

# 항암치료에 있어 Bax 단백질의 의의

## Bax Protein in Cancer Treatment

최진혁 | 아주대의대 종양혈액내과 | Jin-Hyuk Choi, MD

Department of Hematology-Oncology, Ajou University College of Medicine

E-mail: jhchoimd@ajou.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(11): 1016 - 1022

### Abstract

Apoptosis is the major mechanism of cancer cell death by chemotherapy as well as radiation. Bax is a critical downstream mediator of apoptosis which belonged to the Bcl-2 family, and it initiates a mitochondrial permeability shift transition, leading to the activation of downstream apoptosis signaling pathways. Bax protein is activated by BH3-only proteins or p53, while prosurvival Bcl-2 family proteins suppress the function of Bax protein. Therefore, genetic defects in Bax may not only result in intrinsic biologic aggressiveness but also cause resistance to the cytotoxic effects of chemotherapy and radiotherapy. The role of low expression of Bax protein as a poor prognostic or predictive factor has been reported in several malignancies such as breast, colorectal, ovarian, esophageal, and head and neck cancer. Various novel therapeutic approaches targeting Bax protein are under investigation. In addition, several studies suggest that the evaluation of Bax protein with a pretreatment biopsy specimen may provide valuable information to the oncologist for the selection of appropriate therapeutic modality for the patients.

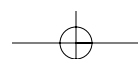
**Keywords :** Apoptosis; Bax protein; Low expression; Resistance; Prognostic factor

**핵심용어 :** 세포자멸사; Bax 단백질; 저발현; 저항성; 예후인자

### 서론

세포자멸사(apoptosis)는 생리학적 성장조절 및 조직 항상성 유지에 필수적인 조절기전으로서 다양한 생리학적 혹은 병리학적 상황에서 발생한다(1, 2). 세포자멸사는 세포의 수축, 핵 DNA 분절, 핵막의 수포형성(blebbing)같은 특징적인 형태학적 혹은 생화학적 변화를 수반한다(1, 2). 세포자멸사는 배아발생, 조직 항상성 유지, 병원체에 대한 방어에 중요한 역할을 하며 이의 조절이상은 악성 종양, 자가면역질환, 퇴행성 질환 등 다양한 질환을 초래

한다(1, 2). 또한 암치료의 주축이 되는 항암화학요법과 방사선치료는 주로 암세포에서 세포자멸사를 초래함으로써 항암효과를 나타내기 때문에 세포자멸사 작용의 이상은 항암치료에 있어 중요한 장애를 초래한다(1~4). 세포자멸사 과정에서 중요한 역할을 하는 대표적인 단백질이 Bax이며 Bax 단백질의 이상은 각종 암에서 불량한 예후를 예측하며 항암치료에 대한 저항성에 관여하는 것으로 보고되고 있다(1~6). 본 의학강좌에서는 Bax 단백질의 작용 및 항암화학요법 등 암치료에 있어 Bax 단백질 이상의 임상적 의의 등에 대해 기술하고자 한다.



## 세포자멸사의 기전

세포자멸사는 크게 외경로(extrinsic pathway) 혹은 사멸수용체(death receptor) 경유 경로와 내경로(intrinsic pathway) 혹은 사립체(mitochondria) 경로로 대별된다(1, 2). 두 경로 모두 세포자멸사 과정은 caspase라 하는 세포내 cysteine protease에 의해 수행된다(1, 2, 5). 외경로는 주로 Fas ligand 등 tumor necrosis factor 계열의 리간드가 세포 표면의 사멸수용체에 결합한 후 Fas-associated death domain (FADD) 단백질 등 연결기 단백질을 경유하여 caspase 8을 활성화시켜 세포자멸사를 유발한다(1, 2) (Figure 1). 내경로는 DNA 손상 등 외적 스트레스가 가해지면 사립체 외막의 투과(permeabilization)에 의한 cytochrome-c의 유리 및 이에 수반되는 Apaf-1과 caspase-9의 활성화에 의해 진행된다(1, 2). 두가지 경로에 의해 각각 활성화되는 caspase-8 및 9는 경로 하류(down-stream)에 있는 수행 caspase (caspase-3, 6, 7)를 활성화시키며 이들은 세포단백질들을 절단하여 세포자멸사를 유도한다(Figure 1)(1, 2). 일부 세포에서는 두 경로가 연결되어 있는데 외경로에 의해 활성화되는 caspase-8은 세포자멸사 촉진작용을 지닌 Bid를 절단하여 활성화시키며 Bid는 내경로를 경유하여 세포자멸사를 유발한다(Figure 1)(1, 2, 4). 항암제에 의한 세포자멸사 유도는 주로 내경로와 관여되는 것으로 알려져 있다. 내경로는 대부분 Bcl-2 계열 단백질에 의해 억제 혹은 활성화 되는데 내경로의 활성화에 하류에서 관여하는 대표적인 단백질이 Bax이다(1~6).

