

치료 진단학의 개념과 연구 동향

한 승 업

Baylor College of Medicine
E-mail: seungyeop84@gmail.com

요약문

치료 진단학 (Theranostics)은 진단(THERApeutic)과 치료(diagNOSTICS)를 뜻하는 단어의 조합으로 생겨난 새로운 학문 분야이다. 치료진단학은 환자의 치료를 중심으로 하는 접근 방식으로서, 질병 세포의 표적화를 통해 치료의 안정성과 효율성을 극대화하고 있는 약물 중심의 요법이다. 치료 진단학에서는 최적화된 표지자의 탐색과 함께 효과적인 진단 방법의 개발에 연구가 활발하게 진행되고 있다. 특히, 기존 의학 기술과 더불어 개개인에 맞춘 진단 및 치료를 목적으로 하고 있으며, 계속해서 발전하고 있는 진단 기술과 나노 공학의 적용을 포함한다. 치료 진단학은 큰 의미에서 표적에 대한 전달과 치료, 사람이 가지고 있는 면역 체계에 대한 혹은 제거되지 않고, 최소한의 부작용을 추구하는 방향으로 진행이 되고 있다.

Key Words: 치료 진단학, 맞춤의학, 나노 기술, 핵 의학, 영상 진단

목 차

1. 서문
2. 치료 진단학의 개념
3. 나노 의학
4. 치료 진단학의 분야 및 연구 동향
 - 4.1. 약리 유전학 및 단백질체학
 - 4.2. 약물 전달학
 - 4.3. 치료 핵 의학
 - 4.4. 바이오 마커를 이용한 치료 진단학
 - 4.5. 영상의학
 - 4.6. 치료 진단용 나노 입자
5. 종양학에서의 치료진단학의 연구동향
6. 결론

1. 서문

과학과 의학은 인류가 지속적으로 발전시켜온 대표적인 두 분야이다. 두 분야 모두 지속적인 인류의 노력과 관심을 통해 지속적으로 기여하여 왔다. 21세기에 들어 과학의 발전이 가속화됨에 따라 과학에서의 성취들이 의학과 결합하여 기존 의학에서도 큰 변화를 가져오게 되었다. 기존 의학의 경우, 질병의 원인을 알아내기 위하여, 환자의 병력 조사, 관련 임상 검사, 가계도 조사와 같은 방식에 의존하였다. 이를 바탕으로, 의사에 의한 수술, 식물 추출물 혹은 화학 제약품의 투약으로 치료가 진행되었다. 이러한 기존 의학의 경우, 하나의 약이 대부분의 사람들에 투여되는 보편적인 의학이었다. 이는 의학의 많은 발전과 치료를 가져왔으나, 개개인의 특성을 고려하지 못한 진단 및 치료는 부작용을 가지고 있다 [1].

발전된 영상 기술과 제약 기술, 그리고 나노 공학의 발달은 현대의학에 있어서 강력한 도구를 제공하였다 [2]. 유전체 분석 기술은 개개인의 유전학적 차이점을 보여주며 환자별 맞춤 진료의 필요성을 증가하게 하였다 [3]. 이러한 맞춤 진료의 경우, 약물 반응의 개인 차이를 기반으로 하는 약물 요법, 이와 더불어 효과적인 치료 순서도를 제공한다. 이러한 수요와 더불어 치료 진단학이라는 개념이 등장하게 되었다. 치료 진단학은 개별 환자에게 적절한 약물을 적절한 용량을 적절한 시기에 제공함으로써 보다 안전하고 표적화된 효율적인 약물 치료를 제공하는 것을 목적으로 한다 [4]. 이 학문의 발전은 환자 개개인에게 보다 구체적이고, 개선된 치료 예후를 제공할 것으로 예상된다. 치료 진단학은 무엇보다도 환자 중심의 개인 맞춤 치료에 중점을 둔 치료학의 접근 방식이다. 기존 의학에서 진단과 치료는 순차적인 개념으로서 인식되며, 분리되어 적용되어 사용되었다. 치료 진단학은 말 그대로 진단과 치료의 개념을 결합하여, 암을 비롯한 다양한 병리학에 대해 보다 구체적이고 개별화된 치료법을 개발하고자 하는 학문이다 [5]. 치료 진단학은 현재 단일 약제 혹은 진단 테스트 역할을 포함한 시스템을 이용하여, 진단, 약물 전달, 치료 반응 및 추적과 관련된 연구에 집중하고 있다.

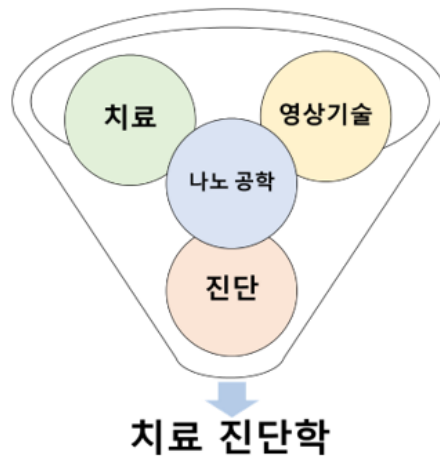


그림 1. 치료 진단학의 개념.

치료 진단학은 발전된 영상 기술을 이용한 치료와 진단을 결합하여, 구체적인 치료를 제시하는 학문으로서, 현대 나노기술이 접합되어 발전하고 있다.

2. 치료 진단학의 개념

치료 진단학은 기존 의학에서 약물치료의 효율을 높이려는 방향에서, 환자 개별화와 함께 질병의 예측, 예방 및 치료로의 전환을 목적으로 하는 학문이다. 그 예로, 인체에 생물학적인 경로를 통하여, 진단 이미지를 획득하는 동시에 치료를 목적으로 하는 방사선을 전달하는 것을 하나의 약제로 사용하는 것을 들 수 있다 [6]. 또는 특정 진단 종양 표지자가 포함된 진단 도구의 경우, 진단과 함께 암세포의 특정 분자 표적을 지시하여 종양의 위치와 치료 효율을 높이는 역할을 한다 [7]. 이러한 치료 접근 방법들의 경우, 표준화 및 기성화 되어 있는 약물 치료의 형태에서 나아가 환자 개개인에 따른 적절한 용량과 투여 시간을 제공하여, 보다 구체적으로 표적화되고 효율적인 약물 치료를 제공하는 데 도움을 준다. 치료 진단학의 발전은 맞춤형 의학으로 질병 치료의 효율을 증가시킬 뿐만 아니라, 주변의 건강한 조직에 대한 부작용을 최소화하는 효과를 기대한다. 이는 특히 대표적인 암 치료인 방사선 요법과 화학 요법의 가장 큰 문제점인 정상조직에 미치는 부작용을 줄이는데 큰 역할을 할 것으로 기대되고 있다. 진단치료학은 암 치료에만 국한된 것이 아니라 다양한 질병의 진단 및 치료를 목적으로 한다.

