



한국인 췌장암 환자에서 발견한 *UGT1A1**37 대립유전자 1예 보고

Identification of a *UGT1A1**37 Allele in a Korean Patient with Pancreatic Cancer

김홍경 · 김보연 · 김윤정 · 이경아

Hongkyung Kim, M.D., Boyeon Kim, M.D., Yoonjung Kim, M.D., Kyung-A Lee, M.D.

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*) is an enzyme that catalyzes glucuronidation of substances, including bilirubin and other drug metabolites. Certain *UGT1A1* polymorphisms reduce *UGT1A1* activity, notably *UGT1A1**28 contains thymine-adenine repeats in the TATA box of the promoter region. Irinotecan, a chemotherapy agent for solid cancers, is converted in the body to an active metabolite, SN-28, and then excreted, after being conjugated with glucuronide by *UGT1A1*. If *UGT1A1* activity decreases (e.g. *UGT1A1**28), the risk of irinotecan toxicity increases, which can develop into severe neutropenia and diarrhea. *UGT1A1**37, a rare allele that has never been found in Asians, was previously reported to be associated with severe neutropenia by reducing *UGT1A1* activity further than *UGT1A1**28. In this study, we first detected *UGT1A1**37 in a 69-year-old Korean woman diagnosed with pancreatic cancer and excluded irinotecan from her chemotherapy regimen, in consideration of the increased risk of toxicity, based on pre-treatment *UGT1A1* genotyping.

Key Words: *UGT1A1* genotyping, *UGT1A1**37, Irinotecan toxicity, Neutropenia

서론

UGT1A1 유전자는 2번 염색체 장완(2q37)에 위치하며 간에서 빌리루빈 대사에 관여하는 효소인 uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A (*UGT1A1*)를 인코딩한다[1, 2]. *UGT1A1* 유전자 변이는 길버트 증후군(Gilbert syndrome), 크리글러-나자르 증후군(Crigler-Najjar syndrome)과 같은 비결합 고빌리루빈혈증 질환(unconjugated hyperbilirubinemia disorder)과 연관되어 있으며, 약물 유전학적으로 *UGT1A1**28, *UGT1A1**6와 같은 대립유전자(allele)

보유 여부에 따라 약물대사 정도가 달라지는 것으로 알려져 있다 [3, 4]. *UGT1A1**37 대립유전자는 *UGT1A1* 유전자의 촉진자(promoter) 부위에 위치한 변이로 *UGT1A1* 효소 활성도 감소에 관여하며 아프리카인을 제외한 인종에서는 극히 드물고 한국인을 포함한 아시아인에서는 보고된 바 없다[5-7].

저자들은 췌장암으로 진단받은 69세 한국인 여성 환자의 항암 화학요법 전 시행한 *UGT1A1* 유전형 검사(genotyping)를 통해 아시아인에서 최초로 검출된 *UGT1A1**37 대립유전자의 증례를 보고하고자 한다.

Corresponding author: Kyung-A Lee, M.D., Ph.D.

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine,

211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3531, Fax: +82-2-2019-4822, E-mail: KAL1119@yuhs.ac

<https://orcid.org/0000-0001-5320-6705>

Received: July 30, 2020

Revision received: September 1, 2020

Accepted: September 2, 2020

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2021, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article 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.

증례

69세 여성이 10일 전부터 발생한 황달을 주소로 내원하였다. 고혈압, 당뇨, 고지혈증으로 타 병원에서 약물치료 중인 것 이외에는 과거력, 가족력상 특이 소견은 없었다. 내원 당시 시행한 간기능 검사에서 AST 223 IU/L, ALT 215 IU/L, total bilirubin 32.9 mg/dL, gamma-GT 2,788 IU/L였으며 HBsAg, Anti-HCV 검사 결과는 음성이었다. 복부 컴퓨터 단층촬영상 담도 및 췌도의 확장을 동반한 3 × 1.6 cm 크기의 췌장 두부의 악성종양이 관찰되었고 종양표지자 검사에서 CA 19-9는 520.0 U/mL로 확인되었다. 이에 시행된 흡인

