

RESEARCH UPDATE

HOX Transcript Antisense Intergenic RNA는 위암에서 어떤 의미를 갖는가?

이상길

연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과학교실 소화기내과, 소화기병연구소

What Is the Significance of Long Non-coding RNA HOX Transcript Antisense Intergenic RNA in Gastric Cancer?

Sang Kil Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Enhanced Expression of Long Non-coding RNA HOTAIR Is Associated with the Development of Gastric Cancer (PLOS One 2013;8:e77070)

요약: 이 연구는 long non-coding RNA (lncRNA)인 HOX transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR)가 위암 발생과정에 어떤 역할을 하는지를 분석하기 위해서 HOTAIR의 임상적 의의와 작용 기전을 연구하였다.¹ 위암으로 수술한 68명의 환자의 냉동시료(frozen tissues)를 이용해서 암과 주변의 정상 조직에서의 HOTAIR 발현을 실시간 중합효소 연쇄 반응(quantitative RT-PCR) 방법으로 비교해 보았을 때에 위암의 HOTAIR 발현이 정상 조직보다 의미있게 증가되어 있었다($p=0.019$). 증가된 HOTAIR의 임상적 의의를 찾기 위해서 68명의 환자를 미만형(diffuse type) 위암과 장형(intestinal type) 위암으로 나누어서 분석해 보았을 때, HOTAIR의 발현이 높을수록 미만형 위암에서 림프절 전이나 혈관 침윤이 많았으며 생존율이 감소하였다. 그 기전을 알기 위해서 장형 암세포인 MKN-74 세포주와 미만형 암세포인 KATO-III 세포주에 각각 HOTAIR를 과발현(over-expression), 감소(knock-down)시킨 이후에 부착 비의존성 성장(anchorage-independent growth)을 보기 위해서 콜로니(colony)를 얼마나 잘 형

성하는지를 관찰하였다. HOTAIR가 과발현된 MKN-74 세포주는 대조군에 비해서 의미있게 많은 콜로니를 형성하였고, HOTAIR를 감소시킨 KATO-III 세포주는 콜로니 형성이 의미있게 감소하였다. HOTAIR가 혈행 전이에 관여하는지를 보기 위해서 HOTAIR가 과발현된 MKN-74 세포를 마우스의 꼬리에 주입하였을 때에 대조군보다 간 전이가 의미있게 증가하였고 간에 전이된 조직의 크기도 의미있게 컸다. HOTAIR가 복막 전이에 관여하는지를 보기 위해서 HOTAIR를 감소시킨 KATO-III 세포를 복막에 주입하였을 때에 복막 전이도 대조군에 비해서 의미있게 감소하였다.

결과적으로 HOTAIR 발현은 위암에서 증가하였고, 임상적으로는 잦은 림프절, 혈관 전이와 연관되어 HOTAIR가 높을수록 나쁜 예후를 보였으며, 이를 설명할 기전으로는 HOTAIR가 부착 비의존성 성장을 유도하는 것임을 보고하였다.

해설: 우리나라에서 위암은 다행하게도 발생률이나 사망률이 줄어드는 경향을 보이고 있지만, 세계적으로 볼 때에는 아

© 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.

교신저자: 이상길, 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Sang Kil Lee, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Tel: +82-2-2228-1996, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: sklee@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

직도 암으로 인한 사망 중에서 두 번째 많은 원인을 차지하고 있다.² 위암은 발생기전과 관련된 유전학적 변이가 다른 암에 비해서 비교적 덜 알려져 있다.^{3,4} 이에 따라서 이를 표적할 수 있는 표적치료나 바이오마커로 이용하는 분야가 다른 암에 비해서 덜 발전되어 있다.⁴

최근에 마이크로RNA (microRNA)가 다양한 암종에서 암 발생 경로에 관련된다는 사실이 알려졌다. 일반적으로 messenger RNA (mRNA)가 수천 개의 뉴클레오타이드(nucleotide)로 구성됨에 반해 마이크로RNA는 20-22개의 뉴클레오타이드로 구성이 된다. 마이크로RNA는 mRNA와 상보적으로 결합해서 세포 내에서 결합된 mRNA의 발현을 조절하는 중추적인 역할을 한다는 사실이 밝혀졌으며, 이러한 기전을 통해 암 발생을 유발, 억제하는 과정에 관여함이 알려졌다.⁵ 최근에 들어서는 마이크로RNA 이외에도 단백을 생성하지 않는 RNA가 많이 존재하는 것이 알려졌다, 이들 중 일부도 역시 유전자 발현을 조절하는 역할에 관여되어 있음이 알려졌다. 마이크로RNA에 비해서 크기가 크고 200 뉴클레오타이드 이상의 크기를 가진 non-coding RNA를 lncRNA라고 하며 마이크로RNA와 마찬가지로 암 발생에 연관된다는 사실과 기전이 조금씩 알려지고 있다.^{6,7}