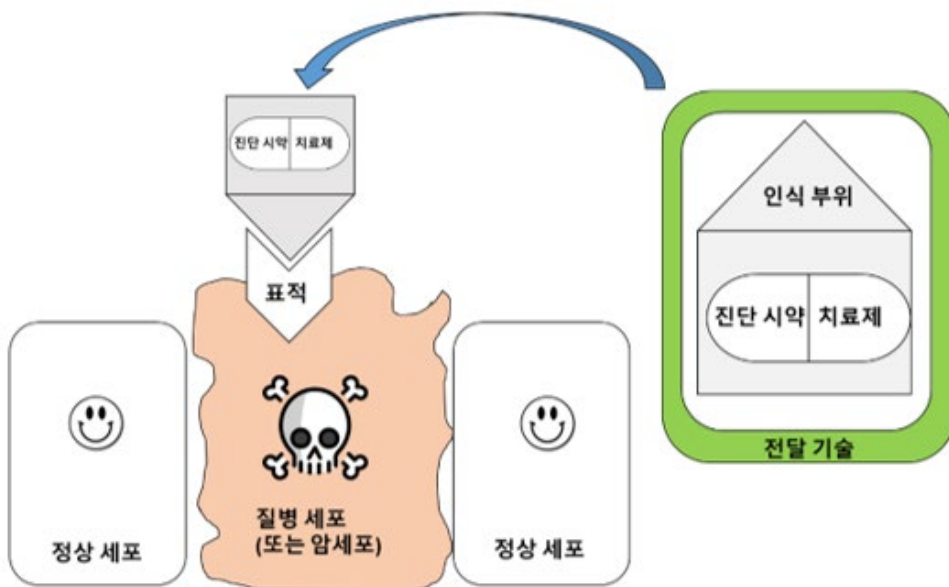


그림 2. 치료 진단학의 사용.

여러 가지 나노 기술 기반의 전달 기술을 통해 체내에 전달된 진단 기능과 치료 기능이 포함된 약물 제제는 질병 세포 특이적인 표적 (바이오마커)를 인식하여 인식 부위를 통해 질병 세포 특이적으로 결합하게 된다.

치료 진단학의 시작은 19세기 Seidlin에 의해 제시된 방사성 요오드를 이용한 방사성 핵 치료에 대한 연구라고 할 수 있다 [8]. 갑상선 암에 걸려 갑상선 중독증 현상을 보이는 환자에게 요오드(Iodine) 131 동위원소를 투여하였을 경우, 방사선 검사를 통해 환자의 암에 대한 양성 여부를 식별할 수 있을 뿐 아니라, 갑상선 암 치료에도 도움을 준다는 연구가 보고되었다. 베타선 방출을

하는 요오드 131의 투여 시, 갑상선암세포를 선택적으로 공격하며, 요오드 131에서 나오는 감마선의 경우, 감마선 검출 카메라를 이용하여 세포의 크기와 양을 시각화할 수 있다. 이 원리를 이용하여, 잔여 갑상선 조직을 제거하는 데에도 이용하여, 갑상선 암의 초기 진료 및 치료 효율을 증가시켜, 재발을 방지하고, 식별하는 데에도 큰 도움을 준다 [9].

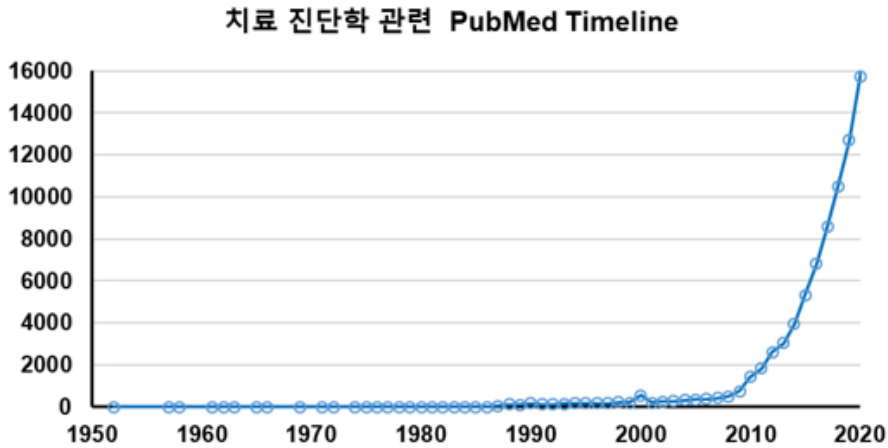


그림 3. 치료 진단학 관련 연도별 논문 수.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=theranostics> 참고.

3. 나노 의학

21세기에 들어서면서, 세포 및 분자 수준에서 질병을 진단할 수 있는 의학 기술의 발전과 나노 기술을 적용한 나노 의학의 발달은 다시 한번 치료와 진단을 동시에 결합할 수 있는 치료 진단학의 후보로 떠오르고 있다 [10, 11]. 나노 의학의 특징은 본질적으로 다양한 기능을 한꺼번에 수행할 수 있는 나노 입자 형태의 치료제가, 세포 수준에서 역할을 수행한다. 나노 입자의 경우, 결합, 포획, 캡슐 형태로 역할을 수행할 수가 있어, 세포의 활성을 지속시키거나 제어할 수 있으며, 표적 물질의 정확한 전달 및 엔도사이토시스를 매개로 하는 전달 효율 증가, 스마트 전달이라 할 수 있는 자극 반응성 물질의 제어, 시너지 효과의 증가, 약물 내성 단백질로부터의 회피, 자가 면역 억제 등을 수행할 수 있다. 또한 나노 기술을 이용하여 진단 및 치료제의 효능과 특이성을 높이고, 환자에 따른 민감성을 조정할 수 있을 것으로 기대되고 있다 [10, 11].

나노 진단의학은 나노 기술을 이용하여, 이를 진단 및 치료에 이용하는 것이다. 이는 특정 표적의 인식을 높이거나, 결합력을 증가시키거나, 수용성을 조절하는 형태로 나노기술을 이용하는 것으로, 현재 빠르게 성장하고 있는 분야이다 [12]. 나노 의학의 경우, 먼저 진단 및 치료에 사용될 나노기술로 제작된 의약품은 나노기술로 '설계 및 제작'이 되었기 때문에, 진단 및 치료에 사용될 스캐너 설정에 시간이 절약된다. 또한 나노 약제의 경우, 조직 특이성, 전달성, 활성도와 같은 약제의 특성을 진단 및 관찰 과정에서 환자의 상황에 맞추어 변형이 쉽다. 약제 활용에 있어 가장 큰

어려움이자 중요한 점인 약제 전달에 있어 나노 약제는 큰 이점을 갖는다. 특히 고형 종양의 내부 또는 뇌조직과 같이 침투가 까다로운 조직에 대해서도 장점을 갖는다. 나노 캐리어의 현재 기술은 정상 조직 내에서는 치료제의 방출을 억제하여, 전신 독성을 낮추고, 특정 암세포나 표적 세포에서 약제를 분출 혹은 활성도를 높여 부작용을 줄일 수 있다. 그리고, 대부분의 나노 약제의 경우 비경구 경로를 통하여 투여가 가능하며, 혹은 가능하게 만들 수 있으며, 작은 크기로 인하여 작은 모세 혈관을 통해 자유롭게 이동이 가능한 장점이 있다 [13, 14].

나노의학에서 전달체로 사용되는 나노 기술들에는, 내부 코어 주변에 일련의 가지 형태로 이루어진 덴드리머, 리보솜을 발전시킨 형태의 리포플렉스, 소수성 내부와 친수성 껍데기로 이루어진 자가 조립 형태인 미셀, 크기 조절이 쉽고 표면 코팅이 가능한 자성 나노 입자, 세포막을 가로질러 DNA를 전달하게 하는 나노 튜브, 금을 이용한 금 나노 입자, 미세 기포가 사용되고 있다 [15, 16].

