

갑상선암에서 miRNA 146a/b, 221 및 222의 발현에 대한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

박도준

Expression of miRNA 146a/b, 221 and 222 in Thyroid Cancer

Do Joon Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

RNA의 종류는 다양하여 단백질을 합성하는데 필요한 rRNA와 tRNA 외에도 단백질 합성과는 관련이 없는 다양한 종류의 RNA가 세포 내에서 전사된다. 단백질 합성에 직접 관여하지 않는 이러한 종류의 RNA로는 RNA 접합의 기능이 있는 small nuclear RNA (snRNA), 핵소체(nucleolus) 내에서 rRNA의 처리 및 염기 변형(base modification)에 관여하는 small nucleolar RNA (snoRNA), 특정 mRNA의 안정성 및 유전암호해독(translation)에 관여하는 micro RNA (miRNA), 특정 mRNA의 분해에 관여하는 short interfering RNA (siRNA) 등이 있다[1].

miRNA는 약 21개의 뉴클레오티드로 이루어진 단선나사 선형(single-stranded) RNA로 siRNA와 함께 mRNA의 유전암호해독과 분해를 조절한다. 사람에는 약 1천개 정도의 miRNA가 발현되며, 이러한 miRNA는 특정 세포에서 특정 시점에 발현되어 mRNA의 유전암호해독을 정교하게 조절한다[2].

miRNA는 *C. elegans*의 돌연변이 연구 중 *lin-4*와 *let-7* 유전자 이상을 연구하는 중에 발견되었다. 이들 유전자는 각각 21개와 22개의 뉴클레오티드로 이루어진 RNA를 만드는데, 이들 RNA는 단백질을 만드는 mRNA는 아니었으며, 이들 RNA는 특정 표적 mRNA의 3' 쪽 유전암호해독이 일어나지 않는 부위(3' untranslated region)에 결합하는 것이 발견되었다. 이렇게 특정 mRNA에 결합한 이 RNA들은 mRNA의 발현을 억제하였는데, *lin-4* miRNA는 배발생(embryogenesis)의 초기에 발현되어 *lin-14*와 *lin-28* mRNA의 3' untranslated region에 결합하여 이들 mRNA의 유전암호해독을 억제하였다. 이와 비슷하게 *let-7*도 배발생 전과정에 걸쳐 특정 mRNA를 억제한다[3].

이러한 miRNA에 의한 mRNA의 유전암호해독과정 조절은 모든 다세포 동물과 식물에서 광범위하게 일어난다. miRNA는 20~26개의 뉴클레오티드로 구성되어 있으며, 적어도 사람 유전자의 1/3이 약 1,000개의 miRNA에 의해 조

절될 것으로 추측되며, 한 종류의 miRNA가 여러 종류의 mRNA를 조절하는 것으로 보인다[4,5].

miRNA가 유전암호해독과정을 조절한다는 것은 miRNA의 기능이나 발현의 이상은 각종 질병, 특히 암의 발생과 밀접한 관계가 있을 수 있음을 시사한다. 암의 발생과 miRNA의 관련성에 대한 최초의 보고는 Calin 등[6]이 miR-15-a와 miR-16-1이 B-세포 만성림프구성백혈병과 연관이 있다는 논문이었고, 이후 임파선암, 대장암, 유방암, 폐암 등에서도 miRNA의 비정상적인 발현이 발견되었다.

갑상선암에서 miRNA 발현 이상이 있다는 최초의 보고는 2005년도에 He 등[8]이 발표한 논문으로 갑상선유두암에서 miR-221, -222, -146가 증가하였으며, miR-221은 일부 갑상선유두암 환자에서 암조직 주위의 정상 조직에서도 증가하여 갑상선유두암 발생의 초기에 중요한 역할을 할 가능성을 시사하였다.

