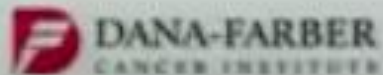


암을 타겟하기 위해 DNA 암호를 풀다 유전 파일링으로 식도암 치료법 가이드

아담 바스 박사
데나 파버 암 센터

Dana-Farber/Debbie's Dream Foundation Symposium

October 19, 2019



암 요법의 패러다임 변화

전통적 접근:

시도 실패를 통해 다른 화학요법 섞어 씀

새로운 접근:

각 암의 원인 이해

그 원인 공격

혹은 약점 공격

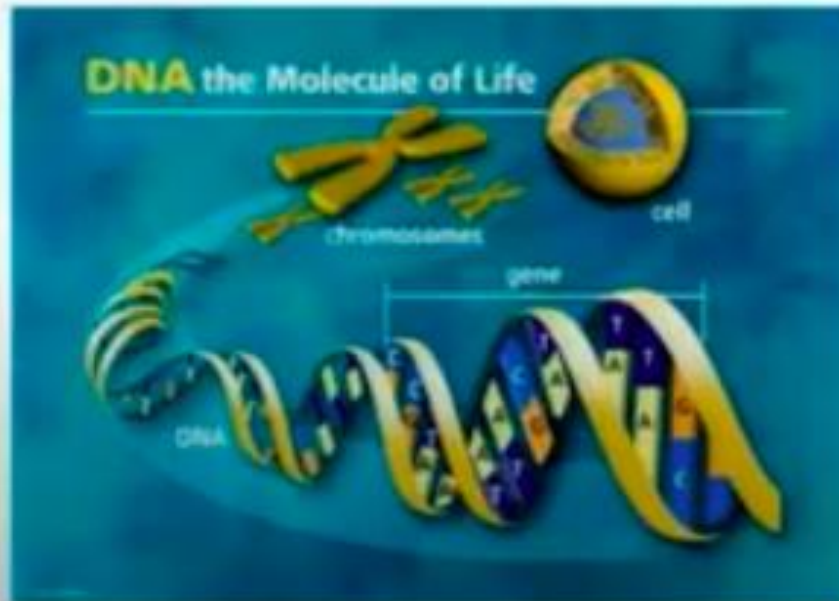


유전체: 암의 내부를 봄

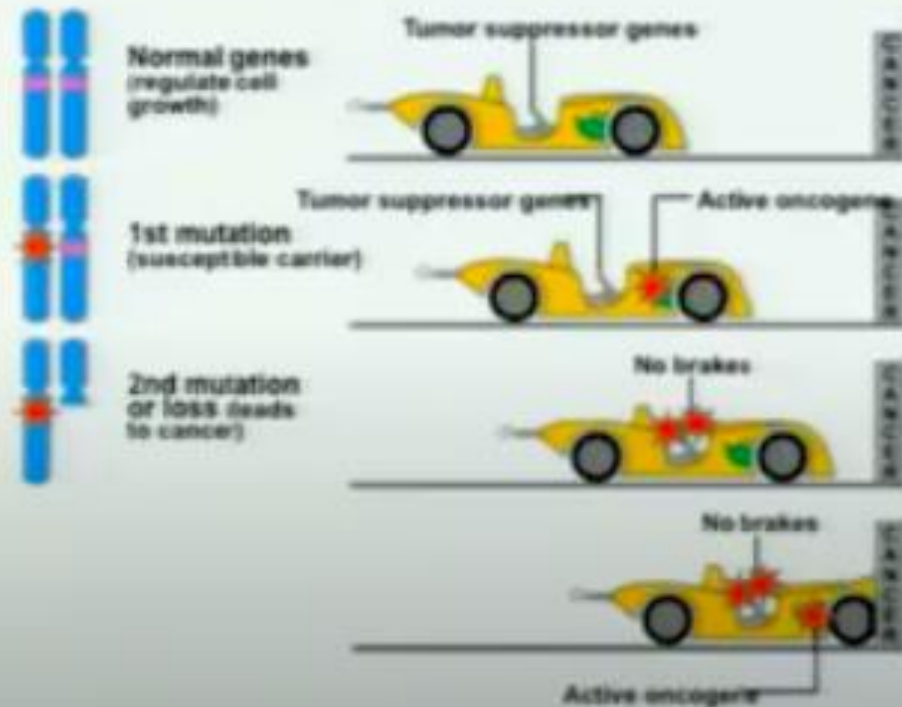
유전체: 세포 안의 DNA

Strings of 3 billion letters
(A,C,G,T) separated into
different DNA pieces or
chromosomes

The letters of the
genome are assembly
instruction for the
proteins that do the work
of the cell



암은 세포가 조절 안되게 자라게 되는 유전 돌연 변이에 의해 시작



소메틱 대 점라인 무슨 종류의 유전체에 대해 얘기하고 있는가?