표 1. 다양한 나노기술 기반 입자의 특징 및 활용

양식	특징	활용
금 나노입자	다양한 크기 모양 물리화학적 특성 변화 가능	암진단학에서 많은 이용
나노 튜브	튜브형 나노구조	세포막을 가로질러 DNA 전달
덴드리머	코어 내부에 치료제를 캡슐화 가능, 표면에 존재하는 후크에 세포 식별 태그	화학적 치료, 광선요법, 방사선 치료에 활용
리포솜 (리포플렉스)	친수성으로 이루어진 구획을 포함하는 단일 또는 다중 동심 지질 이중층으로 구성	DNA 전달을 통한 구강암 유전자 치료용
미세 기포	마이크론 직경의 사이즈	암치료제, 종양 신생혈관 식별
미셀	소수성 코어와 친수성의 쉘이 있는 자가 조립 콜로이드 구조	친수성 층에 흡수될 수 있어 정맥에 투여가능 고형 종양에서 내피 세포 투과성을 보임
자성 나노 입자	다양한 크기로 조립 가능, 표면 코팅 가능	약물 전달 시스템, 다양한 물질 운반에 최적화

4. 치료 진단학의 분야 및 연구 동향

4.1. 약리 유전학 및 단백질체학

약리유전학의 경우 개개인에 따라 다른 DNA 염기서열의 변이와 유전자 수 변화에 따른 개별 치료 및 반응에 대한 연구이다. 현대 유전체 분석 기술의 발달로, 유전자 정보에 대한 접근 방식은 상당히 쉬워졌고, 따라서 각 변이에 대한 특정 약물의 반응 및 효과에 대한 연구가 진행 중이다 [17]. 환자의 개별 치료에 중요한 RNA 및 단백질의 변이와 재도입하는 방법이 포함된다.

약리유전학과 함께 단백질체학의 경우, 단백질이 세포의 생리학적 기능에 있어 중요한 역할을 하기 때문에 환자 맞춤형 치료에서 중요한 역할을 한다. 나노기술의 발달은 치료에 중요한 역할을 할 수 있는 RNA 자체의 개발 및 투여와 변형된 약제로서의 단백질의 전달에도 중요한 역할을 한다. 특히나, 특정 질병 혹은 암의 발병 및 전이를 가능케 하는 유전자의 진단에 있어 나노 탐침자는 중요한 역할을 할 것으로 기대되며, 인간 게놈 프로젝트와 후속 연구로 해독이 완료된 유전자 정보들이 이를 더 가속화할 것으로 예상되고 있다. 유전자 요법의 경우, 유전 물질을 특정 세포에만 전달하여 질병에 필요한 단백질을 형성하여 치료하는 방법으로서, 이 유전자의 발현 양을 조절하거나 특정 목적에 따른 변이 된 형태의 단백질을 발현하게 한다 [18, 19]. 현재까지는 이러한 유전자 요법에 바이러스성 벡터가 주로 사용이 되지만, 비 특이성과 조절 가능성에 한계가 있다. 비바이러스성 유전자 벡터는 특정 세포에 유전자를 효율적으로 전달하는 데에는 도움이 되지만, 순환 과정과 반감기 조절에 현재까지 어려움이 있다. 약물 전달에서 나노 입자 기반으로 한 유전자 전달용 시약이 개발된다면 큰 효과가 기대된다.

단백질체학의 경우, 인간 게놈에 의해 암호화된 모든 단백질과 단백질 동형의 포괄적인 분석과 특성화를 다루는 학문이다. 이를 이용한 분야 중, 항체는 항원을 특이적으로 인식하는 면역 체계로서 진단의학에서도 활용되고 있다. 진단의학에서 항체는 대상 질병에 특이적으로 분포하는 항원을 인식하여 결합 후 영상 센서를 이용하여 검출하는데 이용이 될 수 있다 [20, 21]. 또한 이후 온도 또는 특정 조건을 변화시켜 활성도를 조절하는 방식으로 치료에 사용될 수 있으며, 나노 기술과 접목하여, 항체와 나노 전달 물질을 결합한 나노 항체를 표적 세포로 보내어 치료에 활용할 수 있다.

유전학과 단백질체학 두 과정에서, 각 환자에 따른 바이오 마커의 발견과 구체화에 대한 연구가 계속해서 진행중이며, 이를 통해 생체 이용률을 높이고 치료에 대한 결과 긍정적인 반응을 기대하고 있다. 면역반응을 이용한 활용의 경우, 인터루킨을 이용하는 것이 대표적이다. 인터루킨에 약물 분자를 포함하는 나노 입자를 특정 T세포에 부착시켜, 나노 입자는 약물과 함께 T세포를 재생산하게 유도하여 암세포 파괴를 하는 방법이다. 생분해성 나노 입자 기반의 물질 이용, 표적 특이적 치료를 위해 종양의 정확한 위치와 형태를 파악하는 데 사용될 수 있으며, 이를 기반으로 치료까지도 도움을 줄 것을 기대한다 [22, 23].

4.2. 약물 전달학

효율적인 약물 전달에는 제약 관련 화학 공학의 발전과 나노 기술의 발달이 필요하다. 특히 나노 기술은 1-100nm 크기의 물질을 병리학적인 부위 특이적으로 전달을 가능케 하고, 약물의 농도를 필요에 맞게 조절할 수 있게 하여, 비 표적 조직에 영향을 주는 것을 줄이게 한다 [24]. 약물 전달 시스템의 경우 1960년도부터 본격적으로 시작되었으며, 현재까지도 활발하게 진행되고 있다. 약물 전달의 궁극적 목표는 원하는 양만큼의 약물 수송, 표적 조직/세포까지 안정적인 약물 보관 및 제어된 약물의 조건적 방출로 한다. 나노 공학의 발달은 이러한 기본 특성을 보장하는 것 이외에도, 화학적 활성의 표적화, 영상화와 세포 내 조작과 같은 일들을 수행할 수 있게 한다. 특히나 나노 의약품의 경우, 환자와 조직 특성에 맞게 나노 기술을 이용한 조작을 통해, 생체 이용 및 화학적

특성을 조절하기 용이하다 [25].

약물 전달 시스템의 개발은 1965년으로 거슬러 올라가 Bangham과 동료들이 속이 비어있는 인지질층, 나중에는 리포솜으로 불리며 포장 전달하는데 적합한 운반체의 발견으로부터 시작된다 [26]. 1970년대 후반부터 리포솜에 대한 광범위한 연구가 진행되어, 약물 방출과 전달에 대한 최적화되고 있다. 오늘날 약 12개의 리포솜 나노 의약품이 임상 용도로 승인되거나 임상 중에 있다. 리포솜의 경우 지질 구성을 변경하거나, 지질 이중 층 내에 콜레스테롤의 양을 조절하며 리포솜의 안정성을 조절할 수 있다 [27, 28]. 또한 polyethylene glycol (PEG)화를 통해 표면 수정이 가능하며, 이는 약리학적 변화를 유도하며, 순환 시간 및 반감기를 조절한다. 이 PEG화는 리포솜에 대한 단백질의 흡착을 감소시키고 단핵 식 세포 면역 시스템에 의한 제거율을 감소시켜 혈액 내 반감기를 증가한다. 이러한 특성은 enhance permeability and retention (EPR) 효과를 기반으로 하는 약물 표적화에 있어 중요한 역할을 한다. EPR의 경우, 암 조직이 가지고 있는 혈관의 특성-새는 혈관과 림프절 부족-을 이용하여, 장기간 나노 운반체가 머물 경우 일반 조직보다 더 축적이 되게 한다 [29-32].

Doxil doxorubicin을 포함하는 100nm크기의 PEG화 된 리포솜은 가장 널리 사용되는 약물이다 [32]. Doxil doxorubicin의 경우 1995년부터 Kaposi 육종 환자 치료에 사용되기 시작하여, 1999년에는 난소암, 2003년에는 유방암 치료에 승인되었다 [33, 34]. 최근에 발전된 형태의 Thermo Dox의 경우, 열 감수성이 뛰어난 지질 조성을 가진 리포솜 형태로서, 특정 온도 이상으로 가열될 때에만 제어된 내용물이 방출 되게 제작되었다 [35].

