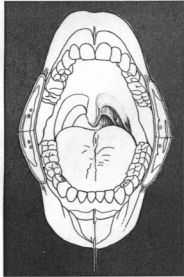
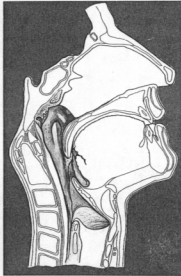
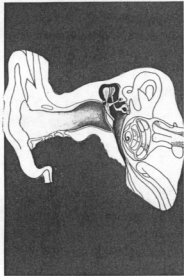


臨床耳鼻咽喉科

第 7 卷 第 1 號

Journal of Clinical Otolaryngology, Head and Neck Surgery

Vol. 7 No. 1



특집 :

두경부 암영역의 기초적 연구 ... 1

1. 암유전자

2. 암억제유전자

3. 암과 p53

4. 암과 면역

5. 종양괴사인자(Tumor Necrosis Factor- α)의 항암효과

6. 암과 Telomerase

7. 두경부 악성 종양에서의 분자 세포 유전학

8. 세포고사

9. 두경부 편평상피세포암 연구의 3차원적 in vitro 실험모델

10. 비인강암과 엡스타인-바 바이러스 Epstein-Barr virus

원 저 112

임 상 176

臨床耳鼻

Clin. Otol.

釜山·慶南 耳鼻咽喉科學會

임상 이 비 인 후 과

제 7 권 제 1 호

1996. 5. 24

목 차

특집 : 두경부 암영역의 기초적 연구

암유전자	장 혁 순 (1)
암억제유전자	김 영 민 (10)
암과 p53	최 건 권 (19)
암과 면역	이 강 대 (32)
종양괴사인자(Tumor Necrosis Factor- α)의 항암효과	정 필 상 외 (45)
암과 Telomerase	백 정 환 (56)
두경부 악성 종양에서의 분자 세포 유전학	노 환 중 (63)
세포고사	정 성 민 (77)
두경부 편평상피세포암 연구의 3차원적 in vitro 실험모델	성 명 훈 외 (93)
비인강암과 엡스타인-바 바이러스 Epstein-Barr virus	이 용 식 (101)

원저 :

만성중이염 환자에서 술전 이부에서의 세균학적 검색의 임상적 의의	김 행 재 외 (112)
특발성 고실혈종의 수술적 치료의 결과분석	박 기 현 외 (123)
유양동삭개술시 Drill소음으로 인한 술후 골도청력의 변화에 관한 연구	장 철 호 외 (129)
비알레르기에서 비유발반응검사의 진단적 의의	김 경 래 외 (133)
비폴립에서 염증세포의 분포와 활성에 관한 면역조직화학적 및 - 전자현미경적 연구	김 순 용 외 (140)
수면 무호흡증 환자에서의 자각 증상과 수면 다원검사와의 비교	고 영 한 외 (157)
편도와 아데노이드 절제술에 합병된 화농성 환축추간 불안정성	국 중 호 외 (164)
경부 낭종에 대한 임상적 고찰	정 우 철 외 (170)

임상 :

측두골에 발생한 섬유성 이형성증 1례	조 경 숙 외 (176)
후두개와 및 중두개와 침범을 동반한 거대한 선천성 전주종 1례	김 해 송 외 (181)
측두골골절로 인한 양측 안면신경마비의 경우양동-외미로-측두하 안면신경감압술 1례	임 상 철 (187)
안근 마비를 동반한 집형동 점액낭종	장 철 호 외 (194)
두개안면절개술을 시행한 비강내 제발된 연골육종 1례	김 민 식 외 (198)
이하선에 발생한 후천성 타액피부누공 1례	김 중 호 외 (205)
후두를 침범한 기관골형성증 1례	유 영 채 외 (209)
감상설관 잔유조직에서 발생한 선암 2례	임 용 수 외 (213)

