JOURNAL OF RADIATION INDUSTRY

Original article

17(4) : 417-425 (2023)
https://doi.org/10.23042/radin.2023.17.4.417

유전자 발현을 활용한 루테튬 (^{177}Lu)의 암 치료 효능 검증

김다미[1,*], 이소영[1], 임재청[1], 최강혁[1]

[1]한국원자력연구원 동위원소연구부

Verification of the Cancer Therapeutic Efficacy of Lutetium-177 Using Gene Expression

Da-Mi Kim[1,*], So-Young Lee[1], Jae-Cheong Lim[1] and KangHyuk Choi[1]

[1]Radioisotope Research Division, Korea Atomic Energy Research Institute, Daejeon 34057, Republic of Korea

Abstract Lutetium (^{177}Lu), with its theranostic properties, is one of the most widely used radioisotopes and has a large share of the radiopharmaceutical market due to its many applications and targeted therapeutic research using lutetium-based radiopharmaceuticals. However, lutetium-based radiopharmaceuticals currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) are limited to the indications of gastrointestinal cancer, pancreatic neuroendocrine cancer and metastatic castration-resistant prostate cancer. To overcome these limitations, we aimed to demonstrate the feasibility of expanding the use of lutetium-based radiopharmaceuticals by verifying the availability and therapeutic efficacy of lutetium produced in a research reactor (HANARO). In this study, we confirmed the therapeutic efficacy of lutetium by using cancer cells from different types of cancer. In addition, we selected cancer biomarkers based on characteristics common to various cancer cells and compared and evaluated the therapeutic efficacy of lutetium by regulating the expression of target genes. The results showed that modulation of cancer biomarker gene expression resulted in higher therapeutic efficacy compared to lutetium alone. In conclusion, this study verified the potential use and therapeutic efficacy of lutetium based on the production of a research reactor (HANARO), providing fundamental evidence for the development of lutetium-based radiopharmaceuticals and the expansion of their indications.

Key words: Lutetium-177 (^{177}Lu), Radiopharmaceuticals, Cancer therapeutic efficacy, Gene expression, *RUNX3*

1. 서 론

방사성동위원소는 α (알파)입자, 중성자, β (베타)선, γ (감마)선 등과 같은 방사선을 방출하며, 이들 중 일부 방사성동위원소는 의료용으로 활용되고 있다. 현재 의료용 방사성동위원소 대부분은 진단용으로 사용되고 있으며, 치료용 방사성동위원소는 진단용에 비해 사용량이 적은 편이다. 치료용 방사성동위원소는 보통 α (알파)입자 또는 β (베타)선을 방출하며, 대개 짧은 반감기를 가지고 있다. α (알파)입자 방출 방사성동위원소는 세포 독성이 강하고 표지 화합물 결합이 어렵기 때문에[1], 임상에서는 주로 ^{131}I, ^{90}Y, ^{177}Lu, ^{67}Cu 등과 같은 β (베타)선 방출 방사성동위원소가 활용되어 갑상선 질환, 골 전이, 내분비계 종양, 림프종과 같은 다양한 질환 치료에 사용되고 있다[2]. 최근

http://www.ksri.kr/

Copyright © 2023 by
Korean Society of Radiation Industry

***Corresponding author.** Da-Mi Kim
Tel. +82-42-868-8514 Fax. +82-42-868-8448 E-mail. damikim@kaeri.re.kr

Received 8 November 2023 **Revised** 14 December 2023 **Accepted** 15 December 2023

에는 α(알파)입자 방출 방사성동위원소(^{211}At, ^{225}Ac 등)를 활용한 연구개발도 활발히 이루어지고 있다[3].

치료(Therapy)와 진단(Diagnostics)의 합성어인 테라노스틱스(Theranostics)는 맞춤의학이자 진단과 치료를 동시에 시행하는 개념으로 잘 알려져 있다[4]. 핵의학에서는 동일한 표적 물질을 사용하여 치료 및 진단에 방사성동위원소 요법을 시행하는 것을 의미한다[5]. 방사성동위원소를 원료의약품으로 함유하는 방사성의약품은 진단용과 치료용으로 구분된다. 진단용 방사성의약품은 투과력이 높은 α(알파)입자, β(베타)선에 비해 이온화 능력이 떨어지는 γ(감마)선을 이용하기 때문에 방사선이 인체에 미치는 영향이 매우 적다. 반면에 투과력이 낮고 세포 이온화 능력이 우수한 α(알파)입자, β(베타)선을 방출하는 방사성동위원소를 포함한 치료용 방사성의약품은 암에서 발현하는 특정 항원을 표적하기에 정상세포의 피해는 최소화하며 특정 암세포만을 파괴할 수 있다[6]. 이러한 방사성의약품은 일반의약품 대비 화학적 독성이 거의 없기 때문에[2], 다양한 암 진단 및 치료 적용에 중요한 역할을 하고 있다.

대부분의 암 치료용 방사성의약품은 주로 β(베타)선 방출 방사성동위원소를 활용한다. 방사성동위원소가 붕괴하며 방출된 β(베타)입자는 에너지를 잃으면서 조직 내를 1~10 mm 이동하여 직접 및 간접적 영향으로 세포 독성을 유발한다. 직접적 영향으로는 이온화(전리) 방사선에 의한 DNA 이중나선 절단이 발생하며, 간접적인 영향으로는 방사선이 세포 내 다른 원자나 분자와 작용하며 생성된 활성산소에 의해 단백질 또는 DNA 손상이 일어난다. 이러한 영향을 받은 세포는 손상의 정도가 가볍다면 스스로 복구가 가능하지만, 일정 임계치를 넘어가면 세포 내 염색체 불안정성으로 인하여 세포분열의 지연 및 중단, 최종적으로 세포사멸을 유도하게 된다[2].