리포솜 이외에 폴리머도 약물 전달 목적으로 사용된다 [36, 37]. 1994년에 독소루비신과 결합된 폴리머 HPMA는 임상 시험에 진입한 최초의 고분자 나노 치료제이다 [38]. 이후 고분자 단백질 접합체, 덴드리머, 고분자 미셀 등 나노 약물 전달 시스템들이 설계 및 평가되고 있다. 특히 최근에 개발되고 있는 고분자 나노 입자의 경우, 기존의 약제와 비교해, 연장된 순환 시간과 개선된 항 종양 활성도를 나타낸다 [39].

광선 요법의 경우 나노 기술을 이용하여, 광 민감성 제재를 특정 세포를 표적하는 물질에 합성한 뒤, 투여하는 방법이다. 이 경우, 광 민감성 나노 제재의 형광을 이용하여 영상을 통해 진단하며, 광원을 통해 세포 사멸을 유도하는 방식으로 이용된다 [40, 41].

4.3. 치료 핵 의학

핵 의학이란 반감기가 짧은 동위원소를 소량 이용하여 이용한 진단 및 치료를 하는 의학의 분야로서, 방사성 요오드를 이용한 치료 및 진단이 그 시작으로 볼 수 있다. 현대에 늘어나고 있는 갑상선 암을 비롯한 갑상선 질환의 진단을 위한 영상 촬영 및 치료용으로 그 수요가 증가하고 있는 추세이다. 또한 핵 표적 요법은 위장관과 췌장의 종양, 기관지와 폐, 신경내분비에 관련된 종양, 신경모세포종과 같은 환자의 진단에서도 필수적인 역할을 한다. 또한 전이성 전립선 암과 전이성 흑색종 치료에 있어서도 방사성 물질 요법이 치료에 큰 역할을 한다 [41, 42].

질병 진단에서의 핵 의학과 치료의 목적으로 하는 핵의학에서는 반감기가 다른 동위원소를 사용하거나 투여량을 조절함으로써 조절을 하게 된다. 요오드 131과 루테튬 177의 경우 감마 및

베타선을 모두 방출하므로, 진단을 위한 영상과 치료 모두에 사용되고 있다 [43, 44]. 이러한 방사선 물질을 이용한 핵 의학의 기술은 잠재적 표적의 예비 진단으로도 이용될 수 있으나, 방사성 약제의 누적 사용에 따른 독성과 잠재적인 부작용이라는 문제점을 고려해야 한다. 현재 가장 진단 의료로 가장 활발하게 사용되는 방사성 원소로는 요오드 (안정 동위원소 요오드 127)로서, 갑상선 호르몬 티록신 T4와 트리요오드티로니 T3의 합성을 위해 자연적으로 흡수된다고 알려져 있다. 이러한 성질을 이용하여 갑상선 암 진단에 요오드 동위원소를 투여하여 진단 및 치료에 사용될 뿐만 아니라, 갑상선 기능의 문제로 인한 대사 균형 및 발생에 장애가 있는 경우 방사성 요오드를 투여하여 치료하는 치료가 이루어지고 있다 [45]. 특히나, 요오드의 경우, 알려진 반감기가 짧고, 체외 배출이 효과적인 것으로 알려져 있다. 특히 요오드 130의 경우 12시간의 반감기를 가지고 요오드 131의 경우 8일의 반감기를 갖는데, 요오드 131을 이용하여 최초의 방사성 요오드 치료(RAI)가 갑상선 암 환자에 대해 최초로 수행되었다. 현재의 이러한 핵 의학적인 접근은 현대에 발전한 나노기술과 결합하여, 동위원소에 연결 분자를 결합하여, 동위원소의 표적성을 이용하여 특정 약물을 전달하는 전달체로 사용하는 기술에 대한 연구가 진행 중이다 [46].

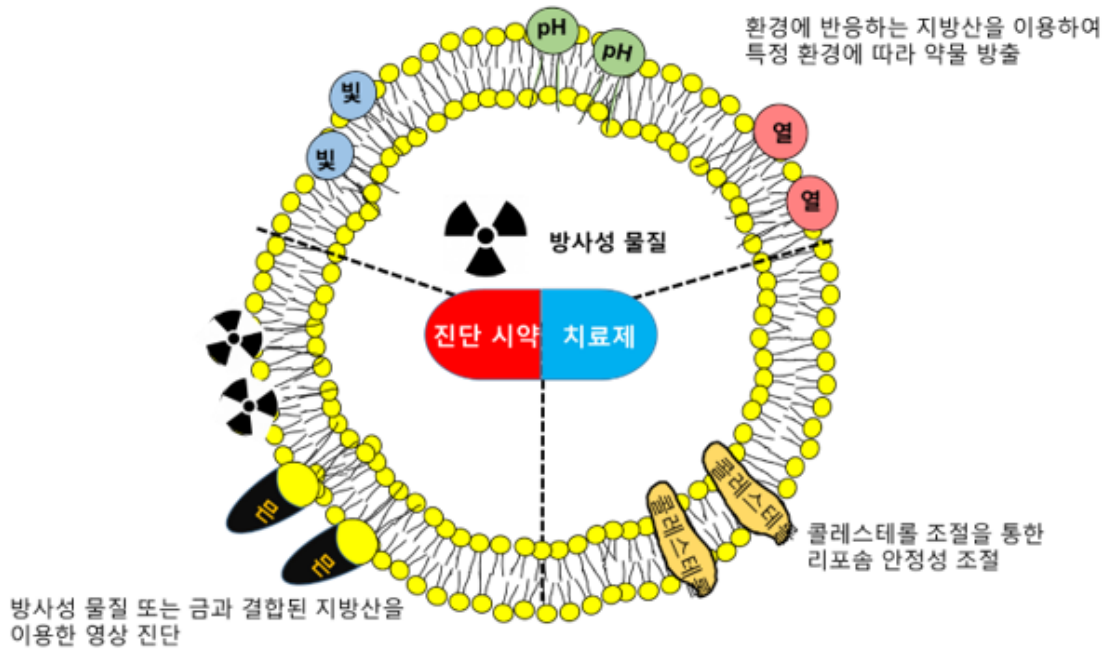


그림 4. 치료 진단학에서 사용되는 전달체의 예시.

리포솜을 이용한 진단시약 및 치료제 전달. 다양한 종류의 리포솜을 이용하여 리포솜의 안전성과 반응성을 조절할 수 있다. Lee, W., Im, HJ. Theranostics Based on Liposome: Looking Back and Forward. Nucl Med Mol Imaging 53, 242–246 (2019). <https://doi.org/10.1007/s13139-019-00603-z>의 논문을 참조하여

그림을 재 가공하였음.

4.4. 바이오마커를 이용한 치료 진단학

바이오 마커들을 기반으로 하여, 다양한 방식의 요법들이 치료 및 진단을 위해 사용되고 있다. 화학 요법으로는 시스플라틴의 경우, 친수성인 에틸렌글리콜 겹질 층이 혈액에서 오랫동안 순환할 수 있게 해 줌에 따라, 신생혈관이 활발하게 형성된 종양 조직에 우선적으로 축적되는 것이 알려져 있다. 커큐민 NP의 경우, 시스플라틴 저항성인 인간 구강암 세포(CAR)에서 세포 사멸을 유도하고, 세포 성장을 억제시킨다. 하지만 환자의 치은 섬유 암세포 및 구강 각질 세포에 대한 독성을 거의 없다고 알려짐에 따라, 구강암 치료에 있어 진단의학제로 사용될 가능성을 보인다. 특히 Cur의 경우 활성 산소 생성 조절을 통한 세포 사멸 기작 역시 알려짐에 따라 구체적인 활용이 기대된다 [46].

