

고분자 기반 생물촉매 전달체를 이용한 암세포 사멸 연구동향

Biocatalyst-loaded Polymeric Carriers for Cancer Elimination

정명경 · 이지수 · 류다혜 · 조성민 | Myung Kyung Jung · Ji Soo Lee · Da-hye Ryu · Seong-Min Jo

Department of Biomaterials Science, Pusan National University,
1268-50, Samrangjin-ro, Samrangjin-eup, Miryang-si, Gyeongnam 50463, Korea
E-mail: seongmini@pusan.ac.kr

1. 서론

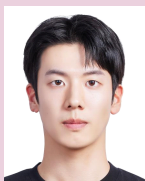
암은 전 세계적으로 주요 사망 원인 중 하나로, 2025년까지 약 1,930만 건의 신규 암 사례가 발생할 것으로 예상된다. 암과 관련하여 매년 발표되는 권위있는 통계 데이터인 CA: A Cancer Journal for Clinicians의 Cancer Statics에 따르면, 암은 최근 몇 십년간 미국에서 두번째로 많은 사망원인을 차지하고 있다.¹ 또한 대한민국 통계청 자료에 따르면 우리나라 국민들의 가장 큰 사망원인은 암(악성신생물)으로, 2022년 사망원인의 총 43%(약 16만3천명)를 차지한다(그림 1).² 인간의 평균수명이 길어지는 현재의 추세를 고려할 때, 암은 계속해서 사망의 주요한 원인이 될 것으로 보인다. 따라서 암을 진단하고 치료하는 기술은 바이오메디컬 기술의 주요 관심사이다.

항암제를 이용한 암 치료법은 외과적 수술, 방사선과 함께 가장 많이 쓰이는 방법이다. 비특이적 작용을 하는 1세대 항암제부터, 표적 항암제인 2세대 항암제, 그리고 3세대 면역 항암제까지, 계속해서 항암제가 개발되고 있고, 이러한 항암제들을 최적의 조건으로 투여하기 위한 약물전달시스템(drug delivery systems)도 함께 발전하고 있다.³ 특히 1세대 항암제와 같이 정상세포에도 영향을 미쳐 부작용을 일으키는 약물들은 약물전달 시스템의 도움이 절실하다.

이를 위한 가장 보편적인 전략은 ‘전달체(carriers)’에 약물을 탑재하여 방출제어나 표적지향 등의 기능을 부여하는 것이다. 하지만 기존의 약물전달시스템에서는 전달체가 담지하는 약물이 모두 방출되어 고갈되면, 더 이상 치료효과를 기대할 수 없는 점이 한계로 지적된다. 따라서 지속적으로 항암 유효성분을 생산하는 약물전달시스템은 항암제 개발의 새로운 패러다임이 될 수 있다.

최근 생물촉매반응을 이용하여 항암성분을 생산함으로써 암세포를 사멸하여 항암효과를 노리는 약물전달 시스템이 주목받고 있다. 포도당 산화효소(glucose oxidase)가 이런 전략에 많이 이용되는 대표적인 생물촉매이다.

Author



정명경
2019-현재 부산대학교 바이오소재학과 (학사과정)



이지수
2019-현재 부산대학교 바이오소재학과 (학사과정)



류다혜
2024 부산대학교 바이오소재학과 (학사)
2024-현재 부산대학교 바이오소재학과 (석사과정)



조성민
2007 강원대학교 생물소재공학과 (학사)
2014 한국과학기술원 생명과학과 (박사)
2015-2022 Max Planck Institute for Polymer Research (Post-Doc.)
2022-현재 부산대학교 바이오소재학과 조교수

(단위: 인구 10만 명당 명)			
순위	사망원인	사망률	'21년 순위 대비
1	악성신생물(암)	162.7	-
2	심장 질환	65.8	-
3	코로나19	61.0	↑(+9)
4	폐렴	52.1	↓(-1)
5	뇌혈관 질환	49.6	↓(-1)
6	고의적 자해(자살)	25.2	↓(-1)
7	알츠하이머병	22.7	-
8	당뇨병	21.8	↓(-2)
9	고혈압성 질환	15.1	↑(+1)
10	간 질환	14.7	↓(-2)

