

두경부암에서 인간유두종바이러스 : 종양형성

경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실, 건강과학연구원
박 정 제

HPV in Head and Neck Cancer : Oncogenesis

Jung Je Park, MD, PhD

Department of Otolaryngology, Institute of Health Sciences, School of Medicine, Gyeongsang National University,
Jinju, Korea

서 론

인간유두종바이러스(HPV)는 약 8,000개의 염기서열로 구성된 DNA로 6개의 Early gene과 2개의 Late gene을 가지고 있다.¹⁾ E1, E2는 바이러스 DNA복제에 관여하고, E4는 바이러스 비리온(virion)의 구성, E5 DNA합성에 관여한다.²⁾ 가장 흥미를 유도하는 HPV 유전자는 E6, E7로 알려져 있으며, 주로 종양억제단백(tumor suppressor protein) 기능의 파괴에 작용한다. E6은 p53과 결합하여 proteasome dependent pathway에 의해 p53을 파괴한다.¹⁾ E7은 종양억제단백 retinoblastoma gene family(Rb)의 단백질과 결합하여 비활성화 시킨다.³⁾ Rb는 p16(cyclin-dependent kinase inhibitor) 발현의 음성제어인자로 작용한다.⁴⁾

인간의 85%정도가 일생 동안 HPV에 감염된다.⁵⁾ 면역적격자 여성에서는 자궁경부에 인간유두종바이러스 감염은 면역체계를 통해 제거 되어지고 세포 형질전환은 아주 드물게 발생한다. 하지만, 면역체계가 정상적으로 작동하더라도 HPV 만성 감염은 일부의 환자에서는 암 발생을 유도한다.⁶⁾ 두경부 영역에서도 유사한 사항이 발생하는 가에

대서는 잘 알려져 있지 않다. 상피세포의 악성변성에 있어 HPV의 역할은 자궁경부암 관련 연구에서 유래 되었다. 이들 연구의 대다수가 두경부 편평상피암 모델과 표본에서 반복 응용 되고 있다.⁷⁻¹⁰⁾

본 론

고위험HPV, 저위험HPV 모두 E6와 E7 종양단백질을 발현하나, 고위험 HPV E6, E7은 각각의 종양억제 단백질(p53, Rb)에 대한 훨씬 높은 친연성을 가져 종양발생가능성을 높인다.^{5,11)} 고위험 HPV에서 발현되는 E6와 E7은 생체 외에서는 세포의 형질전환의 유도과 유지에 필수적이다.¹²⁾ 자궁경부암에서는 바이러스DNA가 숙주유전자의 깨지기 쉬운 부분을 통해 통합 되는 과정은 형성이상(dysplasia)에서 암종(carcinoma)으로 진행에 중요한 단계이다.¹²⁾ 자궁경부상피세포에서 HPV DNA의 통합(integration)은 생체 외에서 바이러스 종양유전자 발현을 증가시킨다.¹³⁾ 바이러스 종양유전자의 과발현은 바이러스 E2유전자의 발현의 중단과 p97 promoter의 활성화에 의해 E6와 E7의 발현이 증가한다.⁴⁾ 하지만 바이러스 DNA 분열 부위는 바이러스 종양유전자 E1부터 Late gene 어느 부위나 발생할 수 있어, 앞의 가설이 확실하지 않다는 보고도 있다.¹⁴⁾ 더욱이 자궁경부암 모델에서 형성이상(dysplasia) 보다는 악성종양에서 바이러스 DNA 통합이 더 많이 관찰 되지만, 바이러스 DNA 통합 정도와는 관련 없이 독립적인 E6, E7

교신저자 : 박정제, 660-702 경상남도 진주시 강남로 79
경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
전화 : (055) 750-8698 · 전송 : (055) 759-0613
E-mail : capetown@hanmail.net, capetown@gnu.ac.kr

전사율이 관찰된다.¹⁵⁾ 이것은 생체 내에서는 추가적인 조절기전이 있음을 의미한다. 자궁경부 전암성(premalignant) 병변에서는 대부분 HPV DNA는 episomal 형태이나, 자궁경부암 세포의 HPV DNA는 통합형이다.^{5,16,17)}

