



위암의 정밀의료는 도래하고 있는가? 헬리코박터 파일로리 감염의 관점에서

박아천, 김성은

고신대학교 의과대학 내과학교실

Precision Medicine for Gastric Cancer: Applicability from the Perspective of *Helicobacter pylori* Infection

Ah Cheon Park, Sung Eun Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Article: *Helicobacter pylori*, homologous-recombination genes, and gastric cancer (N Engl J Med 2023;388:1181-1190)

요약: 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)가 위암의 위험인자라는 것은 잘 알려진 사실이며, 암을 유발하는 유전자(cancer-predisposing gene)의 생식계열 병원성 변이(germline pathogenic variants) 역시 위암의 발생과 연관이 있는 것으로 보고되고 있다. 하지만, 암 유발 유전자의 생식계열 병원성 변이 및 이러한 병원성 변이가 *H. pylori* 감염과 결합된 경우에서 위암의 발생 위험에 미치는 영향에 대해 알아본 연구는 지금까지 거의 없었다.

이번에 발표된 “*Helicobacter pylori*, homologous recombination genes, and gastric cancer”는 대규모 유전체 데이터베이스를 이용한 증례-대조군 연구로 암 유발 유전자의 변이와 위암의 발생 위험 사이의 연관성을 알아보고, 유전자의 병원성 변이와 *H. pylori* 감염 여부가 연계되어 위암의 발생 위험에는 어떠한 영향을 주는지 확인하기 위해 시행되었다.¹ 연구자들은 두 개의 독립적인 코호트(BioBank Japan [BJ])과 Aichi 암 센터의 Hospital-based Epidemiologic Research Program [HERPACC])를 이용하였다. 우선 BJ에 있는 10,426명의 위암 환자 샘플과 38,153명의 대조군 샘플을 대상으로 27개의 암 유발 유전자에 존재하는 생식계열 병원성 변이와 위암의 위험

(relative excess risk due to interaction) 사이의 연관성을 평가한 다음, HERPACC의 위암 환자 1,433명과 대조군 5,997명을 대상으로 병원성 변이와 *H. pylori* 감염 여부가 결합되어 위암의 발생 위험에 미치는 영향을 평가하고 누적 위험도를 계산하였다. *H. pylori* 감염은 anti-*H. pylori* IgG 항체와 위축성 위염을 이용한 “ABC 방법” 두 가지를 이용하여 확인하였고, 두 가지 검사 결과에서 모두 음성인 경우에는 *H. pylori* 음성, 둘 중 하나라도 양성인 경우에는 *H. pylori* 양성으로 정의하였다. 유전자의 병원성 변이의 정의는 SnpEff, version 4.3t를 기준으로 기능 손실(loss of function)로 확인되었거나 ClinVar, version 2021-06-19를 기준으로 병원성(pathogenic)이거나 또는 병원성에 가까운(likely pathogenic) 경우로 확인될 때 병원성 변이가 있는 것으로 정의하였다.

연구 결과, 27개의 암 유발 유전자(*CDH1*, *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIPI*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *BMPRIA*, *CDK4*, *CDKN2A*, *EPCAM*, *HOXB13*, *MUTYH*, *NBN*, *NF1*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*) 중 9개 유전자(*APC*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*)의 생식계열 병원성 변이가 위암의 위험과 연관이 있는 것으로 나타났다. 또한, 위암의 진단 당시 나이에 따른 생식계열 병원성 변이의 비율을 조사하였을 때, 환자들의 나이가 어릴수록 병원성 변이의 비율이 더 많은 경향을 보여주었고, 특히 *CDH1*, *APC*, *MLH1*, 이 세 가지 유전자 중 하나에 병원성 변이를 가지고 있는 환자

Received: July 7, 2023 Revised: August 7, 2023 Accepted: August 18, 2023

Corresponding author: Sung Eun Kim
Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-6219, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: solefide@hanmail.net

Copyright © 2023 Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

들(carriers)의 진단 시 평균 연령은 병원성 변이가 없는 환자들(non-carriers)에 비해 10세 이상 어린 것으로 확인되었다. 하지만, 전체생존기간(overall survival)은 생식계열 병원성 변이가 있는 군과 없는 군 간에 차이가 없었다.

