

암관련 유전자

계명대학교 의과대학 해부학교실

장 성 익

1. 서 론

암은 유전자의 병(Bishop, 1987)이라고 정의되면서 암은 현재 우성이든 열성이든 유전자의 변이, DNA의 재배열 및 점변이 등으로 인하여 유전자의 표현이나 생화학적 작용이 달라진다는 것은 이미 증명되어 있다. 그러면 변형된 유전자의 실체는 무엇이며 어떻게 이런 변형된 유전자가 종양으로 성장시킬수 있는나? 하는 것이 이 시점에서 암 연구의 가장 근본적인 연구의 초점인 것 같다. 유전자의 손상을 받으면 다음과 같은 사실로서 암으로 된다고 설명되어진다. 첫째, 선천성으로 유전자의 병이 있는 환자에서 암이 많이 발생되고(예, Bloom's syndrome ; Lynch등, 1976) 둘째, 암세포에서는 염색체이상이 동반되며 셋째, DNA에 손상을 받았을 때 수복할 수 있는 능력과 암 감수성(cancer susceptibility)이 매우 밀접한 관계를 갖고 있으며 넷째, 암화과정에 있어서 발암물질의 변이능력(mutagenic potential)이 증명되고 있다. 이런 모든 것은 지금 암유전자와 항암유전자의 발견으로 어느 정도 설명할 수 있게 되었다. 사람에게 정상적으로 존재하는 유전자가 손상을 받거나 선천적으로 이상이 생겨 유전자 작용이 바뀌므로서 암으로 발전되는 mystery를 풀기 위하여 우선 이들 유전자에 대한 정확한 지식이 필요할 것으로 생각된다. 최근 5년사이에 분자생물학적 기술이 뛰어나게 발전하면서 이 방면의 연구가 워낙 빨리 이루어지고 있고 때로는 확률이 자꾸 바뀌어 곤혹스럽기도 하지만 그 근본적이고 기초적인 것은 그대로인 것 같다. 본인은 암의 세포유전학의 중요성을 기술한 바 있는데(Chang, 1991) 그것과 더불어 여러 암 관련 학회에서 최근에 소개된 내용과 본인의 실험결과 등을 엮어 기술하고자 한다. 덧붙이고 싶은 것은 가급적이면 특정암에 대한 것은 기술을 하지

않을 작정이다. 왜냐하면 특정암에 대한 특정 암유전자나 항암유전자의 관련은 이 시점에서는 별 의미가 없기 때문이다.

2. 명칭의 정의

- 1) Retroviral oncogene(v-onc) ; 표적세포를 악성으로 형질전환시킬 수 있는 급성 RNA virus의 유전자
- 2) Proto-oncogene(cellular oncogene : c-onc) ; 정상적으로 사람이나 포유동물에 존재하는 유전자로서 점변이나 재배열 등으로 활성화되어 세포성 형질전환 유전자로 될 수 있는 유전자
- 3) Cellular transforming gene(activated proto-oncogene) ; 우성으로 작용하는 유전자로서 표적세포를 악성으로 형질전환시키는 유전자
- 4) Antioncogene(tumor suppressor gene) ; 열성 유전자로서 이 유전자가 없거나 기능장애를 일으켜 세포가 정상 성장을 못하고 결국 암으로 이행되게 하는 유전자
- 5) Modulating gene ; 암세포와 숙주세포사이를 조절하는 유전자로서 예를들면 암세포와 정상세포에서 면역반응이 다르게 나타나는 것 등이다.

3. Retrovirus의 암유전자

암 유전자를 이해하기 위하여는 우선 retrovirus를 알아야 한다. 왜냐하면 virus침입으로 인한 종양과 정상 세포내에 존재하는 암발생능력(oncogenic potential)의 관계를 연결시켜 주기 때문이다. 모든 RNA 종양 virus는 retrovirus이나 모든 retrovirus는 종양과 관계없다는 사실은 매우 중요하다. Retrovirus가 암을 일으킨다는 것은 일찍이 Rous(1911)에 의하여 병아리에 sarcoma를 일으키는 Rous sarcoma virus(RSV)

의 발견으로부터 시작된 후 현재까지 약 20종의 암을 유발시키는 retrovirus의 암유전자가 발견되어 있다. (Table 1).

Retrovirus의 특징은 단순 나선형의 RNA genome으로 구성되어 있으며 그 크기는 3.5에서 9.0 kb정도로 다양하다. 일반적으로 예외도 있지만, 3개의

유전자로 구성되어 있는데 즉, gag유전자(group specific antigen), pol유전자(reverse transcriptase) 및 env유전자(envelop antigen)이다. 암유전자는 이들 3개의 유전자 이외의 RNA virus에 있는 독특한 유전자이다. Retrovirus를 암과 관련하여 분류하면 다음과 같다(Table 2).