이온화(전리) 방사선에 의한 세포사멸 효능은 세포 개별의 유전적 특성 및 인자에 따라 매우 다양하게 일어나며, 방사선 저항성 기전은 세포사멸 관련 유전자들의 기능 억제로 암세포 생존을 유도하게 한다[7]. 이는 비정상적인 세포사멸 관련 유전자들의 기능 촉진 또는 억제는 저항성 기전을 극복할 수 있는 치료 방법 중 하나로, 다양한 표적항암제 및 유전자치료제 개발 및 연구가 활발히 이루어지고 있다. 세포사멸 관련 다양한 유전자 인자 중 하나인 *RUNX3* 유전자는 암 바이오마커로 암 유발 및 암세포 사멸 감소와 관련성이 깊으며, 암세포 내 정상적인 *RUNX3* 유전자 기능은 세포사멸 효과를 증가시킬 수 있음이 잘 알려져 있다[8]. 또한, *RUNX3* 유전자 기능 억제는 방사선치료에 대한 저항성을 촉진시킬 수 있음이 보고되어 있다[9]. 따라서, 암세포 내 억제된 *RUNX3* 유전자 기능 회복은 세포사멸 및 방사선 저항선 기전 연구에 활용될 수 있음을 예측할 수 있다.

베타선을 방출하는 여러 방사성동위원소 중 루테튬(^{177}Lu)은 방사성의약품 테라노스틱스 시장에서 큰 점유율을 차지하고 있으며, 이후 가장 광범위하게 사용되는 치료용 방사성동위원소 중 하나로 각광받고 있다[8,9]. 이처럼 테라노스틱스 시장에서 유망받는 루테튬(^{177}Lu)은 항체나 펩타이드와 같은 질환 표적용 생리활성 물질에 표지하여 영상화(단일광자단층촬영; SPECT) 또는 질환 치료에 활용이 가능하여, 임상 및 비임상적 수준의 루테튬(^{177}Lu) 활용 연구 및 루테튬(^{177}Lu) 기반의 방사성의약품 표적 치료가 널리 이용되고 있다[10]. 현재, 루테튬(^{177}Lu) 기반의 FDA 승인 방사성의약품(방사성리간드 치료제) 치료제로는 루타테라(Lutathera)[11]와 플루빅토(Pluvicto)[12]가 있다(Table 1).

루테튬(^{177}Lu)을 활용한 연구 및 치료법이 각광받으며 루테튬(^{177}Lu)의 활용성이 점차 증가하고 있다. 따라서 본 연구에서는 여러 암 종의 암세포를 활용하여 연구용 원자로(하나로)에서 생산되는 루테튬(^{177}Lu)의 치료적 효능 및 활용성 검증으로, 루테튬(^{177}Lu) 기반 방사성의약품 적응증 다양화와 루테튬(^{177}Lu)의 암 치료 효능을 증가시킬 수 있는 방법을 모색하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 루테튬(^{177}Lu)의 품질평가

루테튬(^{177}Lu)은 한국원자력연구원의 연구용 원자로(하나로)에서 생산되었으며, 시험 및 기준법에 따라 루테튬(^{177}Lu)의 방사성핵종순도 및 방사화학적순도를 확인하였다. 루테튬(^{177}Lu)의 품질 및 안정성 평가를 위하여 루테튬(^{177}Lu) 생산일과 생산 후 1일, 4일, 7일에 각각의 방사성핵종순도, 방사화학적순도를 측정하였다. 방사성핵종순도는 생산된 루테튬(^{177}Lu) 미량을 취하여 바이알에 옮겨 담은 후, 감마선 스펙트로미터를 이용하여 208, 113 KeV 감마선 피크 확인으로 불순 핵종의 존재 유무를 측정하였다. 방사화학적순도는 박층크로마토그래프법을 활용

Table 1. Type of FDA-approved Lutetium-177 (^{177}Lu) based radiopharmaceuticals

Radiopharmaceuticals	Components	Target	Indications
Lutathera	Lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide	SSTR2 (Somatostatin receptor 2)	GEP-NET (Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors)
Pluvicto	Lutetium (^{177}Lu)-Vipivotide tetraxetan	PSMA (Prostate specific membrane antigen)	mCRPC (Metastatic castrate-resistant prostate cancer)

하였으며, 실리카겔 플레이트에 미량의 루테튬(^{177}Lu)을 점적 및 건조시킨 후, 75% 메탄올 이동상을 사용하여 전개시킨 후 TLC 스캐너로 측정하였다(Rf=0.07).

