16 암유전학

개요

16.1 암은 세포증식이라는 특성을 보이는 질병의 집합체이다
16.2 많은 종류의 유전자 돌연변이가 암을 유발한다
16.3 염색체 수와 구조의 변화는 종종 암과 관련이 있다

- 췌장암의 사망률은 매우 높으며 대부분 6개월 이내에 사망.
- 2006년 췌장암 발달과정에 중요한 핵심 유전자를 발견.
- 팔라딘 유전자의 과발현이 췌장암의 발현과 전이를 일으키는 원인으로 판명됨.
- 팔라딘 2번 엑손지역의 돌연변이가 췌장암을 일으킴.
- 팔리딘 유전자는 상염색체 우성형질로 유전됨.

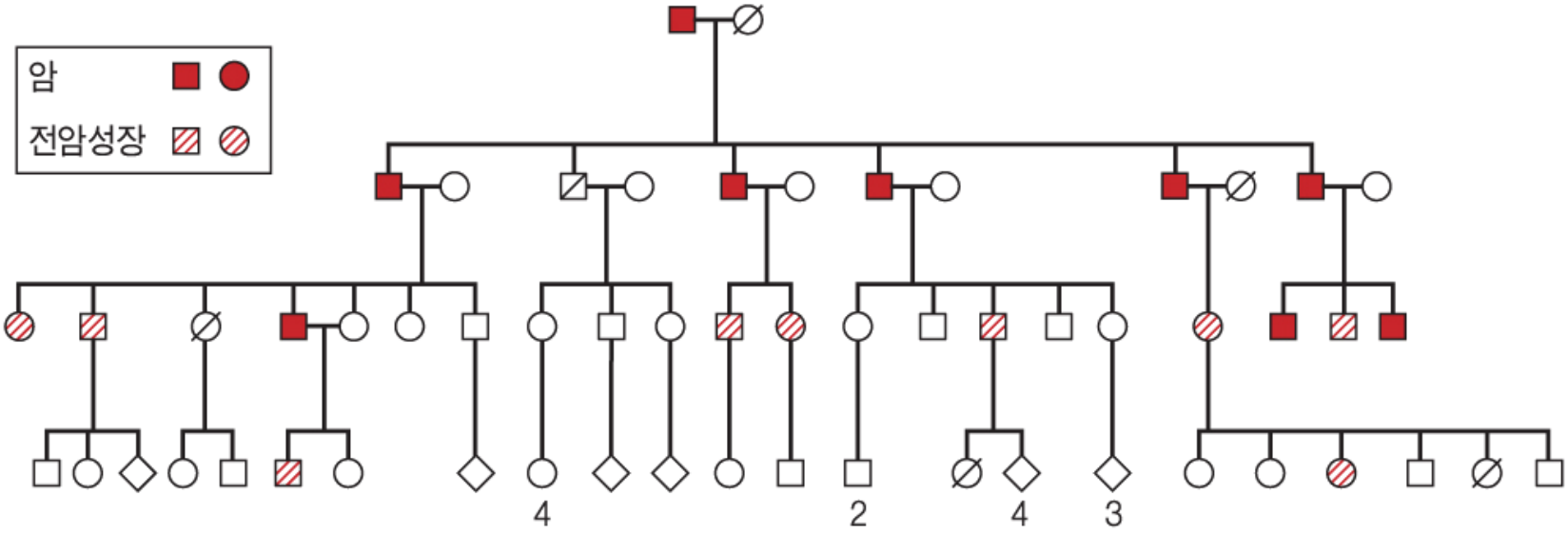


그림 16.1 | 췌장암은 돌연변이 팔라딘 유전자를 가진 가족에게서 상염색체 우성형질로 유전된다.

표 16.1 2012년 미국에서의 암 발생빈도와 사망률

암종	연간 신규 암 발생 건수	연간 사망자 수
전립선암	241,740	28,170
유방암	229,060	39,920
폐와 기관지암	226,160	160,340
결장과 직장암	143,460	51,690
림프종	79,190	20,130
흑색종	76,250	9,180
방광암	73,510	14,880
백혈병	47,150	23,540
자궁암	47,130	8,010
췌장암	43,920	37,390
구강암과 인두암	40,250	7,850
간암	28,720	20,550
뇌암과 신경계암	22,910	13,700
난소암	22,280	15,500
위암	21,320	10,540
자궁경부암	12,170	4,220
심장을 포함하는 연조직암	11,280	3,900
전체 암종	1,638,910	577,190

➢ **암은 세포증식이라는 특성을 보이는 질병의 집합체.**

- 암세포는 빠르고 연속적인 세포분열을 통해 정상세포를 몰아냄.
- 악성종양을 구성하는 세포는 해당 종양부위에서 분리되어 다른 곳으로 이동하여 자리를 잡게되고 결국 새로운 종양을 생성.
- 정상세포는 촉진과 억제신호 모두 반응하여 조절되는 반면 암세포는 신호의 이상에 의해 높은 성장률을 초래함.
- 암(악성종양)의 원인은 분명히 DNA 결함이 원인임.

