

소화기 영역에서 Epithelial-mesenchymal Transition의 역할

충북대학교 의과대학 내과학교실

김성무 · 한정호 · 박선미

The Role of Epithelial-mesenchymal Transition in the Gastroenterology

Sung Moo Kim, M.D., Joung-Ho Han, M.D., and Seon Mee Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

The epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays physiologic roles in the embryogenesis, wound healing, and tissue regeneration. In terms of pathological direction, it causes organ fibrosis, cancer development, progression, metastasis, and chemoresistance. Recently, the underlying mechanism of EMT and many kinds of EMT regulators have been identified. Pharmaceutical treatment strategies which target EMT pathway could be applied for the prevention of tissue fibrosis and cancer progression. In the field of gastroenterology, profuse evidences have been collected about the critical roles of EMT in cancers of the gastrointestinal tract, liver, and pancreas and hepatic fibrosis. However, EMT varies widely among cancer types, and much remains to be identified about the main regulators of EMT in a specific disease. In this review, we present recent research results regarding the roles of EMT in cancers and organic fibrosis, especially in the area of gastroenterology. (**Korean J Gastroenterol 2010;56:69-77**)

Key Words: Epithelial-mesenchymal transition; Gastrointestinal cancer; Hepatic fibrosis

서 론

상피-간엽전환(epithelial-mesenchymal transition, EMT)은 상피세포가 간엽세포로 바뀌는 것으로 한 종류의 세포가 다른 종류의 세포로 분화하는 세포 형성성(cell plasticity)의 한 가지 형태이다.¹ 상피세포는 상피-상피 간 혹은 상피-기질 간의 접촉부위에 부착단백이 있고, 세포골격 구성에 의해 세포의 위쪽과 기저쪽이 구분되는 극성을 유지하면서, 장벽의 역할을 하거나 분비와 흡수작용을 한다. 이에 반해 간엽세포는 개개의 세포로 떨어져서 움직이며, 극성이 없고, 결합조직이나 세포외기질을 형성하는 세포이다. 상피-간엽전환

이 되면 상피세포가 극성을 잃고 세포모양이 정방형에서 섬유아세포형으로 바뀌고 상피세포 표지자는 감소하고 간엽세포 표지자가 증가한다. 한편, Klymkowsky와 Savagner²는 EMT는 완전히 다른 세포로 바뀌는 것을 의미하지만 실제로 종양에서 상피세포와 간엽세포의 특성이 모두 발현되는 중간 특성을 보이는 경우가 많으므로 EMT-like phenotype이란 용어가 좀 더 적절하다고 하였다. 최근에 EMT가 태생기의 조직 형성과 분화 외에도 조직의 재생과 섬유화, 암의 발생과 전이 과정에 다양한 역할을 한다는 사실이 밝혀지고 있다. 이 글에서는 조직에서 EMT가 관여하는 다양한 생리 및 병리 기전에 대해 알아보고, 소화기 영역의 종양과 조직

연락처: 박선미, 361-711, 충북 청주시 흥덕구 성봉로 410
충북대학교병원 내과
Tel: (043) 269-6019, Fax: (043) 273-3252
E-mail: smpark@chungbuk.ac.kr

Correspondence to: Seon Mee Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 410, Seongbong-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-711, Korea
Tel: +82-43-269-6019, Fax: +82-43-273-3252
E-mail: smpark@chungbuk.ac.kr

섬유화에 관여하는 EMT의 역할에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 조직에서 EMT의 역할

EMT는 조직에서의 역할에 따라 3가지 형으로 분류한다.³ 제1형은 태생기의 태아 형성과 중간엽 및 신경관을 형성하는 발달과정에 관여한다. 제2형은 정상적으로는 조직재생에 관여하나 병적으로는 만성염증에 의해 유발되어 조직의 섬유화를 일으킨다. 제3형은 암과 연관되어 암의 발생, 침습, 전이, 재발 및 항암제 내성에 관여한다(Fig. 1).⁴ 조직에서 3가지 형의 역할은 다르지만 신호전달 및 조절기전은 유사하다(Fig. 2).¹ 특히, 만성염증과 암의 발생은 연관성이 있으며,⁵ 만성염증에서 암으로 진행하는데 EMT가 중요한 역할을 할 것으로 추측하고 있다.⁶

1) 제1형: 태아 발달

정상적인 태아발생 과정에서 EMT는 수정란의 착상, 배발생 및 장배형성, 신경륜, 심장, 근육·골격 등의 장기 발달에 관여한다. 제1형 EMT는 정상적인 과정으로 조직의 섬유화는 일으키지 않는다.⁷

