

# MicroRNA; 진단 및 치료 목표로서의 특성\*

## MicroRNA Signatures as Diagnostic and Therapeutic Targets

Scott A. Waldman<sup>1</sup>, Andre Terzic<sup>2</sup>

Departments of Pharmacology and Experimental Therapeutics and Medicine<sup>1</sup>, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA;  
Departments of Medicine, Molecular Pharmacology & Experimental Therapeutics, and Medical Genetics<sup>2</sup>, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

MicroRNA (miRNA)는 짧은 noncoding RNA로, 전사(transcription)와 해독(translation) 수준에서 유전자발현을 조절할 수 있다. miRNA는 진화를 통해 보존되면서 세포주기, 분화, 발달, 대사, patterning 및 노화와 같은 근본적인 생물학적 과정에 관여하고 있다. 인간 유전체(genome)는 전체 유전자의 1/3을 조절하는 것으로 추정되는 약 1,000개의 miRNA를 가지고 있다. 이러한 조절능력을 가진 miRNA는 염색체의 noncoding 부분에 있는 개별 유전자의 전사를 통해 생성되며, 수백 개에서 수천 개의 뉴클레오타이드(nucleotide)를 포함하는 전구(precursor) RNA 분자로서 핵과 세포질 내에서 개별적인 처리과정을 거치게 된다. miRNA는 핵에서 RNA 중합효소 II (polymerase II)에 의해 전사되는 전구물질인 pri-miRNA로부터 유래된다(Fig. 1). 이어서 Drosha라고 하는 리보핵산분해효소 III (ribonuclease III)에 의해 분할되고 이중나선 DNA의 결합단백인 DGCR8/Pasha에 의해 머리핀 모양의 premi-miRNA가 생성된다. 중간물질인 premi-miRNA는 nuclear export factor인 exportin 5/Ran GTP에 의해 세포질로 이동되어 리보핵산분해효소(ribonuclease) III Dicer 및 transactivation-responsive RNA-binding protein (TRBP)의 작용에 의해 19-25개의 뉴클레오타이드로

구성된 miRNA duplex로 처리된다. 이러한 miRNA duplex는 RNA-induced silencing complexes (RISCs)와 결합하여 전령(messenger) RNA의 분할과 분해 또는 해독 과정을 차단함으로써 전이억제를 유도하고 그 결과 사용 가능한 유전자 풀을 규정하고 조절한다[1]. 이러한 방식으로 해서 miRNA가 핵과 세포질 사이의 다차원적 복잡한 정보처리과정에서 더욱 더 중요한 요소임을 보여준다.

번역: 권계철

충남대학교 의과대학 진단검사의학교실

E-mail: kckwon@cnu.ac.kr

Received: October 8, 2010

Revision received: October 8, 2010

Accepted: October 12, 2010

\*본 원고는 양 잡지의 발행인 사이의 협약에 의하여 Clinical Chemistry에 실린 영문 논문을 번역하여 게재하는 것으로, 본 논문을 인용하고자 할 때는 다음과 같이 원 논문을 인용하여야 함. 원 논문의 저자 사사표기 및 기타 원고의 내용과 관련이 없는 부분은 번역 과정에서 생략하였음. 참고문헌 6번의 본문 인용이 없는 것은 원문과 동일함.

원문 인용: Waldman SA and Terzic A. MicroRNA signatures as diagnostic and therapeutic targets. Clin Chem 2008;54:943-4.