Table 1. Retroviral oncogenes

Oncogene	Prototype virus(es)	Species of origin
abl	Abelson murine leukemia virus(Ab-MLA)	Mouse
erb A, erb B	Avian erythroblastosis virus(AEV)	Chicken
ets	E26	Chicken
fes, fps	Fuginami sarcoma virus(FuSV)	Chicken
	Snyder-Theilen feline sarcoma virus(St-FeSV)	Cat
	Feline sarcoma virus(GA-FeSV)	Cat
fgr, yes	Gardner-Rasheed feline sarcoma virus(GR-FeSV)	Cat
	Yamaguchi 73 sarcoma virus(Y73)	Chicken
	Esh sarcoma virus(ESV)	Chicken
fms	Susan McDonough feline sarcome virus (SM-FeSV)	Cat
fos	FBJ-murine sarcoma virus	Mouse
	FBR-murine sarcoma virus	Mouse
mos	Moloney murine sarcoma virus(Mo-MSV)	Mouse
myb	Avian myeloblastosis virus(AMV)	Chicken
	E26	Chicken
myc	Myelocytomastosis-29 virus(MC29)	Chicken
	Mill-Hill-2 virus(MH2)	Chicken
	CMII/OK10 viruses	Chicken
raf	Mill-Hill-2 virus(NH2)	Chicken
	Murine sarcoma virus strain 3611(MSV-3611)	Mouse
ras Ha	Harvery murine sarcome virus(Ha-MSV)	Rat
	Rasheed rat sarcoma virus(RaSV)	Rat
(bas)	BALB murine sarcoma virus	Mouse
ras Ki	Kirsten murine sarcoma virus(Ki-MSV)	Mouse
rel	Reticuloendothelial virus strain T	Turkey
ros	UR2	Chicken
sis	Simian sarcoma virus(SSV)	Woolly monkey
	Parodi-Irgens feline sarcoma virus(PI-FeSV)	Cat
ski	SKV770	Chicken
src	Rous sarcoma virus(RSV)	Chicken

Table 2. Classification of retrovirus associated with tumour

Name	Replication	Indusing Tumour
Complete transforming virus	Competent	Rapidly, high frequency
Slow transforming virus	Competent	Long latent period low frequency
Defective transforming virus	Not competent	Rapidly high frequency

이중에서 RSV는 complete virus군이며 대부분의 형질전환 virus는 slow type이다. Defective transforming virus가 사람의 세포로 감염되기 위해서는 소위 helper virus가 필요한데 그것은 대부분 slow transforming virus가 담당한다(Burck등, 1988). 다시 말하면 대부분의 slow transforming virus에서는 env유전자가 결손되어 있으나 가끔은 gag와 pol의 유전자가

결손된 virus도 있다(Fig 1). Retrovirus가 숙주세포에 들어가면 이중나선의 DNA로 변형되어 숙주 DNA에 무작위로 삽입(integration)되며 숙주세포를 죽이지 않고 핵에서 부터 다시 세포질로 각각의 유전자가 나와 재 결합한 뒤 세포 밖으로 나온다(Varmus, 1982). 그러면 retrovirus의 암유전자는 무엇인가? 이것은 virus를 복제시키는 것과는 무관하며 숙주세

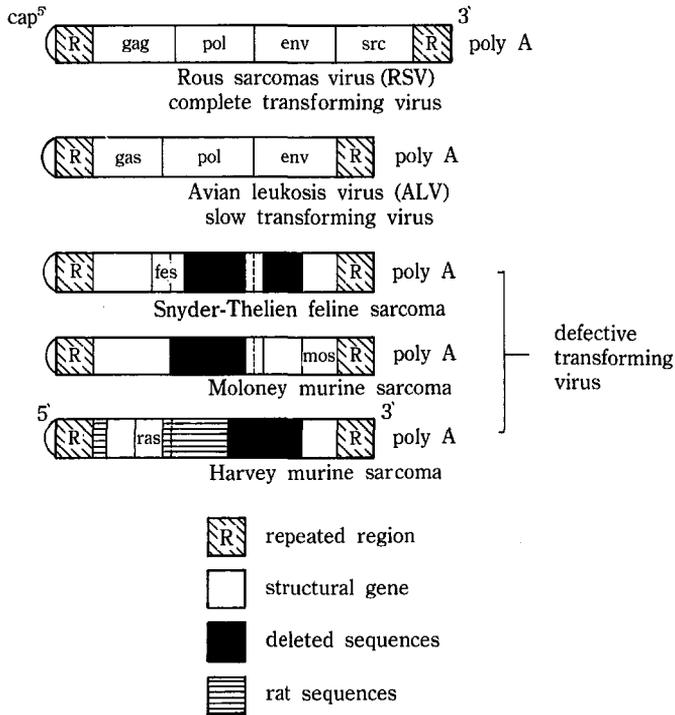


Fig 1. Examples of RNA tumor viruses.

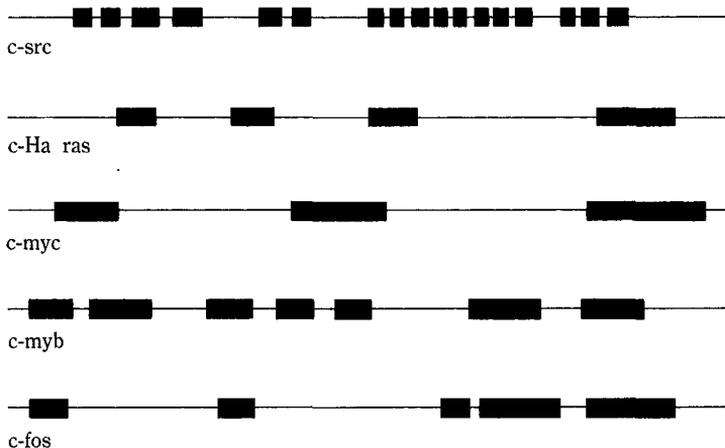


Fig 2. Examples of cellular proto-oncogenes.