4.5. 영상의학

환자의 정확한 질병의 위치와 발병을 알기 위해서 영상 기술을 가장 기초가 되는 분야이다. 영상 기술은 질병의 해부학적, 기능적, 분자적 정보를 비 침습적인 방법으로 진단할 수 있게 한다. 임상에서 현재 흔하게 사용되는 기법은 컴퓨터 단층 촬영(CT), 초음파, 자기 공명 영상(MRI), 양전자 방출 단층 촬영(PET) 및 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)이다. 이러한 방식은 근본적인 원리가 다르고, 물리적 원리 또한 다르며 각각의 감도 및 대비에 관련하여 뚜렷한 장점과 단점이 존재한다. 이에 따라 환자의 징후에 따라 단일 영상 혹은 여러 개의 영상 기술을 이용하여 진단한다 [47].

해부학적 영상은 질병의 형태적 이상을 식별하고 신체 내 위치를 파악하기 위한 기초 진단 방법이다. 이를 위해 컴퓨터 단층 촬영, 초음파, 자기 공명 영상이 일반적으로 단독 혹은 다중으로 사용된다. CT가 조직 혹은 세포 밀집에 따른 X선 흡광도의 차이에 의해 생성되는 반면, 초음파 촬영은 음향 에코의 흡수와 반사를 기반으로 영상화하는 방법이다 [48]. MRI의 경우 체내 수소 원자의 자성화 특성에 의존하여 영상을 얻어낸다. 신체 조직의 생물학적 특성과 영상 진단의 물리적 원리의 차이로, 환자와 질병에 따라 다른 방법으로 이를 사용한다. 방사선을 이용한 방법은 매우 빠르고 저렴하며, 접근성이 용이한 방법으로 고해상도의 이미지를 얻을 수 있기 때문에 해부학적 특성 조사에 적합하다. CT의 경우, 조직이 비록 약물 투여가 필요하고 조직이 이온화 조사에 노출되지만, 높은 분해능으로 고해상도의 이미지를 제공한다. CT의 경우, 조직들을 높은 수준으로 분리하여 보여주고 진보된 기술이나, 다른 방법에 비해 접근성이 낮다 [49].

기능적 영상은 형태학적 구조보다는 생리학적 과정을 시각화한다. 초음파를 사용한 혈류 분석을 위한 파워 도플러 영상, MRI를 사용한 저산소증 측정을 위한 ASL 및 BOLD의 경우 조영제가 없이 저산소증과 혈액 흐름을 알 수 있게 한다. CT의 경우, 주로 요오드 또는 바륨을 함유하는 방사성 불투과성 조영제를 사용하여, 혈액량과 흐름에 대한 정보를 얻을 수 있다 [50].

이와 같은 영상 진단에 있어 분자 영상은 치료 진단학에 중요한 위치를 갖는다. 이는 위에 기술된 기존의 영상 기술과 결합 및 발전시켜 대사작용, 수용체 발현 인식, 효소 활성과 같은 세포 및 분자의 작용을 영상화한다. 분자 영상의 목표는 특정 표적 세포 또는 특정 질병 조직에 결합할 수 있는 조영제가 사용된다. 또는 특정 세포에서 대사로 사용되는 조영제 역시 사용된다. 이러한 영상 조영제는 매우 민감하며, 적용 양이 투여되어야 한다. CT와 MRI의 경우, 조영제의 감도가

이러한 분자 영상용으로 사용되기에는 낮다 [51]. 이러한 한계를 극복하기 위하여, 항체 또는 펩타이드로 코팅을 한 초소형 산화철 나노 입자(USPIO)가 MRI를 위해 개발되었다 [51]. 초음파의 경우, 낮은 투과도와 저 해상도의 단점이 있음에도 불구하고, 분자 영상에는 더 적합한 면을 보인다. 임상 전 연구에 초음파 영상 진단의 경우, 펩타이드를 변형한 미세 기포는 종양 혈관 신생 요법에 대한 반응을 분석하는 데 사용된다. SPAQ (sensitive particle acoustic quantification) 기술을 사용하여 암세포 중에서도 침습성이 높게 나타나는 암에서 특이적으로 발현되는 VEGFR2와 인테그린을 이용하여 진단에 사용되었다 [52]. 초음파 이외에도 PET와 SPECT와 같은 핵 의학 기반 기술도 여기에 쓰이는 프로브들이 포도당이나 대사에 쓰이며 매우 민감한 검출이 가능하기 때문에 분자 영상 목적에 적합하다.

4.6. 치료 진단용 나노 입자

기존의 영상 진단의 해상도를 높이기 위한 조영제의 나노기술 적용 이외에도, 이미지용 나노 입자의 개발이 진행되고 있다. 고분자 코팅된 SPIO나노입자는 IV주입 시 MPS에 의해 상당히 효율적으로 흡수되어, 건강한 간 조직에 비해 간 병변이 있는 세포에 더 흡수됨에 따라, 간 관련 질병의 검출을 가능하게 한다 [53]. 이외에 비슷한 원리로 염증 부위나 림프절로의 세포 이동도 가능하다. 또한 SPIO로 표지된 VLA-4 발현 인간 신경교 전구체(hGP) 세포를 주입한 쥐 뇌를 관찰한 결과, 염증이 있는 뇌 내피에서 VLA-4가 VCAM과 결합함에 따라, 뇌 이상을 MRI로 추적 진단하게 한다. 나노 입자의 경우, 체내에 순환 시간이 길고 침투성이 좋기 때문에, 암 진단에서도 이와 같은 원리를 사용한다. 활성화된 종양의 경우 혈관 신생이 급격하게 증가하는 것이 잘 알려져 있기 때문에, 혈관 확장 형성에 필수적인 인테그린에 결합하는 것으로 알려져 있는 작은 올리고 펩타이드 RGD 관련 개발이 활발하다. 또한, RGD펩타이드로 코팅된 조영제를 리포솜으로 나노 제화시킨 후 리포솜의 생체 내 축적을 분석한 결과, 종양에서 특이적으로 나노 제형의 축적을 확인하였다 [54-56]. 또한 FRI와 FMT를 이용하여 HPMA 기반의 EPR 연구의 경우, 종양에서만 방사성 표지된 pHPMA-GFLG-루소루비신 복합체의 축적을 확인했다. 방사성이 표지된 리포솜 역시 종양의 축적을 보여주는 결과를 보여줬다. PEG화 된 리포솜의 경우 생체 내에서 장기적으로 순환함에 따라, 종양에 대한 약물 표적화에도 적합하다. Harrington의 연구 결과에 따르면 인덱스 111로 표지화 된 PEG화 리포솜의 경우, 종양의 종류에 따라 주변 조직과 유의미하게 축적 정도가 차이를 보여주었다 [57-60]. 더불어, 나노의약품의 생체 분포 및 축적뿐만 아니라, 약물 방출의 조절 역시 활발하게 연구되고 있다. 특히 온도에 의해 조절되는 리포솜의 경우, 고열에 의해 분해되어 리포솜 안의 내용물을 빠르게 방출하는데, ThermoDox가 그 예이다 [61].