HOTAIR는 암 발생 및 암 진행에 관해서 알려진 대표적인 lncRNA이며 2.2 kb 크기의 RNA로 유전자는 12번 염색체에 위치한다. 염색질 구조의 조정(chromatin remodeling)에 관여함으로써 유전자 발현을 조절하는 lncRNA로, polycomb repressive complex 2 (PRC2) complex 및 lysine-specific demethylase 1 (LSD1)과 상호작용하여 히스톤변형 복합체의 scaffold로 작용한다.^{8,9} HOTAIR는 PRC2와 함께 전장 유전체에 걸쳐 유전자 침묵을 유도하는데, 이러한 작용이 암 발생과 전이와 관련이 있다.⁸ 유방암에서 HOTAIR 발현이 정상에 비해서 증가되어 있다는 것이 최초로 보고가 되었고, 그 뒤로 유방암 외에도 식도암, 대장암, 간세포암, 췌장암 등 여러 소화기암에서 발현이 상승하고, 대부분의 암종에서 불량한 예후와 연관된다는 점이 밝혀졌다.^{7,10,11}

현재까지 위암에서 HOTAIR의 발현과 기능에 관한 논문은 3개가 있다.^{1,12,13} Hajjari 등¹³은 31명의 위암환자의 수술 조직에서 RNA를 추출하여 HOTAIR 발현을 암과 주변의 정상 조직에서 비교해 보았을 때에 암에서 의미있게 증가되어 있었고 임상적으로는 HOTAIR가 높을수록 병기가 높음을 보고하였으나, 그 기전에 대한 연구는 없었다. Xu 등¹²은 이 연구에서와 마찬가지로 83명의 위암 수술 환자의 냉동 조직을 이용해서 HOTAIR의 발현을 분석하였다. 위암 조직에서 HOTAIR의 발현이 주변의 정상 조직보다 높고, HOTAIR의 발현이 높을수록 병기가 높았고 예후도 불량하다고 보고하였다. 그러나 암의 위치, 크기, 간 전이의 유무나 Lauren 분류와의 연관성

이 없었다. Lauren 분류는 장형과 미만형으로 구분이 되며, 소개한 논문에서는 HOTAIR 발현에 관계되는 중요한 요소로 보고되었다. 연구자들은 환자를 암 조직의 HOTAIR 발현이 정상 조직보다 높은 군과 정상 조직보다 낮은 군으로 나누어서 이를 상피배엽간 이행(epithelial-to-mesenchymal transition)에 관여하는 여러 가지 유전자들을 포함한 마이크로어레이로 분석하였다. HOTAIR를 감소시켰을 때에 상피세포의 표지자인 E-cadherin과 ZO-1은 감소하고 배엽세포의 표지자인 vimentin과 N-cadherin은 증가하였다. 상피배엽간 이행에 관여하는 전사인자 중에서는 snail과 twist가 연관되는 것으로 보고하였다. 저자들은 HOTAIR가 다수의 유전자의 발현을 조절하여 전이에 유리한 특징(metastasis signature)을 조성하는 것으로 설명하였다.¹²

살펴본 바와 같이 HOTAIR는 다른 암종과 같은 양상으로 위암에서도 기전적으로 암 전이, 침윤에 관여하고 예후 예측인자인 것으로 확인되고 있다. 이러한 사실을 볼 때 향후에 채취가 쉬운 샘플을 이용하여 예후를 예측할 수 있을지에 대한 연구가 기대된다. 아직까지는 HOTAIR에 대한 연구의 대부분은 HOTAIR가 어떤 경로를 통해서 전이에 유리한 특징을 조성하는지에 대해 진행되고 있지만, 이를 기반으로 HOTAIR 발현을 조절할 수 있는 메커니즘을 개발한다면 lncRNA를 위암 치료에 이용할 수 있는 미래가 올 수도 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

- Endo H, Shiroki T, Nakagawa T, et al. Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer. *PLoS One* 2013;8:e77070.
- Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:156-169.
- Ali Z, Deng Y, Tang Y, Zheng S, Ma N, He N. Epigenetic deregulations in gastric cancer. *J Nanosci Nanotechnol* 2013;13:40-51.
- Nobili S, Bruno L, Landini I, et al. Genomic and genetic alterations influence the progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:290-299.
- Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:126-139.
- Tsai MC, Spitale RC, Chang HY. Long intergenic noncoding RNAs: new links in cancer progression. *Cancer Res* 2011;71:3-7.
- Li CH, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:1895-1910.
- Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010;464:1071-1076.
- Wan Y, Chang HY. HOTAIR: flight of noncoding RNAs in cancer

- metastasis. *Cell Cycle* 2010;9:3391-3392.
10. Li X, Wu Z, Mei Q, et al. Long non-coding RNA HOTAIR, a driver of malignancy, predicts negative prognosis and exhibits oncogenic activity in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;109:2266-2278.
11. Chen FJ, Sun M, Li SQ, et al. Upregulation of the long non-coding RNA HOTAIR promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis. *Mol Carcinog* 2013;52:908-915.
12. Xu ZY, Yu QM, Du YA, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2013;9:587-597.
13. Hajjari M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M, Zeinoddini M. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues. *Med Oncol* 2013;30:670.