

Mechanism of Human Endogenous Retrovirus (HERV) in Inflammatory Response

Eun-Ji Ko and Hee-Jae Cha*

Department of Parasitology and Genetics, Kosin University College of Medicine, Busan 49267, Korea

Received May 27, 2021 / Revised July 27, 2021 / Accepted August 2, 2021

Human endogenous retroviruses (HERVs) were inserted into the human genome millions of years ago but they are currently inactive and non-infectious due to recombinations, deletions, and mutations after insertion into the host genome. Nonetheless, recent studies have shown that HERV-derived elements are actually involved in physiological phenomena and certain diseases including cancers. Among the various physiological phenomena related to HERV-derived elements, it is necessary to focus on inflammatory response. HERV-derived elements have been reported to be directly involved in various inflammatory diseases, including autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, and Sjogren's syndrome. As a mechanism for regulating inflammation through HERV-derived elements, the possibility that HERV-derived elements may cause nonspecific innate immune processes and that HERV-derived RNA or proteins may cause selective signaling mechanisms through specific receptors can be considered. However, the mechanism through which HERV-derived elements regulate inflammatory response, such as how silent HERV elements are activated in inflammatory response and what factors and signaling mechanisms are involved in HERV-derived elements, have not been identified to date, making it difficult to study the onset of HERV-related inflammatory disease. In this review, we introduce HERV-related autoimmune diseases and propose the mechanisms of HERV-derived elements at the molecular level of HERV in inflammatory response.

Key words : Autoimmune disease, Human endogenous retrovirus (HERV), inflammation, inflammatory response, mechanism

서 론

레트로바이러스(retrovirus)는 바이러스 복제과정에서 자신의 유전자를 숙주의 DNA 상에 삽입하는 특성을 지니고 있다. 수백만 년 이전부터 인간의 유전체 속에 삽입된 바이러스들 중 일부는 시대가 지남에 따라 돌연변이나 결실 등 여러가지 원인에 의해 더 이상 활성화된 바이러스로 복제되지 못하고 흔적만 남아있는 비활성화된 내생 레트로바이러스(endogenous retrovirus)로 존재한다. 이러한 내생 레트로바이러스는 인간 염색체 DNA의 약 8% 정도를 차지하고 있다. 인간에 존재하는 인간 내생 레트로바이러스(human endogenous retrovirus, HERV) 그룹은 Class I-II 로 분류할 수 있으며[2], 내생 레트로바이러스들은 실질적으로 활동성이 있는 바이러스를 형성하여 복제하고 감염되는 능력은 잃은 것으로 알려져 있다. 하지만 HERV 계열은 질병과 같은 특정 경우에 바이러스의 유전자들이 발현을 하며 최근에 다양한 질환에 대한 병리

학적 기여자로 보고되고 있다. 대표적으로 암과 HERV의 상관관계를 들 수 있는데 지금까지 알려진 HERV 발현과 관련된 암에는 림프종, 유방암, 전립선암[14], 흑색종[11], 췌장암[21]과 난소암[33]에서 알려져 있고, 백혈병[3]과 생식세포 유래암이 알려져 있다. 최근 발표한 대표적인 10종의 암조직에서 HERV-K 및 HERV-R Env 단백질의 발현 조사에 관한 연구 결과에 따르면 종양의 주변 정상 조직에 비해 종양 조직에서 HERV-K 및 HERV-R Env 단백질의 발현이 유의적으로 높은 것이 보고 되고 있다[18]. 암뿐만 아니라 여러 질환에서도 HERV가 관여하고 있는 것으로 보고 되고 있는데 만성 피로 증후군(chronic fatigue syndrome) 및 근육통성 뇌척수염(myalgic encephalomyelitis)에서 HERV-K와 W의 발현이 유의적으로 증가 되었고 도 영향을 준다고 보고했다[27]. 또한 우울증(major depressive disorder)과 조현병(schizophrenia)에도 HERV-W가 영향을 준다고 보고 되어 있고[5, 27] 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, I형 당뇨병, 원발성 담즙성 간경변 및 전신 경화증을 포함한 자가 면역 질환에 HERV가 관련되어 있음이 보고 되고 있다[26]. 암을 제외한 이러한 HERV 관련 질환들을 살펴 볼 때 자가면역 질환을 동반한 염증 질환이 많은 부분을 차지 하고 있음을 알 수 있다. 하지만 아직까지 어떠한 방식으로 HERV가 자가면역을 비롯한 염증질환에 영향을 미치는지는 잘 알려지지 않은 실정이다. 본 리뷰에서는

*Corresponding author

Tel : +82-51-990-6428, Fax : +82-51-990-3081

E-mail : hcha@kosin.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

자가면역을 비롯한 염증 작용에서의 HERV의 관련성을 살펴 보고 어떠한 작용 기작에 의해 HERV 유래 단백질이 염증 조절 작용에 관여하는지 가능성에 대해 고찰해 보고자 한다.

