

## 신장 기능과 텔로미어

포천중문의과대학교 의학부 생화학교실

서 동 철

= Abstract =

### Kidneys with bad ends

Dongchul Suh, Ph.D.

*Department of Biochemistry, College of Medicine, Pochun CHA University, Bungdang, Korea*

Telomeres consist of tandem guanine-thymine(G-T) repeats in most eukaryotic chromosomes. Human telomeres are predominantly linear, double stranded DNA as they ended in 30-200 nucleotides(bases,b) 3'-overhangs. In DNA replication, removal of the terminal RNA primer from the lagging strand results in a 3'-overhang of uncopied DNA. This is because of bidirectional DNA replication and specificity of unidirectional DNA polymerase. After the replication, parental and daughter DNA strands have unequal lengths due to a combination of the end-replication problem and end-processing events. The gradual chromosome shortening is observed in most somatic cells and eventually leads to cellular senescence. Telomere shortening could be a molecular clock that signals the replicative senescence. The shortening of telomeric ends of human chromosomes, leading to sudden growth arrest, triggers DNA instability as biological switches. In addition, telomere dysfunction may cause chronic allograft nephropathy or kidney cancers. The renal cell carcinoma(RCC) in women may be less aggressive and have less genomic instability than in man. Younger patients with telomere dysfunction are at a higher risk for RCC than older patients. Thus, telomeres maintain the integrity of the genome and are involved in cellular aging and cancer. By studying the telomeric DNA, we may characterize the genetic determinants in diseases and discover the tools in molecular medicine. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008;12:11-22**)

**Key Words :** Telomeres, Kidneys, Senescence

### 서 론

신장 기능이 성공적인 노화(successful aging)에 끼치는 영향에 대하여 최근 2008년 Samak 등의 보고[1]에 의하면, 신장 기능은 대체적으로 정상인 노인들의 경우에도 시스타틴 C(cystatin C)

레벨이 높으면 여러 질병에 시달리게 된다고 한다. 즉 성공적인 노화를 누리지 못한다는 것은 심혈관 질환, 신부전을 비롯한 돌연사, 뇌졸중등의 증상을 갖게 됨을 뜻한다. 또한 산화성 손상을 유발시킬 수 있는 담배 성분 중에서 발견된 과산화수소가 폐암의 주요 원인이라는 2008년 보고와 함께, 앉아서(sedentary) 주로 일하는 사람들은 백혈구내 텔로미어(telomere)가 급속히 짧아진다는 올해 초 보고된 내용들은 흥미롭게도 행동 습관에 따른 생물학적인 연계성을 밝히고 있다[2, 3]. 사람을 포함한 동물 세포내 염색체는 일정한 길이의 텔로미어

접수: 200년 월 일, 승인: 200년 월 일  
책임저자: 서동철, 경기도 성남시 분당구 야탑동 222  
포천중문의과대학교 의학부 생화학교실  
Tel: 031)725-8305 Fax: 031)725-8364  
E-mail: dcsuh@hanmail.net

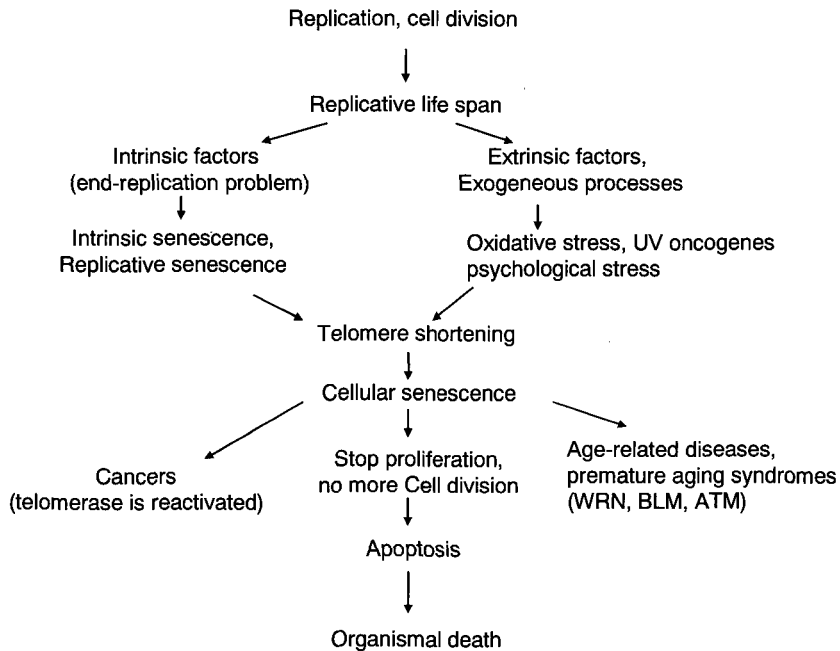
를 지니고 태어나는 데, 이는 마치 일정량의 인슐린을 갖고 태어나서는 각자의 식습관 및 생활습관에 따라 일찍 소모하느냐 혹은 건강한 생활습관을 유지하면서 천천히 수명에 맞추어 사용하느냐에 따라 삶의 질이 좌우될 수 있는 것과 유사하다. 인슐린은 각자의 생활방식에 따라 빨리 소모된 경우 쉽게 보충되지 않고 질병이나 암등이 유발되기 쉬워 결국 삶의 질을 떨어뜨리게 될 수도 있다[4, 5]. 일반적으로 사람의 체세포는 텔로미어 나이에 따른 세포 분열 횟수를 거듭하게 되면 텔로미어가 상실되면서 길이가 짧아지게 된다. 이를 복제성 노쇠(replicative senescence)라 부르며 삶의 진행 정도에 따라 최소 4-7 kb(base) 정도까지 줄어든다고 알려져 있다[6-9]. 1997년 Wilmut 등[10]은 복제양 돌리(Dolly)를 어른 양의 체세포에서 핵치환 방식으로 탄생시켰는데, 살아온 만큼의 이미 짧아진 텔로미어 때문에 이미 '늙어버린' 어린 양의 신체가 되어 어린 나이에도 불구하고 관절 이상 등의 노화현상이 나타났다는 사실로 텔로미어의 기능을 상징적으로 보여주게 되었다. 유전자복제가 노쇠(senescence)의 여러 과정과 연계되어 손상된 DNA로 인식되면서 이로 인한 질환들인 신장 질환, 신장암, 신장이식 거부 등은 모두 텔로미어의 짧아진 길이와 연관이 깊다. 새앙쥐 수컷의 경우, 나이 든 경우, 신장 크기가 작게 태어난 경우 텔로미어 길이가 더욱 강하게 작용한다고 알려져 있다[11-16]. 그리고 미토콘드리아 유전자의 산화성 변이도 텔로미어 길이와 연계되어 노쇠화에 따른 신경퇴행성 질환(neurodegenerative diseases)을 유발하게 된다[17-20]. 신장암을 포함한 암세포에서 대부분 발현되는 텔로미레이즈(telomerase)에 대한 저해제(inhibitors) 개발을 통한 항암제 탐색에 노력했으나, 약효를 나타내는데 걸리는 시간이 몇 주씩 소요되어 아직까지는 큰 효과를 못 보고 있는 상태이다. 때문에 대상 물질로서 텔로미어 DNA에 대한 연구가 더욱 심도있게 진행되어야 하리라 본다. 이와 더불어 초기에 텔로미어 길이를 짧게 유지하면서 기존의 여러 항