2) 제2형: 조직재생과 섬유화

조직이 손상되었을 때 조직 반응은 손상된 조직과 동일한 세포로 대체되어 손상의 흔적이 남지 않는 재생과 정상조직이 결체조직으로 대체되는 섬유증식 혹은 섬유화가 있다. 섬유화는 콜라겐 등의 세포외기질의 과도한 축적에 의해 결체조직이 과증식되고 단단해지고 반흔이 생기는 것이다. 섬유화는 지속적 감염, 자가면역, 알레르기, 화학적 혹은 방사

선에 의한 조직손상 등의 만성염증에 의해 발생한다. 섬유모세포(myofibroblast)가 섬유화를 일으키는 세포 매개체인데 조직에서 과도하게 콜라겐을 분비·축적하고 조직의 섬유화를 일으킨다. 섬유모세포는 간엽세포, 표피 혹은 내피세포에서 전환한 간엽세포, 골수의 줄기세포에서 유래한 섬유모세포 등에서 형성되며, 림프구나 대식세포에서 유래하는 결분비(paracrine), 섬유모세포 자체에서 자가분비인자 등의 다양한 자극에 의해 활성화된다. 섬유모세포의 주요 조절인자로는 사이토카인, 케모카인, 혈관생성인자, platelet derived growth factor, peroxisome proliferator-activated receptors, 급성기단백질, caspases, renin-angiotensin-aldosterone 계 등이 알려져 있다.⁸ EMT에 의한 조직의 섬유화는 신세뇨관, 수정체의 상피세포, 간세포, 담세포, 심근세포 등에서 다양하게 일어난다. 간조직은 손상이나 염증이 생기면 간세

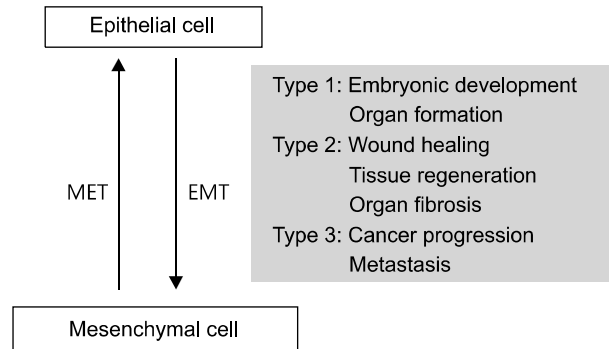


Fig. 1. EMT and MET in normal and diseased condition. The EMT and MET is involved in embryonic development, organ formation, wound healing, tissue regeneration, organ fibrosis, cancer progression, and metastasis. EMT, epithelial-mesenchymal transition; MET, mesenchymal-epithelial transition.

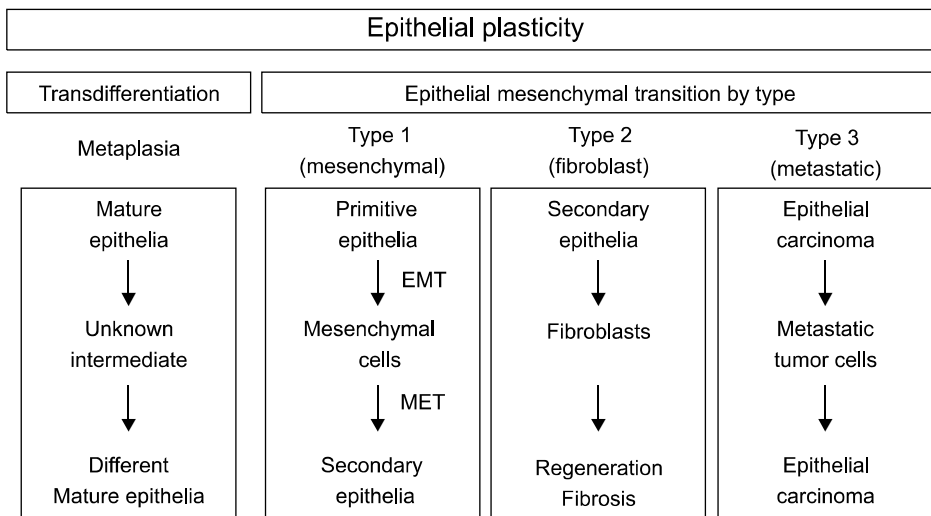


Fig. 2. Epithelial cell plasticity can be viewed as a form of either transdifferentiation or EMT. Type 1 EMT is seen during development or organ formations. Type 2 EMT is seen when epithelial cells populate interstitial spaces with resident or inflammation-induced fibroblasts. Type 3 EMT is part of the metastatic process, whereby epithelial tumor cells detach a primary tumor nodule, migrate to a new tissue site, and reform as a secondary tumor nodule. (Adapted from Zeisberg and Neilson.¹).

