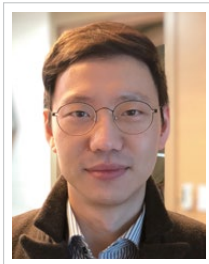


논 단

침묵 유전자 치료제 : siRNA 와 miRNA 의 비교 및 이를 이용한 치료제 개발



이혁진 (참여저자 : 장보라, 박찬샘, 양서현, 유인영, 이루다, 이영인)

이화여자대학교 약학대학

✉ hyukjin@ewha.ac.kr

서론



생명공학의 발전과 더불어 human genome project 완성이 유전자 발현 조절을 기반으로 한 난치병 및 항암 치료제 개발이 활발하게 이루어지고 있다. 침묵 유전자 치료제로 알려져 있는 siRNA 와 miRNA는 특정 유전자 발현을 제어하여 다양한 세포의 기능, 분화, 증식, 및 사멸에 관여한다. 초기 연구에는 유전자 전달을 위해 바이러스를 이용한 전달 시스템을 이용하고자 하였으나, 안전성과 관련된 여러 문제점들로 인해 리포솜, 고분자 접합체 등을 이용한 비바이러스성 전달체에 대한 연구가 현재 진행되고 있다. 이번 논단에서는 침묵 유전자 치료에 이용되는 siRNA와 miRNA의 각각의 기전에 대해 살펴보고 공통점과 차이점에 대해 비교해 보고, 이들이 어떠한 질병에 적용할 수 있는지에 대해 기술하였다.

생합성 및 유전자 발현 조절 기전



siRNA와 miRNA는 타겟 유전자 발현을 제어하는 역할을 하는 작은 RNA (small RNA) 이다. 둘은 모두 RISCs (RNA-induced silencing complexes)의 구성요소인 Argonaute 단백질에 결합하는 특징을 갖는다. 이 둘의 차이를 살펴보면, miRNA는 유기체의 genome에서 유래한 것에 비해 siRNA는 화학적 합성 방법으로 제조된 외부 유래 물질이다. 또한 siRNA는 타겟 mRNA에 대해 완벽한 상보적 가닥으로 이루어져 타겟 RNA를 cleavage하는 것에 비해, miRNA는 덜 상보적인 가닥으로 이루어져 있고 타겟 RNA의 번역을 저해하거나 mRNA분해하는 메커니즘으로 작용한다. 일반적으로 siRNA의 경우 완벽한 상보성으로 인해 off-target효과가 덜 나타나는 것으로 알려져 있다. 또한 siRNA는 효소가 필요하지 않지만 miRNA는 Drosha 및 Dicer processing

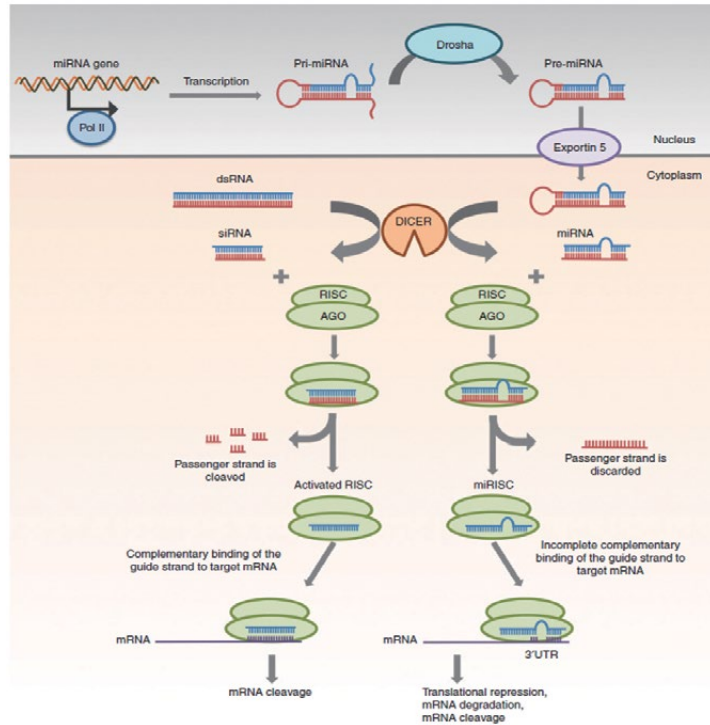
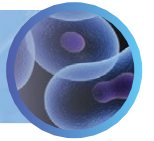


