

# 유방암전이유전자

2020년 9월 24일 [공구](#) [이정연](#) 한양대 [의과대학](#) 교수 연구팀이 전이성 유방암을 유발하는 유전자의 기능을 새로이 밝혔다고 발표했다.

□

## 목차

- [1 논문 개요](#)
- [2 연구 주요 내용](#)
  - [2.1 연구의 필요성](#)
  - [2.2 연구내용](#)
  - [2.3 연구성과/기대효과](#)
- [3 그림 설명](#)
  - [3.1 유방암에서 NSD3 유전자 증폭과 생존율과의 연관성](#)
  - [3.2 유방암에서 NSD3 유전자 발현양에 따른 전이로 인한 재발 확률](#)
  - [3.3 마우스 모델에서 NSD3 발현 억제에 따른 유방암 전이 감소](#)
  - [3.4 NSD3 과발현 유방암에서 NOTCH 신호전달계 저해제의 항암 치료효과](#)
- [4 용어설명](#)
- [5 관련기사](#)

## 논문 개요

- 키워드 : 유방암, 전이성 유방암,
- 논문명 : "NSD3-induced methylation of H3K36 activates NOTCH signaling to drive breast tumor initiation and metastatic progression."
- 과학기술정보통신부, 한국연구재단의 이공분야 기초연구사업(중견연구자지원사업)의 지원을 받아 연구 진행
- 「Cancer Research」 9월 24일에 게재
- 저자 : [공구](#) 교수(교신저자, 한양대), [이정연](#) 교수(교신저자, 한양대), 정가영(제1저자, 한양대), 박미경 박사(제1저자, 국립암센터), 최희주 박사(제1저자, 한양대), 안희운(한양대), 박영운 박사(한양대), 최형준(한양대), 박진(한양대), 김형용 박사(한양대), [민경환](#) 교수(한양대), [오영하](#) 교수(한양대), 손태권 박사(서울대), 이호 박사(국립암센터)

## 연구 주요 내용

## 연구의 필요성

- 유방암은 다른 암에 비해 치료가 비교적 쉽고 생존율이 높은 암으로 알려져 있다.
- 그러나 유방암이 다른 장기로 전이될 경우 효과적인 치료법이 없으며, 환자의 5년 생존율이 30~40%에 불과하다.
- 이에 따라 전이성 유방암의 조기진단과 치료법 발견의 필요성은 높았다.

## 연구내용

- 연구팀은 **NSD3**(히스톤 메틸화 효소) 유전자가 전이성 유방암을 유발한다는 사실을 발견했다.
- 또 NSD3 유전자 진단을 통해 전이성 유방암을 예측하고 나아가 치료할 수 있는 방법을 제시했다.
- **NSD3 유전자 증폭현상**과 유방암 전이 관계성
  1. 유방암 환자의 약 13%에게 NSD3 유전자 증폭 현상이 나타난다. 하지만 이전까지 NSD3의 비정상적인 발현이 유방암 발생과 진행에 미치는 영향에 대해 명백히 밝혀지지 않았다.
  2. 이번 연구에서 'NSD3 유전자 증폭현상이 나타난 유방암 환자'와 '암의 전이 및 재발' 사이의 상관관계가 매우 높다는 사실이 드러났다.
  3. 또 이를 억제할 경우 암의 성장과 전이가 저해되는 것을 확인했다.
- NSD3 유전자의 NOTCH 신호전달계 활성화 증명
  1. 연구팀은 연구를 통해 NSD3 유전자가 암 발생과 전이 유도에 영향을 끼치는 'NOTCH 신호전달계'를 활성화시킨다는 것을 증명했다.
  2. 마우스(mouse) 실험을 통해 NSD3가 과( )발현된 전이성 유방암에 NOTCH 신호전달계 억제제를 투여할 경우 항암효과가 높아지는 것을 증명했다.

## 연구성과/기대효과

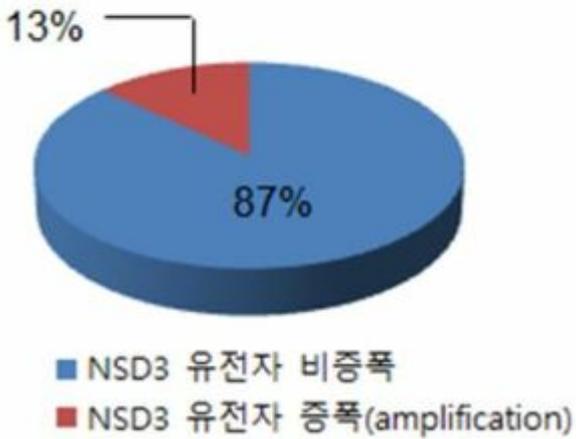
- 이번 연구결과를 바탕으로 향후 NSD3 유전자 증폭 진단이 유방암 전이를 예측하는데 유용하게 사용될 수 있을 것이다.
- 현재 임상시험 중인 NOTCH 저해제를 NSD3가 과( )발현된 전이성 유방암 치료에 적용해 치료효과를 높일 수 있을 것으로 예상된다.
- 연구팀은 NSD3 유전자를 활용한 전이성 유방암 동반진단 및 이에 따른 NOTCH 저해제 적용 치료방안'에 대한 특허출원을 마쳤다.
- 또한 계속해서 NSD3 효소활성 저해제 개발 연구를 계속 진행해 전이성 유방암의 새로운 항암제로서의 활용 가능성을 확인할 계획이다.

