

인체 위선암에서 HuR의 비정상적 상승

경희대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

이길연, 강민주¹, 지성길¹, 이상목, 박호철, 고석환, 홍성화, 오수명, 윤 충

(배경 및 목적) HuR는 최근에 발견된 RNA 부착 단백질로서 전사체의 3'-nontranslated 부위에 있는 AU-rich elements (AREs)에 부착함으로써 mRNA의 안정성을 증가시킨다. 몇 가지 암세포주에서 HuR의 비정상적 과발현이 발견되었고 VEGF, COX-2, IL-8 등의 종양촉진 유전자가 target으로 밝혀지고 있다. 따라서 HuR의 비정상적이 과발현과 인체 위선암에서 암화과정의 연관성에 대해 연구하고자 하였다.

(대상 및 방법) 본 연구는 15종의 위암세포주와 93명의 위암환자로부터 적출된 악성위암조직 및 인접 정상조직을 대상으로 유전자 발현 및 변이유무를 정량적 RT- 및 DNA-PCR 등의 방법을 활용하여 분석하였고 HuR 단백질의 발현정도는 immunoblotting을 사용하여 측정하였다.

(결과) 위암세포주의 93.3% (14/15), 위암조직의 64.5% (60/93)에서 HuR 과발현을 보였고 matched set의 87.5% (42/48)에서 조양특이적인 과발현을 보였다. 3, 4기에서의 과발현율이 78.0% (39/50)로 1,2기의 48.8% (21/43)보다 높았고 저분화암에서 중분화암 및 고분화암보다 발현율이 높았다(저분화암; 80% vs. 고분화암; 44.4%, 중분화암; 51.3%). 그러나 로렌분류법과는 관계가 없었다(미만형; 66.7%, 장형; 63.5%). Immunoblotting assay결과 위암세포주의 HuR 단백질 level은 mRNA level과 일치하는 것으로 나타났다. HuR 유전자의 증폭은 발견할 수 없었던 반면, 활성화된 Akt에 transfection된 경우 HuR 유전자의 전사가 증가하고 DN-Akt의 transfection이나 LY294002의 처리에 의해 억제되는 양상을 보였다. 또한 PTEN 종양억제 유전자에 의해서도 HuR mRNA가 하향조절되는 것으로 나타났고 위암세포주와 위암조직 모두에서 HuR mRNA의 발현정도는 Akt의 인산화와 강한 연관성이 있는 것으로 나타났다.

(결론) 이상에서 보듯이 PI3K pathway의 활성화와 강한 연관성이 있는 HuR의 비정상적인 과발현은 인체 위암의 암화과정에 연관이 있을 것으로 사료된다.