그림1. siRNA와 miRNA의 유전자 침묵 메커니즘. (Copyright © 2015 Official journal of the American Society of Gene & Cell Therapy) (Lam, J. K. W., Chow, M. Y. T., Zhang, Y., & Leung, S. W. S. (2015). siRNA Versus miRNA as Therapeutics for Gene Silencing. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 4(9), e252 – . <http://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>)

이 추가적으로 필요하다.[1] 이와 같은 특성으로 인해 siRNA가 유전자 약물로서 많이 연구되고 있다. siRNA와 miRNA의 유전자 침묵 기전은 그림 1에 설명되어 있으며, 자세한 내용은 다음과 같다.

[siRNA]

siRNA는 small interfering RNA의 약자로 19–21 bp 길이의 dsRNA이다. virus, transposon 등 외부에서 유래된 긴 hairpin구조의 dsRNA가 세포질 내로 주입되면 dicer가 작용하여 19–20 bp 길이로 잘린다. Cleaved duplex는 miRNA와 그 구조가 비슷하지만, 그 길이와 상보성이 서로 일치한다는 점이 다르다. 제약사에서는 이러한 19+2 구조를 기반으로 현재 siRNA를 화학적 올리고 합성 방법으로 대량생산하고 있다. miRNA duplex처럼 siRNA duplex도 RISC의 Ago 단백질에 loading되는데, miRNA duplex에서는 Ago 단백질에 의해 단지 passenger 가닥이 discard되지만 siRNA duplex는 Ago 단백질

의 PIWI 도메인에서 endonuclease 활성으로 인해 passenger 가닥이 잘린다. Guide strand만 로딩된 RISC는 이와 완벽하게 상보성을 이루는 타겟 mRNA에 결합하게 되고, 이로 인해 Ago 단백질의 conformational change가 일어나 PIWI 도메인의 cleavage activity가 활성화되어 타겟 mRNA가 잘린다.[2]

[miRNA]

micro RNA는 식물, 동물, 바이러스 등에서 발견되는, 약 22개의 nucleotide로 구성된 작은 noncoding RNA 분자로, RNA silencing과 전사 이후의 유전자 발현 조절 등의 기능을 한다.[3] miRNA는 식물과 동물 모두에서 잘 conserved되어 있고 진화적으로도 유전자 조절에 필수적인 요소이다.[4] 동물의 miRNA는 miRNA의 5'말단 6–8개의 nucleotides(the seed region)를 이용해 타겟 mRNA를 인지하고 불활성화 시키는데, 하나의 miRNA는 수백개의 다른 mRNA 타겟을 가질 수 있다.[5]

miRNA Biogenesis는 다음과 같은 과정을 거친다.

i) Transcription

주로 RNA polymerase II (Pol II)에 의해 miRNA gene으로부터 전사되어 hairpin loop구조를 가지며 일반적으로 1kb가 넘는 길이의 pri-miRNA가 형성된다.

ii) Nuclear processing

Pri-miRNA는 핵 내 DGCR8(DiGeorge Syndrome Critical Region 8) 단백질에 의해 인식되고 이는 Drosha효소의 catalytic RNase III 도메인에 붙는다. 이로 인해 pri-miRNA가 잘려 3'말단의 2 nucleotide가 overhang된 60-70bp정도의 pre-miRNA가 된다.

iii) Nuclear export

Pre-miRNA는 Exportin 5 단백질에 의해 세포질로 수송된다.

