

IV COPD와 유전자

김우진, 홍윤기

강원대학교 의학전문대학원 내과

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Epigenetics, Genome-wide association study, Single-nucleotide polymorphism

1. COPD 유전자 연관성 연구의 의의

유전자 연구는 크게 두 가지 의미를 갖는다. 먼저 개인별로 특징적인 유전형을 가지고 있고, 이를 이용하여 질병에 걸릴 위험을 예측하고 대비할 수 있다는 점에서 중요하다. 다른 한 가지는 사람에 따라서 유전형이 다르다는 점을 이용하여 발병 기전을 밝힐 수 있다는 점이다.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)에서 병에 걸릴 위험을 증가시키는 유전적인 요인으로는 alpha1 antitrypsin deficiency가 대표적이다. 국내에서는 보고가 없지만, *SERPINA1*의 특정 유전형을 가진 경우 alpha-1 antitrypsin deficiency로 인하여 COPD의 발병위험을 증가시키며¹, 이 경우 alpha1 anti-trypsin을 치료에 이용하기도 한다. 그러나, 이는 COPD의 아주 일부분에 해당한다. COPD에서 유전적 감수성에 대한 많은 연구들이 있었지만, 임상적으로 의미 있는 유전적 요인은 더 이상 밝혀지지 않고 있다.

두 번째로 제시한 유전자 연구를 이용한 발병 기전 연구는 최근 많은 진전을 보이고 있다. 유전자 연구는 최근에는 genome-wide association study (GWAS)를 이용하여 이루어지고 있다. 이전에 많이 연구되었던 후보 유전자를 이용한 연구는 유전자의 선택과 Single-nucleotide polymorphism (SNP)의 선택에서부터 비뚤림이 존재하고, 대개의 연구에서 충분한 샘플 수를 확보하지 못한 경우가 많아 유의하지 않은 결과를 보인 경우 해석에 어려움이 있게 되어 최근에는 거의 수행되지 않고 있다. 반면 GWAS는 최소 수천 명 이상을 대상으로 하고, multiple test에 의한 위양성을 줄이기 위하여 매우 엄격한 기준을 적용하고, 대부분 또 다른 연구 대상에서 재현되는 경우에만 인정을 받고 있기 때문에 비용과 시간이 많이 소요되지만 최근에 유전자 연구의 표준이 되고 있다.

COPD에서 최근에 밝혀진 감수성 유전자는 *CHRNA3/5*, *HHIP*, *FAM13A* 등이 있으며², 이 유전자들이 COPD의 기전에 어떻게 연관이 되는지는 아직 밝혀지지 않고 있으나, 반복적으로 여러 그룹에서 COPD와 이들 유전자들 간에 연관성이 있음을 보고하고 있다.

유전자 발굴을 위해서는 매우 큰 샘플 사이즈가 필요하다. 미국에서 이루어지고 있는 COPD gene study와 국제적으로 추진되고 있는 International COPD Genetics Consortium 등도 추가적으로 후보 유전자를 발굴하기 위해 추진되고 있다. 많은 수의 검체가 확보되어 있다는 장점 때문에 폐기능에 대한 GWAS는 상대적으로 많이 이루어졌고 폐기능과의 연관성을 보이는 유전자는 20여 개가 보고되고 있으며 이 중 일부는 COPD와도 연관될 것으로 보인다. 국내 코호트를 이용한 폐기능 GWAS에서도 *FAM13A*와 *AGER*와 같이 외국에서 보고된 유전자가 가장 의미 있게 연관성을 보였다³.

COPD와의 연관성이 증명된 유전자가 실제 임상에 응용되기 위해서는 기능 연구가 필요하다. GWAS가 아니었으면, COPD와의 연관성에 대해 생각하지 못했을 유전자들에 대해 최근에는 동물 실험과 세포 수준에서 COPD의 발병 기전 또는 바이오 마커로서의 역할에 대해서 활발하게 연구되고 있다. *HHIP*의 경우 COPD환자의 폐조직에서 발현이 감소한다는 것이 알려졌고, 특정 유전형을 가진 경우 발현이 감소하는 것이 최근 밝혀졌다⁴.

