 암세포만 선택적으로 공격하는 항암효과를 가지는 다양한 약제들

이 개발되고 있다. 전임상연구 및 임상시험을 거쳐 그 효과가 입증된 약제들은 현재 시판되어 임상에서 널리 사용되고 있고 이러한 약제들과 기존의 항암화학요법과의 병합사용에 대한 연구가 진행중이다. 향후 암세포에만 선택적으로 작용하고 부작용이 적으며 항암효과를 보이는 약제의 개발을 통해 머지않아 암을 정복하고자 하는 인류의 꿈이 이루어지길 기대한다.

참 고 문 헌

1. Herbst RS, Hong WK. Targeted therapy against the epidermal growth factor receptor Semin Oncol 2002 ; 29 : 1 - 69
2. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—A new oral targeted therapy. N Engl J Med 2002 ; 346 : 683 - 93
3. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 1637 - 47
4. Herbst RS, Maddox AM. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well—tolerated and has activity in non—small—cell lung cancer and other solid tumors : results of a phase I trial. J Clin Oncol 2002 ; 20(18) : 3815 - 25
5. Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of martix metalloprotease inhibitors in cancer therapy. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93 : 178 - 93