

## 유방암 유전자 (BRCA1, BRCA2)

이 창 현

제주대학교 의과대학 외과학교실

### Breast Cancer Gene (BRCA1, BRCA2)

Chang Hyun Lee

*Department of Surgery, College of Medicine, Cheju National University, Jeju 690-756, Korea*

**Abstract:** Most women with breast cancer do not have a familial history of the disease in a first degree relative and hereditary breast cancer caused by a mutant gene passed from parents to their children is rare; only 5-10% of breast cancers are estimated to be attributable to the inheritance of rare highly penetrant, germline mutations of genes, although this proportion is at younger ages of diagnosis. Mutations in BRCA1 and BRCA2 are responsible for most of these inherited breast cancers. Hereditary predisposition to breast cancer is responsible for autosomal-dominant transmission. Children of parents with a BRCA1 or BRCA2 mutation have a 50% chance of inheriting gene mutation. Hereditary breast cancer is characterized by early age at onset than sporadic cases, bilaterality, vertical transmission through both maternal and paternal lines, and familial association with tumors of other organs, particularly the ovary and prostate gland.

Of the several hundred mutations in these genes, most lead to a frameshift resulting in missing or nonfunctioning proteins. Most of the BRCA1 and BRCA2 mutations are predicted to produce a truncated protein product, supporting the hypothesis that they are tumor suppressor genes. Progress in determining the function of BRCA1 and BRCA2 suggests that they are involved in two fundamental cellular processes, DNA damage repair and transcriptional regulation.

The assessments of familial cancer risk are extremely varied, including families from different ethnic backgrounds with greater or less numbers of affected relatives at varying ages. And estimates of penetrance for BRCA1 and BRCA2 mutations range from 36% to 85% for breast cancer, and 16% to 60% for ovarian cancer. Three specific mutations in these genes accounted for 90% of the BRCA1 and BRCA2 variants within Ashkenazi Jewish population.

For molecular correlations, BRCA1 cancers were shown to be more often estrogen receptor negative, more high grade tumors and more frequent mutations in p53 than nonhereditary cancers. The risk for breast cancer in female BRCA2 mutation carriers appears similar to that for BRCA1 carriers, but the age of onset is shifted to an older age distribution. The growing body of data elucidating the functions of these genes suggest a gatekeeper role, characterized

by interactions with other genes in the regulations of the cell cycle and DNA repair and may provide novel opportunities to develop genotype-based therapeutic approaches to treatment and prevention.

Surveillance recommendations for women with germline BRCA mutations are necessary and women are encouraged to learn and practice breast self-examination beginning at age 18 and to begin annual mammogram screening at age 25. A number of women with BRCA mutations may consider undergoing surgical procedures (mastectomy and salpingoophorectomy) in attempt to reduce their risk. Nonsurgical options (tamoxifen medication) for the prevention of hereditary breast cancer are currently limited.

The choice of whether to undergo genetic testing is difficult on and should be made only after extensive consultation with a professional who is well versed in the counselling and management of families at hereditary risk. And psychological consequences of testing and the potential impact on family dynamics are important considerations that must be individually addressed.

The identification and location of these breast cancer genes will now permit further investigation of the precise role they play in cancer progression and will allow us to determine the percentage of total breast cancer caused by the inheritance of mutant genes. This in turn will ultimately enrich our understanding of all breast cancer, sporadic as well as hereditary, and will facilitate the identification of high-risk individuals.

Most of above mentioned data are based on studies of European ancestry. It is needed to study many aspects of Korean breast cancer including age specific mutation prevalence, penetrance, molecular correlation, pathology, prognosis, surveillance and prevention options for women with BRCA mutations.

In genetic studies, we need to examine the psychological and clinical impact of using gene-based diagnostic tests in families with heritable forms of breast cancer, assess public knowledge and attitudes about genetic testing for cancer risks and gather information needed to establish clinical protocols for the optimum use of these risk assessment technologies in the future.

Furthermore, at least half of hereditary breast cancers are not linked to these genes. Remaining cases are not caused by another single, unidentified gene, but rather by many genes, each accounting for a small fraction of breast cancers.

**Key words:** Breast cancer, BRCA1, BRCA2, mutation

## 서 론

### 1. 유방암의 역학과 위험요인 (Epidemiology and Risk Factors of Breast Cancer)

유방암은 우리나라 여성암 중 위암 다음으로 2위를 차지하는 흔한 암으로 서양인에 비해서는 아직 낮은 수준에 있지만 1980년대 이후 그 발생이 급격히 증가하는 경향에 있다. 미국에서는 매년 여성 약 20만 명이 유방암으로 진단되며, 일생 동안 9명 중

한명이 걸리고 있다.

여성 유방암은 우리나라에서 1999년 한해 5,409명이 발생하여 전체 여성암 중 15%를 차지하는 중요한 질병이다 (1). 유방암은 남자에서도 발생하지만 극히 적은 수이고, 도시 지역 여성에게 발생이 높은 편이다.

전 세계적으로는 미국, 유럽, 호주를 중심으로 한 서구인에서의 발생이 동양인에 비해 매우 높은 특징을 보이고 있다 (2).

중앙 암 등록 사업에서 추정된 우리나라 여성 유방



암의 연령 표준화 발생률은 1998-2000년 동안 인구 10만 명당 21.13명으로 보고 되고 있다 (3). 이는 1988-1989년에 의료보험 수신자를 대상으로 추정된 10.91명 보다는 2배 증가한 결과이며, 1993-1997년까지 서울시 일원에서 조사된 20.8명/10만 명과 비슷한 수준이다.

유방암 발생의 연령곡선은 유방암의 원인을 탐구하는 연구나 유방암 고위험군을 선정하는 기준을 설정하는 과정에서 매우 중요하다. 한국인의 유방암 발생곡선을 보면 초경 이전에는 극히 드물고 20세 이전에서는 거의 발생이 없다가 이후 점차 증가하여 40대 이후부터 급격히 증가하는 양상을 보이면서 50-54세에서 가장 높은 발생률을 보이다가 이후 서서히 감소하는 양상을 보인다. 연령별 발생률은 0-14세가 인구 10만 명당 0.02명, 15-44세가 15.56명, 45-54세가 66.24명, 55-64세가 53.11명, 그리고 65세 이상이 27.22명으로 폐경기를 전후로 하여 증가율이 둔화됨을 알 수 있다 (3). 연령곡선은 조기 검진의 시작 연령을 정하는 과정에도 이용된다.

2001년 한해 우리나라에서 유방암으로 사망한 여성은 모두 1,199명으로 전체 여성암 사망의 5.6%를 차지하고 있다 (1). 유방암의 특수 사망률은 4.3명/10만 명, 그리고 연령 표준화 사망률은 4.4명/10만 명 수준이다.

미국의 경우 유방암 환자의 5년 생존율은 86%, 10년 생존율은 76%, 15년 생존율은 58%, 그리고 20년 생존율은 53%로 보고 되고 있어 우리나라의 경우와 크게 차이가 나지는 않는 것으로 보인다 (4). 유방암 생존율은 진단 당시 연령, 병기가 늦을수록, 흑인 여성일수록, 의료보장이 되어 있지 않거나 소득 수준이 낮은 여성에게 낮다고 알려져 있다.

그러나 유방암에 의한 사망은 1980년대 들어 지속적으로 서서히 증가하여 1981년에 비해 2000년에는 사망률의 거의 3배에 달하는 증가 추세에 있음을 감안할 때 우리나라 여성 유방암의 발생도 지속적으로 증가하는 추세에 있음을 유추할 수 있다 (5, 6).

유방암은 어떤 여성에게 잘 걸리는가? 지금까지 알려진 유방암의 위험요인을 요약하면 인위적으로

조절이 불가능한 요인 (연령, 가족력, 초경연령, 폐경연령, 출산력 등)과 조절이 가능하여 예방에 이용될 수 있는 요인 (음주, 호르몬, 비만 등)으로 대별된다.

## 2. 유전적 감수성 (Genetic Susceptibility)

발암물질에 대한 인체 감수성이 유전적 소인에 의해 차이가 난다는 사실은 암의 원인에 관한 연구뿐만 아니라 예방이란 측면에서 매우 중요하다. 최근의 분자역학적 연구 결과는 유전적 결함에 의한 암 발생위험에 대한 이해를 넓히는 데 크게 기여하고 있다. 유전자 변이를 알아내면 발암 환경 인자에 대한 개개인의 감수성을 예측할 수 있다. 유방암의 경우 비록 BRCA1 (for BREast CAncer 1)과 BRCA2 (for BREast CAncer 2) 감수성 유전자에 변이가 일어난 여성의 80% 정도는 일생을 통해 유방암에 걸릴 위험성이 높지만, 이런 유전자 결함을 보이는 여성의 수는 많지 않아 전체 여성 유방암 환자의 5-10% 정도, 전체 일반 연구에서는 1% 이하로 매우 낮다. 다시 말해서 유방암 환자의 90-95%에 대해서는 아직 유전적 정보를 모르고 있다는 뜻으로 아직 이 유전자 결함이 유방암 조기 검진의 표지자로 이용되지 못하는 실정이다 (5).

암 발생위험을 일으키는 유전적 요소의 또 다른 하나는 발암물질의 대사에 관여하는 효소의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)이다. 환경 발암물질의 체내 대사에 관여하는 효소는 체내에서 궁극적 발암물질의 생성에 관여하는 효소와 인체 내로 유입된 발암물질의 해독에 관여하는 효소로 구분할 수 있는데, 전자의 대표적인 예는 cytochrome P450 계열로 발암물질의 활성화에 주로 관여하며 CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1 등이 잘 알려져 있다. 최근에 알코올의 대사에 관여하는 CYP2E1과 에스트로겐의 합성 및 대사에 관여하는 CYP19, CYP1B1과 유방암 발생과의 관련성을 규명한 바 있다 (7, 8). 또한, 후자의 대표적인 예가 glutathione S-transferase (GST) 계열의 GSTM과 GSTT1이다. 이들 효소의 유전적 결함이 있는 경우 유방암을 포함하여 몇 가지 암이 잘 발생하는 것으



로 알려지고 있다. 특히 GSTM1이나 GSTT1 유전자에 한 가지 결함이 있는 여성의 경우에는 유방암의 위험도가 증가하지 않는데, GSTM1과 GSTT1 유전자가 동시에 결함이 있는 경우 유방암 발생의 위험도가 2배 이상 증가한다고 알려져 있다 (9). 실험동물에서 태운 음식에 많이 함유되어 있으며 heterocyclic amine 대사에 관여하는 N-acetyltransferase의 유전자 다형성이 유방암과 관련되어 있다는 보고도 있다.

유방암에 관한 역학적 소견 중에서 가장 두드러진 특징은 대부분 동양 국가에서의 발생률이 서구 여성에 비해 현저히 낮아 우리나라 여성 유방암도 아직 낮은 수준에 있는 것이 사실이지만, 1960년대 이후 우리나라 국민의 주요 사인이 암을 포함한 서구형으로 이미 변화하여 역학적 변천이 가속적으로 이루어지고 있다는 사실과 더불어 미국 LA지역으로 이민간 한국인 여성의 유방암 발생률은 1987년경에 16.9/10만 명이던 것이 1992년에는 28.5/10만 명으로 증가하여 모국의 발생률을 앞지르고 있다는 사실을 참조할 때 현재와 같은 유방암 환경이 지속된다면 우리나라 여성의 유방암 발생도 급격히 증가할 것이 예측된다 (10). 더군다나 유방암의 원인이라 인정되는 두 가지 여성 호르몬의 수준이 아직은 외국에 비해 낮아 유방암의 발생 수준도 현저히 낮지만 (11), 우리나라에서도 서구인에서 제시된 유방암 원인 가설과 잘 부합되는 위험요인이 작용하고 있다는 증거가 명백하여 인구의 노령화, 초경연령의 단축, 폐경연령의 증가, 미혼 및 만혼 경향, 수유 기피현상이 일어나고 있기 때문에 서양인과 다른 유전적 소인이 존재하지 않는 한, 한국인 유방암 발생을 가속화시키는 인자로 작용하기에 충분하다고 판단된다 (12).