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

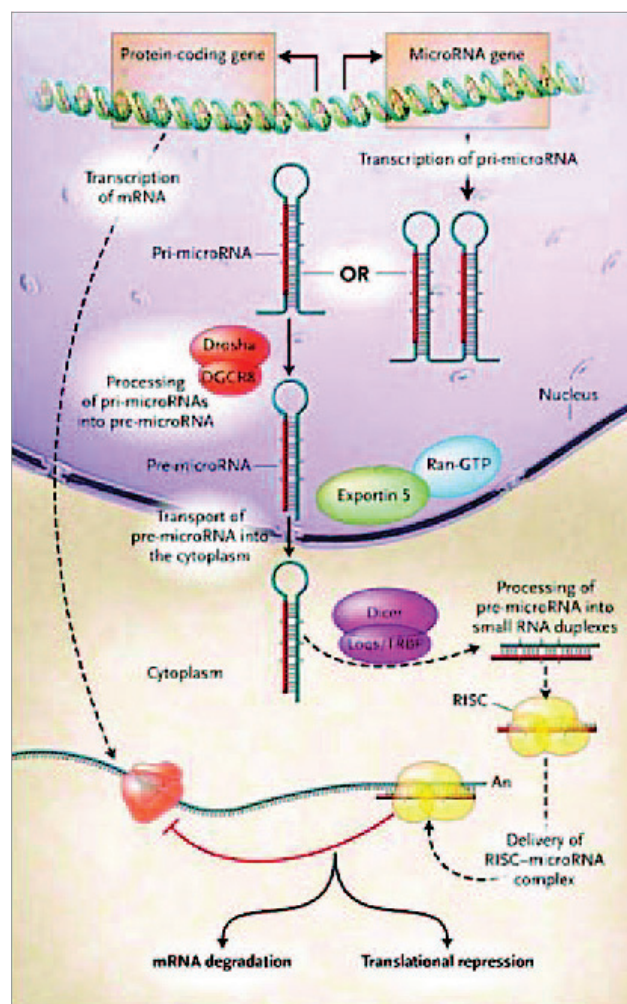


Fig. 1. Biogenesis of microRNA and microRNA-mediated gene regulation in animal cells.

또한 miRNA의 기능이 세포의 운명을 특징짓는 통합된 유전회로에 대한 새로운 인식을 심어주었다.

일반적으로 miRNA는 minimal regions of amplification, loss of heterozygosity, fragile site, 그리고 종양유전자나 종양억제유전자의 내부나 그 근방의 흔한 절단점 부위 등 암과 관련된 유전체 영역에 위치하고 있다[1]. 인간의 종양에서 암 발생 혹은 종양 억제 기능과 연관된 miRNA의 발현이 비정상적으로 증가한다는 증거가 많아지고 있다. 몇몇 miRNA는 공통적으로 종양의 비정상적인 발현을 억제하지만, 종양의 종류에 따라 독특한 miRNA 양상을 나타내는 경우가 더 많기 때문에 이를 통해 종양 조직의 기원을 유추할 수도 있다. 사실 miRNA 표현 양상이 messenger RNA expression profiling보다 종양의 특징적 정보를 더 풍부하게 제공한다. 종양의 발생 과정에 미치는 miRNA의 역할을 생각해보면 종양 발생 이전에 근거한 종양의 치료 부분에서 miRNA의 가치가 적지 않다. 이와 유사하게, 종양에 따라 특이적으로 변화된 miRNA 발현 양상은 종양의 진단, 질환의 예후의 판단, 치료 반응 예측 등을 위한 생물학적 표지자로서의 역할을 할 수 있는 단서를 제공한다[2].

암의 예후 및 예측에 대한 생물학적 표지자로서 miRNA의 잠재적 가치는 Schetter 등의 최근 연구에서 잘 강조되고 있다[3]. 그 연구에서는 대장샘암종과 그 주변의 정상 조직에서 miRNA 표현의 양상을 비교하였다. 특이적 miRNA 특징은 대장암과 정상 대장조직을 구분할 수 있었고, 일부의 miRNA는 예후적 가치를 나타냄이 증명되었다. 특히 하나의 특징적인 miRNA인 miR-21은 대장암 환자의 87%에서 발현되었고, 이는 나쁜 생존도(poor survival)에 대한 독립적인 예측 표지자임을 보여주었다[3]. 더불어, miR-21의 발현이 높은 환자에서 대장암 환자 치료 후 생존율과 보조 항암요법에 대한 반응도가 좋지 않음을 보여 주었다. miRNA를 예후와 예측 인자로 사용하는 것 이외에도, 종양 변이 관련 miRNA는 종양 발생의 병태생리학적 기전을 매개할 수 있다. 실제로 miR-21은 여러 개의 종양/전이 억제 유전자를 목표로 하여 종양의 성장, 침윤, 그리고 전이에 중요한 역할을 할 수 있다[4]. 대장암의 miRNA profile에 대한 이 연구는 종양의 분자적 분류체계를 규정하는데 이러한 생물학적 표지자의 이용의 중요성을 보여준다. 또한 이 연구는 암환자의 예후를 판단하고, 위험도를 세분화하여 암환자를 저위험군 및 고위험도군으로 구분하는데 있어서 miRNA profiling의 활용 가능성을 강조한다. 나아가 암 사망률의 두 번째를 차지하는 대장암에서 기전에 기초한 치료 목표로서의 miRNA의 가능성을 강조하고 있다[1-3].