포를 형질전환시키는 유전자임이 증명되었다(Bishop, 1985). Bishop(1985)은 virus의 암유전자가 숙주세포를 암화시킬 수 있는 이유로서 첫째는 숙주세포의 유전자표현이 virus의 암유전자에 의하여 행하여져도 숙주세포가 이를 조절할 수 없기 때문이며

둘째는 virus에 있는 암유전자는 변이를 잘 일으켜 숙주세포를 형질전환시키기 때문이라고 했다. 그러나 암유전자가 없는 retrovirus도 암을 유발시킨다는 사실을 알게 되었다(Varmus, 1982). 이 발견은 매우 중요한 것으로서 대부분의 retrovirus는 암유전자가

Table 3. Retroviral oncogenes

Oncogene	virus	Species	Protein product	Action	Subcellular localization
SRC family					
src	Rous sarc. v. ^a	Chicken	pp60	Tyrosine kinase	Plasma membrane ^b
yes	Y73 avian sarc. v.	Chicken		Tyrosine kinase	
ros	UR2 avian sarc. v.	Chicken		Tyrosine kinase	Cytoplasm, Plasma membrane
rel	Reticuloendotheliosis	Chicken			
fes(fps)	Snyder-Theilen feline sarc. v. (Fujinami sarc.)	Cat(chicken)	p92(p98)	Tyrosine kinase	Cytoplasm, Plasma membrane
fms	McDonough feline sarc. v.	Cat			
fgr	Gardner-Rasheed feline sarc. v.	Cat		Tyrosine kinase	
abl	Abelson murine leuk. v. ^c	Mouse	p150	Tyrosine kinase	Plasma membrane
mos	Moloney murine sarc. v.	Mouse			Cytoplasm
RAS family					
H-ras	Harvey murine sarc. v.	Mouse	p21	Tyrosine kinase binds GDP or GTP	Plasma membrane
K-ras	kirsten murine sarc. v.	Mouse	p21		
Other					
myc	Avian myelocytomatosis v. MC29	Chicken	p58	Binds DNA	Nucleus
myb	Avian myeloblastosis v. AMV	Chicken	p75		Nucleus
ets	Avian erythroblastosis v. E26	Chicken			
erb B	Avian erythroblastosis v.	Chicken	Truncated EGF ^d receptor	Growth factor receptor analog	Plasma membrane
fos	FBJ murine leuk. v.	Mouse	p55		Nucleus
raf(mil)	3611 Murine sarc. v. (avian MH2 v.)	Mouse(chicken)			
sis	Simian sarc. v.	Monkey	PDGF ^e -β chain	Growth factor analog	Cytoplasm

a Sarc. v.=sarcoma virus

b Located on inner surface of plasma membrane

c Leuk. v.=leukemia virus

d EGF=epidermol growth factor

e PDGF=platelet-derived growth factor

없기 때문에 숙주세포에 있는 유전자가 형질전환되는데 동원되어야만 설명이 가능하다. 그 대표적인 실험은 병아리에서 avian leukosis virus에 의한 erythroleukemia는 c-erbB가 삽입되면서 발생되었는데 c-erbB는 정상세포에서 표피성장인자(epidermal growth factor, EGF)의 수용체로 작용하는 세포성 암유전자이다. 이외에도 c-mos, c-myb, c-myc 및 c-Hras 등의 세포성 암유전자가 관련되어 있음이 밝혀져 있다(Hayward 등, 1981; Payne 등, 1982; Lowy, 1985). 세포성 암유전자 이외에도 혈구생산성 성장인자인 interleukin 2와 interleukin 3이 백혈병세포에서 확인되었다(Mowat 등, 1985). 아직 작용기전은 모르나 암유전자가 없는 retrovirus가 숙주세포에 침범하면 숙주세포에 있는 세포성 암유전자가 활성화되어 암으로 형질전환되는 것은 틀림이 없는 사실이다(interstitial mutagenesis 가설 ; Bishop, 1987).

4. 세포성 암유전자(Proto-oncogene, c-one)

Retrovirus의 암유전자는 세포에서 기원되었다. 그렇기 때문에, 유전자의 구조가 exon과 intron을 함께 갖고 있으며 그 구조도 각각의 암유전자의 종류에 따라 각각 다르다(Fig 2). 또한 대부분의 세포성 암유전자와 retrovirus 암유전자는 그 구조가 거의 비슷하다. 이들 암유전자는 그 작용하는 부위에 따라 protein kinase(tyrosine과 serine/threonin), growth factor와 growth factor receptor, GTP binding protein, membrane bounding protein 그리고 nuclear protein 등으로 분류되며, 그 중요한 것들을 도식하면 table 3과 같다. 사람에게 있어서 세포성 암유전자는 현재까지 56종이 밝혀져 있으며 염색체에서의 위치도 알고 있다(Table 4). 정상세포에서 세포성 암유전자의 기능은 세포의 성장과 분화를 촉진시키는 유전자로 작용한다(Bishop, 1987). 정상적인 유전자가 암과는 어떤 관련이 있는가? 그 해답은 이들 정상적으로 작용하는 유전자가 어떤 원인에 의하여 활성화되면 정상세포를 악성으로 형질전환시키는 것으로 증명되어 있다. 암유전자를 활성화시키는 원인은 첫째,

Table 4. Oncogene locations on the human chromosome

Location	Oncogene	Location	Oncogene
1p36-p34	fgr	8q13-qter	lyn
1p35-p32	lck	8q24	myc
1p32	myc	8q24	pvt 1
1p32	blym	9q34	abl
1p22 &/or 1p12-cen	nras	11p15.5	hras 1
2p24-p23	nmyc	11q13	int2
2p13-cen	rel	11p13	sea
3pter-p21 or 17	erbA2	11q23.3	ets 1
3p25	raf 1	12p12.1	kras2
4q11-q22	kit	12q12-q13	fos
5p14-p13	mlv 12	13q12	flt
5q33-q34	cs 1	14q24.3-q31	fos
6	yes2	14q32	akt 1
6p21	pim	15q25-q26	fes
6q12-p11	kas 1p	17q11-q21	erbB
6q21	syr	17q21-q22	ngl
6q22	ros	18q21.3	yes 1
6q22-q23	myb	20q11-q12	hck
7p22-p15	ral	20q12-q13	src
7p14-q21	araf2	21q22.3	ets2
7p13-p12	egfr	22q12.3-q13.1	pdgfb
7q31	met	Xp21-q11	araf 1
8q11 or q22	mos	Xq27	mcf2