그림 1. 우리나라의 2022년 사망원인 통계.²

포도당 산화효소는 포도당과 산소를 이용하여 글루콘산과 과산화수소를 생성하는데, 이 기작이 암세포를 사멸하는데 유용하다는 평가를 받고 있다. 포도당을 고갈시켜 암세포의 기아상태를 유발하고, 산소를 고갈시켜 혐기성 조건을 유발하며, 과산화수소를 이용해 세포의 구성물질을 산화시킴으로써 매우 효과적인 암세포의 사멸을 유도할 수 있다. 하지만 인간 유래의 물질이 아닌 포도당 산화효소는 심각한 면역반응을 유발할 수 있어, 체내에서 안전하게 장기간 사용하기 위해서는 전달체의 도움이 반드시 필요하다.

본 특집에서는 포도당 산화효소와 같은 생물촉매를 이용하여 암세포를 사멸하기 위한 전달체 개발에 관한 연구를 소개하고자 한다. 주로 생체적합성이 높은 고분자나 나노물질 기반의 전달체가 이러한 연구에 사용되고 있어, 이에 대한 내용을 주로 다루고자 한다.

2. 본론

2.1 나노입자 기반의 전달체

생체적합성이 높고 생분해성이 우수한 나노입자를 사용하여 포도당 산화효소를 효과적으로 봉입하고, 암세포에 특이적으로 전달할 수 있다. 크기가 200 nm 이하인 나노입자는 EPR효과(enhanced permeability and retention)에 의해 암조직에 축적될 수 있다.⁴ 또한 나노입자는 암세포의 특징을 인식할 수 있는 표면 수정을 통해 암세포에 특이적으로 결합하게 하거나, 암 조직의 마이크로 환경에서만 방출을 수행하는 지능형 방출 기능을 갖추게도 할 수 있다. 나노입자가 암세포에 결합한 후, 내부화 과정(endocytosis)을 통해 암세포 내로 진입한다. 암세포 내부에서 포도당 산화효소의 반응이 일어나고, 이 과정에서 생성된 과산화수소는 암세포 내에서 산화 스트레스(oxidative stress)를 유발하여 암세포의 세포자살(apoptosis)

혹은 세포괴사(necrosis)를 촉진한다. 이 방법은 주로 고분자, 지질, 그리고 실리카 기반의 나노입자를 이용한다.

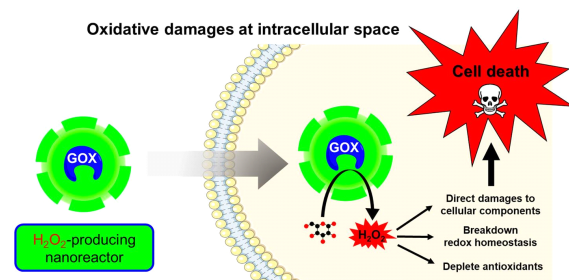
2.1.1 실리카 나노전달체

독일 막스플랑크 고분자 연구소 연구팀은 평균직경이 300 - 400 nm인 속이 비어있는(hollow) 타입의 실리카 나노입자에 포도당 산화효소를 탑재하여 나노반응기를 개발하였다(그림 2).⁵ Hollow 나노캡슐은 졸-겔 반응을 통해 제조하였으며, 특별한 화학적 고정화 방법을 통해 효소를 봉입하는 방법이 아니기 때문에 활성 보존율이 매우 높다. 이 나노캡슐은 암세포의 수동적인 포식작용(phagocytosis)을 이용하여 내부로 전달된다. 실리카 나노캡슐에 있는 미세한 구멍을 통해 생성된 과산화수소가 방출되어 세포 내부에 치명적인 산화 스트레스를 유발함으로써 암세포의 사멸을 유도하였다.