예후 및 예측 표지자로서의 miRNA의 유용성이 미래의 의료행위에서 강조되고 있으며 이는 진보된 기술이 실제 진료에서 사용될 수 있도록 지속적 통합적인 발견, 개발, 규제심사(regulatory review), 그리고 근거중심의학이 시작됨을 반영한다[5]. 표지자의 발

견이 의학의 혁신을 일으켰지만, 보다 널리 적용되기 위해서는 재현성, 민감도 및 정밀도를 포함하는 수행지표(performance metrics)를 밝히는 체계적인 입증의 필요하다. 더욱이 분석물질들이 성능과 호환성이 검증되지 않은 여러가지의 플랫폼을 이용하여 평가되게 되면, 표준화를 반영하는 분석수행지표(assay performance metrics)가 없고 재현성의 문제가 제기되어 일관된 임상적 적용을 저해시킨다. miRNA의 경우, 과거에는 microarray나 bead-based platform으로 분석이 시행되었다[2]. 최근에는 정량적 RT-PCR, Northern 분석, 그리고 제자리부합법(in situ hybridization)이 miRNA를 정량하는데 사용되고 있다. Microarray와 bead를 사용한 분석의 결과가 대체로 일치하기는 했지만, 분석 플랫폼의 수행지표(performance metrics)를 상호 검증해야 하는 문제가 남아 있다. 또한 생물학적 표지자와 환자의 치료, 질병의 결과들 사이의 정성적, 정량적 관계는 아직 임상적인 활용 수준을 만족시키지 못하고 있다. 궁극적으로 하나의 표지자의 임상적 유용성을 규정하는 관계들은 적절하게 디자인된 전향적 눈가림, 무작위 배정 임상시험(prospective blinded and randomized clinical trials)으로 평가되어야 하며 향후 연구에서 검증되어야 한다.

유전자 발현을 통합적으로 조절하는데 miRNA의 역할이 핵심적이다. miRNA에 의존하는 조절 회로(miRNA dependent regulatory circuits)의 이상은 종양 발생의 기저에 있는 유전자 기능 이상의 원인이 된다. 대장암과 다른 암에서의 특징적인 miRNA의 표현 양상은 암의 진단, 예후, 그리고 예측에 필요한 표지자를 개발하는데 기회를 제공한다[1, 3]. 이러한 것들을 고려해 보면, 임상적으로 적용할 수 있는 miRNA 패널의 개발과 중재를 가속화하는데 있어 임상화학 분야의 역할이 매우 중요하다.

## 참고문헌

1. Fabbri M, Croce CM, Calin GA, MicroRNAs. Cancer J 2008;14:1-6.
2. Waldman SA and Terzic A. Translating microRNA discovery into clinical biomarkers in cancer. JAMA 2007;297:1923-5.
3. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, et al. MicroRNA expression profile associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. JAMA 2008;299:425-36.
4. Zhu S, Wu H, Wu F, Nie D, Sheng S, Mo YY. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. Cell Res 2008;18:350-9.
5. Waldman SA, Terzic MR, Terzic A. Molecular medicine hones therapeutic arts to science. Clin Pharmacol Ther 2007;82:343-7.
6. Chen C. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. N Engl J Med 2005;353:1768-71.