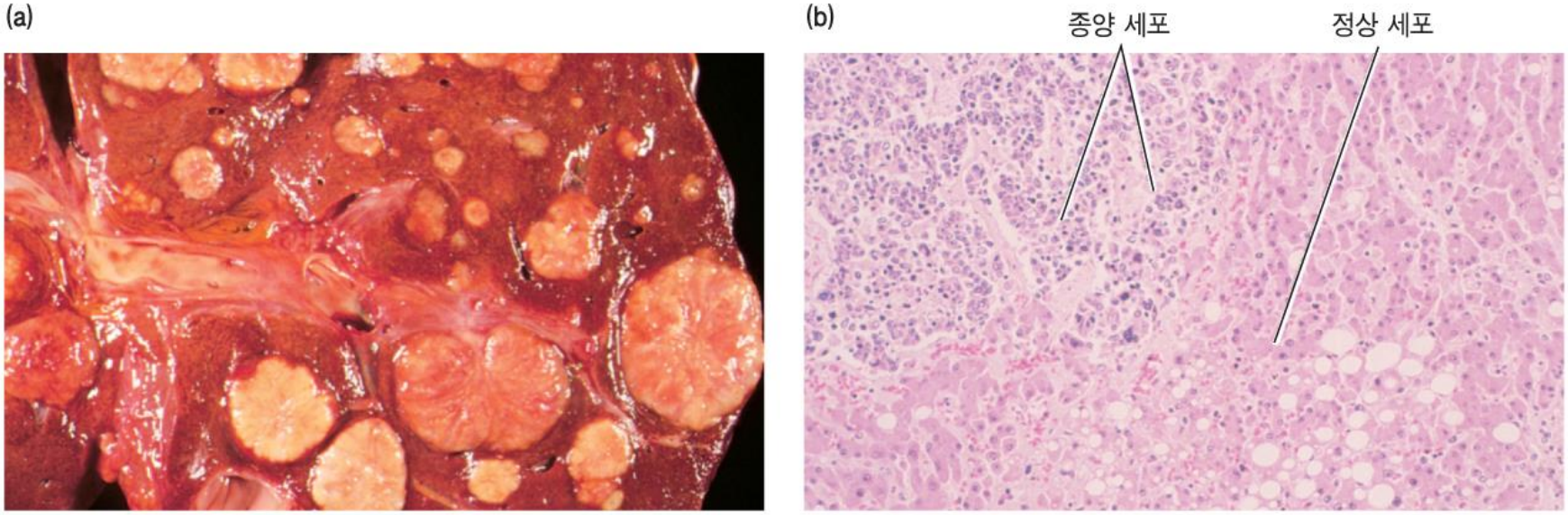


그림 16.2 | 암세포의 비정상적인 증식으로 정상 세포를 밀어내는 종양이 생성된다. (a) 인간의 간에서 자라는 전이성 폐종양 덩어리(흰색 돌출부). (b) 보다 크고 밝은 색의 정상 간세포가 포함된 부위를 침윤하고 있는 작고 어두운 색을 띤 종양 세포 부위를 보여주는 (a)에서의 절편에 대한 광학현미경 사진.

➢ 누드손의 다단계 암 모델.

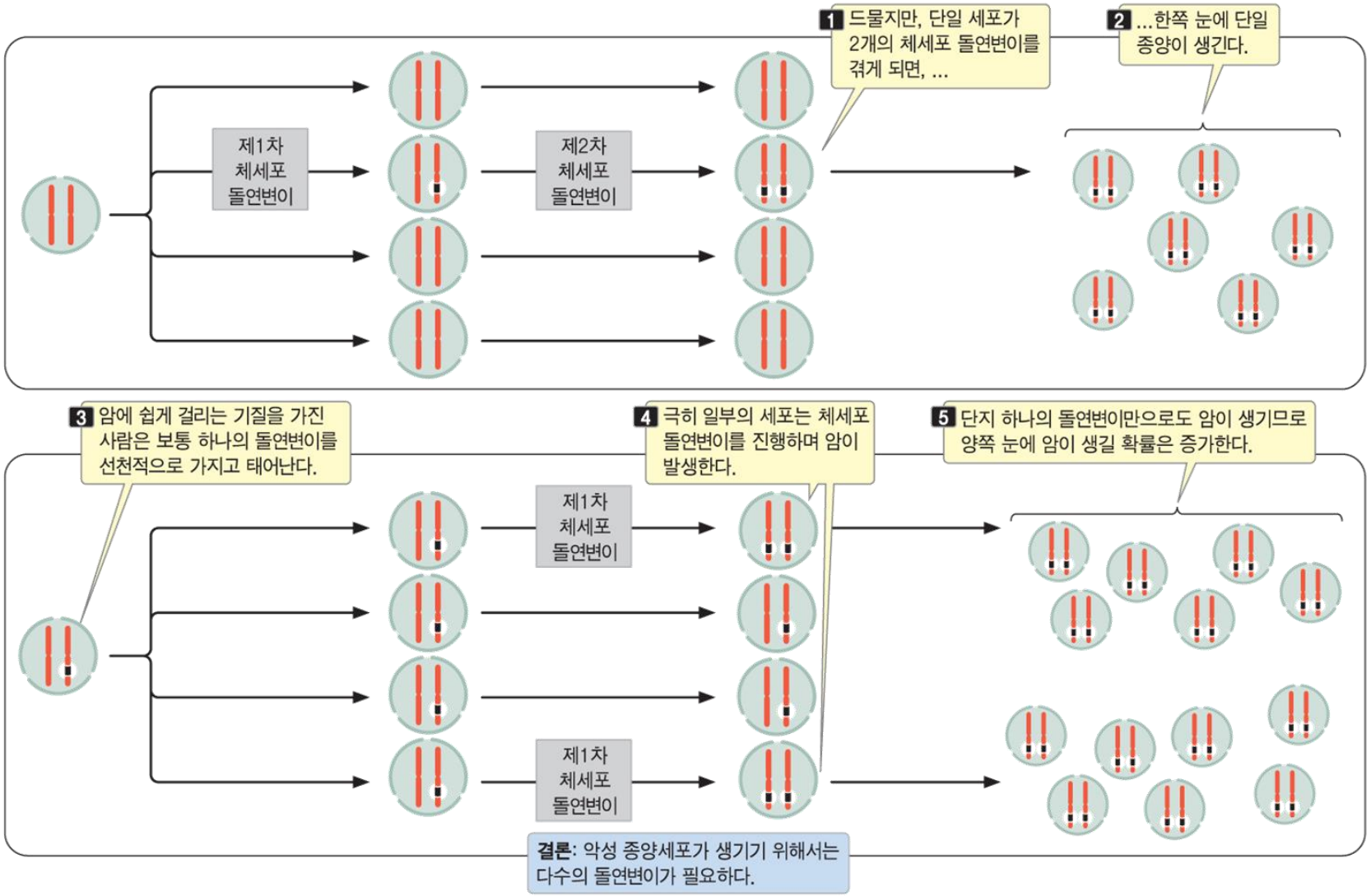


그림 16.3 | 누드손(Alfred Knudson)은 망막아종이 암 발생에 필요한 두 가지의 독립된 유전결함으로부터 생긴다고 제안하였다.