포도당 산화효소와 약물 전구체(prodrugs)를 결합한 연구도 있다. 포도당 산화효소의 반응으로 생성되는 과산화수소에 의해 결합이 파괴되면서 약물 활성을 나타내는 비활성 SN-38 약물 전구체를 개발하여, 이를 포도당 산화효소가 봉입되어있는 실리카 나노전달체와 함께 암세포에 처리하였다.⁶ 이 시스템에서는 포도당 산화효소의 반응과 SN-38의 시너지 효과에 의해, 단일로 사용하였을 때보다 더 작은 양의 약물과 나노입자를 이용해서 암세포의 사멸 효과를 크게 증폭시킬 수 있다는 것을 증명하였다(그림 3). 과산화수소는 지질막을 산화시키고, 항산화 시스템인 글루타치온을 고갈시켜 암세포를 효과적인 사멸을 유도할 수 있는 것으로 여겨진다. SN-38은 암세포의 DNA 복제 기작의 중요한 효소인 topoisomerase의 활성을 억제시켜 암세포의 사멸을 유도하는 1세대 항암제이다.

2.1.2 폴리머좀 기반의 나노전달체

중국과학대학과 홍콩대학교 공동연구팀은 고분자의 자가 결집체에 포도당 산화효소를 봉입한 나노전달체를 개발하였다.⁷ 이 나노전달체는 종양의 산성 환경에 특이적으로 반응하여 암조직에서 과산화수소를 생성하고, 추가적으로 항암제인 캄포테신(camptothecin)의 신속한 방출을 유도할 수 있는

그림 2. 포도당 산화효소(GOX)가 봉입된 실리카 나노전달체를 이용한 암세포의 사멸.⁵

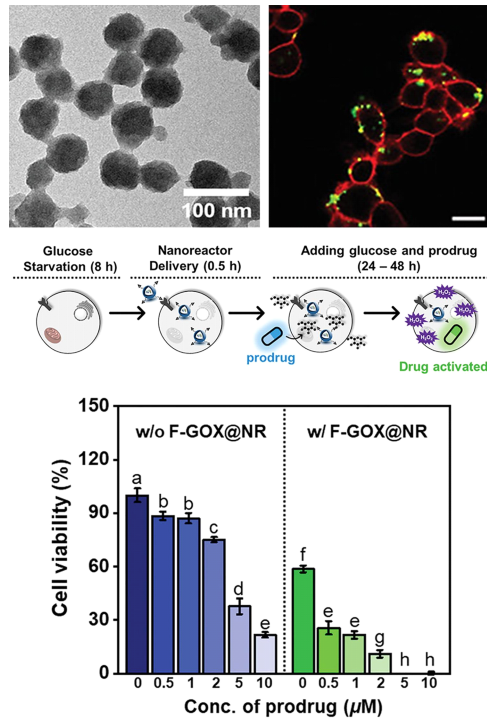


그림 3. 포도당 산화효소(GOX)가 봉입된 실리카 나노전달체와 암세포로의 전달성(위). 암세포 표적 지향형 나노전달체와 prodrug를 암세포에 함께 처리하면 세포내부로 진입한 나노전달체가 과산화수소를 생성하고, prodrug를 활성화한다(가운데). 이 둘의 시너지 효과를 통해 단일로 사용했을 때보다 효과적으로 암세포 사멸이 가능하다(아래).⁶