Journal of Clinical Otolaryngology, Head and Neck Surgery

Vol. 7, No. 1, May, 1996

CONTENTS

Oncogenes	Hyuck Soon Chang	(1)
Tumor Suppressor Gene	Young Min Kim	(10)
Cancer and p53	Geon Choi	(19)
Cancer and Immune	Kang Dae Lee	(32)
Antitumor effect of Tumor Necrosis Factor- α	Phil Sang Chung et al	(45)
Telomerase and Cancer	Chung Hwan Baek	(56)
Tumor Molecular Cytogenetics in Head and Neck Cancer	Hwan Jung Roh	(63)
Apoptosis	Sung Min Chung	(77)
Three-Dimensional Culture Model for Head and Neck Cancer Research	Myung Whun Sung	(93)
Nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus	Yong Sik Lee	(101)
Clinical Significances of Preoperative Bacteriologic Study From Otorrhea in Patients with chronic Otitis Media	Haeng Jae Kim et al	(102)
Idiopathic Blue Eardrum : Treatment Result Analysis	Kee Hyun Park et al	(123)
Clinical Study of Drill generated Sensorineural Hearing Loss following Mastoid Surgery	Chul Ho Jang et al	(129)
Diagnostic Significance of Nasal Provocation Test in Allergic Rhinitis	Kyung Rae Kim et al	(133)
Immunohistochemical and Electron Microscopic Studies on Inflammatory Cells in the Nasal Polyp	Soon Woong Kim et al	(140)
Relationship between Self-reported symptoms and Polysomnographic findings in Sleep Apnea Syndrom Patients	Young Han Ko et al	(157)
Pyogenic Atlanto-Axial Instability after Tonsillectomy and Adenoidectomy	Joong Ho Kook et al	(164)
Clinical Analysis of Cystic Neck Mass	Woo Cheol Jeong et al	(170)
A Case of Fibrous Dysplasia of the Temporal Bone	Kyung Sook Cho et al	(176)
A Case of Huge Congenital Cholesteatoma With Posterior and Midde Cranial Fossa Extension	Hae Song Kim et al	(181)
A Case of Transmastoid-Extralabyrinthine-Subtemporal Facial Nerve Decompression on Bilateral Facial Paralysis by Temporal bone Fracture	Sang Chul Lim	(187)
A Case of Mucocele of the Sphenoid Sinus causing Sudden Ophthalmoplegia	Chul Ho Jang et al	(194)
Craniofacial Resection via Frontonasomaxillary Osteotomy for a Case of Recurrent Chondrosarcoma in Nasal Cavity	Min Sik Kim et al	(198)
A Case of Sialocutaneous Fistula Originated from Parotid Gland	Jung Ho Kim et al	(205)
A Case of Tracheopathia Osteoplastica involving the Larynx	Young Chae Yu et al	(209)
2 Cases of Adenocarcinoma Originating in Thyroglossal Duct Remnants	Yong Soo Yim et al	(213)

Published by the Pusan-Kyongnam

Otolaryngological Society

Department of Otolaryngology, College of Medicine,
Pusan National University, 1-10 Ami-Dong, Suh-Ku
Pusan, Korea 602-739

암 유 전 자

순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실

장 혁 순

Oncogenes

Hyuck-Soon Chang, M.D.

Department of Otolaryngology, SoonChunHyang University, College of Medicine

서 언

1911년 Rous가 RNA바이러스가 숙주세포를 변형시키는 능력이 있다는 것을 처음 발견한 후, 1969년 Haris는 암억제유전자설을 주창하였으며 1989년 Bishop과 Varmus는 암으로의 형질 전환과 관련있는 유전자군을 발견하여 노벨상을 수상하였다.

최근, 가장 널리 받아들여지고 있는 암발생 (oncogenesis)의 개념은 positive-and negative-growth regulatory mechanisms 사이의 균형의 개념에 기초하고 있다. 이 조절체계 (regulatory pathway)의 이상은 변형된 표현형 (phenotype)으로 유도되어질 수 있고, 임상적으로는 tumorigenesis로써 나타난다. 생체내에서 임상적 결과에 영향을 미칠 수 있는 부가적인 epigenetic과 systematic parameters가 있지만, 발암 (carcinogenesis)의 첫단계는 종양세포에서 정의를 내릴수 있는 분자적 사건에 의존하는 비정상적인 세포 진행과정에 근원하고 있다. 이 개념의 핵심은 암유전자 (oncogenes)와 암 억제유전자 (tumor-suppressor genes)의 상

호작용이다. 암 억제유전자에 대해서는 다른 분이 다루기로 되어있으므로 여기서는 생략하기로 하고, 간단히 용어에 대한 설명을 한다면 전암유전자 (proto-oncogenes)는 세포의 성장, 발달 및 분화과정에 중추적인 역할을 담당하며, 성장인자나 수용체 혹은 신호전달체계 (transduction pathway)에 관여하는 유전자로서 다양한 분자생물학적 기전에 의해 암유전자 (oncogenes)로 활성화된 후 세포의 정상적인 증식제어기능의 상실을 유도하여 종양세포로의 전환을 유발할 수 있게 된다.