➢ 클론화를 통한 종양의 진화.

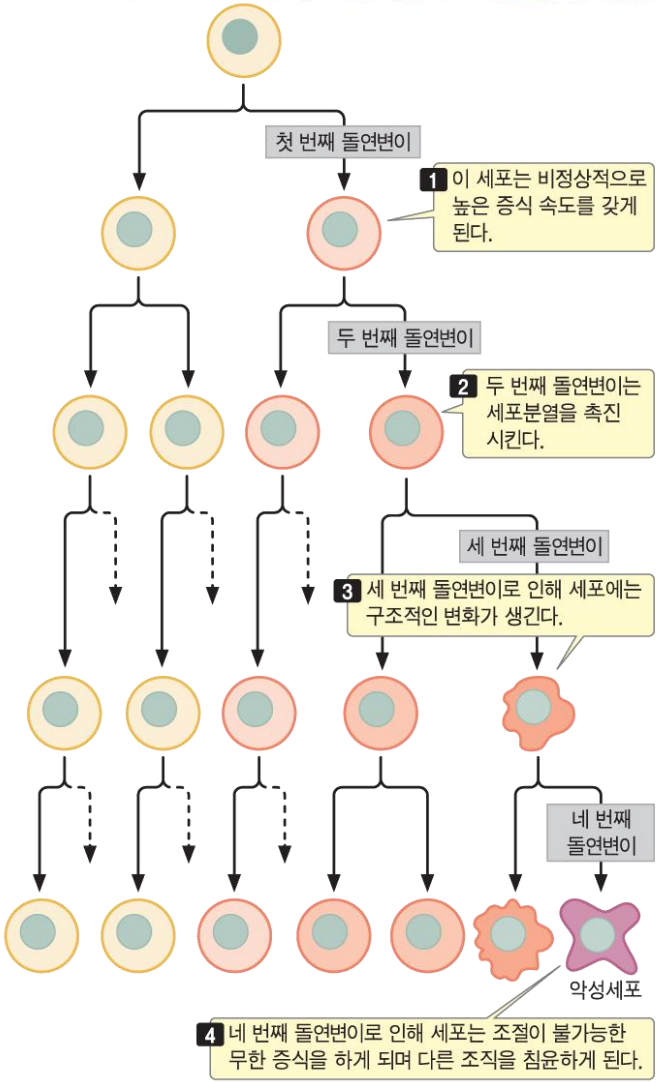


그림 16.4 | 클론 진화 과정을 통해 종양세포는 다수의 돌연변이를 획득함으로써 점차 공격적인 증식을 진행한다. 점선은 각 예에서 나오는 동일한 유형의 두 번째 세포를 표시하는 데 이용된다.

➢ 암 발생 과정에서 환경요인의 역할

- 암이 근본적으로는 유전병으로 생각됨.
- 하지만 대부분의 암은 유전되지 않으며 많은 암종은 환경인자에 의해 영향을 받음.
- 전 세계적으로 특정 암종의 발생빈도가 지역에 따라 편차를 보이는 것은 암 발생 과정에서 환경적인 요인의 역할이 중요하다는 것을 알 수 있음.
- 예를 들어 하와이와 일본의 암 발생빈도는 차이를 보이지만 하와이로 이주한 일본인의 암 발생률은 하와이 원주민과 거의 유사함.

표 16.2 암 발생빈도의 지리적 차이

암종	지역	발생빈도*
입술	캐나다(뉴파운드랜드)	15.1
	브라질(포탈레자)	1.2
비강과 인두	홍콩	30.0
	미국(유타)	0.5
대장	미국(아이오와)	30.1
	인도(봄베이)	3.4
폐	미국(뉴올리언스, 아프리카계 미국인)	110.0
	코스타리카	17.8
전립선	미국(유타)	70.2
	중국(상하이)	1.8
방광	미국(코네티컷, 위테스)	25.2
	필리핀(리잘)	2.8
전체 암종	스위스(바젤)	383.3
	쿠웨이트	76.3

*발생빈도는 인구 10만 명당 남성의 발생률로서 나이를 기준으로 표준화된 것임.

➢ **많은 종류의 유전자 돌연변이가 암을 유발함.**

- 인간의 유전자 중 350개 이상이 암 발생에 기여하는 것으로 밝혀짐.
- 더 많은 유전자가 기여할 것으로 생각됨.
- 세포분열의 신호 중 한 가지라도 망가지면 암세포가 발생할 수 있음.
- 세포분열을 촉진하는 유전자의 돌연변이는 과도한 활성의 단백질을 만듦.
- 이런 촉진 유전자의 돌연변이는 보통 우성의 특징을 보임.
- 이처럼 우성의 형태로 암발생을 유발하는 촉진 돌연변이 유전자를 **발암유전자**(oncogene)이라고 함.