내분비학회지 24권 1호에서 조 등은 갑상선암 세포주와 *ret/PTC3*를 주입한 세포에서 miRNA의 변화를 관찰하였으며, 이러한 miRNA의 변화가 실제로 갑상선유두암환자의 조직에서도 나타남을 보고하였다[7]. TPC1, NPA, FRO 및 ARO 세포에서 miRNA-146a/b와 miRNA-221/222가 발현됨을 보였으며, 10% 우태아혈청이 이들 miRNA의 발현을 유도함도 관찰하였다. 또한 갑상선암의 발생기전에 관여하는 RET/PTC3와 BRAF^{V600E}를 HEK293T 세포주에 발현시켰을 때에도 이들 miRNA의 발현이 증가함을 보였다. 이러한 miRNA의 증가는 실제 갑상선유두암 환자의 조직에서도 관찰되어 miRNA-146a/b는 갑상선유두암의 50%에서, miRNA 221/222는 60%에서 증가하였다. 이러한 결과는 He 등이 갑상선유두암 환자의 조직에서 관찰한 결과와 일치하였으며, 특히 조 등은 갑상선암 세포주에서 miRNA-146a/b와 miRNA-221/222 발현이 증가되는 것뿐 아니라 일반 세포주에 RET/PTC3와 BRAF^{V600E} 유전자를 주입시켜 발현을 증가시키면 miRNA-146a/b와 miRNA-221/222의 발현도 동시에 증가되

는 것을 관찰하여 이들 miRNA가 갑상선유두암의 암화 과정에 관여할 가능성을 제시하였다.

이러한 연구 결과는 갑상선암 조직뿐 아니라 갑상선암 주위의 정상 조직에서도 miRNA-146a/b와 miRNA-221/222의 발현이 증가되어 있다는 He 등의 결과와 같이 놓고 볼 때, 이들 miRNA가 갑상선유두암의 발생에 중요할 뿐 아니라 갑상선유두암의 초기 암화 과정에 관여하므로 갑상선유두암의 조기 진단의 지표로도 이용할 수 있는 가능성을 시사한다.

그러나 조 등의 논문에서는 기존에 알려진 기전 이외에 이러한 miRNA의 증가가 어떠한 세포 내 신호전달 체계에 영향을 주는지를 밝히지 못했으며, 특히 갑상선암 세포주에서의 발현 증가뿐 아니라 우태아혈청에 의해서 발현이 증가된다는 것은 이러한 miRNA의 증가가 정상 갑상선 세포가 갑상선암으로의 변화 과정에서 중요한 작용을 하는지, 혹은 단순히 정상 갑상선 세포든, 갑상선암 세포든지 간에 세포가 빠르게 증식할 때 나타나는 현상인지에 대한 의문이 생긴다. 또한 이러한 miRNA의 발현 증가가 갑상선암의 예후 인자와는 별 관련성이 없어 miRNA-146a/b와 miRNA-221/222의 갑상선 세포의 암화 과정에서의 역할에 대한 보다 자세한 분자생물학적 기전 연구 및 이 외에 다른 종류의 miRNA의 갑상선암 발생기전에 관여할 가능성에 대한 연구 등이 향후 진행되기를 기대한다[9,10].

참 고 문 헌

1. Lodish HF: Molecular cell biology. 6th ed. New York, WH Freeman & Co, 2007
2. Almeida R, Allshire RC: RNA silencing and genome regulation. Trends Cell Biol 15:251-258, 2005
3. Ambros V: The functions of animal microRNAs. Nature 431:350-355, 2004

4. Sontheimer EJ, Carthew RW: Silence from within: endogenous siRNAs and miRNAs. Cell 122:9-12, 2005
5. Nelson KM, Weiss GJ: MicroRNAs and cancer: past, present, and potential future. Mol Cancer Ther 7:3655-3660, 2008
6. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM: Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 99:15524-15529, 2002
7. Jo YS, Lee IS, Hong WJ, Song IS, Shong MH, Kim JR: Expression of miRNA 146a/b, 221 and 222 in thyroid cancer. J Korean Endocr Soc 24:17-24, 2009
8. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, Calin GA, Liu CG, Franssila K, Suster S, Kloos RT, Croce CM, de la Chapelle A: The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 102:19075-19080, 2005
9. Cahill S, Smyth P, Denning K, Flavin R, Li J, Potratz A, Guenther SM, Henfrey R, O'Leary JJ, Sheils O: Effect of BRAFV600E mutation on transcription and post-transcriptional regulation in a papillary thyroid carcinoma model. Mol Cancer 6:21, 2007
10. Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, de la Chapelle A: Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 105:7269-7274, 2008