

# 아시아인종에서 만성골수성백혈병과 Glutathione S-transferase 유전자 다형성의 메타분석 Association between the Polymorphism of Glutathione S-transferase Genes and Chronic Myeloid Leukemia in Asian Population: a Meta-analysis

김희성

단국대학교 의과대학 제일병원 진단검사의학과

Hee Sung Kim(praylake7@gmail.com)

## 요약

아시아인종에서 만성골수성백혈병(Chronic myeloid leukemia; CML)과 Glutathione S-transferase (GST) 유전자 다형성과 관련된 감수성을 검증하기 위해, 2017년 7월까지 발표된 9편의 논문들을 메타분석에 인용하였다. GST 유전자 다형성의 아형 중 M1 (GSTM1)과 T1 (GSTT1)의 유전자의 null, present 유형을 개별적으로 분석하였다. CML 환자와 GST 유전자 다형성 사이에 연관성이 발견되었다(GSTM1; OR=1.306, 95% CI=1.091-1.563, p=0.004, GSTT1; OR=1.987, 95% CI=1.438-2.746, p=0.000). 또한, CML 환자와 GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합 null 유형의 연관성이 있었다(OR=4.191, 95% CI=2.833-6.201, p=0.000). 이와 같이, 아시아인종에서 GSTM1 유전자 다형성, GSTT1 유전자 다형성, GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합은 CML 환자의 위험인자가 될 수 있다.

■ 중심어 : | 만성골수성백혈병 | 메타분석 | Glutathione S-transferase | 유전자 다형성 |

## Abstract

To verify the association between susceptibility to chronic myeloid leukemia (CML) and GSTM1, GSTT1 gene polymorphisms in Asian populations, 9 papers published until July 2017 were cited in a meta-analysis. The null and present types of the GSTM1, GSTT1 gene were analyzed individually. The significant association was found between CML and GST polymorphism (GSTM1; OR=1.306, 95% CI=1.091-1.563, p=0.004, GSTT1; OR=1.987, 95% CI=1.438-2.746, p=0.000). In addition, there was association between CML and the null type of the combination GSTM1-GSTT1 polymorphisms (OR=4.191, 95% CI=2.833-6.201, p=0.000). Thus, genetic polymorphisms of the GSTM1, GSTT1 and combination GSTM1-GSTT1 polymorphism in Asian populations may be risk factors for CML.

■ keyword : | Chronic Myeloid Leukemia | Meta-analysis | Glutathione S-transferase | Gene Polymorphism |

## I. 서론

백혈병은 조혈전구세포의 이종 클론성 질환이고, 유

전적 변이가 중요한 원인 중 하나로 알려져 있다[1]. 발암 물질 같은 생체 이물질을 대사하고 제거하는 능력은 인체의 여러 보호기작 중 첫 번째 단계로 보고되었다

접수일자 : 2017년 09월 04일

수정일자 : 2017년 09월 19일

심사완료일 : 2017년 09월 27일

교신저자 : 김희성, e-mail : praylake7@gmail.com

[2]. 분자역학연구를 통해 대사에 관여하는 효소들의 유전자 다형성이 백혈병을 포함한 여러 종양의 위험성에 관련되어 영향을 미친다는 것을 증명했다[3]. 백혈병은 미성숙 백혈구의 비정상적인 증식으로 인한 암으로 4 가지 형태로 구분이 된다. 급성 림프아구성 백혈병(Acute lymphoblastic leukemia; ALL), 만성림프구성 백혈병(Chronic lymphocytic leukemia; CLL), 급성골수성 백혈병(Acute myelogenous leukemia; AML) 및 만성골수성 백혈병(Chronic myelogenous leukemia; CML)로서 급성 백혈병은 림프아구나 골수아구 같은 미성숙 혈액세포의 비정상적인 증식이 이루어져 있으며, 즉시 치료가 필요하다. 반면, 만성백혈병 환자는 즉시 치료를 요하지는 않는다[4]. CML은 유전적인 이상과 직접적으로 관련이 있는 중요한 신생이상증 중 하나로 생각되어왔다. 초기 CML 환자의 30-50%는 증상이 없지만, 피로, 식욕부진, 복부 팽만 등의 증상이 나타나기도 한다[5][6]. CML의 진단에는 말초혈액에서의 도말검사(Peripheral Blood Smear; PBS)나 골수천자검사를 통한 필라델피아(Ph+)염색체의 발견으로 진단을 하게 되며, 이것은 후천적인 세포유전학적 이상으로 9번 염색체와 22번 염색체가 각각의 장완 중간부위가 절단되어 전좌된 세포인 BCR-ABL1로 인하여 질병으로 이환 된다[6].

활성화된 티로신키나아제 증가는 백혈병의 시작과 유지에 관여한다. 하지만, 필라델피아 염색체의 기원은 잘 알려져 있지 않다[7][8]. CML과 관련 있는 유일한 원인 인자는 방사능 노출이다. 하지만, 독소나 발암 물질의 노출 같은 환경적 요인이 신생물 생성과 관련이 있을 수 있다. 특히 벤젠에서 유래한 세포독성 및 유전독성인자에 대한 환경노출은 CML의 위험 증가와 관련이 있을 수 있음이 알려져 있다[8].

글루타티온 S-트랜스퍼라아제(Glutathione S-transferase; GST)는 용해성 GST와 "MAPEG (Membrane Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism)"과 같은 2가지 단백질 슈퍼패밀리에 속하는 효소이다. 수용성 GST는 25kDa 아단위의 이량체이며, 퀴논, 에폭시드, 하이드로퍼옥사이드와 같은 GST 기질의 주요 화학적 분류에 외인성 및 내인

성 화합물을 모두 포함한다[9].

