

Netrin-1 수용체 UNC5C의 비활성화가 대장암 진행에 기여하는가

(Inactivation of the UNC5C Netrin-1 Receptor Is Associated with Tumor Progression in Colorectal Malignancies. *Gastroenterology* 2007;133:1840-1848)

요약: UNC5C는 리간드(ligand)가 없을 경우 세포자멸사(apoptosis)를 유발하는 의존수용체(dependent receptor)로 암 억제력이 있을 것으로 추측된다. 86명의 대장암 환자와 대조군을 대상으로 in situ hybridization과 정량적 real-time PCR로 UNC5C의 발현정도를 비교할 때 암중에서 정상조직에 비해 UNC5C의 발현이 저하되고, 대장암의 병기가 진행될수록 각 환자별 정상조직/암조직 UNC5C의 발현비가 증가되었으며, 암중 내 UNC5C promoter 과메틸화가 주된 기전임을 확인하였다. UNC5C의 자연 돌연변이 모델인 RCM (rostral cerebellum malformation) mice에선 종양이 발생하지 않기 때문에 APC1638N mice와 교배시킨 후 6개월째 전형 분석을 시행한 후 각 유전형별로 발생한 대장종양의 개수와 고도 이형성증의 비율 및 종양세포의 세포자멸사 정도를 비교한 결과 UNC5C wild type보다 mutant에서 발생한 대장종양의 개수가 많고, 특히 UNC5C^{rcm/rcm}형에서 고도 이형성증이 가장 많았으며, 세포자멸사가 감소된 것으로 보아 UNC5C돌연변이와 종양의 진행 정도는 직접 관련이 있었다. 따라서 이번 연구는 의존수용체 가설이 인체 대장암 발생에도 적용되고 새로운 암 표지자로 사용될 수 있음을 입증하였다.

해설: Netrin-1은 laminin관련 단백질로 포유류에서 신경세포의 발달에 중요한 역할을 한다. Netrin-1은 세포표면의 Netrin-1 수용체와 결합하여 작용하는데 대표적인 netrin-1 수용체로 DCC, UNC5, RET, Ptc1 등이 있다. 흥미롭게도 netrin-1 수용체는 그 리간드와 결합되지 않은 상태에선 netrin-1 수용체의 세포 내 도메인 한-두 곳이 caspase-3에 의해 절단되고 이로 인해 세포자멸사를 유도하는 절편이 세포 내로 방출되어 세포자멸사가 유발된다. 하지만 netrin-1 수용체가 그 리간드와 결합한 상태에선 이와 같은 세포자멸사는 일어나지 않는다. Netrin-1 수용체와 같이 리간드와 결합한 상태에선 세포자멸사가 억제되고 있다가 어떠한 이유로든 리간드가 수용체에서 분리되는 상황이 발생할 때 세포자멸사가 촉진되어 세포가 수명을 다하는 현상이 관찰되는 수용체를 의존수용체라 한다. 의존수용체가 그 리간드와 결합되는 상태에선 세포의 수명이 유지되면서 세포의 증식과 분화를 촉진하는 신호가 지속적으로 전달되므로 암 발생에 호의

적인 환경이 조성될 수 있고, 의존수용체가 그 리간드와 분리되는 상황이 지속되는 환경이 조성된다면 세포자멸사가 촉진되어 이론적으로 암 발생이 억제될 수 있다. Netrin-1은 주로 세포의 증식이 활발히 일어나는 소장 및 대장 crypt에서 가장 높게 발현되고, 장 내강 쪽으로 갈수록 점점 발현 정도가 감소하여 용모의 첨단부에선 거의 발현되지 않는데 반해 netrin-1 수용체인 DCC는 용모의 crypt 부위나 첨단부에서 차이 없이 일정한 정도로 발현된다. 소장과 대장 내강엔 지속적으로 음식물이 이동하며 흡수되므로 용모의 첨단부는 때에 따라 여러 가지 발암인자에도 노출되는데 netrin-1이 거의 발현되지 않으므로 의존수용체 DCC에 의한 세포자멸사가 일정한 속도로 지속적으로 발생하므로 돌연변이 축적에 의한 세포 악성화로부터 자유로울 수 있다. 하지만 netrin-1이 crypt부터 용모의 첨단부까지 일정한 농도와 발현되는 상황이나 DCC, UNC5 같은 의존수용체를 coding하고 있는 유전자가 결손되는 경우엔 정상 용모의 첨단부에서 관찰되던 세포자멸사가 발생하지 않기 때문에 이론적으로 암 발생에 호의적인 환경이 형성될 수 있다. 저자들은 2004년에 동물실험을 통해 netrin-1이 정상 소장 용모 및 대장 crypt의 기저부에서 높은 농도로 발현되고 내강 쪽으로 갈수록 발현정도가 감소하며, 위장관에서 netrin-1을 과발현시킨 Tg-netrin mice model에서 정상 쥐에 비해 장 세포의 세포자멸사가 증가하면서 과형성용종 및 선종의 수가 증가했다고 처음 보고하였다.¹ 또한 APC+/1638N mice보다 APC+/1638N + Tg netrin-1 mice에서 고도 이형성증의 발생 비율이 높은 것으로 보아 netrin-1 과발현이 암 발생의 초기 단계부터 관여하고 선종-선암 진행을 촉진시킨다고 하였다. 이번 연구는 이와 같은 의존수용체 가설이 동물실험뿐 아니라 인체 대장암 발생에도 적용될 수 있음을 입증한 후속 연구이다. 최근 일본의 Hibi 등^{2,3}은 49명의 대장암 환자를 대상으로 암중과 정상 대장조직에서 UNC5C유전자 과메틸화를 정량적 methylation-specific PCR법으로 측정하여 UNC5C 과메틸화 점수(암중에서의 UNC5C과메틸화정도/정상조직에서의 UNC5C과메틸화정도)가 1.5 이상인 경우 UNC5C과메틸화 양성으로 판정한 결과 대장암환자의 69%에서 UNC5C 과메틸화 양성이었다고, 암중의 Dukes' 병기 C 이상에서 A, B보다 UNC5C과메틸화 점수가 높아(20/24 vs. 14/25, p=0.038),

UNC5C는 암억제인자의 성질이 있으며, UNC5C과메틸화는 대장암의 악성화에 기여한다는 이번 연구와 일치하는 결과를 발표하였다.

결론으로 이번 연구는 이와 같은 의존수용체 가설이 동물 실험뿐 아니라 인체 대장암 발생에도 적용되며 새로운 암 표지자로 사용될 수 있고, 또한 대장암 세포에 의존수용체를 transfection시키거나 의존수용체 리간드에 대한 길항제 투여가 대장암의 새로운 치료법으로 응용될 수 있는 이론적 근거를 마련하였다.

(정리: 성균관대학교 의과대학 내과학교실 박동일)

참고문헌

1. Mazelin L, Bernet A, Bonod-Bidaud C, et al. Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis. *Nature* 2004;431:80-84.
2. Hibi K, Mizukami H, Shirahata A, et al. Aberrant methylation of the UNC5C gene is frequently detected in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2009;29:271-273.
3. Hibi K, Mizukami H, Shirahata A, Goto T, Sakata M, Sanada Y. Aberrant methylation of the netrin-1 receptor genes UNC5C and DCC detected in advanced colorectal cancer. *World J Surg* 2009;33:1053-1057.