본 론

HERV와 자가면역 질환

인간의 genome에 약 8%를 차지하고 있는 HERV는 다양한 역할을 하고 있다고 알려져 있으나 최근 HERV의 역할 중에서 염증성 질환과 신경학적 질환에 관여하는 것을 주목해 볼 필요가 있다. 지금까지 선행 연구에 의하면 HERV는 염증성 질환을 유발하고, 증가시킨다고 보고되어 있다[22]. HERV가 염증 유발에 관여한다는 사실은 기존의 질환 관여하는 HERV의 기능과는 차별화된 새로운 역할로써 그 작용 기작에 관한 여러가지 가능성을 살펴 볼 필요가 있다. 우리의 인체는 외부의 병원성 바이러스 등의 침입에 대한 방어 기작으로 복잡한 면역 체계를 갖추고 있다. 면역 체계는 특정한 병원체를 기억하지 않고 즉각 반응하는 내재 면역(*innate immunity*)과 질병에 노출되거나, 백신 접종을 하여 획득되는 후천적인 적응 면역(*adaptive immunity*)로 나뉜다. 이러한 면역계는 비정상적인 면역 반응을 유도하여 알레르기나 면역성 질환이 야기되기도 한다. 최근 많이 알려진 사이토카인 폭풍(*cytokine storm*)과 같은 면역체계의 과도한 반응이 일어나 정상세포까지 공격하여 대규모 염증 반응을 일으키기도 한다. HERV 인자들의 발현은 내재 면역과 적응 면역을 모두를 촉발할 수 있으며, 면역세포 역시 HERV 인자의 발현을 유도한다. 지금까지 연구를 통해서 일부 HERV의 비정상적인 활성화는 염증을 유발하는 효과를 가지고 있다고 생각되며, 면역체계의 이상 조절을 초래하기도 한다[19]. 대표적으로 알려진 HERV 관련 면역체계의 이상 조절로 자가 면역 질환을 들 수 있다[29]. 자가 면역이란 자기 항원(*self-antigen*)을 인식하여 공격하는 비정상적인 면역반응으로, 대표적으로 알려져 있는 자가면역 질환으로는 인슐린 의존성 당뇨병(*Insulin-dependent diabetes mellitus*), 다발성 경화증(*Multiple sclerosis*), 류머티스성 관절염 등이 있다. 자가면역 질환 중 HERV와 관련성이 보고된 대표적인 질환으로 다발성 경화증, *Amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) 등을 들 수 있는데, 이러한 질환과 HERV의 관련성에 대해서는 세부적으로 논할 것이다.

다발성경화증(Multiple sclerosis)

HERV의 인자들이 신경성 염증을 개시하는데 중요한 역할을 한다는 연구가 증가하고 있다[13]. 대표적인 신경 질환으로 알려진 다발성경화증은 중추신경계의 여러 부위에서 염증이 수시로 재발하는 질환으로, 병적인 증상이 나타나는 위치에 따라 질환의 증상 및 징후가 다양하게 나타난다. 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았지만, 유전적 요인이 있는 환자에서

자가면역반응이 다발성 경화증의 발병에 주요하게 작용 되는 것으로 추정되는데, HERV-W 계열이 다발성 경화증의 중요 요소로 제안되고 있다[15]. HERV-W 계열은 신경성 정신 질환, 자가 면역 질환에서 활성화되거나 발현이 증가한다고 알려져 있다[35]. 다발성경화증은 한국인을 포함한 동양인보다 서양인에게 흔히 나타나는 질환으로 그동안의 대부분의 선행연구는 발병 위험이 매우 높은 유럽인 집단에 초점이 맞추어져 있으며, 모든 인종 집단에 적용된다는 결과는 아니기 때문에 최근 연구들을 통해 인종, 사는 지역에 따라 HERV-W 발현 차이가 날 수 있다고 보고되고 있다[31].