약물전구체 기반의 나노반응기를 개발했다(그림 4). 이를 위해 2-(methacryloyloxy)ethyl camptothecin oxalate(CPTMA)와 2-(piperidin-1-yl)ethyl methacrylate(PEMA)의 블록공중합체 (poly(ethylene glycol)(PEG)-*b*-poly(CPTMA-*co*-PEMA))를 poly(ethylene glycol) 기반의 macroRAFT 합성법을 통해 합성하였다. 이 나노전달체의 가장 큰 특징은 합성 고분자뿐만 아니라 약물 전구체를 중합한 고분자를 나노전달체의 구성 물질로 함께 사용했다는 것이다. 합성된 블록공중합체는 PEG 부분이 친수성, poly(CPTMA-*co*-PEMA) 부분이 소수성으로 작용하는 폴리머줄 자가 결집체를 형성할 수 있으며, 내부에 봉입된 포도당 산화효소의 반응에 의해 폴리머줄이 해체되면서 항암제를 방출한다. 유도되는 산화 스트레스와 방출된 약물의 시너지 효과로 인해 폐암 세포주인 A549 종양 세포를 효과적으로 제거할 수 있었다.

2.2 하이드로겔(hydrogel) 기반의 전달체

하이드로겔은 가교된 친수성 고분자의 3D 네트워크로, 생체적합성 고분자를 이용할 경우 매우 뛰어난 약물전달체가 될 수 있다. 특히 pH, 빛, 온도와 같은 외부 자극에 반응하여 약물을 방출하도록 할 수 있다. 이런 제어방출 시스템은 약물의 반감기를 연장하고 비표적 부위의 노출을 감소시킨다. 포도당 산화효소를 하이드로겔에 탑재할 경우, 분자량이 큰 효소가

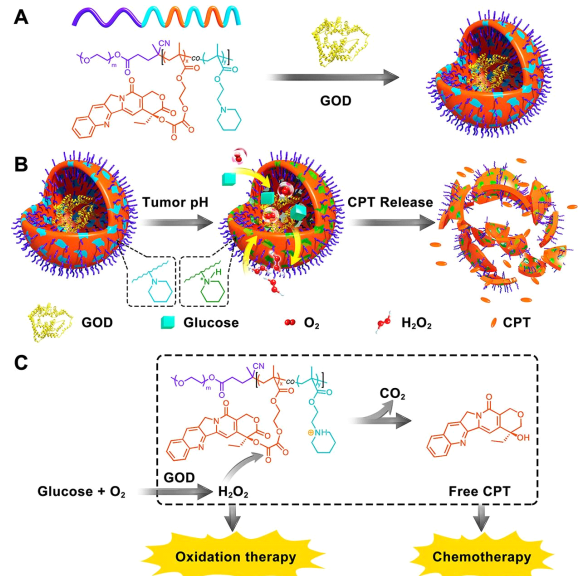


그림 4. PEG-*b*-poly(CPTMA-*co*-PEMA) 폴리머줄을 이용한 포도당 산화효소(GOD) 반응형 나노전달체. 포도당 산화효소 반응에 의해 폴리머줄을 이루는 약물 전구체(CPT)가 분해되어 방출됨으로써 암조직을 효과적으로 사멸할 수 있다.⁷

하이드로겔 내부에 잔류하면서 효소반응을 통해 분자량이 작은 과산화수소를 지속적으로 생산하여 방출할 수 있다. 최근에는 주로 히알루론산(hyaluronic acid(HA)), 젤라틴(gelatin), 알긴산(alginate)을 이용한 하이드로겔이 많이 연구되고 있다.

2.2.1 히알루론산 기반의 하이드로겔

우리 나라의 강원대학교, 포스텍, 그리고 미국 테라사키 연구소의 공동연구팀은 보로네이트 에스테르 결합(boronate ester)과 도파민 중합에 기반한 하이드로겔을 개발하였다.⁸ 이 하이드로겔은 히알루론산-페닐보론산(hyaluronic acid-phenylboronic acid)의 고분자로 구성하였으며, aminoferrrocene과 포도당 산화효소를 하이드로겔 내부에 봉입하였다(그림 5). 이 하이드로겔 제제는 포도당 산화효소의 반응에 의한 종양 세포의 굽주림을 유도하고, 빛에 의해 ferrocene이 활성 산소종을 생성하여 철 유래 활성산소에 의한 세포 사멸인 페롭토시스(ferroptosis)를 유발함으로써 암세포 사멸을 유도할 수 있다.

