

Abstract Submission No. : IL-9047

만성 허혈성 신병증에서의 세포 senescence

Seo Rin Kim

Pusan National University Yangsan Hospital, Korea, Republic of

세포 senescence 는 다양한 스트레스에 반응하여 세포가 더 이상 증식하지 않고 영구적으로 정지해 있는 상태로, senescent 세포는 세포 자멸 (apoptosis)에 저항성이 있어 죽지 않고 면역체계에 의해서 제거되며, 여러 인자들을 분비하여 주변과 스스로에 영향을 미치는 senescence-관련 분비 표현형 (SASP)을 특징으로 한다. 신동맥협착증은 협착 신장의 허혈성 변화, 손상과 기능 부전을 야기 하지만, 세포 senescence 가 이와 연관되어 있는지는 잘 알려져 있지 않다. 유전자 변형 INK-ATTAC 생쥐는 senescence 의 대표적인 지표이자 매개자인 cyclin- dependent kinase inhibitor, p16INK4a 의 유전자에 FK-binding protein/caspase-8/green fluorescent protein 유전자를 삽입하여, senescent 세포가 증가하였을 때 형광물질과 함께 inactive caspase-8 이 발현 증가되며, AP20187 을 주사하였을 때 active caspase-8 상태로 바뀌어 senescent 세포가 자멸되는 모델로서, 유전자 변형 INK-ATTAC 생쥐에 일측성 신동맥 협착을 통해 만성 신허혈을 유도하였다. 만성적으로 허혈이 지속될 때 신장에 senescent 세포가 증가하며 이는 신기능 지표와 연관이 있었다. 일측성 신동맥 협착 수술 4 주 뒤 C57BL/6 생쥐의 신장에서 단일세포 RNA sequencing 를 시행하였을 때 신장의 기질 세포와 세노관 상피세포에서 주로 senescence 가 발생하였다. 유전자 변형 INK-ATTAC 생쥐에 AP20187 를 주사하여 p16^{Ink4a} 표현 세포를 제거하였을 때 신기능이 회복되었으며, 광범위한 senolytic 치료를 위해 Dasatinib+Quercetin (DQ) 병합요법으로 치료하였을 때 신기능, 신섬유화, 신장 senescence 가 현저히 호전되는 것을 확인하였다. 이는 세포 senescence 가 만성 허혈성 신병증의 병인에 중요한 역할을 함을 알 수 있으며, 추후 senescent 세포 부담을 감소시키는 senolytic 치료의 개발과 적용이 만성 허혈성 신손상을 감소시키는데 기여할 수 있을 것이다.