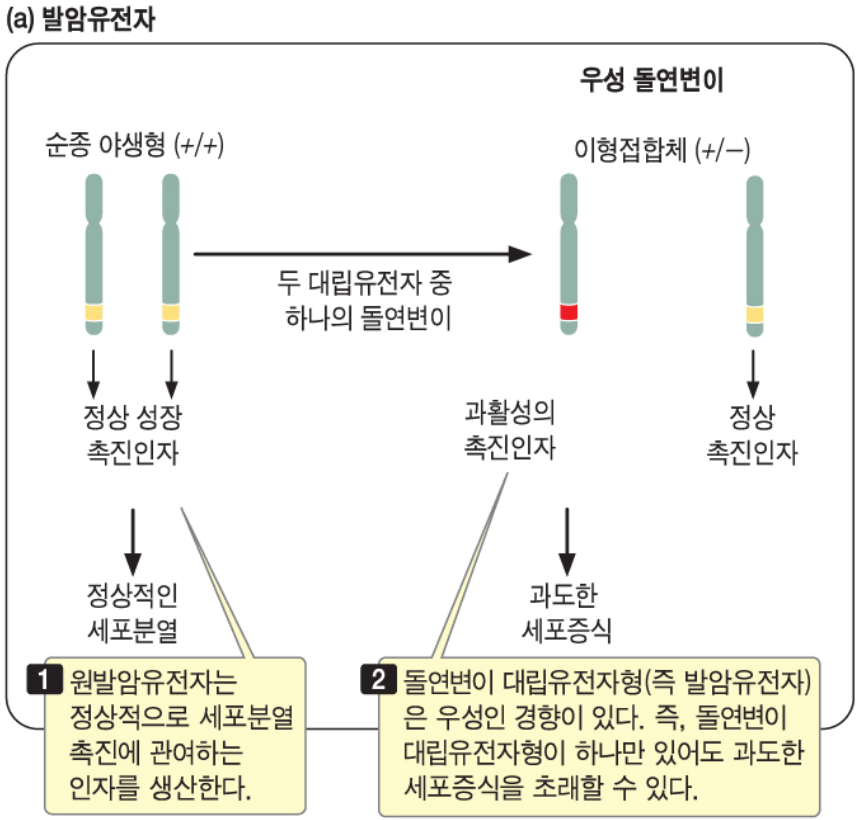


그림 16.5 | 발암유전자와 종양억제유전자 모두 암에 기여하지만 작용 방식에서는 차이점을 보인다.

- 억제 유전자가 불활성화되는 경우에도 세포분열이 촉진될 수 있음.
- 일반적으로 억제 유전자의 돌연변이는 열성효과를 보임.
- 그 이유는 상동염색체상의 두 대립유전자가 모두 돌연변이가 일어나면 세포분열 억제효과가 사라지기 때문.
- 암 발생과정에서 세포분열 억제효과를 나타내는 유전자를 **종양억제유전자 (tumor-suppressor gene)**이라고 함.

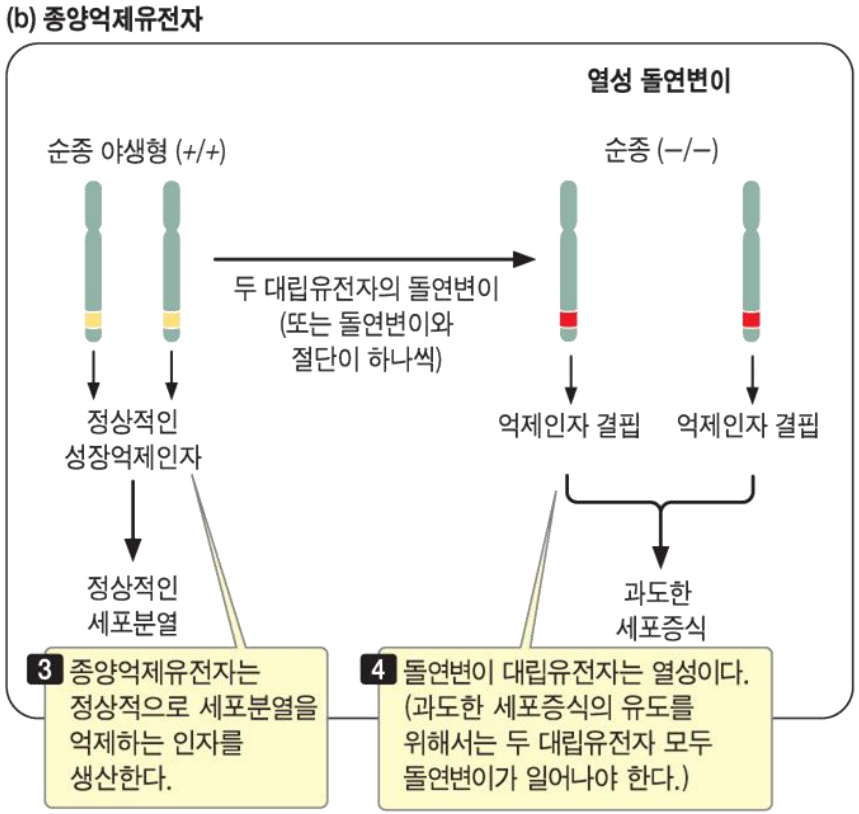


그림 16.5 | 발암유전자와 종양억제유전자 모두 암에 기여하지만 작용 방식에서는 차이점을 보인다.