iv) Cytoplasmic processing

TRBP(TARRNA-binding protein)과 복합체를 형성하고 있는 RNase III 효소인 Dicer가 pre-miRNA hairpin의 5', 3'말단부분을 절단하여 약 22 nucleotide 길이의 불완전한 miRNA duplex를 형성한다.[6]

v) RISC(RNA-induced silencing complex) 형성

miRNA duplex는 RISC의 Argonaute (Ago) 단백질에 로딩되고, unwinding의 과정을 거쳐 duplex passenger strand가 제거된다. 일반적으로 duplex에서 열역학적으로 보다 불안정한 5'이 있는 가닥이 guide strand가 된다.[1] Guide strand만 붙은 miRISC는 타겟 mRNA의 3' UTR부분을 인식하여 결합하는데 타겟 mRNA에 대한 상보성이 완벽하지는 않다. Ago 단백질 중 일부는 다른 단백질을 recruit하여 mRNA를 불안정화 시켜 번역을 억제하는 반면, human Ago2와 같은 Ago 단백질은 그 타겟 mRNA를 절단하기도 한다.

[siRNA와 miRNA의 비교]

siRNA와 miRNA는 유전자 침묵 유도 과정에서 유사한 경로를 공유한다. 일반적으로 특정 길이의 ds-RNA 경우, 세포질에 유입되면 Dicer가 이를 19~20-nt의 ds-RNA로 자른다. 이후 세포질에서 RISC에 로딩되는데 인간의 miRNA는 그들의 타겟과 정확한 상보적 가닥을 이루지 않아 번역을 억제(translation regression)시킨다. 이와 대조적으로 siRNA는 타겟RNA와 정확히 상보적인 가닥을 이루어 RNA를 분해(degradation)한다. RISC의 활성화 기능은 정확히 발견된 바

없지만, RISC의 복합체 중 일부인 Ago의 subtype에 의존할 것으로 추측하고 있다.[7]

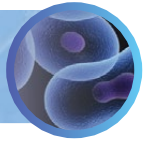
miRNA는 인간의 게놈에서 유래된 endogenous한 small RNAs를 뜻하며, 분자내 해어핀 중간체를 구성하는 단일 RNA를 transcribe하면서 생성된다.[2] 반면 siRNA는 exogenous하다. 즉, cell 외부의 virus나 transposon에서 유래한다. 물론 exogenous한 siRNA뿐만 아니라 최근 endogenous siRNAs(endo-siRNAs) 또한 발견되었다. Endogenous한 siRNA는 convergent mRNA 전사물과 다른 자연발생 sense-antisense 서열들, pseudogene-유래 antisense 전사물과 hairpin RNAs (hpRNAs)를 포함한다. 이러한 endo-siRNA는 그들의 precursor가 의무적인 nuclear 단계를 갖는다는 점에서 exo-siRNA와 다르지만 siRNA에서 차지하는 비율은 적다. siRNA는 19-nt 이중가닥 RNA로 2-nt overhang 갖는 19 염기 서열을 포함하게 된다. siRNA는 RISC에 의해 mRNA degradation을 유도하지만 miRNA는 mRNA 번역을 억제하여 단백질 발현을 막는다.[8]

[RNAi pathway의 공통점]

먼저 모든 종류의 이중나선 RNA precursor들은 Dicer에 의해 짧은 파편 (20-21 nt)로 잘리게 된다. 가공된 duplex의 한 가닥이 Argonaute 단백질에 실리고 왓슨 크릭 base pairing에 의해 타겟 mRNA를 인식한다. 한번 인식되면 다양한 방법에 의해 타겟 RNA의 발현을 억제하게 된다. Dicer는 2 RNase III 영역에 의해 dsRNA precursors를 특정한 길이를 갖는 ds-RNA로 분리한다. RNA의 인식은 주로 5'-dsRNA의 끝에서 일어나며 이 끝은 dicer 효소에 있는 PAZ domain 과 연관된다. 그리고 나서 기질이 RNase 3 영역의 활성화 부위 내에 결합하게 되며, 이 영역은 19-20 nt duplex RNA를 precursor로부터 분리시킨다. Argonaute 단백질은 짧은 단일가닥 핵산에 의해 타겟을 찾아가는 RNA silencing 조절인자이며, guide RNA 가닥의 5' 끝부분은 mid domain과, 3' end는 PAZ 영역과 결합한다.[7]