## 그림 설명

### 유방암에서 NSD3 유전자 증폭과 생존율과의 연관성

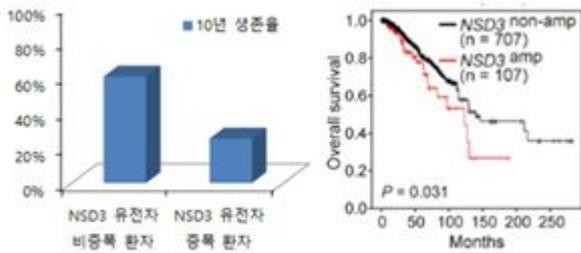
- 유방암 환자 코호트(TCGA, 미국)에서 NSD3 유전자의 증폭(amplification) 빈도 그래프

# 유방암 환자 (TCGA)



## ▲ NSD3 유전자 증폭빈도 그래프

- NSD3 유전자 증폭 염에 따른 생존율 그래프

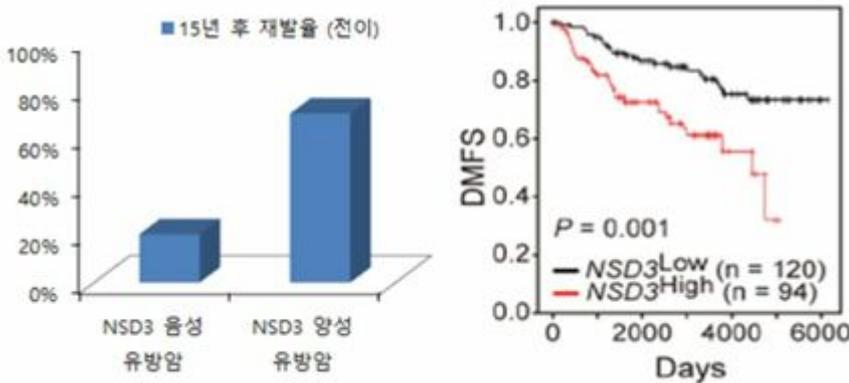


## ▲ NSD3 유전자 증폭과 생존율 그래프

- 전체 유방암의 약 13%에서 NSD3 유전자 증폭이 나타났다.
- NSD3 유전자 증폭을 보유한 유방암 환자(NSD3amp)는 그렇지 않은 환자(NSD3non-amp)에 비해 10년 생존율이 3배 가량 감소하였다.

## 유방암에서 NSD3 유전자 발현양에 따른 전이로 인한 재발 확률

- 유방암 환자 코호트 (GSE6532, 영국, 스웨덴)에서 NSD3 발현에 따른 전이로 인한 암 재발율(DMFS, distant metastasis-free survival) 분석



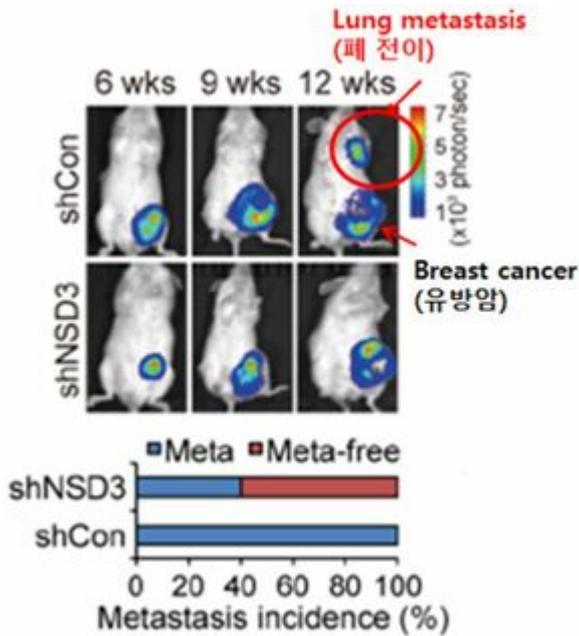
## NSD3 유전자 발현양에 따른 재발 확률

- NSD3 발현이 낮은 NSD3 음성 유방암 환자(NSD3amp)는 15년 후 전이로 인한 재발율이 약 20% 정도이다.