근위축성 측삭경화증(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

ALS는 뇌와 척수의 신경 세포에 영향을 미치는 근육 조절 상실을 유발하는 신경 퇴행성 질환으로 HERV-K가 관여한다고 알려져 있다[22]. ALS 환자의 뇌에서 HERV-K *pol* 유전자에 의해 암호화 된 Reverse transcriptase (RT)가 최초로 검출되었고[7] 후속 연구로 HERV-K *gag*, *pol*, *env* 유전자가 ALS 환자의 뇌에서 발현이 되는 것이 확인되었다[22]. HERV-K 인자들의 발현은 ALS 환자의 대뇌 피질이나 척추 뉴런에서 관찰되었으나 건강한 사람에서는 발현이 되지 않았으며 이러한 HERV-K의 인자들 중 특히 *env*는 신경 퇴화에 관여할 것으로 추측 된다[22]. HERV-K가 ALS에서 특이적으로 발현 되지만 ALS 환자의 뉴런에서 HERV-K의 발현을 유발하는 원인은 현재 알려져 있지 않고 가설로만 존재하고 있다. ALS 질환에서 HERV-K 활성화에 대한 가설로는 수백만 년 전부터 존재하던 HERV-K의 조각이 비활성된 상태로 남아있다가 알려져 있지 않은 메커니즘에 의해 중추신경계의 특정 부위에서 활성화되어 뉴런에서 신경독성(*neurotoxicity*)을 일으키는 등 ALS의 병리기전에 관여할 것이라 예상된다[19]. 또한 마우스 동물 실험을 통하여 HERV-K의 인자들이 뉴런의 수지상세포의 길이나 복잡성을 감소 시키는 것을 확인하여 신경세포에 영향을 주는 것이 보고 되고 있다[22]. 이러한 보고를 통해 HERV-K는 ALS 질환에 여러방면으로 밀접하게 관여하고 있음을 알 수 있다.

류머티스성 질환

HERV는 류머티스성 질환과도 연관이 있다고 보고되고 있다. 대표적으로 류머티스성 관절염(*Rheumatoid arthritis*)을 들 수 있는데, 이 질환은 관절이라는 특정 부위에만 만성 염증이 일어나는 자가 면역성 질환이다. *Rheumatoid arthritis* (RA)의 병인은 아직 알려지지 않았지만 HERV가 잠재적인 병인일 가능성이 보고되고 있다[26]. RA 질환에서 HERV의 역할을 명확히 하기 위해 혈청학적, 분자적 분석을 진행하였고 건강한 사람과 비교하여 RA 환자에서 HERV-K (HML-2) *gag* 활성이 유의하게 증가하는 것을 확인했다[8]. 또한 Real-time PCR assay 분석을 통해 RA 환자와 대조군의 염증성 정도를

비교하였을 때 RA 환자에서 HERV-K mRNA가 유의적으로 상향 발현 조절됨이 확인되었다[28]. 이 결과를 통해 RA 질환 발병에서는 HERV-K가 중요한 역할을 담당할 것으로 여겨지고 있으나 정확한 역할은 아직 규명되지 않고 있어 향후 연구에서는 HERV-K와 RA와의 연관성을 명확하게 분석할 필요가 있다.

또다른 류머티스성 질환으로는 온몸의 모든 조직을 공격 대상으로 삼는 전신성 홍반성 루푸스(Systemic Lupus Erythematosus)가 있다. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)는 질환의 진행에 대한 예측이 어렵고, 다양한 증상으로 나타나 임상적으로 진단과 치료에 많은 어려움을 겪고 있다. SLE 질환에 대한 HERV 활성화 및 기여 여부는 정확하게 알려지지 않았지만 최근 연구를 통해 HERV-E mRNA 발현 수준이 SLE 환자의 CD4+T 세포에서 높은 것이 보고되었다. 이 연구를 통해 HERV-E mRNA 는 SLE 환자 진단을 위한 바이오마커로 활용이 가능성이 시사되었다[34]. 다른 연구로는 SLE 환자와 대조군에 대한 RNA-seq 데이터를 조사한 결과 HERV LTR 과 하위 HERV 패밀리의 발현이 대조군과 비교하였을 때 SLE 환자의 혈액에서 유의하게 증가했다[10, 13, 15]. 이러한 결과들은 SLE 질환에서 HERV가 영향을 미친다는 것을 시사하며, HERV-E mRNA의 발현 증가가 SLE 질환에 어떠한 방식으로 영향을 미치는지는 추가적인 연구가 필요하다.

쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)

쇼그렌 증후군은 외분비샘(타액선, 눈물샘) 등에 림프구가 침입해 만성 염증이 발생하여 분비 장애를 일으켜서 입이 마르고 눈이 건조해지는 증상이 나타나는 자가면역성 전신 질환이다. 쇼그렌 증후군 역시 원인은 명확하지 않으며, 유전적인 원인이나 바이러스 감염, 호르몬 이상 등이 관여한다고 추정된다. 이러한 쇼그렌 증후군은 선행연구에서 HERV-E clone 4 1에 영향이 있다고 알려져 있으며[12], 2005년 영국에서는 96명의 쇼그렌 증후군 환자 중에 15.6%가 HERV-K113이 발현을 하는 것을 확인했다. 이 결과를 통해 HERV-K113은 일부 자가 면역에 대한 유전적인 위험요소 일 수 있다[25]. 해당 연구 또한 영국인과 아프리카 출신으로 나눠 비교 분석한 결과로 동양인에 대한 HERV의 연구는 지금도 부족하다고 볼 수 있다.