암제를 투여할 때 암치유력을 증진시킬 수 있었다는 연구 보고를[21-24] 응용할 수 있는 새로운 방법에 대한 기대를 갖게 한다.

## 본 론

### 1. 염색체 복제

사람의 염색체 끝 부위에는 텔로미어가 존재하면서 일종의 보호 기능을 수행한다. 염색체 DNA는 노출되어 있는 선형(linear)의 형태를 지니기 때문이다. 이들 노출된 염색체 말단 DNA인 텔로미어가 염색체의 주요 유전자 상실 및 분해를 방지하고, 염색체 말단끼리의 융합(end-to-end fusion)을 저지시키면서 일반적인 손상 DNA(damaged DNA)의 이중나선 절단(double strand breaks, DSB)과 구별할 수 있는 역할을 수행한다[11, 22, 23]. 통상적으로 텔로미어의 길이는 정규 분포로 존재하지 않고 여러 종류의 길이로 존재하는데, 세포분열 및 복제 횟수에 따라 점점 짧아져 마치 유사분열 시계(mitotic clock)와도 같이 생명의 시한(life span)을 나타낸다(Fig. 1). 사람의 텔로미어는 여러 산화성 스트레스(oxidative stress)에 의해서 그 길이가 최대한 짧아지면 세포증식(proliferation)이 중단된다. 통상적으로 사람의 생식세포(human sperm) 텔로미어의 경우 그 길이가 9 kb 이고 정상적인 체세포의 텔로미어는(human somatic) 4 kb 정도라고 한다[7, 8]. 텔로미어는 매년 약 20-30 bp씩 짧아지게 되는데 보통 2 kb 정도의 길이가 소멸되면 세포분열을 멈추고 사멸의 단계에 접어들게 된다. 이로 미루어볼 때 사람의 수명이 텔로미어 소멸속도에 비례한다는 가정하에 보통 80-90년 가량의 예상 수명이 예측된다. 또한 일정한 길이의 텔로미어는 암 발현을 억제하지만 일정한 길이 이하로 짧아진 텔로미어가 단 한 개라도 존재하게 되면, 기능이 상실되면서 염색체 말단부위의 감춤(capping) 역할을 잃게 되어 암이 유발되기 쉽다[11, 13]. 사람의 경우 체세



**Fig. 1.** Consequences of cellular senescence. Telomere is shortened by intrinsic and extrinsic factors. The critically shortened telomeres result in loss of cells and eventually organismal death.

포에서 각각의 텔로미어 길이는 상당히 다양하지만 가장 짧은 텔로미어는 염색체끼리 융합(fusion)시켜 세포핵형(Karyotype)을 만들게 된다. 염색체끼리의 융합은 염색질(chromatid)의 텔로미어에서 비롯된 것이다[25, 26].

고전적 의미의 텔로미어 복제 과정은 5'-핵산분해효소(5'-exonuclease, 5'-exo)의 추가 분해로 양쪽 다 짧아지는 것과는 달리, 한쪽 3'-end만 짧아지는 형태로서 두 가닥 중 50%가 3' G-rich overhang을 보여야 하는데, 실제로는 80% 이상의 세포에서 3'-overhang을 지니고 있다. 그 길이는 평균 130-210 bases(b)이며 이는 원래가닥(parent strand)중의 사이토신-사슬(C-strand)마저도 5'-exo에 의한 분해작용을 받는다는 것으로 알려져 있다[27-30]. 이와 같은 내적요인(intrinsic factors) 혹은 외적요인(extrinsic factors)에 의한 세포노쇠(cellular senescence)는 비가역적인 성장억제(irreversible growth arrest) 즉 세포사멸(apoptosis)로 이르게 한다(Fig. 1). 이 과