1. 암유전자의 분류 (Classification of Oncogenes)

암유전자는 이미 알려져 있거나 또는 예측 가능한 그들 산물들의 기능에 기초하여 분류할 수 있다. 또한 연구자에 따라서는 암유전자 산물이 존재하는 위치에 따라서 분류하는 등 몇 가지 분류법이 있으나 기능에 따른 분류를 다루어 보기로 하겠다. 놀랍게도 암유전자 단백

KEY WORDS : Oncogene · Proto-oncogene · Protein-tyrosine kinase

의 거의 반은 protein kinase들이고 이들 대부분은 성장 인자 수용체 (growth factor receptor)와 관련되어 있다. 두 번째 분류는 단백질 나재 기능이 결여된 수용체와 관련된 단백질이고, 세 번째 분류는 성장 인자 기능을 갖는 단백질이며 네 번째 분류는 세포막과 관계되어 GTP와 결합하거나 가수 분해한다. 마지막 분류는 핵속에서 기능하는 집단들이다. 암유전자의 단백질분해물은 KDa으로 단백질의 크기를 나타내고, 유전적 위치를 알려주는 어깨번호로써 표시하게 된다.

Class 1: 표1에서 점선으로 된 선 아래의 암유전자들은 성장 인자 수용체 (growth factor receptor) 혹은, 추정되고 있는 성장 인자 수용체로부터 유도된다. neu 유전자는 역시 c-erb-B2 유전자로 알려져 있다. fes와 fps 암유전자는 상동 (homologous)의 고양이와 조류의 유전자를 나타낸다. raf와 mlf유전자는 상동의 쥐와 조류의 유전자를 나타낸다. 암유전적인 단백질 키나제 유전자들 (oncogenic protein kinase genes)과 밀접하게 관계된 여러 부가적인 세포 유전자들이 있다. yes와 fgr 암유전자와 같이 fyn, lyn과 hck 유전자들은 src 암유전자와 상동이다 (tkl 유전자는 src 유전자 가계의 부가적인 구성이다). NCP94, TKR11, TKR 16, frt와 eph 유전자들 모두 fps/fes 암유전자와 관계되어 있다. arg 유전자는 abl 유전자 가계의 구성원이다. PDGF 수용체 유전자는 fms, kit와 ztk 암유전자와 관련이 있다. 인슐린과 IGF-1수용체 유전자들과 ztk 유전자는 met, trk가, ros와 sea 암유전자와 관련되어 있다. 이들 세포 단백질-타이로신 키나제 유전자 (cellular protein-tyrosine kinase genes) 모두는 원암유전자로 추측된다. A-raf와 pks 유전자들은 raf 암유전자와 관계되어 있다.

Class 2: 여러 c-erb-A와 연관된 세포 유전자들이다. 그들중 하나는 레놀산 (retinoic acid) 수용체를 암호화한다.

Class 3: 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma)으로부터 추출한 암유전자는 hst와 동일하고, 반면 세 번째 별개의 FGF-연관된 암유전자는

VMCUB2-세포계로부터 분리되었다.

Class 4: 그 밖의 연관된 세포 유전자들은 rho-1, 2와 3, ral과 R-ras 그리고 rab-1, 2, 3와 4 유전자들을 포함한다. mel 암유전자는 역시 본 분류의 구성 요소이다.

Class 5: R-myc와 r-fos유전자들을 포함하는 또 다른 연관된 유전자들이 있고, erg유전자는 ets유전자와 연관되어 있다 (사람에서는 두 가지 ets 위치들이 있다).

미분류 (unclassified): 별로 알려진 것이 없는 유전자들이 여기에 속한다. 그들 모두는 분자적으로 클론 (clone)되었고, 그리고 서열들이 그들의 산물을 통해서 예견 되어질 수 있을 지라도, 그들은 지금까지 알려진 단백질과 상동이 아니다.

2. 암유전의 활성화 기전 (Mechanisms of Oncogene activation)

암유전자의 활성화는 ras암유전자에서 처럼 지놈위치 (genomic locus)에서의 단 한 개의 뉴클레오타이드 (nucleotide)의 변화로부터 염색체 전위 (chromosomal translocation)에서 볼 수 있는 DNA 구조의 육안적인 변화에 이르기 까지 다양한 방법에 의해서 이루어 지나 지금까지 밝혀진 대표적인 몇가지를 설명하겠다.

1) 형질 도입 (Transduction)

바이러스의 침입을 받은 한 박테리아 세포의 염색체 일부가 바이러스 progeny DNA에 삽입되고, 이 바이러스 입자가 다른 세포에 침입하면, 원래의 숙주세포에서 삽입된 유전자가 새로운 숙주세포의 염색체에 삽입된다. 즉, transduce하는 바이러스 입자는 한 박테리아 세포의 염색체 일부를 다른 세포의 염색체에 운반하는 것이다.