HERV와 염증반응간의 매커니즘

HERV와 염증반응 간의 상관관계를 규명하기 위해 제일 먼저 고려해야 하는 것은 어떻게 염증반응이 잠재된 HERV의 활성을 유도하는가에 관한 것이다. 염증 반응이 HERV 활성화를 유도하는 기작은 명확히 밝혀지지 않았지만 여러가지 가설이 제기 되고 있다. HERV와 신경학적 질환에서의 염증성 이상 조절이 많이 보고 되어 있으며[20], 사이토카인의 변화에 의해서 HERV 유전자 발현이 조절되어 자가면역 질환으로 이

어질 가능성도 제시되고 있다[4, 30]. 염증반응으로 인해 발현되는 여러가지 인자들이 직 간접적으로 HERV의 유전자 발현을 촉진하거나 혹은 후성 유전학적 조절을 통해 억제되고 있던 HERV 유전자를 활성화 하게 된다. 최근 생쥐의 Krüppel-associated box zincfinger proteins (KRAB-ZFP)이 내생 바이러스의 발현을 조절하며 전신홍반 루푸스(SLE, Systemic lupus erythematosus)와 관여 됨이 보고되었으며[32] 이러한 결과를 통해 HERV의 발현을 조절하는 인자가 존재할 가능성을 시사해 준다. 활성화된 HERV의 유전자는 RNA 및 단백질 수준에서 면역 활동에 기여할 가능성이 있는데 단순 외부 항원으로 작용하여 면역 반응을 유도할 가능성과 RNA 및 단백질이 특정 신호전달 기작을 유도하여 선택적인 면역 반응을 유도할 가능성으로 나누어 생각할 수 있다.

HERV 관련 인자의 염증 유도

대부분의 HERV는 비활성화 되어있는 provirus genome을 가지고 있어 retro virus 유전자의 전사를 방지한다. 그러나 여전히 일부 HERV는 전사 및 번역을 할 수 있는 잠재력을 가지고 있으며, 인간 genome 내에 ORF (open reading frame)을 유지하여 바이러스 단백질을 발현한다. 건강한 인간에게서 HERV의 발현은 제한적이지만, 악성 형질 전환 또는 후성 유전적 자극으로 인해 HERV의 유전자가 발현 될 수도 있다. 이러한 HERV 유전자는 평상시에 존재하지 않다가 특정 환경에서 새로이 존재하게 되며 외부의 항원으로 인식될 수 있다. HERV Env 단백질은 선천성 면역과 적응성 면역을 모두 유발하여 염증, 세포 독성 및 세포 사멸 반응을 유발하는 것으로 보고 되고 있다[23]. 또한 HERV Env 단백질은 SuperAg 기능을 가진 면역계의 강력한 활성제로 작용하여 T림프구의 비특이적인 자극을 촉진할 수 있으며, 반응성 T 세포의 광범위한 조직 손상과 전신 생명을 위협하는 증상(쇼크, 다기관 기능 부전 등) 과 함께 대규모 사이토카인 방출을 초래할 수도 있다고 보여진다[24]. 또한 HERV 유래 단백질은 T세포와 B세포에서 인식할 수 있는 항원을 형성 할 수 있으며 동물 실험모델과 인간 연구에서 ERV 항원에 대한 세포 매개 면역 반응은 입증되어 있으며 HERV에 대한 면역학적 자기관용(self-tolerance)는 불완전 하다고 보고 된 바 있다[9]. 특히 HERV-W Env의 경우 헬퍼 T세포중 하나인 Th1-like 면역 반응을 통해 수지상 세포 성숙을 유도 할 수 있는 것으로 보고되고 있는데 HERV-W의 Env는 CD14/TLR4를 자극하여 이러한 Th-1 like 면역 반응을 촉진하여 선천성 면역 반응을 유도하는 것으로 보고되었다[28]. 이러한 결과들은 자극에 의해 새로이 등장하게 된 HERV 유래 인자가 외부의 항원으로 인식되 새로운 면역반응을 일으키는 중요 인자가 될 수 있음을 시사한다.

염증반응에 HERV RNA가 관여할 가능성

최근 연구에 따르면, HERV-K(HML-2) env 유전자 영역의

RNA가 뉴런과 마이크로글리아(microglia)에서 생쥐의 Toll-like receptor (TLR)-7과 결합됨이 보고되었으며 이 RNA는 생쥐뿐만 아니라 인간 TLR-8에 결합되어 신경퇴화를 일으킨다고 보고 되었다. 이 결과는 HERV-K RNA가 TLR-7혹은 TLR-8의 리간드로써 TLR을 통한 선택적 신호전달 기작을 유발하여 신경 퇴행성 과정에 관여 함을 시사하였다. 또 다른 보고에 의하면 HERV-K env RNA는 monocytes 세포인 THP-1에서 MDA-5와 TLR3 수용체와 결합하여 I형 인터페론과 사이토카인의 발현을 유도함이 보고되어 HERV 유래 RNA가 수용체와 결합을 통해 선택적 신호 전달 기작에 관여함을 확인하였다 [6]. 또한 감마 방사선 조사에 대한 대식세포에서 HERV 유래 RNA가 TLR3에 결합하여 신호 전달 기작을 유발함이 보고 되었다[23]. 이러한 결과들을 통해 HERV 유래 RNA가 수용체와 결합을 통해 여러 면역 반응을 매개 함이 확인 되었다.