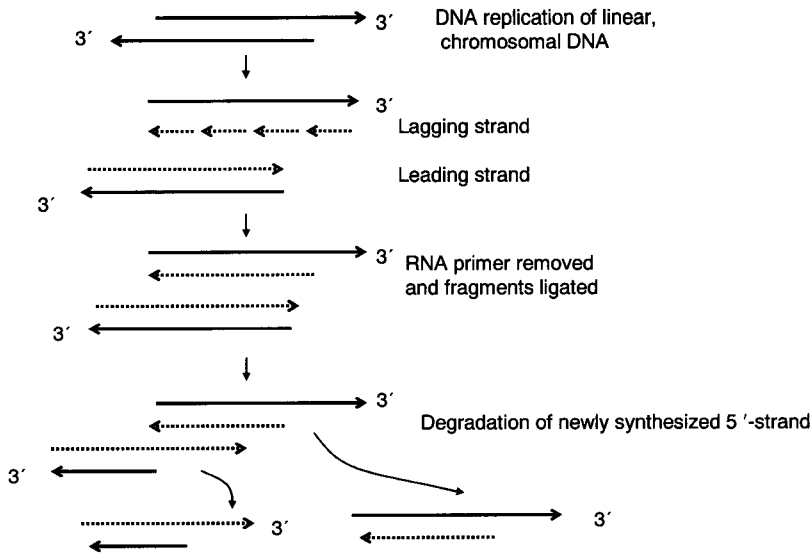
정을 통해서 암세포(cancer cells)로의 변환 가능성을 낮추어 개체로서의 암(organismal cancer) 발현을 억제하는 효과를 보인다. 생명의 시간과도 같은 역할을 하는 'Hayflick factors'라 불리는 현상은 텔로미어 상실(반복적 세포분열에 의한), 암 억제 관련 유전자 발현 즉 INK4a/ARF 활성의 증가, 손상된 DNA의 증가 등으로 결국 노쇠한 세포(senescent cells)가 증가하고 스템셀(stem cells)의 기능 저하로 개체노화(organismal aging)를 유발시킨다. 그 결과 세포 자체만 사멸시키는 선별적인 세포사멸이 일어나 암 발생의 확률을 낮추는 효과를 피하면서 시간에 따른 노화 과정은 정상적으로 진행된다고 알려져 있다[31-33]. Fig. 1에서는 산화성 스트레스가 텔로미어의 길이를 짧게 하여 노쇠(senescence) 현상이 일어나게 되는, 또는 정상적인 체세포 복제로 짧아진 텔로미어가 복제성노쇠(replicative senescence)로 이어져 노화를 야기시키는 과정을 설명하고 있다[34, 35]. 결국 염색체 복제시 준보존복제(semiconservative repli-

cation)에 의해 짧아진 3'-end 외에 5'-end을 추가로 핵산분해효소(exonuclease)가 절단하여 양쪽 가닥(strand)은 모두 짧아지게 된다(Fig. 2). 사람의 텔로미어는 그래서 35-600 bp 크기의 3'-overhang을 갖게 되고 5'-end도 핵산분해 효소에 의해 추가로 분해되어 짧아지게 된다[34-37].

## 2. 유전체 안정성

현대인의 주로 앉아서 일하는 생활습관이 급속한 텔로미어 소멸을 유발한다는, 반대로 백혈구의 텔로미어 길이는 여가 시간에 신체활동을 할수록 덜 급속히 짧아져 노화를 늦출 수도 있다는, 2008년 두 연구 보고는[2, 3] 현대 생활에서 우리에게 시사하는 바가 크다. 또한 음식물 섭취 제한을 통한 칼로리제한(caloric restriction, CR) 방법을 설치류(rodents)를 대상으로 실시한 결과 여러 복구 기전을 통해서 손상받은 DNA를 감소시킬 수 있어서 노화방지 효과를 피할 수 있었다. 신장 세포내 미토콘드리아에서도 활동성산소(reactive oxygen

species, ROS) 생산을 저하시켜 CR에 의한 미토콘드리아 유전자 안정성을 향상시킬 수 있다고 알려져 있다[38-40]. 통상적으로 나이에 따른 DNA 손상 및 변이가 축적되어서 노화관련 질병을 유발시키게 되는데 이러한 DNA 손상이 세포노쇠 및 개체 노화에 따른 질병 유발과도 결국 연계되어 있는 셈이다. 특히 사람의 경우에 조로증인 워너씨병(Werner syndrome, WRN)에서 유전자가 DNA 복구(repair), DNA 재결합(recombination), 텔로미어 기능유지(telomere maintenance) 등 DNA 대사(metabolism)에 관여한다는 보고에 따라, DNA 산화성손상(oxidative damage), 텔로미어 안정성(telomere stability), DNA 복구 기전과 노화 현상(aging)과의 관련성 연구가 매우 중요시되고 있다(Fig. 1). 노쇠화 과정은 성장멈춤(growth arrest)의 특별한 현상으로서 이 현상은 지속적이면서 세포의 형태적 변화를 유발시킨다. 또한 갈락토스분해효소(senescence associated-β-galactosidase, SA-β-galactosidase) 활성이 증가되고 염



**Fig. 2.** Telomere replication and maintenance. Telomere shortening is maintained by the conventional semiconservative replication and by degradation of 5' strand of the chromosome. After replication, the characteristic 3' overhangs that are conserved feature of eukaryotic chromosome ends are produced by nuclease activity. It has occurred at both ends to degrade 5' ends of each strand to leave long 3' overhangs.

색질(chromatin) 구조가 변하고 INK4a/ARF 유전자가 활성화된다. 이중에서 INK4/ARF의 발현으로 암발생이 억제되기도 한다. 그러나 사람에게 있어서는 INK4a/ARF가 활성화되면 노쇠현상을 유발하게 된다[41, 42]. 이들은 종양억제 기능을 지니는 것으로 이런 암억제 유전자가 억제되어 암이 발생하며, 동시에 노화도 진행되는 것으로 보인다. 개체의 노화란 모든 장기의 기능이 점진적으로 쇠퇴하는 것을 말하며, 동물의 체세포에 있어서 번식(proliferation) 최종단계는 복제노쇠(replicative senescence)라 불리는 비가역적 세포주기(cell cycle) 멈춤(arrest)을 뜻한다. 세포노쇠(cellular senescence)가 개체 노화에 끼치는 영향과 텔로미어의 기능상실의 연관성은, 나이에 따른 텔로미어의 기능상실(telomere dysfunction) 때문인데 이는 원숭이 등의 영장류 피부세포내 텔로미어 연구에서도 관찰된 것으로 알려져 있다[41-43].