2) 삽입성 변이 유발 (Insertional mutagenesis)

느린속도로 형질전환된 retrovirus 는 마구

Table 1. Function of Cell-derived Oncogenic Proteins

ONCOGENE	PRODUCT	FUNCTION
Class 1 - Protein-tyrosine Kinases		
src(V)	pp60 ^{v-src}	Protein-tyrosine kinase
yes(V)	p90 ^{yes}	Protein-tyrosine kinase
fgr(V)	p70 ^{fgr}	Protein-tyrosine kinase
lck(T)	p56 ^{lck}	Protein-tyrosine kinase
fps(V)	p140 ^{fps}	Protein-tyrosine kinase
fes(V)	p85 ^{fes}	Protein-tyrosine kinase
abl(V/T)	p160 ^{abl}	Protein-tyrosine kinase
ros(V/T)	p68 ^{ros}	Protein-tyrosine kinase
erb-B(V)	gp68/74 ^{erb-B}	EGF receptor protein-tyrosine kinase domain
neu(T)	p185 ^{neu}	Protein-tyrosine kinase
fms(V)	gp180 ^{fms}	Mutant CSF-1 receptor protein-tyrosine kinase
kit(V)	p80 ^{kit}	Protein-tyrosine kinase
sea(V)	gp155 ^{sea}	Protein-tyrosine kinase
trk(T)	p70 ^{trk}	Protein-tyrosine kinase
met(T)	p65 ^{met}	Protein-tyrosine kinase
ret(T)	p96 ^{ret}	Protein-tyrosine kinase
- Protein-serine kinases		
raf(V)	p90 ^{raf}	Protein-serine kinase
mil(V)	p100 ^{mil}	Protein-serine kinase
mos(V)	p37 ^{mos}	Protein-serine kinase
pim-1(T)	p34 ^{pim-1}	Protein-serine kinase
Class 2 - Receptors Lacking Protein Kinase Activity		
erb-A(V)	p75 ^{erb-A}	Mutant thyroxine receptor
mas(T)	p35 ^{mas}	β -adrenergic receptor-related
Class 3 - Growth factor		
sis(V)	p28 ^{sis}	PDGF B chain
int-2(T)	p34 ^{int-2}	FGF-related growth factor
hst(T)	p22 ^{hst}	FGF-related growth factor
Class 4 - GTP binding /GTPase Proteins		
H-ras(V/T)	p21 ^{H-ras}	GTP binding/GTPase
K-ras(V/T)	p21 ^{K-ras}	GTP binding/GTPase
N-ras(T)	p21 ^{N-ras}	GTP binding/GTPase
Class 5 - Nuclear Proteins		
myc(V/T)	p11C ^{myc}	DNA binding
N-myc(T)	p66 ^{N-myc}	DNA binding
L-myc(T)	p64 ^{L-myc}	DNA binding?
myb(V)	p48 ^{myb}	DNA binding
ets(V)	p135 ^{ets}	?
fos(V)	p55 ^{fos}	DNA binding
ski(V)	p125 ^{ski}	?
p53(T)	p53	?
jun(V)	p55 ^{jun}	Mutant transcription factor(AP-1)
Unclassified		
rel(V)	p59 ^{ret}	Nucleus and cytoplasm
dbl(T)	p66 ^{dbl}	Cytoplasm
bcl-2(T)	p38 ^{bcl-2}	Plasma membrane
int-1(T)	gp40 ^{int-1}	secreted?

(V) viral oncogene; (T) Tumor oncogene.

잡이식은 아니지만, 많은 장소에서 세포의 DNA속으로 들어갈 수 있다. 매우 낮은 빈도이기는 하지만, 그들은 다시 세포의 전암유전자속으로 들어가서 바이러스 DNA의 LTR (long terminal repeat)에서 조절서열을 통해 전사 (transcription)의 활성화를 이룬다. 그러나 요즘, 이러한 insertion은 인간의 암세포에서 병리적 돌연변이의 주된 형태로는 인정되지 않는다 (단 간염 B 바이러스 DNA의 insertion은 적어도 간암생성에 공헌한다고 하지만).

3) 염색체 전위 (Chromosome translocation)

전위는 인간의 혈액종양에서 흔히 볼수있는 양상이다. breakpoint에 위치하고 있는 전암유전자는 전위의 결과로 활성화 되어진다는 근거는 확실하다.

활성화에는 두 가지의 다른 기전이 관찰된다. 첫째는 CML (Chronic myelogenous leukemia)이 좋은 예이다.

CML 환자의 90% 이상에서 나타나며 9번 염색체와의 역전위 (reciprocal translocation)에 의해 22번 염색체로부터 생긴 것이다[$t(9:22)$]. 9번 염색체의 break point의 위치는 다양하지만 c-abl 전암유전자내의 넓은 영역에서 일어난다. 22번 염색체에서 유전자의 두 인트론 (intron)내의 break points cluster를 bcr (break point cluster region)이라 불렀지만 지금은 ph1로 알려져 있다.