Bcl-2 계열 단백질은 다음과 같이 세 가지로 구분되며 이 단백질들은 대체적으로 특정 부위의 아미노산 서열에 유사성이 있고 이들 부위를 Bcl-2 Homology (BH1) 영역이라 하며 BH1, BH2, BH3, BH4로 분류된다(1~6). ① 세포생존을 촉진시키는 단백질 (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1, A1), ② Bcl-2와 유사한 구조, 특히 BH1, BH2, BH3 영역의 구조적 유사성이 있고 세포자멸사 촉진작용을 하는 단백질(Bax, Bak, Bok), ③ BH3 영역을 제외하고는 Bcl-2 혹은 동일 계열 단백질 상호간에 유사성이 거의 없으며 세포자멸사 촉진 작용을 하는 BH3-only 단백질(protein) (Bik, Bad, Bid, Bim, Bmf, Hrk, Noxa, Puma) (1~6).

## 단 백 질

### 1. 인체에 있어서 Bax 단백질의 역할

Bax (Bcl-2 Antagonist X) 단백질은 1993년 Korsmeyer 등에 의해 보고되었으며 염색체 19번에 위치하며 분자량은 21 kilodalton이다(3, 7). Bax 단백질은 발생과정중 신경세포의 사멸, 림프계 및 생식기관의 항상성 유지, 종양 억제, DNA 손상에 이은 세포사, 허혈-재관류 손상 등에 관여하는 것으로 알려져 있다(3, 8~12).

### 2. Bax 단백질의 세포내 작용기전

Bax 단백질은 주로 세포질에 존재하지만 DNA 손상 등 스트레스가 전해지면 사립체 외막으로 이동하여 이의 투과를 유발하여 cytochrome-c를 유리시켜 세포자멸사를 유도한다(1~6). Bax 등이 이러한 현상을 초래하는 정확한 기전은 아직 확실하게 밝혀지지는 않았으나 사립체 외막에서 Bax 단백질들의 소중합체형성(oligomerization)에 의해 초래되는 것으로 알려져 있다(2, 3, 5).

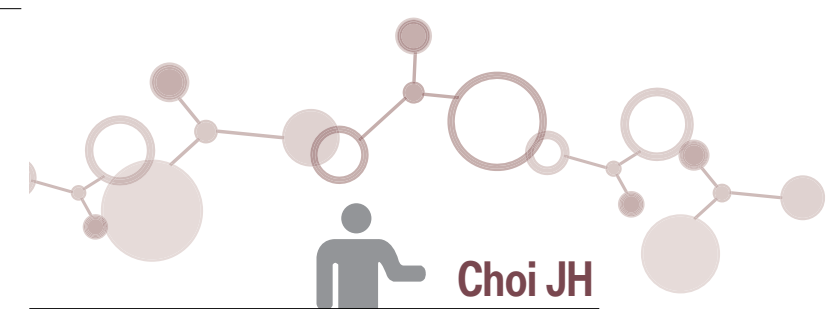
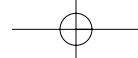
### 3. Bax 단백질의 활성화 및 억제기전 (Figure 1)

#### (1) Bax 단백질의 억제

Bax 단백질의 작용을 억제하는 대표적인 단백질은 Bcl-2 및 Bcl-XL로서, 사립체 막에서의 Bax 단백질의 소중합체형성을 억제하여 Bax 단백질의 작용을 방해하고 궁극적으로 세포자멸사를 억제하여 세포생존을 촉진하게 된다(1~6). Bcl-2 계열 단백질 외에도 Ku70, humanin 등도 Bax에 대한 길항작용을 지닌 것으로 알려져 있다(3).