인간 GST는 막과 결합된 마이크로솜과 세포질 계통의 두 개의 슈퍼패밀리로 뚜렷하게 구분된다. 마이크로솜 GST는 류코트리엔과 프로스타글란딘의 내인성 대사에 중요한 역할을 한다[10][11]. 세포질 GST는  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\omega$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\zeta$ 의 6 가지로 분류된다.  $\alpha$ ,  $\mu$  및  $\pi$  클래스의 포유동물 GST는 S-핵실글루타티온-세파로스 또는 S-핵실글루타티온-아가로오스와 같은 매트릭스에 친화성이 높아 잘 결합한다[9]. 그러나 세타(Theta)와 같은 다른 종류의 GST는 빈약하거나 전혀 결합하지 못한다[12]. GST는 글루타티온의 접합을 촉매하고 세포독성 발암 물질 및 대사산물의 해독에 관여하는 생물변환 효소를 암호화하는 슈퍼젠(supergene) 계열의 유전자로 널리 알려져 있다. 담배 연기에서 발견되는 GST 기질에는  $\alpha$ - 및  $\beta$ -불포화 카보닐, 다환 방향족 탄화수소 및 산화성 스트레스를 통한 세포 손상을 일으키는 반응성 산소종(ROS)이 포함된다. 이 유전자의 변이는 글루타티온 접합을 감소시키므로 발암물질 노출과 산화스트레스의 해로운 영향에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다[13]. 기존 연구를 통해 ROS는 암의 원인이며, DNA 손상을 일으킨다고 알려져 있다[14]. 이러한 라디칼들은 다발성 경화증, 파킨슨, 자가면역질환, 노화와 같은 인간의 수많은 질병의 원인으로 관련되어 있다[15]. 글루타티온 S-전이효소 theta 1 (GSTT1)은 ROS와 같은 다양한 친 전자성 화합물에 글루타티온의 결합을 통해 해독에 참여한다[16].

오늘날 많은 역학연구에서 CML과 같은 종양형성에 GSTM1 (Glutathione S-transferase mu1)과 GSTT1 유전자 다형성이 관련되어 있음이 알려졌다[17]. GSTM1, GSTT1 및 GSTP1 유전자 돌연변이는 환경적인 독소나 발암 물질의 감수성 증가로 인해 암의 증가와 관련이 있다[18][19]. 이 세 가지 유전자 다형성이 지리적 특성과 인종에 따라 CML의 감수성에 어떤 영향을 미치는지를 알아내기 위해 수많은 연구들이 수행되었다[19][20]. 인종에 따른 GSTM1과 GSTT1 null 유전자형 빈도의 변화는 독성화학물질에 대한 다양한 반응을 설명하는데 도움이 될 수 있다[21]. GSTM1과 GSTT1은 인종에 따라 유전적 다형성을 나타내며, 특

정한 효소활성 없이 상응하는 유전자 좌에서 유전자의 동형접합체 결실을 나타내는 개체군이 많다[22]. 따라서 발암물질 대사효소를 암호화하는 유전자 다형성은 암에 대한 감수성을 결정하는데 관련성이 있다. 발암물질의 활성화에 관여하는 효소(phase-I)보다 활동적인 형태를 지니고 있거나 해독효소(phase-II)의 덜 효율적인 대립 유전자는 암의 위험이 더 크다[23][24].

이러한 연구 결과는 인종, 지리적 영역, 나이 같은 특정한 요소들의 차이로 인해 종종 모순된 연구결과를 나타냈다. 이차적인 연구의 가장 좋은 방법 중 하나로 인식되는 메타분석은 이러한 모순을 통합하기 위해 사용할 수 있다. 또한, 메타분석은 관련된 연구결과들을 체계적으로 요약하고 분석하는데 이용된다[19]. 메타분석의 신뢰성을 높이기 위해, 높은 연관성, 정보를 가진 출판된 연구결과들의 축적이 필요하다[25]. 보통 유전자를 이용한 연구의 메타분석에서는 개별 연구의 표본 크기는 작아 단일 연구의 힘은 매우 낮다. 하지만, 연구결과들 간의 이질성이 크지 않고, 많은 연구 자료들 간의 통합은 연구결과들의 힘을 높이고 상당한 이점을 얻을 수 있다[25][26].

본 연구에서는, 아시아 인종에서 CML 환자와 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성이 CML의 발생 위험성에 어떠한 연관성이 있는지를 알아보기 위해 기존 연구들을 통합하여 메타분석을 통해 조사하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 기존 논문 검색 전략

CML 환자와 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성 사이의 연관성을 확인하기 위해 EMBASE, GOOGLE, KISS, MEDLINE, PubMed의 데이터베이스에서 2017년 7월까지 언어에 제한 없이 환자군 연구 및 대조군 연구를 검색하였다. "Glutathione S-transferase", "GSTM1 또는 GSTT1", "polymorphism", "polymorphisms 또는 variant", "CML (chronic myeloid leukemia)" 라는 용어를 사용하였다. 이 연구는 인간에 국한하였고, 정상인 대조군 그룹이 아니거나,

환자군, 대조군 연구가 아니면 제외하였고, 충분한 데이터를 제공해주지 않는 논문들도 제외하였다. 추가 연구는 원본 또는 리뷰 기사를 직접 검색하였다. 데이터 또는 데이터 하위 집합이 두 개 이상의 논문에서 발표된 경우, 표본 크기가 큰 유전자 데이터만 포함했다.