즉 그림1에서 보는바와 같이 염색체 9번상의 abl proto-oncogene이 22번 염색체로 전위되어 22번 염색체상의 bcr gene과 abl gene의 재결합 (recombination)된 bcr-abl 연합유전자를 Philadelphia chromosome이라 하는데, 이것은 hybrid mRNA를 다량으로 생성하게 되며 분자량 (M.W)이 145,000 dalton에서 210,000 dalton으로 변하게 되어 검출되는 것이다.

두 번째의 경우는 Burkitt's lymphoma이다.

Burkitt's lymphoma에서도 염색체 전위가 흔히 일어나는데, 이때는 8번 염색체와 항체의 유전자를 가지고 있는 14번 (heavy-chain ge-

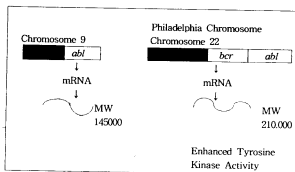


Fig. 1. The Philadelphia Chromosome. The translocation of *abl* from chromosome 9 to 22 results in a *bcr-abl* fusion gene. The protein product of this gene has enhanced tyrosine kinase activity. MW indicates molecular weight; and mRNA, messenger RNA.

nes), 1번 (light-chain gene), 22번 (κ light-chain gene) 염색체의 사이에서 주로 일어난다. 염색체 8번과 14번 사이의 전위 [$\lambda(8:14)$]가 가장 흔히 나타나는데, 이때 c-myc의 활성화가 동반되어 있다. 즉 c-myc은 8번 염색체의 q24 band에 있는데, 전위때 8번 염색체의 나머지 부분과 함께 14번 염색체의 heavy-chain을 coding한 DNA로 옮겨진다. 이러한 c-myc의 전위로, 이 유전자의 전사에 변화가 생기고, 이것이 세포의 암변형에 기여한다고 생각된다.

표2는 그외의 것에서의 염색체 전위를 설명해 주고 있다.

4) 돌연변이 (mutation)에 의한 염기 전환

정상 세포에서 clone된 H-ras 암유전자는 NIH/3T3 세포를 암변형 시키는 능력이 없다. 그러나 EJ-방광암 세포로부터 얻어진 H-ras 암유전자는 NIH/3T3 세포를 암변형시키는 능력을 가지고 있다. 이러한 차이가 생기는 원인을 연구한 결과, EJ-방광암 세포의 H-ras는 정상과 비교해 1개의 nucleotide가 다른 것이 밝혀졌고, 이것은 12번 codon에서 G가 T로 바뀐 것이었으며, 이 결과로 ras 단백질의 12번째 아미노산이 glycine으로부터 valine으로 바뀌었

Table 2. Chromosomal Translocation in Human Malignancies

Gene Locus	Human Neoplasm	Percentage of Tumors with Translocation or Gene Rearrangement	Chromosome Translocation
c-myc	Burkitt's lymphoma	80	t(8;14)(q24;q32)
		15	t(8;22)(q34;q11)
		5	t(2;8)(q11;q24)
bcr-abl	Chronic myelogenous leukemia	90~95	t(9;22)(q34;q11)
	Acute lymphocytic leukemia	10~15	t(9;22)(q34;q11)
bcl-1	Chronic lymphocytic leukemia of B cell type	10~20	t(11;14)(q13;q32)
bcl-2	Follicular lymphoma	80~95	t(14;18)(q32;q21)

다. 이후에 다른 여러 인체 암에서 얻어진 활성화 ras 암유전자를 연구한 결과, 이들은 EJ-방광암 H-ras와 마찬가지로 1개의 nucleotide가 바뀌어 있고, 그 결과로 아미노산이 치환되어 있음이 밝혀졌는데, 거의 대부분 12번째와 61번째 codon에서 아미노산 치환이 일어난 것이다(표3).

한편 동물에서 화학 발암 물질로 유발된 각종 암에서도 이들 발암물질이 ras 암유전자에 돌연변이를 일으켜 이 유전자를 활성화 한다고 알려져 있다. p21의 단일 아미노산 변화가 어떻게 이 분자의 생물학적 기능에 극적인 효과를 주는 것인가? p21 단백질은 G 단백질의 일종으로 세포내 신호 전달 체계에 관여한다