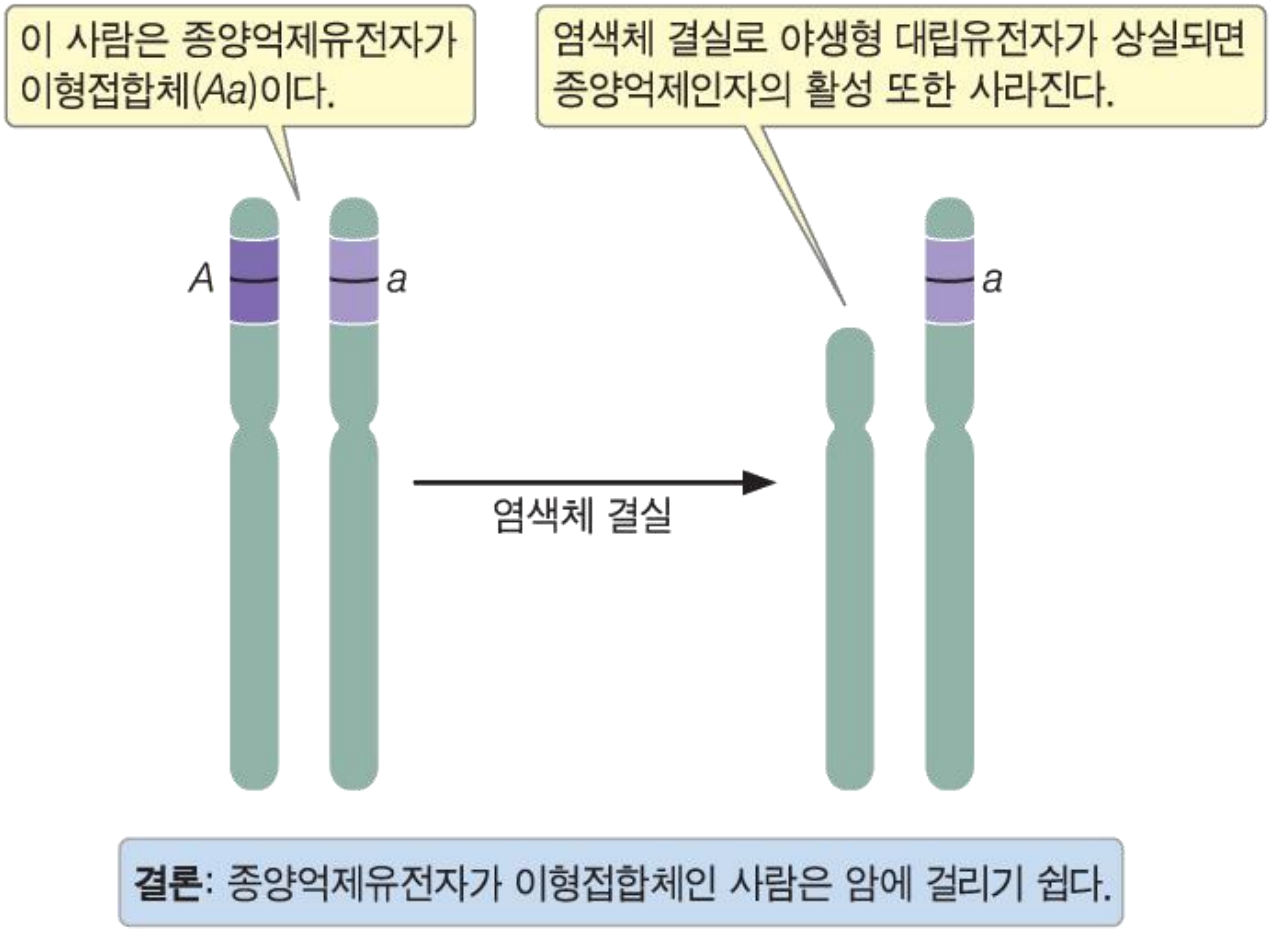


그림 16.6 | 이형접합성 상실(loss of heterozygosity)은 종종 종양억제유전자가 이형접합체인 사람에게서 암을 유발한다.

- 처음으로 발견된 종양억제유전자는 망막아종 유전자(Retino-blastoma; RB로 표기)임.
- 13번 염색체의 큰 부위가 망막아종 세포에서 결손되어 있음을 확인하였고, 그 후에 RB유전자가 이런 염색체 부위에서 분리됨.
- 대표적인 종양억제유전자는 다음 표와 같음.

표 16.4 종양억제유전자의 기능

유전자	단백질의 세포 내 위치	기능
NF1	세포질	GTPase 활성화
p53	핵	전사인자, 세포자살 조절
RB	핵	전사인자
WT-1	핵	전사인자

자료: J. Marx, Learning how to suppress, *Science* 261:1385, 1993.