### 2. 메타분석을 위한 논문의 선정 기준

GST 유전자 다형성(GSTM1과 GSTT1)과 CML 사이의 관련성을 평가했다. 환자군-대조군 연구를 사용하였으며, 95% 신뢰구간(CI, confidence intervals)으로 교차비(OR, odds ratio)를 추정하기에 충분히 포함된 자료를 사용하였다.

### 3. 메타분석을 위한 논문데이터 추출

메타분석을 이용하여 연구를 해온 전문가의 도움으로 독립적인 데이터를 추출하고 모든 항목에 대한 합의를 이룬 자료를 선택했다. 두 연구자가 다른 결과를 얻은 경우 데이터를 다시 확인하고 누락된 데이터가 없도록 합의과정을 거쳤다. 첫 번째 저자의 이름, 출판 연도, 출신 국가, 인종, 사례 및 대조군 및 GST 유전자 다형성(GSTM1 및 GSTT1)의 유전자형 빈도를 포함하고 있는 논문에서 추출한 데이터를 사용했다. 인종은 아시아인종으로 국한했다.

### 4. 메타분석을 위한 논문데이터의 통계분석

메타분석은 Comprehensive Meta-analysis statistical software (Biostat, Englewood, NJ, USA) 프로그램을 사용하여 수행했다. 풀링된 p 값, Odd Ratio (OR), 95% Confidence Interval (CI)을 사용하여 CML의 위험성과 GST 유전자 다형성(GSTT1 및 GSTM1) 사이의 관련성을 조사하였다. 변량효과모형 또는 고정효과모형을 사용했고, 지배적 모형과 열성 모형 및 대립 형질에 대해 상응하는 95% CI와의 OR을 각각 계산하였다.  $p < 0.05$ 는 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

연구의 이질성을 평가하기 위해  $\chi^2$ -test 기반 Q 통계 시험을 사용하였다. 또한  $I^2$  test를 통해 이질성의 효과를 평가하였다.  $I^2$  은 25%, 50%, 75%를 기준 값으로 각

표 1. 메타분석을 위한 아시아인종에서 선별한 GST 유전자 다형성 자료

Author	Year	Country	Case/Control	GSTM1				GSTT1				
				Case		Control		Case		Control		
				Null	Present	Null	Present	Null	Present	Null	Present	
Hishida, A.[21]	2005	Japanese	Eastern Asia	51/476	26	25	249	227	29	22	238	238
Mondal, B. C.[22]	2005	Indian	South Asia	81/123	23	58	34	89	16	65	9	114
Bajpai, P.[24]	2007	Indian	South Asia	80/105	24	56	26	79	16	64	9	96
Chen, H. C.[27]	2008	Chinese	Eastern Asia	108/204	58	50	113	91	51	57	100	104
Taspinar, M[28]	2008	Turkish	Western Asia	107/130	48	59	55	75	43	64	25	105
Bhat, G.[29]	2012	Kashmiri	South Asia	75/124	31	44	43	81	27	48	26	98
Ozten, N.[30]	2012	Turkish	Western Asia	106/190	48	58	81	109	47	59	35	155
Walid Al-Achkar(1) [31]	2014	Syrian	Western Asia	126/172	54	72	39	133	34	92	27	145
Walid Al-Achkar(2)[32]	2017	Syrian	Western Asia	96/180	37	59	41	139	22	74	29	151
Total	-	-	-	830/1,704	349 (42.0%)	481 (58.0%)	681 (40.0%)	1,023 (60.0%)	285 (34.3%)	545 (65.7%)	498 (29.2%)	1,206 (70.8%)

표 2. 아시아인종에서 GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합과 CML의 감수성 사이의 분석자료

Author	Year	Country	Combination GSTM1-GSTT1 null		Other genotype		
			Case	Control	Case	Control	
Bajpai, P.	2007	Indian	South Asia	5	3	75	102
Bhat, G.	2012	Kashmiri	South Asia	11	8	64	116
Ozten, N.	2012	Turkish	Western Asia	27	6	79	184
Taspinar, M	2008	Turkish	Western Asia	24	8	83	121
Walid Al-Achkar(1)	2014	Syrian	Western Asia	20	7	106	165
Walid Al-Achkar(2)	2017	Syrian	Western Asia	12	8	84	172
Total	-	-	-	99 (71.2%)	40 (28.8%)	481 (36.3%)	860 (63.7%)

표 3. GSTM1 유전자 다형성과 GSTT1 유전자 다형성의 메타분석과 CML의 위험성

Genotype	n	Effect model	$I^2$	OR	95% CI	P-value
GSTM1 null	9	Fixed	44.879	1.306	1.091-1.563	0.004
GSTT1 null	9	Random	59.716	1.987	1.438-2.746	<0.001
Combination GSTM1-GSTT1 null	6	Fixed	17.300	4.191	2.833-6.201	<0.001

각 이질성이 낮음, 중간, 높음으로 정의하였다. Q 시험이  $p < 0.05$ 이거나  $I^2$  통계가  $>50\%$  인 경우 DerSimonian-Laird 방법의 변량효과모형을 채택했고,  $<50\%$ 인 경우 Mantel-Haenszel 방법의 고정효과모형을 채택했다.