#### (2) Bax 단백질의 활성화

Bax 단백질의 활성화에 가장 중요한 역할을 하는 것은 세포자멸사 경로 중 Bax 단백질 상류(upstream)에 위치한 BH3-only 단백질로서 세포에 스트레스가 가해지게 되면 BH3-only 단백질들은 직·간접적으로 Bax를 활성화시킨다(1~6, 13~15). BH3-only 단백질 중 Bid와 Bim은 주로 Bax에 직접적으로 결합하여 활성화시키는 반면, Bad 등 나머지 BH3-only 단백질은 Bcl-2 등 세포생존촉진 단백질에 결합하여 이들의 Bax 단백질 억제작용을 방해하여 간



접적으로 Bax 단백질을 활성화시키는 것으로 알려져 있다(2~5). 그런데 Bid와 Bim도 Bax와의 직접적 상호작용보다는 세포생존촉진 단백질을 경유하여 Bax를 활성화시킨다는 최근 연구 결과도 있다(16~18). 세포의 보호자 역할을 하는 것으로 알려진 p53도 BH3-only 단백질의 전사촉진 및 Bcl-2 계열 단백질의 억제를 유도하거나 Bax 단백질을 직접적으로 활성화시켜 세포자멸사를 초래할 수 있다(1~3, 19, 20). 그러나 Bax 단백질 활성화는 p53과 큰 연관성이 없는 경우가 더 많다는 보고도 있다(2).

## 종양학 분야에 있어서 Bax단백질의 임상적 의의

### 1. 암 발생

Bax 단백질은 종양억제 단백질로 간주될 수 있어 이의 이상은 암의 발생과 관련이 있을 수 있으며 일부 동물실험에서도 이를 시사하는 연구 결과가 있다(1, 3). 그러나 Bax-/-생쥐는 암 발생빈도가 크게 증가하지 않는 점 등을 고려할 때, 대체적으로 Bax 단백질의 소실 혹은 Bax 유전자의 돌연변이는 암 발생과는 큰 관계는 없는 것으로 알려지고 있으며 이는 Bax와 Bak의 세포자멸사에서의 작용이 상당부분 중복되기 때문으로 생각된다(1, 2, 6).

### 2. Bax 단백질의 암 치료에의 이용

Histone deacetylase 억제제를 사용하여 Ku70의 과아세틸화를 유도하여 Bax 단백질 억제를 해제시키는 시도, Bax 유전자를 종양에 주입하는 유전자치료, Bax 단백질을 직접·간접적으로 활성화시키는 Bid, Bim 등 BH3 영역 펩타이드의 투여 등이, Bax 단백질의 암 치료에서의 이용의 대표적인 예들이나, 대부분 실험실적 연구가 진행되고 있으며 실제 임상에서의 이용은 보다 많은 전임상 및 임상연구를 거쳐야 할 것으로 보인다(1~3).

### 3. 예후인자 혹은 예측인자로서의 Bax 단백질

실제 임상에서는 Bax 단백질이 환자의 예후를 예측하는 예후인자(prognostic factor), 혹은 항암화학요법이나 방사

선치료 후 치료반응 및 경과를 예측하는 예측인자(predictive factor)로서의 역할이 가장 강조되고 있다(1, 2). 특히 etoposide, doxorubicin, cisplatin, paclitaxel 등 대부분의 항암제들이 세포 중간대사의 이상을 유발하거나 p53이나 ceramide 등 세포사멸유발 물질의 활성화 등을 통해 사립체의 투과를 초래하여 Bax 단백질 등을 경유하여 세포자멸사를 유도하게 된다(1, 2, 4). 따라서 Bax 단백질의 이상은 항암화학요법에 대한 저항성을 초래하게 되어 궁극적으로 불량한 예후와 연관되게 된다(1, 2, 4). 주요 암에서 Bax 단백질 발현의 예후 혹은 예측인자로서의 역할에 대한 연구 결과들은 아래와 같다.