[RISC assembly와 guide RNA selection]

siRNA의 세포 내부 전달 시, 전달된 siRNA의 위치와 사멸 추적을 위해 siRNA의 5'이나 3' 끝에 형광물질을 표지시킨다. 세포질내 siRNA 분포가 핵 주변(perinuclear region)에서 고리모양을 형성하는 것처럼 보이지만 실제로는 세포질 전체에 균등



하게 분포함을 확인할 수 있다. RISC를 포함한 Ago1 and Ago2 은 세포질과 핵에서 모두에서 발견되는데 Importin 8 (Imp8)은 모든 Ago 단백질에 Ran-의존적 방식으로 결합한다. Imp8의 knockdown은 Ago2의 양은 보존 시킴과 동시에 Ago2를 핵에서 세포질로 이동시킨다.

Dicer processing은 RNAi 경로의 필수적인 구성요소이다. Dicer는 pre-microRNA와 long-dsRNA를 miRNA와 siRNA로 성숙하도록 가공하고 이를 RISC로 전달한다. Dicer는 2 nt 3'의 5' 인산기에 선호적으로 결합하며 dsRNA를 20~21 길이의 siRNA로 자른다. 포유류의 Dicer는 이중가닥 Tat-RNA-binding protein (TRBP)이나 PACT (PKR activating protein)와 상호작용하는데 이는 RNAi와 miRNA 가공을 위해서이다. 이들의 단백질의 knockdown은 siRNA에 의한 gene silencing 억제를 유도하지 않으므로, 이들 단백질이 siRNA 생산에서 초기 단계에 개입함을 뜻한다. 이들은 Dicer와 더불어 sh-RNA를 processing에 이용되며 cleaved된 short RNA를 제공한다. 따라서 포유류에서는 완벽히 가공된 short RNA는 TRBP/PACT/Dicer complex의 도움 없이 RISC에 효과적으로 실릴 수 있다. 다만, 위에 언급된 complex는 긴 dsRNA나 shRNA를 RISC에 실리기 알맞은 크기로 가공하는 역할을 하게 된다.

RISC loading complex (RLC)는 duplex siRNA와 Ago-2, Dicer와 TRBP로 구성된다.[9] RLC에서 duplex의 두 가닥이 분리되고 여기서 passenger strand가 배출되게 된다. RNase-H가 열역학적 조건 하에서 passenger strand의 선택, 분리 및 분해하게 되고 (cleavage-dependent pathway) 이후 단일 가닥 guide RNA strand와 함께 RISC는 여러 번의 mRNA 분해 과정을 수행한다. Substrate RNA의 종류에 따라 다양한 단백질에 의존하고 이것은 각각 다른 miRNA biogenesis와 RISC assembly 경로를 가짐을 의미한다.[2]

[Posttranscriptional gene silencing by siRNA]

일반적인 RNAi 경로에서는 siRNA guide strand가 RISC에 선택되어 완벽히 상보 결합을 일으키는 mRNA 타겟을 분해시킨다. mRNA 분해는 Ago 단백질의 PIWI 영역에서 일어나는데, 첫 번째 절단이 일어나면 cellular exonucleases가 나머지 부분에 붙어 mRNA 분해를 마친다. 타겟이 분해가 되고 나면 RISC는 또다른 mRNA 타겟을 자르기 위해 이동한다. 이와 같은 현상은 catalytic RISC에 의한 타겟 mRNA 분해로 알려져 있다.

mRNA 분해를 좀 더 살펴보면 siRNA/target duplex 형성 이후 endonucleolytic 절단을 통해 mRNA cleavage가 일어나게 되고, 이를 통해 mRNA translation 과정을 억제하게 된다. 부분적으로 mismatch된 타겟이나 endonuclease-inactive RISC에 의해 인식한 mRNA 타겟의 경우 miRNA silencing과 유사한 exonucleolytic degradation이 일어날 수 있다.[2]