염색체 유전자 이외의 또 다른 중요한 유전자로는 미토콘드리아 내의 이중나선, 구형(circular) DNA의 형태로 존재하는 미토콘드리아 유전자(mitochondrial genome, mtDNA)이다. 체세포내 대략 1,000-10,000개 mtDNA 유전자(copy)가 들어있으며 주로 모계를 통해 유전된다[19, 20]. 뇌세포의 mtDNA 변이는 개별 세포내에서 일어나고 이들 mtDNA 변이는 세포의 호흡회로의 결핍과 연관되어 있다. 이러한 체세포 mtDNA 상실은 뇌노화의 선별적 신경세포 상실과 파킨슨병(Parkinsonian disease, PD)에서의 흑색질내의 뉴런상실(neuron loss)로 관찰되었다. 파킨슨씨병의 주된 신경퇴화 부위인 중뇌 바닥의 흑색질(substantia nigra)에서는 다른 뇌 부위보다 더 높은 비율의 mtDNA 변이를 보였다. 이는 시토크롬 산화효소(cytochrome c oxidase, cox) 결핍 뉴런에서 보다 더 높은 상실 경향을 보이는 것으로서 손상된 세포호흡에 mtDNA 상실이 직접 연관된다고 알려져 있다[44-46]. 미토콘드리아 유전자의 또 다른 기여는 현대 인류의 조상을 밝힐 수 있었다는 것이다. ‘닭이 먼저냐?, 달걀이 먼저냐?’ 하는 문제

를 가지고 어린 시절에 한번쯤은 누구와 다투어 본 재미있는 추억꺼리가 있을 것이다. 정확한 인류의 기원 시기조차 아직 확실치가 않은데, 하물며 이 세상에 처음 등장한 것이 과연 ‘여자냐, 남자냐’를 논한다는 것이 쓸모없는 논쟁 같게도 느껴질 수도 있지만, Schwartz 와 Vissing[37]에 의하면 여자만을 통해서 유전되는 미토콘드리아 DNA(mtDNA)는 세포핵의 밖에서 세포의 에너지를 생성하여 공급하는 미토콘드리아 내의 유전자로서, 진화하는 속도가 어느 다른 세포핵 내의 유전자보다 빠르다고 한다. 또한 mtDNA는 난자의 생성을 통해서 오직 어머니에게서 딸에게만 전달이 되며, Y-염색체와 같이 DNA사슬끼리 교체하지 않아서(non-recombining), 동질성의 보존이 용이하다. mtDNA의 타임을 분석해 본 결과, 아프리카에서 사는 여성들의 유전자 변이가 가장 심했는데, 이것이 바로 여성의 시조가 아프리카에서 퍼지기 시작했다는 ‘이브(Eve)설’의 근간이며 현대 인류의 기원은 약 20만 년 전으로 추정된다. 현대인류의 조상은 아프리카에서 비롯된 단일 개체이며 이들이 여러 갈래로 퍼지게 되었음이 미토콘드리아 유전자를 통해서 밝혀졌다[47-50].

### 3. 세포노쇠 관련 질환

세포노쇠(cellular senescence)에 지대한 영향을 끼치는 인자는 텔로미어 노출(uncapping)을 유발시키게 되는 텔로미어의 길이 단축과 미토콘드리아 DNA의 ROS에 의한 손상이다(Fig. 1). 사람 세포의 유전자는 23개의 부 유전자와 23개의 모 유전자가 합쳐 46개(23쌍)의 염색체로 구성되는데 염색체의 말단부위에 위치하는 텔로미어는 세포당 92개가 될 수 있다[51, 52]. 다양한 길이를 지닌 텔로 중에서 단 한 개의 가장 짧은 텔로미어의 길이가 결정적(여럿 중 평균치이거나, 여러 개가 동시에 아니고)이며, 특별히 파수꾼(sentry)처럼 지정되어 있던 텔로미어 변화가 복제성 노쇠를 유발시키는 것이 아니고, 어느 것이든 가장 짧은 길이의 텔로미어를 지닌 염색체가 말단접합(end-asso-

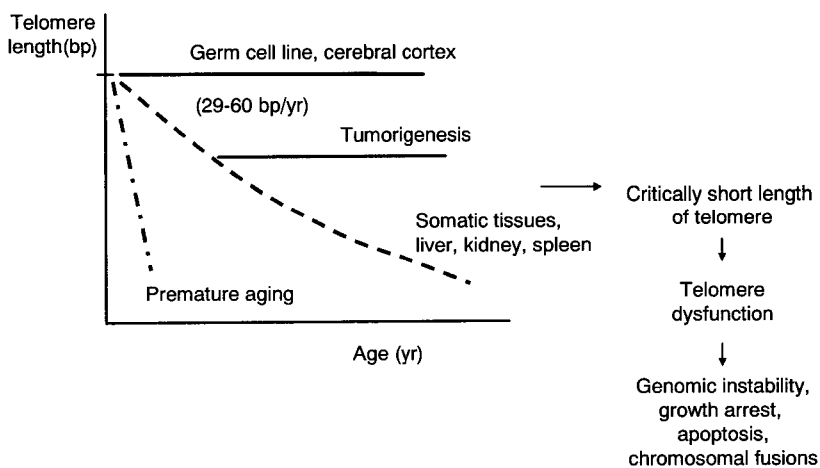
ciation)을 일으키는 등의 기능상실을 초래한다. 새앙쥐(mice)에서도 평균적인 텔로미어 길이에 상관없이 여러 텔로미어 분포중에서 가장 짧은 텔로미어가 염색체 안정성에 결정적이라고 알려져 있다[53-55]. 2008년 Lansdorp[56]에 의하면 텔로미어 길이가 갓 태어난 어린 아이에서 나이는 노인에 이르기까지 장기나 기관에 따라 차이가 있었다. 어린 아이에게서는 길고 나이든 고령자에서는 짧아져 텔로미어는 나이와 더불어 단축되어 간다는 것이 확인되었다. 이와 같은 사실은 시험관내의 배양세포 레벨이 아닌 인간의 체세포에서도 세포분열을 거듭 할 때마다 길이가 단축된다는 것을 입증하고 있다.

세포의 노화가 인간수명과 어느 정도 관계가 있는지에 대해서 아직 명확한 결론은 내리지 못하고 있으나 인간 개체의 수명을 결정짓는 조직이나 장기의 기능저하로 이어지는 것으로 여겨진다. 조직이나 장기의 기능저하나 쇠퇴는 그것을 구성하는 세포의 수명과 일맥 상통한다는 점에서 설명이 가능하다. 인간 이외의 다른 동물에서도 세포분열의 회수와 수명과는 관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 이를테면 수명이 3년 정도의 쥐는 15회 정도, 175년

정도의 거북은 125회 정도의 세포분열을 한다고 한다. 그러나 동물의 종류에 따라서는 상관관계가 없는 경우도 발견되고 있다. 마우스는 최대수명이 인간의 1/30에 지나지 않지만 의외로 마우스의 텔로미어는 인간의 것보다 대체적으로 길다. 그러므로 수명 결정은 얼마나 짧아진 길이의 텔로미어를 보유하느냐와 짧아지는 속도가 관건이 된다(Fig. 3). 일반적으로 인간도 나이가 들어감에 따라 텔로미어는 짧아지고 있지만 개인마다 각 장기나 기관의 세포에서의 텔로미어의 길이는 다르고 나이가 들었다고 해서 모든 장기나 기관의 세포에서의 텔로미어가 일률적으로 단축된다고 말할 수는 없다. 또한 80세 전후에서도 대부분 세포의 텔로미어는 아직 어느 정도의 세포분열을 일으킬 수 있는 길이가 남아 있을 수 있다(Fig. 3).