#### (1) 유방암

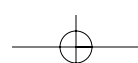
Krajewski 등은 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, cyclophosphamide, 복합항암화학요법을 시행받은 119명의 전이성 유방암 환자에서 Bax 단백질의 저발현(low expression)은 낮은 치료반응 및 짧은 전체 생존기간과 유의한 연관성이 있었음을 보고하였다(21). 그러나 보조항암화학요법 혹은 호르몬요법을 시행받은 환자를 포함한 조기 유방암 환자를 대상으로 한 연구에서는 Bax 단백질은 예후와 관련성이 없었다(22).

#### (2) 난소암

Baekelandt과 Kupryjanczyk 등은 각각 185명과 229명의 종양절제 수술 후 platinum 계열을 포함하는 항암화학요법을 시행받은 난소암 환자에서 Bax 단백질의 저발현은 불량한 예후와 연관되었음을 보고하였다(23, 24).

#### (3) 대장암

Sturm 등은 대장암의 간전이에 대한 근치적 절제가 시행된 41명의 환자에서 Bax 단백질이 저발현된 환자들의 예후가 불량함을 보고하였고 Nehls 등의 연구 결과는 5-FU를 근간으로하는 보조항암화학요법을 시행받은 188명의 III기 결장암 환자에서 Bax 단백질의 저발현이 불량한 전체 생존율을 예측하는 독립적 예후인자임을 나타내었다(25, 26). 또한 국내에서 Chang 등은 선행 항암화학방사선치료 후 수술을 시행받은 130명의 직장암 환자에서 Bax 단백질이 저발현된 경우 완전관해율이 고발현군에 비해 유의하게 낮았음을 보고하였다(27).



#### (4) 두경부암

외과적 절제 혹은 항암화학방사선요법으로 치료받은 후 두암, 구인두암, 설암, 상악동암 등에서 Bax의 저발현은 불량한 예후와 연관되어 있다는 보고들이 있으며 저자 등은 5-FU/cisplatin 유도항암화학요법 후 cisplatin 동시항암화학방사선 요법을 시행받은 35명의 비인강암 환자에서 Bax 단백질 저발현군의 예후가 고발현군보다 유의하게 불량함을 보고하였다(4년 전체 생존율: 83% vs. 38%,  $p=0.005$ ) (28~31).

#### (5) 식도암

Sturm 등은 외과적 절제술을 시행받은 53명의 식도암 환자에서 Bax 단백질의 저발현은 독립적인 불량한 예후인자임을 보고하였다(32). 또한 필자 등은 외과적 혹은 내과적으로 절제가 불가능한 식도암 환자에서 표준치료로 정립되어 있는 2주기의 5-FU/cisplatin 요법으로 동시항암화학방사선요법 후 2주기의 5-FU/cisplatin 유지항암화학요법을 시행받은 63명의 환자 가운데 Bax 단백질의 저발현을 보인 21명의 환자의 중앙 전체 생존기간이 8개월로 고발현군의 16개월에 비해 유의하게 불량하였으며( $p=0.0008$ ), 다변량 분석에서 Bax 단백질의 저발현이 독립적인 불량한 예후인자임( $p=0.009$ )을 보고하였다(33).

#### (6) 예후/예측인자로서 Bax 단백질의 임상에서의 적용

위에서 기술한 것과 같이 여러 암종에서 Bax 단백질의 저발현은 불량한 예후와 연관성이 있는 것으로 보고되고 있는데 이는 Bax 단백질이 저발현된 암세포의 내재적 악성도가 높기 때문일 수 있으며 또한 항암화학요법이나 방사선치료에 대한 높은 저항성도 원인이 될 수 있다(33). 따라서 외과적 절제를 시행받은 환자에서 Bax 단백질의 저발현이 관찰되는 경우, 적극적인 추적관찰이나 보다 효율적인 보조요법을 고려할 수 있다. 그리고 필자 등이 보고한 식도암의 경우와 같이 항암화학요법이나 방사선치료를 일차적으로 시행하는 경우에는 치료전 조직에서 Bax 단백질의 발현을 검색하여 치료방침을 결정하는 데 도움을 받을 수 있다. 즉 최근에 항암치료에서 큰 관심이 집중되고 있는 환자 개인별 맞춤치료를 시도할 수 있는 예측인자로서의 역할을 기대할 수 있다. 그러나 모든 암종에서 Bax 단백질의 발현과 예후