염증반응에 HERV Protein이 관여할 가능성

RNA 뿐만 아니라 HERV 유래의 단백질이 선택적 신호 전달기작을 통해 염증 반응에 관여함이 보고되었다. HERV 단백질과 TLR 간의 직접적인 상호 작용을 대표적인 예로 들 수 있는데 HERV-W Env 단백질은 TLR4 및 CD14에 결합하고, IL-1β, IL-6와 TNF-α를 포함한 염증촉진 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 생성을 자극한다는 보고되 있다[28]. 다발성 경화증에서도 TLR이 HERV-W 계열과 상호 작용을 하고 염증 반응을 생성한다는 것이 보고 되었으며[38] 이로

인해 TLR2가 NF-κB를 유도 하여 Th1과 Th17 사이토카인 반응이 발생하는 것이 밝혀졌다[1, 16]. 그리고 HERV-K에서 immunosuppressive domain (ISD)에 해당하는 재조합 TM 단백질과 펩티드는 인간 면역 세포의 증식을 억제하고 HIV-1의 ISD와 유사한 사이토카인 방출을 조절하는 것으로 보고 되어 있다[24]. 또한 HERV Env 단백질의 SU와 TM 영역 중 SU 영역은 세포간의 융합 및 융합체 형성을 유발하여 종양 생성 및 염색체 불안정성을 일으키고 TM 영역은 면역 억제 활성을 통해 종양 세포 면역 회피를 매개한다고 보고 되어 HERV 유래 단백질이 중요한 역할을 할 가능성을 제시하여 주었다[9].

진행중인 연구과제

최근 HERV 인자들의 기능을 밝히기 위해 siRNA 및 CRISPR-Cas9을 이용하여 특정 HERV 인자의 발현을 억제하는 연구들이 시행 되고 있다. 췌장암 세포주에 HERV-K Env의 siRNA를 처리 연구와 폐암 세포주의 HERV-K Env를 CRISPR-Cas9 시스템을 사용하여 제거한 결과 모두 암세포의 증식을 포함한 종양 형성 특성이 현저하게 감소 된다는 것을 확인할 수 있었 으며 췌장암에서는 RAS-ERK-RSK 경로로 대장암에서는 NupRb 경로로 이러한 현상이 일어남이 규명되었다[17, 21]. 이러한 연구를 통해 HERV 인자들이 특이적 신호전달계를 조절함이 규명되었으니 이러한 신호 전달계의 조절이 RNA를 통해서인지 단백질을 통해서인지 및 어떠한 수용체를 거쳐 작용하는지는 아직 추가 연구가 필요한 실정이다.