Table 3. Aminoacid position in normal and activated ras

ras Gene	Aminoacid position			
	12	13	59	61
H-ras-1-Derived Genes				
Human c-H-ras-1	Gly	Gly	Ala	Gln
Human EK bladder tumor	Val			
Human HS242 breast tumor				Leu
Harvey virus v-H-ras	Arg		Thr	
K-ras-2Deviated Genes				
Human c-K-ras-2	Gly	Gly	Ala	Gln
Human Calu lung tumor	Lys			
Human SW 480 colon tumor	Val			
Kirsten virus v-K-ras	Ser		Thr	
N-ras Deviated Genes				
Human N-ras	Gly	Gly	Ala	Gln
Human Sk-N-SH neuroblastoma				Lys
Human HS60 promyelocytic leukemia				Lys
Human HT-1080 fibrosarcoma				Lys
Human AML 33		Asp		

Table 4. Amplification of Cellular Oncogenes in Human Tumors

Tumor	oncogene	Amplification
small-cell lung cancer	c-myc	up to 80X
	N-myc	up to 50X
	L-myc	up to 20X
Neuroblastoma	N-myc	up to 250X
Glioblastoma	C-erbB(EGFR)	up to 50X
Mammary carcinoma	C-erbB2(HER2)	up to 30X

고 생각되는데, 12번째 또는 61번째 아미노산이 치환되면 GTPase의 활성이 현저하게 감소하게 되고, 이 GTPase 활성의 감소가 p21 단백질을 계속 활성화하여 세포의 암변화에 기여하는 것으로 생각된다.

5) 증폭 (Amplification)

전암유전자는 여러 종류의 인간의 암에서 증폭 (amplification)된다. 증폭에는 두 가지 유형이 있는데 하나는 일부의 암에서 수시로 일어나는 경우이고, 또 하나는 특정한 암에서 항상 일어나는 경우이다. 유방암에서 c-myc, erbB또는 neu 유전자 증폭은 암의 초기 단계에서는 거의 나타나지 않으나 진행된 경우 항상 관찰되어지며 불량한 예후를 나타내기도 한다. 표 4에서 보듯이 N-myc의 증폭은 말기의 neuroblastoma 에서 흔히 볼 수 있는 현상이고, 한 세포당 N-myc 유전자가 250배 이상 증폭되는 경우도 있는데, 증폭의 도와 환자의 예후 사이에 높은 연관 관계가 있다.

3. 암의 진단과 예후에서의 암유전자 (Oncogenesis in Diagnosis and Prognosis)

진단과 예후는 인간 암의 치료에서 불가분으로 서로 얽혀 있다. 암의 자연적인 경과와 암이 적절하게 확인된다면 예견될 수 있고, 치료 수단의 선택은 정확한 진단에 의존한다. 유전적 손상의 특별한 형태들이 계속적으로 특별한 암과 관계를 맺고 있는 정도까지는, 암유전자의 분석은 각종 암의 증명에 확신을 증가시키고, 생물 분류학적 해결을 촉진하며, 치료

를 위한 진술에도 영향을 미친다. 여러 증거들이 전망을 예상하기에 가까이에 있다. 그들은 자연에서는 일시적이고, 범위는 제한되었고, 부분적으로는 순전히 이론적이다. 보다 넓고 명확한 결론들은 인간의 암에서 유전적 손상의 목록이 완전히 가까울 정도로 완성될 때에만 가능할 것이다.

1. CML에서 ABL과 BCR사이의 전위는 분자적 잡종 혹은 융합된 유전자들의 독특한 단백질 산물을 조사하는 것에 의해 탐지될 수 있다. 결과적으로 현재는 Ph¹이 백혈병 세포에 존재하지 않을 때에도 CML의 진단은 더 큰 확실성으로 가능해질 수 있다.

2. 급성 임파구성 백혈병 (ALL)을 가진 개체의 약 10%가 그들의 백혈병 세포 내에서 Ph¹을 가지고 있고, 9:22 상반 전위 (reciprocal translocation)를 겪는다. 이 전위의 breakpoint는 CML에서의 breakpoint보다 BCR에서 역행 (upstream)으로 존재한다. 그리고 생겨난 hybrid BCR-ABL 단백질은 CML의 그것보다 더 작다. 이러한 소견들은 서로간에 혼동될 때 ALL과 CML을 구별하는데 사용되어 질 수 있다.

3. 잠정적인 분석들은 인간의 신경아세포종에서 증폭된 NMYC의 존재는 특별히 나쁜 예후를 갖고 있다는 것을 알려준다. NMYC의 증폭은 질병의 임상적인 단계보다는 신경아세포종의 더 큰 예후적 가치를 지닌다고 하며 이것은 암의 치료 수단의 선택을 앞선한다.