### III. 결과

#### 1. 아시아인종에서 CML 환자의 GSTM1 유전자 다형성 분석

본 연구는 9편의 연구결과를 토대로 메타분석을 시행

하였다. 9편의 논문에서 830명의 CML 환자군과 1,704명의 대조군을 사용하였다[표 1].

GSTM1 유전자 다형성의 환자군의 null 유형의 빈도는 349건(42.0%), present 유형의 빈도는 481건(58.0%)을 보였으며, 대조군의 null 유형의 빈도는 681건(40.0%), present 유형의 빈도는 1,023건(60.0%)으로 나타났다. CML 환자군의 GSTM1 유전자 다형성은 대조군에 비해(42.0% 대 40.0%) 높았고, 이질성(null 유형 대 present 유형,  $p=0.004$  및  $I^2=44.879$ ), 고정효과모형을 사용하였다.

전반적으로, GSTM1 유전자 다형성과 CML 환자 간에 상당한 연관성이 있다는 것을 null 유형 대 present

유형에서 확인할 수 있었다(OR=1.306, 95% CI=1.091-1.563, p=0.004, [그림 1A]). 이와 같이, GSTM1 유전자 다형성의 null 유형이 아시아 인종에서 CML 환자의 위험 인자가 될 수 있음을 나타내었다.

### 2. 아시아인종에서 CML 환자의 GSTT1 유전자 다형성 분석

본 연구는 9편의 연구결과를 토대로 메타분석을 시행하였다. 9편의 논문에서 830명의 CML 환자군과 1,704명의 대조군을 사용하였다[표 1].

GSTT1 유전자 다형성의 환자군의 null 유형의 빈도는 285건(34.3%), present 유형의 빈도는 545건(65.7%)을 보였으며, 대조군의 null 유형의 빈도는 498건(29.2%), present 유형의 빈도는 1,206건(70.8%)으로 나타났다. CML 환자군의 GSTT1 유전자 다형성은 대조군에 비해(34.3% 대 29.2%) 높았고, 이질성(null 유형 대 present 유형, p<0.001 및  $I^2=59.716$ ), 변량효과모형을 사용하였다.

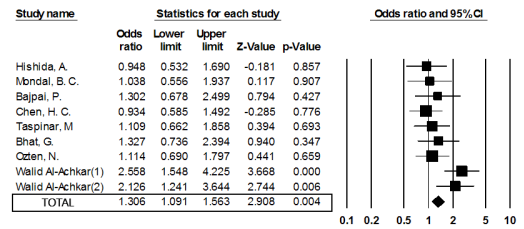
전반적으로, GSTT1 유전자 다형성과 CML 환자 간에 상당한 연관성이 있다는 것을 null 유형 대 present 유형에서 확인할 수 있었다(OR=1.987, 95% CI=1.438-2.746, p=0.000, [그림 1B]). GSTT1 유전자 다형성 null 유형이 아시아 인종에서 CML 환자의 위험 인자가 될 수 있음을 나타내었다.

### 3. 아시아인종에서 CML 환자의 GSTM1-GSTT1 유전자 조합 분석

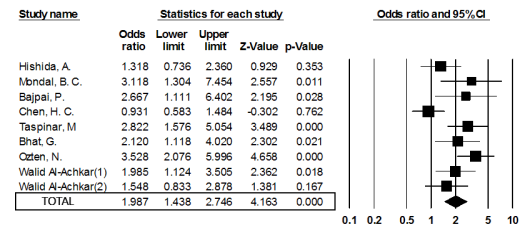
본 연구는 6편의 연구결과를 토대로 메타분석을 시행하였다.

아시아인종에서, GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합 null 유형의 환자군은 99건(71.2%), 대조군은 40건(28.8%)을 보였으며, 다른 유형의 유전자형(other genotype)의 환자군은 481건(36.3%), 대조군은 860건(63.7%)으로 나타났다. CML 환자군과 GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합 null 유형의 빈도는 대조군에 비해(71.2% 대 36.3%) 높았다. 이질성(present 유형 대 null 유형, p<0.000 및  $I^2=27.624$ ), 고정효과모형을 사용하였다.

A. 아시아 인종에서 CML 환자와 GSTM1 유전자 다형성간의 분석



B. 아시아 인종에서 CML 환자와 GSTT1 유전자 다형성간의 분석



C. 아시아 인종에서 CML 환자와 GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합 null의 Odds Ratio, 95% Confidence Interval forest plot

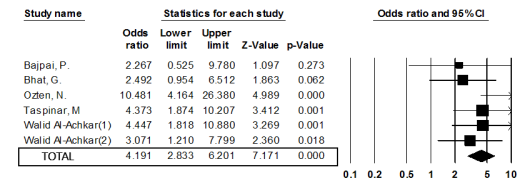


그림 1. 아시아인종에서의 CML 환자와 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성, GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합 null의 Odds Ratio, 95% Confidence Interval forest plot

GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 null 조합은, 다른 유형의 유전자형과 비교하여 GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합 null 유형과 CML 환자 간에 상당한 연관성이 있음을 시사한다(OR=4.191, 95% CI= 2.833-6.201, p=0.000, [그림 1C]).

이와 같이, 아시아인에서 GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합 null 유형은 CML 환자의 위험 요인이 될 수 있음을 나타낸다.

## IV. 논의

본 연구는, 메타분석을 통해 아시아 인종에 국한하여 CML 환자와 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성의 연관성에 대해 분석하였다. GSTP1 유전자 다형성은 M. Karkucak와 K. Sailaja 2편으로 표본의 수가 적어 과대

해석으로 이어질 수 있어 이번 연구에서 제외하였다 [20][33].