Table 5. Single nucleotide exchanges in human transforming genes of the ras gene family

Gene	Tumorigenic cell	Position of altered codon	Nucleotide exchange	Amino acid exchange
Ha-ras1	Bladder carcinoma EJ/T24/J82	12	G→T	gly→val
Ha-ras1	Spontaneous	12	G→A	gly→asp
Ha-ras1	Lung carcinoma Hs 242	61	A→T	glu→leu
Ki-ras2	Lung carcinoma Calu-1,	12	G→T	gly→cys
Ki-ras2	Colon carcinoma SW 480	12	G→T	gly→val
N-ras	Neuroblastoma SK-N-SH	61	C→A	glu→lys

점변이(point mutation)(Tabin등, 1982; Capon등, 1982) 둘째, 세포성 암유전자에 강한 촉진제(promotor)가 부착할 때(Chang등, 1982) 셋째, 세포성 암유전자 근처에 촉진제가 삽입되었을 때(Duesbers, 1983) 넷째, 세포성 암유전자 genome의 재배열이 있을 때(Schaffer등, 1984) 다섯째, 세포성 암유전자가 염색체에서 전좌가 있을 때(Rowley, 1983; Yunis, 1983) 그리고 여섯째, 세포성 암유전자의 증폭(Ali-talo등, 1983)등 이다. 점 변이는 ras군의 암유전자가 가장 대표되는 것으로서 NIH 3T3세포로 실험한 결과를 종합하면 Table 5와 같으니 참조바란다. Ras암유전자군의 점 변이가 어떻게 암으로 형질전환시키느냐의 기전은 아직 모르고 있다. 그러나 이들 유전자는 악성으로 형질전환시키는데 있어서 자발적(initiation)으로 작용하고 연속(progression)으로도 작용하는 것은 틀림없다. 세포성 암유전자에 강한 촉진제가 부착되었을때 악성으로 형질전환되는 것은 c-mos암유전자에 대한 실험이 대표적인데 이 유전자와 Mo-MSV(Molony Murine Sarcoma Virus)의 LTR을 동시에 NIH/3T3 세포에 주입했을 때 악성 세포로 형질전환이 일어났다(Chang등, 1982). 세포성 암유전자 근처에 촉진제가 들어갈 때 형질전환되는 것은 c-erbB2 근처에 ALV를 주입했을 때 아주 천천히 형질전환됨을 알았다(Duesberg, 1983). 세포성 암유전자 genome의 재배열이 암을 유발시키는 것은 매우 많으며 본인의 실험에서도 위암과 대장암에서 K-ras가, 난소암에서 erbB2가 각각 재배열이 있었다. 암유전자가 염색체에서의 전좌가 있을때의 대표적인 것은 CML에서 c-abl유전자 t(9: 22)(q34 : q11). 악성임파종에서 c-myc유전자 t(8 : 14)(q24 : q32)가 대표적이다. 마지막으로 암유전자의 증폭으로 현재 암이 상당히 진행된 결과를 해석하고 있으며 주로 c-myc과 c-erbB가 가장 많으나 그외에도 table 6과

Table 6. Amplification of proto-oncogenes in human tumor cells

Proto-oncogene	E _{max} Tumor
c-abl	Chronic myelogenous leukemia(K562)
c-erbB	Epidermoid carcinoma(A431) Squamous carcinoma Glioblastoma
c-erbB-2	Adenocarcinoma of the salivary gland Gastric carcinoma Mammary carcinoma
c-ets-1	Acute myelomonocytic leukemia
c-myb	Adenocarcinoma of colon Acute myelogenous leukemia
c-myc	Promyelocytic leukemia(H160) Colon APUDoma(COLO 320) Small cell carcinoma of the lung Carcinoma of the breast(SKBr-3) Carcinoma of the breast Gastric adenocarcinoma
L-myc	Small cell carcinoma of the lung
N-myc	Neuroblastoma Small cell carcinoma of the lung Retinoblastoma
K-ras	Carcinoma of the lung Gastric carcinoma
N-ras	Mammary carcinoma(MCF-7)

같이 특정암에 대한 특정 암유전자의 증폭이 많이 보고되어 있다. 암유전자가 세포내에서 성장인자나 수용체로 작용하는 것을 요약하면 table 7과 같으니 참조하기 바라며 그 자세한 것은 생략하겠다. 또한 전달체로 작용하는 것과는 핵내에서 작용하는것도 각각 table 8과 table 9와 같으니 참조바란다. 현재까지 사람의 특정 종양과 암유전자의 관계가 어느 정도