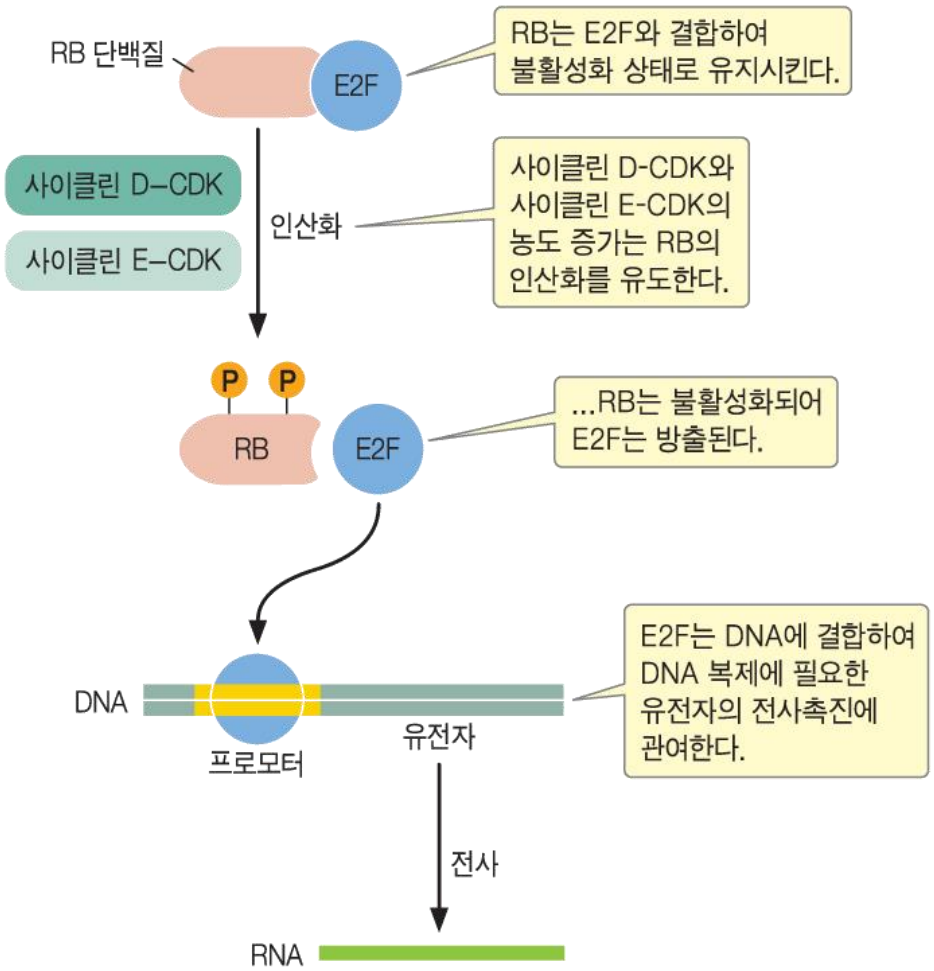


그림 16.7 | RB 단백질은 전사인자인 E2F와 결합함으로써 G_1/S 검문지점을 통한 세포주기 진행을 조절한다.

➢ **염색체 수와 구조의 변화는 종종 암과 관련이 있음.**

- 대부분의 종양에는 염색체 돌연변이가 일어난 세포들이 포함되어 있음.
- 이런 염색체 돌연변이가 암의 원인인지 결과인지에 대해 유전학자들은 오랫동안 논쟁해 왔음.
- 어떤 유형의 종양은 일관되게 특정 염색체 돌연변이와 연관되어 있음.
- 예를 들어 대부분의 만성골수성백혈병(CML)은 22번과 9번 염색체 간의 상호전좌와 연관됨.
- 이런 연관성은 염색체 돌연변이가 암의 원인일 수 있음을 시사함.
- 아직 많은 암들과 특정 염색체 이상과의 연관성이 밝혀지지 않았고 오히려 지금은 개개의 유전자 돌연변이가 많은 종류의 암 발생의 원인이 되는 것으로 알려짐.
- 그런데도 염색체 불안정성은 암세포의 일반적인 특성이며, 염색체 돌연변이의 축적을 통해 암 발생 과정의 원인이 되는 개별 유전자에 영향을 줄 수 있을 것으로 추정됨.
- 따라서 염색체 돌연변이는 암의 원인이기도하고 결과이기도 함.

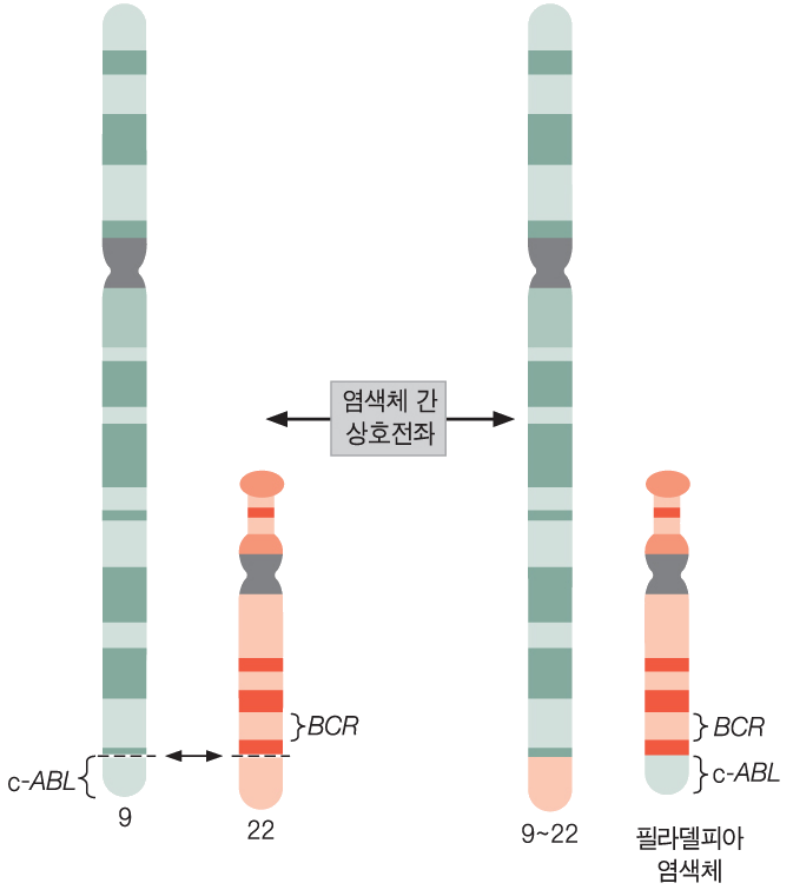


그림 16.8 | 9번과 22번 염색체 간의 상호전좌로 인해 만성골수성백혈병(CML)이 발병한다.

