

항암면역치료

우리 몸의 면역계는 외부에서 침입하는 다양한 이물질들, 항원들을 제거해 나갑니다.

그런데 신기하게도 우리 몸 내부에서 발생한 암세포 같은 경우에는 우리 면역계가 이를 완전히 제거하지 못하고, 암세포에 의해 정상 세포들마저 암세포로 바뀌며 많은 암 환자들이 발생하고 있습니다.

이러한 현상의 원인은 도대체 무엇일까요?

암세포 자체가 어떠한 공격에도 타격이 없는 세포는 아닙니다. 아주 과거, 한 암환자가 의사의 부주의로 화농연쇄상구균에 감염되었는데, 오히려 이 균이 암세포를 공격하여 암에서 치료된 환자가 있었습니다.

그럼에도 T세포가 암세포를 제거하지 못한 것은, 우리 몸의 T세포가 암세포를 공격하지 못하게 암세포가 특정한 작용을 하기 때문이었습니다.

이 특정한 작용이 바로 **면역관문**이었고, 이후 연구는 다양한 면역관문을 찾아 이를 억제하여 T세포를 활성화시키는 방향으로 이루어졌습니다.

첫 번째로 항 CTLA-4 제제라는 면역관문억제제를 알아보도록 하겠습니다.

우리 몸 내부에서 T세포에 의한 후천성 면역이 활성화되기 위해서는, 항원제시세포(APC)가 주조직적합복합체(MHC)에 항원을 탑재한 후 T세포수용체(TCR)와 결합하여야 합니다.

세포의 표면에는 다양한 항원들이 부착되어 있는데, 이들을 일컬어 cluster of differentiation이라 부르고, 줄여서 CD로 표현합니다.

이 CD 가운데 CD80, CD86은 항원제시세포에서 발현하여 T세포의 CD28과 결합하여 활성화 과정을 유도하는데, T세포에 있는 또 다른 항원 하나가 CTLA-4입니다.

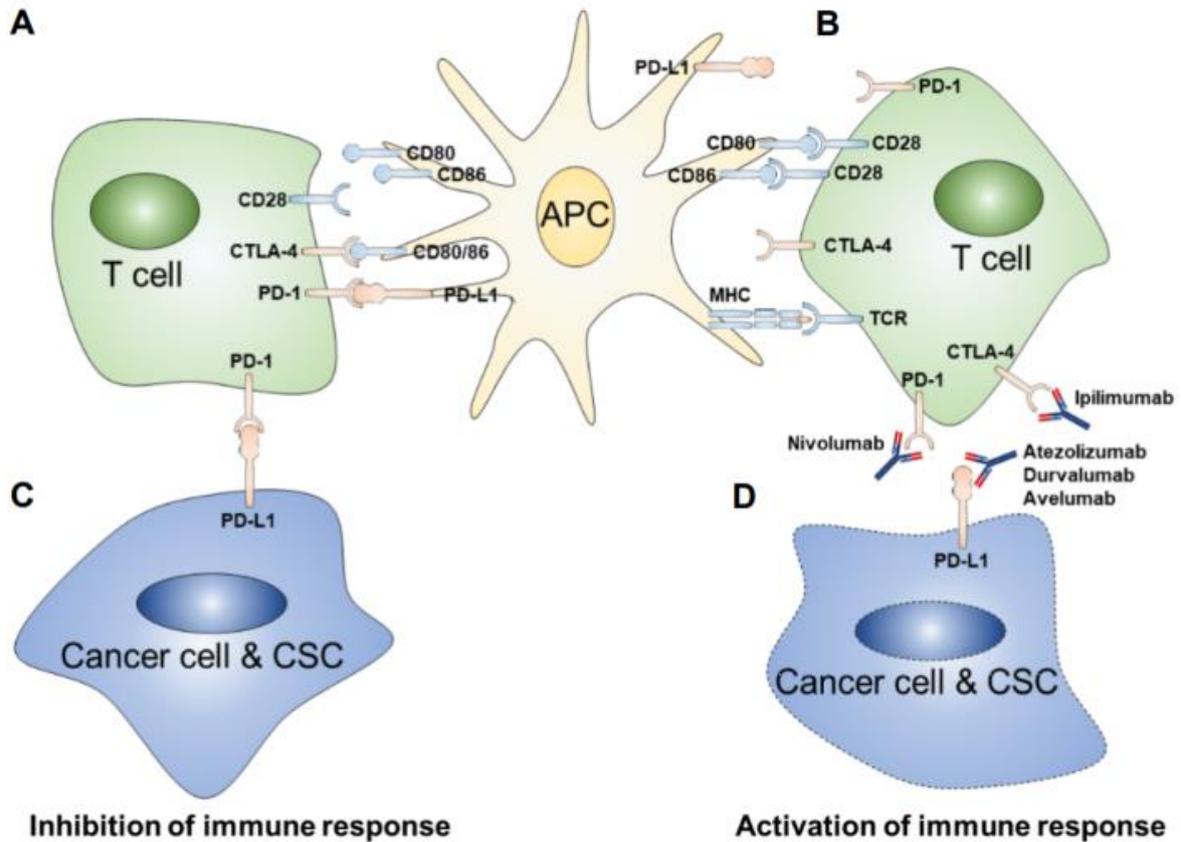
특이하게도 이 CTLA-4는 다른 면역반응보다 암에 대한 면역반응을 억제하는 역할을 하여 하나의 면역관문으로 역할을 하게 됩니다.