Table 7. Growth factors and their receptors

E_{max} name(s)	E_{max} primary translation product	E_{max} mature factor size	E_{max} cell source	E_{max} target cell	E_{max} receptor
PDGF	241 aa(B chain): A chain unknown; B chain encoded in c-sis proto- oncogene	32 KD(16KD B chain; 14-18 KD A chain), + CHO	Blood platelets, endothelial cells, placenta	Mesenchymal cells smooth muscle, placental trop- hoblast	185 KD tyrosine kinase
EGF	1168 or 1217 aa	6 KD (53 aa)	Submaxillary gland, Brunner's gland, possibly parietal cells	Wide variety of epithelial and mesenchymal cells	c-erb B gene; 170KD tyro- sine kinase
TFG α	160 aa	5.6 KD (50 aa)	Transformed cells, placenta, embryos	Same as EGF	Binds to EGF receptor, may have separa- te one
CSF-1	252 aa.	70 KD(2 \times 35KD); 60% CHO	Mouse L-cells	Macrophage progenitors	c-fms proto- oncogene; 170 KD tyrosine kinase
CSF-2(gra- nulocyte- macrophage CSF)	144 aa	15-28 KD (127 aa) (1-50% CHO)	Endotoxin-induced lung;placenta	Macrophage and granulocyte progenitors	Unknown
Multi-CSF (IL-3)	144 aa	28 KD (134 aa) (50% CHO)	T-lymphocytes	Eosinophil, mast cell, granulocyte, macrophage proge- nitor, T-lymphocytes	Unkown
IGF-1	130 aa	7 KD (70 aa)	Adult liver and (somatomedin C)	Epithelial, mesen- chymal	450 KD com- plex (2 α chains of 130 KD;2 β chains of 85 KD)
IGF-11 180 aa	7 KD (67 aa)	Fetal liver, placenta (somatomedin A)		Epithelial, mesen- chymal	Single poly- peptide chain of 260 KD
IL-1			Mononuclear phagocytes	Wide variety; fibroblasts, T-cells, endothelial cells	
IL-2 153 aa (human)	(mouse); 169 aa	15 KD(133 aa); some CHO	T-helper cells	Cytotoxic T-lymphocytes	55 KD(33KD protein + 22 KD CHO)
FGF Unknown	14-18 KD(basic FGF is 146 aa)	Brain, pituitary, chondrosarcoma		Endothelial, fibroblasts	Unknown
β -NGF 307 aa	26 KD(1 \times 118 aa)	Submaxillary gland		Sympathetic and sensory neurons	130 KD (possibly kinase)

Table 8. Tyrosine protein kinases

Proto-oncogene			Viral oncogene		
Oncogene	E _{max} protein	Intracellular location	Oncogene	Protein	Intracellular location
Virus-related					
c-src	pp60 ^{c-src}	Membrane	v-src	pp60 ^{v-src}	Membrane/cytoskeleton
c-abl	p150 ^{c-abl}	Cytoplasm	v-abl	p160 ^{gag-abl}	Membrane
c-yes	pp62 ^{c-yes}	—	v-yes	p90 ^{gag-yes}	Membrane
c-fps	p98 ^{c-fps}	Soluble	v-fps	p140 ^{gag-fps}	Membrane/soluble
c-fes	p92 ^{c-fes}	—	v-fes	p85 ^{gag-fes}	Cytoplasm
c-fgr	—	—	v-fgr	p70 ^{gag-far}	Cytoplasm
c-ros	—	—	v-ros	p68 ^{gag-ros}	Membrane
c-kit	—	—	v-kit	p80 ^{gag-kit}	—

Table 9. Nuclear oncogenes

c-myc Family(v-myc)
c-myc
N-myc
L-myc
R-myc
c-myb(v-mvb)
c-fos(v-fos)
c-ski(v-ski)
p53
SV40 large T antigen
polyoma large T antigen
Adenovirus E1A protein
Papilloma virus Eb

관련되어 있는지를 요약하면 table 10과 같다.

5. 발생과정에 있어서 암유전자의 작용

암유전자가 사람이나 포유동물에 있어서 정상세포의 증식이나 분화에 관여한다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 특히 발생과정에 있어서 암유전자가 어떤 형태로든 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대하고 있으나 아직까지 연구된 것은 별로 없다. 암유전자 중에서 c-erbB/EGF receptor같은 성장조절유전자는 protein kinase의 활성, phosphoinositide 대사, iron 흡수 및 영양물질 이동등에 관여하고 있는 것으로 추정되는데 이들 유전자는 상호 보완적인 유

Table 10. Associations; oncogenes and human cancer

Oncogene	Cancer
Unequivocal association	
abl-bcl	Chronic myelogenous leukemia
c-myc	Burkitt's lymphomas
N-myc	Neuroblastoma
erb B-2	Breast carcinoma
Moderate association	
ras	Epithelial tumors, sarcomas, hematopoietic malignancies
EGF-R/erb B	Gliomas, squamous cell carcinomas
erb B-2	Salivary gland adenocarcinomas
myb	Acute leukemias
bcl 1, bcl 2	Non-Hodgkin's lymphomas
Speculative association	
src	Increased protein kinase activity in some colon carcinomas
fms	5q- syndrome(hematopoietic), malignant histocytosis

전자간의 공동작용으로 이루어지고 있다. c-abl과 같은 암유전자는 특히 효소작용에 관여하여 발생과정의 세포분화에 필요한 대사작용에 깊숙이 작용하고 있으며 핵에 존재하는 세포성 암유전자는 유전자표현을 조절하는 기능을 각각 담당하는 것으로 보고되어

있다(Sambucetti와 Curran 1986 ; Renz등, 1987). 이들 암유전자의 상호작용에 대한 model을 소개하면 Fig 3과 같으며 발생과정에서 담당하는 역할은 Table 11과 같다.

6. 함암유전자(antioncogene, tumour suppressor gene, recessive cancer gene)

함암유전자의 개념(Knudson, 1985)은 특정유전자

Table 11. Some proto-oncogenes their protein products and possible roles

c-onc	Protein identity homology or size	Possible roles
I. Tyrosine kinase and related		
c-erb-B	c-onc EGF receptor 170 K	Signal transduction for mitogenesis and differ. Stim of tooth eruption, eye-opening, lung devel.
c-neu	185K Homology to EGF-R	Receptor for an unknown ligand?
c-fms	CSF-1 receptor 140 K	Signal transduction for mitogenesis and differ.
c-src	60 K	Neuron & muscle development?
c-mos	37 K	
c-abl	150 K	B-cell differ?
c-fes	92 K	Macrophage devel.?
c-fps	98 K	
II. GTPases		
c-ki-ras-2	21 K	Adenylate cyclase regulation?
c-H-ras-1		
N-ras		
III. Nuclear products		
c-fos	55 K	G0 to G1 transition. Differentiation.
c-myc	62 K 66 K	Proliferation. Regulates DNA synthesis.
N-myc		
L-myc		
c-myb	75 K	Differentiation of haematopoietic cells?
IV. Others		
c-erb-A	T3 receptor, homology to glucocorticoid receptor	Matabolic regulator?
c-sis	PDGF B chain 14 K	Mitogenesis Wound healing Early embryonic growth fator?