2.2. 세포배양

시험에 활용한 다양한 암세포주는 ATCC 및 한국세포주은행에서 구매하였으며 종류는 다음과 같다. 폐암세포주 H1975 세포(ATCC, CRL-5908), 간암세포주 Hep3B2.1-7 세포(ATCC, HB-8064), 혈액암세포주 KU812 세포(ATCC, CRL-2099), 위암세포주 SNU-1 세포(한국세포주은행, 00001), 대장암세포주 H716 세포(한국세포주은행, 10251)이다. 세포배양법은 ATCC 및 한국세포주은행에서 제공하는 방법대로 배양하였다. Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPM 001, Solbio, Korea) 배지에 5% fetal bovine serum (S001-01, Welgene)과 1% antibiotic-antimycotic solution (AA001, Solbio, Korea)을 넣어 만든 배양액으로 배양하였다. 세포는 항온, 항습 배양기(37°C, 95% air, 5% CO_2)에서 배양하였으며, 세포 confluence 80% 상태가 되면 계대배양하여 세포 유지 및 실험 목적에 맞게 사용하였다.

2.3. 유전자(플라스미드) 도입

실험에 활용한 *RUNX3* 유전자(플라스미드)는 충북대학교 배석철교수로부터 제공받아 시험에 사용하였다. 세포 내 유전자(플라스미드)는 Polyplus사의 jetOPTIMUS transfection 시약을 활용하였으며, 세포 1×10^4 세포당 0.1 μg의 *RUNX3* 유전자(플라스미드)를 도입하였다.

2.4. 세포성장 억제 효능평가

폐암, 간암, 혈액암, 위암, 대장암 각각의 암세포를 96 well plate well 당 1×10^4 세포 수로 seeding하였다. 대조군에는 생리식염수를, 실험군에는 50 또는 100 μCi의 루테튬(^{177}Lu)을 처리하여 37°C에서 72시간 동안 배양하였다(n=3). 배양이 종료된 후에 각 well 당 10 μL water soluble tetrazolium salt (WST) solution을 처리하고, 37°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 후, 흡광도 마이크로플레이트 리더기(Spectra Max ABS, Molecular devices)를 사용하여, 450 nm에서 각 well의 흡광도를 측정하였다.

또한, 유전자(*RUNX3*) 도입 후 루테튬(^{177}Lu) 처리에 따른 세포성장 억제 효능 평가는 다음과 같이 수행하였다. 각각의 암세포를 96 well plate well 당 1×10^4 세포 수로 seeding한 후, 다음날 *RUNX3* 유전자(플라스미드)를 도입하였다. 유전자 도입 다음날, 대조군과 실험군에 각각 생리식염수와 100 μCi의 루테튬(^{177}Lu)을 처리하여 37°C에서 72시간 동안 배양하였다(n=3). 배양이 종료된 후에는 위와 동일한 방법으로 수행 및 측정하였다.

2.5. 통계분석

실험결과는 Microsoft excel 및 GraphPad Prism version 7.0을 이용하여 각 그룹 간 통계학적 유의미한 차이를 분석하였다. 각각의 결과값은 Student's t-test 또는 일원배치 분산분석(ANOVA)으로 검정하였다.

3. 결 과

3.1. 루테튬(^{177}Lu)의 품질평가

연구용 원자로(하나로)에서 생산된 루테튬(^{177}Lu)의 품질을 평가하고자 하였다. 방사성동위원소 루테튬(^{177}Lu)은 베타선($E_{\beta\ max}$=498 keV)과 감마선(E_γ=208 KeV (11%), 113 KeV (6.4%))을 방출하며, 반감기는 6.7일이다. 이러한 루테튬(^{177}Lu)의 특징을 활용하여, 방사성핵종