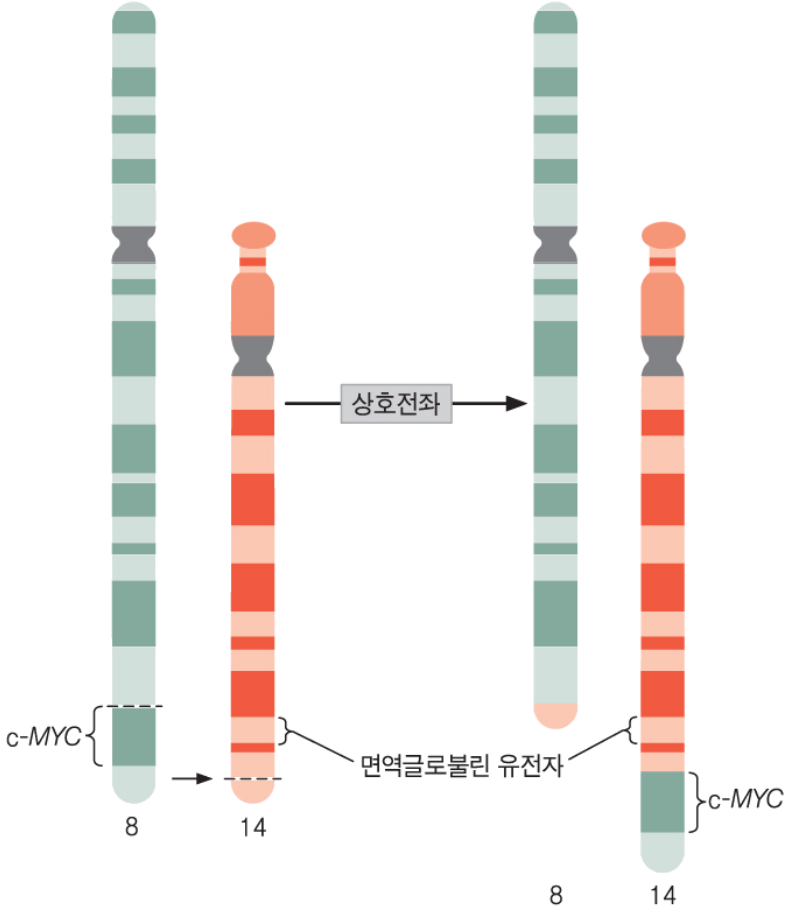


그림 16.9 | 8번과 14번 염색체 간의 상호전좌로 인해 버킷림프종이 발생한다.

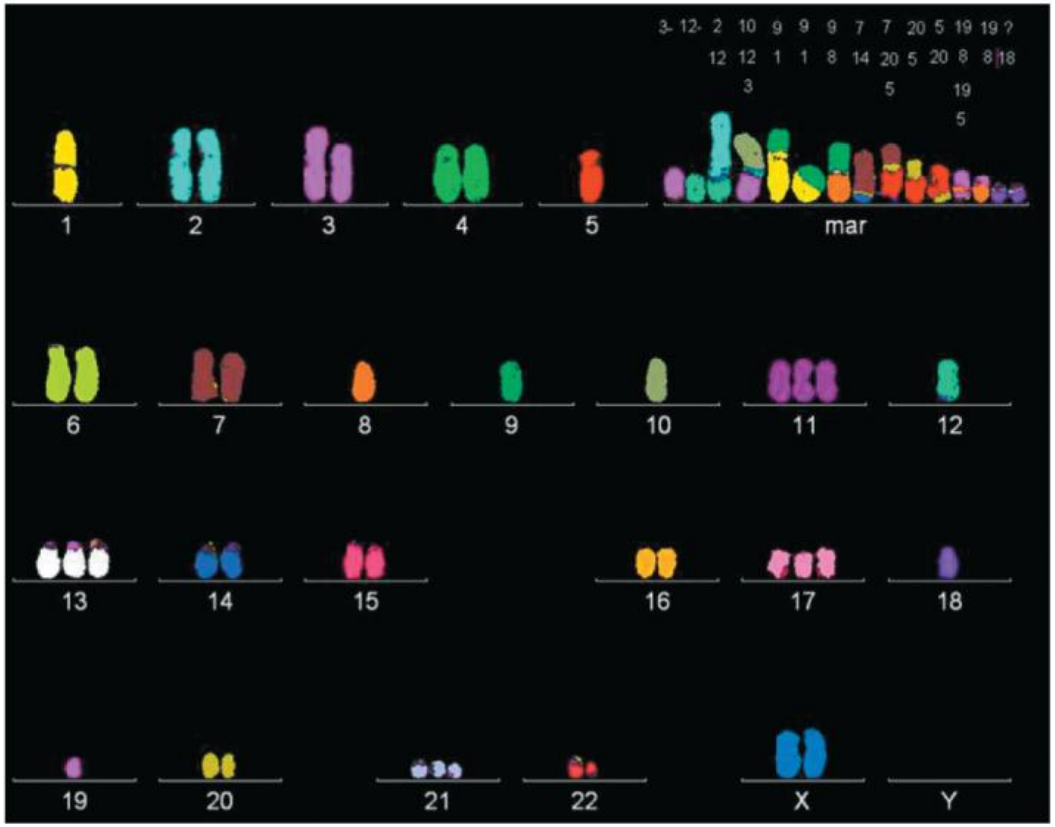


그림 16.10 | 암세포들에서는 종종 염색체 첨가, 소실 그리고 재배열과 같은 염색체 이상이 발견된다. 여기에 보이는 것은 수많은 염색체 이상을 가진 대장암 세포의 염색체이다.

➢ 특정 암과 연관된 바이러스.

- 바이러스는 동물에서 발견되는 많은 수의 암과 연관되며 바이러스 중 일부는 적어도 일부 인간 암 발생의 원인이 되고 있다는 증거가 있음.
- 예를 들어 난소암에 걸린 여성 중 95%가량에서 인간 파필로마 바이러스(human papilloma virus, HPV)감염이 확인됨.