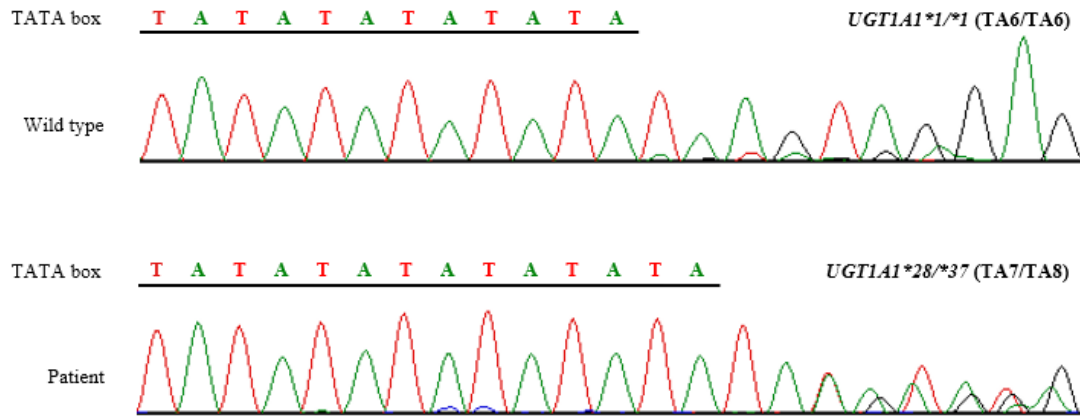


Fig. 1. Identification of the *UGT1A1**37 allele. Direct sequencing of DNA from the patient's blood sample identified a *UGT1A1**28/*37 genotype in the promoter region of *UGT1A1*. Each allele has seven or eight thymine-adenine (TA) repeats, respectively, instead of the six TA repeats that are found in the wild-type promoter.

생검상 선암종(adenocarcinoma)에 가까운 비정형세포(atypical cell)가 관찰되었으며 자기공명 담췌관조영술 및 양전자 컴퓨터 단층촬영 결과를 종합하였을 때 절제가 가능한 췌장암으로 판단되었다. 경피경간담관배액술 후 유문보존췌십이지장절제가 이루어졌으며 조직 검사 결과 American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System에 따라 IIB 기(T1N1M0) 도관선암종(ductal adenocarcinoma)으로 확인되었다.

절제술 후 보조요법으로 단독 항암치료가 결정되었으며 FOLFIRINOX 요법 약물 중 하나인 이리노테칸(irinotecan)의 독성 증가 가능성을 예측하기 위해 *UGT1A1* 유전형 검사를 시행하였다. 환자의 전혈로부터 Qiagen DNA Blood Mini Kit (QIAGEN Inc, Valencia, CA, USA)를 이용하여 DNA를 추출하였고, *UGT1A1* 유전자의 TATA box를 포함한 촉진부, 1번 엑손 및 근접 인트론 부위에 대한 중합효소연쇄반응법 및 직접염기서열분석법을 시행하였다. 중합효소연쇄반응에 사용된 시발체는 G71F (5'-GCTCCACCTTCTTTATCTCTGAA-3')와 G71R (5'-AGGCCATGAGCTCCTTGTT)이며 GeneAmp PCR system 9700 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)을 이용하여 증폭되었다. 전기영동을 통하여 증폭산물을 확인하였으며 DokDo-Prep gel extraction kit (Ecocell, Hanam, Korea)을 이용한 용출 및 알코올 정제 후 3500 Dx Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용한 직접염기서열분석이 시행되었다. 염기서열은 National Center for Biotechnology Information database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)에 등록된 *UGT1A1*의 표준염기서열 NM_000463.2을 참조하여 Sequencher 5.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)으로 분석되었으며, *UGT1A1* 대립유전자 명명법 가이드라인([https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/wp-content/uploads/2015/04/UGT-](https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/wp-content/uploads/2015/04/UGT-1A1-allele-nomenclature.html)

[1A1-allele-nomenclature.html](https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/wp-content/uploads/2015/04/UGT-1A1-allele-nomenclature.html))을 준수하였다. 분석 결과, 환자로 부터 *UGT1A1* 유전자 촉진부에 위치한 TATA box의 티민-아데닌(thymine-adenine, TA) 반복이 6개(TA6)인 야생형이 아닌 7개와 8개의 이형접합 형태(*UGT1A1**28/*37)로 관찰되었다(Fig. 1). 해당 유전형은 이리노테칸의 독성 증가와 연관되어 있고 특히 중증 호중구감소증 발생에 대한 보고가 있었다[8]. 이에 따라 본 환자에서는 젬시타빈(gemcitabine) 단독요법이 절제술 후 보조요법으로 최종 결정되었다. 6주기의 젬시타빈 치료 후 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영상 췌장암의 재발 소견은 관찰되지 않았으며 CA 19-9 수치는 16.8 U/mL로 확인되었다. AST와 ALT 수치는 각각 17 IU/L, 13 IU/L로 감소하였으며 total bilirubin도 0.8 mg/dL로 회복되었다. 6주기의 항암치료 동안 호중구감소증은 관찰되지 않았으며 치료기간 중 가장 낮은 호중구 수치를 보인 결과는 백혈구 $5.29 \times 10^9/L$, 호중구 분획 52.5%이었다. 그 외 항암치료 동안 설사를 포함한 약물 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