두경부 편평상피암 검체의 약 25%에서 HPV DNA를 검출할 수 있다.⁹⁾ HPV 양성 두경부암 환자는 기존의 두경부암 환자보다 더 젊고, 흡연력이나 음주력은 잘 관찰 되지 않는다.¹⁸⁾ 이는 HPV 감염과 HPV 양성 두경부암은 고위험 성행위와 관련됨을 보인다.¹⁹⁾ HPV DNA 가 여러 두경부 편평상피암 부위에서 관찰 되나, 구인두에서 가장 많이 관찰되고, 고위험 HPV16이 가장 흔히 존재한다.^{7,10)} HPV16 관련된 암은 대부분 편도 림프조직에 발생하며, 이는 다른 구인두, 구강, 후두 부위에 비해 odds ratio는 15에 이른다.^{9,20)} 다양한 형의 HPV가 두경부 전 영역에 걸쳐 검출되나, 원인은 알 수 없지만 고위험 HPV는 주로 편도상피세포에 강한 친화성을 보인다.²¹⁾

고위험 HPV는 상부위장관 상피세포의 불멸화를 유도할 수 있다.²²⁾ HPV E6, E7 발현의 억제제는 종양억제유전자 p53과 Rb의 기능을 회복시켜, HPV 양성 편평상피세포암의 세포 자멸사를 유도한다.²³⁾ 두경부 편평상피암 생쥐 모델에서도 E7이 주 종양유전자 역할을 하고, E6는 보조적인 역할을 한다.⁸⁾ 두경부 편평상피암에서 HPV DNA는 세포핵에 episomal 형, 통합형, 또는 혼합형으로 존재한다.^{24,25)} 두경부 편평상피암 세포주와 검체에서 바이러스 종양 유전자 E6, E7은 episomal 형, 통합형 모두에서 유전자 전사가 발생한다.^{16,26)} HPV 양성 암에서 E7의 의한 Rb 불활성화에 관한 후속 활성화 측정은 HPV 음성 암에서는 잘 발현되지 않는 p16 발현에 관하여 연구 되고 있다.²⁷⁾ HPV 양성 암에서는 p16의 과발현은 절대적이지는 않지만 흔히 관찰 된다.²⁸⁻³⁰⁾ E7의 기능과 Rb와 상호작용에 의해서 p16이 과발현 한다고 밝혀졌으며, E7 단독보다는 E6의 보조적인 작용이 동반되어 p16 과발현이 유도된다.³¹⁾

두경부 편평상피암의 일부에서 HPV가 악성변환에 관여하는 증거는 HPV 음성 암과 HPV 양성 암에서 유전자 발현 양상은 매우 다르다.³²⁾ HPV 음성 암에서는 cyclin D와 epidermal growth factor receptor(EGFR)와 같은 종양 발달 및 진행 단백질의 발현이 증가한다.^{6,33)} 더욱이 HPV 양성 암과 음성 암에서 게놈(genome) 안전성에서 전반적인 후생적 변화 차이가 관찰된다. 구인두암에서 HPV음성

암은 많은 chromosomal aberration과 microsatellite instability가 관찰된다. 여러 chromosomal alteration이 HPV 양성 두경부 편평상피암과 자궁경부암 모두에서 보고된다.³⁴⁻³⁵⁾ 이는 해부학적 위치와는 무관하게 HPV 관련 편평상피세포 발암현상에는 유전적 혼란이 필요하다.^{4,36)}

HPV음성 두경부 편평상피암 발달에는 유전적 수준에서 일련의 돌연변이가 관여한다.⁶⁾ HPV 음성 두경부 편평상피암에서, 이러한 돌연변이는 흡연과 같은 발암물질의 반복적인 노출에 의해 비롯된다.³⁷⁾ 발암물질과 관련 된 두경부 편평상피암에선 p53 돌연변이가 50% 이상에서 발견되나, 자궁경부암에서는 p53 돌연변이는 아주 드물다.³⁸⁾ 또한 HPV양성 두경부 편평상피암에서도 이 연구는 수행되었는데, p53 돌연변이는 HPV 관련 두경부암에서도 실제로 아주 드물었다.^{39,40)} HPV E6 단백질에 의한 p53 억제 효과는 p53 유전자 돌연변이에 의한 억제효과와 동등하지 않아 어떤 p53 유전자는 E6 존재 하에서도 발현된다.⁴¹⁾ 이러한 wild type p53 발현의 원인은 잘 알 수 없으나 wild type p53 과발현은 종양억제 단백질의 방어적인 기능 및 치료효과에 중요한 의미를 가질 것으로 사료된다. Rb와 p16 사이의 상호작용은 HPV 양성 두경부 편평상피암과 발암물질 관련 암의 발생과정이 다름을 시사한다. 발암물질 관련 두경부 편평상피암에서 유전자 결실, 돌연변이, 촉진제의 메틸화를 유도하는 다양한 발암물질에 의해 p16 단백질은 불활성화 된다.⁴²⁾ p16이 Rb의 과인산화를 억제 및 불활성화를 고려해 볼 때, p16 상실은 Rb의 기능 상실을 유도하여 세포주기 진행을 유도한다.⁴³⁾