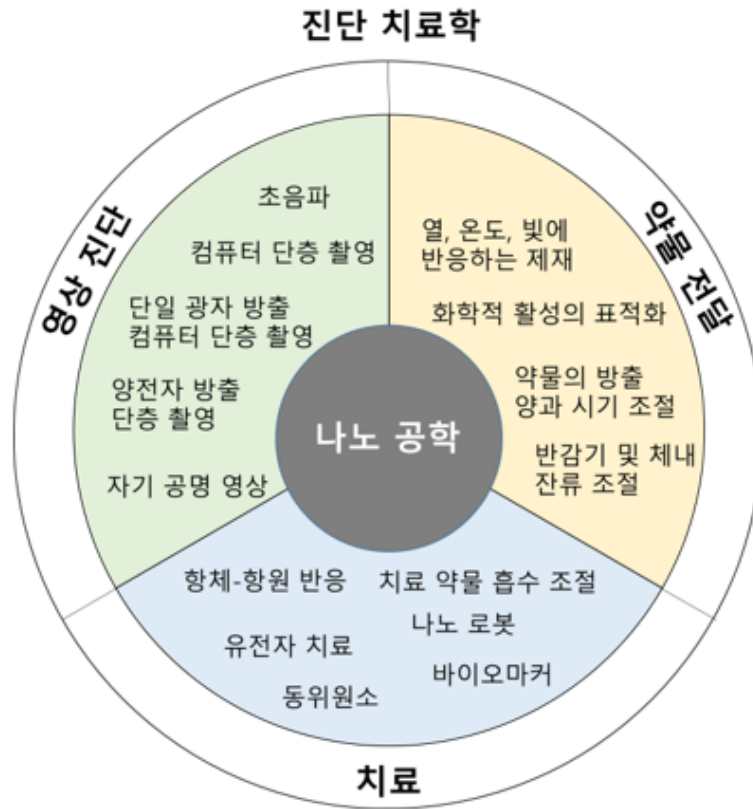


그림 5. 치료 진단학의 분야 및 연구 방향

5. 종양학에서의 치료진단학의 연구동향

종양학의 치료학은 치료 진단학에 있어 가장 최전선에 있으며, 가장 활발하게 진행되고 있다. 암세포는 정상 세포와 달리 텔로미어가 줄어들지 않아, 정상적인 체크포인트를 무시하고, 불멸성을 획득한다. 현재 진단에 사용되는 기술은 암세포 특이적이지 않은 전반적인 영상에 의존하거나, 독성이 있는 제재를 이용하여 한계가 있다. 또한, 암에 대한 치료 기술 역시, 방사선, 화학, 면역, 호르몬, 줄기세포 요법의 조합이 포함되어 있으나, 그 한계 또한 현재 분명하다. 여기에 진단, 치료, 예후 추적까지 암에 대한 진단 치료의 접근에 있어 나노 공학이 큰 전환을 가져오고 있다 [62].

리포솜, 덴드리머, 고분자 나노 입자, 금속성 나노 입자, 탄소 나노 튜브는 암 치료 치료 진단학에 있어 사용될 수 있는 나노 제형이다. 리포솜의 경우, 생체 활성을 보호하면서, 표적 전달을 위해 생체 분자 및 약물을 캡슐화하는 데 있어 사용 가능하며, 탄소 기반의 탄소 나노 튜브의 경우, 그 직경이 1nm이고 길이가 1-100nm까지 조절이 가능한 형태이다. 이를 이용하여 현재 암세포를 파괴하기 위한 암세포 특이적인 나노 폭탄의 형태로 제작되어 활용이 가능하다. 또한 양자점을 이용한 2-10nm 범위의 카드뮴 셀레나이트로 만들어진 반도체 나노 결정의 경우, 자외선에 노출될 경우 빛과 에너지를 방출하는데, 이는 초기 암 단계에서 암을 감지하고, 선택으로 사용하는데 이용 가능하다 [63-69].

6. 결론

치료 진단학은 기본적으로 개별 환자를 위해 제안된 치료 진단학은 그 발전과 더불어 진단과 치료에 필요한 기초 과학 및 의학의 발달도 가져왔다. 특히나 약물 유전학 및 단백질체학과 같은 학문의 발전은 치료 진단학의 기초를 마련함과 동시에 진단의학에서의 임상 자료들은 이 학문들의 발전을 가져왔다. 뿐만 아니라, 기존의 의료 영상 기술을 획기적으로 발전시키고, 나노기술과 결합한 조영제의 경우 진단뿐만 아니라 치료의 영역까지 그 활용이 확장되고 있다 [70].

치료 진단학의 발전은 급격하게 늘어나고 있는 나노기술에 대한 수요와 연구와 더불어 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그러나, 나노 제재의 조직별 흡수도, 분포도 차이, 대사와 배설과 같은 복잡한 상호 작용에 따른 상세한 특성화가 요구된다. 또한 환자 개개인에 따른 수준 높은 특성화와 더불어, 연령, 인종, 성별, 환경에 따라 다른 유전적 차이 또한 신중히 고려되어야 한다. 이전에 보고된 동향 연구들을 살펴보면, 기존의 약물, 다시 말해 개개인별 표적화되지 않은 약물의 비특이적 반응으로 인한 부작용으로 연간 약 2조 원 이상의 의료적, 경제적 손실을 가져온다. 치료 진단학의 발전은 약물의 안정성과 효율성의 증대시켜 이러한 비용을 줄이고 환자 치료의 효율을 높일 것으로 기대된다 [71].

치료 진단학의 발전을 위해서는 결과 적으로 단일 나노 입자 혹은 제형 안에서 여러 영상 관련된 기술과 치료 기술의 매끄러운 통합이 필수적이다. 최근에 등장한 박테리아 크기의 나노 로봇이 인체 내 혈관을 통해 이동하면서, 유기체를 추적하고 손상된 신체 조직을 복구하는 연구가 성공적으로 진행이 되었다. 기술의 발달로, 작은 나노 단위의 수송체의 로봇까지 탑재가 됨에 따라 치료 진단학은 또다른 국면을 맞이하게 되었다.

치료 진단학은 의학과 과학의 협력이 만들어내는 개별시행착오의 의학에서 개인화된 맞춤 의학으로 안전성, 정확성, 그리고 효율성 세 가지를 기본으로 질병 치료에 큰 도움을 줄 것으로 기대한다.

7. 참고문헌

- [1] Warner, S. Diagnostics plus therapy = theranostics. Scientist 2004, 38-39. Jyothi U. Menon; Parth Jadeja; Pranjali Tambe; Khanh Vu; Baohong Yuan; Kytai T. Nguyen; Nanomaterials for Photo-Based Diagnostic and Therapeutic Applications. Theranostics 2013, 3, 152-166.
- [2] Nimita L. Pharmacogenomics, theranostics and personalized medicine-The complexities of clinical trials: challenges in the developing world. Appl Transl Genomics. 2013;2:17-21. [PMCID: PMC5133334][PubMed: 27942441]
- [3] Thangadurai M, Nallippan G, Janardhanam DS, et al. Theranostics an Emerging Paradigm- a Review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2018; 17(11): 01-07.
- [4] Sonali, Viswanadh MK, Singh RP, Agrawal P, Mehata AK, Pawde DM, Narendra , Sonkar R, Muthu MS. Nanotheranostics: Emerging Strategies for Early Diagnosis and Therapy of Brain Cancer. Nanotheranostics 2018; 2(1):70-86.