UGT는 어떤 물질을 수용성 대사산물로 전환시키는 글루쿠로나이드화(glucuronidation) 반응을 촉진하는 효소로서, 체내 내인성 물질뿐만 아니라 친유성 약물(lipophilic drug)을 포함한 외부 화합물을 대사하는데 중요한 역할을 한다[4]. *UGT1A1*은 UGT 아과(subfamily) 단백질로서 빌리루빈을 유일하게 글루쿠로나이드화시킬 뿐만 아니라 특정 약물 대사에 관여하고 있으며, *UGT1A1* 유전자의 다형성(polymorphism)에 따라 *UGT1A1*의 활성도가 다르게 나타날 수 있다[3, 6, 9, 10]. *UGT1A1* 유전자의 촉진부에 위치한 TATA box는 *UGT1A1*의 발현에 영향을 주는 변이가 빈번하게 일

어나는 곳으로, 5개부터 8개까지의 TA 반복을 보일 수 있으며 야생형인 *UGT1A1*1*은 6개의 TA 반복을 가진다[5]. TA 반복이 많아지는 *UGT1A1*28* (TA7), *UGT1A1*37* (TA8)의 경우 전사인자 II D-결합 단백질(transcription factor II D-binding protein)과의 친화도가 감소하여 *UGT1A1*의 활성도가 감소하게 되고[6, 11, 12] 결과적으로 길버트 증후군과 같은 고빌리루빈혈증 또는 항암제 독성 발생 가능성을 높인다[13-15].

이리노테칸은 토포이소머라제 I 억제제(topoisomerase I inhibitor)로 대장암, 췌장암 그리고 폐암과 같은 고형암의 항암치료에 사용되며 보통 다른 항암제와 함께 조합되어 투여된다[3, 16]. 이리노테칸은 체내로 주입된 후 카르복실에스테라아제(carboxylesterases)에 의해 SN-38으로 활성화되며 *UGT1A1*에 의해 글루쿠로나이드(glucuronide)와 결합되어 배출된다[3]. 이리노테칸의 독성에 따른 주요 부작용으로 중증 호중구감소증과 설사가 있다. 이러한 독성의 중증도는 이리노테칸의 농도 및 함께 투여되는 항암제 종류에 따라 영향을 받을 수 있으며, 특히 약물유전학적인 요인으로서 *UGT1A1*의 활성도를 감소시키는 대립유전자를 가진 환자일수록 독성이 증가하는 것으로 알려져 있다[16-18].

*UGT1A1*28* 대립유전자는 *UGT1A1*의 활성도를 약 30% 감소시키는 대립유전자로[6, 11, 12], 38.7-42.8%의 아프리카인과 31.9-47.0%의 코카시아인에서 관찰되며 아시아인에서는 12.9-20.9%로 상대적으로 낮은 빈도를 보인다[5-7]. *UGT1A1*37* 대립유전자의 경우 *UGT1A1*28* 보다 *UGT1A1* 활성도가 더욱 감소되는 특징을 가지고 있다[6]. 전체 인구집단에서의 *UGT1A1*37* 빈도는 매우 낮으며 주로 발견되는 인종은 아프리카인으로 3.4-6.9%에서 관찰되고 아시아인에서는 보고된 바 없다[5-7]. *UGT1A1*37* 대립유전자와 관련된 이리노테칸 독성 보고로 Riera 등[8]이 *UGT1A1*28/*37*을 가진 전이성 대장암 환자에서 이리노테칸 단독항암요법 이후 발생한 중증 호중구감소증을 보고한 바 있다. 해당 환자는 감소된 용량의 이리노테칸을 투여받았으나 결국 치명적인 패혈 쇼크(lethal septic shock)까지 발생했다.