소메틱 변화

- 물려받지 않은 유전자의 얻은 변화 (돌연변이)
- 어떻게 정상 세포의 유전자와 다른가?
- 대부분 암 유전자는 소메틱 변화
- 아이들에게 유전 안됨

점라인 변화

- 물려받은 유전자 변화
- 예로 유방암 난소암의 BRCA1
- 대부분 소화기암은 물려받은 암 신드롬으로 일어나지 않음



DNA 에 소메틱 변화 종류

돌연변이 (글자 틀리는 것)

예로 KRAS, BRAF 돌연변이

증폭/없앰 (유전자 카피의 변화)

- 한 유전자의 작은 지역에 카피가 더해지는 것 부터 해서 전체 에서 카피가 더해지는 것까지 범위
- ERBB2 증폭 - 트라추추맙 반응도

전위 (두 유전자 연결)

- 유전체 사이에 생길 수도 (예; 백혈병의 BCR/Abl)
- 유전체 안에 생길 수도 (예; 폐암 EML4-ALK)



왜 유전자 프로파일링이 암 요법을 점점 더 많이 가이드할까?

- 암이 돌연변이로 활성화되는 유전자에 따르기 때문
(차의 가스 페달처럼)
- 활성화되는 유전자를 잘 막는 약이 효과적임
- 그러나 다른 환자는 다른 활성화되는 유전자를 가짐
- 따라서 같은 암을 가진 다른 환자는 다른 약이 필요할 수도
- 큰 아이디어: 각 환자의 유전자 프로파일링이 각 암의 드라이버 (원인)를 알아내고, 각 암에 가장 최적의 약을 고르게 한다



유전자 프로파일링이 암 요법을 가이드하는
다른 방법?

-타겟할 특별한 암 드라이버를 찾는 것 외에도
이 데이터를 쓸 수 있는 다른 방법이 있음

특히, 돌연변이 패턴이 암의 약점을 알려줄 수도

예로 마이크로세틸라이트 불안정성은 면역 요법에
좋은 후보

최근에는 혈액 안의 암 유전자 (세포 없는 유전자)를
찾아 수술 후 재발 위험이 높은 것을 예측하기도



타겟 요법은 유전자 요법이 아님

유전자는 단백질의 요리책

-kras 유전자는 kras 단백질의 요리책

-단백질이 일을 함

-변이 유전자는 비정상적인 단백질을 만듦

약 (거의 언제나) 단백질을 타겟

타겟 요법은 단백질을 타겟

그러므로 우리는 유전자를 치료하는 것이 아니고 다만
유전자는 단백질을 알려주기만 함



감동적??



감동적??

Cost per Genome

Whole Genome Sequencing:

~10-15 years ago:

~\$100's of millions and years of work

Today:

~\$<1,000 and days of work

\$1,000



배경 설명...