유전성 유방암 유전자가 발견된지 아직 10년도 경과하지 않은 현재, 그 기능이 아직 알려지지 않은 부분이 많고 환자에 관한 연구 역시 주로 구미 선진국에서 연구와 검사가 시행되었다. 그러나 우리나라도 유방암의 발생빈도가 1위가 되고 계속 급격히 증가하는 양상이며, 유전자 이상의 가능성이 높은 40세 이하의 유방암 환자가 전체 여성 유방암 환자의 25%

를 차지하고 있어서 유방암 유전자의 많은 부분을 차지하고 있는 BRCA1/2에 대한 고찰이 필요하다. 따라서 본 종설에서는 유방암 유전자의 발견과 현재까지 알려진 구조와 기능, 유병률과 투과율, 검사방법, 유전자형/표현형 관계, 유전자 상담, 임상에서의 적용, 그리고 우리나라의 현황에 대해 그 동안의 연구 결과들을 종합하여 기술하고자 한다.

## 본 론

### I. BRCA 분자생물학

#### 1. 가족력, 유전성 유방암의 역사

유방암의 중요한 위험인자 중의 하나가 유방암의 가족력이라는 사실은 오래 전부터 알려져 왔으며, 로마제국의 의사들이 이미 그 사실을 기록하기도 하였다. 근대에 와서 유방암의 가족력에 관한 최초의 보고는 Le Dran의 1757년 프랑스 아비뇽에서 있었던 유방암에 걸린 젊은 수녀에 관한 이야기이다 (13). 이 수녀는 할머니 등의 친척이 유방암으로 죽었고, 그녀의 가족에게는 “암으로 전달되는 나쁜 피가 흐르고 있으므로 치료가 의미가 없다”라고 하며 수술을 거절하고 있다. 그리고 Broca는 1866년의 보고에서 자기 아내의 4대에 걸친 가계에서 24명의 여성 중 10명의 여자가 유방암으로 사망하였음을 보고하고 있다 (14).

현대에 와서 유전성 유방암에 관한 논문은 1970년대부터 활발하게 보고 되기 시작하여 (15), 남성 유방암도 유전된다고 보고하고 있다 (16). 그리고, 유전의 특성은 덴마크 유방암 가계에 관한 조사에서 보듯 상염색체 우성으로 유전된다 (17). 유방암 유전자의 위치에 관한 연구가 발표된 후 (18), 얼마 안 있어 BRCA1 유전자가 최초로 분리되었으며 (19) 곧 이어 BRCA2가 분리되었다 (20).

BCLC (Breast Cancer Linkage Consortium)에 의하면 BRCA1 유전자 이상이 있는 여성은 유방암에 걸릴 가능성이 70세에 87%로 높은 비율을 보고하였고



(21), 유방암 환자의 인종적 지역적 특성에 관한 연구에서 아쉬케나지 유태인은 주로 젊었을 때 발병하는 유전성 유방암 비율이 높고 3가지 특정한 유전자의 돌연변이가 많으며 (22), 일반 유태인 인구 집단에 관한 연구에서 그 종족의 2% 이상에서 특정 유전자 돌연변이를 가지고 있다고 하였다 (23). 일반적으로 유전성 유방암 환자는 전체 유방암 환자의 5-10% 정도를 차지한다고 하며 구미 선진국 환자를 중심으로 검사 및 연구가 진행되고 있다. 한국에서도 가족력이 있는 가족력이 있는 유방-난소암 환자들에서 BRCA1/2 돌연변이를 보고 되고 (24), 젊은 여성 유방암 환자에서 BRCA1/2 돌연변이가 많음을 보고하고 있다 (25).

## 2. BRCA1/2 유전자의 발견

역학적인 연구 결과 유방암과 난소암의 가족력은 젊은 나이에 발생한 암과 더불어 중요한 위험인자로 알려져 왔다. 그러나 가족력이 강하게 나타나는 경우에도 유방암으로 발전 될 가능성이 50%가 넘는 결합 유전자 보유자는 전체 유방암 환자의 5-10%를 넘지 않을 것으로 예측되어서 연구에 어려움이 많았다. 유전성 유방암은 그 특징이 젊은 나이에 빈발하고, 양측성 유방암의 경향이 있으며, 부모로부터 물려받은 가계 내에서 난소암이나 전립선암 등 다른 기관의 암들을 동반하는 경우가 종종 있다 (Table. 1).

1988년에 일부 가계의 유방암은 상염색체 우성으로 유전된다는 정량적인 증거가 처음으로 보고 되었으며

(26). 그 원인 유전자를 밝히기 위해 1989년에 국제적인 유전성 유방암 연관분석 협력기구 (BCLC)가 결성되었다. 이어서 1990년에 Hall 등 (18)이 17번 염색체 장완의 17q12-21 사이에 그 유전자가 있음을 밝혔다. 그리고 1994년에 Miki 등(19)이 이 유전자 BRCA1을 최초로 분리하였다. 이 유전자는 24개의 엑손을 가지며 1863개의 아미노산을 가진 단백질을 암호화하는 비교적 큰 유전자였다. 그리고 BRCA1에 연관되어 있지 않은 또다른 유전자가 있다는 사실이 알려진 후, 1995년 Wooster 등 (20)이 두번째 유전자인 BRCA2의 일부를 최초로 분리하였다. BRCA2는 27개의 엑손으로 구성된 더 큰 유전자였다. 두 개의 유전자는 엑손 11이 매우 크고, 엑손 2부터 전사가 시작되며, 암 억제 유전자의 역할을 하고, 전하를 높게 띤 단백질을 암호화한다. 그리고 BRCA1은 두개, BRCA2는 한개의 엑손이 단백질 합성에 관여하지 않는다. 한편, BRCA1이나 BRCA2 유전자 돌연변이는 없으나 유전성이 확실한 가계들이 존재하여 그 가계들을 대상으로 연구가 진행되고 있으며 그들이 BRCA3 또는 BRCA4 후보 유전자이다.

1촌 가계에 유방암 가족력이 있는 것은 지속적인 위험요인이며 1촌 가계의 유방암 진단 연령이 젊거나 유방암 환자 수가 많을수록 위험도는 높아진다. 유전성 유방암을 의심하려면 강력한 가족력이 있어야 하며 적어도 한 가족 내 1촌, 2촌 이내에 (자매, 어머니, 이모 등) 3명의 환자가 있어야 한다. 현재로서 그러한 고 위험군 가족에 대한 가능한 검사는 BRCA1/2 유전자 변이 검사뿐이다 (Table 2).

**Table 1.** Features of hereditary cancer syndrome

Cancer in two or more close relatives
Early age of cancer onset
Bilateral disease in paired organs
Multiple primary cancers in the same individual
Clustering of cancers associated with a specific cancer susceptibility syndrome (e.g., ovarian and breast)
Rare cancer (e.g., male breast cancer)
Autosomal dominant inheritance pattern

## 3. BRCA의 구조

BRCA1 유전자는 염색체 17q21에 위치한다. 인트론의 길이는 403 bp에서 9.2 kb까지이며 인트론 13에 리보솜단백질 위유전자 (pseudogene)가 있다. 세 개의 다형성 유전자 내 microsatellite marker인 D17S1323, D17S1322, D17S855가 각각의 인트론 12, 19, 20에 위치한다. 전사 지역은 24 엑손에 5,651 뉴클레오타이드를 갖고 있으며, 그 중 22개가 코딩 엑손이다. 코

**Table 2.** Model probabilities of detecting a BRCA1 or BRCA2 mutation

Family history parameter	Likelihood of BRCA1 mutation	Likelihood of BRCA2 mutation
Single affected individuals (no other family history)		
Breast cancer at <30 yr	12%	n/a
Breast cancer at <40 yr	6%	n/a
Jewish woman with breast cancer at <40 yr	33%	n/a
Two or more cases of breast/ovarian cancer in FDR or SDR		
≥2 breast cancers at ≥50 yr	2%	n/a
1 breast cancer at 40-50 yr and 1 breast cancer at <50 yr	10%	14.5%
1 breast cancer at 40-50 yr and FDR or SDR with ovarian cancer	23%	12.5%
1 breast cancer case at 40-50 yr with bilateral breast cancer or ovarian cancer and FDR or SDR with breast cancer at <50 yr	42%	10%
1 breast case cancer at 40-50 yr with bilateral breast cancer or ovarian cancer and FDR or SDR with ovarian cancer	65%	6%

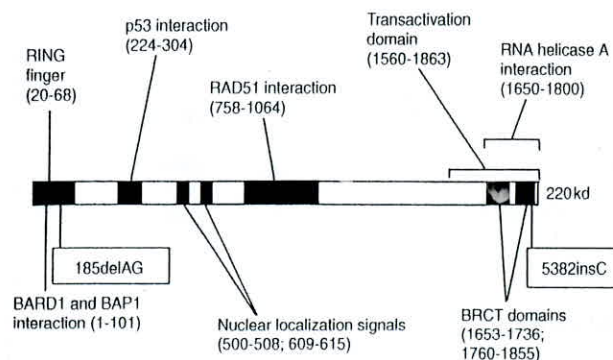
FDR, first-degree relative; n/a, not available; SDR, second-degree relative.

드서열의 약 반이 엑손 11에 존재한다.

BRCA1 유전자는 1,863 아미노산으로 구성되는 단백질 (204-kDa cell cycle-regulated nuclear phosphoprotein) (27)을 만들게 된다 (Fig. 1). 결국 매우 큰 유전자라 스크리닝을 하기에는 너무 많은 비용과 노력이 들어간다. 이 전체 유전자는 유전체 서열이 약 100 kb 이며, Alu repeat 라고 하는 대단히 큰 반복 요소를 포함하고 있다. 이 부위에 돌연변이가 생길 경우에 현재 사용 가능한 상업적 방법으로는 검출할 수가 없어 위음성이 나올 가능성이 많다. 현재 500여 코드 부위의 변이가 발견되어 있다. 놀랍게도 이중 대부분이 배선변이다. 그러나 산발성 유방암과 난소암에서 somatic BRCA1 변이는 드물다 (28).

BRCA1 시작 부위에는 Ring finger domain이 있고, 끝 부위에는 BRCT motif가 있다. 단백질 상호 작용과 연관되어 보이는 Ring finger domain에 결합하는 BAP1 (BRCA1 activator protein) 과 BARD1 (BRCA1-associated RING domain protein 1)이 발견되었다. BAP1은 BRCA1 증체세포 성장억제를 증강시키고, BARD1은 DNA 손상 처리에 관여하는 것으로 보인다 (29, 30).

염색체 13q12-13에 위치하는 BRCA2 유전자는 BRCA1 구조와 아주 비슷하다. 27개 엑손에 10,254 뉴클레오



**Fig. 1.** Functional domains of BRCA1. Idiogram of the 220-kd BRCA1 protein depicts known functional domains. Domains are shown as filled areas within the diagram. The two common mutations found in the Ashke-nazi Jewish population (185delAG and 5382insC) are indicated.

타이드를 갖고 있으며, BRCA1과 마찬가지로 코드서열의 약 반이 엑손 11에 존재한다 (Fig. 2 & 3).

#### 4. 각 인종에 특이한 BRCA 돌연변이

BRCA1/2 돌연변이는 다양한 위치에서 발생할 수 있지만, 일정한 특정 위치에서 잘 생기고 또 그러한 돌연변이는 유전하게 된다. 이러한 돌연변이를 “founder mutation”이라고 하며 지금까지 여러 개가 발견되었다.

Goldgar와 Reilly가 뉴욕의 나소 카운티는 유방암으



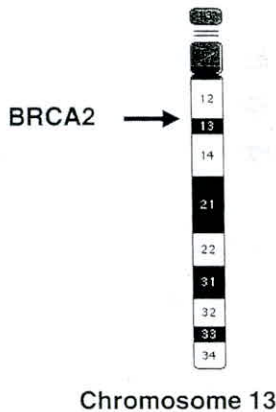


Fig. 2. Location of *BRCA2* on chromosome 13.