침묵 유전자 치료제의 적용 및 질병 치료

[안과 질환]

안구 부위는 다른 장기에 비해 혈액에 의한 RNA 약물의 분해로부터 비교적 자유롭고, 한정된 구역이라는 해부학적 특징 때문에 현재 임상 시험 중인 침묵 유전자 치료제가 비교적 많은 편이다. 그 예시로, 녹내장 치료를 위해 현재 임상시험이 진행 중이다. 일반적인 녹내장 치료를 위해서 β -adrenoceptor 차단제, 탄산 탈수 효소 억제제, $\alpha 2$ -adrenoceptor agonists 등이 현재 이용되고 있다. 하지만, β -adrenoceptor 차단제는 밤에 효과가 없고, 탄산 탈수 효소 억제제는 sulphonamide 계열 약물이므로 sulphonamide 계열 약물에 알레르기가 있는 환자에서는 사용을 할 수 없다. $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist 역시 알레르기성 결막염과 관련이 있으며 진정 작용을 유발할 가능성이 있다. 특히 고농도로 사용되는 녹내장 약물들은 종종 전신 흡수로 인한 부작용을 일으키고 지속적인 점적이 필요하여 환자에 있어서 순응도 문제가 일어날 수 있으므로, siRNA를 이용한 녹내장 약물치료의 경우 그 지속효과가 길다는 것이 매우 큰 장점이다. 현재 임상시험 중인 SLY040012을 건강한 지원자 및 IOP(intraocular pressure, 이하 IOP)가 상승되어 있는 개인에게 국소 투여했을 때 상승된 IOP를 갖고 있는 개인들에서 IOP를 낮출 수 있었다.[10]

또 다른 예시로 Retinal disease는 miRNA와 연관되어 있다고 밝혀진 질병이다. miRNA의 조절장애나 변형은 Retinal disease를 초래하며 그 중에는 age-related macular degeneration (AMD)도 포함된다. AMD란 노화와 관련된 노인적 질병으로 서양에서는 중심 시력 소실의 제일 큰 원인으로 알려져 있다. AMD의 정확한 원인은 아직까지는 밝혀지지 않았지만, 현재까지 추정되는 원인으로는 크게 oxidative stress, inflammation, pathological angiogenesis 등이 있다. 따라서 이 과정에 관여하는 miRNA등이 치료의 타겟이 된다.[11] 따라

서, miRNA의 neovascular AMD(이하 nAMD) 관한 연구가 진행되었다. 한 연구에서 nAMD를 가진 환자군과 정상군을 비교했을 때 nAMD를 가진 환자군에서 11개의 miRNAs가 상당히 downregulation 되어 있었으며 10개의 miRNA가 발현되어 있음을 알아내었다.[12]

현재 nAMD의 치료법은 한달에 한번씩 anti-VEGF를 주입하는 것이다. 그러나 이 치료법은 개인차가 매우 크기 때문에 어떤 환자들은 이 치료로 인해 증상이 호전되는가 하면 다른 환자들은 이 치료법에 반응을 보이지 않는다. 보통의 환자들은 한달에 한번씩 주입되는 약 농도에 크게 영향을 받게 된다. 또한 매달 약을 주입 받아야 하기 때문에 의료보험제도와 환자 모두에게 부담이 되고 있다. 이 때문에 새로운 치료법이 필요하게 되었고, 침묵 유전자 치료법이 대두되었다. 유전자 치료법은 다른 Retinal disease인 Leber congenital amaurosis에 더 안전하고 효과적임을 보였고, 이에 따라 AMD에도 적용할 수 있을 거라는 주목을 받게 되었다.