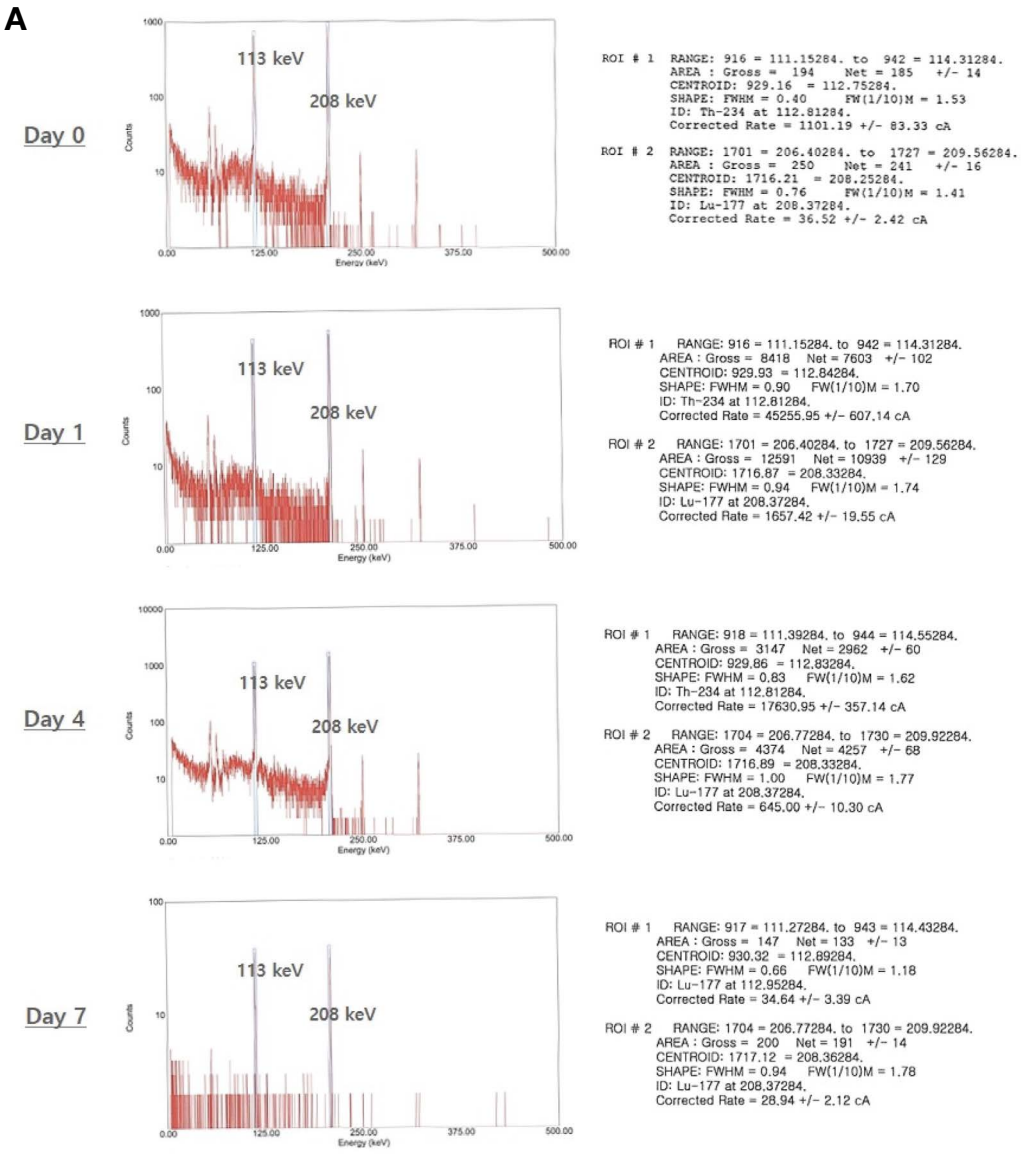


Fig. 1. Quality evaluation of Lutetium-177 (^{177}Lu).

순도 및 방사화학적순도를 측정하였다. 루테튬(^{177}Lu)에서 방출되는 감마선으로 방사성핵종순도를 측정한 결과, 루테튬(^{177}Lu)의 주피크 에너지 208 keV 와 113 keV의 확인으로, 생산 당일(Day 0) 루테튬(^{177}Lu)의 방사성핵종순도가 매우 높은 것을 확인하였다. 그리고 루테튬(^{177}Lu)의 반감기를 고려하여 생산 후 1일, 4일, 7일(Day 1, 4, 7)째 루테튬(^{177}Lu)의 방사성핵종순도를 측정한 결과, 생산 당일(Day 0)의 방사성핵종순도가 생산 후 7일(Day 7)까지 지속적으로 유지됨을 확인하였다(Fig. 1A). 또한, 루테튬(^{177}Lu)의 방사화학적순도를 측정한 결과, 생산 당일(Day 0)부터 한 반감기 기간(Day 7)까지 98% 이상의 방사화학적순도를 유지하고 있음을 확인하였다(Fig. 1B). 이는 루테튬(^{177}Lu)의 활성이 7일 이상 유지될 수 있음을 보여준다.

3.2. 루테튬(^{177}Lu)의 암세포 성장 억제 효능평가

루테튬(^{177}Lu)은 베타선 방출로 암 억제 및 치료 효능을 나타낼 수 있다. 본 실험에서는 다양한 암 종의 암세포 및 세포성장 방법의 차이를 비교하여, 루테튬(^{177}Lu)에 특이적으로 반응하는 암 종 및 암세포를 탐색하고자 하였다. 폐암, 간암, 혈액암, 위암, 대장암 각각의 세포에 루테튬(^{177}Lu)을 방사능량별로 처리하여 암세포 간의 성장 억제를 비교 평가하였다. 실험에 활용한 암세포의 특징은