K, 1⁻³Mr

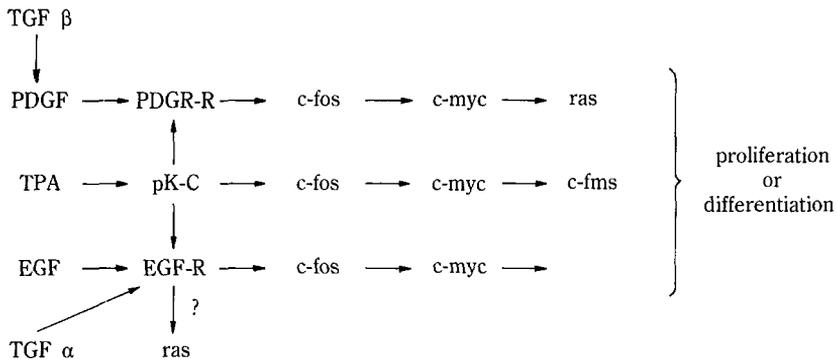


Fig 3. Correlations between growth factors or growth factor receptors and oncogenes in cell proliferation or differentiation.

가 암을 방지하는 능력을 갖고 있는데 이 유전자가 어떤 원인으로 인하여 작용을 하지 못하면 암화된다는 것으로서 현재 암화과정을 이해하는데 매우 중요한 개념으로 등장하게 되었다. 이 개념의 힌트는 암세포와 정상세포를 융합하여 세포배양해 본 결과

정상 세포조절이 일어난 것을 알게되면서 부터이다 (Stanbridge, 1984). 모든 유전자는 2개의 대립 유전자로 구성되어 있는데 2개 모두가 정상일 때 homozygous(+/+)이고 멘델씨 유전법칙에 입각하여 그중 1개가 비정상이면 heterozygous(+/-)가 되며 자손

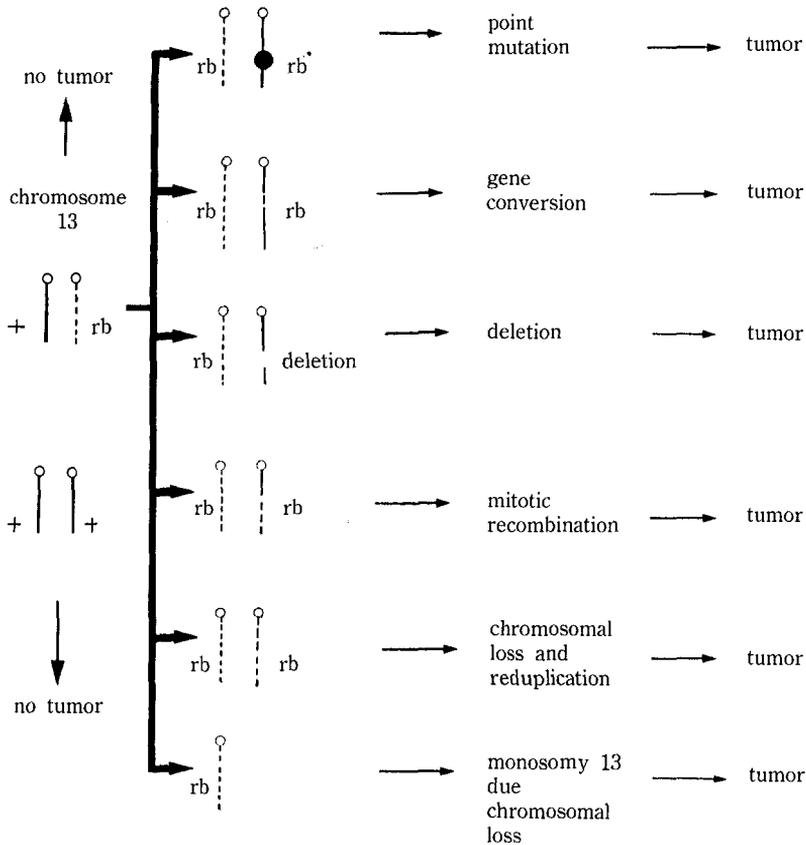


Fig 4. chromosomal mechanisms leading to neoplasia in retinoblastoma.

에게는 50%가 유전된다. 만약에 heterozygous끼리 만나면 그 자손은 25%에서 homozygous(-/-)의 비정상 유전자를 갖게 되며(sickle cell trait와 sickle cell anemia 발생과 같음) 암을 유발하는 확률은 매우 높아진다. 소아종양에서 발생하는 망막아종(retinoblastoma)이나 Wilm 종양에서는 비정상유전자를 갖는 homozygous(-/-)유전자가 종종 발견되는데 이것을 소위 선천성 암이라고 일컫는다. 항암유전자가 비활성화되어 암으로 이행되는 것은 대부분 heterozygous(+/-)상태의 유전자를 갖고 있을 때를 말한다. 그 대표적인 것이 망막아종의 설명이다. 망막아종(RB)환자의 임파구 염색체에서 13q14 부위에 결손(Yunis, 1983; 선천성을 의미함)이 있었으며 RB세포에서도 같은 결과였다. 단측성으로 발생한 RB에서도 염색체 13q14부위에 결손이 있었다(Motegi등,