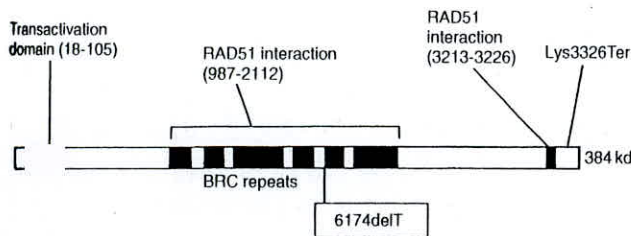


Fig. 3. Functional domains of *BRCA2*. The known functional domains of the *BRCA2* protein, including the N-terminal transactivation domain, the C-terminal Rad51-binding site, and the central Rad51-binding BRC repeats are depicted as filled areas within the diagram. The common mutation (6174delT) found in the Ashkenazi Jewish population is indicated.

로 사망한 사람이 많으면서 아쉬케나지 유대인이 인구의 16%를 차지한다는 사실에서 환경적 요인과 함께 특정 인구집단에 대한 연구로 인종적인 요인의 가능성을 시사하였다 (31). 그리고 Friedman 등 (22)은 37명의 유대인 유방암-난소암 가계에서 BRCA1의 185delAG라는 돌연변이를 갖는 5가계를 보고하였다. 그리고 Struwing 등 (23)은 당시에 유대인 유방암 환자에게서 흔히 발견된다고 알려졌던 BRCA1의 185delAG, 5385insC와 BRCA2의 6174delT 3부위의 돌연변이에 대하여 워싱턴 근교에 사는 일반 유대인 5,318명을 대상으로 한 연구에서 120명의 BRCA1/2 돌연변이 보유자를 보고하였다. 즉 유대인은 전체 인구의 2% 이상에서 BRCA1/2 돌연변이 유전자를 지니고 있다는 사실이 확인된 것이다. 북미 유대인은 약 600만명으로 그 중 90% 정도가

아쉬케나지 계통이다. 그리고 이스라엘에서의 연구도 비슷한 비율로 유대인이 이 3가지 특이한 돌연변이 유전자를 가지고 있음을 확인하였다. 그 후 각 인종 또는 지역에 따라 특징적인 돌연변이가 발견되었는데, 아이슬란드에서는 BRCA2에서 999delCA라는 돌연변이가 유방암 환자 또는 인구 집단에 혼함을 보고하였다 (32). 현재까지 밝혀진 바로는 이 두 종족은 대부분의 유방암 유전자 돌연변이가 특정한 위치에 속한다. 그러나 다른 나라에서도 자주 관찰되는 돌연변이 유전자가 존재하나, 특정한 돌연변이가 대부분을 차지하는 것은 아니며 그 외의 다양한 돌연변이 유전자도 많이 관찰되고 있다. 유대인은 자기 종족끼리 결혼하는 관습 때문에, 아이슬란드인은 인구가 적으며 육지와 멀리 떨어진 섬 지역에 오랫동안 격리되어 자기 들끼리 결혼하여 살아왔기 때문에 (inbred population) 특정 돌연변이가 많은 것으로 추정되고 있다. 유대인에게 흔한 돌연변이는 가계의 혈통을 추적하여 추정 한 바에 의하면, 수세기 전에 중앙 또는 동구 유럽의 아쉬케나지 종족 남자 또는 여자 선조가 생식 세포에서 돌연변이를 가지게 되었으며 그것이 자손에게 전달되어 오늘날 수십만 명의 유대인에게 그 유전자 돌연변이를 가지게 하였을 것이라고 추정하고 있다. 그러나 유대인이 아닌 인종 중에도 유대인에게서 많은 특정 유전자 founder mutation처럼 자주 나타나는 유전자가 있다.

그 인종에 고유한 돌연변이가 있으면 유전자 검사를 시행할 경우 특정 부분만 찾으면 되므로 경제적으로 검사를 할 수 있다. 유대인은 보통 3개의 부위에 대한 검사를 받으며 아이슬란드인이나 네덜란드인도 특정 부위의 검사를 먼저 한다. 그러나 유대인에서도 10% 정도의 돌연변이는 3개의 founder mutation에 속하지 않는 것이라고 한다.

지금까지 나온 대부분의 자료는 북미 또는 서부 유럽의 주로 백인에 대한 검사 결과이나 최근에는 동부 유럽 또는 아시아인의 자료도 보고 되고 있으며, founder mutation이 아니어도 그 인종에서 처음 발견되는 특정 돌연변이가 많이 보고 되고 있다. 인

종에 따른 유병률, 투과율 등은 조사대상의 가족력의 정도가 각각 다르므로 비교 할 수 없으나, 가족력을 중심으로 조사한 연구에서는 동양인은 백인과 비슷한 양상을 보인다고 생각된다 (24, 33, 34). 그러나, 젊은 나이에 발병한 유방암 환자들이 유방암 유전자의 돌연변이를 지닐 확률은 인종에 따라 다양한 패턴을 보인다. 유태인, 아이슬란드인 등의 founder mutation이 있는 경우 유병률이 높아 20-30% 이상이고 다른 백인은 낮아서 10% 미만이다 (32, 35-43). 한국, 중국인 등의 동양인은 비교적 founder mutation이 없는 백인들보다 가능성이 크다. 유태인을 포함한 백인은 가족력과 관계없이 대상 환자를 선택해도 전체 환자의 50% 정도에서 가족력을 동반하며 돌연변이가 있는 환자는 50~90%에서 가족력이 있고, 필리핀인도 가족력이 많은 곳으로 조사되었다 (32, 35-44). 그러나 중국, 한국인은 유방암 유전자 이상이 있어도 가족력을 동반하는 경우가 적은 것으로 조사되었다 (25, 45). 그리고, 연령에 따른 비교연구에서 35세 이하는 36-45세 보다 돌연변이가 발견될 가능성이 높았다.

## 5. BRCA1/2 이외의 유전성 유방암 BRCA3 ?, BRCA4 ?, Others ?

1) Possible 3rd Gene Involved in Hereditary Breast Cancer to another Chromosome ?

유방암 환자가 세 명 이상인 복구 가족을 대상으로 한 연구에서 새로운 유방암유전자 증거를 발견하였다고 보고하였다. 이 새로운 유전자는 BRCA1/2로 설명되지 않는 복구의 유전성 유방암의 약 30% 정도를 차지하리라 예상하고 있다. 핀란드와 스웨덴 등지의 유방암 가계에서 13q 결손이 있으며 BRCA1이나 BRCA2와 관련이 없고 염색체 13q21-22 위치에 있을 것으로 추정되는 돌연변이가 발견된 것이다.

프랑스 또는 독일의 유방암 가계들에서는 염색체 8p11-21 위치에 속하는 유전자가 그 가계들의 유전성 유방암에 관계가 있다고 한다. BRCA3 또는 BRCA4 후보군의 돌연변이가 연구되고 있는 중인 것이다.

2) Li-Fraumeni Syndrome :

상염색체 우성으로 유전되는 17번 염색체 단완의 p53 유전자 (Tp53)의 배선 돌연변이로 생긴 증후군으로 폐경 전 유방암, 뇌종양, 백혈병, 어린이 육종 등을 일으키며 주로 젊은 나이에 잘 생기기도 한다. 50세까지 50%에서 투과율을 보인다. p53 유전자는 세포성장에 관여하며, DNA의 손상이 오면 세포주기가 G1기에 머물도록 하여 DNA의 복구가 되도록 하고, 프로그램화된 세포사에도 관여한다. 따라서 p53 유전자가 불활성화되면 DNA 복구가 안 되어 종양이 발생하며 항암제나 방사선치료 후 2차 암이 증가할 수도 있다.

3) Cowden Syndrome :

염색체 10q23에 위치한 PTEN에 생긴 돌연변이로, 유방암, 소화기암, 갑상선암이 잘 생기는 유전병증후군이다. 전 생애에 걸쳐 25-50%에서 유방암이 발생한다. 다른 유전성 유방암과 마찬가지로 젊었을 때 잘 생기고 양측성인 경우도 많다. PTEN은 세포증식을 조절하는데 중요한 효소를 만드는 기능을 하는 암 억제 유전자이다.

4) Ataxia telangiectasia (AT) :

염색체 11q22-23에 위치하는 ATM 유전자의 돌연변이가 생긴 것으로, 신경이 퇴화하고 모세혈관 확장증이 오며 면역결핍이 생기고 전리방사선에 매우 민감하다. ATM 단백질은 세포주기조절에 중요한 역할을 한다. ATM에 대한 동형접합체는 혈액암 등의 암이 많이 발생하는데, 인구의 1% 정도에 해당하는 이형접합체를 지닌 사람도 유방암의 비율이 증가한다.

5) Peutz-Jeghers Syndrome :

종양억제 유전자인 염색체 19p13.3의 STP11 유전자에 이상이 생긴 것으로 입술이나 구강의 멜라닌 색소반점이나 소화기의 다발성 폴립이 있는 증후군이다. 피부암 이외에도 여러 가지 암이 발생하는데 유방암이 많고, 대장암, 췌장암, 위암이 발생하며 난소암도 흔하다. 그리고 유방암, 난소암이 발생하는



비율이 BRCA1/2 돌연변이와 비슷하다는 보고도 있다.

6) 그 이외에도 투과율은 낮지만 유방암에 걸리기 쉬운 유전자의 단일염기다형성 (SNP)이 많이 발견되었다. 유전자들을 정리 열거하면 (i) proto-oncogene으로 HRAS1, L-myc 등이 있고, (ii) 대사경로에 관여 유전자는 NAT1, NAT2, GSTM1, GSTP1, GSTT1, CYP1A1 등, (iii) 에스트로젠 경로에 관계되는 유전자로는 CYP17, CYP19, COMT, ER, PR 등과 (iv) 면역조절 유전자도 유방암과 관련이 있을 수 있다고 알려져 있다. 이 중에는 2000명 이상의 표본 숫자로 연구하여 그 다형성 유전자가 유방암을 증가시킨다는 강력한 증거가 있는 유전자도 있다 (46).

유전성 유방암은 BRCA1/2가 가장 많은 부분을 차지하며 약 60-80%가 되는 것으로 추정되고 있다. 따라서 다른 유전자들의 이상도 유방암 발생에 관련되어 있을 수 있다. 그러나 지금까지 밝혀진 몇 개의 유전성 질환들은 환자에게 나타나는 여러 가지 증후군 중에서 유방암도 일으키게 되는데, 개개의 질환은 전체 유방암 발생에 기여하는 비율은 낮다.

## 6. BRCA1/2의 기능

BRCA1/2 유전자는 매우 큰 단백질을 암호화하고 있으며, 지금까지 기능이 잘 알려진 다른 단백질과 유사점이 거의 없다.