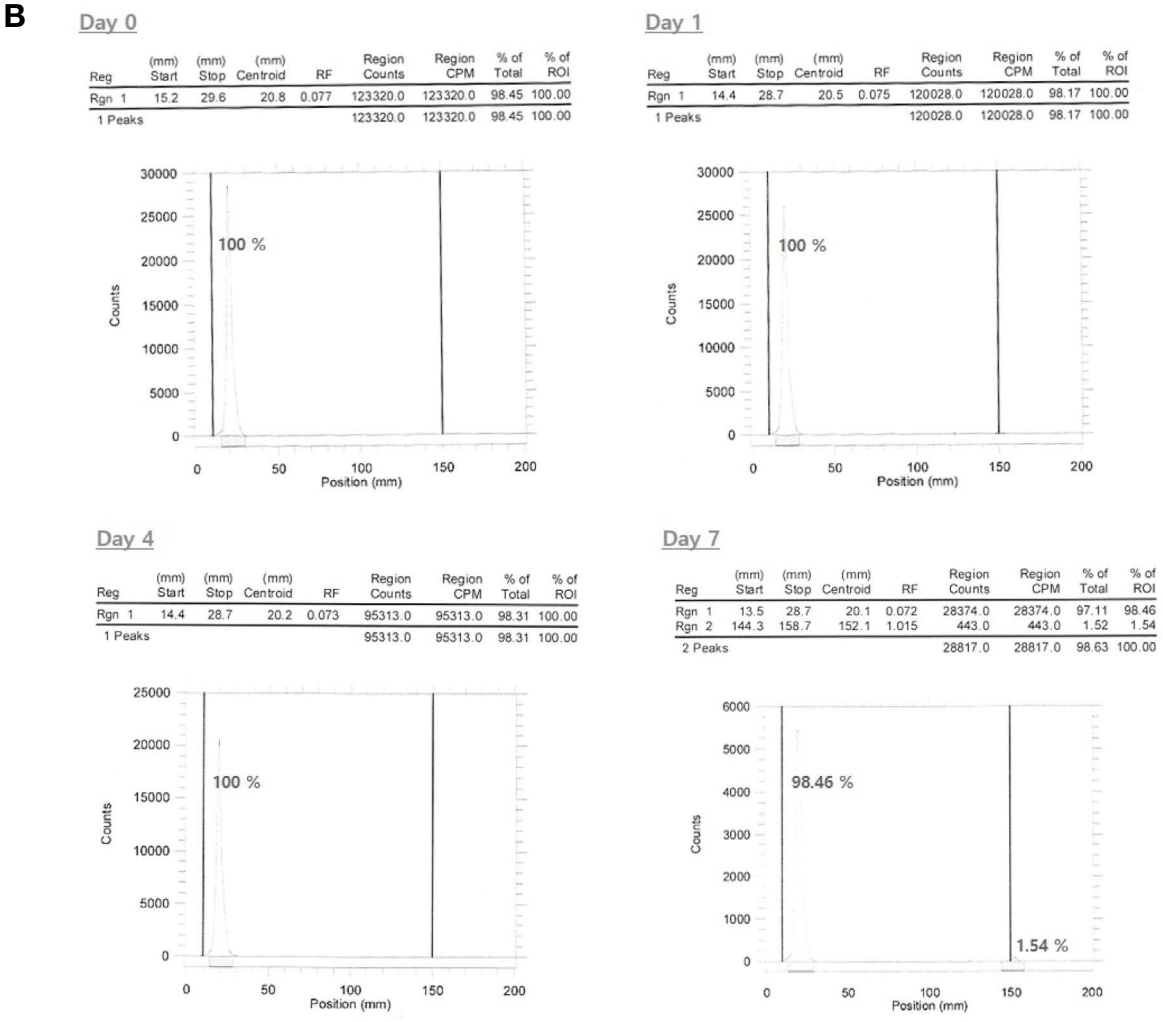


Fig. 1. Continued.

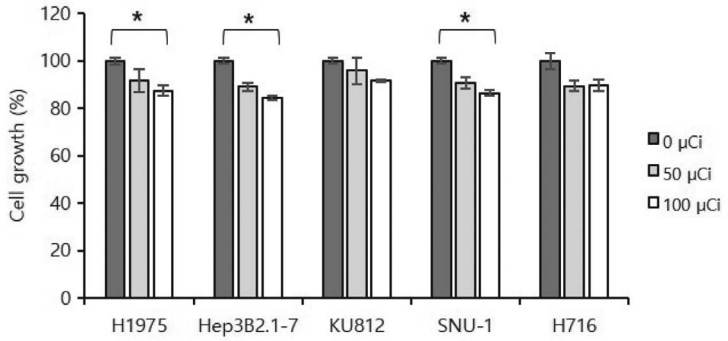
Table 2에서 확인할 수 있다. 각각의 준비한 암세포에 0, 50, 100 μCi 루테튬(^{177}Lu)을 처리하여 72시간 동안 배양 후, 세포 성장률을 비교하였다(Fig. 2). 그 결과, 암세포 간의 차이는 있었으나, 폐암(H1975), 간암(Hep3B2.1-7), 위암(SNU-1) 세포에서 대조군(0 μCi 루테튬(^{177}Lu) 처리) 대비 9~16% 유의적인 세포성장 감소를 확인하였다. 또한, 세포에 처리하는 루테튬(^{177}Lu) 방사능량 의존적으로 세포 성장률이 점차 감소함에 따라, 루테튬(^{177}Lu) 방사능량 증가(>100 μCi)는 다양한 암세포의 성장을 억제시킬 수 있음을 예상할 수 있다.

3.3. 암세포 특징을 고려한 루테튬(^{177}Lu)의 암세포 성장 억제 효능평가

다양한 암세포에서 루테튬(^{177}Lu)의 암 억제 효능을 확인함으로써(Fig. 2), 더욱 효과적인 암 억제 효능 및 특이적으로 반응하는 암세포의 특징을 평가하고자 하였다. 본 실험에 활용한 암세포군의 공통적 특징은 종양억제유전자 *RUNX3* 발현 억제이다. 이러한 특징을 고려하여 억제된 *RUNX3* 유전자의 재 발현은 암세포 성장에 영향이 있을 것이라 예상하였다. 유전자 도입 방법으로 억제된

Table 2. Characteristics of various cancer cell lines

	Cancer type	Cancer cell type	Cell growth
1	Lung	H1975	Adhesion
2	Liver	Hep3B2.1-7	Adhesion
3	Blood	KU812	Suspension
4	Stomach	SNU-1	Suspension
5	Colon	H716	Suspension



	0 μCi	50 μCi	100 μCi
H1975	100 ± 1.12	91.58 ± 1.62	87.54 ± 0.93
Hep3B2.1-7	100 ± 1.12	89.12 ± 5.56	84.59 ± 0.71
KU812	100 ± 1.26	95.99 ± 2.44	91.70 ± 1.26
SNU-1	100 ± 3.39	90.62 ± 2.11	86.47 ± 2.41
H716	100 ± 5.47	89.35 ± 5.26	90.00 ± 3.17

