

# Biology of Multiple Myeloma

동아대학교 의과대학 내과학교실

김 재 석

## 서 론

암의 발생과 진행 과정은 정상세포가 여러 가지 발암 인자에 의한 유전적 불안정성을 시작으로 다윈의 진화론적 선택을 거쳐 면역감시체계를 벗어나 주위 조직과의 상호 작용으로 신생혈관을 생성하고 조직을 침습하며 원격 장기로 전이하는 진행 과정을 거치는 여러 가지 기전들의 다단계적 혹은 복합적 과정으로 알려져 있다<sup>1)</sup> (그림. 1).

다발성 골수종의 발생 과정도 이와 마찬가지로 IL-6를 중심으로한 paracrine 혹은 autocrine cytokine들의 작용과 B림프구의 유전적 변이들이 상호 작용하여 악성형질세포를 만들게 되고, 이러한 악성 B림프구나 악성형질세포들은 integrin과 VEGF (vascular endothelial growth factor), MMP (matrix metalloproteinase) 등의

작용에 의해 골수로 귀소(homing)하게되며 간질세포 혹은 골수종세포 상호 간의 부착능을 증가시키고, 혈관 신생을 일으켜 조직 침습과 원격 전이를 일으킨다. 또한 골수종세포의 악성화 변화로 RANK/RANKL/OPG 체계의 불균형을 일으켜 조골세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast)의 활성화에 불균형을 초래하여 용해성 골 병변을 일으킨다.

따라서 다발성 골수종의 생물학적 이상의 관심은, IL-6를 중심으로 한 cytokine들과 IgH 유전자와의 다양한 유전자 사이의 유전자 재배열과 체세포 돌연변이(somatic mutation) 그리고 myc, ras 등의 암유전자와 p53, RB1 등의 암억제 유전자의 유전적 불안정성 등과 같은 유전적 변이의 상호 작용에서 일어나는 발암기전(myelomagenesis), 여러 가지 세포부착인자와 혈관형성인자에 의한 부착(adhesion)과 혈관형성기전(angiogenesis) 및 파골기전(osteoclastogenesis) 등으로 나누어 볼 수 있다.

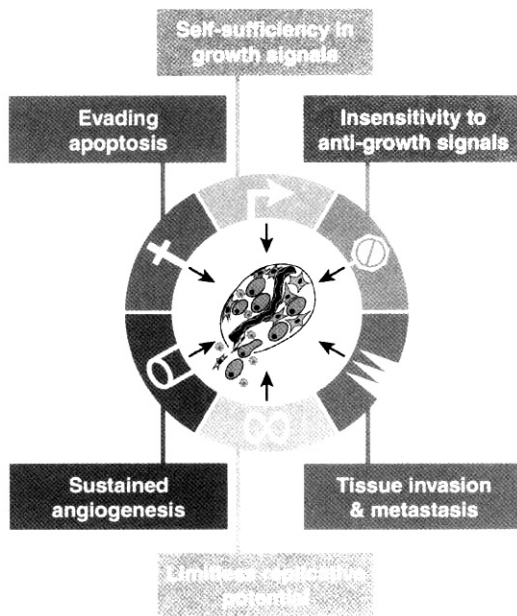
## 본 론

### 1. Myelomagenesis

#### 1) B 림프구의 분화와 형질세포 증식

골수는 항원 특이적 Ig(immunoglobulin)을 생산하는 주된 장소이다. 골수의 형질세포는 말초의 림프 기관에서 항원의 자극을 받은 후 생겨나는 형질아세포(plasmablastic cells)에서 유래한다. 이 과정은 적어도 3단계의 과정을 거친다<sup>2)</sup>(그림. 2). 1단계는 centrocytic B림프구들이 low-rate Ig-secreting 형질아세포로 분화하여 골수로 이동한다. 2단계에서는 골수에서 미성숙한 형질아세포가 증식하고 3단계로 골수의 형질아세포가 high-rate Ig-secreting 형질아세포가 된다.

1단계 과정에서는 CD40 활성이 중요하고 적어도



**Figure 1.** Acquired Capabilities of Cancer (Douglas Hanahan et al, Cell vol 100, 57-70, 2000)

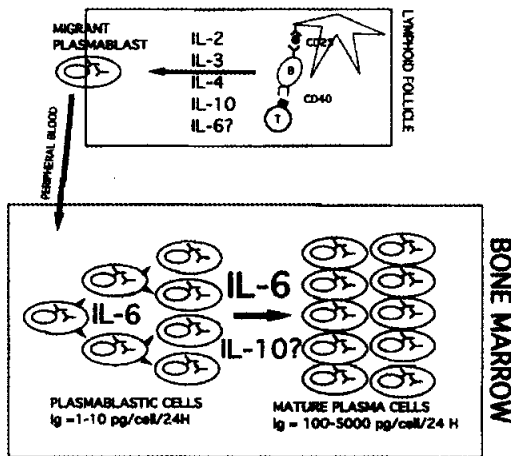


Figure. 2 Generation of normal plasma cells in BM

CD40 의존, 그리고 T 세포 의존 체계에서 일어나며, CD23과 IL-1 $\alpha$ 도 역할을 할 것으로 본다. 그 외에도 IL-2, IL-4, IL-10 등 B세포 성장인자 활성을 가진 대부분의 cytokine들이 B림프구가 Ig를 분비하는 형질세포로 분화하게 한다. IL-6는 단독으로는 Ig를 생산하게 하지는 못하지만 IL-2의 작용을 강화시킴으로써 형질세포의 분화 유도에 관여한다. Autocrine IL-6는 CD40과 IL-10 혹은 T세포의 자극을 받은 B림프구에서 생산되며 이 autocrine IL-6는 진정한 B림프구 분화인자임이 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) 환자의 정제된 B세포가 저절로 형질세포로 분화하고 항IL-6 항체로 분화가 차단됨을 관찰함으로써 밝혀졌다.

2단계 과정에서 일어나는 형질아세포의 초기 증식 개념은 반응성 형질세포증식증을 가진 환자의 골수에서 뿐만 아니라, T세포 혹은 Pokeweed mitogen 활성화에 의한 2개의 B림프구 분화 체계에서 명백히 밝혀졌다. IL-6는 형질아세포를 증식시키는 유일한 cytokine이다. 더욱이 IL-6 유전자를 이식한 실험 동물에서 E $\mu$  promotor로 인해 심한 oligoclonal plasmacytosis가 나타나고 Balb/c mice에서 monoclonal plasmacytoma가 발생함을 확인되었다.

3단계는 형질아세포가 성숙한 형질세포로 분화하는 과정인데, T세포 활성화 체계에서 보면 형질아세포가 성숙한 형질세포로 분화 유도하기 위해 T세포를 자극하

는 cytokine은 IL-6 뿐이다. IL-6는 성숙한 형질세포에서 Ig 분비를 조절하는데 VLA-4와 함께 중요한 역할을 하며, 점막에서 항원 특이적 항체를 생산하는데도 중요한 역할을 한다.

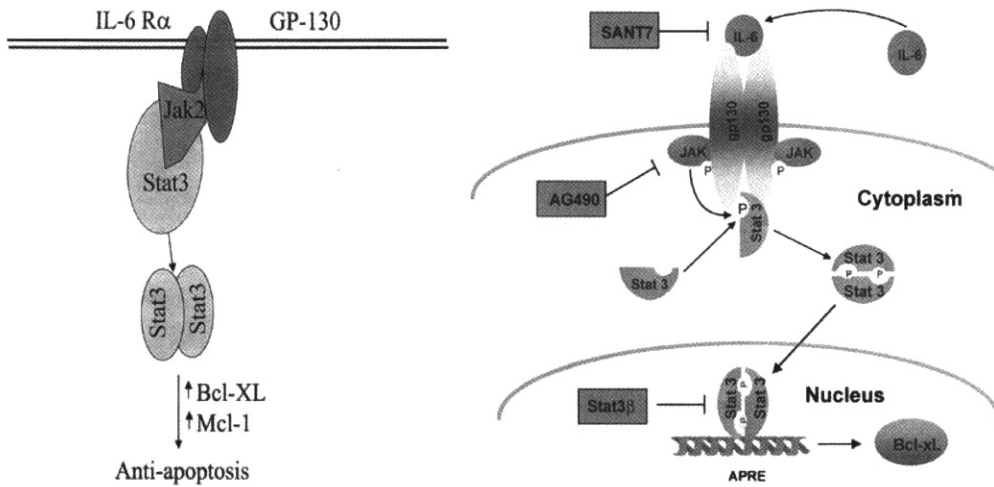
## 2) Interleukin-6

IL-6는 다발성 골수종 환자에서 종양 클론의 출현과 종양과 연관된 독성 발생에 중요한 다면발현(pleiotropic) cytokine으로 골수종 세포의 주된 성장 인자로 생각되나, 정상형 형질세포에서와는 달리 분화 인자로는 작용하지 않음으로써 골수종을 발생케 한다. 또한 다발성 골수종에서는 골수종 세포 자체에서 분비되는 autocrine IL-6 보다 주위의 미소환경세포들에 의해 분비되는 paracrine IL-6가 주된 작용을 하며 IL-1 $\beta$ , TGF 같은 다른 cytokine들과 상호 조절된다.

기본적으로 IL-6는 IL-6R에 결합하여 IL-6 신호전달 경로를 거쳐 그 작용을 나타낸다. IL-6는 세포막의 IL-6R와 결합한 후 gp130 transducer와 결합함으로써 gp130을 통한 MAPK 경로-특히 ERK2나 Jak-STAT 경로-를 통해 항세포사멸(anti-apoptotic) 신호를 전달함으로써 악성 클론 세포의 증식과 생존에 기여한다<sup>3)</sup> (그림. 3). 세포막에서 떨어져나간 sIL-6(soluble IL-6)는 IL-6/sIL-6 복합체를 이루어 다른 대부분의 용해성 수용체와는 달리 IL-6/IL-6R 복합체와 같이 agonist로 작용한다.

