

간암에서 microRNA 발현과 생존율 및 인터페론 반응

(MicroRNA Expression, Survival, and Response to Interferon in Liver Cancer. *New Engl J Med.* 2009;361:1437-1447)

요약: 근래 microRNA의 발현이 간암의 발병과 경과에 미치는 영향에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이번 연구에서는 수술적 치료를 받은 간암 환자의 간 조직에서 microRNA 발현을 microarray로 조사하여 종양에서 과발현되는 microRNA를 알아보았으며, 성별, 생존율, adjuvant interferon therapy의 반응과의 관련성을 분석하였다. 연구 결과, 정상 간 조직에서 miR-26의 발현은 남성에 비하여 여성 환자에서 더 높게 발현되었다. 간암 조직에서 miR-26의 발현이 낮은 환자는 발현이 높은 환자군에 비하여 더 낮은 장기 생존율을 보였으며, transcriptome 분석 결과 miR-26이 과발현된 종양에서 nuclear factor κ B와 interleukin-6 signaling pathway가 활성화되었다. 반면, 수술 후 재발을 예방하기 위한 adjuvant interferon therapy의 효과는 miR-26의 발현이 높은 환자에서는 유의하지 않았으나 miR-26 발현이 낮은 환자에서는 interferon 치료군이 대조군에 비하여 더 높은 생존율을 나타내었다. 결론으로, 간암에서 miR-26의 발현은 장기 생존율과 adjuvant interferon therapy의 효과를 예측할 수 있는 지표이다.

해설: MicroRNA (miRNA)는 18-24개의 뉴클레오타이드로 구성된 작은 단일가닥 RNA로서, 직접 단백질을 coding하지는 않지만 상보적인 mRNA의 translation을 억제하고 degradation을 유도함으로써 해당 유전자의 발현을 조절하는 기능을 담당한다.¹ 현재까지 약 700 여 종의 인간 miRNA 서열이 알려져 있으며(http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa), miRNA에 의한 유전자 발현 조절은 정상 조직의 발생, 바이러스 감염, 각종 만성 질환 및 발암 과정에서 중요한 역할을 담당할 것으로 생각되고 있다.² 종양에서 miRNA는 종양억제 유전자의 기능 저해, oncogene의 발현 증가, 세포 주기 및 사멸 조절 등 다양한 기전을 통하여 종양을 발생시키는 쪽으로 작용할 수 있고(예: miR-17-92³) 반대로 oncogene을 억제하는 종양억제 효과를 나타내기도 한다(예: let-7²). 과거 간암의 genome/transcriptome 분석이 간암의 분자생물학적 발생기전과 임상 양상 간의 상호 관련성을 이해하는 데에 많은 기여를 하였으므로,^{4,5} miRNA의 발현 양상과 간암의 임상적 특성과의 관계는 앞으로도 활발한 연구가 예상되는 분야이다.^{6,7} 이번 연구에서는 정상 간 조직에

서 miR-26의 발현이 여성에 비하여 남성에서 억제되며, miR-26의 발현이 억제되는 간암은 예후가 더 불량함을 관찰하였다.⁸ 연구 결과에 disease-free survival은 보고되지 않아서, miR-26의 발현이 생존율에 미친 영향이 종양에 직접 작용하여 나타난 결과인지 혹은 잔존 비종양성 간조직에 작용한 결과인지는 불분명하다.⁹ 향후 miR-26의 발현이 수술 후 종양의 재발과 직접적인 관련이 있는가에 대한 추가 연구가 필요하다.

근치적 절제술 후 간암의 재발률은 50-70%에 이르나, 수술 후 재발을 줄이기 위한 효과적인 adjuvant therapy는 아직 정립되지 않았다. 최근 메타분석에서 interferon이 수술 후 사망률을 낮추는 경향을 보였으나^{10,11} Shanghai group의 연구 이외에는 모두 통계적으로 유의한 사망률 감소를 보이지 못하여 validation이 필요하며,¹² 수술 후 간암의 재발률 감소 효과는 더욱 미미하게 나타났다. 이번 연구 결과 miR-26의 발현이 낮은 환자에서는 수술 후 interferon 치료가 예후를 개선시킬 수 있음을 보였는데, 만일 이러한 결과가 보다 많은 수의 환자에서 확인된다면 수술 후 interferon에 좋은 반응을 보일 환자군을 수술 직후 검사를 통하여 선별함으로써 adjuvant interferon 치료의 반응률을 보다 향상시키는 전략이 가능할 것이다. 향후 miR-26의 발현이 억제된 간암에서 adjuvant interferon therapy의 효과를 평가하는 임상연구가 기대된다.

이번 연구의 결과만으로는 miR-26이 간암의 발생과 진행에 어떠한 기전으로 작용하는지는 알 수 없으나, 여성에서 정상 간조직에서 miR-26이 더 높았고, miR-26 발현이 낮은 간암에서 IL-6가 과발현된 점 등은 에스트로젠이 발암물질(diethylnitrosamine)에 의한 Kupffer cell로부터의 IL-6분비를 억제함으로써 간암 발생을 억제하였다는 동물실험결과와 함께 고려할 때,¹³ 여성에서 간암발생이 더 낮고 예후가 양호함을 설명하는 한 가지 흥미로운 가설이 될 수 있겠다. 최근 동물 실험에서 miR-26이 cyclin D2/E2 발현을 억제함으로써 cell cycle을 억제하고 miR-26을 주입받은 생쥐에서 간암의 성장이 억제된 점은 miR-26이 간암의 종양억제 유전자로서 직접 작용할 가능성을 시사한다 하겠다.¹⁴

(정리: 분당서울대학교병원 내과 김진욱)

참고문헌

1. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009;136:642-655.
2. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28:369-378.
3. Mendell JT. miRiad roles for the miR-17-92 cluster in development and disease. *Cell* 2008;133:217-222.
4. Thorgeirsson SS, Lee JS, Grisham JW. Functional genomics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006;43(2 suppl 1): S145-S150.
5. Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:2047-2063.
6. Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology* 2008;47:1955-1963.
7. Varnholt H, Drebbler U, Schulze F, et al. MicroRNA gene expression profile of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:1223-1232.
8. Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1437-1447.
9. Boix L, Bruix J. MicroRNA analysis for outcome prediction in hepatitis B virus-related liver cancer. *Gastroenterology* 2010;138:1624-1626.
10. Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, Puhan MA, Mullhaupt B, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg* 2009;96: 975-981.
11. Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Ge YS. Effects of interferon alpha treatment on recurrence and survival after complete resection or ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2009;124: 2982-2988.
12. Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:458-465.
13. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007;317:121-124.
14. Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009;137:1005-1017.