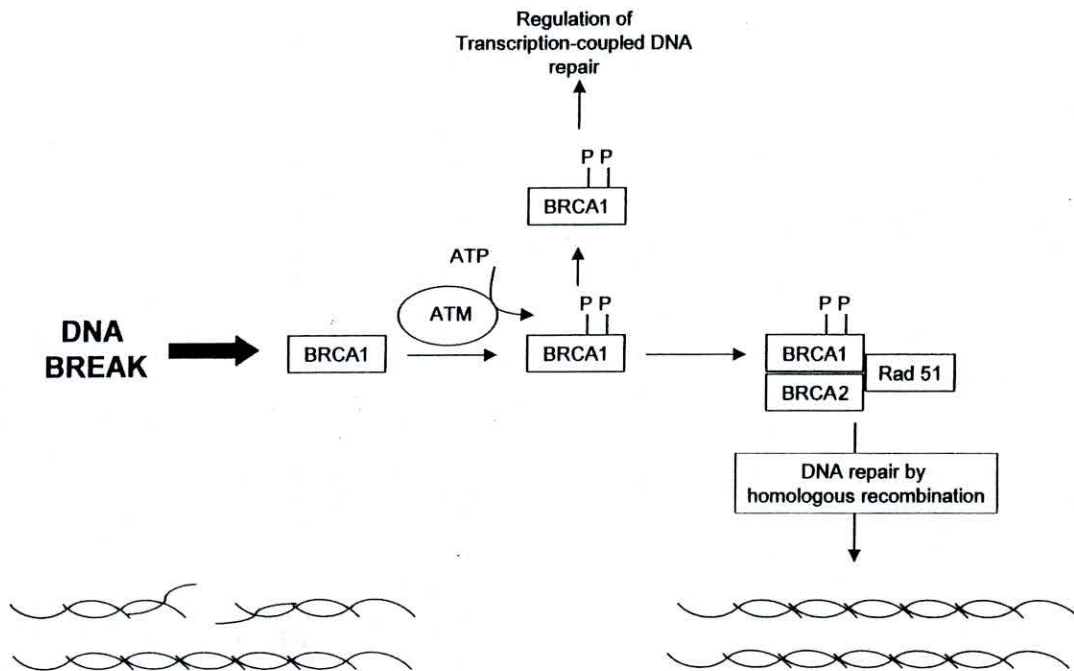
DNA의 손상은 대부분 쉽게 복구되나 DNA 이중나선 손상은 다른 DNA 손상보다 중요한 생물학적 의미를 가지는데, 복구도 쉽지 않을 뿐만 아니라 재결합이 잘못될 가능성이 많아 염색체 일부가 소실되거나 증폭되기도 하며 염색체의 위치가 바뀌기도 한다. 이러한 변화는 현미경으로도 관찰이 가능한 유전자의 결손, 전좌, 또는 증폭이 일어나게 된다. 그리고 염색체 중 한 쌍 또는 몇 개의 염기쌍이 바뀌거나 결손 또는 삽입되는 경우는 좀 더 복잡한 방법으로 확인하여야 한다. 소실된 유전자의 기능이 암 억제 역할을 하거나 증폭된 부분이 암 증식 역할을 하는 단백질을 암호화하는 부분이면 종양을 유발하게 된다.

BRCA1 또는 BRCA2 유전자의 결손이 있는 동물이나 사람의 종양 세포주를 배양하며 관찰하면 염색체 구조 이상이 다양한 형태로 관찰되는데, 이는 BRCA 유전자가 염색체 구조를 보존하는 데 필수적이며 또한 암 억제 유전자의 역할을 한다고 생각된다 (47). 최근의 연구에 의하면 BRCA 유전자 결손이 있으면 DNA 복구 그 자체가 실패하는 것이 아니라 부적절한 방향으로 복구가 이루어진다고 설명하고 있다 (48).

복구과정에서 BRCA 유전자의 기능은 아직 명확하게 밝혀지지는 않았지만, BRCA2의 역할은 주로 이중나선 DNA의 복구와 동종 재결합에 필수적인 RAD51이라는 촉매제와 직접 결합하여 그 활동을 조절하는 것으로 알려져 있다 (49). 반면에 BRCA1은 DNA 손상에 대해 좀 더 전반적이고 광범위한 역할을 한다. BRCA1은 RAD51 등의 인자들이 도착하기 전에 국소적인 염색체 구조를 변화시켜 DNA 복구 단백질들이 손상부위에 쉽게 도달할 수 있도록 한다. 즉 DNA 손상을 인식하고 세포주기의 체크 포인트를 조절한다는 것이다. 그리고 전사과정에도 BRCA1/2가 관여한다고 알려져 있으나, 아직 그 기능은 명확하지 않다 (Fig. 4).

BRCA1 또는 BRCA2 두 쌍의 대립유전자 (allele) 모두가 없는 동물을 관찰하면 초기 태아기에 사망한다 (50). 그러나 배선 돌연변이가 있는 세포들은 이형접합체 (heterozygote)로서 두쌍의 대립유전자 중에서 한 곳에서만 돌연변이가 생긴 것이므로 생존을 하게 된다. 이 과정에서 암이 발생하려면 몇 개의 사건이 일어나야 하는데, 나머지 한 쪽의 대립유전자도 불활성화가 이루어져야 하고, 체크포인트 유전자 (p53 등)의 불활성화도 동반되어야 한다. 실제로 BRCA1 또는 BRCA2의 불활성화 대립유전자를 물려받은 (유전성 BRCA1/2 돌연변이를 지닌) 유방암 환자의 유방 또는 난세포에서 나머지 한쪽 대립유전자가 포함된 염색체의 소실 등을 종종 관찰할 수 있다.

동물실험에서 BRCA1/2의 기능이 없는 동물에서 p53이나 ATM 유전자 돌연변이가 동반된 경우, 유방암이 잘 발생하여 가족성 유방암 환자들도 p53의 이상이 동반되는 경우가 많다. BRCA1과 p53와의 상호



**Fig. 4.** Role of *BRCA1*, *2*, and *ATM* in DNA repair. *BRCA1* is phosphorylated by the *ATM* protein kinase in response to DNA damage. Subsequently, the phosphorylated *BRCA1* can complex with *BRCA2* and Rad 51, activating DNA repair by homologous recombination. Alternatively, phosphorylated *BRCA1* can also regulate transcription-coupled DNA repair.

작용은 p21 발현 활성화에 관여 한다. 이것은 결국 DNA 손상 수선에 필요한 cell cycle pause를 유도하게 된다 (51).

BRCA 유전자는 진화과정 중에서 비교적 늦게 나타난 유전자로 하급동물에는 없는 경우가 많으며, 유선세포에 중요한 역할을 하므로 조직 특이적 기능을 할 것으로 생각되었다. BRCA1/2 유전자의 또 다른 생물학적 특성 중의 하나는 다른 세포들은 BRCA 유전자의 결핍이 있으면 아포토시스 또는 세포사가 생기는데, 유방이나 난소의 표피세포는 암으로 진행된다는 사실이다. 이것이 BRCA1/2 이상이 생기면 주로 유방·난소암이 잘 생기며 (때로는 전립선암) 여기에 에스트로겐이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

### 7. BRCA 유전자 불안정성의 특징

일반적으로 기능성 유전자의 돌연변이가 있는 경우, 그 유전자의 특정한 부위에 이상이 있는 경우가 많다. 그러나 BRCA1/2의 돌연변이 부위는 매우 다양

한 부위에서 다양한 유전자 결손의 형태를 보이고 있다. 2002년 6월까지 약 2,000개 이상의 특징적인 돌연변이나 변이가 보고되고 있으며 계속 새로운 부위가 등록되고 있다.

BRCA1/2 유전자의 크기가 비교적 큰 것도 이유가 될 수 있으나, 지금까지 밝혀진 중요한 이유 중의 하나는 BRCA1/2 유전자는 특징적으로 되풀이되는 DNA 요소가 매우 고농도로 있어서 그것이 유전자 불활성화의 주요한 원인이 되고 있다. 즉 BRCA1은 42% 부위가 Alu sequence, 5%가 non-Alu sequence를 가지고 있고, BRCA2도 20% Alu sequence에 27%가 LINE, MER 반복 DNA를 가지고 있는데 이렇게 되풀이되는 DNA가 고농도로 있는 경우는 다른 유전자에서는 매우 드문 일이다 (47).

진핵생물세포의 유전자는 세포핵에 조밀하게 채워져 있으며 각 세포의 주기에 따라 질서 있게 DNA 복제가 일어나는데, 세포분열 중에 DNA 손상이 일어나면 복구가 되는 과정 중에 반복적으로 되풀이되



는 DNA sequence가 많이 있다면, 다른 부분의 DNA와 잘못 결합할 확률이 커지고, 그 사이에 있던 유전자 고리는 떨어져 나가 결손이 생기게 된다. 여기서 BRCA 유전자는 반복적으로 되풀이되는 부분이 많이 존재하므로 BRCA 결손 등의 유전자 변이가 쉽게 그리고 다양하게 생길 수 있다 (47).

### 8. BRCA1/2 돌연변이의 유방암 또는 난소암에 대한 특이성

DNA의 손상이 복구가 안 되면 성장이 멈추거나 세포가 죽게 되므로 BRCA 유전자가 없는 쥐는 태아기 초기에 사망한다. 그리고 한쪽 BRCA 대립유전자의 돌연변이를 물려받은 경우 나머지 한쪽이 어느 정도 기능을 하므로 태아기를 거쳐서 성장을 한다. 그러나 나머지 한쪽 BRCA 유전자가 어떠한 이유로 소실된 후 DNA가 손상되면, 세포주기가 정지되고 DNA 복구가 정상적으로 안 되는 경우 아포토시스를 일으키거나 세포사를 유도하게 된다.

그러나 유독 유방이나 난소의 상피세포에서는 세포사 대신에 암을 일으키는 것이 매우 역설적이다. 그래서 에스트로젠이 중요한 역할을 하는 것으로 추정되어 왔다. 실제로 여성이 내인성 또는 외인성으로 에스트로젠에 노출이 많으면 유방암이 증가하며, 빠른 초경이나 늦은 폐경도 유방암의 위험도를 증가시킨다. 그리고 에스트로젠 수준이 매우 빠르게 증가하는 사춘기나 임신기에 BRCA1/2의 표현이 upregulation되며 BRCA1/2는 에스트로젠 수용체의 신호전달을 억제한다고 알려져 있다. 이는 BRCA 결핍이 있으면 세포가 과성장하거나 변이를 일으키기 쉬운 상태로 된다는 것을 의미한다.

그리고 발생학적으로 유방조직은 임신초기에 태아에서 빨리 자라며 유아기 이후에는 거의 자라지 않고 있다가 사춘기에 에스트로젠이 대량 분비되면 유방의 상피세포는 매우 빠르게 증식하게 된다. 증식이 빠른 창자의 상피세포나 자궁내막세포 등은 외부로 계속 탈락이 될 수 있으나 유방의 상피세포는 유방조직에 그대로 남게 된다. 여기서 유방의 상피세포는 BRCA의 기

능이 이상이 있을 때 지속적으로 그 영향을 받게 된다.

세포가 증식을 하는 동안 재생능력은 상대적으로 감소하게 된다. 앞에서 기술한 대로 BRCA는 반복적인 DNA 요소가 많은 특징 때문에 체세포에서도 변이가 쉽게 발생할 수 있다. 여기서 선천적으로 이미 한 개의 BRCA1 또는 BRCA2 대립 유전자의 돌연변이가 있는 경우 즉 유전성 유방암 유전자 돌연변이가 있는 경우에는 나머지 한 개의 대립 유전자도 그 기능을 잃게 되므로 세포주기 동안에 발생될 수 있는 DNA 손상을 복구 못하게 된다. 이러한 세포들도 세포주기의 체크 포인트가 활성화되어 있으면 세포사의 과정을 밟게 되어 큰 문제를 일으키지 않으나, 체크 포인트 자체가 활성화되지 않았거나 다른 이유로 그 과정을 빠져나간 세포는 무한증식을 하게 되고 종양이 된다. 따라서 유전성 BRCA 돌연변이를 지닌 사람에게 사춘기 때부터 진행되기 시작한 체세포에서의 BRCA 불활성이 동반되면 즉, 양쪽 BRCA 대립 유전자 모두에 이상이 생기면 일찍, 그리고 높은 비율로 유방암이 발생한다.

그러나 유전성 BRCA 돌연변이가 없는 여성은 비록 젊은 시절에 체세포 유전자의 돌연변이가 생기는 경우에 다른 대립유전자에서도 다양한 이유에 의해 유전자가 불활성화가 생기고, 그 결과로 대부분의 세포가 BRCA의 기능이 없어져서 죽게 되지만, 체크포인트에 이상이 같이 동반된 경우에는 세포사하지 않고 잘못된 증식의 과정을 거쳐 암이 된다. 이러한 과정에는 많은 시간이 필요하고 생길 확률이 적으므로 산발성 유방암은 유전성 유방암보다 늦게 생기며 확률도 적다. 최근의 연구 결과는 BRCA1 유전자와 X 염색체 사이의 관련성을 연구하여 BRCA1이 X 염색체 불활성화에 관계하며 이것이 BRCA1이 여성에게 주로 특이하게 나타나는 현상을 설명 할 수 있다고 한다 (52).