#### 4. 신장질환과 텔로미어

우리나라에서도 노령층의 증가로 인해 더욱 문제가 심각한 질환들 중에서 혈관의 노화로 인해서 생기는 동맥경화 및 신장관련 질환이 텔로미어의 길이와 상관관계가 있다고 한다[5, 6]. 사람의 신장 피질(renal cortex) 혹은 간의 텔로미어는 연간

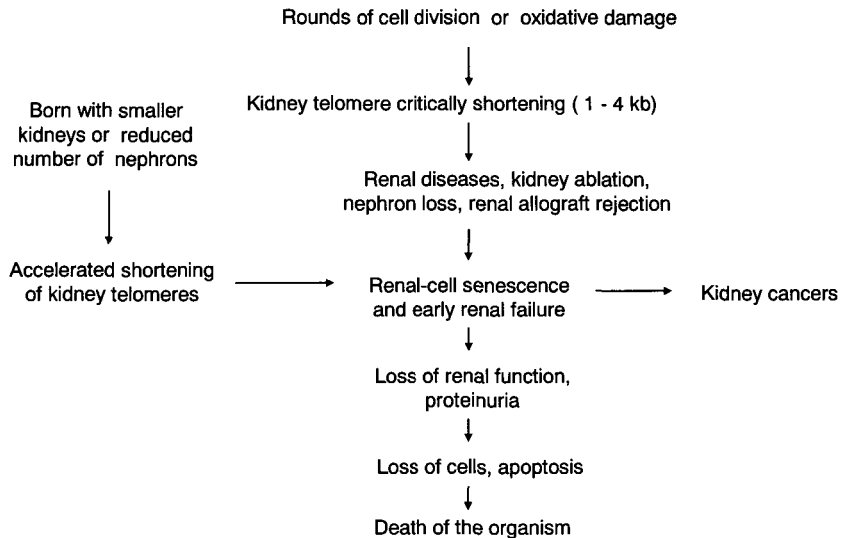


**Fig. 3.** Telomere length and aging. In somatic and germ cells, telomeres show the characteristics of length changes as a function of age. Accelerated telomere shortening results in premature aging syndromes. As a function of time, age-related diseases may occur.

29-60 bp씩 소멸되면서 짧아지는데 이로 인한 장기의 기능상실을 초래하게 된다(Fig. 3). 남녀의 텔로미어는 그 소멸속도가 다른데 남자가 약 4배 빨리 소멸된다고 보고되었다. 텔로미어 길이는 복제성 수명(replicative life span)과 연계되어 있는데 나이에 따라 상피 혈액세포(peripheral blood cell)내의 텔로미어 길이는 여자의 경우 더 천천히 짧아진다. 2005년 Nordfjail 등[12]에 의해 텔로미어 길이의 유전적 영향력은 아빠에게서 아이에게 전달되는 것이 자녀의 텔로미어 길이에 결정적인 영향을 끼친다는 성별차(gender)에 따른 영향도 보고되었다. 2007년 Shao 등[13]은 연령에 따라 짧아져서 텔로미어 기능상실(telomere dysfunction)로 이어지는 림프구(PBL)에서 매년 4배 가량 더 빨리 신장암(renal cancer)이 진행될 수 있어서 신장암의 예후 인자로서의 가능성이 있다고 보고하였다. 특히 연령(노화)에 따른 신장암과 텔로미어 길이의 상관관계는 여성보다는 남성에게서 더욱 텔로미어 길이가 빠르게 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 성별차(gender)는 여성보다는 남성에게서 텔로미어 기능상실이 신장암 유발에 좀 더 결정적일 수 있다는걸 시사한다. 즉 여성의 신장암 유발은 남성의 경우보다는 유전체 안정성(genomic instability)에 덜 영향을 받고 환경적 요인에 더 영향을 받는다는 것을 나타낸다.

신장이식으로 인해 텔로미어 소멸을 유발시킬 수도 있는데 텔로미어 길이가 과도하게 짧아지게 되면 노쇠현상의 지표물질인  $\beta$ -galactosidase가 발견되는데 이때는 신장이식조차 거부될 수 있다[15, 64]. 세포노쇠는 이식한 신장의 기능도 쇠퇴시키는데 주로 텔로미어 소멸과 연관이 깊다는 것이 관찰되었다(Fig. 4). 신장의 노화는 오래 사용한 신장의 이식이라는 것이 걸림돌이 되어 장기 제공자(organ donors)에게 그리고 신장이식 대상 환자에게 장애가 되고 있다[15, 58]. 신장 자체의 기능저하 및 신장질환의 가능성은 물론이고 이식거부 반응, 신부전등을 가속화시킬 수 있는 신장세포의 빠른 노쇠현상도 나타날 수 있다. 이들은 대부