4. 골수이형성 (Myelodysplasia)은 약 30% 경우에서 AML을 일으키는 골수의 이상이다. KRAS와 NRAS의 돌연변이 결합자 (Mutant alleles)들은 골수이형성을 가진 어떤 개체에서

골수나 말초 혈액 세포들에서 발견된다. 현재 까지 검사된 제한된 증례에서, RAS 유전자들에서 돌연변이의 존재는 일반적으로 나쁜 예후와 상관관계가 있고, 특히 급성 백혈병으로 진행된다. 이러한 소견들은 RAS 유전자들에서 돌연변이의 색출이 골수이형성을 가진 환자들의 치료를 위한 판단 수단을 제공한다.

5. 여러 이상들이 유방암에서 불량한 예후와 가설적으로 연관되어 있다: 원암유전자 NEU/ERBB2, MYC, 그리고 INT2의 증폭, HRSA의 과도한 발현; 11번 염색체의 단암(short arm)의 결손, 이런 서로 다른 병소들은 암의 같은 계통에서 일어난다고 믿기에는 근거가 없고, 왜 병소들이 나쁜 예후를 가지는지에 대한 설명도 없다.

6. myc 유전자계 (MYC, LMYC, 그리고, NMYC)의 하나 혹은 그이상의 증폭은 폐의 소세포암들로부터 정립된 세포계의 다소의 부분에서 발견된다. 잠정적인 자료는 myc 계에서 유전자들의 증폭은 공격적이고, 산재성의 암들을 포함하여 치료 후에도 재발을 잘 하고, 급속한 암진행, 그리고 비교적 짧은 생존기간 등의 다양한 불길한 상황들과 관계되어 있다. 이외에도, LMYC의 제한 부위 다형성은 폐암의 전이 능력과 연관되어 있다. 그렇지만 이런 결과들이 믿을 만한 예후적 지표를 구체화하는 것으로 결론 짓기는 아직 이르다.

7. 염색체 전위의 파괴점 (break point)을 찾기 위한 분자적 기법들의 사용에 의해, 일백만개의 정상 세포중에서 하나의 백혈병 세포의 존재를 찾는 것이 가능하다. 이 절차는 한 과정의 치료를 끝낸 개인에서 백혈병 세포들의 발견을 위해서나 자가 이식을 위한 평가시 골수에서 전례가 없었던 민감도를 제공한다.

4. 치료를 위한 토대

암의 보다 합리적인 치료를 이루기 위한 육구는 암발생의 기전을 위한 연구에 있어서 중요한 동기가 될 수 있다. 사람의 암들에서 기능

부전인 유전자들의 발견은 이런 육구가 완성될 지도 모른다는 희망을 높여 준다. 이런 전망들은 현실성이 있어 보이나 아직은 멀리 있는 것 같다. 가장 당면한 가능성은 암유전자들의 분석이 적어도 몇 개의 암들의 가장 좋은 치료 방법에 곧 영향을 미칠 것이다: 이런 예들은 위에서 언급한 골수이형성증과 신장아세포종이다. 암유전자에 대한 새로운 지식을 새로운 치료법의 개발에 응용하기 위한 전망은 어떠한가?

손상되었던 원암유전자를 복원하거나 제거할 수 있을 것인가? 우리는 지금까지는 아직 이런 것을 할 수 있는 수단을 가지지 않았고, 머지않은 장래에 이루어질 가능성도 적은 듯하다. 조속한 해법을 위한 계획들은 암유전자들에 의해 암호화된 단백질이나 그들의 생화학적 작용들에 초점이 맞추어져 있다. 이것을 위한 몇 가지의 이유가 있다. 첫번째, 암유전자들의 산물들은 화학요법 치료를 위한 특별한 표적들을 제공한다. 두번째, 여러 암유전자 산물들은 선택적인 억제에 순종하는 생화학적 작용을 가진다. 예를 들면 RAS 단백질들의 기능과 ABL에 의해 암호화된 protein tyrosine kinase의 활동력과 다수의 다른 중요한 암유전자들을 포함한다. 세번째, 유전적 수술에서 우리의 어리석음에 비해, 우리는 화학요법 치료제들의 구상, 생산, 그리고 공급을 위한 큰 기술 개발했다. 네번째, 적어도 암유전자의 어떤 산물들은 면역학적인 공격이 쉬워질 수 있다: 예를 들면, NEU/ERBB2의 세포-표면 산물에 대한 항체들은 유전자의 암유전적 접합자에 의해 암발생을 방해할 수 있다.

암유전자에 대한 지식을 토대로한 암에 대한 효과적인 치료는 느리지만 닥쳐오고 있다. 유전자 산물들이 작용하는 기전의 해석은 실망스러울 정도로 느린 속도로 진행되고 있다. 치료를 위한 구상은 단백질 구조와 기능에 대한 좀 더 자세한 내용이 필요하다: 단일 치료로는 만병통치기가 되지 않을 것 같다. 우리는 암이 진행되면서 서로 협력하거나 서로 대체되는 여러 암유전자 같다. 우리는 암이 진행되면서

서로 협력하거나 서로 대체되는 여러 암유전자를 취급해야만 하겠다.