- [5] Jeelani S, Reddy RC, Maheswaran T, Asokan GS, Dany A, Anand B. Theranostics: A treasured tailor for tomorrow, J Pharm Bioallied Sci. 2014 ;6(1):S6-8.
- [6] Kiessling F, Mertens ME, Grimm J, Lammers T. Nanoparticles for Imaging: Top or Flop. Radiology. 2014.
- [7] Naveed Ahmed; Hatem Fessi; Abdelhamid Elaissari; Theranostic applications of nanoparticles in cancer. Drug discovery Today 2012, 17, 928-934.
- [8] S. M. Seidlin; L. D. Marinelli; Eleanor Oshry; Radioactive Iodine Therapy. Journal of the American Medical Association 1946, 132, 838-847.
- [9] Luster M, Clarke S.E, Dietlein M, Lassmann M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35(10):1941-1949.
- [10] Hegdekar CN. Nanotechnology and the theranostic approach for the future management of cancer and the ethics of nanomedicine. 2010, medlink-uk.net
- [11] Bhattarai N, Bhattarai SR. Therapeutic nanoparticles: A recent breakthrough in Nanotechnology. J Nanomed Nanotechnol. 2012; 3:e114.
- [12] Lammers T, Aime S, Hennink WE, Storm G, Kiessling F. Theranostic nanomedicine. Acc Chem Res. 2011; 44(10):1029–1038. [PubMed: 21545096]
- [13] Rizzo LY, Theek B, Storm G, Kiessling F, Lammers T. Recent progress in nanomedicine: therapeutic, diagnostic and theranostic applications. Curr Opin Biotechnol. 2013; 24(6):1159–1166. [PubMed: 23578464]
- [14] Nystrom AM, Fadeel B. Safety assessment of nanomaterials: implications for nanomedicine. J Control Release. 2012; 161(2):403–408. [PubMed: 22306428]
- [15] Akira Makino; Shunsaku Kimura; Solid Tumor-Targeting Theranostic Polymer Nanoparticle in Nuclear Medicinal Fields. The Scientific World Journal 2014, 2014, 1-12.
- [16] Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. Adv Drug Deliv Rev. 2010;62:1064–79.[PMCID: PMC2988080] [PubMed: 20691229]
- [17] Lanfear DE, McLeod HL. Pharmacogenetics: Using DNA to optimize drug therapy. Am Fam Physician. 2007;76:1179–82. [PubMed: 17990842]
- [18] Han G, Martin CT, Rotello VM, et al. Stability of gold nanoparticle-bound DNA toward biological, physical, and chemical agents. Chem Biol Drug Des. 2006; 67(1): 78-82.
- [19] Godbey, W. T., Wu, K. K., and Mikos, A. G. (1999) Tracking the intracellular path of poly(ethylenimine)/DNA complexes for gene delivery. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96, 5177–5181.
- [20] Rahmzadeh, R., Rai, P., Gerdes, J., and Hasan, T. (2010) Targeted light-inactivation of the ki-67 protein using theranostic liposomes leads to death of proliferating cells. Proc. SPIE 7576, 757602/757601–757602/757605
- [21] Jayapaul J, Arns S, Lederle W, Lammers T, Comba P, Gatzjens J, Kiessling F. Riboflavin carrier protein-targeted fluorescent USPIO for the assessment of vascular metabolism in tumors. Biomaterials. 2012; 33(34):8822–8829. [PubMed: 22959180]
- [22] Smith BA, Smith BD. Biomarkers and molecular probes for cell death imaging and targeted therapeutics. Bioconjug Chem. 2012; 23(10): 1989-2006.
- [23] Moore, A., Josephson, L., Bhorade, R. M., Basilion, J. P., and Weissleder, R. (2001) Human transferrin receptor gene as a marker gene for MR imaging. Radiology (Oak Brook, IL, United States) 221, 244–250.
- [24] Caldorera-Moore ME, Liechty WB, Peppas NA. Responsive theranostic systems: integration of diagnostic imaging agents and responsive controlled release drug delivery carriers. Acc Chem Res. 2011; 44(10): 1061-1070.
- [25] Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery

- devices. *J Control Release*. 2001; 70 (1-2): 1-20.
- [26] Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol*. 1965; 13(1):238–252. [PubMed: 5859039]
- [27] Gregoriadis G. Drug entrapment in liposomes. *FEBS Lett*. 1973; 36(3):292–296. [PubMed:4763309]
- [28] Gregoriadis G, Ryman BE. Liposomes as carriers of enzymes or drugs: a new approach to the treatment of storage diseases. *Biochem J*. 1971; 124(5):58P.
- [29] Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, Kaplan LD, Du Mond C, Mamelok RD, Henry DH. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16(7):2445–2451. [PubMed: 9667262]
- [30] Jonathan K. Armstrong; Georg Hempel; Susanne Koling; Linda S. Chan; Timothy Fisher; Herbert J. Meiselman ScD; George Garratty; Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 2007, 110, 103-111.
- [31] Tatsuhiro Ishida; Hiroshi Kiwada; Accelerated blood clearance (ABC) phenomenon upon repeated injection of PEGylated liposomes. *International Journal of Pharmaceutics* 2008, 354, 56-62.
- [32] Barenholz Y. Doxil(R)--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release*. 2012; 160(2):117–134. [PubMed: 22484195]
- [33] James ND, Coker RJ, Tomlinson D, Harris JR, Gompels M, Pinching AJ, Stewart JS. Liposomal doxorubicin (Doxil): an effective new treatment for Kaposi's sarcoma in AIDS. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1994; 6(5):294–296. [PubMed: 7530036]
- [34] A. Chanan-Khan; J. Szebeni; S. Savay; L. Liebes; N. M. Rafique; C. R. Alving; F. M. Muggia; Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil®): possible role in hypersensitivity reactions. *Annals of Oncology* 2003, 14, 1430-1437.
- [35] Thermodox - Pipeline within a program. Celsion Corporation; 2013. http://celsion.com/docs/pipeline_overview [Accessed 9 October 2013]
- [36] Duncan R, Vicent MJ. Polymer therapeutics-prospects for 21st century: the end of the beginning. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013; 65(1):60–70. [PubMed: 22981753]
- [37] Kopecek J. Polymer-drug conjugates: origins, progress to date and future directions. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013; 65(1):49–59. [PubMed: 23123294]
- [38] Lammers T, Ulbrich K. HPMA copolymers: 30 years of advances. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62 (2): 119-121.
- [39] Borgman MP, Coleman T, Kolhatkar RB, et al. Tumor-targeted HPMA copolymer-(RGDfk)-(CHX-A"-DTPA) conjugates show increased kidney accumulation. *J Control Release*. 2008; 132(3): 193-199.
- [40] Taratula O, Schumann C, Naleway MA, et al. A multifunctional theranostic platform based on phthalocyanine-loaded dendrimer for image guided drug delivery and photodynamic therapy. *Mol Pharm*. 2013; 10(10): 3946-3958.
- [41] Ahu Yuan; Jinhui Wu; Xiaolei Tang; Lili Zhao; Feng Xu; Yiqiao Hu; Application of Near-Infrared Dyes for Tumor Imaging, Photothermal, and Photodynamic Therapies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013, 102, 6-28.
- [42] Akira Makino; Shunsaku Kimura; Solid Tumor-Targeting Theranostic Polymer Nanoparticle in Nuclear Medicinal Fields. *The Scientific World Journal* 2014, 2014, 1-12.
- [43] Anna Y, Elisabeth E, Stefan K, Ralph AB, Stefan S, Maria GC, Georg F, Hojjat A, Markus E. Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets and Therapy: Dovepress*, 2017;10
- [44] Hillier, S.; Merkin, R.; Maresca, K.; Zimmerman, C.; Barrett, J.; Tesson, M.; Eckelman, W.; Mairs, R.; Joyal, J;