### 9. BRCA 유전자 돌연변이와 단백질의 기능

Knudson's 고전적 "two-hit" 모델에 따르면 BRCA1/2 유전자는 종양억제 유전자라 할 수 있다. 가족력 유방암의 경우 환자 개개인은 배선 전이를 유전하게



되는데 이것이 몸 모든 체세포에 존재하게 되는 first hit가 된다. 이러한 세포에 second hit로 불리는 체세포 변이 (somatic mutation)가 가해지면 wild-type 대립 유전자의 결손이 이루어지게 된다.

#### 1) 구조이동 돌연변이 (frameshift mutation) :

실제로 가장 많이 일어난다 (19). 구조이동 돌연변이는 특정 부위의 핵산이 한 개 또는 그 이상이 삽입 또는 결손 되거나 두 가지가 동시에 생겨서, 이후의 연속적인 유전정보가 바뀌어 일정부분이 지나면 반드시 종결 코돈 (stop codon)이 생기며 역시 절단 단백질을 만든다. 이 경우 삽입 또는 절단된 염기수가 3의 배수인 경우 종결 코돈이 안 생기는 수가 많다. 절단 단백질을 만들어 BRCA 기능을 할 수 없는 단백질이 되면 암 발생의 직접적인 원인이 되므로 deleterious mutation이 된다. 그러나 예외는 있어서 BRCA의 C-terminus 근처에서 만들어진 절단 단백질은 유방암이 없는 정상인에서도 흔히 발견되며 (polymorphism), BRCA 단백질의 기능에는 지장이 별로 없는 것으로 생각되므로 돌연변이라고 하지 않는다. 유방암 유전자 BRCA 검사의 특허를 가지고 있으며 가장 많은 검사를 시행한 Myriad Genetics사는 BRCA1의 1,863개 아미노산 중에서 1,853번 이후의 아미노산을 생성하지 않거나, BRCA2의 3,418개 아미노산 중에서 3,308번 이후의 아미노산을 생성하지 않는 BRCA 유전자는 돌연변이라고 하지 않는다.

#### 2) 무의미 돌연변이 (nonsense mutation):

점 돌연변이 중에서 특정 부위의 염기쌍이 바뀌어 아미노산을 암호화하는 3개의 핵산으로 이루어진 코돈이 종결 코돈으로 바뀌어 더 이상의 아미노산을 암호화하지 않고, 그 다음의 유전정보는 모두 아미노산을 암호화할 수 없으므로 단백질 합성이 종결되어 불완전한 형태의 BRCA 단백질이 만들어져서 원래의 기능을 할 수 없게 된다. E1661X는 BRCA1 유전자의 1661번째 아미노산이 글루탐산이 되어야 정상이나 (wt, wild type), 염기쌍 하나가 바뀌어서 유전자 암호가 종결 코돈 (UGA, UAG, UAA) 중의 하나가 되어

절단 단백질이 생기는 (del, deleterious mutation) 이형 접합체 돌연변이의 한 예이다.

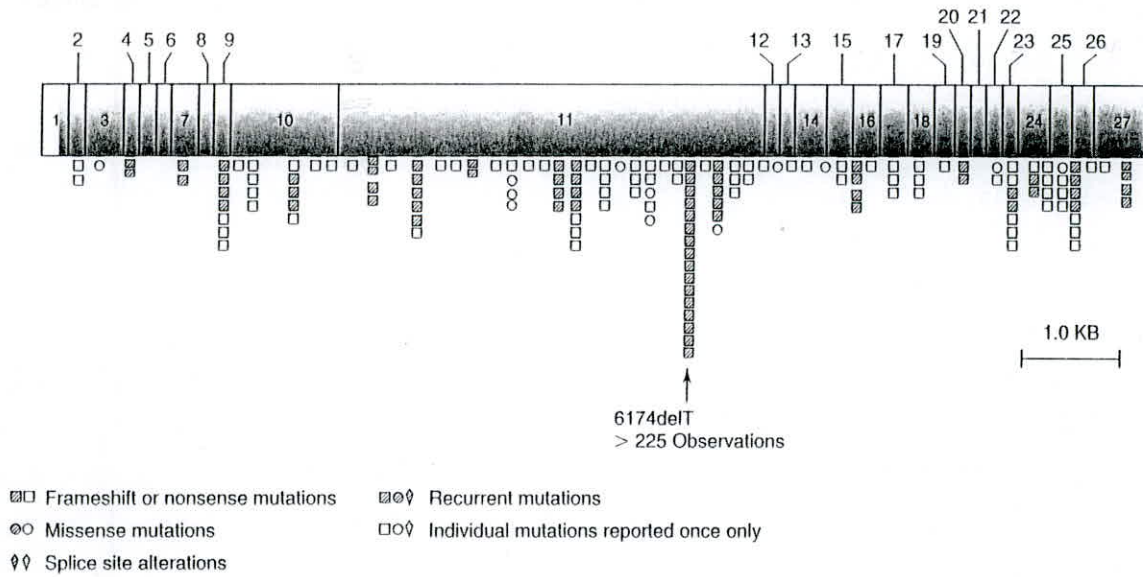
#### 3) 과오돌연변이 (missense mutation) :

특정 부위의 핵산 하나가 바뀌며 다른 종류의 아미노산을 암호화하는 것으로 바뀔 뿐 종결 코돈이 안 생기므로 절단 단백질이 생기는 것이 아니라 단백질은 그대로 완성된다. 그러나 아미노산 하나가 바뀌므로 단백질 구조의 이상이 생길 수 있기 때문에, 바뀐 아미노산의 특성의 차이가 크고 바뀐 위치가 BRCA의 기능적 도메인 부위일 경우 유방암을 일으키는 돌연변이가 될 가능성이 많으며, 이 경우 이스트 등을 이용한 단백질 기능분석을 하고 유전성이 확실한 유방암 가계에서는 이 유전자가 발견되는 경우 돌연변이의 범주에 포함시킨다. 예를 들어, BRCA1의 C61G는 61번 아미노산만 바뀌고 단백질은 그대로 생성되지만, 바뀐 아미노산의 물리화학적 특성이 많이 다르고 그 위치가 BRCA1 단백질의 기능에 중요한 RING finger domain에 위치하고 있어서 유방암 유전자 돌연변이로 판단되며, 수십 예 이상의 유방암 가계에서 확인되었다. 그 이외의 대부분의 과오돌연변이는 기능적으로 중요하지 않은 부위에 있을 경우 그 의미를 알기 곤란하다. 그중 일부는 일반인에게도 많이 발견되는 경우 (1-2% 이상), 단일염기다형성 (SNP, single nucleotide polymorphism) 범주에 포함시킬 수 있다.

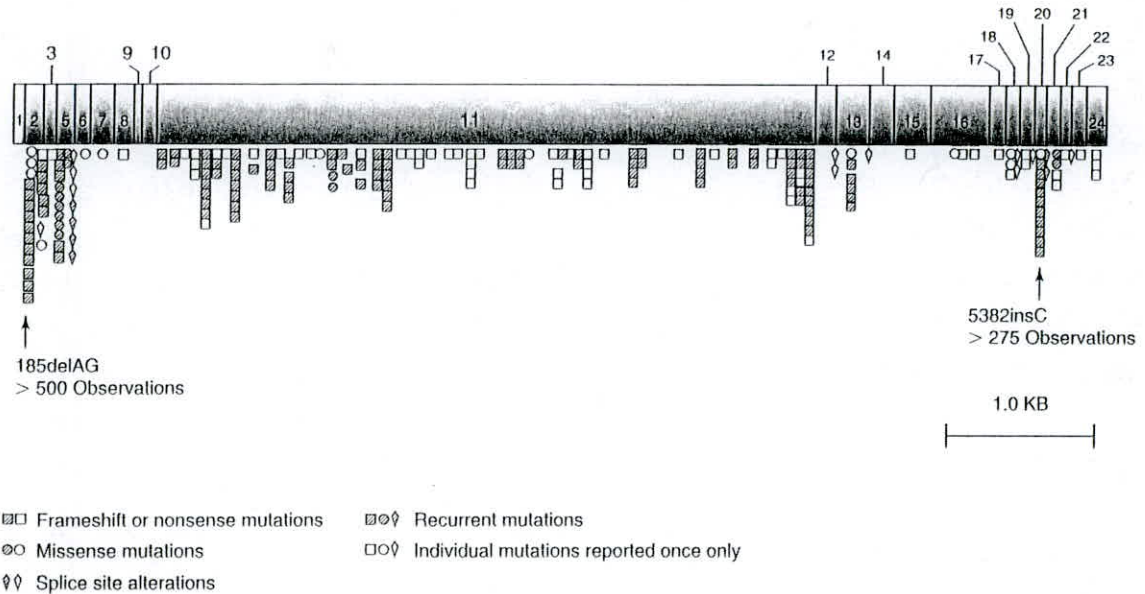
4) 이외에도 아미노산을 암호화하지 않으나 엑손 근처에 있어서 영향을 미치는 IVS (Intervening Sequence) 변이나, mRNA 전사를 잘못하는 경우도 돌연변이의 원인으로 포함할 수 있다. 그리고 큰 염색체의 일부가 결손이 되거나 전위되어 BRCA 단백질 자체가 만들어지지 않는 경우도 물론 돌연변이의 범주에 포함될 수 있다.

현재까지 보고 된 BRCA 돌연변이의 높은 비율을 차지하는 것은 구조이동 돌연변이와 무의미 돌연변이로 절단 단백질을 만드는 것이다. 보고된 돌연변이의 집합은 그림과 같다 (Fig. 5 & 6).





**Fig. 5.** *BRCA2* gene. Schematic diagram of *BRCA2* gene with exons indicated by their respective numbers. Symbols represent mutations reported to the Breast Cancer information Core database at their relative position. Reported frequency of one founder mutation is indicated.



**Fig. 6.** *BRCA1* gene. Schematic diagram of *BRCA1* gene with exons indicated by their respective numbers. Symbols represent mutations reported to the Breast Cancer information Core database at their relative position. Reported Frequency of two founder mutation is indicated.

## II. BRCA1/2의 임상적 적용

### 1. BRCA 유전자의 검사방법

BRCA 유전자 변이 선별검사에는 (1) direct sequencing

of anomalous single-strand conformational polymorphism products(SSCP), (2) heteroduplex analysis (HA), (3) constant denaturant gradient gel electrophoresis, (4) protein truncation test (PTT), (5) hydrazine-osmium-tetroxide (HOT)

chemical cleavage 등이 있다.

먼저 세포 조직에서 유전자를 추출하여 검사하는 방법은 다양하게 있으나, 보편적으로 많이 쓰이는 검사방법은 말초혈액의 백혈구에서 분리한 DNA를 PCR을 통해 증합증폭하여 다양한 방법으로 돌연변이 부위를 찾아내는 것이다.

#### 1) 간접 방식 :

대부분의 돌연변이는 절단 단백질질을 생산하므로 PTT를 하거나, SSCP, ASO (allele specific oligonucleotide), RT-PCR 등이 사용되었으며, CSGE, TDGS (two dimensional gene scanning), DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography)등도 사용하여 이상이 있는 부위를 찾는 선별검사를 한 후에, 이상이 있는 부위를 골라 염기서열 분석을 시행한다.

대부분의 경우 그 기전은 핵산의 치환 결손 삽입 등으로 DNA의 형태 변화가 생기면 정상적인 DNA 구조와 특성의 차이가 생기므로, 그 부분을 찾아내어 염기서열검사를 하여 특정한 위치를 찾아내는 방법이다. 이러한 방법들은 대부분 간접적으로 이상이 있는 부분을 찾아내고 확인하는 것이므로 민감도와 특이도가 다소 떨어지며 전체 돌연변이의 60% 정도 밖에 찾지 못하는 경우도 있다 (53). 그러나 시간과 비용이 비교적 적게 소요되므로 지금도 많이 쓰이고 있다.