표 16.5 바이러스와 연관된 인간 암종

바이러스	암
인간 파필로마 바이러스(HPVs)	난소암, 음경암, 외음부암
B형 간염 바이러스	간암
인간 T 세포 백혈병 바이러스 1(HTLV-1)	성인의 T 세포 백혈병
인간 T 세포 백혈병 바이러스 2(HTLV-2)	털세포 백혈병
엡스타인바 바이러스	버킷림프종, 인두비암, 호킨스림프종
인간 허피스 바이러스	카포시육종

유의사항: 암과 바이러스 간의 연관성을 나타내는 예들 중 일부는 특정 집단과 지역에서만 발견된다.

➢ **레트로바이러스와 암.**

- 레트로바이러스는 숙주 유전자에 돌연변이나 재배열을 초래하거나 원발암유전자를 발암유전자로 전환시킴으로써 암을 발생시킴.

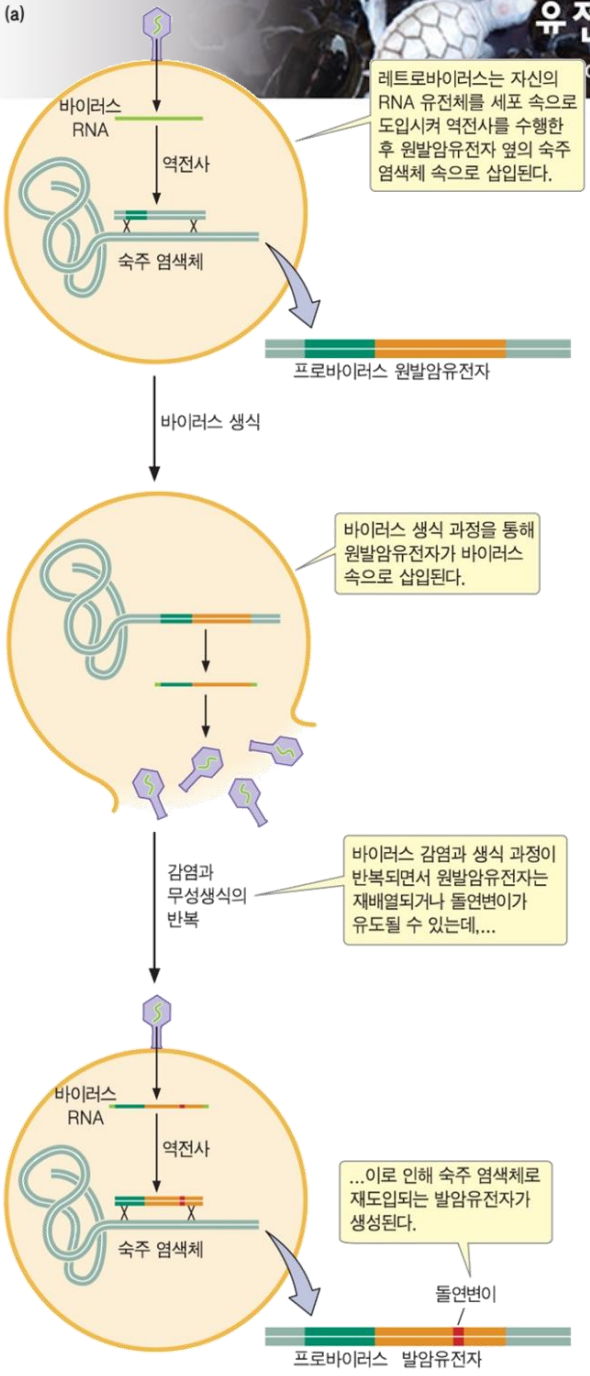


그림 16.11 | 레트로바이러스는 원발암유전자의 돌연변이와 재배열(a) 및 원발암유전자 근처에 강력한 프로모터의 삽입(b) 등을 통해 암을 일으킨다.

➢ 레트로바이러스와 암.

- 암 발생에 기여하는 다른 방법으로는 숙주유전자의 발현에 영향을 주는 것임.
- 종종 레트로바이러스는 자신의 강력한 프로모터를 이용하여 지신의 유전물질이 숙주세포에서 확실하게 전사되도록 함.
- 프로바이러스가 원발암유전자 곁에 삽입되면 바이러스성 프로모터는 원발암유전자의 발현을 촉진시켜 세포증식을 유도할 수 있음.

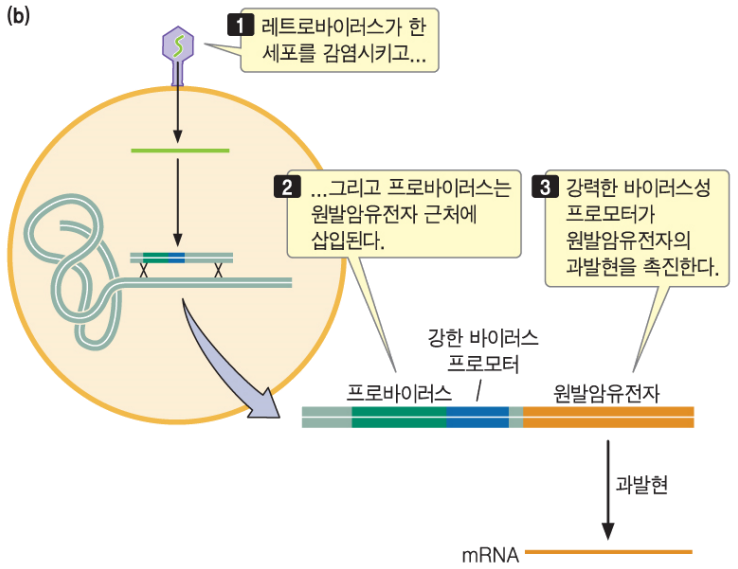


그림 16.11 | 레트로바이러스는 원발암유전자의 돌연변이와 재배열(a) 및 원발암유전자 근처에 강력한 프로모터의 삽입(b) 등을 통해 암을 일으킨다.