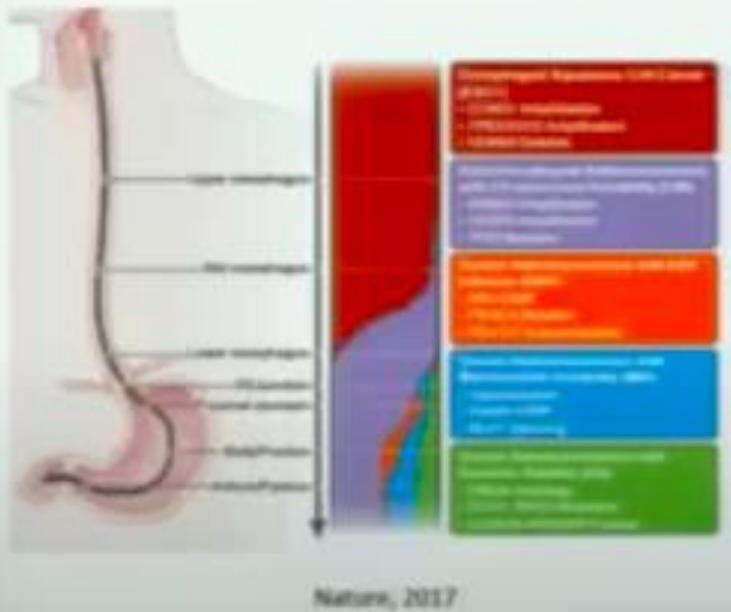


우리의 유전자 작업은 식도암의 특징을 더 잘
알고 세부적으로 그룹을 나눌 수 있게 도움

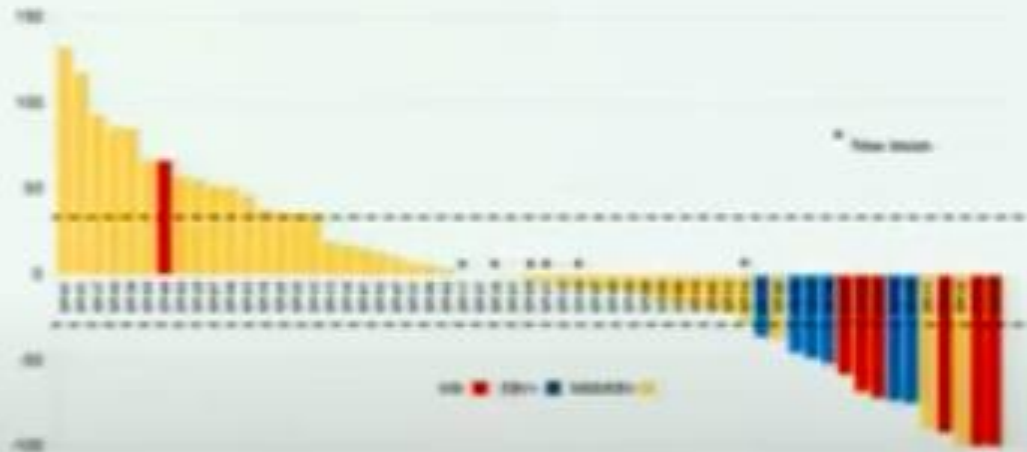
중요한 점들

식도암 스쿼머스
카시노마와 아데노
카시노마는 완전히 다름

아데노 카시노마는 불안정
위 아데노 카시노마와
유전적으로 비슷



소그룹: EBV, MSI 환자가 면역 체크 포인트 억제제에 혜택을 가장 많이 볼 가능성



Kim et al, Nature Medicine 2018



요법을 돕기 위해 암의 유전자 특징을 시험하는 방법

고려할 점

- 무엇을 테스트?
 - 일차 암, 전이 암, 피...
- 언제?
 - 진단시, 진행시...
- 어떻게?
 - 한 유전자, 유전자 패널, 전체 유전체, 전체 엑솜 시퀀싱



무엇을 테스트?

대부분 암 조직으로

- 수술에서, 생검 파라핀에 보관한 것.
유전자 나옴
- 일차 암, 전이 암 에서
- 검사하는 샘플에 있는 유전자에
대해서만 알 수 있음
- 다른 곳은 모름

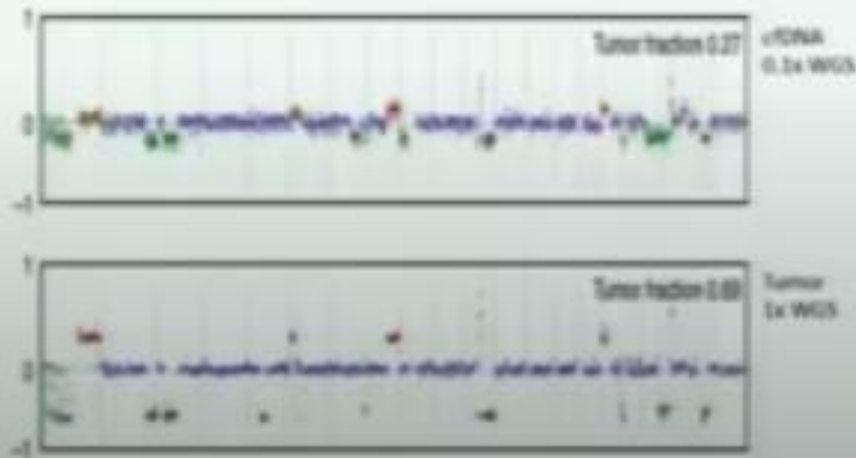


피에서 액상 생검: 암 유전자를 연구하는 새로운 방법



Slide from microRNA

Example how cell-free DNA can find what is seen in tumor tissue



세포 없는 유전자: 장단점

장점

- 피: 얻기 쉬움
- 한번 생검에서 놓칠 수 있는 것 발견 가능
- 시간 지나면서 암 따라갈 수 있고 치료 후 어떻게 진화하는지 알수 있음
- 수술 후 재발 위험도 아는 데에 도움

단점

- 암 유전자 모두가 피에 나오지 않음
- 나오더라도 특이 돌연변이 찾는 “민감도”가 환자마다 다르고 암 조직에서 보다 낮음



언제?