인종에 따른 GST 유전자 다형성의 차이에 초점을 두었고, 특히, 아시아인종에서의 CML 환자의 발병 위험과 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성 사이의 연관성을 조사하였다. H.R. He[19] 연구에서와 마찬가지로, GSTT1 유전자 다형성의 메타 분석은 CML 환자의 발병 위험성과 관련성이 있음을 보여주었지만, GSTM1 유전자 다형성은 H.R. He의 연구 결과와 달리 CML 환자의 발병 위험성과 유의한 결과를 보였다( $p=0.004$ ). H.R. He의 연구에서는, 전반적으로 메타분석에서 CML 환자와 GSTM1 유전자 다형성의 연관성은 유의하지 않은 결과를 보여주었고, GSTT1 유전자 다형성에 대해서는 유의한 결과를 보였다[19]. 그러나 이러한 연구 결과들은 인종, 지리적 영역, 연령과 같은 특정 요소의 차이에 따라 종종 모순된 결과를 나타냈다.

GSTM1 유전자 다형성은 인종에 따른 차이가 존재하는데, 전 세계적으로 인종에 따라 22-67% 보고되었으며, 아프리카계 미국인, 인도인에서 빈도가 낮고 백인, 아시아 인종에서 빈도가 높았다[34-36]. 브라질의 아프리카계 미국인에서 47-58%, 아메리카인에서는 52-55%, 브라질 도시 인구에서 35-63% 이다 [34][36][37].

H.R. He와 E. Zintzaras[38]의 메타분석에서는, CML 환자와 GSTT1 유전자 다형성에 연관성이 있음에도 불구하고, 인도와 터키에서는 연관성이 높았지만, 동아시아(일본과 중국), 독일, 브라질에서는 연관성이 발견되지 않았다[21][22][27][28]. CML 환자의 일차성 병변인 t(9,22) 상호 염색체 전좌(필라델피아 염색체)는 다중 신호 전달 경로를 탈 규제할 수 있는 융합단백질을 생성함에 따른 만성기의 CML 환자의 초기 징후와 일치한다. GSTT1 유전자 다형성은 유전성 전좌를 생성할 수 있는 산화에틸렌 같은 유전독성물질의 대사에 관여한다. 자발적 염색체 이상이나 자매 염색체 교환 빈도는 아마도 내인성 산화에틸렌으로 인해 GSTT1 유전자 다형성에서 더 높기 때문이다[39]. 따라서 GSTT1 유전자 다형성의 손실은 필라델피아 염색체의 생성에 영향을 미침으로 CML로 이어질 수 있다. 또한,

GSTT1 유전자 다형성의 결실, 특히 GSTM1 유전자 다형성과 GSTT1 유전자 다형성의 감소는 터키와 인도의 연구에서 CML 환자의 위험성을 증가시키지만 다른 국가에서는 그렇지 않은 것으로 나타났기 때문에, 화학물질에 대한 노출이 이 집단에서 더 자주 발생하는 것으로 생각되었다. 예를 들어, 터키에서는 신발제조 즉, 벤젠 노출과 관련이 있을 수 있으며 CML 환자의 위험 요인으로 여겨지는 증거를 찾아볼 수 있었다[8][40]. 하지만, 최근의 메타분석은 벤젠과 CML 환자의 노출 사이의 연관성을 확인하지 못했다[41]. 화학 발암물질은 해독이나 하나 이상의 다른 암 유발유전자와의 연관성 감소에 의한 CML 환자 발병 감수성과의 관련성을 시사한다. 환경 독성물질로 인한 백혈병에서 조혈시스템의 최적의 보호를 위해 해독효소인 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성의 활성형태가 필요할 수 있지만 보호 효과의 대부분을 차지하는 GSTT1 대립유전자는 특정 개체군에서만 가능하거나 특정 조건에서만 환경독성물질에 노출된다. 특정 환경노출, GST 유전자형, DNA 복구 효소다형성 및 다른 인종 집단에서의 CML 환자의 위험성 사이의 관계에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

H. R. He 및 E. Zintzaras 연구에서, GSTM1 유전자 다형성에 대한 연관성 기여와 GSTT1 유전자 다형성의 일치되지 않은 결과는 2상 대사경로 또는 CML 환자 발병 위험성에 영향을 미치는 GST 유전자 다형성의 확인되지 않은 기능적 돌연변이와 관련된 다른 변이 때문일 수 있다. 유전자-유전자 상호작용은 유전자 개개의 변이보다 CML 환자 발병 위험성의 주된 요인이 될 수 있으며 유전자형 조합 또는 일배체형의 메타분석은 단일유전자변이형보다 더 신뢰할 수 있는 정보를 제공할 수 있다[42]. 감수성 유전자 좌의 탐색은 기여하는 유전자 좌와 감수성 대립 유전자의 수가 증가함에 따라 복잡해질 수 있다[43]. CML 환자의 발병 기전을 밝히기 위해서는 동일하거나 다른 병리생리학적 경로에서 많은 수의 유전변이체의 검사가 필요할 수 있다[44]. 그러나 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성 조합이 발암 위험성이 높다는 보고가 있다[24]. GSTM1, GSTT1 유전자 다형성은 이미 만성림프구성백혈병, 유행암, 위암,

폐암, 대장암과 같은 다른 유형의 암과 연관되어 있어 CML 환자 발생도 이들의 역할을 배제할 수 없다 [45][46].