9개의 유전자를 HERPACC 샘플에 적용하여 분석하였을 때, *H. pylori* 감염과 전체 위암 위험 유전자들(overall gastric cancer risk genes; 9개)의 병원성 변이가 동시에 있는 경우에는 위암의 위험이 14.22배(95% 신뢰구간, 2.50~25.93; $P=0.02$) 증가하였으며, *H. pylori* 감염과 4개(ATM, BRCA1, BRAC2, PALB2)의 상동 재조합 유전자(homologous-recombination genes) 병원성 변이가 동시에 있는 경우에는 위암의 위험이 16.01배(95% 신뢰구간, 2.22~29.81; $P=0.02$) 증가하는 것을 확인하였다. 하지만, *H. pylori* 감염과 불일치복구 유전자들(mismatch-repair genes)의 병원성 변이가 같이 있는 경우에는 위암의 위험에 영향을 주지 못하였다(-0.67 [95% 신뢰구간, -10.55~9.22]). 또한, 위암의 누적 위험도를 평가하였을 때, 85세를 기준으로 *H. pylori* 감염과 상동 재조합 유전자의 병원성 변이가 있는 사람의 위암 누적 위험도는 45.5% (95% 신뢰구간, 20.7~62.6)였으나, *H. pylori* 감염은 있지만 상동 재조합 유전자의 병원성 변이가 없는 사람의 위암 누적 위험도는 14.4% (95% 신뢰구간, 12.2~16.6)였다. 따라서, *H. pylori* 감염은 상동 재조합 유전자의 생식계열 병원성 변이와 연관되어 위암의 위험을 높이는 것을 보여주었고, 상동 재조합 유전자의 병원성 변이가 있는 사람들에서는 *H. pylori* 제균 치료를 하는 것이 특히 더 중요할 수 있음을 시사하였다.

해설: 2020년 GLOBOCAN 보고에 따르면, 위암은 전세계에서 5번째로 많이 발생하는 암으로 암사망률에 있어서도 전세계적으로 4위를 차지하고 있다.² 위암의 유병률은 나라마다 매우 다양하게 보고되는데, 그 중에서도 한국, 일본, 중국, 몽골 등은 위암의 유병률이 높다고 알려진 대표적인 국가들이다. 이들 국가에서 위암의 유병률이 높은 이유로는 유전, 식습관, 생활습관, 사회 경제적 요인 등 다양한 요인들이 있겠으나, 공통적으로 *H. pylori* 감염률이 높다는 점도 위암의 유병률에 영향을 줄 것으로 생각된다. *H. pylori*는 전세계적으로 가장 흔한 만성 감염 중 하나로, 위염, 소화성궤양, 점막연관성 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종, 및 위암을 일으키는 것으로 알려져 있고, 위암의 약 90%는 *H. pylori* 감염이 원인일 수도 있다는 보고도 있다.³ 세계보건기구(World Health Organization) 산하의 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer)에서는 *H. pylori*를 위암의 1군 발암물질, 즉 위암 발생과의 인과관계가 확인된 물질로 규정하였다.⁴

*H. pylori*가 위암을 일으키는 기전은 복잡적이고 다양한 경

로를 통해 이루어지는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, B 림프구에서 생리적으로 항체 유전자의 다양성을 유도하는 활성화 유도 사이티딘 디아미나제(activation-induced cytidine deaminase, AID)는 림프구 이외의 세포에서 돌연변이를 조장하여 암을 일으키는데, *H. pylori* 감염으로 인한 위의 만성 염증은 NF- κ B 발현을 증가시켜 AID의 발현을 유도한다. 이렇게 유도된 AID는 TP53, CDKN2B-CDKN2A 등과 같은 여러 암 억제 유전자의 돌연변이를 일으킴으로써 위암을 유발한다.⁵ 이러한 기전 외에도 *H. pylori* 감염으로 인한 위의 만성 염증은 인터루킨(interleukin)-1, 종양괴사인자(tumor necrosis factor)- α 등과 같은 염증성 사이토카인의 발현 및 산화스트레스를 조장하여 DNA 메틸화(methylation)나 microrna 발현 이상을 일으켜서 위암의 발생에 영향을 주기도 한다.^{6,7} *H. pylori* 감염이 혈관형성이나 림프절 및 타 장기로의 전이 등과 관련이 있다고 알려진 대식세포 이동저해인자(macrophage migration inhibitory factor, MIF)의 발현을 조장한다는 연구 결과도 있고, MIF 외에도 암세포의 침습 및 전이와 관련이 있다고 알려진 상피-간엽 전환(epithelial-mesenchymal transition)의 발현에 *H. pylori* 감염이 영향을 준다고 보고되기도 하였다.^{8,9} 최근 Imai 등¹⁰은 극성조절 키나아제(polarity-regulating kinase) PAR1b에 의한 BRCA1의 인산화가 BRCA1의 핵 전달(nuclear delivery)에 중요한 역할을 하는데, *H. pylori*에 있는 CagA로 인해 PAR1b 키나아제가 억제되면, BRCA1의 핵 축적(nuclear accumulation)을 손상시키고, 이와 관련된 게놈 불안정성(genome instability)을 유도하여 p53의 손실과 더불어 CagA가 직접적으로 위암을 일으키는 데 관여할 수 있음을 보고하였다.