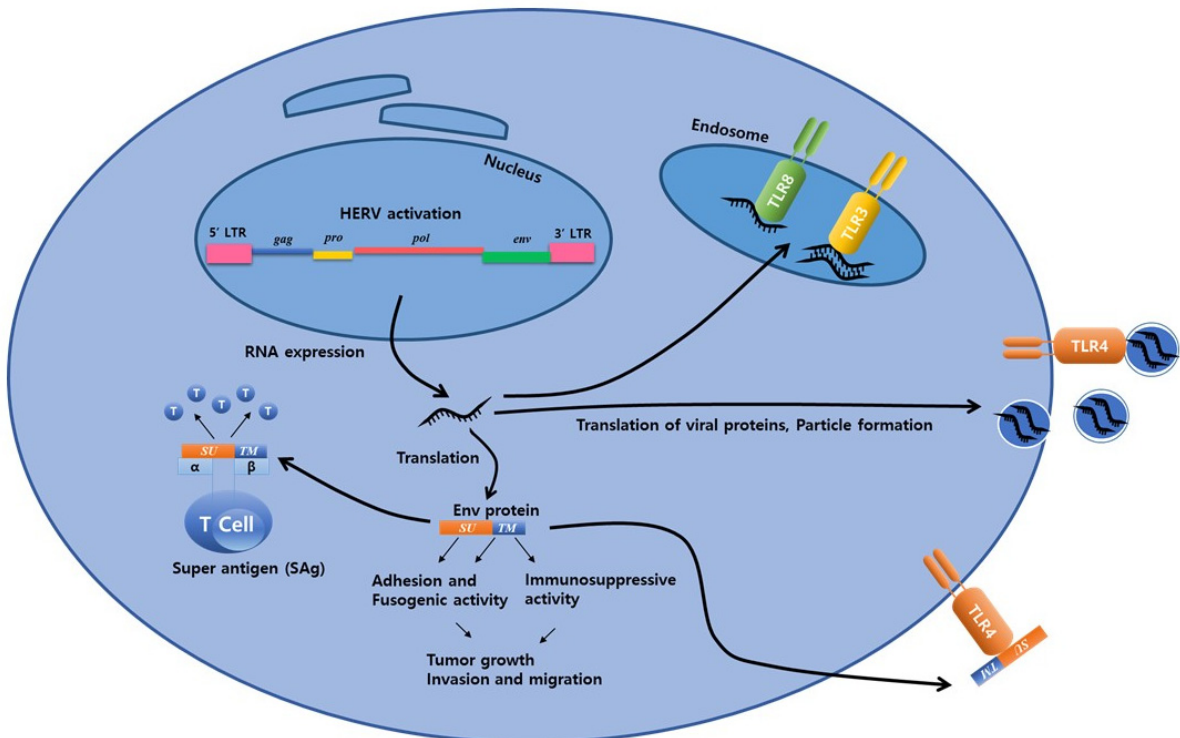


Fig. 1. Schematic diagram of the HERV mediated inflammation pathway.

결 론

지금까지 보고된 HERV의 면역관련 기작은 Fig. 1에 요약되어 있다(Fig. 1). 앞서서도 언급한 바와 같이 HERV 유래 인자들은 자가면역을 비롯한 여러가지 면역 질환에 중요한 역할을 하는 것으로 보고 되고 있다. HERV의 면역 조절 작용기작은 아직 명확히 밝혀져 있지 않지만 잠재되어 있던 HERV가 활성화 되면서 새로운 항원으로 작용하여 여러가지 면역 반응을 촉진할 가능성과 HERV 유래의 RNA 및 단백질이 수용체와 결합을 통해 특정 신호전달 기작을 유발할 가능성으로 설명할 수 있다. 하지만 HERV의 여러가지 다양한 영향 및 작용을 고려 할 때 알려진 기작 및 경로 외에 새로운 수용체 및 신호전달을 유발할 가능성이 있으며 억제되어 있던 HERV를 활성화 시키는 구체적인 자극에 대해서는 아직 명확히 규명되지 못하고 있어 이에 대한 추가 연구가 필요한 실정이다.

감사의 글

이 논문은 2016년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2016R1D1A3B01007444).

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Ariza, M. E. and Williams, M. V. 2011. A human endogenous retrovirus K dUTPase triggers a TH1, TH17 cytokine response: does it have a role in psoriasis? *J. Invest. Dermatol.* **131**, 2419-2427.
- Balada, E., Vilardell-Tarres, M. and Ordi-Ros, J. 2010. Implication of human endogenous retroviruses in the development of autoimmune diseases. *Int. Rev. Immunol.* **29**, 351-370.
- Boese, A., Sauter, M., Galli, U., Best, B., Herbst, H., Mayer, J., Kremmer, E., Roemer, K. and Mueller-Lantzsch, N. 2000. Human endogenous retrovirus protein cORF supports cell transformation and associates with the promyelocytic leukemia zinc finger protein. *Oncogene* **19**, 4328-4336.
- Clerici, M., Fusi, M. L., Caputo, D., Guerini, F. R., Trabattoni, D., Salvaggio, A., Cazzullo, C. L., Arienti, D., Villa, M. L., Urnovitz, H. B. and Ferrante, P. 1999. Immune responses to antigens of human endogenous retroviruses in patients with acute or stable multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **99**, 173-182.
- Dean, B., Tawadros, N., Scarr, E. and Gibbons, A. S. 2010. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained post-mortem from subjects with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **120**, 245-248.
- Dembny, P., Newman, A. G., Singh, M., Hinz, M., Szczepek, M., Kruger, C., Adalbert, R., Dzaye, O., Trimbuch, T., Wallach, T., Kleinau, G., Derkow, K., Richard, B. C., Schipke, C., Scheidereit, C., Stachelscheid, H., Golenbock, D., Peters, O., Coleman, M., Heppner, F. L., Scheerer, P., Tarabykin, V., Ruprecht, K., Izsvak, Z., Mayer, J. and Lehnardt, S. 2020. Human endogenous retrovirus HERV-K(HML-2) RNA causes neurodegeneration through Toll-like receptors. *JCI Insight* **5**, e131093.
- Douville, R., Liu, J., Rothstein, J. and Nath, A. 2011. Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **69**, 141-151.
- Freimanis, G., Hooley, P., Ejtehadi, H. D., Ali, H. A., Veitch, A., Rylance, P. B., Alawi, A., Axford, J., Nevill, A., Murray, P. G. and Nelson, P. N. 2010. A role for human endogenous retrovirus-K (HML-2) in rheumatoid arthritis: investigating mechanisms of pathogenesis. *Clin. Exp. Immunol.* **160**, 340-347.
- Grandi, N. and Tramontano, E. 2018. HERV envelope proteins: physiological role and pathogenic potential in cancer and autoimmunity. *Front. Microbiol.* **9**, 462.
- Groger, V. and Cynis, H. 2018. Human endogenous retroviruses and their putative role in the development of autoimmune disorders such as multiple sclerosis. *Front. Microbiol.* **9**, 265.
- Hahn, S., Ugurel, S., Hanschmann, K. M., Strobel, H., Tondera, C., Schadendorf, D., Lower, J. and Lower, R. 2008. Serological response to human endogenous retrovirus K in melanoma patients correlates with survival probability. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **24**, 717-723.
- Hishikawa, T., Ogasawara, H., Kaneko, H., Shirasawa, T., Matsuura, Y., Sekigawa, I., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Hirose, S., Handa, S., Nagasawa, R. and Maruyama, N. 1997. Detection of antibodies to a recombinant gag protein derived from human endogenous retrovirus clone 4-1 in autoimmune diseases. *Viral Immunol.* **10**, 137-147.
- Hung, T., Pratt, G. A., Sundararaman, B., Townsend, M. J., Chaivorapol, C., Bhangale, T., Graham, R. R., Ortmann, W., Criswell, L. A., Yeo, G. W. and Behrens, T. W. 2015. The Ro60 autoantigen binds endogenous retroelements and regulates inflammatory gene expression. *Science* **350**, 455-459.
- Ishida, T., Obata, Y., Ohara, N., Matsushita, H., Sato, S., Uenaka, A., Saika, T., Miyamura, T., Chayama, K., Nakamura, Y., Wada, H., Yamashita, T., Morishima, T., Old, L. J. and Nakayama, E. 2008. Identification of the HERV-K gag antigen in prostate cancer by SEREX using autologous patient serum and its immunogenicity. *Cancer Immunol.* **8**, 15.
- Kalunian, K. C., Merrill, J. T., Maciuga, R., McBride, J. M., Townsend, M. J., Wei, X., Davis, J. C. Jr. and Kennedy, W. P. 2016. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhMAB interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 196-202.
- Kawai, T. and Akira, S. 2007. TLR signaling. *Semin. Immunol.*

