

2021. 9. 1 (수) / 즉시

문의 : 담당자 연락처 (02-740-8251)
 연구책임자 김종일 교수 (02-740-8251), 박영주 교수 (02-2042-4183) / 공동교신저자
 연구진 이영아 교수, 박사과정 이현정 / 공동 제1저자

소아 갑상선암에서 변이 유전자에 대한 표적치료 효과 확인

- 표적치료 후 종양크기 감소 및 방사성 동위원소 치료 효과 증가 -

소아청소년기 갑상선암은 성인에 비해 더 진행된 상태로 발견되는 경우가 많고 재발률도 높은 질병이다. 서울대 의대 연구팀은, 소아와 성인의 대규모 전사체 비교 연구를 통해, 소아에서 융합 유전자 변이 빈도가 성인에 비해 높다는 것을 밝혔다. 또한, 방사성 요오드 치료제의 암세포내 흡수율이 낮아 치료에 반응하지 않는 어린 소아에서, 융합 유전자 변이 표적치료 후 방사성 요오드 치료제 흡수율이 회복됨을 세계 최초로 확인하였다.

이 연구는 소아 갑상선암의 발병기전을 규명하고, 유전자 변이에 근거한 표적치료를 통해 치료 효율을 올리는데 크게 기여할 것이다.

- 소아청소년기 갑상선암은 진단 당시 성인에 비해 병기가 높아서 림프절, 폐전이 동반 비율이 높지만, 수술 후 방사성 요오드 치료에 대한 반응은 양호한 편이다. 그러나, 진행성 갑상선암에서 방사성 요오드 치료에 반응하지 않는 경우가 있기 때문에 소아청소년기 갑상선암의 분자유전학적 특징을 알고, 종양의 유전자 변이에 근거한 표적 치료(targeted therapy)를 고려할 필요가 있다.
- 서울대 의대 생화학교실 김종일 교수(유전체의학연구소 소장), 내과학교실 박영주 교수, 소아과학교실 이영아 교수, 의과학과 박사과정 이현정 등으로 구성된 연구팀은 소아청소년기 갑상선 유두암의 분자유전학적 특징을 규명하였

다. 청소년에서는 성인과 비슷하게 *BRAF^{V600E}* 유전자 변이의 빈도가 높았지만, 어린 소아의 경우 성인과 달리 융합 유전자 변이 (*RET*, *TRK*, *ARK* fusion 등) 빈도가 높았다.

- 소아와 성인 갑상선암에서 전사체 (transcriptome) 결과를 비교하였을 때, 융합 유전자 변이를 가진 소아 갑상선암은 성인 갑상선암에 비해 소듐-요오드 공동수송체 (Na-I symporter) 관련 *SLC5A5*을 포함한 갑상선 분화 유전자 발현이 낮았다. 특히, 방사성 요오드 치료에도 불구하고 폐 전이가 진행된 어린 소아 2명의 종양에서 *CCDC6-RET*, *TPR-NTRK1* 변이가 확인되었는데, *SLC5A5* 발현이 낮았고, 방사성 요오드의 전이암 조직 내 흡수율이 낮았다. 이들 소아를 대상으로 종양분과(소아청소년과 강형진 교수, 내과 오도연 교수)에서 각각 *RET*, *TRK* 변이를 각각 표적하는 셀퍼카티닙(selpercatinib), 라로트렉티닙(larotrectinib) 치료를 시행한 결과, 종양 크기가 감소하고 방사성 요오드가 전이암에 잘 흡수되었다.
- 세포실험에서 *TRK* 변이 양성 세포에서 요오드 흡수율이 감소하였으나 *TRK* 변이의 표적 치료제 투여 후 소듐-요오드 공동수송체 발현이 증가하고 방사성 요오드 흡수가 유의하게 증가하였다.
- 이 연구는, 방사성 요오드 치료에 반응하지 않는 어린 소아에서, 표적치료가 가능한 유전자 변이를 우선적으로 확인하고 이를 바탕으로 하는 표적치료와 방사성 요오드 치료를 병행하는 것이 효과적인 치료 전략이 될 수 있음을 제시하였다는 점에서 큰 의의가 있다.
- 이 결과는 실험연구 의학 분야의 세계 3위 학술지인 'The Journal of Clinical Investigation' (인용지수 14.808, 실험연구 의학 분야 상위 1.79%)에 9월 1일(수)자로 게재될 예정이며, 이 학술지가 선정한 9월의 주요 논문에 포함되어 이달의 연구(JCI This Month) 10월호에도 소개될 예정이다. 이번 연구는 교육부, 보건복지부, 과학기술정보통신부 및 서울대학교의 지원으로 수행되었다.
- 논문명 : NTRK- and RET-fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake

연구결과

NTRK- and RET-fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake

Young Ah Lee, Hyunjung Lee, Sun-Wha Im, Young Shin Song, Do-Youn Oh, Hyoung Jin Kang, Jae-Kyung Won, Kyeong Cheon Jung, Dohee Kwon, Eun-Jae Chung, J. Hun Hah, Jin Chul Paeng, Ji-hoon Kim, Jaeyong Choi, Ok-Hee Kim, Ji Min Oh, Byeong-Cheol Ahn, Lori J. Wirth, Choong Ho Shin, Jong-Il Kim, Young Joo Park
(The Journal of Clinical Investigation, *in press*)

방사성 요오드 치료에 불응하는 소아청소년기 진행성 갑상선유두암 환자에서 성인과 다른 분자유전학적 특징을 규명하는 것은 매우 중요하다.

소아청소년기 20세 미만 갑상선 유두암 106명의 종양 조직에서 유전자 변이를 확인하였고, 일부에서 성인 125명 환자의 갑상선암 조직과 비교하기 위해 전사체 분석을 시행하였다. 연구결과 80명에서 유전자 변이 양성으로, 융합(fusion) 유전자 변이 31명 (*RET* 21명, *ALK* 5명, *NTRK* 1 또는 3 4명), 점 돌연변이 47명 (*BRAF^{V600E}* 40명, *TERT* 1명, *BRAF^{V600E}* 및 *TERT* 1명, *DICER1* 5명)이었다. 어린 소아에서 주로 확인되는 융합 유전자 양성 갑상선암은 청소년에서 주로 발견되는 *BRAF^{V600E}* 양성 갑상선암에 비해 진단 당시 병기가 높고, 재발률이 높았다. 전사체 분석 결과, 융합 유전자 양성인 소아기 갑상선암은 성인 갑상선암에 비해 소듐-요오드 공동수송체 *SLC5A5*를 포함한 갑상선분화관련 유전자들의 발현이 낮았다. 특히, 방사성 요오드 치료에도 불구하고 폐 전이가 진행한 어린 소아 2명에서 각각 종양에서 확인된 유전자 변이인 *CCDC6-RET*, *TPR-NTRK1* 변이를 각각 표적하는 셀퍼카티닙(selpercatinib), 라로트렉티닙(larotrectinib) 치료를 시행하였다. 표적 치료 결과 종양 크기가 감소하고, 전이암인 폐에서 방사성 요오드 흡수율이 회복되었다.

방사성 요오드 치료에도 불구하고 진행되는 소아기 갑상선암 환자에서 표적치료가 가능한 유전자 변이 여부를 확인하기 위한 분자유전학적 검사는 매우 중요하고 우선적으로 필요하다. 본 연구는 표적치료 후 방사성 요오드 흡수율이 회복된 증례를 통해서 병합치료의 가능성을 국내외 처음으로 제시하였다.

용 어 설 명

1. 갑상선 유두암 (Papillary Carcinoma of Thyroid)

- 분화 갑상선암 중에서 가장 흔한 유형으로, 국소 침범, 림프절, 폐, 뼈 등의 전이가 가능하다. 방사선 노출 등이 알려진 위험요인이다. 소아가 성인에 비해 진단 시 병기가 높으며 재발률은 높지만 생존 예후는 더 좋은 것으로 알려져 있다.

2. 유전적 변이 (Genetic alterations)

- 유전적 변이에는 염색체 이상과 유전자 돌연변이가 포함된다. 염색체 이상은 일반적으로 세포 분열 중에 발생하며 염색체 수를 포함하는 수치적이거나 하나 이상의 염색체의 비정상적 구성을 포함하는 구조가 말한다. 유전자 돌연변이는 DNA 유전자 서열의 영구적인 변화이다. 정상적인 DNA 복제 동안 또는 환경 요인에 대한 반응으로 발생할 수 있다.

3. 전사체 (Transcriptome)

- 생물학의 중심 가설(Central Dogma)에 따르면, DNA에 기록되어 있는 서열 정보는 RNA 서열로 전사(베껴짐, transcription)된 다음, 단백질의 아미노산 서열로 번역(translation)되어 단백질의 구조와 기능을 결정한다. 세포내 RNA의 전체 서열 정보를 전사체(transcriptome)라고 부른다. 전사체를 분석함으로써 유전적 변이의 유무나, 유전자의 양적 증감을 알아낼 수 있다. 융합유전자와 같은 유전적 변이는 DNA 서열을 분석하는 것보다 RNA 서열을 분석함으로써 더 쉽고 정확하게 찾아낼 수 있다.