IL-6/IL-6R 경로는 Ras/Raf/MAPK cascade의 활성화와 signal transducer and activator of transcription (STAT)3의 구조적 활성화를 일으켜 다발성 골수종의 발생에 관여한다. 부연하면 gp130을 통해 STAT3를 인산화 하고 STATs의 하방 신호 흐름(down stream)의 하나이며 항세포사멸 유전자인 Bcl-X $_L$ 과 세포 주기 조절 유전자인 cyclin(D1과 D3)을 상승 조절(up regulation)하고 세포사멸 자극에 대해 반응하는 SAPK와 p21<sup>ras</sup> 유전자의 하방 조절(down regulation)하여 골수종 세포의 생존에 기여한다. 후에 언급되는 FGFR-3는 gp130을 통한 이러한 경로 외에도 gp130을 통하지 않고 우회하여 STAT1을 인산화하여 Bcl-X $_L$ 을 상승 조절하기도 한다.

Human IL-6 (hIL-6)에 반응하지 않는 골수종 세포



**Figure 3.** Constitutive activation of STAT3 by IL-6 and gp130 prevents apoptosis in human myeloma cells.

들도 있는데 이는 hIL-6와 homology를 갖는 Kaposi's Sarcoma Herpesvirus (KSHV)의 viral IL-6 (vIL-6)에 의한 골수종 세포일 가능성도 있다. Chauhan 등<sup>4)</sup>이 골수종 환자 26명 중 24명(92%)에서 골수의 기질세포에서 KSHV 유전자를 확인하여 KSHV와 골수종과의 연관 가능성을 높였으나, Brander 등<sup>5)</sup>은 연관이 없다고 보고하였고, Ablashi 등<sup>6)</sup>은 MGUS에서 다발성 골수종으로 진행 시 KSHV의 혈청학적 연구로 다발성 골수종의 역학적 병인으로 증거가 부족하다고 보고하여 골수종의 발생이나 진행에서의 vIL-6의 역할은 아직은 확실치 않다.

### 3) Genetic alterations

IgH 혹은 IgL 유전자와 다양한 유전자의 재배열, 돌연변이를 포함한 유전적 불안정성(genetic instability)등이 유전자의 정상적인 활성 조절장애를 일으켜 세포사멸을 억제하게 된다. Ig 유전자와 전좌된 다양한 유전자들은 절단 부위(break region)로부터 중심체 쪽으로(centeromeric) 혹은 말단부 쪽으로(telomeric) 근접(juxtaposition)하여 위치하게 되고 Ig 유전자의 enhancer에 의해서 과발현하게 된다<sup>7)</sup>(그림 4).

현재까지 알려진 B 림프구에서부터 MGUS, 골수내 골수종(intramedullary myeloma), 형질세포백혈병 같은 골수외골수종(extramedullary myeloma)으로 진행되는 다단계 골수종 발암 과정에서 관여하는 것으로 생각되

는 유전자 변이들<sup>8)</sup>에 대해 살펴보고자 한다(그림 5).

#### (1) Primary Ig Translocation

##### 가) 11q13과 Bcl-1, Cyclin D1

t(11;14)(q13;32)는 다발성 골수종의 15-20%에서 나타난다. 11q13 염색체에 의한 bcl-1 조절 이상이 초래된다. t(11;14)(q13;32) 염색체 전좌로 인해 IgH 유전자 가까이로 bcl-1 유전자가 위치하게 되면 bcl-1 유전자에서 telomeric 110kb 위치에 있는 cyclin D1 유전자가 과발현하게 된다<sup>9)</sup>.

정상 B림프구에서는 cyclin D2나 D3가 발현하지만 cyclin D1이 발현하게 되면 CDK4 (cyclin dependent kinase 4)나 CDK6 같은 catalytic partner와 함께 Rb 단백을 인산화 시켜 세포분열 신호를 가동함으로써 Rb의 세포 성장억제 작용을 불활화 시킨다.

골수종 환자에서 CDK 억제인자인 p15, p16, p18 유전자 소실이 드물게 관찰되는데 이 역시 cyclin D1과 CDK의 결합을 증가시킴으로써 세포 주기를 과도하게 진행시킨다.

이러한 현상은 B림프구의 발달 과정의 초기에 일어나는 VDJ 재조합 과정이나 후기에 일어나는 class-switch 재조합 과정에서 일어난다.

##### 나) 6p21과 cyclin D3

t(6;14)(p21;q32) 염색체 전좌는 골수종 환자의 약 45%에서 발견된다. IgH 유전자와 전좌가 일어나면 절단

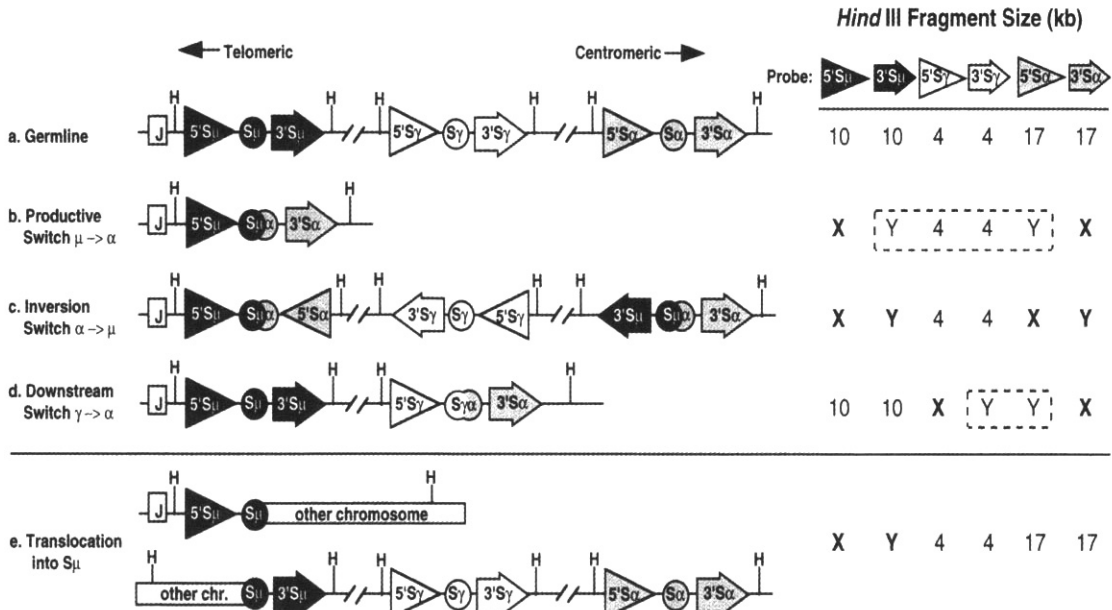


Figure 4. Identification of IgH switch recombination events.

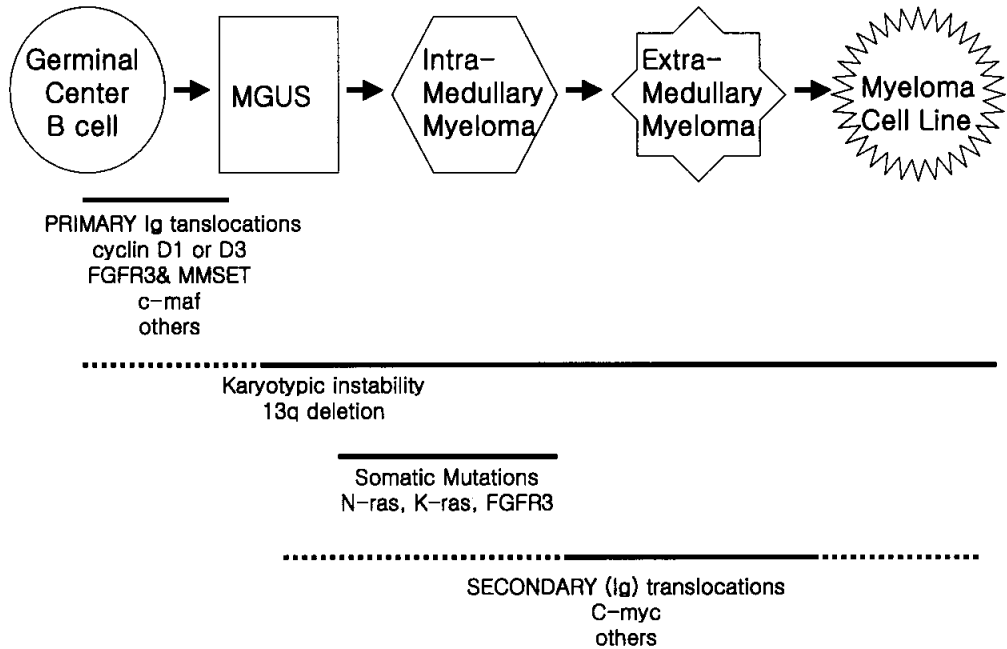
부위에서 centromeric 65kb 위치에 6q21 염색체의 cyclin D3 유전자가 위치하게 되어 과발현하게 된다<sup>10)</sup>. Cyclin D1은 증식 조직에서 발현하고 정상 조직에서는 cyclin D2나 D3가 발현하고 G0 세포에서는 cyclin D1, D2, D3 모두 발현하지 않는다. cyclin D/CDK 복합체가 p27 (Kip1)와 결합하여 p27의 축적이 감소되어 G1/S 이행을 촉진하는 cyclin E/CDK를 역조절한다. Cyclin D1을 발현하는 림프종 보다 D3를 발현하는 림프종에서 p27 축적이 증가함으로, cyclin D3가 골수종의 병인도 될 수 있음을 추측할 수 있다. 그러나 cyclin D3의 독립적인 작용은 아직 잘 모른다.