Table 12. Recessive genetic lesions in human cancer

Tumor	chromosome locus
Ratinoblastoma, Osteosarcoma	13q14
Wilms' tumor, Nephroblastoma	11p13
Neuroblastoma	1pter
Acoustic neuroma, Meningioma	22q
Ewing's sarcoma	11p
Embryonal tumor of the kidney, muscle and adrenal gland	11p13
Bladder carcinoma	11p
Hepatocellular carcinoma	4p
Colo-rectal carcinoma	5p, 17p, 18p

1982). 이 부위에는 esterase D효소의 유전자가 존

Table 13. Loss of constitutive heterozygosity with solid neoplasms

Tumor histology	Chromosome marker	Smallest common deletion
Melanoma	del 1 Nonspecific(del)	1p
Neuroblastoma	del 1	1p31-qter
Hereditary colorectal adenomatosis	RFLP2121.3	-
Neuroblastoma	del 2	2p21
Non-small-cell lung cancer	del 3	3p
Small-cell lung cancer	del 3	3p14-p23
Ovarian adenocarcinoma	del 3	3p
Renal cell carcinoma	del 3	3p
Rhabdomyosarcoma	del 3	3p21
Familial adenomatous polyposis; colon cancer	del 5	5q12-q22
Pancreatic carcinoma secondary to refractory macrocytic anemia	del 5	5q
Metastatic melanoma	del 6	6q
Ovarian carcinoma	del 6	6q
Prostatic carcinoma	del 7	7q22
Aniridia, Wilms' tumor	del 11	11p23
Beckwith-Wiedemann syndrome	del 11p	-
Ewing's tumor	hypodiploid	11p-
Superficial transition cell bladder cancer		
Colorectal carcinoma	del 12	12p
Osteosarcoma	del 13	13q22
Retinoblastoma	del 13	13q14.11
Colonic carcinoma	rear 17q11, del 13	- 18
Multiple cutaneous leiomyomas	del 18	18pter
Multiple endocrine neoplasia	del 20	20p12.2
meningioma	del 22	- 22

Table 14. Comparison of group characteristics between oncogenes and antioncogenes

Oncogenes	Antioncogenes
Gene active	Gene inactive
Specific translocations	Deletions of invisible mutations
Translocations not hereditary	Mutations autosomal dominant or nonhereditary
Dominant	Recessive(at the cellular level)
Tissue specificity broad?	Considerable tissue specificity?
Especially leukemias and lymphomas?	Especially solid tumors?

재함이 알려졌고(Murphree와 Benedict, 1984), RB 환자에서는 이 효소의 결핍이 특징적으로 나타나고 있다. 최근에는 RFLP 연구로서 esterase D 유전자의 소위 "loss of heterozygosity"가 있음을 알게 되었으며 Friend 등(1986)에 의하여 4.7kb의 RB 유전자의 cDNA 합성에 성공하게 되었으며 이 RB 유전자의 결핍으로 골종(osteosarcoma)도 발생되고 있음을 알게 되었다. RB의 heterozygous(+/-) 유전자를 가지는 환자가 어떤 원인에 의하여 암이 발생될 것인가에 대한 원인을 도식해 보면 Fig 4와 같이 설명될 수 있다. RB 이외의 항암유전자 개념으로 설명되는 암은 table 12와 같다.

그의 RFLP 연구로서 loss of heterozygosity가 특정암이 추정된 연구결과를 도식해보면 다음과 같다(Table 13). 지난 Arizona 암학회(1991)에서 거론된 LOH가 특정한 암과 관련있다고 보고된 것은 대장암은 염색체의 제5, 17 그리고 18번과 폐암은 제3번, 11번, 13번 그리고 17번과 유방암은 제1번 3번 11번 13번 그리고 17번과 방광암은 제9번, 11번 그리고 17 번에 있는 유전자의 LOH였으니 이 방면의 연구가 앞으로 활발해질 것으로 추측된다.

7. 암유전자와 항암유전자와의 관계

암유전자의 활성화가 암으로 이행되는 대표적인 것은 c-abl 암유전자와 CML 그리고 c-myc 암유전자와 악성 림프종이며 항암유전자로는 RB가 대표적이다. 항암유전자에 대한 연구는 아직 미흡하지만 망막아 종에서 N-myc 암유전자가 활성화되어 있음이 보고 되어(Lee 등, 1984) 시사한 바가 크다. 즉, 암 특히 고형암일 경우에는 항암유전자의 비활성화가 있어 암으로 initiation 되어 암유전자에 의하여 progression하지 않을까 하고 조심스럽게 접근하고 있다(Chang 등, 1991). 특히 Vogelstein 등(1989)이 제시한 대장암에서 암화과정의 설명은 이 시점에서 가장

효소력 있는 연구결과이다. 즉 항암유전자와 암유전자가 함께 작용하며 p53은 암유전자로도 작용하지만 항암유전자로도 작용한다는 것이다. 지금까지 밝혀진 이들 암유전자와 항암유전자들의 특징을 비교하여 도표로 만들어 보면 다음과 같다(Table 14).

