

# 보도자료

다시 도약하는 대한민국  
함께 살아가는 국민의 나라

보도 일시	당일 11:00 (3. 31.(월) 오전)	배포 일시	2023. 3. 30.(목) 09:00
담당 부서	국립축산과학원 동물유전체과	책임자	과 장 조용민 (063-238-7300)
		담당자	연구사 김다혜 (063-238-7304)

## 반려견 림프종 조기 진단 위한 유전자 분자표지 찾아 - 혈액 기반 유전자 검사로 질병 초기 진단 가능...치료 효율 높일 것 -

농촌진흥청(청장 조재호)은 반려견에서 발생하는 주요 암인 림프종\*의 조기 진단에 활용할 수 있는 유전자 분자표지를 발굴했다고 밝혔다.

\*림프절과 림프계에서 발생하는 암. 유래한 세포에 따라 저분화형, 고분화형, B세포성, T세포성 등 종류가 다양함.

림프종은 혈액암의 일종으로 반려견에서 많이 발병한다\*. 발병 원인이 명확하지 않으며, 일반 혈액 검사나 엑스레이 검사로는 발견이 어려워 조기 진단과 치료가 어렵다. 또한 급성일 경우 암의 진행 속도가 매우 빠르고, 치사율이 높아 발병 초기에 정확히 진단해야 한다.

\* 반려견에서 발생하는 암 가운데 약 25%가 림프종(미국 수의암학회)

연구진은 림프종에 걸린 반려견(환견) 집단과 건강한 반려견(비환견) 집단에서 혈액 내 유전자의 발현 양상을 분석했다. 발현도가 다른 625종의 유전자 중에서 상대적으로 차이가 큰 유전자의 전사체\* 발현도를 검증해 최종적으로 8개 핵심 유전자를 발굴했다.

\*세포나 조직에서 한 순간 발현되는 전체 리보 핵산(RNA)의 모음을 의미.

핵심 유전자의 기능을 분석한 결과, 림프종에 대한 면역 반응 조절과 관련된 것으로 나타났다. 발굴한 유전자 분자표지를 활용하면 혈액 내 유전자 검사를 통해 림프종 발병 여부와 진행 정도를 파악할 수 있다.

반려견 림프종 조기 진단을 위한 유전자 분자표지 발굴 연구 결과는

국제학술지 ‘유전자(Gene, IF 3.9)’에 게재됐으며, 산업적 활용을 위한 특허출원\*을 완료했다.

\* 혈액 기반 유전자 발현 패턴을 이용한 반려견 림프종 진단 방법(10-2021-0169476)

이번 연구 결과는 반려견 림프종 진단 꾸러미(키트) 개발에 이용할 수 있으며, 림프종 치료를 위한 신약, 표적 치료제 개발 연구 등 반려동물 의료산업에 활용될 것으로 기대된다.

서울대학교 수의과대학 동물병원 서경원 원장은 “유전자 분자표지를 활용한 질병 조기 진단 기술은 진단 방법이 간편하면서 초기 의료 개입을 가능하게 해 반려견 건강관리에 크게 도움이 될 것이다.”라고 전했다.

농촌진흥청 국립축산과학원 동물유전체과 조용민 과장은 “림프종 유전자 분자표지가 치료 효율을 높이는 데 중요한 역할을 할 것으로 예상된다.”라며, “유전정보를 활용한 유전자 분자표지 개발 등 반려동물의 건강 증진과 산업을 활성화하는 데 도움 되는 연구를 지속하겠다.”라고 말했다.