#### 다) 4q16.3과 FGFR3/MMSET

t(4;14)(q16.3;q32)는 다발성 골수종의 약 15%에서 나타난다. FGFR3는 FGF family ligand를 위한 4개의 high-affinity tyrosine kinase receptor의 하나이다. 정상적으로 폐, 신장에서 발현되고 발달 중인 중추신경계, 성장골단의 휴식 상태의 연골 등에서 고농도로 발현하고 B림프구 계통에서는 매우 적게 발현한다. ligand의 자극에 의해 FGFR3는 이중체(dimer)를 형성하고 자가인산

화(autophosphorylation)되어 mitogen-activated protein kinase(MAPK)와 phospholipase C2 신호전달경로를 통해 세포의 증식 혹은 분화를 유도한다.

FGFR3의 germline 점돌연변이는 왜소증(dwarfism)의 중요한 원인이 되며 이 수용체의 활성화 정도와 표현형의 중증도는 비례한다. 돌연변이는 extracellular Ig-like domain, transmembrane domain, tyrosine kinase domain 등의 각기 다른 domain에서 일어날 수 있다. Chesi 등<sup>11)</sup>은 가장 심하고 치명적인 형태의 왜소증인 thanatophoric dysplasia (TD)의 원인이 되는 이 돌연변이를 5종의 골수종 세포주 중 2종에서 발견했고 t(4;14)염색체를 가진 3례의 골수종 환자 중 1례에서 나타남을 보고했고 활성화된 FGFR3가 다발성 골수종의 진행에 기여하는 종양 유전자임을 밝혔다<sup>12)</sup>. 2번째 kinase domain 내에서 일어난 돌연변이(K650E; single letter amino acid codes)가 일어나면 제2형TD (TDII), 즉 치명적인 왜소증을 일으키는데 TDII 형태의 FGFR3 (FGFR3-TD)는 wild type FGFR3 보다 100배 이상 자가인산화능을 가지는데, Li 등<sup>13)</sup>은 FGFR3가 조혈세포를 악성화 시킨다고 보고하였다.



**Figure 5.** Multi-step molecular pathogenesis of MM.

Elizabeth 등<sup>14)</sup>의 연구에 의하면 FGFR3의 과발현은 IL-6에 의한 증식 뿐 아니라, IL-6 부재하의 골수종세포 증식을 증가시키고 세포사멸을 예방한다. BaF3-pro B 세포주에서 FGFR3의 활성화 형태인 R248C와 K650E의 과발현은 ligand와는 독립적인 세포 증식을 일으킨다. FGFR3는 IL-6가 gp130을 통해 STAT3를 인산화 시키고 STATs 하방 흐름의 하나인 bcl-X<sub>L</sub>을 upregulation 하는 경로 외에도, MAPK 경로에 관여하는 SAPK, p38, ERK 등에 의해 매개되지 않고 gp130을 우회하여 STAT1을 통해 bcl-X<sub>L</sub>을 upregulation 시키는 불확실한 경로로도 IL-6에 대한 반응을 증강시키는 것으로 생각된다. 결론적으로 cytokine 의존성 조혈세포에서의 FGFR3 과발현의 net-effect는 세포 성장의 억제보다는 촉진일 것으로 생각된다.

라) 16q23과 c-maf

t(14;16)(q32;q23)는 골수종 세포주의 13%(5/39), 골수종 환자의 5-10%에서 발견된다. v-maf는 avian transforming virus에서 동정된 고전적 암유전자이며, wild type c-maf의 과발현은 섬유모세포의 악성화 변형에 관

여한다. c-maf는 basic zipper transcription factors- jun, fos, NF-IL6, small maf protein-의 large family의 한 member이며 이들은 주로 서로 이종이중체(heterodimer)를 이루어 세포 증식, 분화, IL-6에 대한 반응 등 많은 기본적인 세포 과정에 관여한다.

t(14;16)(q32;q23), t(16;22)(q23;q11) 염색체 이상에서 나타나는 c-maf이 oncogene인 증거<sup>15)</sup>는 다음과 같다. 첫째로 break point가 c-maf 유전자에서 약 500kb centromeric에 떨어져 있어서 다른 염색체 이상에서 나타난 cyclin D1과 FGFR3와 마찬가지로 강력한 3' IgH enhancer를 가진 del(14)염색체에 위치한다. 둘째로 t(16;22) 염색체의 break point는 c-maf에서 telomeric으로 위치하는데 이것은 c-myc, bcl-2, cyclin D3 등이 Ig와 전좌 시 나타나는 break point에서 잘 나타나 있다. 세째로 c-maf는 16q23 전좌를 가진 골수종 세포주에서만 과발현된다.

마) 6p25와 MUM/IRF-4

t(6;14)(p25;q32) 전좌로 인한 절단부위의 직하방에 interferon regulatory factor-4 (IRF-4) 유전자가 있으

며, 사람 골수종 세포주에서 클론되어 MUM1 (multiple myeloma)/IRF4라고 부른다. IRF-4 유전자는 interferon regulatory factor family의 하나로 B림프구의 증식과 분화를 조절한다. 모든 골수종 세포주에서 정상적으로 발현은 하지만 3개의 세포주에서는 고농도로 발현되고, 중기 FISH 기법상 골수종 세포주의 18%(3/17)에서 발견된다. 섬유모세포의 악성화를 일으키며 다발성 골수종의 발암기전에도 관여할 것으로 추측한다<sup>16)</sup>. 정상 세포에서는 pre-germinal center(GC) B림프구에서는 발현되지 않고 후기 GC B림프구와 post GC B림프구에서 발현하며, 면역조직화학적 형태 상 centrocyte부터 형질모세포/형질세포까지 발현된다. B-CLL에서의 과발현은 양호한 예후를 나타낸다<sup>17)</sup>.

## (2) Karyotypic Instability

### 가) 13q deletion 혹은 13 monosomy와 Rb

3q 염색체 이상은 고전적 핵형 검사 상 골수종 신환자의 15-20%에서 발견되며 중기 FISH로 발견되지 않는 경우 간기 FISH를 시행하면 38-54%까지 13q-이 발견된다<sup>18)</sup>.

Rb단백은 종양억제유전자 단백질로 세포주기에서 G1에서 S로의 진행을 억제하는데 골수종 세포주의 80%, 골수종 환자의 70%에서 나타난다. -13, 13q- 등 Rb 유전자가 위치한 염색체 이상은 골수종 환자의 40%에서 발견된다. 그러나 southern blot이나 FISH 기법 상 골수종 세포주의 50-60%가 monoallelic deletion이고, 골수종 환자에서 biallelic deletion은 드문 것으로 보아 13q14 상의 Rb 유전자 외에도 다른 종양억제유전자가 있음을 암시한다.

11개의 probe panel을 이용한 interphase FISH 연구에서 86%에서 11개 중 적어도 하나의 이상이 나타났고 75%에서 D13S277이, 60%에서 D13S31, 59%에서 양쪽 모두 이상을 보였다. 또한 60%에서 Rb1 이상이, 40%에서 BRCA2 이상이 나타났다. 따라서 추측컨대 del(13q)나 -13은 Rb1이나 BRCA2 같은 종양억제유전자의 이상을 일으켜 다발성 골수종의 발생과 진행에 관여한다. 특히 임상적으로 이들은  $\beta_2$ -microglobulin과 함께 독립적인 불량한 예후인자임이 밝혀졌다<sup>19)</sup>.

### 나) genome fidelity maintenance gene의 loss

염색체 17p13.1, 17p21, 13q12.3, 11q22.3에 각각 위치

하는 p53, BRCA1, BRCA2, ATM (ataxia-telangiectasia mutated) 등의 종양억제유전자들의 이상이 추정된다. 그 중 가장 잘 알려진 p53 유전자는 정상적으로 bcl-2와 bax 유전자 상의 반응 요소들과 결합하여 bcl-2 합성을 감소시키고 bax 합성을 증가시킴으로써 세포 성장과 사멸을 조절한다.

골수종 세포주에서 p53 돌연변이가 약 60% 정도로 흔히 발견되지만, 골수종 환자의 세포에서는 거의 발견되지 않으며 골수내골수종과 말기 골수종에서 각각 4%, 5%, 급성 재발성 골수종과 형질세포 백혈병에서 약 20-40% 정도 관찰된다. p53 유전자 결손은 불량한 예후와 관련이 있다<sup>20)</sup>.

### 다) 9p21과 p16/INK4a와 p15/INK4b

9p21 염색체에 위치하는 p16/INK4a와 p15/INK4b는 CDK4와 CDK6, CND-CDK4/6 복합체 같은 kinase들의 활성을 억제하여 G1 세포주기의 진행을 억제하는 세포 주기 조절 유전자이다. 이 유전자들은 여러 종양에서 동형접합성 결손(homozygous deletion), 점돌연변이, 혹은 메틸화(methylation)로 인해 비활성화 된다. 또한 대부분 골수종 환자에서 발견되지만, 형질세포 백혈병이나 골수종 세포주에서는 메틸화와 연관되어 발견되지 않는다<sup>21)</sup>.

