

RESEARCH UPDATE

암 유발인자 'RAS'를 분해하는 종양 억제인자 'WDR76'을 통한 간암의 치료 전략 제시

박준용

연세대학교 의과대학 내과학교실

New Concept of Hepatocellular Carcinoma Treatment with the Tumor Suppressor 'WDR76' through 'RAS' Degradation

Jun Yong Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: WDR76 is a RAS Binding Protein that Functions as a Tumor Suppressor via RAS Degradation (Nat Commun 2019;10:295)

요약: 간암은 예후가 불량한 대표적인 암종으로 알려져 있다.¹ 이에 암의 발생부터 암 진화 단계에 관여하는 핵심 유전자 변이를 발굴하고 그에 대응하는 항암 치료제 발굴이 절실히 필요하다. 본 연구에서는 우선 간암 환자의 간암 조직 및 주변 정상 조직을 이용하여 이를 체계적인 프로테오믹스 방법을 통하여 분석하였다.² 간암 환자의 간암 조직 및 주변 정상 조직의 비교를 통하여 간암 조직에서는 RAS 돌연변이가 없음에도 불구하고 RAS 신호전달계 활성화 및 RAS 단백질의 양적 증가 소견을 보였다. 또한, 환자의 간암 조직에서 프로테오믹스 방법을 통하여 여러 RAS 단백질과 결합하는 단백질을 새롭게 발굴하였다. 이 중 'WDR76'이라는 단백질은 RAS 단백질과 결합하여 이를 가장 잘 분해하였다. 특히, 세포질 WDR76은 RAS 단백질과 결합력이 더욱 강해지면서 분해를 더욱 증가시켰다. 이와 같은 결과를 기반으로 실험적으로 간암을 유발하는 물질인 diethylnitrosamine 투여를 통하여 유도된 간암 발생 쥐 모델에서, WDR76 결핍 쥐와 정상 쥐에서의 간암 발생 빈도 및 정도를 비교하였다. WDR76 결핍 쥐에서는 RAS 단백질이 증가하였고, 또한 간암의 발생 빈

도 및 폐 전이 등 간암의 진행 정도가 증가되어 있음을 확인하였다. 하지만 WDR76이 과발현되었을 때는 RAS 단백질이 분해되며 간암이 억제되었다. 이는 WDR76 단백질이 RAS 단백질의 안정성을 조절함으로써 간암 발생 및 축진을 억제하고 있음을 보여준다. 또한, 발암형 RAS 유전자 돌연변이를 통하여 유도된 동물 모델의 간암이 WDR76 형질 전환 동물 모델과의 교배를 통하여 억제되었다. 이때, RAS 단백질은 분해되고 RAS 신호전달계의 하위 단계에서 활성화가 저해되어 있어 이를 통하여 간암의 발생 및 진행을 억제하고 있음을 확인할 수 있었다.

해설: RAS 단백질은 암 발생과 관련하여 가장 중요한 인자 중 하나로 알려져 있으며 대부분의 암에서 높은 비율로 돌연변이가 발견되고 있다.³ 이는 세포 성장과 관련된 하위 단계 신호전달계를 활성화함으로써 암을 발생시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이를 제어할 수 있는 항암제를 개발하기 위하여 전 세계적으로 많은 연구자들과 제약회사들이 활발하게 연구 개발을 진행하고 있으나, 현재까지도 RAS 단백질을 직

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박준용, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jun Yong Park, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1988, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: DRPJY@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6324-2224>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

접 타겟할 수 있는 항암제는 없다. 또한 RAS 유전자 돌연변이를 가진 환자의 경우 현재 사용되는 많은 표적 항암제에 저항성을 보이는 것으로도 알려져 있다. 지금까지 주로는 guanosine diphosphate (GDP)와 guanosine triphosphate (GTP) 치환 스위치 및 세포막으로의 이동을 통한 활성화를 조절하는 전략으로 RAS 단백질 활성화를 조절하고자 시도되어 왔다.⁴ 하지만 최근에 암 진화가 진행됨에 따라 RAS 단백질이 양적으로 증가하고, 기존에 알려진 것과는 다른 RAS 단백질 조절 메커니즘 존재 가능성이 꾸준히 제기되어 왔다.

이에 연구자들은 본 연구를 통하여 RAS 단백질과 결합하여 이를 분해하는 신규 'WDR76'이라는 종양 억제인자를 찾았다. 또한, 다양한 간암 발생 쥐 모델에서 WDR76의 결핍 또는 과발현에 의하여 RAS 단백질의 안정성이 조절되며 간암을 촉진 또는 억제시킬 수 있음을 확인함으로써, WDR76에 의한 RAS 단백질 안정성 조절 메커니즘을 규명하였다. 이는 RAS 단백질 조절을 통하여 간암을 제어할 수 있는 새로운 조절 메커니즘을 제시한 것으로 볼 수 있겠고, RAS 단백질의 간암 발생 및 진화에 있어서의 역할에 대한 이해를 가능하게 하였다. 특히, 본 연구를 통하여 RAS 유전자 돌연변이 유무에

상관없이 RAS 단백질 안정성이 조절될 수 있음을 규명하여, 간암뿐만 아니라 RAS 유전자 돌연변이로 인하여 기존의 항암제 치료에 한계점을 보이는 다양한 타 암종에서도 이러한 내용을 적용해 볼 수도 있겠다. 따라서 이러한 메커니즘에 바탕을 둔 새로운 암 치료 전략을 제공할 수도 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
2. Jeong WJ, Park JC, Kim WS, et al. WDR76 is a RAS binding protein that functions as a tumor suppressor via RAS degradation. *Nat Commun* 2019;10:295.
3. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer* 2011;11:761-774.
4. Ahearn IM, Haigis K, Bar-Sagi D, Philips MR. Regulating the regulator: post-translational modification of RAS. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;13:39-51.