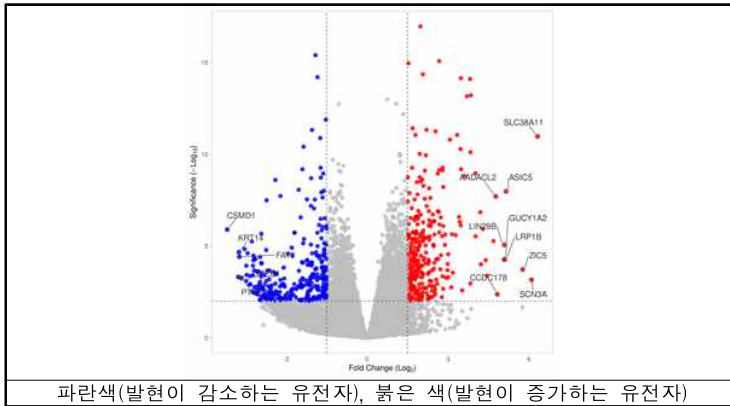
붙임. 림프종 환견/비환견 혈액 리보 핵산(RNA) 시퀀스 분석 결과



□ 림프종 환견/비환견 혈액 RNA-seq PCA(리보 핵산 시퀀스 주성분) 분석

○ 림프종 환견/비환견 그룹의 RNA-seq 분석(각 6Gb 서열정보 생산)

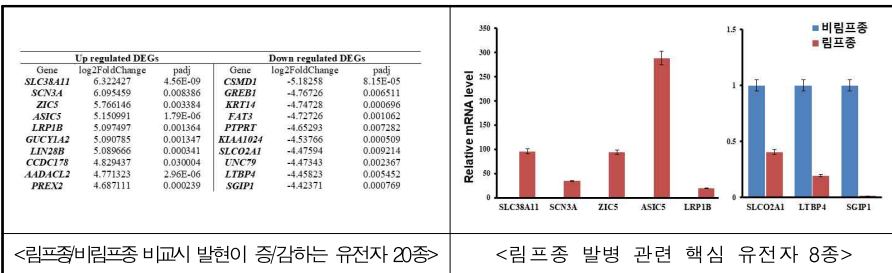
- 림프종 환견과 비환견 그룹의 혈액 내 차등발현유전자(DEG) 분석 결과, 림프종에서 발현이 감소하는 유전자 278개, 발현이 증가하는 유전자 347개가 발견됨



□ 반려견 림프종 발병 관련 핵심 유전자 검증 및 선발

○ 림프종 관련 후보 유전자 선정 및 검증

- 림프종 환견/비환견 그룹 간 비교 시 발현이 증가 또는 감소하는 유전자(20종) 중 혈액 내 실제 발현도 검증을 통해 림프종 발병 관련 핵심유전자 선발(8종)
- 핵심 유전자: SLC38A11, SCN3A, ZIC5, ASIC5, LRP1B, SLC02A1, LTPB4, SGIP1



□ 논문 게재

Gene 838 (2022) 146735

Contents lists available at ScienceDirect

Gene

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gene

Insight into the potential candidate genes and signaling pathways involved in lymphoma disease in dogs using a comprehensive whole blood transcriptome analysis

Sunirmal Sheet<sup>a,1</sup>, Ye-In Oh<sup>b,1</sup>, Deverinder Arora<sup>c</sup>, Bong-Hwan Choi<sup>a</sup>, Minjeong Ko<sup>a</sup>, Yelin Nam<sup>a</sup>, Youngjo Lim<sup>a</sup>, Jin-A Lim<sup>a</sup>, Mirim Park<sup>a</sup>, Woncheoul Park<sup>a</sup>, Kyoung-Won Seo<sup>b,1</sup>, Kyung-Tai Lee<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup> Animal Genome and Bioinformatics, National Institute of Animal Science, RD4, Wanju 55965, South Korea  
<sup>b</sup> College of Veterinary Science, Seoul National University, Seoul 08526, South Korea  
<sup>c</sup> Bioinformatics Core, Pukyong National University, West Lajopri, IN 47007, United States  
<sup>1</sup> Haeinsa Jeonju Animal Hospital, Seongnam 13590, South Korea

ARTICLE INFO

Edited by: Sillyanus Baran

Keywords:  
 RNA sequencing  
 canine lymphoma  
 whole blood  
 hematological cancer DEGs  
 enrichment analysis  
 pathway network  
 PPI network  
 hub gene  
 module analysis

