

■ 게재 논문 정보

1. **저널명:** Nature Communications (IF: 11.878)
2. **논문명:** Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer
3. **저자 정보:**
 - **제1저자**
유승근 선임연구원(마크로젠), 송영신 교수(차의과학대학교)
 - **교신저자**
서정선 교수(분당서울대학교병원 정밀의학센터 석좌교수), 박영주 교수(서울대학교병원 내분비내과)

■ 논문 주요 내용

연구팀은 한국인 갑상선암 환자 113 명의 DNA 를 NGS(차세대 염기서열분석) 기술로 분석하였다. DNA 분석을 위해 whole-genome sequencing(전장유전체시퀀싱), whole-exome sequencing(엑솜시퀀싱), 및 targeted sequencing(타깃시퀀싱)을 실시하였으며 이를 통해 갑상선암 조직에 있는 DNA 변이를 확인했다. Targeted sequencing 에는 마크로젠에서 특별 제작한 갑상선암 맞춤 패널이 사용됐다. 갑상선암의 진행 정도와 연관된 DNA 변이를 발굴하기 위해, 연구진이 2016 년 PLOS Genetics 저널에 발표했던 분화 갑상선암 환자 180 명과 2014 년 미국 TCGA(The Cancer Genome Atlas) 연구팀에서 Cell 저널에 발표한 분화 갑상선암 환자 496 명의 분석결과를 비교했다.

DNA 분석결과 분화 갑상선암에서는 거의 발견되지 않는 텔로미어 길이 조절 유전자(TERT) 변이와 발암 유전자(AKT1, PIK3CA, EIF1AX) 변이가 진행성 분화 갑상선암 및 미분화 갑상선암에서는 발견되었다. 또한, 암 억제 유전자(TP53, CDKN2A 등) 변이는 미분화 갑상선암에서만 매우 높은 빈도로 발견됐다. 이를 통해 TP53, CDKN2A 등의 암 억제 유전자 변이가 미분화 갑상선암으로의 발달에 가장 중요한 역할을 하는 것임을 확인했다.

갑상선암 이외의 다른 암종에서는 CDKN2A 유전자의 결실과 그에 따른 예후와의 연관성에 대한 보고가 많이 있어왔지만, 갑상선암에서는 최근에서야(2018) 이 유전자의 결실이 존재한다는 것이 미국 연구진에 의해 알려졌다. 또한, CDKN2A 유전자 결실과 갑상선암 예후와의 연관성은 아직까지 보고되지 않았다. 연구진은 이번 연구를 통해 갑상선암에도 CDKN2A 유전자 결실이 존재한다는 것을 증명함과 동시에 이것이 갑상선암 환자의 예후와 크게 관련이 있음을 세계 최초로 밝혔다. 특히, CDKN2A 유전자에 결실이 있는 진행성 분화 갑상선암 환자의 경우 아직 미분화 갑상선암으로 발달하지 않았음에도 결실이 없는 미분화 갑상선암 환자보다 나쁜 예후를 보이는 것을 확인했다.

다음으로 갑상선암의 진행과 연관된 유전자 발현량 변화를 확인하기 위해 25 명 환자의 RNA 를 추출하여 RNA-sequencing(전사체시퀀싱)을 수행했다. 분석을 위해 연구진이 2016 년 PLOS Genetics 저널에 발표했던 분화 갑상선암 환자 180 명의 유전자 발현량이 사용되었으며, principal component analysis(주성분분석), differentially expressed gene(차별발현유전자) 등의 분석 방법을 사용했다.

주성분분석 결과 분화 갑상선암 및 진행성 분화 갑상선암은 대부분 기존에 알려진 3 가지 분자 아형(BRAF-like, RAS-like, NBNR)에 속했지만, 미분화 갑상선암은 이와 구분되는 새로운 분자 아형에 속하는 것을 발견했다. 연구팀은 이 새로운 아형을 ATC-like 로 명명했으며, 미분화 갑상선암의 대부분이 이 새로운 아형에 속하는 것을 확인했다. 이를 바탕으로 연구팀은 RNA 분석으로 갑상선암 발달 예측이 가능할 것이라고 제시했다.

차별발현유전자 분석 방법을 사용해 RAS 유전자에 변이가 있는 미분화 갑상선암 조직에서 JAK-STAT 신호전달 경로가 크게 증가된 것을 확인했으며, 이 신호전달 경로가 치료 타겟으로 활용 가능한지 증명하기 위해 신호전달 경로 억제제인 Ruxolitin이 미분화 갑상선암 세포주에 사용했다. 그 결과 차별발현유전자 분석에서 발현량이 변화한 SOCS3, BCL2L1, MYC 유전자의 발현이 감소되는 것을 확인했으며 세포분화 정도 또한 크게 줄어들었다.

■ 용어 설명

바이오마커(Bio-marker)

단백질이나 DNA, RNA(리보핵산), 대사 물질 등을 이용해 몸 안의 변화를 알아낼 수 있는 지표이다. 바이오마커를 활용하면 생명체의 정상 또는 병리적인 상태, 약물에 대한 반응 정도 등을 객관적으로 측정할 수 있다. 암을 비롯해 뇌졸중, 치매 등 각종 난치병을 진단하기 위한 효과적 방식으로 각광받고 있다. 신약개발 과정에 반영할 수 있어 안전성 확보는 물론 비용절감 효과까지 바라볼 수 있다.

DNA(Deoxyribonucleic acid)

유전자. 생물의 유전현상에 큰 역할을 하는 핵산의 일종으로 유전정보를 담는 화학물질이다.

RNA(Ribonucleic acid)

리보핵산. DNA와 함께 유전정보의 전달에 관여하는 핵산의 일종이다. RNA는 5탄당인 리보오스의 인산에스테르에 피리미딘 또는 푸린 염기가 결합한 뉴클레오티드라고 하는 여러 개의 분자가 사슬형태로 결합한 고분자 화합물이다.

차세대 염기서열분석(NGS, Next Generation Sequencing)

암 및 감염성 질환 등의 유전자 변이를 진단하던 1세대 시퀀싱 기술인 생거시퀀싱(Sanger Sequencing)보다 발전된 유전자 및 유전체 분석 기술이다. 생거시퀀싱은 한 번 검사 시 확인할 수 있는 유전자가 한 가지이지만, NGS는 모든 유전자를 한 번에 분석할 수 있다.

미분화 갑상선암(ATC, Anaplastic Thyroid Cancer)

미분화 갑상선암은 전체 갑상선암의 약 2%로 발병률은 낮지만, 항암치료가 안 되는 치명적인 악성도를 가진 희귀난치성 질환이다. 주로 수술, 방사능 치료, 화학적 항암제로 치료하는 일반 갑상선암과 달리 이 암은 방사성옥소, 일반 항암제 등에도 큰 효과가 없는 것으로 알려져 있다.