- 19, 24-32.
17. Ko, E. J., Ock, M. S., Choi, Y. H., Iovanna, J. L., Mun, S., Han, K., Kim, H. S. and Cha, H. J. 2021. Human Endogenous Retrovirus (HERV)-K env gene knockout affects tumorigenic characteristics of nupr1 gene in DLD-1 colorectal cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 3941.
 18. Ko, E. J., Song, K. S., Ock, M. S., Choi, Y. H., Kim, S., Kim, H. S. and Cha, H. J. 2021. Expression profiles of Human Endogenous Retrovirus (HERV)-K and HERV-R Env proteins in various cancers. *BMB Rep.* **54**, 368-373.
 19. Kury, P., Nath, A., Creange, A., Dolei, A., Marche, P., Gold, J., Giovannoni, G., Hartung, H. P. and Perron, H. 2018. Human Endogenous Retroviruses in neurological diseases. *Trends Mol. Med.* **24**, 379-394.
 20. Laska, M. J., Trolldborg, A., Hauge, E. M., Bahrami, S. and Stengaard-Pedersen, K. 2017. Human Endogenous Retroviral genetic element with immunosuppressive activity in both human autoimmune diseases and experimental arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 398-409.
 21. Li, M., Radvanyi, L., Yin, B., Rycaj, K., Li, J., Chivukula, R., Lin, K., Lu, Y., Shen, J., Chang, D. Z., Li, D., Johanning, G. L. and Wang-Johanning, F. 2017. Downregulation of Human Endogenous Retrovirus Type K (HERV-K) Viral env RNA in pancreatic cancer cells decreases cell proliferation and tumor growth. *Clin. Cancer Res.* **23**, 5892-5911.
 22. Li, W., Lee, M. H., Henderson, L., Tyagi, R., Bachani, M., Steiner, J., Campanac, E., Hoffman, D. A., von Geldern, G., Johnson, K., Maric, D., Morris, H. D., Lentz, M., Pak, K., Mammen, A., Ostrow, L., Rothstein, J. and Nath, A. 2015. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. *Sci. Transl. Med.* **7**, 307ra153.
 23. Mikhailkevich, N., O'Carroll, I. P., Tkavc, R., Lund, K., Sukumar, G., Dalgard, C. L., Johnson, K. R., Li, W., Wang, T., Nath, A. and Iordanskiy, S. 2021. Response of human macrophages to gamma radiation is mediated via expression of endogenous retroviruses. *PLoS Pathog.* **17**, e1009305.
 24. Morozov, V. A., Morozov, A. V., Semaan, M. and Denner, J. 2012. Single mutations in the transmembrane envelope protein abrogate the immunosuppressive property of HIV-1. *Retrovirology* **9**, 67.
 25. Moyes, D. L., Martin, A., Sawcer, S., Temperton, N., Worthington, J., Griffiths, D. J. and Venables, P. J. 2005. The distribution of the endogenous retroviruses HERV-K113 and HERV-K115 in health and disease. *Genomics* **86**, 337-341.
 26. Portis, J. L. 2002. Perspectives on the role of endogenous human retroviruses in autoimmune diseases. *Virology* **296**, 1-5.
 27. Rodrigues, L. S., da Silva Nali, L. H., Leal, C. O. D., Sabino, E. C., Lacerda, E. M., Kingdon, C. C., Nacul, L. and Romano, C. M. 2019. HERV-K and HERV-W transcriptional activity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Auto Immun. Highlights* **10**, 12.
 28. Rolland, A., Jouvin-Marche, E., Viret, C., Faure, M., Perron, H. and Marche, P. N. 2006. The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. *J. Immunol.* **176**, 7636-7644.
 29. Saleh, A., Macia, A. and Muotri, A. R. 2019. Transposable elements, inflammation, and neurological disease. *Front. Neurol.* **10**, 894.
 30. Stauffer, Y., Marguerat, S., Meylan, F., Ucla, C., Sutkowski, N., Huber, B., Pelet, T. and Conrad, B. 2001. Interferon-alpha-induced endogenous superantigen: a model linking environment and autoimmunity. *Immunity* **15**, 591-601.
 31. Tarlinton, R., Wang, B., Morandi, E., Gran, B., Khaiboullina, T., Martynova, E., Rizvanov, A. and Khaiboullina, S. 2019. Differential expression of HERV-W in peripheral blood in multiple sclerosis and healthy patients in two different ethnic groups. *Front. Pharmacol.* **10**, 1645.
 32. Treger, R. S., Pope, S. D., Kong, Y., Tokuyama, M., Taura, M. and Iwasaki, A. 2019. The Lupus susceptibility locus Sgp3 encodes the suppressor of endogenous retrovirus expression SNERV. *Immunity* **50**, 334-347.e9.
 33. Wang-Johanning, F., Rycaj, K., Plummer, J. B., Li, M., Yin, B., Frerich, K., Garza, J. G., Shen, J., Lin, K., Yan, P., Glynn, S. A., Dorsey, T. H., Hunt, K. K., Ambs, S. and Johanning, G. L. 2012. Immunotherapeutic potential of anti-human endogenous retrovirus-K envelope protein antibodies in targeting breast tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 189-210.
 34. Wu, Z., Mei, X., Zhao, D., Sun, Y., Song, J., Pan, W. and Shi, W. 2015. DNA methylation modulates HERV-E expression in CD4+ T cells from systemic lupus erythematosus patients. *J. Dermatol. Sci.* **77**, 110-116.
 35. Yu, H. L., Zhao, Z. K. and Zhu, F. 2013. The role of human endogenous retroviral long terminal repeat sequences in human cancer (Review). *Int. J. Mol. Med.* **32**, 755-762.