포가 EMT를 거쳐 간엽세포로 변형된 후 간엽-상피전환을 거치면서 간세포의 재생이 일어난다. 그러나 손상이 과도하여 기질 재형성이 일어나면 간섬유화가 발생한다.⁸

3) 제3형: 암의 발생, 진행, 전이, 항암치료 내성 획득 및 암줄기세포

암의 전이는 암세포가 일차암에서 떨어져 나와서 기질로 침습하며 혈관이나 림프관에 들어가서 순환한다. 이후 혈관 내피세포에 부착하여 새로운 장소에 침습하여 성장한다. 암 전이는 EMT \leftrightarrow MET (mesenchymal-epithelial transition) 과정과 유사하며, EMT가 암의 전이에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.^{9,10} 한편, 암줄기세포(cancer stem cells, CSCs)의 기원에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, 상피세포에 transforming growth factor (TGF)- β 로 자극하여 EMT를 유도하면, 암줄기세포와 유사한 표현형을 보이므로 EMT가 암줄기 세포의 생성과 작용에 관여할 것으로 추측하고 있다.¹¹ 또한, EMT 특성을 보이는 종양은 항암제에 대한 내성을 보인 증거가 난소암, 대장암, 유방암 등의 종양에서 밝혀지면서 EMT는 항암제에 대한 내성을 유도한다는 사실이 밝혀졌다.¹²⁻¹⁵ 특히, 간세포암에서 epithelial growth factor receptor (EGFR) kinase 억제제는 E-cadherin이 발현되는 종양에서 효과적인 반면 간엽세포로 전환되면 효과가 감소한다.¹⁶ 그리

므로 EMT는 종양의 발생과 진행 및 전이에 관여할 뿐만 아니라, 항암제에 대한 내성과 암줄기세포의 특성을 획득하는 과정에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

2. EMT 조절 기전과 유도인자

EMT에서 가장 초기에 일어나고 가장 중요한 과정은 E-cadherin에서 N-cadherin으로 전환하는 ‘cadherin switch’이다. E-cadherin은 막성 당단백질로 세포의 영역은 인접 세포의 E-cadherin 분자와 결합하여 세포 간의 부착을 유지하고, 세포 내 영역은 α -, β - 및 p120 catenin과 결합하여 상피 세포의 극성과 세포골격을 형성한다. EMT로 E-cadherin이 소실되면 상피세포 간의 치밀이음부가 느슨해지고, 세포골격이 재구성되어 액틴과 액틴스트레스 섬유의 변화가 일어나서 세포극성이 소실되고, matrix metalloprotease (MMP)에 의해 세포외기질이 분해되어 상피세포가 간질로 이동한다.¹⁷ E-cadherin은 TGF- β , Integrin, Wnt, receptor tyrosine kinase (RTK), Notch 등 세포증식과 세포소멸에 관여하는 다양한 신호체계에 의해 조절된다(Fig. 3).¹⁸ TGF- β ¹⁹는 SMAD나 phosphatidylinositol 3’ kinase/serine-threonine kinase (PI3K/AKT)에 작용하며, Wnt는 β -catenin을 분해하는 glycogen synthase kinase (GSK)-3 β 의 작용을 억제하여 세포질 내의 β -catenin의 양을 증가시킨다. 과도한 β -catenin은 핵으로 들어가서