답에 따라 무엇을 할 지 달라지는 경우에
테스트하는 것이 맞음

암은 진화함 (치료 후 반응으로)

처음 진단 받을 때와 다를 수 있음

많은 임상 시험에서 새 암 생검을 요구함 - 암이
직전 요법 받기 전이랑 같은지 테스트하기 위해



언제? : 다나 파버의 연구 프로그램의 예

식도암의 유전체가 다양하다고 점점 이해하게 됨 - 그 말은
우리가 요법을 위해 발견한 타겟이 암의 지역에 따라 다양

- 타겟이 시간에 따라 달라지고, 전이 생검은 일차 생검보다 더 좋은 정보를 줄 수도 있다는 말임.
- 세포 없는 유전자가 요법을 가이드하는 식으로 가능

우리는 언제 전이 환자가 요법시에 진행되는지 연구 중임

- 전이 생검을 계속해서 유전 프로파일링을 함
- 피 유전자를 연구 (연구 목적으로만)
- 더 많은 암으로 암 모델을 만들고 암 요법 개발을 위해 노력



21:44



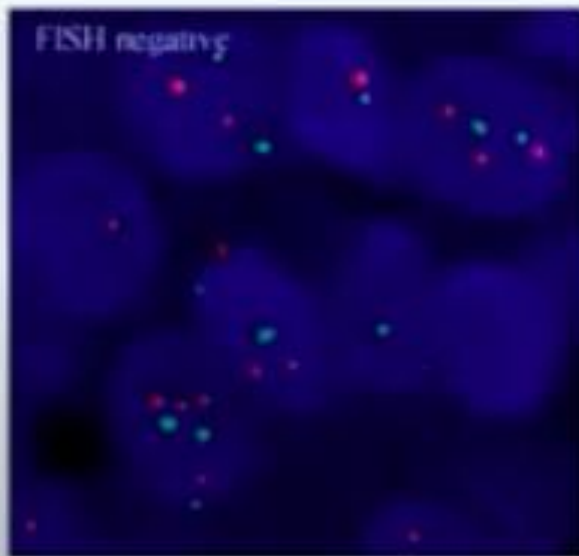
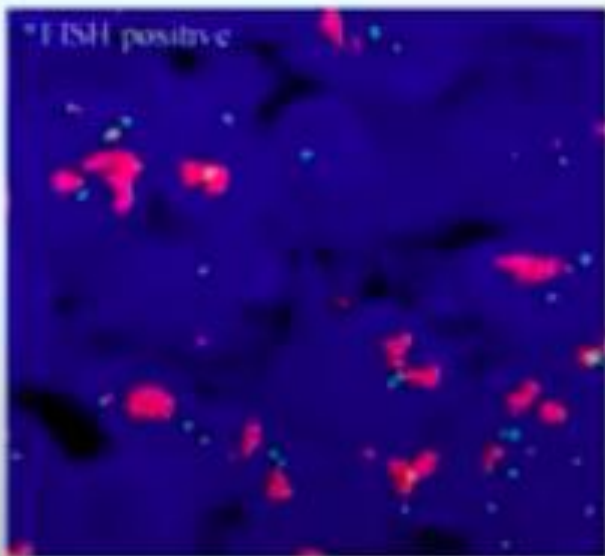
어떻게?

옵션의 범위

- 하나 유전자 테스트 (예: 허셉틴 사용 가이드를 위해 Her2/ERBB2 FISH 함)
- 패널 테스트: 몇 개 유전자 테스트 – 돌연변이, 증폭, 전위 등
- 더 많은 유전 프로파일링 (보통 연구 목적으로)