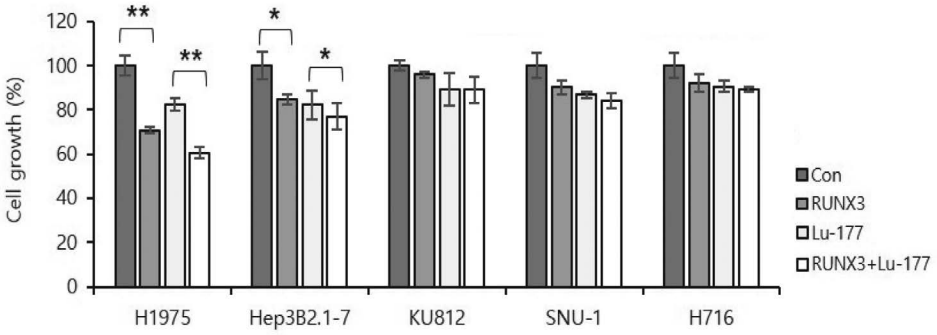
Fig. 2. Inhibition of cell growth according to treatment at different Lutetium-177 (^{177}Lu).

RUNX3 유전자를 재 발현시킨 후, 암세포 성장 억제를 비교 하였다(Fig. 3). 그 결과, 암세포 간의 차이는 있었으나, 폐암(H1975), 간암(Hep3B2.1-7) 세포에서 대조군 대비 16~30% 유의적인 세포성장 감소를 확인하였다. 특히, 폐암세포(H1975)의 경우 세포성장 감소율이 가장 크게 나타남을 확인하였다. 이는 세포 내 억제되어 있던 *RUNX3* 유전자 발현이 폐암 및 간암세포의 성장 억제에 효과적임을 보여준다. 이러한 결과를 토대로, 루테튬(^{177}Lu) 처리에 따른 암세포 성장 억제 효능에 있어, *RUNX3* 유전자 발현 유무의 영향을 평가하고자 하였다. 각각의 암세포에서 *RUNX3* 유전자 도입 후 루테튬(^{177}Lu)을 처리하여 단독 루테튬(^{177}Lu) 처리 실험군과 세포 성장률을 비교 평가하였다(Fig. 3). 대부분의 암세포에서 미미한 차이를 보였지만, 폐암세포(H1975)의 경우 단독 루테튬(^{177}Lu) 처리 실험군 대비 22% 유의적인 세포성장 감소를 확인하였다. 이러한 결과는 폐암세포(H1975) 내 루테튬(^{177}Lu) 치료적 효능에 있어 *RUNX3* 유전자 도입이 효과적인 세포성장 억제를 촉진할 수 있음을 확인하였다. 또한, 폐암세포(H1975) 내 단독 *RUNX3* 유전자 도입 실험군과 *RUNX3* 유전자 도입 후 루테튬(^{177}Lu) 처리 실험군을 비교하였을 때 10% 세포성장 감소율이 증가함을 확인하였다. 이는 *RUNX3* 유전자 도입과 루테튬(^{177}Lu) 처리는 각각 폐암세포(H1975) 성장 억제에 효과적이며, 병합 치료는 더 효율적인 암세포 성장 억제로 루테튬(^{177}Lu)의 암 치료 효능을 증가시킬 수 있음을 예상할 수 있다.

4. 고 찰

현재 임상적으로 활용되고 있는 루테튬(^{177}Lu) 기반의 방사성의약품 적응증은 위장관 및 췌장 신경내분비암과 전이성 거세저항성 전립선암으로 제한되어[8], 적응증 다양화를 위한 비임상적 연구 및 방사성의약품 개발 연구가 더욱 필요하다.

본 연구에서는 루테튬(^{177}Lu) 기반의 방사성의약품 적응증 다양화를 위하여, 루테튬(^{177}Lu) 처리에 특이적으로 반응하는 암 종 및 암세포를 탐색하고자 하였다. 먼저, 폐암, 간암, 혈액암, 위암, 대장암 5개 암 종의 암세포에서 루테튬(^{177}Lu) 처리에 따른 암세포 성장 억제를 비교 평가하였다. 각각의 암세포 간의 차이는 있었지만 폐암(H1975), 간암(Hep3B2.1-7), 위암(SNU-1) 세포에서 루테튬(^{177}Lu) 방사능량 의존적으로 대조군 대비 유의적인 세포성장 감소를 보였다. 본 실험에서 세포별 처리한 루테튬(^{177}Lu)의 최대 방사능량은 100 μCi으로 미량 수준임에도 세포 성장 억제 효능이 있음을 확인하였다. 또한, 루테튬(^{177}Lu)의 경우 대부분 항체나 펩타이드와 같은 질환 표적용 생리활성



	Con	*RUNX3*	^{177}Lu	*RUNX3* + ^{177}Lu
H1975	100 ± 6.39	70.79 ± 2.38	82.48 ± 6.61	60.63 ± 5.75
Hep3B2.1-7	100 ± 2.27	84.86 ± 1.38	82.24 ± 7.51	77.02 ± 5.82
KU812	100 ± 5.81	95.95 ± 3.37	89.37 ± 1.45	89.07 ± 3.29
SNU-1	100 ± 5.82	90.11 ± 3.76	86.82 ± 2.51	84.32 ± 1.26
H716	100 ± 1.45	92.03 ± 5.26	90.52 ± 3.62	89.22 ± 3.42

Fig. 3. Inhibition of cell growth by Lutetium-177 (^{177}Lu) considering *RUNX3* gene expression.