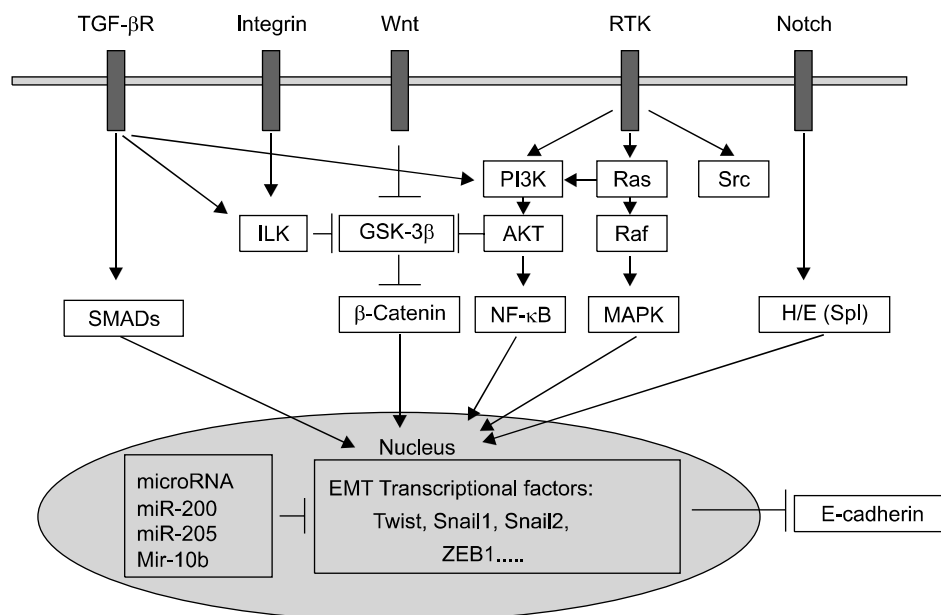


Fig. 3. Signal pathways regulating the epithelial-mesenchymal transition (EMT). TGF- β signals toward the SMAD pathway or the PI3K/AKT axis. Wnt ligands block β -catenin degradation. Excess β -catenin enters the nucleus and upregulates slug and snail transcription. In integrin signaling, overexpression of ILK leads to nuclear translocation of β -catenin. Signals via RTK lead to EMT through the Ras-Raf-MAPK pathway or the PI3K/AKT pathway.

AKT, serine/threonine kinase; GSK-3 β , glycogen synthase kinase-3 β ; H/E (Spl), Hairy and enhancer of split; ILK, integrin-linked kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PI3K, phosphatidylinositol 3’ kinase; RTK, receptor tyrosine kinase; TGF- β R, transforming growth factor- β receptor; ZEB1, zinc finger E-box binding homeobox 1 (Adapted from Iwatsuki et al.¹⁸).

Table 1. Markers Regulating EMT Pathways

Acquired markers		Attenuated markers	
Name	EMT type	Name	EMT type
Cell surface proteins			
N-cadherin	1, 2	E-cadherin	1, 2, 3
Cytoskeletal markers			
FSP1	1, 2, 3	Cytokeratin	1, 2, 3
α -SMA	2, 3		
Vimentin	1, 2		
β -Catenin	1, 2, 3		
ECM proteins			
α 1(I)-, α 1(III)-collagen	1, 3	α 1(IV)-collagen	1, 2, 3
Laminin 5	1, 2	Laminin 1	1, 2, 3
Fibronectin	1, 2		
Transcription factors			
Snail 1 (Snail)	1, 2, 3		
Snail 2 (Slug)	1, 2, 3		
ZEB1	1, 2, 3		
Twist	1, 2, 3		
MicroRNAs			
miR10b	2	Mir-200 family	2
miR-21	2, 3		

EMT, epithelial-mesenchymal transition; FSP, fibroblast specific protein; SMA, smooth muscle actin; ECM, extracellular matrix; ZEB1, zinc finger E-box binding homeobox 1.

Snail과 Slug의 전사를 촉진한다. Integrin 경로는 integrin-linked kinase (ILK)를 통해 β -catenin이 핵 내로 이동하는 것을 촉진한다. RTK 신호는 Ras-Raf-MAPK 경로나 PI3K/AKT 경로를 통해 EMT를 활성화시킨다. 핵 내에서 EMT 관련 전사인자로는 Snail계인 Snail1, Snail2 (Slug) 및 Snail3가 있으며 Zinc finger E-box Binding (ZEB)계로 ZEB1, ZEB2, (Smad-Interacting Protein 1, SIP1)과 basic Helix-loop-helix (bHLH)계의 Twist가 있다. 그외 microRNA²⁰ 등과 같은 다양한 유전 조절인자들이 EMT 과정에 관여한다.

3. EMT 연구방법

현재까지 주로 사용하는 EMT의 연구방법으로는 첫째, 조직이나 혈액에서 EMT와 연관된 특수한 바이오마커의 발현을 조사하는 것으로 인체조직에서 EMT의 역할을 규명하는 연구에 가장 많이 활용하고 있다. 결합조직의 특성인 vimentin, N-cadherin, fibronectin, α -smooth muscle actin (SMA)²¹ 등이 발현되고 표피세포의 특성인 E-cadherin, cytokeratin이 감소 혹은 소실되는 것을 조직이나 혈청에서 증명하는 방법이다. 또한 전사인자인 Snail family (Snail, Slug), zinc finger 단백질(ZEB1, ZEB2), HLH 단백질(Twist), microRNAs가 항진되는 것을 조사하는 방법이다(Table 1).¹