본 환자에서는 췌장암 치료 전 *UGT1A1* 유전형 검사를 통해 이리노테칸의 사용을 배제하였으므로 *UGT1A1*37* 대립유전자 자체 효과에 따른 이리노테칸 독성을 환자에서 직접 확인할 수 없었으나 이전 연구 결과에서 시사한 바와 같이 이리노테칸 투여 전 *UGT1A1* 유전형 검사가 약물의 선택 및 농도 조절에 필수적인 검사임을 확인할 수 있었다[3, 8, 16, 19, 20]. 낮은 빈도로 인해 아직까지 *UGT1A1*37* 대립유전자를 가진 환자의 이리노테칸 독성 양상이 명확히 알려지지 않았으나 약물 선택에 대한 가이드라인을 정립하기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

*UGT1A1*은 글루쿠로나이드화 반응을 촉진시키는 효소의 일종으로 빌리루빈 및 약물 대사에 관여한다. 특정 *UGT1A1* 유전자 다형성을 보유할 경우 *UGT1A1* 발현이 감소할 수 있는데, *UGT1A1* 유전자의 촉진자 부위에 위치한 TATA box에서 티민-아데닌 반복이 증가하는 *UGT1A1*28* 대립유전자가 대표적이다. 이리노테칸은 고형암의 항암치료에 사용되며 체내에서 SN-38으로 활성화되고 *UGT1A1*에 의해 글루쿠로나이드와 결합되어 제거된다. *UGT1A1*28*과 같이 *UGT1A1*의 활성도가 감소하는 경우 이리노테칸의 독성이 증가하여 중증 호중구감소증 및 설사와 같은 부작용이 발생할 수 있다. *UGT1A1*37* 대립유전자는 아시아인에서 보고된 바 없는 드문 대립유전자로서 *UGT1A1*28* 보다 *UGT1A1* 활성도가 더욱 감소되어 중증 호중구감소증과 연관되어 있음이 보고된 바 있다. 저자들은 췌장암으로 진단받은 69세 여성 환자에게서 *UGT1A1*37* 대립유전자를 아시아인에서 최초로 검출하였으며 치료 전 유전형 분석을 통하여 본 환자에서 이리노테칸에 대한 독성 반응의 발생 위험도가 증가할 것을 고려하여 이리노테칸을 배제하는 치료법으로 결정하였다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

- Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for *UGT1A1*. Pharmacogenet Genomics 2014;24:177-83.
- Kim JJ, Oh J, Kim Y, Lee KA. Genetic spectrum of *UGT1A1* in Korean patients with unconjugated hyperbilirubinemia. Ann Lab Med 2020;40: 281-3.
- Marques SC and Ikediobi ON. The clinical application of *UGT1A1* pharmacogenetic testing: gene-environment interactions. Hum Genomics 2010;4:238-49.
- Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarrellos M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for *UGT1A1* and atazanavir prescribing. Clin Pharmacol Ther 2016;99:363-9.
- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (*UGT1A1*) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:

- 8170-4.
6. Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J* 2003;3:136-58.
7. AlFadhli S, Al-Jafer H, Hadi M, Al-Mutairi M, Nizam R. The effect of *UGT1A1* promoter polymorphism in the development of hyperbilirubinemia and cholelithiasis in hemoglobinopathy patients. *PLoS One* 2013;8:e77681.
8. Riera P, Salazar J, Virgili AC, Tobeña M, Sebio A, Gallano P, et al. Relevance of *CYP3A4**20, *UGT1A1**37 and *UGT1A1**28 variants in irinotecan-induced severe toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1389-92.
9. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different *UGT1A1* polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5151-9.
10. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008;9:703-15.
11. Hsieh TY, Shiu TY, Huang SM, Lin HH, Lee TC, Chen PJ, et al. Molecular pathogenesis of Gilbert's syndrome: decreased TATA-binding protein binding affinity of *UGT1A1* gene promoter. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:229-36.
12. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
13. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996;347:578-81.
14. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramírez J, Karrison T, et al. *UGT1A1**28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2:43-7.
15. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic variants in the *UDP-glucuronosyltransferase 1A1* gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-8.
16. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1229-54.
17. Shirasu H, Todaka A, Omae K, Fujii H, Mizuno N, Ozaka M, et al. Impact of *UGT1A1* genetic polymorphism on toxicity in unresectable pancreatic cancer patients undergoing FOLFIRINOX. *Cancer Sci* 2019;110:707-16.
18. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of *UGT1A1**28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J* 2014;14:120-9.
19. Palomaki GE, Bradley LA, Douglas MP, Kolor K, Dotson WD. Can *UGT1A1* genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genet Med* 2009;11:21-34.
20. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. *UGT1A1**28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1290-5.