최근에 한 연구<sup>22)</sup>에서 33명의 MGUS 환자의 methylation specific PCR에서 5' up-stream의 selective methylation이 p16/INK4a가 19%, p15/INK4b가 36%, 양자 모두 6.5%에서 발견되었다. 33명의 다발성 골수종에서도 유사하여, 이 유전자의 메틸화는 초기에 일어나며 MGUS에서 다발성 골수종으로 진행에 관여하는 것보다는 형질세포의 불멸화에 기여할 것으로 추정된다.

## (3) Somatic Mutation

### 가) N-ras, K-ras, FGFR3

N-ras, K-ras 유전자는 염색체 1p13.2와 12p12.1 상에 각각 존재하는데, ras의 활성은 골수종 환자의 50%에서 발견되며 종양 세포의 증식 속도를 증가시킨다. IL-6 신호전달경로에서 관찰되듯이 p21<sup>ras</sup>가 다발성 골수종에서 중요한 역할을 한다. 다발성 골수종 환자의 39%에서 ras 돌연변이가 관찰되며 N-, K-ras 돌연변이가 고립성형질세포종이나 MGUS에서는 드물지만, 다발성 골수종에서는 9-30%에서 나타나며 말기 다발성 골

수종이나 형질세포 백혈병에서는 64-70%로 더욱 많이 나타난다. 따라서 질병이 진행하면서 말기에는 N-, K-ras의 돌연변이 활성화로 인해 IL-6 없이도 종양세포가 증식하여 골수외로 파급될 것으로 추정한다. N-ras codon61 돌연변이가 K-ras codon12, 13 돌연변이보다 더 빈번하지만, K-ras의 돌연변이는 골수종의 종양부하와 생존율과 상호 연관이 있지만 N-ras는 그렇지 않다<sup>23)</sup>.

#### 나) p53, Rb, PTEN

10q23.31 염색체 상에 위치한 PTEN (phosphatase and tensin homolog) 유전자는 최근에 밝혀진 종양억제 유전자로서 phosphotyrosine과 phospholipid substrate 양쪽에 dual phosphatase 활성을 가지고 있다. PTEN에 의한 phospholipid의 감소는 PI3K 생성물들을 탈인산화시키고 Akt를 활성화시킨다. 따라서 PTEN의 발현은 생체 내에서 PI3K/Akt 활성을 조절하는 중요한 역조절인자이다.

PTEN의 소실은 신경교모세포종, 유방암, 전립선암과 cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, Bananayan-Zonna증후군 같은 다발성 종양을 유발하는 몇몇 증후군에서 발견된다.

또한 몇 PTEN heterozygous mice에서 조혈계 종양과 림프계 과증식이 높은 빈도로 관찰되므로 PTEN이 조혈세포의 증식, 세포사멸, 악성화에도 관여할 것으로 생각된다.

2개의 골수종 세포주에서 PTEN의 돌연변이에 의한 불활화가 활성화된 고농도의 Akt와 연관 있음이 밝혀졌고<sup>24)</sup>, 하나의 세포주에서 PTEN의 재주입이 실험 쥐에서 종양 형성을 감소시켰다<sup>25)</sup>.

#### (4) Secondary Translocation

##### 가) 8q24와 c-myc

c-myc은 protooncogene으로 세포의 증식, 분화, 사멸에 주 역할을 한다. 8q24 염색체에 위치하며 이 역시 14q32 염색체 위치의 IgH 유전자의 switch 영역으로 전좌, 즉 t(8;14)(q24;q32) 염색체에 의해 c-myc이 활성화된다. 드물게 t(2;8), t(8;22) 같이 2번 염색체 상의 Ig  $\kappa$ , 22번 염색체 Ig  $\lambda$  유전자와의 전좌에 의해서도 c-myc이 활성화된다. c-myc은 전좌된 후 code 부위나 조절 부위에 점돌연변이를 일으켜 Rb-related 유전자인 p107과 상호 작용을 할 수 없게 되기도 한다. 정상적으로 MYC단

백은 DNA에 결합하는 MAX단백과 MYC/MAX 이중체를 형성하여 DNA에 결합하여 유전자 발현을 활성화시키고 유전자 발현을 감소시키는 MAD/MAX 이중체와 평형을 이루어 전사를 조절하는데, 전좌나 돌연변이 등에 의해 비정상적으로 MYC의 과발현으로 MYC/MAX dimer가 많아지면 세포의 성장과 증식에 관련된 유전자의 조절에 장애가 생겨 종양을 발생하게 한다<sup>26)</sup>.

간기 FISH 분석으로는 IgH과 연관된 c-myc이 140례의 골수종 중 3례에서 나타나고 MGUS에서는 나타나지 않지만<sup>27)</sup>, 중기 염색체의 three-color FISH 분석으로는 하나의 세포주에서 나타난 L-myc(1p36)과 한 예의 골수종에서 나타난 N-myc (2p2) 그리고 c-myc을 포함한, 유사한 복합적 염색체 변이가 골수종 세포주의 88%(29/33), 진행성 골수종의 45%(17/38)에서 나타났다. 따라서 골수종에서의 8q24 염색체 전좌는 복합적이며, 후기 진행과정에서 일어나는 것으로 보인다<sup>28)</sup>.

##### 나) 1q21-24와 IRTA-1, IRTA-2

unbalanced non-random t(1q)와 +1q21-31은 다발성 골수종의 20-31%에서 발견된다. 절단부위는 FR4 골수종 세포주에서 확인되었고 그 결과 Fc and inhibitory receptor family와 상동적인 2개의 새로운 세포 표면 수용체인 IRTA1과 IRTA2를 발견하였다.

IRTA2는 1q21 염색체 이상을 가진 Burkitt's 림프종의 대부분에서 상승조절 되어 있고, 동일한 염색체 이상을 가진 3개의 골수종 환자 중 한 명에서 상승조절 되어 있다. 150개의 골수종의 SKY 분석에서, 진행된 골수내 골수종의 1-2%에서 t(1;14)(q21;q32) 염색체 이상이 발견되었다<sup>29)</sup>.

##### 다) 20q12와 c-mafB

t(14;20)(q32;q12)는 원발성 골수종의 1-2%에서, 골수종 세포주의 5%(2/37)에서 발견된다. 하나의 세포주에서 절단부위가 IgH의 intron 내에서 일어나는 것이 확인되었다. 20번 염색체에서는 여러 가지 유전자가 흩어져 있는 부위가 절단되었지만 절단 부위에 가장 가까운-말단부 쪽으로 1120Kb- 위치에 mafB 암유전자가 있다. 그러나 절단부위가 mafB의 중심체 쪽에 위치한다는 보고도 있어 이는 mafB가 이소성 발현도 할 수 있음을 시사한다. 20q12와 관련된 전좌는 B림프구 특이적 재조합 기전과 연관이 없는, c-myc의 조절이상을 일으키는 것과 유사한 이차적 전좌이다<sup>30, 31)</sup>.

라) 기타

1q10-12, 2p23(?N-myc), 3q21, 4q22-33, 9p13 (?pax-5), 11q23, 12q13(?cyclin D3), 21q22, 22q12 같은 몇몇 다른 loci들도 14q32와 전좌가 일어남이 드물게 발견되지만 대부분 아직 절단부위가 클로닝 되지 않았고 유전자들의 특징이 밝혀지지 않았다. 단 한번 보고된 다른 많은 loci들도 있다.

#### (5) 다발성 골수종의 다단계 병인론

전술한 내용을 요약하면 B림프구의 isotype switch recombination 시기에 일어나는 원발성 염색체 전좌는 partner loci에 있는 유전자 상에 Ig enhancer를 옮겨 놓게 되고, 이 과정은 형질세포의 불멸을 일으키는 초기 혹은 첫 번째 사건이다.

MGUS에서 클론세포가 빨리 나타나면 날수록 수많은 염색체 이상을 포함한 핵형 불안정성의 증거가 있다. 13q-은 MGUS 세포의 subset에서 발생할 뿐 아니라, 이 같은 이상을 가진 50%의 다발성 골수종 환자의 골수종 세포 거의 모두에서 나타난다.

K-ras, N-ras 돌연변이의 활성화는 MGUS에서는 드물고 종양의 진행동안에 다른 돌연변이들의 축적과 함께 골수내골수종의 40%에서 나타난다.

B림프구 특이적 DNA 변성화는 관련없는 이차적 전좌들은 골수종의 진행에 관여하는 추가적인 암유전자의 조절이상에 관여한다. 예를 들어 c-myc (드물게 L- 혹은 N-myc)의 조절이상은 형질세포 labeling index (LI)의 증가와 연관이 있는 후기 골수내골수종의 진행이나 골수외로의 확산과 관련이 있다.

마지막으로 p16, 때로 p53의 불활성화는 가장 후기에 나타나며, 거의 골수외골수종이나 일반적으로 골수외골수종에서 유래되는 골수종세포주와 관련이 있다.

## 2. Adhesion과 Angiogenesis

활동적인 다발성 골수종에서 planimetric method of point counting 검사 상 FIII<sup>+</sup> microvessel area가 비활동적인 골수종이나 MGUS 보다 5배 증가한다. 각군의 형질세포의 serum-free conditioned media를 이용한 chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) assay 상 angiogenic sample의 발생률은 활동적 골수종 76%, 비활동적 골수종 33%, MGUS 20%로 유의하게 차이가 나

며 이 두 가지 연구 결과는 직선적인 상관관계를 가진다.

형질세포에서 형성된 conditioned media를 이용한 in vitro 연구에서 HUVEC(human umbilical cord endothelial cell)의 증식, migration, monocyte chemotaxis를 관찰하면 활동적 골수종에서는 각각 53%, 42%, 38%인데 비해 비활동적 골수종과 MGUS에서는 모두 5-15% 정도로 차이가 난다.