8. 결 론

암이 유전자의 질병으로 정착되면서 암관련 유전자의 연구가 매우 활발하다. 암유전자는 우성으로 작용하는 유전자로서 몇몇 원인에 의하여 활성화될 때 정상세포를 암으로 형질전환시키며 정상세포에서 작용하는 부위는 각각 다르다. 항암유전자는 열성으로 작용하는 유전자로서 이 유전자가 비활성화될 때 암으로 된다. 대부분의 고형암에서는 항암유전자와 암유전자가 동시에 관여하여 소위 mutistep oncogenesis의 과정을 거친다는 것이 현재까지의 정설이다. 이들 유전자가 정상세포에서는 세포분화나 증식에 관여하므로 종양을 이해하는데 있어서 발생학의 연구가 더 필요할 것 같고 지금 이 방면의 연구가 실제로 매우 활발하다. 왜냐하면 기형을 이해하는데는 유전자 작용에 대한 지식이 선행되어야 하고 어떤 유전자는 기형에, 어떤 유전자는 암에 관련되는지를 비교 연구하는 것이 더 확실한 방법이 될 수 있기 때문이다. 앞으로는 이들 유전자로서 암의 진단이나 환자의 예후판정 나아가 치료에도 응용될 수 있을 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

Alitalo K, Schwab M, Lin CC, et al: Homogeneously staining chromosomal regions contain amplified copies of an abundantly expressed cellular oncogene(c-onc) in malignant neuroendocrine cells from a human colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*

- 1983; 80: 1707-1771.
- Bishop JM: The molecular genetics of cancer. *Science* 1978; 253: 305-310.
- Bishop JM: Viral oncogenes. *Cell* 1985; 42: 23-26.
- Burck KB, Liu ET, Larrick JW: *Oncogenes: an introduction to the concept of cancer genes*. New York Springer-Verlag, Inc, 1988.
- Capon DJ, Seeburg PH, McGrath JP, et al: Action of Ki-ras2 gene in human cells induced by a normal human gene homologous to the oncogene of Harvey murine sarcoma virus. *Nature* 1982; 297: 479-283.
- Chang EH, Furth ME, Scolnick EM, et al: Tumorigenic transformation of mammalian cells induced by a normal human gene homologous to the oncogene of Harvey murine sarcoma virus. *Nature* 1982; 297: 429-432.
- Chang SI: Cytogenetics of cancer. *Keimyung Univ Med* 1991; 10: 1-19.
- Duesberg PH: Retroviral transforming genes in normal cells?. *Nature* 1983; 304: 219-226.
- Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-646.
- Hayward WS, Neel BG, Astrin SM: Activation of a cellular oncogene by promoter insertion in ALV induced lymphoid leukemia. *Nature* 1981; 290: 475-480.
- Knudson AG Jr: Hereditary cancer oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-1443.
- Lynch HT, Guirgis HA, Brodkey FA, et al: Genetics heterogeneity and familial carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142: 693-699.
- Lee WH, Murphree AL, Benedict WF: Expression and amplification of the N-myc gene in primary retinoblastoma. *Nature (Lond)* 1984; 309: 458-460.
- Lowy DR: Transformation and oncogenes: retroviruses, in Field BN(ed): *Virology*. New York, Raven Press, 1985.
- Motegi T, Komatsu M, Nakazato Y, et al: Retinoblastoma in a boy with a de novo mutation of a 13/18 translocation: The assumption that the retinoblastoma locus is at 13q14.1 particularly at the distal portion of it. *Hum Genet* 1982; 60: 193-195.
- Mowat M, Cheng A, Kimura N, et al: Rearrangements of the cellular p53 gene in erythroleukemic cells transformed by friend virus. *Nature* 1985; 314: 633-637.
- Murphree AL, Benedict WF: Retinoblastoma; clues to human oncogenesis. *Science(Wash DC)*, 1984; 223: 1028-1033.
- Payne GS, Bishop JM, Varmuse HE: Multiple arrangements of viral DNA and an activated host oncogene in bursal lymphomas. *Nature* 1982; 235: 209-213.
- Renz M, Verrier B, Kurz C, et al: Chromatin association and DNA binding properties of the c-fos proto-oncogene. *Nucl Acids Res* 1987; 15: 277-292.
- Rous P: A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cell. *J Exp Med* 1911; 13: 397-411.
- Rowley JD: Human oncogene locations and chromosomal aberrations. *Nature* 1983; 301: 290-291.
- Sambucetti LC, Curren T: The fos protein complex is associated with DNA in isolated nuclei and binds to DNA cellulase. *Science* 1986; 234: 1417-1419.
- Schafer R, Griegel S, Dubbert MA, et al: Unstable transformation of mouse 3T3 cells by transfection with DNA from normal lymphocytes. *EMBO Journal*, In Press 1984.
- Stanbridge EJ: Genetic analysis of tumorigenicity in human cell hybrids. *Cancer Surv* 1984; 3: 335-350.
- Tabin CJ, Bradley SM, Bargmann CI, et al: Mechanism of activation of a human oncogene. *Nature (Lond)* 1982; 300: 143-149.
- Varmus HE: Form and function of retroviral proviruses. *Science* 1982; 216: 812-816.
- Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et al: Alleotype of colorectal carcinoma. *Science* 1989; 244: 207-211.
- Yunis JJ: The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 1983; 221-236.

=Abstract=

Cancer Relevant Genes

Sung Ik Chang, MD

*Department of Anatomy, Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea*

Cancer may be a disease of genes, arising from genetic damage of diverse sorts-recessive and dominant mutations, large rearrangement of DNA and gene translocation on chromosomes, all leading to distortions of either the expression or biochemical function of genes. The search for these genetic damage in neoplastic cells now is the most important in cancer research. The oncogenes, appear to act dominantly, may directly induce neoplastic growth in experimental animals or malignant transformation in appropriately selected cultured cells. The antioncogenes are recessive at the level of individual cells operating through gene inactivation in tumorigenesis. The carcinogenic process have multistep involving in oncogene and antioncogene at least in the solid cancers. Cancer genes may have roles in regulating differentiation or in the maintenance of fully differentiated cells in normal cells. It is needed now to understand the roles of cancer genes in embryogenesis. Because some genes between relevant to teratology and relevant to oncology have quite genes to clinical tools for early diagnosis, prognosis and therapy.

Key Words: Multistep carcinogenesis, Oncogenes and antioncogenes, Recessive and dominant mutations.