분 UV, X-ray, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 등의 환경적 스트레스에 대한 복구(repair) 능력의 부족 및 정상적인 복제로 인한 텔로미어가 소멸된 세포수에 따라 제약을 받게 된다[16, 57]. 텔로미어의 소멸에 의한 텔로미어 기능 상실과 연관된 유전체 불안정화 상태는 바로 종양형성(tumorigenesis)의 초기 단계가 된다(Fig. 3). 나이 50세 이상의 32명 신장암 환자의 경우에서 60% 가량에 달하는 환자의 텔로미어 길이가 현저히 짧아진 것이 관찰되었고 이는 텔로미어 길이가 신장암과 연관되어 있다는 것을 시사한다[14, 15]. 비록 텔로미레이즈가 대부분의 암에서 활성화 되었지만 텔로미어 소멸 및 기능상실은 암 발현의 초기 단계에서 염색체 안정성을 크게 해치는 것으로 고려된다. 텔로미레이즈 활성 측정치만으로는 신장암 예측 인자로는 적절하지 못하다는 것과 다른 기전(alternative mechanism, ALT)이 텔로미어 길이를 유지시켜서 암 발현을 진행시킬 수도 있다[14-16]. 이식(allograft)은 두개의 유전적으로 판이한 동일종(species)에 대한 세포, 조직, 기관의 이식을 총칭한다. 이식거부 반응은 T cell 이 다양한 단백질의 다면성(polymorphic)을 인지하게 되어 주로 일어난다. 신장이식의 경우 혈액투석과 인슐린 요법(insulin therapy)등이 추가 조치 되기도 하지만, 사람의 텔로미어 길이가 짧아지거나 하면 기능이 상실되어 암을 비롯한 여러 복합적 질병을 유발하게 된다. 그러므로 텔로미어 길이를 통한 신장암진단 예측인자로의 사용이 가능하다(Fig. 4). 실제로 림프구(peripheral blood lymphocytes, PBLs)의 경우에서 텔로미어 길이가 동맥경화(atherosclerosis), 관상동맥 질환등과 연관성이 깊다. 특히 신장암, 방광암, 폐암 등의 급진전에는 PBL의 짧은 텔로미어가 존재한다는 것이 밝혀지기도 했다(Fig. 4). 노인들의 경우 텔로미어 소멸 속도를 높여서 암의 위험속에 더욱 노출되게 되면서 동시에 면역기능의 감지 기능 저하도 수반된다고 알려져 있다[57-60]. 수컷 쥐(male rat)의 경우 신장의 텔로미어 비대화 과정을 통해 소멸하게 되면서, 일정 길이(약 1-4 kb) 이하로 짧아지



**Fig. 4.** Kidney aging and cellular senescence. Telomere attrition in renal cells with a retarded growth or with cell divisions occurring in the kidney can cause kidney aging or dysfunction.

면 텔로미어 기능상실과 더불어 세포들이 노쇠 (senescence)하게 되어 세포사멸(apoptosis)에 이르게 된다. 이와 같은 조기소멸 현상은 세포분열의 연계 과정인 텔로미어 소멸 및 산화성 손상(oxidative damage)이 주요 원인으로 꼽힌다(Fig. 1). 특히 사람이나 쥐(rat)의 경우 태아기(neonatal)에 성장장애가 있다가 태어나게 되면 작은 크기의 신장을 갖게 되고 아울러 신장 단위성분인 네프론(nephron)의 수효를 적게 갖는다. 대체로 수컷 쥐들이 신장병으로 죽기 때문에 이들 동물의 신장의 텔로미어가 급격히 소멸되어 신장세포 노쇠(renal-cell senescence) 및 조기 신장기능 상실(failure)에 이르러 혈액을 여과할 수 없어서 조기 사망하게 된다[61-65]. 대부분의 암세포에서 활성화되는 텔로미레이즈(telomerase) 중에서도 기능성 RNA(hTR)만을 보유한 텔로미레이즈는 모든 조직에서 발현되지만, 역전사단백질 성분(reverse transcriptase protein, hTERT)까지 지닌 텔로미레이즈는 오직 특정 배아(germ line cells) 세포, 재생조직의 분열성 스템셀(proliferative stem cells) 그리고 불멸의 암세포에서만 높게 발현된다

[56, 66]. 또한 이식장기에서 뿐만 아니라 선천성 골수이상증에서도 텔로미어의 소멸이 관찰되는데 이는 TERT의 변이에 의한 것이라고 알려져 있다 [66-68].

### 5. 신장암 극복의 새로운 시도

획기적인 항암제로서 기대를 모았던 텔로미레이즈(telomerase) 저해제(inhibitors)의 효능이 크게 기대에 부응하지는 못 하였다. 왜냐하면 종래의 종양세포 억제제(antiproliferative agents) 들은 투약 후 몇시간 혹은 몇 일내로 종양세포를 억제하거나 사멸시킬 수 있으나, 새롭게 시도된 텔로미레이즈 저해제들은 약효를 발휘하는데 몇 주일씩 걸리는 등의 문제점이 있어서 효율적인 항암효과를 기대하기가 어렵다[21-24]. 그러나 이런 예후상태(lag phase)도 원래의 텔로미어 길이에 따라 달라지게 된다. 만약 결정적으로 짧은 텔로미어가 한 개 이상 치료 초기에 존재한다면 이 종양세포는 기존 항암제도 약효를 잘 발휘한다고 알려져 있다 [21-24]. 최근 흥미로운 텔로미어 관련 현상으로서 심리적인 스트레스로 인한 텔로미어의 급속한 소



멸도 보고되고 있다(Fig. 1). 2004년 Epel 등[69]은 심리적인 스트레스(psychological stress) 조차도 텔로미어 길이를 짧게 하여 인간의 수명을 단축시킨다는 연구 결과를 보고하였다. 심리적 요인도 세포학적 레벨(cellular level)에 직접 영향을 끼쳐 급기야 생물체 전체(organismal level)에 질병 및 노화 등의 현상을 유발시킬 수 있다고 간주하게 되었다. 노화에 따른 텔로미어 소멸은 물론이려니와 비만, 흡연 등의 스트레스 요인이 여성의 경우, 특히 텔로미어 길이를 짧게 하여 수명 단축을 초래할 수 있다는 것이다[69, 70]. 텔로미어는 구아닌(G)을 내포하고 있는 반복적인 배열로서, 이들 구아닌은 산화 반응에 취약하여 산화성 스트레스(oxidative stress)에 특히 민감하다고 알려져 있다[71-73]. 텔로미어가 계속해서 짧아지지 않고 장기간 멈추어 있으면 암세포로 변환되므로 암억제 단백질 p53의 활성이 저하되는 현상을 보이기도 한다. p53은 암억제 기능 단백질로서 텔로미어 길이와의 상관관계를 보인다[74, 75]. 세포노화가 진행되면서 세포조직을 분해할 수 있는 효소가 종종 분비되기도 하며 조직구조 자체를 붕괴시키게 된다. 노화에 따른 조직의 구조가 느슨해지는 현상과 여러 질환이 연계되어 있다[74-78]. 세포노쇠(senescence)가 노화와 연관을 갖는 것은 조직 내에 노쇠한 세포들이 축적되면서 재생력있는 스템셀(stem cells)의 가능한 기능을 축소시키기 때문이다. 짧아진 텔로미어를 지니게 된 세포가 그 자체의 세포를 사멸시켜서 암세포로의 전이를 막으면 결국 신장암등의 발현 가능성을 낮출 수도 있게 된다[53, 79-82]. 텔로미어의 길이를 치료 초기에 짧게 유지할 수 있으면 기존의 항암제를 투여하면서도 암 치유력을 증진시킬 수 있으므로 효과적으로 텔로미어와 직접 작용할 수 있는 여러 연구가 수행되어야 할 것이다.