- 그러나, NSD3 발현이 높은 NSD3 양성 유방암 환자(NSD3High)는 80% 정도의 전이 확률을 나타내어 그렇지 않은 환자(NSD3Low)에 비해 4배 가량 전이 위험이 증가하였다.

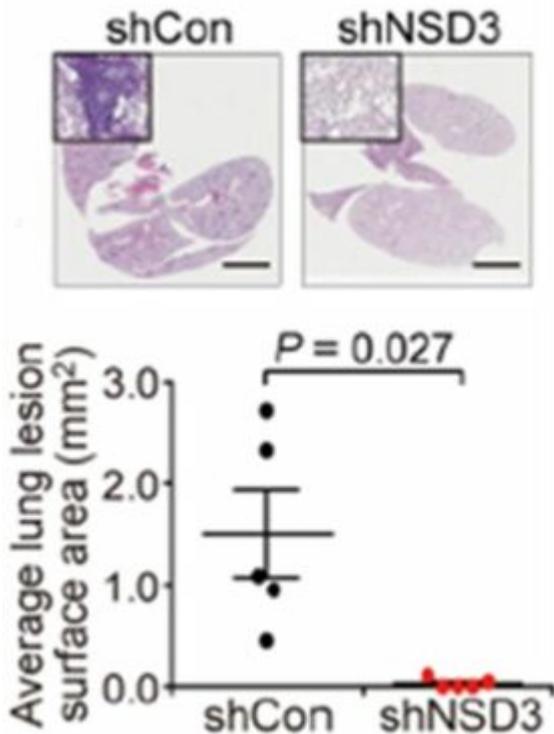
### 마우스 모델에서 NSD3 발현 억제에 따른 유방암 전이 감소

- 마우스 모델 증명



#### ▲ 마우스 모델 형광 이미지

- 형광 이미징 장비를 통한 마우스 생체 내 유방암 추적 사진 (상) 및 대조군 및 실험군 마우스의 폐 전이발생 빈도 그래프(하) Meta, metastasis (전이), Meta-free, metastasis-free (비전이)

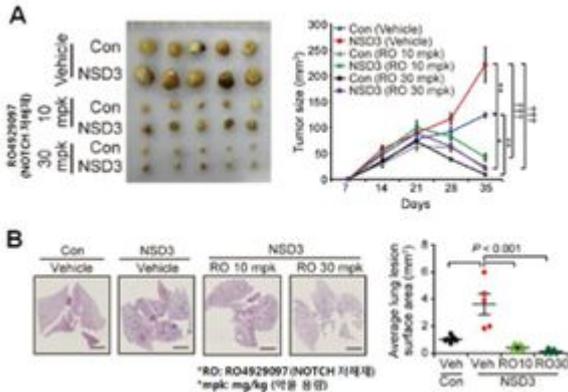


### ▲ 마우스 모델 실험군 및 대조군 차이

- 대조군 및 실험군 마우스의 폐 조직 대표사진 (상) 및 폐 전이 영역 크기 측정 (하)
- 마우스에 NSD3 유전자 과발현 유방암 세포(대조군, shCon)를 이식 시, 12주(weeks, wks) 후 폐로의 전이가 나타나는 반면, NSD3 유전자 발현을 인위적으로 억제한 유방암 세포(실험군, shNSD3)를 이식한 마우스에서는 폐 전이 빈도가 감소하였다.

### NSD3 과발현 유방암에서 NOTCH 신호전달계 저해제의 항암 치료효과

- NOTCH 신호전달계 저해제의 항암 효과



### ▲ NOTCH 신호전달계 저해제의 항암 치료효과

- NSD3 유전자 과발현 유방암을 이식한 마우스에서 대조군 대비 종양성장(A)과 전이(B)가 촉진되며, 해당 마우스에 NOTCH 신호전달계 저해제인 RO4929097 (RO)를 투여 시, NSD3 과발현에 의한 촉진된 유방암 종양 성장과 전이가 억제되었다.

## 용어설명

- **NSD3** (히스톤 메틸화 효소) : 특정 히스톤 잔기에 메틸기를 붙여주는 효소. 히스톤 단백질의 변형을 통해 크로마틴의 구조를 변화시켜 유전자 발현을 조절한다.
- **유전자 증폭** : 유전 변이의 일종으로, 유전자 복제수가 과도하게 증가하는 것으로서 유전자 발현양의 증가와 높은 연관성을 나타낸다.

## 관련기사

- 2020.09.25 <뉴스H> 공구 이정연 교수 연구팀, 전이성 유방암의 원인 찾아