4. 융합유전자 (Fusion Gene)

- 염색체 역위 (inversion, 일부가 잘라져서 뒤집어지는 현상), 전위 (translocation, 서로 다른 염색체 부위가 이어지는 현상) 등이 발생하면, 원래 별개로 발현되어야 할 유전자 2개가 하나로 융합되어 발현되는 경우가 있다. 특히 원래 발현되지 않아야 할 종양유전자가 다른 유전자와

융합됨으로써 발현되는 경우 암을 초래하는 원인이 될 수 있다.

5. 종양유전자 (Oncogene)

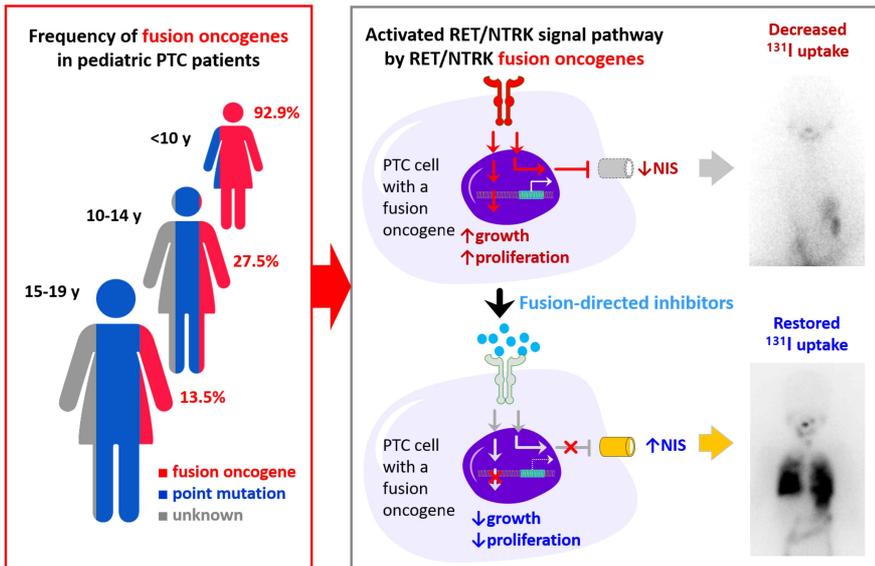
- 암 유발과 관련된 유전자를 말한다. 세포의 성장과 세포분열에 관여하는 정상 유전자에 변화가 일어나게 되면 세포의 사멸(Apoptosis)이 정상적으로 이루어지지 않아서 암으로 발전할 수 있다.

6. 표적 치료 (Targeted therapy)

- 약물이나 기타 물질을 사용하여 특정 유형의 암세포를 식별하고 공격하는 일종의 암 치료법이다. 표적 요법은 단독으로, 또는 기존의 표준 치료 (수술, 화학요법, 방사선치료, 방사성 요오드 치료 등)와 병용하여 가능하다. 대부분의 표적 치료제는 저분자 약물 또는 단일 클론 항체이다.

그림 설명

소아청소년기 갑상선암의 연령별 유전적 변이의 빈도와
융합 유전자 (*RET*, *NTRK*) 변이에 근거한 표적 치료의 효과



소아청소년기 갑상선암의 연령에 따른 유전자 변이의 빈도를 확인한 결과, 10세 미만, 10-14세, 15-19세 연령으로 갈수록 융합 유전자 변이 (fusion oncogene) 빈도는 92.9%, 27.5%, 13.5%로 감소하였고, 점 돌연변이 (point mutation) 빈도는 점차 증가하였다. *RET*, *NTRK1* 융합 유전자 변이를 가진 갑상선암 조직에서 소듐-요오드 공동수송체 (Na-Iodine symporter, NIS) 발현이 감소되고 방사성 요오드의 흡수율이 감소 되어 있었다. 방사성 요오드 치료에도 불구하고 폐 전이가 진행한 소아들에서 종양에서 확인된 *RET*, *NTRK1* 융합 유전자 변이에 대한 표적치료를 각각 시행한 결과, 종양 크기가 감소하고 전이암 폐 조직에서의 방사성 요오드 흡수율이 회복되었다.