### 감사의 글

문헌 정리에 도움을 주신 이미형께 감사드리며

본 논문은 과학재단 특정기초연구비(R01-2002-000-00361-0)의 지원을 받았습니다.

### 참 고 문 헌

- 1) Samak MJ, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Kestenbaum B, Seliger S. et al. Cystatin C and aging success. Arch Intern Med 2008; 168:147-53.
- 2) Khan EM, Lanir R, Danielson AR, Goldkorn T. Epidermal growth factor receptor exposed to cigarette smoke is aberrantly activated and undergoes perinuclear trafficking. FASEB J 2008;22:910-7.
- 3) Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL. et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. Arch Intern Med 2008;168:154-8.
- 4) Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart study. Aging Cell 2006;5: 325-30.
- 5) Aviv A, Valdes A, Gardner JP, Swaminathan R, Kimura M, Spector TD. Menopause modifies the association of leukocyte telomere length with insulin resistance and inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:635-40.
- 6) Edo MD, Andres V. Aging, telomeres, and atherosclerosis. Cardiovas Res 2005;66:213-21.
- 7) von Zglinicki T, Saretzki G, Docke W, Lotze C. Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence. Exp Cell Res 1995;220:186-93.
- 8) Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 1990;345:458-60.
- 9) Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:9363-7.
- 10) Wilmot AE, Schnieke WAE, MeWhir J, Kind

- AJ, Campbell KHS. *Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells*. Nature 1997;385:810-3.
- 11) Bailey SM, Murnane JP. Telomeres, chromosome instability and cancer. *Nucleic Acids Res* 2006;34:2408-17
  - 12) Nordfjall K, Larefalk A, Lindgren P, Holmberg D, Roos G. Telomere length and heredity: indications of paternal inheritance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16374-8.
  - 13) Shao L, Wood CG, Zhang D, Tannir NM, Matin S, Dinney CP, Wu X. Telomere dysfunction in peripheral lymphocytes as a potential predisposition factor for renal cancer. *J Urol* 2007;178:1492-6.
  - 14) Sugimura K, Yoshida N, Hisatomi H, Nakatani T, Ikemoto S. Telomerase activity in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 1999;83:693-7.
  - 15) Famulski KS, Halloran PF. Molecular events in kidney ageing. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2005;14:243-8.
  - 16) Wu X, Amos CI, Zhu Y, Zhao H, Grossman BH, Shay JW, et al. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1211-8.
  - 17) Passos JF, Saretzki G, von Zglinicki T. DNA damage in telomeres and mitochondria during cellular senescence: is there a connection? *Nucleic Acids Res* 2007;35:7505-13.
  - 18) Kravtsov Y, Kudryavtseva E, McKee AC, Geula C, Kowall NW, et al. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. *Nat Genet* 2006;38:518-20.
  - 19) Trifunovic A. Mitochondrial DNA and ageing. *Biochim Biophys Acta* 2006;1757:611-7.
  - 20) Kim SJ, Na SY, Na HS, Moon IS, Park EM, Suh D. et al. *Neuroscience 3rd ed*. Seoul: Sinauer Assoc. Inc. and WORLD SCIENCE Pub Co. 2007; 666-7.
  - 21) Corey DR. Telomerase inhibition, oligonucleotides, and clinical trials. *Oncogene* 2002; 21:631-7.
  - 22) Suh D, Oh YK, Ahn B, Hur MW, Kim HJ, Lee MH et al. Comparative binding of antitumor drugs to DNA containing the telomere repeat sequence. *Exp Mol Med* 2002; 34:326-31.
  - 23) Boukamp P, Mirancea N. Telomeres rather than telomerase a key target for anti-cancer therapy? *Exp Dermatol* 2006;16:71-9.
  - 24) Neidle S, Parkinson G. Telomere maintenance as a target for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:383-93.
  - 25) Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol* 2005;40:363-8.
  - 26) Der-Sarkissian H, Bacchetti S, Cazes L, Londono-Vallejo JA. The shortest telomeres drive Karyotype evolution in transformed cells. *Oncogene* 2004;23:1221-8.
  - 27) Wellinger RJ, Ethier K, Labrecque P, Zakian V. Evidence for a new step in telomere maintenance. *Cell* 1996;85:423-33.
  - 28) Zakian VA. Telomeres: Beginning to understand the end. *Science* 1995;270:1601-7.
  - 29) Shay JW, Wright WE. When do telomeres matter? *Science* 2001;291:839-40.
  - 30) Makarov VL, Hirose Y, Langmore JP. Long G tails at both ends of human chromosomes suggest a C strand degradation mechanism for telomere shortening. *Cell* 1997;88:657-66.
  - 31) Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621.
  - 32) Lansdorp PM, Versoerd NP, van de Rijke FM, Dragowska V, Little M-T, Dirks RW, et al. Heterogeneity in telomere length of human chromosome. *Hum Mol Genet* 1996;5: 685-91.
  - 33) Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007; 130:223-33.
  - 34) von Zglinicki T, Petrie J, Kirkwood T. Telomere-driven replicative senescence is a stress response. *Nat Biotechnol* 2003;21:229-30.
  - 35) Keys B, Serra V, Saretzki G, von Zglinicki T. Telomere shortening in human fibroblasts is not dependent on the size of the telomeric-3'-overhang. *Aging Cell* 2004;3:103-9.
  - 36) Sfeir A, Chal W, Shay J, Wright W. Telomere-end processing: the terminal nucleotides of human chromosomes. *Mol Cell* 2005;

