구연발표 **I-4**

위장관간질종양에 관련된 유전자의 돌연변이

계명대학교 의과대학 외과학교실, [1]해부학교실

류승완, 김인호, 김대광[1], 손수상

(배경) 위장관 간질종양(gastrointestinal stroma tumors, GISTs)은 위장관에서 가장 흔한 중간엽 종양으로, 조직학적으로나 면역조직학적으로 평활근종과 평활근육종과는 상이하다. 대부분의 GIST는 Cajal 간질세포와 같이 CD34와 CD117 (KIT)을 발현하는 것이 특징적이다. GIST에 관련된 유전자의 돌연변이로 KIT가 보고되었으며, KIT 유전자 돌연변이가 있는 GIST는 악성인 경우가 많다고 보고된다. 최근 KIT 돌연변이가 없는 GIST에서 PDGFRA 유전자의 돌연변이가 발견되었다. 세포유전학적으로 14번과 22번 염색체의 변화가 흔하게 GIST에서 나타나는데, 22번 염색체에 위치하는 NF2 유전자의 돌연변이는 22번 장완에서 이형접합 소실을 보인 2예에서 발견되었다. GIST에서 14q11.1과 14q23-24.3 (D14S258) 부위는 결손이 많이 나타나는 염색체 부위로 종양억제유전자가 존재할 것으로 추정되는 곳이다.

(대상) 이 연구에서는 GIST의 발병에 관련된 KIT, PDGFRA 및 NF2 유전자와 D14S258 근처에 위치하며 신호전달에 관여하는 GPHN 유전자에 대하여 PCR-SSCP와 DNA 염기서열을 실시하여 이들 유전자의 돌연변이를 검사해 보았다. 11예의 GIST를 대상으로 CD117, CD34, actin, S-100 및 desmin으로 면역조직학 검사를 실시하고, 위험도에 따른 구분을 실시하였다.

(결과) KIT 유전자의 엑손 9, 13 및 17에서는 돌연변이가 없었으며, 엑손 11에서 6예가 발견되었다. KIT 돌연변이가 없는 경우에서 PDGFRA 돌연변이가 3예 확인되었으며, NF2 유전자의 돌연변이는 검출되지 않았다. KIT 유전자의 엑손 11에서 단순한 점돌연변이를 가지는 경우에서 GPHN 유전자의 엑손 1에서의 돌연변이가 1예 발견되었다. 돌연변이 형태와 위험도를 비교해보면 2개 이상의 코돈에서 KIT 돌연변이가 나타나는 경우 4예와 KIT와 GPHN에서 각각 단순한 점돌연변이를 지니는 1예에서는 높은 위험도로 나타났고, 단순한 KIT 점돌연변이를 가지는 한 경우에서는 낮은 위험도가 보였다. PDGFRA 유전자의 돌연변이를 가지는 경우에는 중간 또는 매우 낮은 위험도를 보였다.

(결론) 아직 더 많은 연구가 필요하지만, 이 연구에서는 KIT 유전자의 엑손 9, 13 및 17 그리고 NF2 유전자의 돌연변이는 GIST에서 매우 드물게 발생하는 것으로 추정되며, KIT와 PDGFRA 유전자의 돌연변이가 선택적으로 나타나는 것을 확인할 수 있었다. GIST에서 KIT 유전자의 돌연변이는 중요한 요인으로 간주되므로, KIT 유전자와 동반하여 나타난 GPHN 유전자의 돌연변이는 GIST의 발병기전에서 이차적 변화라고 추정된다. 마지막으로 KIT 유전자 돌연변이를 가지는 GIST는 PDGFRA 유전자 돌연변이를 가지는 GIST 보다도 예후가 나쁠 것으로 추정된다.