2.2.2 나노겔(nanogel) 기반의 전달체

중국 칭화대학교 연구팀은 나노크기의 하이드로겔인 나노겔을 이용하여 포도당 산화효소를 봉입한 항암 시스템을 개발하였다.⁹ 4-Formyl-*N*-(3-(2-(2-(3-methacrylamidopropoxy)ethoxy)ethoxy)propyl) benzamide(FBMA)와 oligo ethylene glycol monomethyl ether methacrylate(OEGMA)의 공중합체인 poly(FBMA-*co*-OEGMA)를 이용하여 802 nm의 직경을 가진

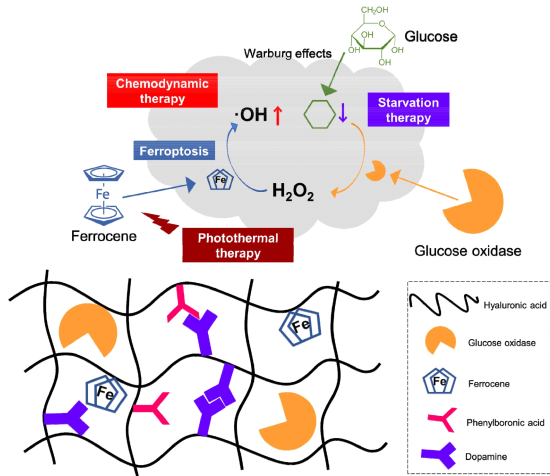


그림 5. 히알루론산과 페닐보론산을 이용한 하이드로겔 시스템. 하이드로겔 내부에 봉입된 포도당 산화효소와 빛에 의한 ferrocene의 광촉매 작용에 의해 유도된 굵주림과 활성산소로 암세포를 사멸한다.⁸

나노겔을 제조하였고, 포도당 산화효소를 내부에 봉입하였다 (그림 6). 나노겔은 이식 시 큰 수술 상처를 남길 수 있는 하이드로겔의 단점을 극복하는 나노전달체로, 주사기 등을 이용해 환부에 주입할 수 있어 의료용으로 사용시 환자의 순응도 측면에서 큰 장점이 있다. 나노겔에 봉입된 포도당 산화효소는 자연상태의 효소에 비해 열적 안정성이 크게 향상되었는데, 이로 인해 체온과 같은 다소 높은 온도(37℃)에서 오랜 기간 효소활성을 기대할 수 있다는 장점 또한 있다. 연구팀은 이 나노겔 시스템을 이용하여 자연상태의 포도당 산화효소가 할 수 없는 종양 사멸 효과를 종양마우스 모델에서 성공적으로 이루어 낼 수 있었다. 연구팀의 결과에 따르면, 봉입되지 않은 포도당 산화효소는 쥐를 상대로 *in*

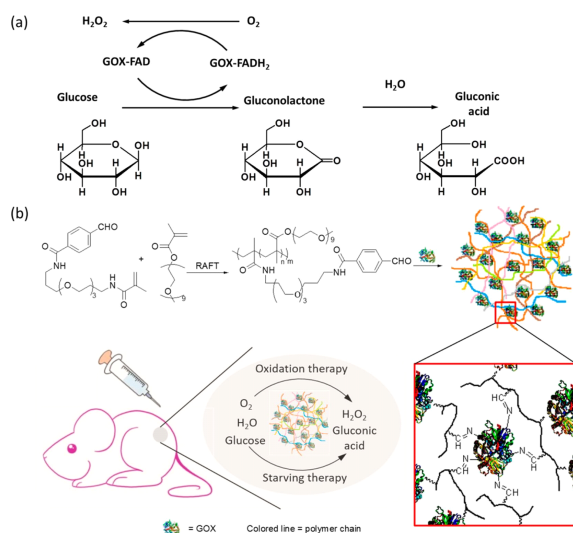


그림 6. Poly(FBMA-co-OEGMA)를 이용한 포도당 산화효소 봉입 나노겔 시스템. 생체 내부로의 이식이 간편한 특징을 이용하여 쥐의 체내에 이식 후 종양 사멸 효과를 관찰하였으며, 효소의 안정성 향상 및 체내잔류 효과로 인해 높은 종양 사멸 효과를 보였다.⁹