- Babich, J.; et al. [131I]MIP-1375, a small molecule prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor for targeted therapy of prostate cancer (PCa). *The Journal of Nuclear Medicine* 2011, 52, 361.
- [45] Michael S Hofman; John Violet; Rodney J Hicks; Justin Ferdinandus; Sue Ping Thang; Tim Akhurst; Amir Iravani; Grace Kong; Aravind Ravi Kumar; Declan G Murphy; et al. Peter EuPrice JacksonMark ScalzoScott G WilliamsShahneen Sandhu [177 Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2018, 19, 825-833.
- [46] Luster M, Clarke S.E, Dietlein M, Lassmann M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(10):1941-1949.
- [47] Clemens Kratochwil; Frank Bruchertseifer; Frederik L Giesel; Mirjam Weis; Frederik A Verburg; Felix Mottaghy; Klaus Kopka; Christos Apostolidis; Uwe Haberkorn; Alfred Morgenstern; et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted –Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2016, 57, 1941-1944.
- [48] Smith BA, Smith BD. Biomarkers and molecular probes for cell death imaging and targeted therapeutics. *Bioconjug Chem*. 2012; 23(10): 1989-2006
- [49] Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev*. 2003; 17(5):545–580. [PubMed: 12629038]
- [50] Bzyl J, Lederle W, Palmowski M, Kiessling F. Molecular and functional ultrasound imaging of breast tumors. *Eur J Radiol*. 2012; 81(Suppl 1):S11–12. [PubMed: 23083550]
- [51] Tassa C, Shaw SY, Weissleder R. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: a versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics, and therapy. *Acc Chem Res*. 2011; 44(10): 842–852. [PubMed: 21661727]
- [52] Bzyl J, Lederle W, Rix A, Grouls C, Tardy I, Pochon S, Siepmann M, Penzkofer T, Schneider M, Kiessling F, Palmowski M. Molecular and functional ultrasound imaging in differently aggressive breast cancer xenografts using two novel ultrasound contrast agents (BR55 and BR38). *Eur Radiol*. 2011; 21(9):1988–1995. [PubMed: 21562807]
- [53] Jayapaul J, Arns S, Lederle W, Lammers T, Comba P, Gatzjens J, Kiessling F. Riboflavin carrier protein-targeted fluorescent USPIO for the assessment of vascular metabolism in tumors. *Biomaterials*. 2012; 33(34):8822–8829. [PubMed: 22959180]
- [54] Palmowski M, Huppert J, Ladewig G, Hauff P, Reinhardt M, Mueller MM, Woenne EC, Jenne JW, Maurer M, Kauffmann GW, Semmler W, Kiessling F. Molecular profiling of angiogenesis with targeted ultrasound imaging: early assessment of antiangiogenic therapy effects. *Mol Cancer Ther*. 2008; 7(1):101–109. [PubMed: 18202013]
- [55] Kiessling F, Farhan N, Lichy MP, Vosseler S, Heilmann M, Krix M, Bohlen P, Miller DW, Mueller MM, Semmler W, Fusenig NE, Delorme S. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging rapidly indicates vessel regression in human squamous cell carcinomas grown in nude mice caused by VEGF receptor 2 blockade with DC101. *Neoplasia*. 2004; 6(3):213–223. [PubMed: 15153333]
- [56] Jayapaul J, Arns S, Lederle W, Lammers T, Comba P, Gatzjens J, Kiessling F. Riboflavin carrier protein-targeted fluorescent USPIO for the assessment of vascular metabolism in tumors. *Biomaterials*. 2012; 33(34):8822–8829. [PubMed: 22959180]
- [57] Xiao Y, Hong H, Matson VZ, et al. Gold nanorods conjugated with doxorubicin and cRGD for combined anticancer drug delivery and PET Imaging. *Theranostics*. 2012; 2(8):757-768.

- [58] Borgman MP, Coleman T, Kolhatkar RB, et al. Tumor-targeted HPMA copolymer-(RGDfk)-(CHX-A"-DTPA) conjugates show increased kidney accumulation J Control Release. 2008; 132(3): 193-199.
- [59] Yuan J, Zhang H, Kaur H, et al. Synthesis and characterization of theranostic poly(HPMA)-c(RGDyK)-DOTA-64Cu copolymer targeting tumor angiogenesis: tumor localization visualized by positron emission tomography. Mol Imaging. 2013; 12(3): 1-10.
- [60] Wen CJ, Sung CT, Aljuffali IA, et al. Nanocomposite liposomes containing quantum dots and anticancer drugs for bioimaging and therapeutic delivery: a comparison of cationic, PEGylated and deformable liposomes. Nanotechnology. 2013; 24(32): 325101.
- [61] Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, Kaplan LD, Du Mond C, Mamelok RD, Henry DH. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol. 1998; 16(7):2445-2451. [PubMed: 9667262]
- [62] Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, Glass D, Peters AM, Vile RG, Stewart JS. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. Clin Cancer Res. 2001; 7(2):243-254. [PubMed: 11234875]
- [63] Nancy J Ganson; Susan J Kelly; Edna Scarlett; John S Sundry; Michael S Hershfield; Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. Arthritis Research & Therapy 2006, 8, R12-R12.
- [64] Thermodox - Pipeline within a program. Celsion Corporation; 2013. http://celsion.com/docs/pipeline_overview [Accessed 9 October 2013]
- [65] Lammers T, Rizzo LY, Storm G, Kiessling F. Personalized nanomedicine. Clin Cancer Res. 2012;18(18):4889-4894. [PubMed: 22829203]
- [66] Naveed Ahmed; Hatem Fessi; Abdelhamid Elaissari; Theranostic applications of nanoparticles in cancer. Drug Discovery Today 2012, 17, 928-934.
- [67] Hillier, S.; Merkin, R.; Maresca, K.; Zimmerman, C.; Barrett, J.; Tesson, M.; Eckelman, W.; Mairs, R.; Joyal, J.; Babich, J.; et al. [131I]MIP-1375, a small molecule prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor for targeted therapy of prostate cancer (PCa). The Journal of Nuclear Medicine 2011, 52, 361.
- [68] Alexandra Sneider; Derek VanDyke; Shailee Paliwal; Prakash Rai; Remotely Triggered Nano-Theranostics For Cancer Applications. Nanotheranostics 2017, 1, 1-22.
- [69] Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. Nat Nanotechnol. 2007;2:751-60. [PubMed: 18654426]
- [70] Sumer B, Gao J. Theranostic nanomedicine for cancer. Nanomedicine (Lond) 2008;3:137-40.[PubMed: 18373419]
- [71] Lapotko D. Plasmonic nanobubbles as tunable cellular probes for cancer theranostics. Cancers (Basel)2011;3:802-40. [PMCID: PMC3063943] [PubMed: 21442036]

**저자 한승엽**

저자 한승엽은 Deglycosylation enzyme인 NGLY1의 기능 연구로 미국 휴스턴에 베일러 의과대학에서 박사학위를 받았다. 현재 베일러 의과대학에서 포스닥으로 희귀 질환 치료 및 기작 연구에 대한 추가 연구를 진행 중이다.

약력

건국대학교 생명과학과 학사, 석사 졸업

베일러 의과대학 Dept. of Genomics and Genetics 박사 졸업

주 연구 분야

유전학, 분자생물학, 희귀질환

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

한승엽(2022). 치료 진단학의 개념과 연구 동향. BRIC View 2022-T04

Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=4037> (Mar 30, 2022)

Email: view@ibric.org