#### 2) 직접 염기서열결정 방식 :

BRCA 유전자의 엑손과 엑손-인트론 경계부위 모두의 염기쌍을 검사하는 방식으로 BRCA1은 5,000개 이상, BRCA2는 10,000개 이상의 염기쌍을 검사하여 정상 유전자와 대조하므로 시간과 비용은 많이 드나 정확하다. 고위험군 환자의 검사나 정밀한 연구용으로 쓰인다. 미국에 있는 Myriad Genetics Inc. 회사는 이 방식에 대한 전매특허를 가지고 있어 상업적인 검사를 실시하며, 많은 부분이 자동화되어 검사 시간도 많이 소용되지 않으나 검사 비용만 3,000달러 가까이 될 정도로 무척 비싸다.

#### 3) 특정 유전자 직접 염기서열결정 방식 :

가족의 알려진 유전자를 검사하거나 유태인처럼 특정 유전자 돌연변이가 많은 인구집단에서의 검사는 그 부분만 직접 염기서열 검사를 하기도 한다.

그러나 직접 염기서열 검사도 한계가 있다. 이 검사도 DNA를 PCR을 통해 증합증폭하여 이상이 있는 부분을 찾아내므로, 큰 염색체의 변화로 예를 들면 개개의 엑손 (BRCA1 은 22개, BRCA2는 26개가 기능적 엑손임)이나 전체 BRCA 유전자가 소실면, DNA 엑손의 서열과 관련이 없는 RNA 전사과정에서의 에러는 이 방법으로도 찾을 수 없으며, 이런 종류의 이상도 15% 정도를 차지한다고 보고하고 있다 (54).

#### 4) DNA Microarray 기법

Human Genome Project의 완료 이후 유전체 연구의 초점은 염기서열 분석을 넘어 각 유전자 기능의 규명에 모아지고 있다. 이런 작업에 가장 효율적인 도구로 최근 각광받고 있는 것이 DNA칩 혹은 Gene칩 등으로 불리는 DNA Microarray 기법이다 (55-57).

유전자 중에 의미 있는 수 십 내지 수 백 개의 특이적 발현 양상의 차이를 나타내는 유전자들만을 포함한 데이터 파일을 얻을 수 있고, 목적에 따라 여러 가지 방법으로 filtering 함으로써 최종적으로 의미 있는 데이터 파일을 작성할 수 있다. 가장 많이 다루어지고 있는 주제는 종양의 예후인자와 치료예측인자로서의 유전자군을 찾아내려는 노력이다. 이 방법은 bioinformatics와 computational biology의 발전으로 빠르게 표준 실험기법으로 자리 잡아가고 있다. 이를 이용하여 한국인 유방암에 있어서 유전자 발현의 특징적 프로파일도 처음으로 분석되기도 하였다. 앞으로는 유방암 조직에서 유전자 발현 양상의 규명은 그 특성에 따른 유방암의 분자적 분류를 가능하게 할 것이다 (58).

염기다형성 (polymorphism)은 유전자의 1% 이상의 대립유전자들에서 염기서열 변화 (sequence variation)가 있을 때를 말한다. 염기다형성의 결과 유방암의 위험도에 영향을 미칠 수 있는 대사활동에 영향을



미쳐 사람간의 유방암 유병 차이를 일으킨다. 이러한 것에는 발암대사효소 (carcinogen-metabolizing enzymes), 스테로이드호르몬 대사효소, 수용체 (에스트로겐, 프로게스트론 수용체) 유전자들이 있다. 염기다형성은 발암 위험도를 단지 중등도 정도 증가 시키고, 또한 발암물질에 노출 되어야만 하기 때문에 눈에 띄 정도로 가족력이 나타나기는 쉽지 않다. 그러나 인구집단으로 볼 때는 흔하게 나타나기 때문에 인구집단에 미치는 영향은 매우 크다. 백인에서 glutathion-S-transferase mu 유전자의 homogygous deletion은 약 50% 이다.

진단의학적인 면에서 보면 향후 개인의 질병 감수성 여부를 판정할 수 있을 정도로 자료가 축적되면, 개인의 단일염기다형성 (SNP) 보유 패턴 조사에 의한 개인의 질병 감수성의 예측이 기대 된다. 암 발생을 예측케 하는 BRCA1 유전자 및 p53 유전자의 돌연변이 SNP가 상업적으로 실용화 단계에 있으며, 연구가 진행되면 곧바로 진단용 올리고 칩 개발로 이어질 것으로 보인다.

그러나 아직까지는 LOC (lab-on-a chip)와 나노 기술이 발달한다 해도 유전정보의 처리결과인 표현형에 의존하던 기존 진단법들이 이미 존재하는 유전정보 자체를 분석하는 방식으로 전환 되려면, 사실상 DNA칩이 실제 임상에 도입되기 위해 극복해야 할 기술적, 행정적, 제도적 문제가 많이 있다.

## 2. 유전성 유방-난소암의 고 위험 그룹

BRCA1/2 유전자 돌연변이 양성 검사 결과는 단지 유방암 발생 위험도에 대한 정보일 뿐이다. 이 결과가 한 개인이 실제로 암으로 발병할 것인지 아닌지를 말해주지는 않는 것이다. 그러나 전부는 아니라 할지라도 대부분이 유방암 발병에 노출 되어 있고, 본인은 유방암 발생을 면한다 해도 자신의 아들, 딸들에게 유전자 변이를 물려주게 된다는 사실이다.

현재까지 알려진 바로는 BRCA1/2 유전자 돌연변이에 의한 암이 발생하는 고위험군은 몇 가지 경우가 있다. 1) 유방·난소암의 가족력으로 가족 중 유방암이 여러 명 있거나 유방암과 난소암이 있는 경

우, 2) 젊은 나이에 유방암을 진단 받은 경우로 보통 35세 또는 40세 이하를 의미, 3) 양측 성 유방암으로 진단 된 경우, 4) 같은 환자에서 유방암과 난소암을 동시에 가진 경우, 5) 가족 중에 남성 유방암이 한 명 이상 있는 경우이다. 이러한 위험 요소는 한 가지만 있는 경우도 있으나 여러 개가 같이 있는 경우도 많으며 위험 요인이 많을수록, 가족들의 유방-난소암 병력도 혈연적으로 가까운 1촌, 2촌 가족에게 많이 걸린 병력이 있을수록 돌연변이 확률이 많아진다. 양측성 유방암이거나, 유방암과 난소암에 같이 걸린 40세 이하에 유방암이 있고 가족 중에 유방암과 난소암의 병력이 있는 경우 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 있을 확률은 50% 이상이라고 한다 (59). 또한, BRCA1/2 돌연변이 유전자 보유자에서의 추정 암 위험도는 표와 같다 (Table 3).

최근 Myriad사는 10,000예의 검사를 분석하여 각각의 조건에 따라 유방암 유전자 이상을 발견할 확률 (유병률, prevalence)을 제시하였다 (60). 일반적으로 유방암 유전자 검사를 시행하여 10% 전후나 그 이상의 돌연변이가 발견될 위험성이 있는 경우 검사를 권장하고 있다.

## 3. 유방암 유전자의 투과율 (Penetrance)

투과율은 유전자변이에서 실제 암발현이 일어난 것을 말한다. 일반 인구에서 BRCA1 변이 빈도는 0.0006으로 추계되며 보유전자 (carrier) 빈도는 800 : 1 이다.

상염색체 우성으로 유전되는 유전성 유방암은 멘델의 유전 법칙에 따라 남녀 모두 물려줄 수 있고 자손에게 전달될 가능성은 50% 이다. 부모 중 한명이 이상이 있을 경우 각 자녀는 50%의 확률로, 부모 모두 돌연변이를 지니고 있으면 자녀에게 전달될 가능성은 75% 이다. 그러나 유방암의 유전자를 물려받는 것과 유방암에 걸리는 것은 다른 사건이다. 다시 말해서 유전성 BRCA 돌연변이가 있어도 다른 요인들이 작용해야 유방암이 되는데, 그 병이 발현되는 비율을 투과율이라고 한다. 투과율은 나이나 성별에 크게 영향을 받는다. 즉, BRCA 돌연변이가 있을 경우

**Table 3.** Estimated cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations

Type of cancer	Estimated lifetime risk in <i>BRCA 1</i> mutation carriers	Estimated lifetime risk in <i>BRCA 2</i> mutation carriers	Lifetime risk in general population
Breast cancer	55%-85%	37%-85%	12.5%
Contralateral breast cancer	Up to 65%	Possibly similar to <i>BRCA1</i> risks	0.5%-1.0% per year
Ovarian cancer	15%-60%	15%-27%	1.4%
Ovarian cancer after breast cancer	Up to 30%-55%	Significantly elevated	2%-3% (approximately twice the average risk)
Colon cancer	Possible relative risk of 4	Possible increased risk	Approximately 6%
Prostate cancer	Increased risk, possibly up to a relative risk of 3	Probable increased risk	At least 10%, but risk is difficult to quantify partially owing to the presence of clinically undetectable cancers
Male breast cancer	A few reported cases	Approximately 6%	Extremely rare
Pancreatic cancer	Not increased	Associations noted	Rare

These risks are cumulative and are not mutation specific. In general, early ages of onset have been associated primarily with female breast cancer and ovarian cancer. However, some cases of early-onset pancreatic cancer associated with *BRCA2* alterations have been reported. Relative risks, such as those associated with prostate and colon cancer in *BRCA1* carriers, are not directly translatable to absolute risks.

남녀 공히 20세 정도까지는 거의 암이 발현되지 않으며, 여성은 주로 30대에 유방암이 많이 발생하고, 난소암은 다소 늦고 걸리는 비율도 유방암보다 대체로 낮다. 그리고 남자의 경우 유방암 외에 특정 암이 잘 생기기도 하지만 40대 이전에 생기는 경우는 드물다. 그리고 *BRCA1*과 *BRCA2*에 따라 다르며, 가족력이 있느냐에 따라서도 투과율이 달라진다. 유방암 가족력이 많은 환자를 대상으로 한 연구에서는 투과율이 높게 나타나고, 특정유전자 이상이 있으면 투과율이 달라질 수 있어서, 아이슬란드에서의 연구 결과는 유태인 또는 다른 나라에서보다 투과율이 적다.

일반적으로 *BRCA1/2*는 유방암은 36-85% 난소암은 16-60%까지 암으로 발현된다고 알려져 있으며, *BRCA2*는 난소암 발현율이 다소 적다. 그러나 *BRCA2*에서도 엑손 11의 "ovarian cancer cluster region"에 이상이 있는 경우 난소암이 잘 생긴다 (61). *BRCA2* 변이는 남성 유방암에 있어 평생 6%의 발암율을 보인다 (20).

**4. BRCA 돌연변이와 표현형, 그리고 예후와의 관계**  
병리 소견상 *BRCA1*과 관련된 유방암은 medullary histology가 많으며, 주위에 상피내암을 동반하는 비율이 낮고, Grade 3이 많고, 에스트로젠 수용체 음성의 비율이 높다 (21). 그러나, *BRCA2*와 관련된 유방암은 혼합적인 요소로 이루어진 것으로 생각되며, 이러한 관계가 뚜렷하지 않다 (62). *BRCA1/2* 돌연변이의 유방암은 진행속도가 산발암에 비해 더 가속화되어 있다고도 한다 (63).

그러므로 *BRCA1/2*에 관련된 유방암은 나쁜 예후 인자를 가진 경우가 많아서 예후가 나쁠 것이라고 예측되는데, 현재까지 나온 자료들은 나쁜 예후를 보이는 경우도 있으나 대체로 예후에 차이가 없다고 보고하는 경우도 많다 (64). 다만 *BRCA* 관련 유방암에서는 반대편 유방암의 발생 비율은 산발적인 유방암에 비해 유의하게 높다.