두경부 편평상피암 중에서 생물학적으로 활성화 된 HPV E7에 의한 Rb 불활성화는 p16 과발현을 유발한다.⁴³⁾ 자궁경부암 모델에서 Rb 단독 억제보다는 HPV에 감염된 암 세포에서 더 많은 p16의 발현이 관찰된다.^{43,44)} 이는 p16의 발현에는 Rb의 역할과 무관한 HPV의 작용이 있음을 시사한다. HPV 감염에 의해 불멸화 된 세포주 또는 자궁경부암 시료에서는 p16 유전자의 점 돌연변이 및 결손이 관찰 되지 않는다. 바이러스 종양유전자 E7에 의한 Rb 기능 분열에 의해 p16의 과발현이 발생한다는 많은 분자학적 증거가 있으나, 비록 임상적으로 작은 부분이지만 HPV음성 환자의 일부에서는 p16의 과발현이 관찰되며⁴⁾ 이는 p16의 과발현에 또 다른 기전이 존재함을 시사한다.

결론

HPV 양성 두경부 편평상피암에서 바이러스 종양유전자의 역할과 환자의 종양억제유전자 상호작용에 관한 더 많은 분자학적 연구는 HPV양성 두경부암과 발암물질관련 두경부암에서 새로운 치료법 개발에 도움이 될 것으로 사료된다.

중심 단어 : 인간유두종바이러스 · E6 단백질 · E7 단백질.

REFERENCES

- 1) Chung CH, Gillison ML. *Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. Clin Cancer Res* 2009;15(22):6758-62.
- 2) McLaughlin-Drubin ME, Munger K. *Oncogenic activities of human papillomaviruses. Virus Res* 2009;143(2):195-208.
- 3) Goon PK, Stanley MA, Ebmeyer J, Steinstrasser L, Upile T, Jerjes W, et al. *HPV & head and neck cancer: a descriptive update. Head Neck Oncol* 2009;1:36.
- 4) Allen CT, Lewis JS Jr, El-Mofty SK, Haughey BH, Nussenbaum B. *Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. Laryngoscope* 2010;120(9):1756-72.
- 5) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. *Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet* 2007;370(9590):890-907.
- 6) Vu HL, Sikora AG, Fu S, Kao J. *HPV-induced oropharyngeal cancer; immune response and response to therapy. Cancer Lett* 2010;288(2):149-55.
- 7) Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. *Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst* 2007;99(23):1801-10.
- 8) Strati K, Lambert PF. *Role of Rb-dependent and Rb-independent functions of papillomavirus E7 oncogene in head and neck cancer. Cancer Res* 2007;67(24):11585-93.
- 9) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467-75.
- 10) Ragin CC, Taioli E. *Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. Int J Cancer* 2007;121(8):1813-20.
- 11) Uversky VN, Roman A, Oldfield CJ, Dunker AK. *Protein intrinsic disorder and human papillomaviruses: increased amount of disorder in E6 and E7 oncoproteins from high risk HPVs. J Proteome Res* 2006;5(8):1829-42.
- 12) Munger K, Howley PM. *Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res* 2002;89(2):213-28.
- 13) Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF. *Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. J Virol* 1995;69(5):2989-97.
- 14) Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. *Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. Cancer Res* 2004;64(11):3878-84.
- 15) Hafner N, Driesch C, Gajda M, Jansen L, Kirchmayr R, Runnebaum IB, et al. *Integration of the HPV16 genome does not invariably result in high levels of viral oncogene transcripts. Oncogene* 2008;27(11):1610-7.
- 16) Ragin CC, Reshmi SC, Gollin SM. *Mapping and analysis of HPV16 integration sites in a head and neck cancer cell line. Int J Cancer* 2004;110(5):701-9.
- 17) Park JS, Hwang ES, Park SN, Ahn HK, Um SJ, Kim CJ, et al. *Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers. Gynecol Oncol* 1997;65(1):121-9.
- 18) Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. *Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. Int J Cancer* 2000;89(3):300-4.
- 19) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407-20.
- 20) Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. *Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol* 2006;31(4):259-66.
- 21) Fakhry C, Gillison ML. *Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. J Clin Oncol* 2006;24(17):2606-11.
- 22) Park NH, Min BM, Li SL, Huang MZ, Cherick HM, Doniger J. *Immortalization of normal human oral keratinocytes with type 16 human papillomavirus. Carcinogenesis* 1991;12(9):1627-31.
- 23) Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrris A. *E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):412-23.
- 24) Koskinen WJ, Chen RW, Leivo I, Makitie A, Back L, Kontio R, et al. *Prevalence and physical status of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Cancer* 2003;107(3):401-6.
- 25) Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, Lindholm J, Rabbani H, Kalantari M, et al. *Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. Int J Cancer* 2002;102(2):152-8.
- 26) Snijders PJ, Meijer CJ, van den Brule AJ, Schrijnemakers HF, Snow GB, Walboomers JM. *Human papillomavirus (HPV) type 16 and 33 E6/E7 region transcripts in tonsillar*