물질에 표지하여 활용하기 때문에, 연구용 원자료(하나로)에서 생산된 루테튬(^{177}Lu)의 치료적 효능을 확인함으로써 루테튬(^{177}Lu) 기반의 방사성의약품 개발에 대한 활용성을 검증할 수 있었다.

또한, 본 연구에서는 암 종 차이뿐만 아니라 세포성장 방법의 차이가 루테튬(^{177}Lu) 처리에 대한 민감성을 조절할 수 있을 것이라는 가설로 세포성장 방법 차이에 따른 효능을 비교 평가하였다. 방사성동위원소의 경우 직접적인 세포 내 유입이 어렵기 때문에, 대부분 세포막에 결합하여 결합 세포 및 이웃 세포에게 이온화 방사선의 영향을 준다. 따라서, 부유성 세포성장 방법을 가진 암세포에 더 특이적으로 반응할 것이라 예상하였지만, 적어도 본 실험에 활용한 암세포군 내에서는 세포성장 방법에 따른 루테튬(^{177}Lu)의 민감성이나 효능 차이를 확인하지 못하였다.

암세포 내 루테튬(^{177}Lu)의 치료적 효능을 폐암(H1975), 간암(Hep3B2.1-7), 위암(SNU-1) 세포에서 확인하였지만, 추가적으로 루테튬(^{177}Lu)에 대한 더욱 효과적인 암 억제 효능 방법을 모색하고자 하였다. 본 실험에 활용한 암세포군들은 종양억제유전자 *RUNX3*의 발현이 억제되어 있다. 암 바이오마커이며 세포사멸 관련 유전자 중 하나인 *RUNX3*의 재 발현에 따른 유전자 기능 회복은 세포사멸 효과 증가[13] 및 방사선치료에 대한 저항성을 촉진시킬 수 있음이 알려져 있다[14]. 또한, *RUNX3* 유전자는 DNA 손상 및 유전체 불안정성에 관여하며[15], 방사면역치료에 활용되는 방사면역접합체에 의한 암 억제 효능에 있어 방사선 민감성 조절로 치료 효능을 증가시킬 수 있음이 보고되었다[16]. 이를 바탕으로, 암세포 내 억제된 *RUNX3* 유전자 재 발현은 세포성장 억제 뿐만 아니라 루테튬(^{177}Lu) 처리에 따른 DNA 손상 또는 민감성을 조절하여 세포사멸 효과를 증가시킬 것이라 가설하였다. 먼저, 암세포별 *RUNX3* 유전자 도입의 치료적 효능은 각각의 암세포 간 차이는 있었지만, 폐암(H1975) 및 간암(Hep3B2.1-7) 세포에서 대조군 대비 유의적인 세포성장 감소를 보였다. 또한, *RUNX3* 유전자 도입 후 루테튬(^{177}Lu)을 처리한 경우, 폐암(H1975)세포에서 가장 효과적으로 세포 성장이 감소하는 것을 확인하였다. 이는 *RUNX3* 유전자 도입과 루테튬(^{177}Lu) 처리는 각각 폐암세포(H1975) 성장 억제에 효과적이며, 병합 치료는 더 효율적인 암세포 성장 억제로 루테튬(^{177}Lu)의 암 치료 효능을 증가시킬 수 있음을 보여주었다.

다양한 암 종에 따라 암 바이오마커가 알려져 있으며, 이 바이오마커를 활용한 암 치료 및 표적 치료제 개발이 활발히 이루어지고 있다[17]. 본 실험에서 활용한 *RUNX3* 유전자는 다양한 암 종에서 바이오마커로 활용되고 있지만, 특히 폐암에서 암 발생에 중요한 주요 인자로 잘 알려져 있다[18,19]. 본 연구에서 가장 효과적인 세포성장 억제를 보인 폐암(H1975) 세포의 경우 *RUNX3* 유전자 도입에 따른

정상적인 *RUNX3* 유전자 기능 회복으로 암 억제 효능을 유도하였으며, 이에 따른 루테튬(^{177}Lu) 처리에 대한 민감성도 증가시킴으로써 효율적인 치료적 효능이 나타났음을 예상할 수 있다. 이는 각각의 암 종마다 이온화 방사선에 대한 민감성을 조절할 수 있는 유전자를 탐색 및 표적한다면, 이온화 방사선에 대한 민감성 증가로 치료적 효능을 더욱 효과적으로 증가시킬 수 있음을 시사한다.

5. 결 론

루테튬(^{177}Lu) 기반의 방사성의약품 적응증 다양화를 위하여 다양한 암 종의 세포를 활용하여 루테튬(^{177}Lu)의 치료적 효능을 확인한 결과, 현재 치료에 적용되고 있는 신경내분비암 및 전립선암 외에도 폐암, 간암에도 적용 가능성이 있음을 확인하였다. 또한, 다양한 암 종의 세포들 특징을 고려하여 특이적 바이오마커나 방사선 민감성 조절 유전자 탐색을 통해 유전자를 활용한 표적 치료는 루테튬(^{177}Lu) 또는 루테튬(^{177}Lu) 기반 방사성의약품의 치료적 효능을 증가시킬 수 있음을 확인하였다.