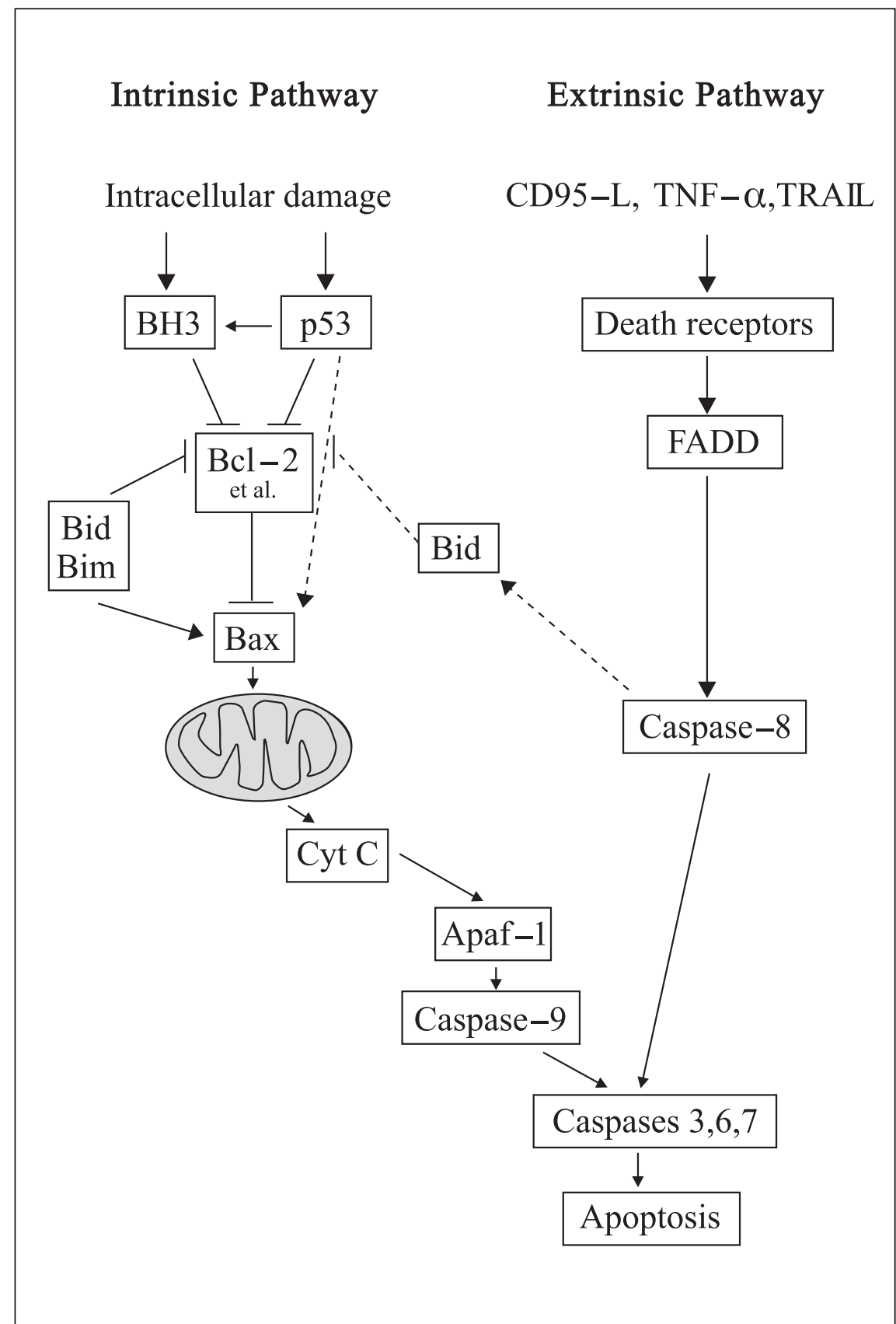
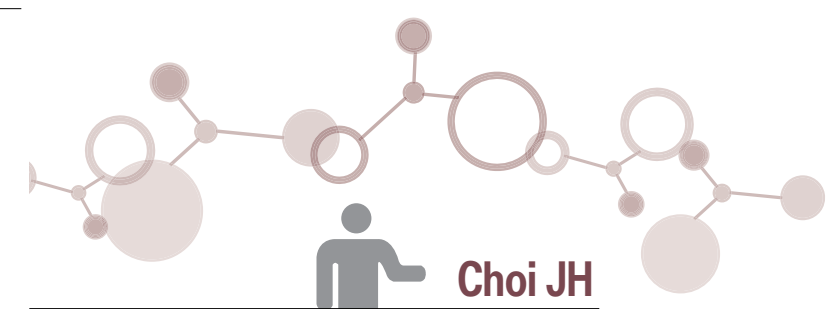
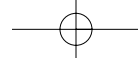


Figure 1. Apoptosis signaling pathways.