형질세포 추출물의 면역학적 검사를 시행하면 angiogenic bFGF-2가 활동성 골수종에서는 153 (pgFGF-2/100 ug protein)인데 비해 비활동적 골수종과 MGUS에서는 31로 유의하게 차이가 나며 anti-FGF-2 중화항체를 처리하면 CAM assay에서 54-68% 억제된다.

형질세포 conditioned media의 ISH(in situ hybridization)과 gelatinography 상에서 활동적 골수종에서 MMP-2가 증가하나 MMP-9은 유사하다.

FGF-2 외에도 VEGF-A, TNF- $\alpha$ , M-CSF, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 가 FGF-2와 공동으로 혈관형성에 관여할 것으로 추정된다. MMP-2와 MMP-9은 FN 뿐만 아니라 IV, V, VII, X형 콜라겐을 분해시킴으로써 활동적 골수종 환자의 형질세포가 간질성 기질과 혈관 기저막을 침습할 것을 시사한다.

Vacca 등<sup>32)</sup>은 이상과 같은 결과를 보고하면서 골수의 혈관신생과 형질세포의 맥관형성능 및 MMP-2 분비는 다발성 골수종의 진행과 평행한다고 하였다. 최근에 비교적 많은 환자를 대상으로 한 연구에서도 동일한 결과가 확인되었다<sup>33)</sup>.

최근에 다른 한 연구에서 골수종세포주에서 angiopoietin-1 (angio-1)의 mRNA와 단백질이 정제되어 새로운 혈관생성인자로 가능성이 알려졌다<sup>34)</sup>.

#### (1) MMP(matrix metalloproteinase)

MMPs는 Zinc-dependent endopeptidase family의 하나로 collagenases, gelatinases, stromelysins 등 3가지 군으로 분류된다. MMPs의 세포와 활성도는 유전자의 발현 정도, proenzyme의 활성화, TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinase)와의 상호 작용에 의해 조절된다. MMP-1은 간질성 콜라겐 분해효소로 중성 PH에서 제 1형 콜라겐을 분해 시킨다. 제1형 콜라겐은 뼈와 osteoid layer의 주 구조단백임으로 이것의 분해는 골 재흡수의 시발점이다. 또한 분해된 제1형 콜라겐은



gelatinase인 MMP-2와 MMP-9의 기질이 된다. MMP-2와 MMP-9은 세포 기저막의 주요 구성물인 제4형 콜라겐을 분해 시킴으로써 종양의 주위 조직 침습과 전이에 관여한다.

Barille 등<sup>36)</sup>은 골수종 세포가 MMP-9을 발현하지만 IL-6와 다른 cytokines에 영향을 주지는 않으며, 간질세포들은 MMP-1과 MMP-2를 발현하고 MMP-1은 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , oncostatin M에 의해 양성적으로 조절되나 MMP-2는 이들에 의해 조절되지 않는다고 보고하였다. 또한 골수종 세포와 간질성 세포 동시배양 상에서 MMP-1이 upregulation되고 proMMP-2의 일부가 활성화됨을 발견하였다. 따라서 골수종 세포에 의해서 생성되거나 유도된 MMP 활성화의 증가에 의해 골흡수와 조직 침습이 조장된다고 생각된다.

## (2) Integrins

Integrin-mediated adhesion은 세포의 생존에 영향을 주고 세포사멸을 예방하는 것으로 알려져 있다. VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$ )과 VLA-5 ( $\alpha_5\beta_1$ ), integrin fibronectin (FN) 수용체는 doxorubicin과 melphalan의 세포사멸 효과에 내성을 일으킨다<sup>36)</sup>. 이러한 cell adhesion mediated drug resistance(CAM-DR)는 기존의 알려진 약제 내성 기전인, 약제의 세포 내 축적의 감소나 세포사멸을 억제하는 bcl-2 family의 세포 조절로 나타나는 것은 아니다.

세포 간 상호 작용은 방사선 같은 세포 독성 스트레스에 대한 세포 생존에 기여한다. 세포-세포, 세포-세포외기질(ECM, extra cellular matrix)의 부착은 세포사멸과 생존을 조절한다. 동일 종류의 세포끼리의 부착은 p21<sup>kip1</sup> 같은 CDK 억제인자의 변화에 의해 알킬화제에 대해 저항케하고 세포외 기질에 rat hepatocyte가 부착하면 Pgp 발현을 유도하고 doxorubicin에 내성을 갖게 된다.

Integrin은 세포 부착 분자(cellular adhesion molecules)의 한 family로서 세포외기질과 상호 작용하는 주된 수용체이며 종양세포의 성장과 생존에 관여하는 세포 내 신호전달경로에 기여한다.

$\beta_1$  integrin과 FN은 세포사멸과 생존에 관여함이 실험적으로 입증되어 있다. Zhong 등<sup>37)</sup>은 VLA-5를 통한 FN의 부착은 bcl-2를 upregulation 시킴으로써 serum starvation으로 유도한 세포사멸을 예방한다고 보고하였고, Scott<sup>38)</sup>, Rozzo<sup>39)</sup> 등은 각각 anti- $\beta_1$  integrin 항체

와 antisense oligonucleotides들이 세포사멸을 유도함을 보고하였다.

세포외기질과 상호 작용으로 인한  $\beta_1$  integrin의 활성화는 etoposide나 ionizing radiation 같은 DNA 손상 약제들에 노출된, 종양에서 유래된 혈관내피세포의 DNA 손상을 직접적으로 감소시킨다.  $\alpha_4\beta_1$  혹은  $\alpha_5\beta_1$ 과  $\alpha_4\beta_7$  이종이중체가 FN의 주 수용체이다.  $\alpha_5\beta_1$ 과  $\alpha_4\beta_7$ 의 과발현이 B림프구에서 다양하게 나타나지만  $\alpha_4\beta_1$ 은 골수에서 채집된 골수종 세포에서 강하게 발현한다.

$\alpha_4\beta_1$ 은 독특하게도 세포-세포 부착뿐만 아니라, 세포-세포외기질의 부착을 매개하는 유일한 이종이중체이다. VLA-4는 VCAM-1 뿐 아니라 FN의 CS-1 영역과도 결합함으로써 세포사멸 경로를 억제한다. 또한 골수 기질에의 골수종 세포의 부착은 골수종 세포의 성장을 자극하고 IL-1 $\beta$ , TNF- $\beta$ , IL-6 같은 cytokine들의 생산과 분비를 증가 시켜 골괴 형성의 원인이 되기도 한다. IL-6는 VLA-4 결합과 상호 부착에 의한 반응으로 골수종 세포와 간질세포 양쪽에서 분비된다.

VLA-4는 CD19 수용체 관련 단백질의 tyrosine kinase와 focal adhesion kinase (pp<sup>125FAK</sup>, FAK) 같은 일단의 신호전달 분자들의 인산화의 원인이 되거나 연관이 있다. FAK는 MAPK의 상부 흐름에 있는 활성인자이며 세포사멸의 억제에 중요한 역할을 하는데 세포사멸 과정의 초기에 caspase에 의한 FAK의 절단이 일어난다.

VLA-5, VLA-6는 bcl-2를 상승조절 시키고 FN 혹은 lamin과 결합하여 세포사멸로부터 보호된다. 그러나 세포 부착 후 증가하는 항세포사멸 단백질인 bcl-X<sub>L</sub>은 keratinocyte에서 FN 부착 시 변화가 없고 다른 bcl-w, mcl-1 같은 항세포사멸 유전자나 BAX, Bcl-Xs, Bad, Bik 같은 proapoptotic 유전자의 발현도 변화 없다. 또한 골수종 세포의 일부에서 VLA-4L과 FN의 결합은 PI3K 신호 cascade의 시발이 되지만, VLA-5나 VLA-6가 직접 이 경로와 연관이 있는지는 아직 확실치 않아 현재로는 VLA-4가 주 역할을 함을 알 수 있다. 요약하여 PI3K의 활성인자로 알려진 FAK와 VLA-4와의 연관성을 살펴보면, VLA-4는 FAK를 인산화 시켜 PI3K를 활성화시킨다. PI3K의 lipid 생성물의 활성화나 직접적인 인산화를 통해 Akt가 Bcl-X<sub>L</sub>/BAD (bcl-2-associated death promotor)를 인산화시킨다. BAD는 Bcl-X<sub>L</sub>로부터 분

리되고 BAX homodimer의 양을 감소시켜 최종적으로 PI3K/Akt 신호 cascade는 ced3/ICE 활성을 차단하여 세포사멸을 억제한다.

