

급성 골수성 백혈병 세포에서의 PTEN의 체질적 인산화와 Skp2 발현과의 연관성

맹호영<sup>1</sup>, 정준원<sup>1</sup>, 김지연<sup>3</sup>, 이승태<sup>1</sup>, 한지숙<sup>1</sup>, 고윤웅<sup>1</sup>, 민유홍<sup>1,2</sup>

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 두뇌 한국 21 사업단<sup>2</sup>, 임상의학연구소<sup>3</sup>

배경: Skp2는 ubiquitin/proteasome-mediated p27Kip1 degradation에 관여하는 Skp1-Cul1-F-box (SCF) ubiquitin ligase complex의 기질인식 단백질로, 여러 종양세포에서 과표현되며, 그 발현 정도가 높은 경우에는 높은 병기와 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.

방법: 급성 골수성 백혈병 환자의 초진 시 백혈병세포를 대상으로 Western blot 검사를 이용, Skp2 단백질 표현상을 관찰하였으며, 그 결과를 임상상과 비교 분석하였다.

결과: Skp2 단백질은 급성 골수성 백혈병 환자 71예 중 46예 (64.7%)에서 발현되었으며, 양성 예 중 32예 (45.1%)에서는 중등도로, 14 예 (19.7%)에서는 고도로 발현되었다. Skp2 단백질의 발현 여부는 환자의 연령, 성별, FAB 아형, 초진 시 백혈구 수치와 유의한 상관관계가 없었으나, 염색체 예후 불량군에서 Skp2 단백질이 높게 발현되는 경향을 보였다. Skp2 단백질 발현 정도는 세포 주기 분포나 p27Kip1 단백질 표현과 상관성이 없는 것으로 관찰되었으나, PTEN의 체질적 인산화와 높은 연관성을 보였다 ( $P<0.01$ ). Skp2 단백질 발현에 따른 완전관해율, 무병 생존기간의 유의한 차이는 없었으나, 전체 생존기간은 Skp2 단백질 발현군에서 유의하게 짧았다 ( $P<0.05$ ).

결론: 급성 골수성 백혈병 다수에서 Skp2 단백질이 발현되었으며, Skp2 단백질 발현은 예후와 연관성이 있는 것으로 관찰되었다. Skp2 단백질 발현과 PTEN의 체질적 인산화와의 높은 연관성은 급성 골수성 백혈병의 분자 수준에서의 병리기전을 규명하는데 하나의 단서를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

만성 골수성 백혈병세포에서 PTEN의 체질적 인산화 및 그 임상적 의미

정준원<sup>1</sup>, 맹호영<sup>1</sup>, 엄주인<sup>3</sup>, 정희경<sup>3</sup>, 이승태<sup>1</sup>, 한지숙<sup>1</sup>, 고윤웅<sup>1</sup>, 민유홍<sup>1,2</sup>

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 두뇌 한국 21 사업단<sup>2</sup>, 임상의학연구소<sup>3</sup>

배경: PTEN은 종양억제 유전자의 하나로 phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PIP<sub>3</sub>)의 탈인산화 과정을 통해 세포 증식 및 사멸을 조절한다. PTEN의 C-말단부가 인산화될 때, PTEN 단백질의 안정성은 증가하나, 반면 phosphatase로서의 활성도는 감소하는 것으로 관찰되고 있다. 연자 등은 만성 골수성 백혈병세포에서의 PTEN 단백질의 체질적 인산화활성화 여부 및 임상적 의미에 대해 연구하였다.

방법: 만성 골수성 백혈병 환자 65예의 골수 세포를 대상으로 Western blot 검사를 통해 PTEN 인산화를 관찰하였으며, 이를 임상 경과와 연관지어 분석하였다.

결과: 인산화-PTEN (phospho-PTEN)은 만성 골수성 백혈병환자 65예 중 37예 (56.9%)에서 관찰되었고, 6예의 정상 골수 CD34 양성 세포에서는 인산화-PTEN이 발현되지 않았다. 만성 골수성 백혈병의 병기에 따라 분석한 결과 만성기 49예 중 29예 (59.1%), 가속기/급성기 16예 중에서는 12예 (75%)에서 인산화-PTEN 양성으로 나타났다. 또한 인산화-PTEN 양성 예 중 진단 당시의 병기가 급성기인 환자에서 만성기와 비교하여 인산화-PTEN의 발현 정도가 높았다 ( $P<0.05$ ). 인산화-PTEN의 발현 여부는 환자의 연령, 성별, 백혈구 수치, 혈소판 수치, 비장 크기, 골수섬유화 여부, 말초 혈액 호염구 및 호산구 수와 유의한 상관성이 없었다. 또한 PTEN의 인산화는 Skp2 단백질의 표현 여부와 높은 연관성을 보였다 ( $P<0.01$ ). PTEN 인산화 여부와 인터페론-알파 치료에 따른 세포유전학적 반응과는 연관성이 없었다. PTEN 인산화 양성군과 음성군간에 생존기간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 만성기 49예 중 12예에서 급성기로 진행하였는데 (아구성 발증기 8예, 가속기 4 예; 중앙 추적 관찰 기간 7년) 인산화-PTEN의 발현 강도는 질병의 진행에 따라 현저히 증가하는 양상을 보였다 ( $P<0.01$ ).

결론: PTEN의 체질적 인산화 소견은 만성 골수성 백혈병의 분자 수준에서의 병리 기전을 추가적으로 규명하는데 도움이 될 것으로 판단되며, 질환의 진행양상을 예측할 수 있는 하나의 척도로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.