와의 연관성이 보고되지는 않고 있기 때문에 Bax 단백질 발현의 임상적 의의를 확립하기 위해서는 보다 많은 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

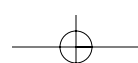
## 결론

Bax 단백질은 세포자멸사 경로에서 중추적 역할을 하며 이의 이상은 종양의 높은 악성도와 항암화학요법 혹은 방사선치료에 대한 저항성과 연관을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다. 따라서 Bax 단백질의 작용을 활성화시켜 항암효과를 나타내는 시도와 함께 Bax 단백질의 예후 및 예측인자로서의 역할에 대한 연구 결과가 축적되면 암 치료 성적의 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

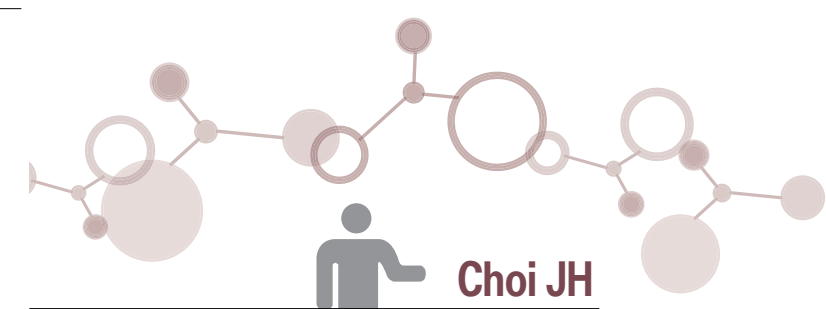
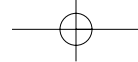