초록 : 인간 내생 레트로바이러스(Human Endogenous Retrovirus, HERV)의 염증반응 조절 기작

고은지 · 차희재*

(고신대학교 의과대학)

인간 내생 레트로바이러스(Human Endogenous Restrovirus, HERV)는 수백만년전 인간의 유전체에 삽입되었으며 이후 오랜 세월을 거치며 재조합, 결실 및 돌연변이 등 여러 원인에 의해 더 이상 활성화된 바이러스로 역할을 하지 못하고 감염되지 않는다. 하지만 HERV는 최근 연구들은 HERV 유래 인자들이 실제 생리현상 및 암을 비롯한 특정 질환에 관여 하고 있다는 것을 보여 주었다. HERV와 관련된 여러가지 생리 현상 중 염증반응에 초점을 맞추어 고찰해 볼 필요가 있다. HERV는 류마티스, 다발성 경화증, 근위축성 측삭경화증, 쇼그렌 증후군 같은 자가면역질환을 비롯한 여러 염증질환에 직접적으로 관여하는 것으로 보고 되고 있다. HERV의 염증 조절 기작으로는 HERV 유래 인자들이 비특이적 선천성 면역과정을 유발할 가능성과 HERV 유래의 RNA와 단백질이 특정 수용체를 통해 선택적 신호전달기작을 유발할 가능성을 고려 할 수 있다. 하지만 어떠한 방식으로 잠재되어 있던 HERV가 염증반응에서 활성화 되는지 또한 HERV와 관여된 인자들과 신호기작들이 어떠한 것들이 있는지 등 HERV의 인자들이 염증반응을 조절하는 기작에는 아직 많은 것들이 밝혀지지 않아 질병 발병에 대한 연구에 어려움이 있는 실정이다. 본 리뷰에서는 HERV 관련 자가 면역질환을 소개하고 염증반응 조절 기작에 관한 HERV의 분자수준에서의 작용 메커니즘을 제안 하고자 한다.