또한, CYP1A1 Val 대립 유전자 보유자가 발암 물질에 노출되었을 때, 발암물질의 발암효과는 효소 활성의 증가로 더욱 강력해질 수 있다. 따라서 CYP1A1 Val 대립 유전자, GSTM1, GSTT1 유전자 다형성이 함께 있다면 DNA에 부가물이 축적되어 세포에 다른 종류의 돌연변이를 일으킨다. 이것은 인간세포에서 암이 형성되는 원인이 될 수 있다[47].

메타분석에서 데이터 통합 과정 중 몇 가지 문제가 발생할 수 있는데, 그 첫 번째는 메타분석에 이용된 연구의 환자군의 수가 적을 경우이다. 환자군-대조군 연구에서 유전자형과 암 발병 위험성 사이의 연관성을 예측하는데 있어 표본 크기가 중요한 역할을 한다. 그래서 아주 적은 표본을 이용한 연구는 실제적인 연관성의 과대평가로 이어질 수 있다[48]. 따라서 비교적 적은 수의 연구에 기초한 메타분석의 결과는 신중하게 해석되어야 한다[49]. 또한 통제되지 않은 혼란 요인과 내부적인 선택 편향의 결과로 여러 연구결과 사이에 이질성이 존재할 수 있다. 이질성은 피할 수 없지만, 민감도 분석과 무작위 효과 모델을 사용하여 이 문제를 해결한다. 민감도 분석은 연구들 간의 이질성을 감소시키고, 무작위 효과모델은 연구들 간의 다양성을 완전히 허용한다. 높은 이질성은 인종과 연구의 설계 및 수행의 차이 때문일 수 있는데, 메타분석에서 이질성을 피하기 위해 여러 유사한 연구들을 통합해야 한다[42]. 또한 메타분석은 여러 연구들이 왜 다른 결론에 도달하는지 검토할 수 있는 기회를 제공 한다[50].

메타분석에서 발견된 내용을 해석할 때 두 가지 제한 사항을 고려해야 하는데, 조정되지 않은 추정치에 근거한 결과는 더 정밀한 분석을 하기 위해서 연구자가 개별 데이터를 사용하여 연령, 인종, 가족력, 환경적 요인, 생활방식을 포함한 공변량을 조정할 수 있도록 해야 한다. 메타분석에서는 출판된 연구만 포함되는데, 중요하지 않거나 부정적인 결과로 인해 출판되지 않을 수 있는 일정 정도의 출판 편향이 있을 수 있다[19].

## V. 결론

본 연구는, 메타분석을 통해 아시아 인종에서 CML 환자와 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성의 연관성에 대해 분석하였다. 인종에 따른 GST 유전자 다형성에 초점을 두었고, 아시아인종에서의 CML 환자의 발병 위험과 GSTM1, GSTT1 유전자 다형성 사이의 연관성을 조사하였다. 그 결과, GSTM1, GSTT1 유전자 다형성의 메타 분석은 CML 환자의 발병 위험성과 관련성이 있음을 보여주었다. GSTM1-GSTT1 유전자 다형성 조합과 CML 환자 발병 위험성과 연관성이 있음을 확인하였다. 하지만, 본 연구는 제한적인 표본 수에 따른 과대해석에 주의하여야 하며, 다른 지리적, 민족적 측면에서 더 넓은 범위의 환자군을 포함하는 보완이 필요하다. 또한, GST 유전자 다형성과 CML 환자 내의 다른 단일 뉴클레오타이드 다형성 사이의 관계를 조사하기 위해 또 다른 연구가 수행되어야 할 필요가 있다.

## 참 고 문 헌

- [1] E. Estey and H. Dohner, "Acute myeloid leukaemia," *Lancet*, Vol.368, No.9550, pp.1894-1907, 2006.
- [2] J. D. Hayes, J. U. Flanagan, and I. R. Jowsey, "Glutathione transferases," *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, Vol.45, pp.51-88, 2005.
- [3] A. Hatagima, "Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility," *Cad Saude Publica*, Vol.18, No.2, pp.357-377, 2002.
- [4] D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M. J. Borowitz, M. M. Le Beau, C. D. Bloomfield, M. Cazzola, and J. W. Vardiman, "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia," *Blood*, Vol.127, No.20, pp.2391-2405, 2016.