## 참고문헌

1. Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 2006; 25: 4798-4811.
2. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 2007; 26: 1324-1337.
3. Reed JC. Proapoptotic multidomain Bcl-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ* 2006; 13: 1378-1386.
4. Labi V, Erlacher M, Kiessling S, Villunger A. BH3-only proteins in cell death initiation, malignant disease and anticancer therapy. *Cell Death Differ* 2006; 13: 1325-1338.
5. Hacker G, Weber A. BH3-only proteins trigger cytochrome c release, but how? *Arch Biochem Biophys* 2007; 462: 150-155.
6. Zinkel S, Gross A, Yang E. Bcl-2 family in DNA damage and cell cycle control. *Cell Death Differ* 2006; 13: 1351-1359.
7. Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74: 609-619.
8. Knudson CM, Tung KS, Tourtellotte WG, Brown GA, Korsmeyer SJ. Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science* 1995; 270: 96-99.
9. White FA, Keller-Peck CR, Knudson CM, Korsmeyer SJ, Snider WD. Widespread elimination of naturally occurring neuronal death in Bax-deficient mice. *J Neurosci* 1998; 18: 1428-1439.
10. Shibata MA, Liu ML, Knudson MC, Shibata E, Yoshidome K, Bandey T, Korsmeyer SJ, Green JE. Haploid loss of bax leads to accelerated mammary tumor development in C3 (1) / SV40-TAg transgenic mice: reduction in protective apoptotic response at the preneoplastic stage. *EMBO J* 1999; 18: 2692-2701.
11. Knudson CM, Johnson GM, Lin Y, Korsmeyer SJ. Bax accelerates tumorigenesis in p53-deficient mice. *Cancer Res* 2001; 61: 659-665.
12. Eischen CM, Rehg JE, Korsmeyer SJ, Cleveland JL. Loss of Bax alters tumor spectrum and tumor numbers in ARF-deficient mice. *Cancer Res* 2002; 62: 2184-2191.
13. Kuwana T, Mackey MR, Perkins G, Ellisman MH, Latterich M, Schneider R, Green DR, Newmeyer DD. Bid, Bax, and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell* 2002; 111: 331-342.
14. Wei MC, Lindsten T, Mootha VK, Weiler S, Gross A, Ashiya M, Thompson CB, Korsmeyer SJ. tBID, a membrane-targeted death ligand, oligomerizes BAK to release cytochrome c. *Genes Dev* 2000; 14: 2060-2071.
15. Strasser A, Puthalakath H, Bouillet P, Huang DC, O'Connor L, O'Reilly LA, Cullen L, Cory S, Adams JM. The role of bim, a proapoptotic BH3-only member of the Bcl-2 family in cell-death control. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 541-548.
16. Willis SN, Chen L, Dewson G, Wei A, Naik E, Fletcher JI, Adams JM, Huang DC. Proapoptotic Bak is sequestered by Mcl-1 and Bcl-xL, but not Bcl-2, until displaced by BH3-only proteins. *Genes Dev* 2005; 19: 1294-1305.
17. Willis SN, Fletcher JI, Kaufmann T, van Delft MF, Chen L, Czabotar PE, Ierino H, Lee EF, Fairlie WD, Bouillet P, Strasser A, Kluck RM, Adams JM, Huang DC. Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak. *Science* 2007; 315: 856-869.
18. Chen L, Willis SN, Wei A, Smith BJ, Fletcher JI, Hinds MG, Colman PM, Day CL, Adams JM, Huang DC. Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function. *Mol Cell* 2005; 17: 393-403.
19. Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier-Hayes L, Droin NM, Newmeyer DD, Schuler M, Green DR. Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science* 2004; 303: 1010-1014.
20. Moll UM, Wolff S, Speidel D, Deppert W. Transcription-independent pro-apoptotic functions of p53. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 631-636.
21. Krajewski S, Blomqvist C, Franssila K, Krajewska M, Wasenius VM, Niskanen E, Nordling S, Reed JC. Reduced expression of proapoptotic gene BAX is associated with poor response rates to combination chemotherapy and shorter survival in women with metastatic breast adenocarcinoma. *Cancer Res* 1995; 55: 4471-1478.
22. Linjawi A, Kontogiannia M, Halwani F, Edwardes M, Meterissian S. Prognostic significance of p53, Bcl-2, and Bax expression in early breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 83-90.
23. Baekelandt M, Holm R, Nesland JM, Trope CG, Kristensen GB. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3775-3781.
24. Kupryjanczyk J, Szymanska T, Madry R, Timorek A, Stelmachow J, Karpinska G, Rembiszewska A, Ziolkowska I, Kraszewska E, Debniak J, Emerich J, Ulanska M, Pluzanska A, Jedryka M, Goluda M, Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Klimek M, Urbanski K, Breborowicz J, Zielinski J, Markowska J. Evaluation of clinical significance of TP53, Bcl-2, BAX and MEK1 expression in 229 ovarian carcinomas treated with platinum-based regimen. *Br J Cancer* 2003; 88: 848-854.
25. Sturm I, Kohne CH, Wolff G, Petrowsky H, Hillebrand T, Hauptmann S, Lorenz M, Dorken B, Daniel PT. Analysis of the p53/BAX pathway in colorectal cancer: low BAX is a negative prognostic factor in patients with resected liver metastases. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1364-1374.