ABSTRACT

Lymphoma is one of the most prevalent hematological cancers, accounting for 15–20% of new cancer diagnoses in dogs. Therefore, this study aims to explore the important genes and pathways involved in canine lymphoma progression and understand the underlying molecular mechanisms using RNA sequencing. In this study, RNAs acquired from seven pairs of lymphoma and non-lymphoma blood samples were sequenced from different breeds of dogs. Sequencing reads were preprocessed, aligned with the reference genome, assembled and expressions were estimated through bioinformatics approaches. At a false discovery rate (FDR) < 0.05 and fold change (FC) ≥ 1.5, a total of 625 differentially expressed genes (DEGs) were identified between lymphoma and non-lymphoma samples, including 347 up-regulated DEGs such as *SLC38A11*, *SCN3A*, *ZIC5* etc. and 278 down-regulated DEGs such as *LOC475937*, *CSMD1*, *KRT14* etc. GO enrichment analysis showed that these DEGs were highly enriched for molecular function of ATP binding and calcium ion binding, cellular process of focal adhesion, and biological process of immune response, and defense response to virus. Similarly, KEGG pathways analysis revealed 11 significantly enriched pathways such as ECM receptor interaction, cell cycle, PI3K-Akt signaling pathway, ABC transporters etc. In the protein-protein interaction (PPI) network, *CDK1* was found to be a top hub gene with highest degree of connectivity. Three modules selected from the PPI network showed that canine lymphoma was highly associated with cell cycle, ECM receptor interaction, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy and RIG-I-like receptor signaling pathway. Overall, our findings highlighted new candidate therapeutic targets for further testing in canine lymphoma and facilitate the understanding of molecular mechanisms of lymphoma's progression in dogs.

Abbreviations: qRT-PCR, Quantitative reverse-transcription-PCR; DEG, Differentially expressed genes; CHOP, Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; PPI, Protein-protein interaction; FDR, False discovery rate; FC, Fold change; RTA, Real-time analysis; SMURF1, Smad ubiquitin regulatory factor 1; GO, Gene ontology; KEGG, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; PCA, Principle component analysis; DE, Differential expression; DAVID, Database for Annotation Visualization and Integrated Discovery; OS, Overall survival; DIP, Disease-free interval; WHO, World health organization; PCl, Principal component 1; cILBCL, canine diffuse large B-cell lymphoma; NHL, Non-Hodgkin lymphoma; NF-κB, Nuclear factor-κB; SLC38A11, Solute carrier family 38 member 11; SCN3A, Sodium voltage-gated channel alpha subunit 3; ZIC5, Zinc finger of the cerebellum 5; LRP1B, Low-density lipoprotein receptor-related protein 1B; ASIC5, Acid-sensing ion channel subunit family member 5; AADACL2, Arylsulfatase deacetylase like 2; PREX2, Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate dependent Rac-exchange factor 2; GUCY1A2, Guanylate cyclase 1 soluble subunit alpha 2; CCDC178, Coiled-coil domain containing 178; LN28B, Lin28 homolog B; OAS, 2'-5'-oligoadenylate synthetase; PI3K, Phosphatidylinositol-3-kinase; CDK1, Cyclin-dependent kinase 1; CHEK1, Checkpoint kinase 1; BUB1, BUB1 Mitotic Checkpoint Serine/Threonine Kinase; CDC6, Cell division cycle 6; TTK, Ttk protein kinase; EXO1, Exonuclease 1; KIF23, Kinesin family member 23; MELK, Maternal embryonic leucine zipper kinase; NUF2, NUF2 binding kinase; NUF2, Kinetochore protein NU2; HCM, Hypertrophic cardiomyopathy; DCM, Dilated cardiomyopathy.

\* Corresponding authors.  
 E-mail addresses: [sunirmal@nias.aks.kr](mailto:sunirmal@nias.aks.kr) (K.-W. Seo), [leeht@snu.ac.kr](mailto:leeht@snu.ac.kr) (K.-T. Lee).  
 † These authors were distributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146735>  
 Received 22 March 2022; Received in revised form 20 May 2022; Accepted 8 July 2022  
 Available online 12 July 2022  
 0378-1119/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.