- [5] E. Jabbour and H. Kantarjian, "Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management," *Am J Hematol*, Vol.89, No.5, pp.547-556, 2014.
- [6] S. O'Brien, J. P. Radich, C. N. Abboud, M. Akhtari, J. K. Altman, E. Berman, P. Curtin, D. J. DeAngelo, M. Deininger, S. Devine, A. T. Fathi, J. Gotlib, M. Jagasia, P. Kropf, J. O. Moore, A. Pallera, V. V. Reddy, N. P. Shah, B. D. Smith, D. S. Snyder, M. Wetzler, K. Gregory, and H. Sundar, "Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015," *J Natl Compr Canc Netw*, Vol.12, No.11, pp.1590-1610, 2014.
- [7] M. W. Deininger, J. M. Goldman, and J. V. Melo, "The molecular biology of chronic myeloid leukemia," *Blood*, Vol.96, No.10, pp.3343-3356, 2000.
- [8] J. Bjork, M. Albin, H. Welinder, H. Tinnerberg, N. Mauritzson, T. Kauppinen, U. Stromberg, B. Johansson, R. Billstrom, Z. Mikoczy, T. Ahlgren, P. G. Nilsson, F. Mitelman, and L. Hagmar, "Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia?," *Occup Environ Med*, Vol.58, No.11, pp.722-727, 2001.
- [9] P. D. Josephy, "Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology," *Human genomics and proteomics : HGP*, Vol.2010, p.876940, 2010.
- [10] P. J. Jakobsson, S. Thoren, R. Morgenstern and B. Samuelsson, "Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol.96, pp.7220-7225, 1999.
- [11] D. M. Townsend, K. D. Tew, and H. Tapiero, "The importance of glutathione in human disease," *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, Vol.57, pp.145-155, 2003.
- [12] P. Jemth, G. Stenberg, G. Chaga and B. Mannervik, "Heterologous expression, purification and characterization of rat class theta glutathione transferase T2-2," *The Biochemical journal*, Vol.316(Pt 1), pp.131-136, 1996.
- [13] A. M. Ghelani, A. Samanta, A. C. Jones, and S. S. Mastana, "Association analysis of TNFR2, VDR, A2M, GSTT1, GSTM1, and ACE genes with rheumatoid arthritis in South Asians and Caucasians of East Midlands in the United Kingdom," *Rheumatology international*, Vol.31, pp.1355-1361, 2011.
- [14] B. T. Ashok and R. Ali, "Binding of human anti-DNA autoantibodies to reactive oxygen species modified-DNA and probing oxidative DNA damage in cancer using monoclonal antibody," *International journal of cancer. Journal international du cancer*, Vol.78, pp.404-409, 1998.
- [15] B. T. Ashok and R. Ali, "The aging paradox: free radical theory of aging," *Experimental gerontology*, Vol.34, pp.293-303, 1999.
- [16] B. Ardesjo, C. M. Hansson, C. E. Bruder, F. Rorsman, C. Betterle, J. P. Dumanski, O. Kampe, and O. Ekwall, "Autoantibodies to glutathione S-transferase theta 1 in patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune diseases," *Journal of Autoimmunity*, Vol.30, pp.273-282, 2008.
- [17] C. Duggan, R. Ballard-Barbash, R. N. Baumgartner, K. B. Baumgartner, L. Bernstein, and A. McTiernan, "Associations between null



- mutations in GSTT1 and GSTM1, the GSTP1 Ile(105)Val polymorphism, and mortality in breast cancer survivors," Springerplus, Vol.2, p.450, 2013.
- [18] W. Tan, N. Song, G. Q. Wang, Q. Liu, H. J. Tang, F. F. Kadlubar, and D. X. Lin, "Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol.9, No.6, pp.551-556, 2000.
- [19] H. R. He, X. X. Zhang, J. Y. Sun, S. S. Hu, Y. Ma, Y. L. Dong, and J. Lu, "Glutathione S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to chronic myeloid leukemia," *Tumour Biol*, Vol.35, No.6, pp.6119-6125, 2014.
- [20] M. Karkucak, T. Yakut, T. Gulden, and R. Ali, "Investigation of GSTP1 (Ile105V al) Gene Polymorphism in Chronic Myeloid Leukaemia Patients," *Int J Hum Genet*, Vol.12, No.3, pp.145-149, 2012.
- [21] A. Hishida, S. Terakura, N. Emi, K. Yamamoto, M. Murata, K. Nishio, Y. Sekido, T. Niwa, N. Hamajima, and T. Naoe, "GSTT1 and GSTM1 deletions, NQO1 C609T polymorphism and risk of chronic myelogenous leukemia in Japanese," *Asian Pac J Cancer Prev*, Vol.6, No.3, pp.251-255, 2005.
- [22] B. C. Mondal, N. Paria, S. Majumdar, S. Chandra, A. Mukhopadhyay, U. Chaudhuri, and U. B. Dasgupta, "Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotype frequency in chronic myeloid leukaemia," *Eur J Cancer Prev*, Vol.14, No.3, pp.281-284, 2005.
- [23] A. Hirvonen, "Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes and susceptibility to cancer," *Environ Health Perspect*, Vol.107, Suppl.1, pp.37-47, 1999.
- [24] P. Bajpai, A. K. Tripathi, and D. Agrawal, "Increased frequencies of glutathione-S-transferase (GSTM1 and GSTT1) null genotypes in Indian patients with chronic myeloid leukemia," *Leuk Res*, Vol.31, No.10, pp.1359-1363, 2007.
- [25] E. Zintzaras and J. Lau, "Trends in meta-analysis of genetic association studies," *J Hum Genet*, Vol.53, No.1, pp.1-9, 2008.
- [26] E. Zintzaras, "C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies," *Psychiatr Genet*, Vol.16, No.3, pp.105-115, 2006.
- [27] H. C. Chen, W. X. Hu, Q. X. Liu, W. K. Li, F. Z. Chen, Z. Z. Rao, X. F. Liu, Y. P. Luo, and Y. F. Cao, "Genetic polymorphisms of metabolic enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and leukemia susceptibility," *Eur J Cancer Prev*, Vol.17, No.3, pp.251-258, 2008.
- [28] M. Taspinar, S. E. Aydos, O. Comez, A. H. Elhan, H. G. Karabulut, and A. Sunguroglu, "CYP1A1, GST gene polymorphisms and risk of chronic myeloid leukemia," *Swiss Med Wkly*, Vol.138, No.1-2, pp.12-17, 2008.
- [29] G. Bhat, A. Bhat, A. Wani, N. Sadiq, S. Jeelani, R. Kaur, A. Masood, and B. Ganai, "Polymorphic variation in glutathione-S-transferase genes and risk of chronic myeloid leukaemia in the Kashmiri population," *Asian Pac J Cancer Prev*, Vol.13, No.1, pp.69-73, 2012.
- [30] N. Ozten, A. Sunguroglu, and M. C. Bosland, "Variations in glutathione-S-transferase genes influence risk of chronic myeloid leukemia," *Hematol Oncol*, Vol.30, No.3, pp.150-155, 2012.
- [31] W. Al-Achkar, G. Azeiz, F. Moassass, and A.