H. pylori 외에도 위암을 일으키는 여러 요인들 중에는 암 유발 유전자의 변이도 있다. 암 유발 유전자의 생식계열 병원성 변이가 확인된 환자에서 위암의 맞춤형 감시와 예방(tailored surveillance and prevention)은 필수적이다. 예를 들어, *CDHI*는 유전성 미만성 위암(hereditary diffuse gastric cancer)의 위험 유전자이며, 유전자 검사를 통해 *CDHI*의 병원성 변이가 있는 것으로 확인된 유전성 미만성 위암 가족력이 있는 사람들은 예방적으로 위절제술을 받기도 한다.¹¹ 그리고, DNA 염기손상 치유유전자(DNA damage repair gene)로 알려진 상동 재조합 유전자 및 불일치복구 유전자의 병원성 변이도 위암의 위험을 증가시킨다는 연구들이 최근 보고되었다.¹² 이 같은 배경 하에서, 이번 연구는 *H. pylori*가 위암의 위험을 증가시키는지는 확인하는 방법이 있어 기존의 분자생물학적 방법이 아닌 암 유발 유전자의 생식계열 병원성 변이에 초점을 맞추어 시행하였다는 점에서 주목할 만하다고 하겠다. 물론, 단일 국가에서 시행된 후향적 연구였다는 점과 단일 염기서열 변이(single nucleotide variants)와 짧은 삽입/결실(small insertion-deletions)

만 확인하였다는 점, 그리고, 실제 임상에서 위암의 예방 목적으로 유전자 검사를 시행하고 병원성 변이를 확인하면서 *H. pylori* 제균 치료를 하는 것이 당장은 현실적으로 쉽지 않다는 한계점들이 있다. 하지만, *H. pylori* 감염과 상동 재조합 유전자 병원성 변이가 상호 작용을 통해 위암의 위험을 의미있게 증가시켰다는 것을 증명함으로써 *H. pylori* 제균 치료와 더불어 유전자 검사 결과를 바탕으로 위험도를 계층화한 맞춤형 치료의 중요성을 시사하였고, 앞으로는 *H. pylori* 감염 여부에 따른 위암의 위험인자를 확인하는 연구 방법 중 하나로 대규모 유전체 데이터베이스를 이용한 연구들이 이루어질 것으로 추측되었다. 이러한 연구 결과들을 토대로 우리나라와 같이 위암과 *H. pylori* 유병률이 높은 나라에서 보다 구체적인 환자 맞춤형 치료가 시행되기를 기대해 본다.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL

Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the study.



CONFLICT OF INTEREST

There is no potential conflict of interest related to this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Sung Eun Kim. Project administration: Sung Eun Kim. Resources: Ah Cheon Park and Sung Eun Kim. Supervision: Sung Eun Kim. Writing - original draft: Ah Cheon Park and Sung Eun Kim. Writing - review & editing: Sung Eun Kim.

ORCID

Ah Cheon Park  <https://orcid.org/0009-0005-9601-1592>
Sung Eun Kim  <https://orcid.org/0000-0002-1835-4830>

FUNDING STATEMENT

None.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

REFERENCES

1. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, et al. *Helicobacter pylori*, homologous-recombination genes, and gastric cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1181-1190.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
3. Moss SF. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016;3:183-191.
4. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
5. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med* 2007;13:470-476.
6. Shin CM, Kim N, Lee HS, et al. Changes in aberrant DNA methylation after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Int J Cancer* 2013;133:2034-2042.
7. Park MG, Roh MS. Influence of cold ischemia time and storage period on DNA quality and biomarker research in biobanked colorectal cancer tissues. *Kosin Med J* 2020;35:26-37.
8. Wong BL, Zhu SL, Huang XR, et al. Essential role for macrophage migration inhibitory factor in gastritis induced by *Helicobacter pylori*. *Am J Pathol* 2009;174:1319-1328.
9. Lee DG, Kim HS, Lee YS, et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition by reducing GSK-3 activity. *Nat Commun* 2014;5:4423.
10. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, et al. *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2021;29:941-958.e10.
11. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21:e386-e397.
12. Pilié PG, Tang C, Mills GB, Yap TA. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:81-104.