26. Nehls O, Okech T, Hsieh CJ, Enzinger T, Sarbia M, Borchard F, Gruenagel HH, Gaco V, Hass HG, Arkenau HT, Hartmann JT, Porschen R, Gregor M, Klump B. Studies on p53, BAX and Bcl-2 protein expression and microsatellite instability in stage III (UICC) colon cancer treated by adjuvant chemotherapy: major prognostic impact of proapoptotic BAX. Br J Cancer 2007; 96: 1409-1418.
27. Chang HJ, Jung KH, Kim DY, Jeong SY, Choi HS, Kim YH, Sohn DK, Yoo BC, Lim SB, Kim DH, Ahn JB, Kim IJ, Kim JM, Yoon WH, Park JG. Bax, a predictive marker for therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal carcinoma. Hum Pathol 2005; 36: 364-371.
28. Xie X, Clausen OP, De Angelis P, Boysen M. Bax expression has prognostic significance that is enhanced when combined with AgNOR counts in glottic carcinomas. Br J Cancer 1998; 78: 100-105.
29. Ito T, Fujieda S, Tsuzuki H, Sunaga H, Fan G, Sugimoto C, Fukuda M, Saito H. Decreased expression of Bax is correlated with poor prognosis in oral and oropharyngeal carcinoma. Cancer Lett 1999; 140: 81-91.
30. Bandoh N, Hayashi T, Kishibe K, Takahara M, Imada M, Nonaka S, Harabuchi Y. Prognostic value of p53 mutations, bax, and spontaneous apoptosis in maxillary sinus squamous cell carcinoma. Cancer 2002; 94: 1968-1980.
31. Kang SY, Oh YT, Han JH, Choi JH, Lim HY, Kim HI, Lee HW, Jang JH, Park JS, Kim HC, Kang S, Chun M, Kim CH, Joo HJ. Concurrent chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer: prognostic significance of low expression of bax. Neoplasma 2006; 53: 450-456.
32. Sturm I, Petrowsky H, Volz R, Sturm I, Petrowsky H, Volz R, Lorenz M, Radetzki S, Hillebrand T, Wolff G, Hauptmann S, Dorken B, Daniel PT. Analysis of p53 / BAX / p16 (ink4a/CDKN2) in esophageal squamous cell carcinoma: high BAX and p16(ink4a/CDKN2) identifies patients with good prognosis. J Clin Oncol 2001; 19: 2272-2281.
33. Kang SY, Han JH, Lee KJ, Choi JH, Park JI, Kim HI, Lee HW, Jang JH, Park JS, Kim HC, Kang S, Oh YT, Chun M, Kim JH, Sheen SS, Lim HY. Low expression of Bax predicts poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2007; 13: 4146-4153.



## Peer Reviewer Commentary

### 라 선 영 (연세의대 혈액종양내과)

최근 항암치료에서 Molecular targeted agent의 가능성과 함께 individualized therapy를 위해 정확한 예후 예측과 억제 효과를 예측하여 적절한 환자군을 선정하고자 하는 연구가 많이 진행되고 있다. 본 논문은 항암 내성의 중요한 역할을 하리라 알려진 Bax 단백질의 암에서의 기능과 임상적 의의에 대한 서론적 소개를 하고 있다. 특히 암세포 사멸의 중요한 세포자멸사 경로에서의 중추적 역할에 근거한 임상적 의의와 이를 조절한 내성 극복의 가능성을 설명하고 있다. 그러나 아직 예후인자로서의 결과들은 일부 암에서 부분적인 자료들이며, 이를 조절하기 위한 연구는 매우 기초적인 단계로 실제 임상에서의 적용을 위해서는 많은 검증이 필요하다. 특히 암처럼 다양한 인자들의 연관성이 중요하며 시기에 따라 변화하는 특성에 근거하였을 때, 본 인자는 극히 일부 pathway의 부분적인 역할을 하며 또한 간접적인 조절관련 인자로서, 그 중요성이 과장되지 않아야 하며, 더 많은 관심과 함께 객관적인 자료가 축적되어야 한다.

### 김 열 홍 (고려의대 종양내과)

본 논문은 암세포의 특징으로 알려지고 있는 세포자멸사 작용의 이상과 항암화학요법과 방사선치료의 주된 효과가 세포자멸사를 초래함으로써 나타나기 때문에 세포자멸사의 기전은 더욱 임상적으로 중요한 연구 분야이다. 본 논문에서는 세포자멸사 기전에 관한 서론적 소개와 Bax 단백질의 역할과 기전, 암치료에의 이용, 예후 인자 및 예측 인자로서의 임상적 유용성에 대해서도 기술하고 있다. 특히 각 암종 별로 Bax 단백질의 임상적 유용성을 자세하게 기술하여 향후 치료에 대한 저항성, 악성도의 판정, 예후 예측 인자로서의 역할 규명을 통한 임상적 적응이 기대된다. 그러나 Bax 단백질 발현 양상을 임상적으로 이용하기 위해서는 발현 양상에 따른 전향적 무작위 배정을 이용한 임상시험을 통해 정확한 임상적 유용성을 밝혀야만 가능할 것이며 좀 더 자세한 관련 작용기전이 규명되어야 할 것이다.