vivo 주입 후 5시간 이내에 체내에서 거의 모두 제거가 되는 반면, 나노겔에 봉입된 포도당 산화효소는 거의 대부분 체내에 잔류하는 것을 확인하였다.

3. 결론

생체 내에 풍부하게 존재하는 분자인 포도당에 대한 포도당 산화효소의 효율적인 촉매 작용은 최근 암 치료법 개발 분야에서 큰 주목을 받고 있다. 포도당 산화효소의 촉매 활성은 포도당과 산소의 공급을 효과적으로 차단하여 종양 미세환경의 산성화, 저산소 상태의 유발, 및 과산화수소 농도를 높인다. 이러한 독특한 촉매 특성 덕분에 포도당 산화효소는 암 치료에 있어 유망한 후보물질로 여겨지고 있다. 더욱이, 포도당 산화효소를 다양한 치료제와 결합함으로써, 단일 나노 플랫폼에서 복합 치료 효과를 실현할 수도 있음을 본 특집에서 몇 가지 사례를 들었다. 최근 몇 년 간 바이오메디컬 분야에서 포도당 산화효소 기반 나노의학은 가장 활발한 연구와 발전을 해온 분야이다.

그러나 포도당 산화효소 기반의 나노의학은 여전히 초기 단계에 있으며, 임상적 적용을 위해서는 여러 과학적, 기술적 문제를 해결해야 한다. 우선, 포도당 산화효소 매개 암세포 사멸의 깊이 있는 메커니즘을 더욱 연구해야 한다. 또한, 인체 유래의 효소가 아닌 만큼 임상 시험에 앞서 포도당 산화효소 기반 나노의약품의 생물학적 안전성을 체계적으로 평가하고 이를 극복하기 위한 연구도 심도 있게 해야 한다. 그 첫걸음으로 생체적합성 고분자 소재 및 나노소재를 이용한 우수한 전달체의 개발이 반드시 필요하다. 본 특집의 사례를 비롯한 많은 연구들을 바탕으로, 수년 후에는 항암제 개발의 패러다임을 바꿀 포도당 산화효소 기반의 항암제가 출시되어 많은 암환자들의 생명을 구할 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. R.L. Siegel, A.N. Giaquinto, and A. Jemal, *CA Cancer J. Clin.*, **74**, 12 (2024).
2. 2022년 사망원인통계 결과, 대한민국 통계청.
3. A. M. Vargason, A. C. Anselmo, and S. Mitragotri, *Nat. Biomed. Eng.*, **5**, 951 (2021).
4. J. W. Nichols and Y. H. Bae, *J. Control. Release*, **190**, 451 (2014).
5. S.-M. Jo, F.R. Wurm, and K. Landfester, *Nano Lett.*, **20**, 526 (2020).
6. S.-M. Jo, H.S. Kim, M. Won, C. Champanhac, J.S. Kim, F.R. Wurm, and K. Landfester, *Adv. Func. Mater.*, **32**, 2200791 (2022).
7. J. Li, Y. Li, Y. Wan, W. Ke, W. Chen, and W. Wang, *Nano Lett.*, **17**, 6983 (2017).
8. S.Y. Lee, J. Park, D. I. Jeong, C. Hwang, J. Lee, K. Lee, H.-J. Kim, and H.-J. Cho, *J. Control. Release*, **349**, 617 (2022).
9. W. Zhao, J. Hu, and W. Gao, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **9**, 23528 (2017).