Her2/ERBB2 FISH



다나 파버의 프로파일 노력: 유전학을 실험실에서 환자 케어로

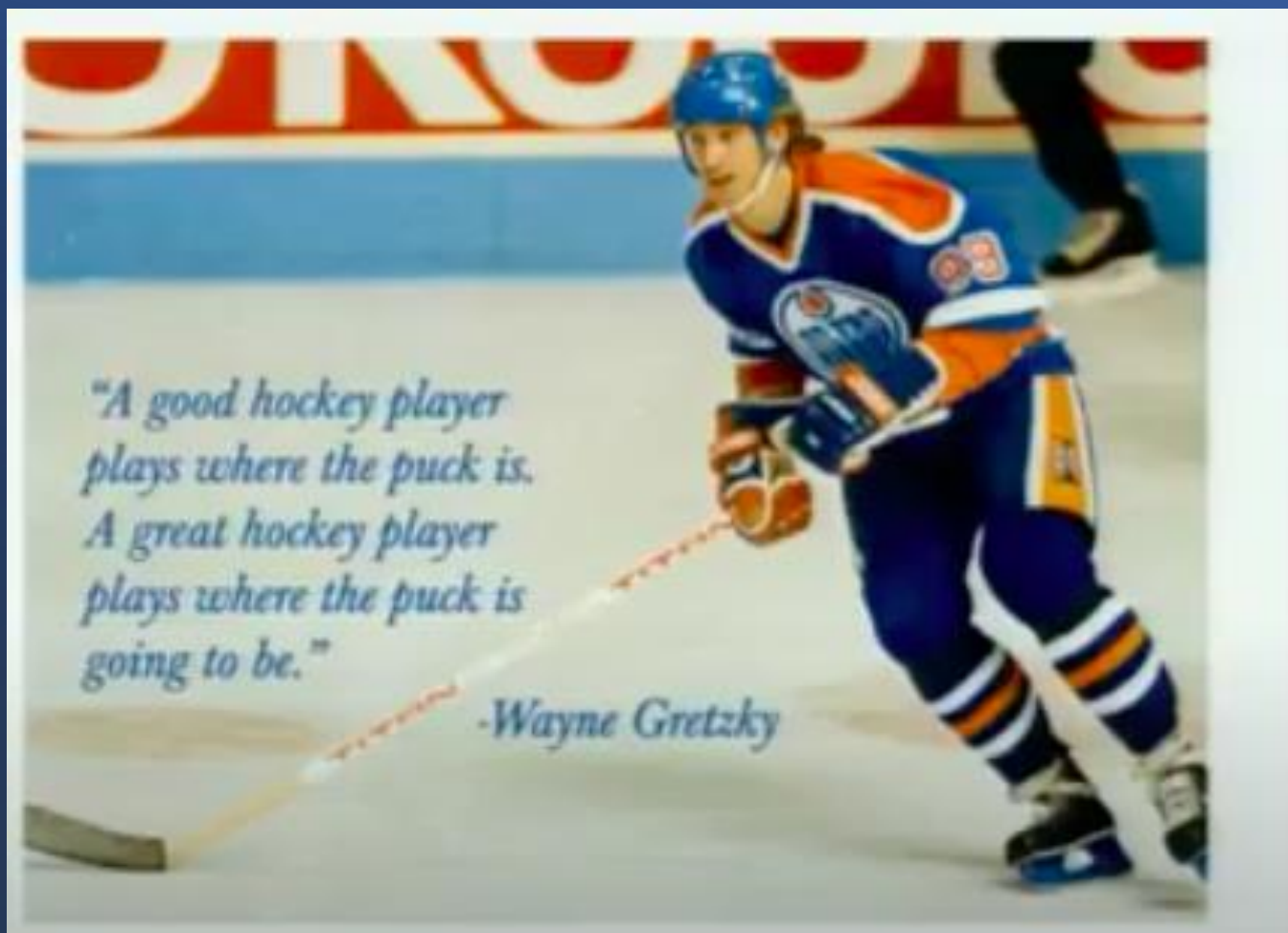


Consenting Patients for
Genomic testing of tumors



Identifying Key Genomic
Features of the Tumors





암은 어려운 적 타겟 요법의 제한점



What we think we are
doing to cancer with
targeted therapies....



What cancer 'thinks'
when it sees our
therapies...



유전자 가이드 요법은 만병 통치약 아님

암은 똑똑

잘 타겟된 요법도 잠시만 혜택

- 암이 저항 발달 - 금방
- 어떻게 저항 발달 되는 지 알아야 하고 막기 위한 방법 연구해야 함
- 실험실에서 먼저 알아내고 임상으로



그러면 어떻게 올바른 환자를 위한 올바른 약을 만들 수 있을까?

암의 빠져나가는 길을 알면, 우리가 쓰는 요법을
빠져나가지 못하게 막을 수 있다



26:02



정리 - 유전자 요법과 타겟 요법

암 유전자 요법과 타겟 요법

- 돌연변이 유전자가 (대부분) 암 일으킴
- 돌연변이 유전자가 각 암을 타겟할 후보를 말해줄 수 있다
- 유전자가 진화하고 다양함 - 그래서 처음 진단 결과가 시간이 지나면서 요법을 가이드할 가장 좋은 방법을 제시 못함
- 우리는 새로운 프로파일링 도입해서 임상에서 쓸 수 있게 함
- 좋기는 하지만 실험실에서의 암 유전자를 공격하고 저항성이 못 되게 하는 연구가 많이 필요하다



Thank You