앞으로는 염기서열 분석의 가격이 내려갈 것이기 때문에 전장 유전체 또는 엑솜 염기서열에 대한 많은 정보를

알게 될 것이다. 지금까지는 백만 개 정도의 비교적 흔한 유전형질을 위주로 분석했으나 앞으로는 매우 드문 유전형질에 대해서도 분석이 가능해질 것이다. 그러기 위해서는 대용량의 유전체 정보를 다룰 수 있는 생물정보학적인 도움과 통계기법의 발전이 필요하다.

2. COPD 유전자 발현 연구

유전적 연관성 연구는 부모에게서 물려받은 유전형을 이용한 연구 방법이고 유전형에 따라 유전자 발현의 차이를 보일 수 있지만, 다른 환경적 영향을 받게 된다. 실제로 기능은 발현된 유전자가 단백질 합성되어 이루어진다.

COPD를 대상으로 한 연구로는 환자의 폐조직이나 기도 조직을 이용하여 유전자 발현에 대한 분석들이 이루어졌다. 지금까지의 연구 결과들에서 염증과 산화 스트레스와 관련된 유전자들의 변화를 보여 COPD의 기전에서 이들이 중요한 역할을 할 것으로 보인다. HDAC2의 감소가 COPD환자에서 관찰되고 이로 인하여 염증성 사이토카인이 증가한다는 결과가 발표되어⁵ 히스톤 변형등의 후성유전체 변화가 COPD에 중요하다는 사실도 연구되고 있으며, 이를 치료에 적용하고자 하는 시도도 이루어지고 있다.

3. COPD 후성 유전자 연구

유전자 발현과 밀접한 관련을 보이고, 환경적인 영향을 많이 받게 되는 후성유전체에 대해 최근 관심이 높아지고 있다. 후성유전체 연구는 크게 DNA 메틸화, microRNA와 히스톤 변형의 세 분야로 나눌 수 있다. DNA 메틸화와 폐기능과의 연관성에 대해 최근 염증이나 스트레스와 관련된 유전자들이 영향을 받는 것으로 발표되었다⁶. 이 분야도 최근 분석 기술이 빠르게 발전하는 분야이어서 새로운 사실들이 밝혀지고, 발병기전에 대한 단서들이 나올 것으로 기대된다.

4. 앞으로 COPD 유전자 연구의 발전 방향

임상정보와 인체 유래물을 이용한 유전자 발굴로 기전 이해에 도움이 되고, 실제 임상에서 진단적인 마커나 치료로 적용될 수 있으려면 많은 검증 단계가 필요하다. 유전체 기술의 발전으로 발굴되고 있는 후보 유전자들이 보고되고 있으나, 아직 임상에 적용되는 경우는 많지 않다. COPD와 연관된 유전자의 발굴, 검증과 적용에도 많은 연구자들이 노력하고 있고 가시적인 성과가 나오길 기대한다.

참 고 문 헌

1. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004;59:259-64.
2. Todd JL, Goldstein DB, Ge D, Christie J, Palmer SM. The state of genome-wide association studies in pulmonary disease: a new perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:873-80.
3. Kim WJ, Lee MK, Shin C, Cho NH, Lee SD, Oh YM, et al. Genome-wide association studies identify locus on 6p21 influencing lung function in the Korean population. *Respirology*. In press.
4. Zhou X, Baron RM, Hardin M, Cho MH, Zielinski J, Hawrylykiewicz I, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Hum Mol Genet* 2012;21:1325-35.
5. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1967-76.
6. Qiu W, Baccarelli A, Carey VJ, Boutaoui N, Bacherman H, Klanderman B, et al. Variable DNA methylation is associated with chronic obstructive pulmonary disease and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:373-81.