*BRCA* 관련 유방암의 항암화학요법에 대한 반응은



자료가 제한적이며 직접 반응을 비교한 자료는 아직까지는 없다. 난소 암에서는 BRCA1/2 관련된 암이 cisplatin에 기초한 항암제에 반응을 잘 한다고 하며 산발암에 비해 생존율이 높다고 한다 (65). 세포주를 통한 실험실에서도 cisplatin, doxorubicin, paclitaxel에 다양한 반응을 보여 향후 연구가 진행되면 임상에 적용할 수 있음을 시사하고 있다 (66).

방사선과의 관계는 유전성 BRCA 돌연변이가 있으면 암세포는 물론 정상세포도 DNA 손상 복구가 잘 안될 수 있으므로 반응의 차이가 있을 것으로 예측할 수 있고, 배양세포에 방사선을 피폭한 실험과 동물실험에서도 그 가능성을 시사한다 (67). 그러나, 현재까지 결과에서 방사선치료를 시행한 환자에서 BRCA의 상태에 따라 예후의 차이가 나타나 정상세포에 대한 부작용의 차이 (유방 피부의 방사선 부작용 등)를 보이는 결과는 별로 없다 (68, 69).

젊은 여성에서 유방보존술과 방사선 치료를 한 경우에도 반대 측 유방암의 빈도가 BRCA 돌연변이 보유자에게서 더 많이 발생하나 생존율에는 차이를 보이지 않는다 (70).

**5. BRCA1/2 유방암 환자 또는 단순 보유자에 대한 임상 적용 : 유전자 상담, 정기검진 및 예방 치료**

1) 유방암 유전자 상담

유전성 유방암 검사의 한계 때문에 검사에 대한 자문을 전문 상담자 (Genetic Counselors)가 맡아서 해야 한다. 유전자 상담의 목표는 표와 같다 (Table 4).

유방암 유전자 검사는 의심이 되는 대상을 검사하면 여러 가지 장점을 얻을 수 있다. 유방암 환자의 검사 결과가 양성으로 나오면 위험 인자에 대한 불확실성이 없어지며, 미래에 대한 결정을 할 수 있는 정보가 미리 얻어진다. 환자는 반대 측 유방 또는 난소에 대해 종양표지자 검사를 포함한 정밀한 검진을 하거나, 예방적 치료를 시행하여 2차적인 암에 대비할 수 있다. 가족에게도 유전자 검사를 받게 하여 BRCA가 양성인 가족은 일반인에 대한 유방-난소암 검진보다 더 이른 나이에 검진을 시행하여 암을 예

방하거나 조기에 발견할 수 있다. 그리고 식이요법이나 규칙적인 운동 등을 수행하게 하여 건강한 삶을 누리게 할 수 있다.

**Table 4.** Goals of the genetic counselling process

Understand and address the needs and priorities of the individual
Provide information regarding the genetic basis of cancer
Educate the individual regarding hereditary pattern of disease in the family, if any
Educate the individual about personal cancer risk
Convey implications for extended family members
Facilitate decision making concerning genetic testing
Provide the individual with risk-reducing medical management strategies
Provide psychologic and social support services

환자나 가족의 결과가 음성으로 나오면 고위험군에 속하던 사람에게 안도감을 주고 유방암에 대한 검진은 일반환자 또는 일반인과 같은 수준의 검진을 받게 하면 된다. 그러나 유방암 유전자 검사는 여러 가지 문제를 동반할 수 있으므로 조심스럽게 접근해야 하며, 숙달된 유전 상담자가 검사를 통해 얻을 수 있는 이익과 위험성에 대해 충분히 설명해 주는 것이 필요하다.

유방암 유전자 검사는 그 결과에 따라 본인이 심리적 충격을 받을 수 있으며, 보통 몇 주 후에는 만성적 근심이나 혼란, 수면장애 등을 경험한다고 보고되고 있다. 가족 구성원 사이에서도 유전자를 물려받은 사람과 비켜간 사람, 그리고 물려준 사람 간에 적지 않은 갈등을 일으킬 수 있으며, 물려준 사람은 자신이 암 유전자를 전달시켰다는 사실에 자책과 분노를 느낄 수 있다. BRCA 유전자 돌연변이를 지닌 경우 단지 유방암 등의 발생률이 증가할 뿐이고, 치료를 하면 예후에는 큰 차이가 없는 상태임에도 불구하고, 일반적인 인식으로는 유전병이란 곧 치명적인 병이란 생각이 강해서 남편 또는 시댁과의 갈등이 유발될 수 있다.

유방암 유전자 검사를 시행하여 음성으로 나오면



유방암에 걸릴 확률이 일반인과 같은 수준으로 바뀌는 것이지만, 유방암으로부터 해방되는 줄 알고 정기 검진을 안 하거나 증상이 있어도 조기 검진을 안 해서 치료시기를 놓치는 경우가 외국에서 보고 되고 있다. 따라서 유방암 유전자 검사에는 전문적인 유전 상담자의 역할이 중요하다 (71).

유전자 검사의 정보가 유출되면 보험이나 직업을 택할 때 차별을 받을 수 있으므로 정보의 유출을 방지하기 위해 검사 결과는 차트에 기록하지 않고 따로 관계자만 접근할 수 있도록 한다. 유전자 검사의 결과로 보험이나 고용에서의 불이익을 받는 것을 금지하는 것을 법안으로 통과시켰으며, 사생활을 보장하기 위해 유전자 검사 정보가 제도적으로 새어나가지 않도록 하는 방안을 강구하고 있다.

유전자 검사 및 상담에 있어서, 유전성 유방암 가계의 유전자 검사가 갖는 정신사회적, 임상적 충격을 연구할 필요가 있으며, 발암위험도에 대한 유전인자 검사를 대중이 얼마나 알고 있고 또 어떻게 받아들이고 있는지를 문제 등도 좀 더 연구되어야 한다. 앞으로는 이러한 발암위험도 측정의 적절한 이용에 대한 임상 프로토콜이 만들어지기 위해 정보들이 더욱 모아져야 할 것이다 (72-74).

## 2) 정기 검진

유방암 유전자 보유자나 그 가족에 대한 정기 검사는 유방조영술은 충분히 민감하지 않으며, MRI가 더 민감하다고 하기도 하고, 이학적 검사가 더욱 중요하다고 한다. 그리고 검진은 일반인 보다 빠른 연령에 시행해야 하며 간격도 12개월 이내에 시행하는 것이 좋다고 한다. 난소암을 발견하기 위해서 시행하는 경질초음파 검사나 CA-125의 효과에는 논란이 있다 (75).

그러나 2002년 미국 NCCN (National Cancer Center Network)의 권고에 의하면 유방 자가검진은 18세 이후에 매달, 임상적 검진은 25세 이후에 6개월마다, 그리고 유방촬영술은 25세 이후에 매년 시행할 것을 권고하고 있으며 난소암을 위해 경질 초음파를 30-35세 이후에 6-12개월마다, CA-125도 30-35세 이

후에 6-12개월마다 검사하는 것을 권고하고 있다.

## 3) 예방, 치료

BRCA 유전자 돌연변이를 지닌 여성은 많게는 80% 이상이 유방암에 걸릴 수 있고 난소암의 위험도 증가한다. 그리고 유방 또는 난소암의 병력이 있는 환자는 반대편 유방 또는 난소암이 발생할 위험이 높다. 그래서 암의 발생을 막기 위한 예방적 치료의 필요성을 인식하여 여러 가지 연구가 진행되었다. 예방적 치료방법은 수술적 방법으로 유방 절제술과 난소 절제술이 있고 예방약을 복용하는 방법이 있다.

유방 절제술은 돌연변이 보유자는 예방차원에서 양측유방을 절제하고, 환자는 반대 측 유방 절제술을 시행하면, 약 90% 정도의 유방암 발생을 감소시킬 수 있다. 난소를 절제할 경우 유방암이 50% 정도, 난소암이 90% 정도의 감소를 보인다. 연구 결과들은 예방적 수술을 시행한 그룹과 안 한 그룹의 암 발생률의 차이뿐만 아니라 생존율도 차이가 나는 것을 보여주고 있다 (76-78).

BRCA1/2 돌연변이를 가진 환자 또는 돌연변이 보유자에게는 돌연변이 음성인 사람들보다 철저한 정기 검진을 권장하지만, 보다 적극적으로 예방적 치료를 권장하기도 한다. 유럽이 미국보다 좀 더 적극적으로 예방적 절제술을 시행한다고 한다. 예방적 유방 절제술은 수술 후 나타나는 육체적, 정신적 손상을 고려하면 효과가 그리 크지 않다고도 한다. 예방적 난소 절제술은 출산을 마치거나 폐경기가 가까운 사람들은 상대적으로 시행하기가 쉽다.

BRCA 환자에서 유방 보존술과 방사선 치료를 시행한 환자는 수술 부위 재발이나 반대 측 유방암의 발생 비율이 높다. 그러나 수술부위의 재발은 그 위치와 수술 후 암이 생기는 기간을 고려하면, 재발이라기보다는 새로운 유방암으로 생각된다. BRCA 음성인 대조군과 비교하여 생존율의 차이를 보이지는 않으므로 BRCA 돌연변이 보유자의 유방암이 유방보존술의 금기증은 아니라고 한다 (70). 한편, tamoxifen이 돌연변이 환자의 암 발생률을 낮춘다는 연구 결



과는 다소 이론의 여지가 있는데, 암 예방 효과는 BRCA1보다 BRCA2에서 더 효과적이라는 보고도 있다. 예방적 난소 절제술이 유방암의 위험도를 감소시키므로 tamoxifen의 영향이 있을 것으로 생각되나, BRCA1은 대부분 에스트로겐 수용체 음성이므로 효과가 적을 수 있고, 가족력을 가진 사람들과 BRCA1 보유자에 대한 예방적 연구 결과들이 부정적으로 나온 경우도 많다 (79).

### III. 우리나라에서의 BRCA 연구와 임상

우리나라도 1993년 한국 유전성 종양 등록소가 생긴 이래 유전성 가계에 대한 조사 및 관련 유전자에 대한 연구를 수행하기 시작하였으며, 1995년 가족성 유방암 환자에서 BRCA1 유전자 돌연변이를 보고한 후 (80) 증례를 모아 20예의 가족성 유방-난소암 환자에서 약 40%의 돌연변이가 관찰되었다. 이는 다른 나라와 비슷한 비율로 가족성 유방-난소암 환자에서 BRCA 돌연변이가 있음을 보고하였으며 (24), 가족력과 관계없는 젊은 여성 유방암 환자에 관한 연구에서도 비교적 높은 비율의 돌연변이가 있었다. 타인종과 마찬가지로 에스트로겐 수용체 음성의 비율이 높고 HER-2/neu 음성이 많다고 하며, BRCA1과 BRCA2 양쪽 모두 돌연변이를 가진 매우 드문 예도 보고하고 있다 (25). 그리고 돌연변이가 있는 환자도 음성인 환자에 비해 예후가 나쁘지 않다고 보고하고 있다 (81).

최근에는 상업적 목적의 검사기관도 생겨서 CSGE나 DHPLC 방법으로 검사를 시행 중이며, 가족성 유방암과 조기발현 유방암뿐만 아니라 산발성 유방암에서도 돌연변이가 있음을 보고하고 있다 (82). 3개의 연구기관에서 검사한 돌연변이는 반 정도의 돌연변이가 한국인에서 처음으로 발견된 돌연변이이며, 이들 돌연변이 중에서 BRCA2의 R2494X는 공통적으로 발견되었다. 비록 이 돌연변이가 이미 BIC (Breast Cancer Information Core, [HTTP://www.nhgri.nih.gov/Intramural-research/Lab-transfer/Bic/](http://www.nhgri.nih.gov/Intramural-research/Lab-transfer/Bic/))에 보고 되어 있어 한국인에 특이한 유전자는 아니지만, 한국인에서도

founder mutation이 있을 수 있다는 가능성을 보여주고 있다. 그러나 구미 선진국에서처럼 많은 환자를 대상으로 한 연구 결과는 적어서 우리나라 실정에 알맞은 고위험군에 대한 검사나 BRCA 돌연변이 보유자의 정기검진에 대한 관리방침 같은 도움을 줄 수 있는 정보가 현재로서는 부실하다.