- Wafa, "Influence of CYP1A1, GST polymorphisms and susceptibility risk of chronic myeloid leukemia in Syrian population," *Med Oncol*, Vol.31, No.5, p.889, 2014.
- [32] W. Al-Achkar, F. Moassass, R. Aroutiounian, T. Harutyunyan, T. Liehr, and A. Wafa, "Effect of Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) gene polymorphism on chronic myeloid leukemia risk and Imatinib treatment response," *Meta gene*, Vol.12, pp.113-117, 2017.
- [33] K. Sailaja, D. Surekha, D. N. Rao, D. R. Rao, and S. Vishnupriya, "Association of the GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphism with chronic myeloid leukemia," *Asian Pac J Cancer Prev*, Vol.11, No.2, pp.461-464, 2010.
- [34] T. R. Rebbeck, "Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol.6, No.9, pp.733-743, 1997.
- [35] S. C. Cotton, L. Sharp, J. Little, and N. Brockton, "Glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review," *Am J Epidemiol*, Vol.151, No.1, pp.7-32, 2000.
- [36] C. de Oliveira Hiragi, A. L. Miranda-Vilela, D. M. Rocha, S. F. de Oliveira, A. Hatagima, and M. de Nazare Klautau-Guimaraes, "Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups," *Genet Mol Biol*, Vol.34, No.1, pp.11-18, 2011.
- [37] M. E. Maciel, F. K. Oliveira, G. B. Propst, M. da Graca Bicalho, I. J. Cavalli, and E. M. Ribeiro, "Population analysis of xenobiotic metabolizing genes in South Brazilian Euro and Afro-descendants," *Genet Mol Biol*, Vol.32, No.4, pp.723-728, 2009.
- [38] E. Zintzaras, "Glutathione S-transferase M1 and T1 genes and susceptibility to chronic myeloid leukemia: a meta-analysis," *Genet Test Mol Biomarkers*, Vol.13, No.6, pp.791-797, 2009.
- [39] S. Landi, "Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review," *Mutat Res*, Vol.463, No.3, pp.247-283, 2000.
- [40] M. A. Mehlman, "Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma," *Ann N Y Acad Sci*, Vol.1076, pp.822-828, 2006.
- [41] A. Khalade, M. S. Jaakkola, E. Pukkala, and J. J. Jaakkola, "Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis," *Environ Health*, Vol.9, p.31, 2010.
- [42] E. Zintzaras and J. Lau, "Synthesis of genetic association studies for pertinent gene-disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches," *J Clin Epidemiol*, Vol.61, No.7, pp.634-645, 2008.
- [43] E. Zintzaras and J. P. Ioannidis, "Meta-analysis for ranked discovery datasets: theoretical framework and empirical demonstration for microarrays," *Comput Biol Chem*, Vol.32, No.1, pp.38-46, 2008.
- [44] N. Zdoukopoulos and E. Zintzaras, "Genetic risk factors for placental abruption: a HuGE review and meta-analysis," *Epidemiology*, Vol.19, No.2, pp.309-323, 2008.
- [45] H. D. Hosgood, 3rd, S. I. Berndt, and Q. Lan, "GST genotypes and lung cancer susceptibility in Asian populations with indoor air pollution exposures: a meta-analysis," *Mutat Res*, Vol.636, No.1-3, pp.134-143, 2007.
- [46] E. Zintzaras and G. D. Kitsios, "Synopsis and

synthesis of candidate-gene association studies in chronic lymphocytic leukemia: the CUMAGAS-CLL information system," *Am J Epidemiol*, Vol.170, No.6, pp.671-678, 2009.

- [47] H. Bartsch, U. Nair, A. Risch, M. Rojas, H. Wikman, and K. Alexandrov, "Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol.9, No.1, pp.3-28, 2000.
- [48] P. Das, A. P. Shaik, and V. K. Bammidi, "Meta-analysis study of glutathione-S-transferases (GSTM1, GSTP1, and GSTT1) gene polymorphisms and risk of acute myeloid leukemia," *Leuk Lymphoma*, Vol.50, No.8, pp.1345-1351, 2009.
- [49] E. Zintzaras, "Association of methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis," *J Hum Genet*, Vol.51, No.7, pp.618-624, 2006.
- [50] E. Zintzaras, S. Giannouli, P. Rodopoulou, and M. Voulgarelis, "The role of MTHFR gene in multiple myeloma," *J Hum Genet*, Vol.53, No.6, pp.499-507, 2008.

저 자 소 개

김 희 성(Hee Sung Kim)

정회원



- 2008년 8월 : 고려대학교 분자진단생명공학과(이학석사)
- 2015년 8월 : 단국대학교 보건학과(보건학박사)
- 2003년 2월 ~ 현재 : 단국대학교 의과대학 제일병원 진단검사의학과

의학과

<관심분야> : 임상병리학, 메타분석, 분자진단, Glutathione S-transferase, polymorphism