5. 결 론

유전적 변화가 암발생에 있어서 중요하다라는 의견은 수년에 걸쳐 격렬한 지향에 부딪혀 왔다.

원암유전자의 발견과 암세포에서 특성을 나타내는 손상의 종류들이 논쟁의 균형을 변화시켰다. 전부는 아니지만 많은 인간의 암에는 유전적 손상이 있고, 예기 되어져 왔던 모든 사실들이 결과적으로 구체화되었다. 인간의 암의 유전적 기원을 뒷받침하는 근거들은 명확하지는 않다: 암세포의 분자적 해부는 고고학과 유사하다고 말할 수 있다. -과거는 현재에 남아 있는 유물들로부터 추론된다.

종양 형성에 대한 충분한 설명은 힘들어져만 보인다. 암세포에서 많은 유전적 손상은 아직도 더 많은 것이 밝혀져야 되고, 악성 세포를 만들어 내는 데 요구될지도 모르는 상유전현상(epigenetic phenomena)에 대한 실험적 결과도 적다. 그럼에도 불구하고 암세포에서 유전적 손상에 대한 연구와 손상이 유전자의 생화학적 기능에 어떻게 영향을 미치는가에 대한 설명이 암의 파괴력을 정복하고, 이해하는데 있어서 현재 우리들의 최고의 바램이 되었다.

References

- 1) 김윤수 : 생화학, 의학문화사, 서울, 제3판 (1992)
- 2) 고성균 · 김성준 · 김종봉 등 : 유전자의 분자 생물학. 탐구당. 서울. 제4판 (1995)
- 3) Aaranson, S. A., and Pierce, J. H. : *Molecular mimicry of growth factors by products of tumor viruses. Cancer cells* 2 : 212~214, 1990
- 4) Alitalo, K., and Schwab, M. : *Oncogene amplification in tumor cells. Adv. Cancer*

- Res*; 47 : 235~282, 1986
- 5) Bishop, K. M. : *The molecular genetics of cancer. Science* 235 : 305~311, 1987
- 6) Bishop, J. M. : *Oncogenes and clinical cancer. In oncogenes and the molecular origins of cancer, R. A. Weinberg, ed (New York; Cold spring Harbor Laboratory press)*, pp 327~358, 1989
- 7) Bishop, J. M. : *Molecular Themes in Oncogenesis, Cell* 64 : 235~248, 1991
- 8) Hunter T : *Oncogenes and proto-oncogenes : how do they differ ? : J Natl Cancer Inst.* 73 : 773~786, 1987
- 9) Hunter T. : *Cooperation between Oncogenes, Cell* 64 : 249~270, 1991
- 10) Hunter T. : *The functions on oncogene products. Immunity to Cancer II Alan R. Liss, Inc*, pp 25~34. 1989
- 11) Jonathan C. Irish, M.D., MSc, FRCS; Alan Bernstein, PhD : *Oncogenes in Head and Neck Cancer. Laryngoscope* 103 : 42~52, 1993
- 12) Knudson. A. G. : *Hereditary Cancer, Oncogene, and Antioncogenes, Cancer Research* 45 : 1437~1443., 1985.
- 13) Lance A. Liotta, Patricia S. Steeg, William G. Stetler-Stevenson : *Cancer metastasis and Angiogenesis : An Imbalance of Positive and negative Regulation. Cell* 64 : 327~336. 1991
- 14) Leonard JH, Kearsley JH, Chenevix-Trench G, Hayward NK. : *Analysis of gene amplification in head and neck squamous cell carcinoma. Int. J Cancer* 48 : 511~515. 1991
- 15) Peter C. Nowell : *Mechanism of Tumor Progression, Cancer research* 46 : 2203~2207. 1986
- 16) Rowley J : *Human oncogene locations and chromosome aberration, Nature* 301 : 290~291. 1983

- 17) Tadokoro K, Ueda M, Ohshima T, et al. : *Activation of oncogenes in human oral cancer cells : a novel codon 13 mutation of C-Ha-ras-1 and concurrent amplifications of C-erbB-1 and C-myc.* *Oncogene* 4 : 499~505. 1989
- 18) Varmus HE : *The molecular genetics of cellular oncogenes.* *Annu Rev Genet* 18 : 553, 1984
- 19) Weinberg RA : *The action of oncogenes in the cytoplasm and nucleus,* *Science* 230 : 770~776. 1985
- 20) Yunis JJ, Soreng AL, Bowe AE : *Fragile sites are targets of diverse mutagenous and carcinogen.* *Oncogene* 1 : 59. 1987