결론적으로, 본 연구는 연구용 원자로(하나로)에서 생산된 루테튬(^{177}Lu)의 높은 방사화학적 순도 유지 및 활용성을 검증함으로써, 루테튬(^{177}Lu) 기반 방사성의약품의 높은 효율과 일정한 품질 유지에 기여할 수 있음을 의미한다. 또한, 방사성의약품의 원료가 되는 루테튬(^{177}Lu)의 치료적 효능과 효능 증대 방안을 제시하여 새로운 암 종에 대한 루테튬(^{177}Lu) 기반의 방사성의약품 개발 가능성을 시사하였다.

사 사

본 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국원자력연구원 주요사업(방사성동위원소 응용 표준화 기술 개발, 524440-23)의 일환으로 수행되었습니다.

참고문헌

1. Maydelid TN, Enrique MA, Pedro CN, Kattesh VK and Blanca OG. 2021. Nanoradiopharmaceuticals based on alpha emitters: recent developments for medical applications. *Pharmaceutics* **13**(8):1123. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081123.
2. George S, Lisa B, Michael RM and Jessie RN. 2020. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **19**:589-608. https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9.
3. Jiajia Z, Shanshan Q, Mengdie Y, Xiaoyi Z, Shenghong Z and Fei Y. 2023. Alpha-emitters and targeted alpha therapy in cancer treatment. *iRADIOLOGY* **1**:245-261. https://doi.org/10.1002/ird3.30.
4. Rafael N, Robert MFZ, Artur MC, Felipe GB, Marcelo TS, Jose FGM and Carlos AB. 2021. General concepts in theranostics. *PET Clin.* **16**(3):313-326. https://doi.org/10.1016/j.cpet.2021.03.010.
5. Jose FGM, Rafael FN, Artur MC, Elaine CZ, Larissa BC, Felipe GB, Marcelo Q, Giovanni GC and Carlos AB. 2020. Theranostics in nuclear medicine: Emerging and reemerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology. *Radiographic* **40**(6):1715-1740. https://doi.org/10.1148/rg.2020200021.
6. Suliman S, Ajnas A, Wijdan A and Aisyah E. 2022. Radiopharmaceutical treatments for cancer therapy, radionuclides charateristics, applications, and challenges. *Molecules* **27**(16):5231. https://doi.org/10.3390/molecules27165231.
7. Chiara G, Crixtina T and Alessandra B. 2021. Radiation resistance: A matter of transcription factor. *Front Oncol.* **11**:662840. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.662840.
8. Krishnan V and Ito Y. 2017. A regulatory role for *RUNX1*, *RUNX3* in the maintenance of genome integrity. *Adv. Exp. Med. Biol.* **962**:491-510. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3233-2_29.
9. George SC and Samuel EJJ. 2023. Developments in ^{177}Lu-based radiopharmaceutical therapy and dosimetry. *Font. Chem.* **11**:1218670. https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1218670.
10. Typhanie L, Julie F, Elise L, Damien P, Cedric D and Jonathan V. 2023. Safety and therapeutic optimization of Lutetium-177 based radiopharmaceuticals. *Pharmaceutics* **15**(4):1240. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041240.
11. Ute H and Klaus K. 2019. Lutathera®: The first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals* (*Basel*) **12**(3):114. https://doi.org/10.3390/ph12030114.
12. Jaleh F, Sundeep A, Haley G, Mallorie HF, Sriram S, Christy J, Wei C, Tiffany KR, Gang N, Anthony F, Min W, Kelly C, William FP, Daniel LS, Shenghui T, Richard P, Laleh A-K, Amna I and Paul GK. 2023. FDA approval summary: Lutetium Lu177 vipivotide tetraxetant for patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **29**(9):1651-1657. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2875.
13. Ito Y, Bae SC and Chuang LS. 2015. The *RUNX3* family: developmental regulators in cancer. *Nat. Rev. Cancer* **15**:81-95. https://doi.org/10.1038/nrc3877.
14. Zhang C, Chen H, Deng Z, Long D, Xu L and Liu Z. 2020.

DGCR8/miR-106 axis enhances radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinomas by downregulating *RUNX3*. *Front Med.* (*Lausanne*) **7**:582097. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.582097.

15. Krishnan V and Ito Y. 2017. A regulatory role for *RUNX1*, *RUNX3* in the maintenance of genome integrity. *Adv. Exp. Med. Biol.* **962**:491-510. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3233-2_29.
16. Kim DM, Lee SY, Lee JC, Cho EH and Park UJ. 2023. *RUNX3* regulates the susceptibility against EGFR-targeted non-small cell lung cancer therapy using ^{47}Sc-conjugated cetuximab. *BMC Cancer* **23**:652. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11161-1.
17. Delong L. 2019. Cancer biomarkers for targeted therapy. *Biomarker Research* **7**:25. https://doi.org/10.1186/s40364-019-0178-7.
18. Lee YS, Lee JW, Jang JW, Chi XZ, Kim JH, Li YH, Kim MK, Kim DM, Choi BS, Kim EG, Chung JH, Lee OJ, Lee YM, Suh JW, Chuang LSH, Ito Y and Bae SC. 2013. *RUNX3* inactivation is a crucial early event in the development of lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* **24**(5):603-616. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.10.003.
19. Lee JY, Lee JW, Park TG, Han SH, Yoo SY, Jung KM, Kim DM, Lee OJ, Kim DH, Chi XZ, Kim EG, Lee YS and Bae SC. 2023. Runx3 restoration regresses k-ras-activated mouse lung cancers and inhibits recurrence. *Cells* **12**(20):2438. https://doi.org/10.3390/cells12202438.