이 내용과 관련하여 “암 치료의 혁신, 면역항암제가 온다” 중 상당히 인상깊었던 부분을 소개하도록 하겠습니다.

T세포라는 자동차를 실제로 달리게 하려면 올바른 키를 꽂아 돌리고, 그와 동시에 가속 페달을 밟는 것 외에 '세 번째 신호'가 필요했습니다. 올바른 키는 항원에 일치하여 결합하는 열쇠, 가속 페달은 CD28이었습니다.

차를 더 빠르게 하는 또 하나는 바로 브레이크에서 발을 떼는 것이었습니다. 그 브레이크의 역할을 하는 것이 CTLA-4였고, 이를 억제해 면역관문을 차단할 수 있었습니다.

그래서 항 CTLA-4 제제가 만들어져 임상에 활용되었는데, 실제로 암세포를 T세포가 공격하게 만드는 결과를 만들었으나, CTLA-4의 차단은 T세포가 암세포뿐 아니라 온몸에서 공격성을 띠게 만들어 심각한 독성을 나타낼 수 있다는 문제가 있었습니다.



(전체 내용의 이해?에 도움이 될만한 그림입니다!+ CSC는 cancer stem cell.암줄기세포입니다.)

두 번째로 알아볼 면역관문억제제인 항 PD-1/PD-L1 제제는

T세포의 PD-1 단백질과 암세포의 PD-L1 단백질 간의 결합을 억제하는 제제입니다.

종양세포의 PD-L1이라는 단백질이 T세포의 PD-1 단백질에 결합하여 T세포가 암을 공격하지 못하게 만들어 버리는 것입니다.

따라서 PD-1이나 PD-L1 어느 것에 대한 억제제를 만들더라도 T세포가 암세포를 타겟하게 할 수 있다는 것인데, 항 CTLA-4 제제와의 차이점은 과연 무엇일까요?

CTLA-4는 억제될 때 온몸에서 문제가 발생할 가능성이 있었던 반면, PD-1, PD-L1의 경우 억제되어도 오직 T세포와 종양 사이에서만 유의미한 관문이므로 문제가 발생하지 않아 부작용이 훨씬 적고, 더 극적인 효과를 보여줍니다.

+) 위 그림에 있는 5가지 면역항암제는

Ipilimumab : 항 CTLA-4 제제, 흑색종 치료

Nivolumab : 항 PD-1 제제, 흑색종, 비소세포폐암, 신세포암종, 두경부암, 요로상피세포암종, 간세포암 치료

Atezolizumab : 항 PD-L1 제제, 요로상피세포암종, 비소세포폐암 치료

Durvalumab : 항 PD-L1 제제, 방광암 치료

Avelumab : 항 PD-L1 제제, 요로상피세포암종 치료

정도로, 모르셔도 문제될 부분은 없는 것 같습니다!