### (3) VEGF

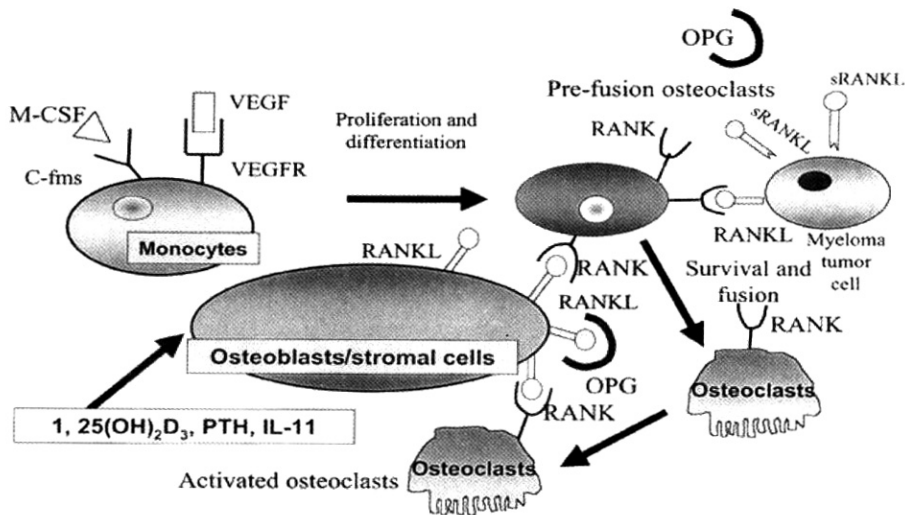
VEGF는 placental growth factor를 포함한 VEGF-A 부터 VEGF-E까지의 6가지의 VEGF family의 하나로 이 중 VEGF-A가 가장 많이 연구되고 있어 흔히 이를 VEGF라고 하며, 아미노산의 수에 따라 121 (VEGF<sub>121</sub>), 145, 165, 189, 206 등 5가지의 isotype이 있다. VEGF는 조혈모세포 발달을 조절하고 세포외기질의 remodeling, 염증성 cytokine 생성 등 생물학적 기능과 함께 강력한 angiogenic peptide로 작용한다. 또한 혈관 내피세포를 자극할 뿐만 아니라 Bcl-2와 Mcl-1 같은 항세포사멸 유전자의 발현을 통해 조혈모세포의 생존과 유지에도 역할을 할 것으로 추정된다<sup>40)</sup>.

고형종양에서 VEGF의 혈관생성 기능은 잘 밝혀져 있지만 조혈계 신생물에서는 분명치 않지만, 조혈계 종양 세포주는 VEGF를 생산하고 분비하며 적어도 2개의 수용체를 중 하나를 발현한다. VEGF 수용체는 아직 기능을 잘 모르는 180-kd의 c-fms(fibromyalgia syndrome)-like tyrosine kinase (Flt-1/VEGFR-1)와 내피세포의 증식을 일으키는 200-kd의 fetal liver kinase-1

receptor (KDR/Flk-1/VEGDR-2) 2가지가 있고, 최근에 KDR 매개 화학주성을 증강시키는 Neuropilin-1 (NP-1)<sup>41)</sup>이 KDR의 보조수용체로 알려졌다.

다발성 골수종에서 세포-세포 접촉, 부착 분자, cytokine 분비 등으로 악성형질세포와 골수 미소환경 사이 상호작용이 일어나는데, VEGF에 혈관 내피세포가 노출 되면 IL-6 같은 다발성 골수종과 관련된 조혈 성장 인자들의 발현이 증가하며, 골수종세포에서 직접 혹은 골수종 세포에 반응한 정상 골수세포들에 의해 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 같은 괴골세포 활성인자가 분비되어 골재 흡수를 일으킨다. 또한 Gabrilovich 등<sup>42, 43)</sup>은 VEGF가 수지상세포의 성장을 억제한다고도 하였다.

여러 가지 조혈계 종양 세포주의 60%에서 VEGF와 bFGF (basic fibroblast growth factor)의 발현이 나타날 뿐만 아니라 Flt-1과 KDR, NP-1 등 VEGF 수용체들의 발현도 나타남으로 autocrine의 가능성도 있지만, 골수종 환자의 78%가 악성 형질세포에서 VEGF 단백질의 발현이 관찰되나 Flt-1과 KDR 수용체는 발현되지 않고, 종양을 둘러싸고 있는 정상 골수구와 단구세포들에서는 Flt-1과 KDR 수용체가 매우 증가 되어있어 autocrine 보다는 paracrine으로 주로 작용한다고 생각된다. 환자로부터 얻은 골수종 세포를 VEGF 중화항체로 처리하면 집락의 성장이 억제되며 골수 단핵구에서의 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의



**Figure 6.** Osteoclastogenesis. OPG, osteoprotegerin; M-CSF, macrophage-colony stimulating factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor

분비도 억제된다<sup>44)</sup>. 따라서 VEGF는 다발성 골수종 같은 조혈계 신생물의 성장에도 역할을 할 것으로 추정된다.

### 3. Osteoclastogenesis

다발성 골수종의 주 임상 양상인 병적 골절, 척수 압박, 고칼슘혈증, 골동통 등은 골 손실과 연관되어 있다. 파골기전에 관련된 RANK/RANKL (OPGL)/OPG로 대표되는 cytokine의 network과 신호 cascade를 이해하는 것은 임상에게 특히 중요하다. 그리고 이러한 이해는 osteoprogenin, human IG fusion protein인 PS-341, bisphosphonate 같은 새로운 치료를 이해하고 사용하는데 필요하다<sup>45)</sup>.

#### (1) RANK/RANKL(OPGL)/OPG

OPGL (osteoprotegerin ligand) 혹은 RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand)은 M-CSF의 존재 하에 RANK(receptor activator of NF- $\kappa$ B)와 결합하여 파골세포의 분화와 활성을 자극하며, 역으로 OPG는 이 과정을 억제한다. OPGL은 TNF-related activation-induced cytokine (TRANCE) 혹은 RANKL로도 불리는 TNF receptor superfamily의 하나로 조골세포와 기질세포에

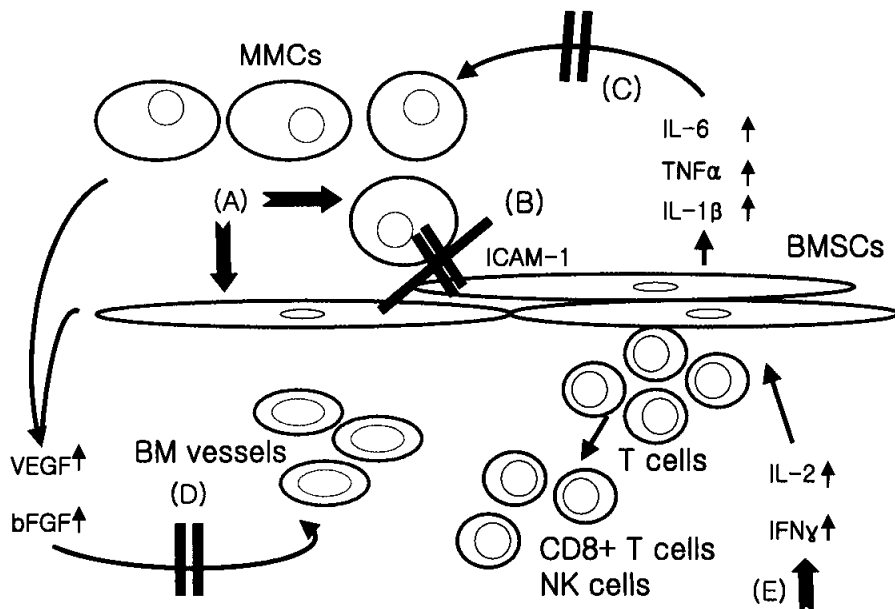
서 발현되고 파골세포에 있는 수용체인 RANK과 결합하여 파골세포의 분화와 활성을 유도한다(그림 6).

OPG는 자연 상태에서 soluble factor 형태로 존재하는 RANKL의 soluble decoy receptor이며, OPGL (RANKL)과 효과적으로 결합하여 RANKL/RANK 결합을 경쟁적으로 억제하여 골량을 유지한다.

골수종 세포주나 환자의 골수종 세포는 OPGL (RANKL) 생산하지 않고 OPG의 생산도 드물지만 골수종 환자의 골수에서 OPGL은 증가되어 있고 혈청 OPG는 감소되어 있어 OPGL/OPG 불균형이 골파괴(osteoclastogenesis)의 원인으로 생각되며 새로운 예후 인자로 생각된다<sup>46, 47)</sup>.

TRAIL은 골수종 세포의 세포사멸을 강력히 유도하는데, OPG는 Juliet T 림프구에서 TRAIL-induced 세포사멸을 차단하며 골수종 세포와 기질 부착을 도운다.

VLA-4는 기질세포에 의해 발현되는 FN 혹은 VEGF-1 (vascular cell adhesion molecule-1)과 골수종 세포의 결합에 관여하고 골수의 기질세포의 IL-6 생산을 유도한다. VLA-4 단클론 항체는 OPGL 발현을 억제하고 골수종 세포와 기질세포의 부착을 강력히 감소시킨다. Soluble factor인 PTHrp의 분비에 의해 OPG/



**Figure 7.** Actions of thalidomide and IMiDs against MM. (A) directly; (B) by altering myeloma-BMSC interaction; (C) by inhibiting cytokines in the BM milieu; (D) by inhibiting angiogenesis; and (E) via immunomodulatory effects.