## 결 론

유방암의 BRCA1/2 변이에 의한 실제 유방암 발현을 보이는 투과율은 36-85%이다. 유방암의 BRCA1/2는 암 억제 유전자로 돌연변이가 생기면 유방암 또는 난소암 등이 많이 발생하며, 상염색체 우성으로 유전되는 유전자이다. 우리나라도 유방암이 급격히 늘어나고 있고 선진국에 비해 젊은 나이에 유방암에 걸리는 비율도 높아서 BRCA 돌연변이가 많을 것으로 예측된다. 또한 가족성 또는 이른 나이에 발견된 암 환자에서 돌연변이가 흔히 발견되고 있으므로 유전자 연구, 검사와 임상예의 적용이 활발하게 이루어져야 할 것이다.

유방암 유전자의 위치와 증명이 이루어짐에 따라 암 진행에 있어 유방암 유전자의 상세한 역할을 연구하는 길이 열렸다. 연구가 활발히 이루어져서 유방암 유전자의 기전 등이 밝혀지게 되면, 앞으로는 유방암 유전자의 배선변이를 갖고 있는 환자를 대상으로 유방암 위험도 감소나 제거를 목적으로 적절한 조치가 가능할 수도 있을 것이다. 유방암 가족력과 관련된 다른 암들이 함께 발생하는 증후군들에 대해서도 그 기전이 알려 질 것이며, 결국에는 외부 유발요인의 영향도 밝혀질 것이다. 유전학적 역학과 분자생물학의 발달은 현재의 유방암에 대한 유전적 요인에 대한 생각에 혁명적인 변화와 새로운 진단, 치료 도구를 제공할 것이다.

유전자형/발현형 간의 관계가 앞으로의 연구에 의하여 정립 된다면, 임상의들이 BRCA1 유전자를 갖고 있는 여성들에 대한 적절한 스크리닝 예방, 치료 전

락을 세우는데 결정적인 도움을 줄 수 있을 것이다.

그리고 유방암은 인종과 지역에 따라 양상이 다르므로 우리나라 실정에 맞는 검사의 적응증과 우리나라에 맞는 유방암 예측 모델의 개발, BRCA 돌연변이 보유자에 대한 관리, 치료를 위해 향후 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

### 감사의 글

본 논문의 큰 줄기는 www.nhgri.gov에서의 자료와 유방암 유전자 BRCA1과 BRCA2 (최두호. 한국유방암 학회지 2003;6:45-57), 유방암의 역학과 위험요인 (유근영. 대한의사협회지 2003;45:482-489), Cancer of the Breast (5th ed. William L. Donegan, et al 2002 Saunders), Diseases of the Breast (2nd ed. Jay R. Harris, et al 2000 Lippincott Williams & Wilkins), Breast Cancer - a guide to detection and multidisciplinary therapy (ed. Michael H. Torosian 2002 Humana Press)에서 빌려왔음을 밝히며 감사드린다.

### 참 고 문 헌

1. 보건복지부. 보건복지통계연보, 2002.
2. Parkin DM, et al. *Cancer incidence in five continents*. Vol. VII, IARC. Lyon, 1997.
3. Shin HR, et al. Cancer incidence in Korea. *Cancer Res Treat* 2002;34:405-408.
4. American Cancer Society. *Breast cancer facts & figures*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1997.
5. Yoo KY, et al. Epidemiology of breast cancer in Korea. Occurrence, high risk groups and prevention. *J Korean Med Sci* 2002;17:386-390.
6. Yoo KY, et al. Trends in mortality and morbidity of uterine cervix, female breast and ovarian cancer in Korea. *Seoul J Med* 1992;33:175-181.
7. Choi JY, et al. Role of alcohol and genetic polymorphisms of CTP2E1 and ALDH2 in breast cancer development. *Pharmacogenetics* 2003;13:67-72.
8. Lee KM, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 19 and 1B1, alcohol use, and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2003;88:675-678.
9. Park SK, et al. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2000;10:301-309.
10. Park SK, et al. The estimation of breast cancer disease-probability by difference of individual susceptibility. *Cancer Res Treat* 2003;35:35-51.
11. Yoo KY, et al. Female sex hormones and body mass in adolescent and postmenopausal Korean women. *J Korean Med Sci* 1998;13:241-246.
12. 유근영 등. 한국인 유방암 발생의 향후 전망. *한국역학회지* 2001;23:1-7.
13. Le Dran H. Memoire avec un precis de plusieurs observations sur le cancer. *Mem Acad R Chir* 1757; 3:1-54.
14. Broca PP. *Traite des tumeurs*. Paris: P. Asselin (pub) 1866. p.80.
15. Anderson DE. Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. *Cancer* 1994;34:1090-1097.
16. Everson RB, et al. Familial male breast cancer. *Lancet* 1976;1:9-12.
17. Williams WR and Anderson DE. Genetic epidemiology of breast cancer: segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol* 1984;1:7-20.
18. Hall JM, et al. Linkage of early-onset familial breast cancers to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-1689.
19. Miki et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
20. Wooster R, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-792.



21. Breast Cancer Linkage Consortium: Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-1510.
22. Friedman LS, et al. Novel inherited mutations and variable expressivity of BRCA1 allelase, including the founder mutation 185delAG in Ashkenaxi Jewish families. *Am J Hum Genet* 1995;57:1284-1297.
23. Struewing JP, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New Eng J Med* 1997;336:1401-1408.
24. Kang HC, et al. Germline mutations of BRCA1 and BRCA2 in Korean breast and/or ovarian cancer families. *Hum Mustat* 2002;20:235-239.
25. Choi DH, et al. Distinct Patterns of BRCA1 and BRCA2 in Korean patients win early-onset breast carcinoma. *Breast Cancer Res TR* 2002;76:S125.
26. Newman B, et al. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3044-3048.
27. Zheng T, et al. B-Benzene hexachloride in breast adipose tissue and risk of breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:2212-2218.
28. Merajver SD, et al. Somatic mutations in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumors. *Nat Genet* 1995; 9:439.
29. Jensen DE, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene* 1998;16:1097.
30. Wu LC, et al. Identification of a RING protein that can interact in vivo with the BRCA1 gene product. *Nat Genet* 1996;14:430.
31. Goldgar DE and Reilly PR. A common BRCA1 mutation in the Ashkenazim. *Nat Genet* 1995;11: 113-114.
32. Thorlacius S, et al. Study of a single v2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997;60:1079-1084.
33. Inoue R, et al. BRCA2 germline mutations in Japanese breast cancer families. *Int J Cancer* 1997;74:199-204.
34. Ikeda N, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations detected by protein truncation test and cumulative risks of breast and ovarian cancer among mutation carriers in Japanese breast cancer families. *J Korean Breast Cancer Soc* 2002;5:194-201.
35. Johannesdottir G, et al. High prevalence of the 999del5 mutations in Icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996;56:3663-3665.
36. Krainer M, et al. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to earlt-onset breast cancer. *N Eng J Med* 1997;336:1416-1421.
37. Langston AA, et al. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Eng J Med* 1996;334:137-142.
38. Malone KE, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000;88:1392-1402.
39. Anton-Culver H, et al. Characteristics of BRCA1 mutations in a population-based case series of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 200;36:1200-1208.
40. Peto J, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cance. *J Natl Cancer Ins* 1999;91:943-949.
41. Anglsh Breast Cancer Group. Prevalence and pene-trance of BRCA1 and BRCA2 mutations in s population-based series of breast cancer cases. *Br J cancer* 2000;83:1301-1308.
42. Loman N, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based esries of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Ins* 2001;93:1215-1223.

43. Southey MC, et al. BRCA1 mutations and other sequence variations in a population-based sample of Australian women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:34-39.
44. Matsuda ML, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among breast cancer patients from the Philippines. *Int J Cancer* 2002;98:596-603.
45. Chang J, et al. Pathologic features and BRCA1 mutation screening in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001;7:1739-742.
46. de Jong MM, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* 2002;39:225-242.
47. Welsh PL and King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:705-713.
48. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002;108:172-181.
49. Pellegrini L, et al. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51-BRCA2 complex. *Nature* 2002;420:287-293.
50. Ludwig T, et al. Targeted mutations of breast cancer susceptibility gene homologs in mice: lethal phenotypes of Brcal, Bra2, Brcal/Brcal2, Brcal1/p53, and bra2/p53 nullizygous embryos. *Genes Dev* 1997;11:1226-1241.
51. Somasundaram K, et al. Arrest of the cell cycle by the tumour-suppressor BRCA1 requires the CDK-inhibitor p21WAF1/Cip1. *Nature* 1997;389:187.
52. Ganesan S, et al. BRCA1 supports XIST concentration on the inactive X chromosome. *Cell* 2002;111:393-405.
53. Eng C, et al. Interpreting epidemiological research: blinded comparison of methods used to estimate the prevalence of inherited mutations in BRCA1. *J Med Genet* 2001;38:824-833.
54. Ungar MA, et al. Screening for genomic rearrangements in families with breast cancer and ovarian cancer identifies BRCA2 mutations preciously missed by confirmational-sensitive gel electrophoresis or sequencing. *Am J Hum Genet* 2000;67:841-850.
55. Nowak R. Entering the postgenomic era. *Science* 1995;270(5235):368-71
56. DeRisi J, et al. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nat Genet* 1996;14:457-460.
57. Ramsay G. DNA chips: state of the art. *Nat Biotechnol* 1998;16:40-44.
58. Han WS et al. Gene expression profiles of primary breast cancer tissue using cDNA microarray. *J Korean Breast Cancer Soc* 2002;5:284-290.
59. Frank TS, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16:2417-2425.
60. Frank TS, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20:1480-1490.
61. Gayther SA, et al. Variation of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997;15:103-105.
62. Phillips KA. Immunophenotypic and pathologic differences between BRCA1 and BRCA2 hereditary breast cancers. *J Clin Oncol* 2000;18:107-112.
63. Adem C, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer* 2003;97:1-11.
64. Verhoog LC, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998;351:316-320.
65. Cass I, et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;



- 97:2127-2129.
66. Tassone P, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003;88:1285-1291.
  67. Tutt ANJ, et al. Disruption of Braca2 increases the spontaneous mutation rate in vivo: synergism with ionizing radiation. *EMBO Reports* 2002;3:255-260.
  68. Gaffney DK et al. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol* 1998;47:129-136.
  69. Norman Coleman C. Molecular biology in radiation oncology. *Acta Oncologica* 1999;Supp13:55-59.
  70. Haffty BG, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1 status. *Lancet* 2002;359:1471-1477.
  71. van Dijk S, et al. Genetic Counselling and the intention to undergo prophylactic mastectomy: effects of a breast cancer risk assessment. *Br J Cancer* 2003;88:1675-1681.
  72. Burk W, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: II. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997;277:997-1003.
  73. Geller G, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer: The process and content of informed consent. *JAMA* 1997;277:1467-1474.
  74. Wilfond B, et al. Ethical and health policy issues in cancer genetic testing. *J Law, Medicine and Ethics* 1997;25:243-251.
  75. Scheuer L, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA-mutation carriers. *Clin Oncol* 2002;20:1260-1268.
  76. Scharg D, et al. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000;283:617-624.
  77. Meijers-Heijboer H, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-164.
  78. Robbeck TR, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Eng J Med* 2002;346:1616-1622.
  79. King MC, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: NSABP-P1 breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001;286:2251-2256.
  80. Oh JH, et al. Germline of BRCA1 gene in Korean breast and ovarian cancer patients. *J Korean Cancer Res Assoc* 1995;27:1061-1069.
  81. Choi DH, et al. Is the BRCA germline mutation a prognostic factor in Korean patients with early-onset breast carcinomas? *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003;21:149-157.
  82. Son BH, et al. Patterns of BRCA1, BRCA2 gene mutation in Korean patients with breast cancer. *Proceedings of the 7th annual meeting of the Korean Breast Cancer Society* 2003. p.89