- 18:131-8.
- 37) Reveal PM, Henkels KM, Turchi JJ. Synthesis of the mammalian telomere lagging strand in vitro. *J Biol Chem* 1997;272:11678-81.
- 38) Heydari AR, Unnikrishnan A, Lucente LV, Richardson A. Caloric restriction and genomic stability. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7485-96.
- 39) Stuart JA, Karahalil B, Hogue BA, Souza-Pinto NC, Bohr VA. Mitochondrial and nuclear DNA base excision repair are affected differently by caloric restriction. *FASEB J*. 2004;18:595-7.
- 40) Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA, Yang H, Guo ZM, Kewitt K, et al. Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10469-74.
- 41) Chen JH, Hales CN, Ozanne SE. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative? *Nucleic Acids Res* 2007; 35:7417-28.
- 42) Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 2006; 127:265-75.
- 43) Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311:1257.
- 44) Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat. Genet.* 2006; 38:515-7.
- 45) Kraytsberg Y, Kudryavtseva E, McKee AC, Geula C, Kowall NW, et al. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. *Nat Genet* 2006;38:518-20.
- 46) Krishnan KJ, Greaves LC, Reeve AK, Turnbull D. The ageing mitochondrial genome. *Nucleic Acids Res* 2007; 35:7399-405.
- 47) Carter RW. Mitochondrial diversity within modern human populations. *Nucleic Acids Res* 2007;35:3039-45.
- 48) Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002; 347:576-80.
- 49) Stoneking M, Soodyall H. Human evolution and the mitochondrial genome. *Curr Opin Genet Dev* 1996;6:731-6.
- 50) Templeton AR. Out of Africa again and again. *Nature* 2002;416:45-51.
- 51) Baird DM, Rowson J, Wynford-Thomas D, Kipling D. Extensive allelic variation and ultrashort telomeres in senescent human cells. *Nat Genet* 2003;33:203-7.
- 52) Neidle S, Parkinson GN. The structure of telomeric DNA. *Curr Opin Struct Biol* 2003; 13:275-83.
- 53) Blasco M. Telomeres and human disease ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet* 2005;6:611-22.
- 54) Zou Y, Sfeir A, Gryaznov SM, Shay JW, Wright WE. Does a sentinel or a subset of short telomeres determine replicative senescence? *Mol Biol Cell* 2004;15:3709-18.
- 55) Hermann MT, Strong MA, Hao L-Y, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell* 2001;107:67-77.
- 56) Lansdorp PM. Telomeres, stem cells, and hematology. *Blood* 2008;111:1759-66.
- 57) Izumi H, Hara T, Oga A, Matsuda K, Sato Y, Naito K, et al. High telomerase activity correlates with the stabilities of genome and DNA ploidy in renal cell carcinoma. *Neoplasia* 2002;4:103-11.
- 58) Lechler R, Sykes M, Thomson AW, Turka LA. Organ transplantation-how much of the promise has been realized? *Nat Med* 2005;11: 605-13.
- 59) Wong KK, Depinho RA. Walking the telomere plank into cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1184-6.
- 60) Hales CN. Suicide of the nephron. *Lancet* 2001;357:136-7.
- 61) Sfeir AJ, Shay JW, Wright WE. Fine-tuning the chromosome ends: the last base of human telomeres. *Cell Cycle* 2005;4:1467-70.
- 62) Jennings BJ, Ozanne SE, Dorling MW, Hales CN. Early growth determines longevity in male rats and may be related to telomere shortening in the kidney. *FEBS Lett* 1999; 448:4-8.

- 63) Wu X, Amos CI, Zhu Y, Zhao H, Grossman BH, Shay JW. et al. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1211-8.
- 64) Joosten SA, van Ham V, Nolan CE, Borrias MC, Jardine AG, Shiels PG. et al. Telomere shortening and cellular senescence in a model of chronic renal allograft rejection. *Amer J Pathodol* 2003;162:1305-12.
- 65) Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE, Hales CN. Aging and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucleic Acids Res* 2003;31:1576-83.
- 66) Garcia CK, Wright WE, Shay JW. Human disease of telomerase dysfunction: insights into tissue aging. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7406-16.
- 67) Blackburn EH. Telomerases. *Annu Rev Biochem* 1992;61:113-29.
- 68) Greider C, Blackburn EH. Identification of a specific terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell* 1985;51:887-98.
- 69) Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17312-15.
- 70) Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsper E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005;366:662-4.
- 71) Oikawa S, Kawanishi S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening. *FEBS Lett*. 1999;453:365-8.
- 72) Henle ES, Han Z, Tang N, Rai P, Luo Y, Linn S. Sequence-specific DNA cleavage by Fe<sup>2+</sup>-mediated fenton reactions has possible biological implications. *J Biol Chem* 1999; 274:962-71.
- 73) Beal MF. Less stress, longer life. *Nat. Med.* 2005;11:598-9.
- 74) Rodier F, Campisi J, Bhaumik D. Two faces of p53: aging and tumor suppression, *Nucleic Acids Res* 2007;35:7475-84.
- 75) Kastan MB. Wild-type p53: Tumors can't stand it. *Cell* 2007;128:837-40.
- 76) Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005;120:437-47.
- 77) Beneke S, Burkle A. Poly(ADP-ribosyl)ation in mammalian ageing. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7456-65.
- 78) Itahana K, Campisi J, Dimri GP. Mechanisms of cellular senescence in human and mouse cells. *Biogerontol* 2004;5:1-10.
- 79) Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003; 361:393-5.
- 80) Rezler EM, Bearss DJ, Hurley LH. Telomere inhibition and telomere disruption as processes for drug targeting. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:359-79.
- 81) Bearss DJ, Hurley LH, von Hoff DD. Telomere maintenance mechanisms as a target for drug development. *Oncogene* 2000;19:6632-41.
- 82) Burhans WC, Weinberger M. DNA replication stress, genome instability and aging. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7545-56.