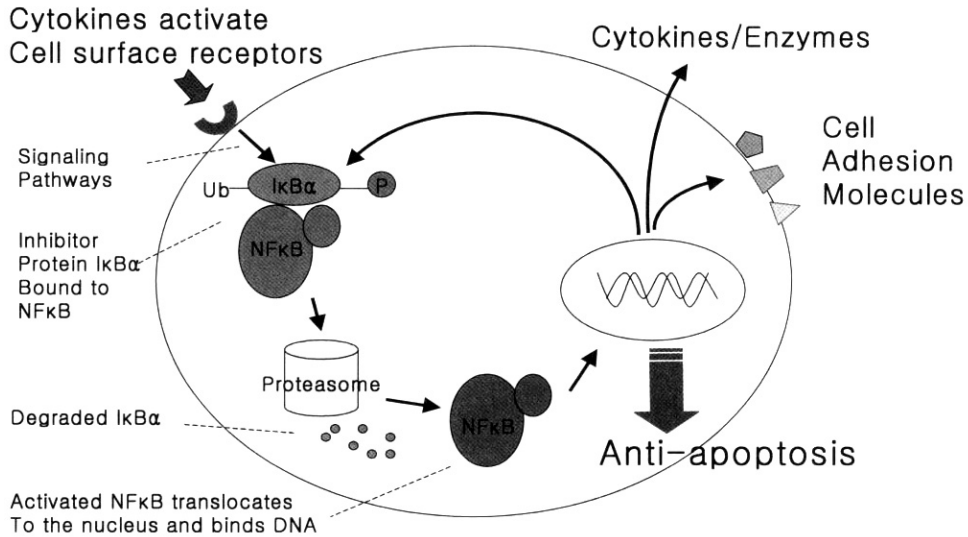


Figure 8. NF  $\kappa$  B activation pathway

OPGL 비가 변화되고 골흡수 인자들인 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 를 골수종세포가 생산하기도 하지만 이는 다른 세포들의 오염 가능성 때문에 불확실하다. OPGL은 골수종 세포에 의해 유도된 고농도의 IL-6와는 무관하고, IL-6나 sIL-6L는 골수의 기질세포에서 OPGL의 mRNA 발현에 관련이 없다.

## (2) MIP-1 $\alpha$

macrophage inflammatory protein-1  $\alpha$ 는 저분자량의 chemokine으로 탐식세포의 활성을 자극하고 파골세포의 형성 유도와 화학 주성의 기능을 가진다. 4개의 cysteine motif의 첫 2 cysteine residue를 가진 chemokine의 RANTES family에 속하고 chemoattractant와 monocyte의 활성인자로 작용한다. CD34+ 세포의 증식을 억제하고 골수종 환자의 빈혈의 병인이 되기도 한다.

골수의 혈장으로 파골세포를 자극할 수 있어 IL-1 $\beta$ , IL-6, lymphokine 등이 파골세포 자극인자로 의심되지만 불분명하여 또 다른 파골세포 자극인자의 존재 가능성을 추측해 왔는데, MIP- $\alpha$ 가 말초 혈액에서는 발견되지 않지만 골수에서는 증가되어 있고, 항 MIP- $\alpha$  항체로 파골세포의 활성을 차단할 수 있음을 확인함으로써 최근에 MIP- $\alpha$ 가 새로운 파골세포 자극인자로 밝혀졌

다. 골수의 supernatant에서 hMIP-1  $\alpha$  (CCL3)를 검사한 결과, 활동적 골수종 62%, 비활동적 골수종 17%에서 증가되어 있었고 정상 골수에서는 검출되지 않았다<sup>48)</sup>.

MIP-1  $\alpha$ 는 PTHrp와 RANKL에 의한 파골세포 형성을 증강시키지만, RANKL 발현 자체를 증가시키지는 않는다. 직접적으로 파골 전구세포에 작용하고, 후기에는 파골세포의 분화에 관여하는 파골인자로써, 기질세포에 의해 생산되는 RANKL과 IL-6와 골수종세포에서 생산되는 MIP-1  $\alpha$ 가 연합하여 파골전구세포에 작용하여 파골세포 형성을 증강시킨다<sup>49)</sup>.

## 결론

다발성 골수종의 생물학적 연구는 궁극적으로 골수종 환자의 삶의 질과 치료 효과를 높이기 위함이라 할 수 있다. 다발성 골수종의 치료는 cyclophosphamide나 mel-

phalan 같은 알킬화제와 prednisolone으로 치료하는 고전적 치료에서 고용량 melphalan과 자가말초조혈모세포 이식으로 빠르게 바뀌고 있으며 bisphosphonate, tandem transplantation, total treatment, NST (non-myeloablative transplantation) 같은 동종이식, thalido-

고 있고, proteasome inhibitor인 PS-341이나 NF $\kappa$ B를 표적으로한 I $\kappa$ B $\alpha$ (그림 8), 혈관형성 억제제인 Neovastatin 등의 표적 약물들의 연구가 진행 중이다.

어떤 환자에게 어떤 치료법이 가장 적절한가는 아직도 불분명하지만 21세기 항암 치료의 핵심 전략이 각각 개인에 맞는 맞춤 치료(individualized tailored therapy)라고 볼 때, 다발성 골수종 역시 예외는 아니다. 더욱이 급성전골수성백혈병의 all trans-retinoic acid (ATRA)나 만성골수성백혈병의 imatinib mesilate (ST1571)에서 보듯이, 항암 약물의 개발이 정상세포와 악성종양 세포의 구별 없이 대상으로 삼는 세포독성 약물에서 여러 가지 발암 기전의 규명에 따라 악성 종양 세포만을 표적으로 하는 분자 표적 약물로 옮겨가고 있다. 따라서 다발성 골수종의 생물학적 규명은 매우 중요한 연구과제임은 자명하여 더욱 더 많은 노력들이 필요하며, 최근에 시작된 DNA chip 등을 이용한 gene expression profile에 관한 연구 결과들은 여러 가지 유전적 변이가 복잡하게 얹혀 복합적인 생물학적 이상을 초래하는 다발성 골수종의 분류와 치료 및 예후를 결정하는데 매우 중요한 단서를 제공할 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell*. 100(1):57-70, 2000
- Bernard Klein, Xue-Guang Zhang, Zhao-Yag Lu, Regis Bataille: Interleukin-6 in Human Multiple Myeloma. *Blood*. 85(4), 863-872, 1995
- William S. Dalton: Drug resistance and drug development in multiple myeloma. *Semin Oncol* 29(6)(suppl 17):21-25, 2002
- Dharminder Chauhan, Ajit Bharti, Noopur Raje, Eric Gustafson, Geraldine S. Pinkus, Jack L. Pinkus, Gerrard Teoh, Teru Hideshima, Steve P. Treon, Joyce D. Fingerioth, and Kenneth C. Anderson: Detection of Kapos's Sarcoma Herpesvirus DNA Sequences in Multiple Myeloma Bone Marrow Stromal Cells. *Blood* 93: 1482-1486, 1999
- C. Brander, N. Raje, P. G. O'Connor, F. Davies, J. Davis, D. Chauhan, T. Hideshima, J. Martin, D. Osmond, D. H. Kedes, B. D. Walker, D. T. Scadden, and K. C. Anderson: Absence of biologically important Kaposi sarcoma-associated herpesvirus gene products and virus-specific cellular immune responses in multiple myeloma. *Blood*, 100(2): 698-700, 2002
- D. V. Ablashi, L. Chatlynne, D. Thomas, D. Bourboulia, M. B. Rettig, R. A. Vescio, D. Viza, P. Gill, R. A. Kyle, J. R. Berenson, and J. E. Whitman Jr. Lack of serologic association of human herpesvirus-8 (KSHV) in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance with and without progression to multiple myeloma. *Blood*, 96(6):2304-2306, 2000
- Bergsagel PL, Chesi M, Nardini E, Brents LA, Kirby SL, Kuehl WM. Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93(24):13931-6, 1996
- William S. Dalton, P. Leif Bergsagel, W. Michael Kuehl, Kenneth C. Anderson, J. L. Harousseau. Multiple Myeloma. 2001 ASH Edu. Book, 157-177.
- Natascha Welzel, Trang Le, Rodrig Marculescu, Gerlinde Mitterbauer, Andreas Chott, Christiane Pott, Michael Kneba, Ming-Qing Du, Rajko Kusec, Johannes Drach, Markus Raderer, Christine Mannhalter, Klaus Lechner, Bertrand Nadel, and Ulrich Jaeger Templated Nucleotide Addition and Immunoglobulin JH-Gene Utilization in t (11;14) Junctions: Implications for the Mechanism of Translocation and the Origin of Mantle Cell Lymphoma. *Cancer Res* 61:1629-1636, 2001
- John Shaughnessy, Jr, Ana Gabrea, Ying Qi, Leslie Brents, Fenghaung Zhan, Erming Tian, Jeffrey Sawyer, Bart Barlogie, P. Leif Bergsagel, and Michael Kuehl: Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 98: 217-223, 2001
- Marta Chesi, Elena Nardini, Robert S.C. Lim, Kerrington D. Smith, W. Michael Kuehl, and P. Leif Bergsagel. The t (4;14) Translocation in Myeloma Dysregulates Both FGFR3 and a Novel Gene, MMSET, Resulting in IgH/MMSET Hybrid Transcripts. *Blood* 92:3025-3034, 1998
- Marta Chesi, Leslie A. Brents, Sarah A. Ely, Carlos Bais, Davide F. Robbani, Enrique A. Mesri, W. Michael Kuehl, and P. Leif Bergsagel: Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood* 97:729-736, 2001
- Zhihua Li, Yuan Xiao Zhu, Elizabeth E. Plowright, P. Leif Bergsagel, Marta Chesi, Bruce Patterson, Teresa S. Hawley, Robert G. Hawley, and A. Keith Stewart: The myeloma-associated oncogene fibroblast growth factor receptor 3 is transforming in hematopoietic cells. *Blood* 97:2413-2419, 2001

