

Adenovirus를 매개로 한 antisense-VEGF를 이용한 종양의 유전자 치료

이화여자대학교 의과대학 내과학 교실¹, M.D. Anderson Cancer Center, Division of Medicine²

임석아¹, 성주명¹, 이순남¹, W.K. Alfred Yung²

배경 : 신생 혈관 형성은 고형 종양의 성장에 중요한 역할을 하며 종양은 혈관 형성 촉진 인자와 억제인자를 생성하여 이과정에 참여 한다. 혈관 내피 세포 성장 인자 (vascular endothelial growth factor ; VEGF)는 신생 혈관 형성에 주역할을 하며 악성 종양에서 발현이 증가되어 있다.

목적 : VEGF가 antisense 방향으로 포함된 replication-deficient adenoviral vector를 이용하여 악성 신경 교종 세포주인 U-87 MG에서 내인성 VEGF의 생성 정도와 세포주의 성장에 미치는 영향을 관찰하고 antisense sequence의 *in vivo* 적용성을 증가시키기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법 및 결과 : VEGF cDNA를 antisense 방향으로 포함하고 있는 pXCL-CMV shuttle vector와 pJM17 adenoviral vector의 재조합 과정을 통해 VEGF cDNA를 antisense 방향으로 포함한 adenoviral vector를 만들었다(Ad5CMV- α VEGF). Transduction efficiency는 β -gal assay를 이용하여 구하였는데 U-87 MG 세포의 경우 20 MOI에서 transduction efficiency는 78%였으며 MOI를 증가 시킴에 따라 transduction efficiency가 증가되고 100 MOI에서는 99% 이었다. VEGF mRNA 발현 정도는 Ad5CMV- α VEGF 100 MOI를 처리한 U87-MG 세포에서 Ad5(d1312)를 처리한 대조군에 비해 VEGF mRNA 가 50% 이상 감소하였고 효소 면역 측정법(ELISA)을 이용하여 비교한 VEGF₁₆₅ 단백질의 생성 정도는 25-100 MOI 의 Ad5CMV- α VEGF를 처리한 U-87 MG 세포주에서 대조군에 비해 30-40% 감소되었다. 그러나 세포의 성장 속도는 양군의 차이가 없었다. Nude mouse에 1×10^7 개의 U-87 MG 세포를 피하 주입하여 피하 종양을 형성한 후 Ad5(d1312) (n=8) 혹은 Ad5CMV- α VEGF (n=8) 1×10^9 PFU를 2일 간격으로 4회 intralesional injection한 후 종양의 성장 속도를 비교 한 결과 4주 후 Ad5CMV- α VEGF로 치료한 군의 종양의 크기가 대조군에 비해 유의하게 작았다(p=0.004).

결론 : Adenovirus를 매개로 한 antisense-VEGF 치료로 악성 신경 교종 세포주인 U-87 MG에서 혈관 내피 세포 성장 인자의 mRNA 및 단백질의 생성을 감소 시킬 수 있고 *in vivo* 에서 종양의 성장 감소 효과가 있어 신생 혈관 형성의 조절을 표적으로 한 치료가 종양 치료의 한 방법으로 기여 할 수 있을 것으로 생각 된다.

항암화학요법 경력이 있는 전이성 유방암 환자에서의 Paclitaxel 의 후기 제 2상 임상시험

*변재호¹, 김시영², 김홍태³, 김효진⁴, 윤성수⁵, 박찬영⁵, 김성록⁶, 이순남⁷, 허대석¹, 방영주¹, 김노경¹

서울의대 내과¹, 경희대 내과², 단국대학교 내과³, 동아대학교 내과⁴, 성균관대 내과⁵, 인제대학교 상계백병원 내과⁶, 이화여자대학 내과⁷

배경 : 유방암은 세계적으로 여성에서 가장 빈발하는 종양으로 우리 나라에서도 최근 그 발생빈도가 증가하는 추세이고, 전이성 또는 재발성 유방암은 치료가 불가능하며 평균 생존율은 약 2년 정도이다. Paclitaxel은 단일제제로 전이성 유방암에서 기존에 치료한 적이 없는 환자의 경우 50%이상의 반응율을, 전이성 질환을 치료하기 위해 화학요법제를 이미 투여 받았던 경우 4-32%로 나타났다. 이에 저자들은 화학요법 또는 호르몬요법에 실패한 전이성유방암 환자에서 Paclitaxel의 효과 및 안전성을 평가하기 위한 다기관 후기 제 2상 임상실험을 실시하였다.

방법 : 대상은 전이성 유방암에 대한 항암화학요법 또는 호르몬요법에 반응하지 않았던 환자로 이전에 taxane 계열의 약제를 사용하지 않던 환자였다. 간 기능, 신 기능, 골수기능, 심장기능이 정상이며, 개략 가능한 병변이 있는 환자를 대상으로 steroid 와 항히스타민제로 전처치후 Paclitaxel 175 mg/m²을 매 3주마다 3시간동안 정맥주사 하였으며 중증의 혈액학적 또는 비혈액학적 독성이 있는 경우 용량을 25% 감량하였다.

결과 : 1997년 12월부터 총30명의 환자가 임상실험에 참여하였으며 15명은 연구 진행중이고, 현재 15명이 평가 가능하였다. 평가 가능한 환자에서 총 68 주기가 투여되었으며 투여주기 평균은 4.5 주기였다. 15명 환자의 특성을 살펴보면 평균연령: 51세 (30-64)였고, 활동도는 ECOG 0가: 10명, ECOG 1이: 5명이었다. 15명중 6명이 부분관해를 보여 반응율은 40%로 나타났고, 관해유지기간 중앙값은 3개월 이었다. 부작용을 살펴보면 다음과 같은 W10 2,3도의 부작용이 관찰되었다. 구역/구토: 2명(13%), 호중구감소: 6명(40%), 간효소치상승: 2명(13%), ALP상승: 1명(6%), 투여시 알레르기 반응: 1명(6%), 탈모: 15명(100%), 신경독성: 7명(47%), 근육통: 8명(53%)이었으며, 5명(33%)의 환자에서 백혈구 감소로 투여시기를 1주연기 하였으나 발열성 호중구 감소증으로 인한 사망은 없었다.

결론 : Paclitaxel은 항암화학요법 경력이 있는 전이성 유방암에 대한 항암화학요법치료제로서 효과적인 약물로 생각된다.