AMD 유전자 치료법의 첫 번째 시도는 VEGF같은 anti-angiogenic protein의 발현을 감소시키는 것이었다. 이 임상실험에서는 vector를 이용하여 miRNA를 전달했으며, 결과적으로 miRNA가 AMD와 관련된 여러 pathway에 영향을 주어 치료에 효과를 보임을 알 수 있었다. (Clinical trial identifier# NCT00109499, NCT01024998, NCT01494805 and NCT01301443) 현재 AMD에 관련된 miRNA의 작용, miRNA가 어떻게 변화돼서 질병이 발생하는지에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.[13]

[심혈관질환]

심혈관질환(Cardiovascular disease (CVD))는 전세계적으로 유병률과 사망률에서 가장 큰 비율을 차지한다. CVD환자군에서는 miRNA의 특별한 패턴을 관찰할 수 있으므로 miRNA를 이용한 유전자치료법이 대두되고 있다.[14] miRNA중 miR181b는 죽상 동맥 경화증의 치료의 타겟이 될 수 있으며, miR181b를 주입하게 되면 atherosclerotic lesion과 inflammatory markers의 발현량을 줄이고 염증세포(macrophages and CD4+ T cells)의 유입을 저해함이 밝혀졌다.[15]

쥐를 대상으로 한 miR-1 유전자 치료에서는 cardiac hypertrophy와 HF에 효과를 보였다. miR-1은 calmodulin, insulin growth factor 1, Ncx1 (calcium homeostasis regulators), Bcl-2/Bax and fibulin-2 (apoptosis and

fibrosis regulators respectively)를 조절함으로써 치료효과를 보이는 것으로 알려졌다.[16] 현재 CVD에 대한 miRNA의 역할이 비교적 많이 밝혀져 있어, miRNA를 이용한 CVD 진단 및 치료 연구가 많이 진행되고 있으며 조만간 효과적인 유전자 치료법을 발견될 것이라는 예측되고 있다.

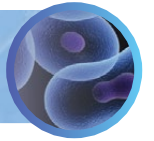
[뒤시앵느 근육영양증]

뒤시앵느 근육영양증(Duchenne muscular dystrophy (DMD))은 어린시절 발생하는 근육 장애 중 가장 흔하고 심각한 질병이다. Dystrophin deficiency에 의해 발생하며 근육 약화 및 fibrotic scarring 현상을 보인다. 또한 Muscle fibrosis를 통해 혈류의 흐름이 망가지고 근육의 재생이 불가능해진다. DMD에서는 콜라겐 조절에 문제가 있음이 밝혀졌기 때문에 콜라겐 생성을 조절하는 miR-29c를 주입함으로써 치료효과를 기대할 수 있다.[17] DMD모델 쥐에 3개월간 miR-29c를 투여해서 치료한 결과 콜라겐 생성의 감소를 보였으며 대조군과 비교 시 절대적으로 근육에 힘이 생긴 것을 발견할 수 있었다. 또한 miR-29c와 micro-dystrophin을 함께 투여했을 시 더 큰 효과를 보였다.[18]

결론



RNA 간섭(RNAi) 현상은 표적 유전자의 침묵을 통해 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법이다. 이러한 유전자 침묵을 이용하여 다양한 유전 질병 및 난치병을 극복하기 위한 새로운 치료법이 개발되고 있다. RNAi를 일으키는 물질로는 크게 siRNA와 miRNA 두가지 부류가 있으며, 이를 통해 특정 타겟 mRNA를 선택적으로 분해 할 수 있다. 이는 유전자 분석을 통한 human genome project 완성으로 질병에 관련된 타겟 단백질의 발현을 효과적으로 억제할 수 있는 획기적인 방법으로 소개가 되었으며, 다양한 질병의 효과적인 치료법이 될 수 있다. 현재 여러 연구 그룹과 제약사를 기반으로 난치성 질병 치료를 위한 다양한 임상실험이 진행 중이다. RNAi 를 유도하는 ds-RNA 약물은 이러한 유전자 치료제로서의 강점에도 불구하고, 혈액에서의 급속한 분해 및 대사, 세포 내 흡수의 어려움 및 비특이적 분포에 대한 장애물이 남아있다. 이 논문에서는 siRNA 및 miRNA 각각 비교하고 이를 이용한 치료제로서의 응용에 대해 알아보았다. 이들은 훌륭한 침묵 유전자 치료제가 될 가능성이 있지만,