- 14) Elizabeth E. Plowright, Zhihua Li, P. Leif Bergsagel, Marta Chesi, Dwayne L. Barber, Donald R. Branch, Robert G. Hawley, and A. Keith Stewart; *Ectopic expression of fibroblast growth factor receptor 3 promotes myeloma cell proliferation and prevents apoptosis. Blood* 95:992-998, 2000
- 15) Marta Chesi, P. Leif Bergsagel, Oluwatoyin O. Shonukan, Maria Luisa Martelli, Leslie A. Brents, Theresa Chen, Evelin Schrock, Thomas Ried, and W. Michael Kuehl; *Frequent Dysregulation of the c-maf Proto-Oncogene at 16q23 by Translocation to an Ig Locus in Multiple Myeloma. Blood* 91:4457-4463, 1998
- 16) Ida S, Rao PH, Butler M. et al. *Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. Nat Genet* 17:226-230, 1997
- 17) Chung-Che Chang, Jennifer Lorek, Daniel E. Sabath, Ying Li, Christopher R. Chitambar, Brent Logan, Bal Kampalath, and Ronald P. Cleveland; *Expression of MUM1/IRF4 correlates with clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood* 100:4671-4675, 2002
- 18) Fonseca R, Oken MM, Harrington D, et al. *Deletion of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. Leukemia* 15:981-986, 2001
- 19) Thierry Facon, Herve Avet-Loiseau, Gaelle Guillermin, Philippe Moreau, Franck Genevieve, Marc Zandecki, Jean-Luc Lai, Xavier Leleu, Jean-Pierre Jouet, Francis Bauters, Jean-Luc Harousseau, Regis Bataille, and Jean-Yves Mary. *Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood* 97:1566-1571, 2001
- 20) Corradini P, Ladetto M, Inghirami G, Boccadoro M, Pileri A. *N- and K-ras oncogenes in plasma cell dyscrasias. Leuk Lymphoma* 15:17-20, 1994
- 21) Urashima M, Teoh G, Ogata A, et al. *Characteristics of p16 (INK4b) expression in multiple myeloma and plasma cell leukemia. Clin. Cancer Res.* 3:2173-2179, 1997
- 22) Gaelle Guillermin, Emmanuel Gyan, Darius Wolowiec, Thierry Facon, Herve Avet-Loiseau, Kazimierz Kuliczowski, Francis Bauters, Pierre Fenaux, and Bruno Quesnel. *p16INK4a and p15INK4b gene methylations in plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood* 98: 244-246, 2001
- 23) P Liu, T Leong, L Quam, D Billadeau, NE Kay, P Greipp, RA Kyle, MM Oken, and B Van Ness. *Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. Blood* 88:2699-2706, 1996
- 24) Teresa Hyun, Alan Yam, Salvatore Pece, Xiaozhen Xie, Jie Zhang, Toru Miki, J. Silvio Gutkind, and Weiqun Li. *Loss of PTEN expression leading to high Akt activation in human multiple myelomas. Blood* 96:3560-3568, 2000
- 25) Ge NL, Rudikoff S, et al. *Expression of PTEN in PEN-deficient multiple myeloma cells abolishes tumor growth in vivo. Oncogene* 19:4091-4095, 2000
- 26) A. Thomas Look. *Genes altered by chromosomal translocations in leukemias and lymphomas in The Genetic Basis of Human Cancer, 2nd ed. pp57-92, 2002*
- 27) Herve Avet-Loiseau, Thierry Facon, Axelle Daviet, Catherine Godon, Marie-Jose Rapp, Jean-Luc Harousseau, Bernard Grosbois, and Regis Bataille. *14q32 Translocations and Monosomy 13 Observed in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Delineate a Multistep Process for the Oncogenesis of Multiple Myeloma. Cancer Res* 59:4546-4550, 1999
- 28) Yaping Shou, Maria L. Martelli, Ana Gabrea, Ying Qi, Leslie A. Brents, Anna Roschke, Gordon Dewald, Ilan R. Kirsch, P. Leif Bergsagel, and W. Michael Kuehl. *Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. Proc Natl Acad Sci U S A* 97:228-233, 2000
- 29) Jeffrey R. Sawyer, Janet L. Lukacs, Edward L. Thomas, Charles M. Swanson, Linda S. Goosen, Gael Sammartino, John C. Gilliland, Nikhil C. Munshi, Guido Tricot, John D. Shaughnessy Jr, Bart Barlogie. *Multicolour spectral karyotyping identifies new translocations and a recurring pathway for chromosome loss in multiple myeloma. Brit. J. Hematol* 112: 167-174, 2001
- 30) Hanamura I, Iida S, Akano Y. et al. *Ectopic expression of mafB gene in human myeloma cells carrying (14:20)(q32;q11) chromosomal translocation. Jpn J Cancer Res.* 92:638-644, 2001
- 31) Boersma-Vregdenhill GR, Kuipers J, Bast BJ; *Breakpoint analysis of a recurrent chromosomal translocation t(14:20)(q32;q11) in human multiple myeloma cell line. VIIIth International Myeloma Workshop. Buff, Alverta, Canada. 124, 2001*
- 32) Angelo Vacca, Domenico Ribatti, Marco Presta, Monica Minischetti, Monica Iurlaro, Roberto Ria, Adriana Albini, Federico Bussolino, and Franco Dam-

- macco. *Bone Marrow Neovascularization, Plasma Cell Angiogenic Potential, and Matrix Metalloproteinase-2 Secretion Parallel Progression of Human Multiple Myeloma*. *Blood* 93:3064-3073, 1999
- 33) S. V. Rajkumar, R. A. Mesa, R. Fonseca, G. Schroeder, M. F. Plevak, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, J. A. Lust, T. E. Witzig, M. A. Gertz, R. A. Kyle, S. J. Russell, and P. R. Greipp. *Bone Marrow Angiogenesis in 400 Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Multiple Myeloma, and Primary Amyloidosis*. *Clin. Cancer Res.* 8(7): 2210-2216, 2002
- 34) N. Giuliani, S. Colla, M. Lazzaretti, R. Sala, G. Roti, C. Mancini, S. Bonomini, P. Lunghi, M. Hojden, G. Genestreti, M. Svaldi, P. Coser, P. P. Fattori, G. Sammarelli, G. C. Gazzola, R. Bataille, C. Almicci, C. Caramatti, L. Mangoni, and V. Rizzoli. *Proangiogenic properties of human myeloma cells: production of angiopoietin-1 and its potential relationship to myeloma-induced angiogenesis*. *Blood* 102(2):638-645, 2003
- 35) Sophie Barille, Camelia Akhoundi, Madeleine Collette, Marie-Paule Mellerin, Marie-Josée Rapp, Jean-Luc Harousseau, Régis Bataille, and Martine Amiot. *Metalloproteinases in Multiple Myeloma: Production of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), Activation of proMMP-2, and Induction of MMP-1 by Myeloma Cells*. *Blood* 90:1649-1655, 1997
- 36) Jason S. Damiano, Anne E. Cress, Lori A. Hazlehurst, Alexander A. Shtil, and William S. Dalton. *Cell Adhesion Mediated Drug Resistance (CAM-DR): Role of Integrins and Resistance to Apoptosis in Human Myeloma Cell Lines*. *Blood* 93:1658-1667, 1999
- 37) Z Zhang, K Vuori, JC Reed, and E Ruoslahti. *The 5 B 1 Integrin Supports Survival of Cells on Fibronectin and Up-Regulates Bcl-2 Expression*. *Pro Natl Acad Sci U S A* 92:6161-6165, 1995
- 38) Scott G, Cassidy L, bbbbBussaco A. *Fibronectin suppresses in normal human melanocytes through an integrin-dependent mechanism*. *J Invest Dermatol* 108:147, 1997
- 39) Rozzo C, Chiesa C, Cariø G, Pagnan G, Ponzoni M. *Induction of apoptosis in human neuroblastoma cells by abrogation of integrin mediated cell adhesion*. *Int J Cancer* 70:688, 1997
- 40) William T. Bellamy. *Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in multiple myeloma and other hematopoietic malignancies*. *Semin Oncol* 28(6):551-559, 2001
- 41) Soker S, Takashima S, Miao HQ, et al; *Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor*. *Cell* 92:735-745, 1998
- 42) Dmitry I. Gabrilovich, Hailei L. Chen, Khaled R. Girgis, H. Thomas Cunningham, GERALYN M. Meny, Sorena Nadaf, Denise Kavanaugh & David P. Carbone. *Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells*. *Nature Med* 2:1096-1103, 1996
- 43) Dmitry Gabrilovich, Tadao Ishida, Tsunehiro Oyama, Sophia Ran, Vladimir Kravtsov, Sorena Nadaf, and David P. Carbone. *Vascular Endothelial Growth Factor Inhibits the Development of Dendritic Cells and Dramatically Affects the Differentiation of Multiple Hematopoietic Lineages In Vivo*. *Blood* 92: 4150-4166, 1998
- 44) K. Jin Kim, Bing Li, Jane Winer, Mark Armanini, Nancy Gillett, Heidi S. Phillips & Napoleone Ferrara: *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo*. *Nature* 362:841-844, 1993
- 45) James R. Berenson. *Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease*. *Semin Oncol* 29(6)(suppl 17):11-16, 2002
- 46) Orhan Sezer, Ulrike Heider, Ivana Zavrski, Christian Alexander Kuhne, and Lorenz Christian Hofbauer. *RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease*. *Blood* 101:2094-2098, 2003
- 47) Evangelos Terpos, Richard Szydlo, Jane F. Apperley, Evdokia Hatjiharissi, Marianna Politou, John Meletis, Nora Viniou, Xenophon Yataganas, John M. Goldman, and Amin Rahemtulla. *Soluble receptor activator of nuclear factor B ligand/osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index*. *Blood* 102:1064-1069, 2003
- 48) Sun Jin Choi, Jose C. Cruz, Fiona Craig, Hoyeon Chung, Rowena D. Devlin, G. David Roodman, and Melissa Alsina. *Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma*. *Blood* 96:671-675, 2000
- 49) Je-Ho Han, Sun Jin Choi, Noriyoshi Kurihara, Masanori Koide, Yasuo Oba, and G. David Roodman. *Macrophage inflammatory protein-1 is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor B ligand*. *Blood* 97:3349-3353, 2001