- carcinomas can originate from integrated and episomal HPV DNA. *J Gen Virol* 1992;73(Pt 8):2059-66.
- 27) Perez-Ordóñez B, Beauchemin M, Jordan RC. *Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Pathol* 2006;59(5):445-53.
- 28) Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stutzer H, Preuss SF, Hoffmann TK, et al. *Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. Int J Cancer* 2007;120(8):1731-8.
- 29) O'Regan EM, Toner ME, Finn SP, Fan CY, Ring M, Haggmar B, et al. *p16(INK4A) genetic and epigenetic profiles differ in relation to age and site in head and neck squamous cell carcinomas. Hum Pathol* 2008;39(3):452-8.
- 30) Shi W, Kato H, Perez-Ordóñez B, Pintilie M, Huang S, Hui A, et al. *Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. J Clin Oncol* 2009;27(36):6213-21.
- 31) Merkley MA, Hildebrandt E, Podolsky RH, Arnouk H, Ferris DG, Dynan WS, et al. *Large-scale analysis of protein expression changes in human keratinocytes immortalized by human papilloma virus type 16 E6 and E7 oncogenes. Proteome Sci* 2009;7:29.
- 32) Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, Dunne A, Kawachi N, Sarta C, et al. *Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. J Pathol* 2007;213(3):283-93.
- 33) Perrone F, Suardi S, Pastore E, Casieri P, Orsenigo M, Caramuta S, et al. *Molecular and cytogenetic subgroups of oropharyngeal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res* 2006;12(22):6643-51.
- 34) Richards KL, Zhang B, Baggerly KA, Colella S, Lang JC, Schuller DE, et al. *Genome-wide hypomethylation in head and neck cancer is more pronounced in HPV-negative tumors and is associated with genomic instability. PLoS One* 2009;4(3):e4941.
- 35) Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, Meijer CJ, Ruijter-Schippers HJ, Leemans CR, et al. *Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. J Natl Cancer Inst* 2004;96(13):998-1006.
- 36) Wilting SM, Smeets SJ, Snijders PJ, van Wieringen WN, van de Wiel MA, Meijer GA, et al. *Genomic profiling identifies common HPV-associated chromosomal alterations in squamous cell carcinomas of cervix and head and neck. BMC Med Genomics* 2009;2:32.
- 37) Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. *Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. Int J Cancer* 1999;83(1):1-4.
- 38) Olivier M, Eeles R, Hollstein M, Khan MA, Harris CC, Hainaut P. *The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. Hum Mutat* 2002;19(6):607-14.
- 39) Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. *EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. J Clin Oncol* 2008;26(19):3128-37.
- 40) Westra WH, Taube JM, Poeta ML, Begum S, Sidransky D, Koch WM. *Inverse relationship between human papillomavirus-16 infection and disruptive p53 gene mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res* 2008;14(2):366-9.
- 41) Butz K, Whitaker N, Denk C, Ullmann A, Geisen C, Hoppe-Seyler F. *Induction of the p53-target gene GADD45 in HPV-positive cancer cells. Oncogene* 1999;18(14):2381-6.
- 42) Shintani S, Nakahara Y, Mihara M, Ueyama Y, Matsumura T. *Inactivation of the p14(ARF), p15(INK4B) and p16 (INK4A) genes is a frequent event in human oral squamous cell carcinomas. Oral Oncol* 2001;37(6):498-504.
- 43) Klussmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Dienes HP, et al. *Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. Am J Pathol* 2003;162(3):747-53.
- 44) Nakao Y, Yang X, Yokoyama M, Ferenczy A, Tang SC, Pater MM, et al. *Induction of p16 during immortalization by HPV 16 and 18 and not during malignant transformation. Br J Cancer* 1997;75(10):1410-6.