전달과정에서의 단점을 극복하기 위해서는 적절한 핵산약물전달 시스템 개발이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- [1] M. Ha, V.N. Kim, Regulation of microRNA biogenesis, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15 (2014) 509-524.
- [2] R.W. Carthew, E.J. Sontheimer, Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs, *Cell*, 136 (2009) 642-655.
- [3] V. Ambros, The functions of animal microRNAs, *Nature*, 431 (2004) 350-355.
- [4] K. Chen, N. Rajewsky, The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs, *Nat Rev Genet*, 8 (2007) 93-103.
- [5] B.P. Lewis, C.B. Burge, D.P. Bartel, Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets, *Cell*, 120 (2005) 15-20.
- [6] E. Lund, J.E. Dahlberg, Substrate selectivity of exportin 5 and Dicer in the biogenesis of microRNAs, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 71 (2006) 59-66.
- [7] B.K. Sun, H. Tsao, Small RNAs in development and disease, *J Am Acad Dermatol*, 59 (2008) 725-737; quiz 738-740.
- [8] E.J. Sontheimer, R.W. Carthew, Silence from within: Endogenous siRNAs and miRNAs, *Cell*, 122 (2005) 9-12.
- [9] R.I. Gregory, T.P. Chendrimada, N. Cooch, R. Shiekhattar, Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing, *Cell*, 123 (2005) 631-640.
- [10] C. Paneda, SYL040012, a siRNA for the treatment of glaucoma, *Acta Ophthalmol*, 91 (2013).
- [11] A.L. Askou, S. Alsing, A. Holmgaard, T. Bek, T.J. Corydon, Dissecting microRNA dysregulation in age-related macular degeneration: new targets for eye gene therapy, *Acta Ophthalmol*, (2017).
- [12] S. Ertekin, O. Yildirim, E. Dinc, L. Ayaz, S.B. Fidanci, L. Tamer, Evaluation of circulating miRNAs in wet age-related macular degeneration, *Mol Vis*, 20 (2014) 1057-1066.
- [13] P. Pechan, S. Wadsworth, A. Scaria, Gene Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5 (2014) a017335.
- [14] A. Wronska, I. Kurkowska-Jastrzebska, G. Santulli, Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease, *Acta Physiol (Oxf)*, 213 (2015) 60-83.
- [15] X. Sun, S. He, A.K.M. Wara, B. Icli, E. Shvartz, Y. Tesmenitsky, N. Belkin, D. Li, T.S. Blackwell, G.K. Sukhova, K. Croce, M.W. Feinberg, Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor-kappaB activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *Circ Res*, 114 (2014) 32-40.
- [16] I. Karakikes, A.H. Chaanine, S. Kang, B.N. Mukete, D. Jeong, S. Zhang, R.J. Hajjar, D. Lebeche, Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling, *J Am Heart Assoc*, 2 (2013) e000078.
- [17] Y. Dai, D. Dai, J.L. Mehta, MicroRNA-29, a mysterious regulator in myocardial fibrosis and circulating miR-29a as a biomarker, *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014) 2181.
- [18] K.N. Heller, J.T. Mendell, J.R. Mendell, L.R. Rodino-Klapac, MicroRNA-29 overexpression by adeno-associated virus suppresses fibrosis and restores muscle function in combination with micro-dystrophin, *JCI Insight*, 2 (2017).

저자약력

이혁진

- 1999-2002 Johns Hopkins University, Biomedical Engineering, 학사
- 2003-2004 Columbia University, Biomedical Engineering, 석사
- 2005-2009 KAIST, 생명과학과, 박사
- 2010-2012 MIT, Langer Lab, Postdoctoral Associate
- 2012-현재 이화여자대학교 약학대학, 부교수