둘째, 조직에서 EMT 과정에 있는 세포를 직접 조사하는 방법이다. 그러나 이러한 세포를 조직에서 관찰하기는 어렵다. 왜냐하면 ‘spatial’ 및 ‘temporal’ heterogeneity가 있어 전체 표피세포 중에서 일부의 세포만이 EMT를 하고 EMT \leftrightarrow MET의 변환은 일시적인 과정이기 때문에 실제로 조직에서 EMT가 일어나는 세포를 관찰하기는 어렵기 때문이다.²² 셋째, EMT를 억제 혹은 항진시키는 약제를 처리한 전후에 EMT와 연관된 유전자를 생체 바이오마커로 활용하여 치료 효과를 판정하는 방법이다. 넷째, 생체 영상을 이용하여 세포이동과 재생을 연구하는 방법이다. 그러나 이러한 연구방법은 EMT 자체를 조사하기보다는 조절인자나 결과를 반영하는 간접적인 방법이므로 향후 EMT 정도를 직접적으로 평가할 수 있는 방법을 고안하는 것이 필요하다.

4. EMT의 임상 활용

조직섬유증과 종양의 발생과 진행에 미치는 EMT의 역할과 기전이 밝혀지면서, EMT 조절인자를 치료제로 이용하려는 연구들이 이루어지고 있다. TGF-receptor kinase 억제제와 small-interfering RNA (siRNA)로 TGF- β 를 차단하거나, hedgehog (Hh) 신호를 억제하여 Wnt 경로를 차단하거나, microRNA 억제제로 RTK의 하부 신호인 Src kinase나 microRNA를 차단하여 EMT를 억제하였다는 결과가 발표되고 있다.⁴ 또한 간세포암에서 ILK를 억제하면 EGFR 표적 치료의 효과가 향상되므로 EMT를 조절하여 기존의 약물 치료효과를 증가시키는데 활용할 수 있다. 또한 조직섬유화를 감소시키거나 진행속도를 낮추는 방법으로 사이토카인, 케모카인, 혈관생성 억제제, 항고혈압제, TGF- β 신호 변형제 등을 이용한 다양한 연구들이 이루어지고 있다.^{17,18} 섬유화에 대한 치료는 재생과정은 유지되 섬유화를 선택적으로 억제할 수 있어야 하며, 섬유화가 고착화되기 전 단계의 염증이 진행상태에 있을 때 EMT를 억제하여야 효과적이다.²³⁻²⁵ 향후 EMT 조절인자에 대한 연구가 진척되면 조직 재생을 촉진하고 섬유화와 암의 전이를 억제하는데 활용할 수 있을 것으로 생각한다.

5. 소화기 질환에서 EMT의 역할

1) 소화기암

식도암, 위암, 대장암, 간세포암 및 췌장암에서 EMT가 암의 발생과 전이를 촉진하고, EMT가 이루어진 종양은 예후가 불량하다는 다수의 논문들이 발표되었다.²⁶ 또한 간염세포로 전환한 암세포는 항암제에 대한 내성을 보이고, 표적 치료의 효과가 낮고, 암줄기 세포와 유사한 표현형을 보이는 등 소화기암에서 EMT가 중요한 역할을 한다는 많은 보고들이 있다(Table 2). 또한 EMT 유도인자를 억제하면, 약제 내성이 감소하고 표적 치료의 효과가 향상되며 MET로 바

Table 2. Studies about the EMT Regulators in Gastrointestinal Cancers

EMT associated regulators	Study materials	Authors, year
Esophageal squamous cell carcinoma		
Slug	Human tissues	Uchikado et al. 2005 ²⁷
Snail	Human tissues	Natsugoe et al. 2007 ²⁸
Twist	Human tissues, cell lines	Yuen et al. 2007 ²⁹
Esophageal adenocarcinoma		
Snail	Human tissues, cell lines	Rosivatz et al. 2006 ³¹
Slug, Snail, Twist	Human tissues, cell lines	Jethwa et al. 2008 ³⁰
Gastric carcinoma		
Snail, SIP1, Twist	Human tissues	Rosivatz et al. 2002 ³³
Slug, Snail, Twist, SIP1	Human tissues	Castro et al. 2007 ³⁵
Twist	Cell lines	Yang et al. 2007 ³⁴
SIP1, ZEB2, Hh	Human tissues, cell lines	Ohta et al. 2009 ³⁸
Nine EMT related proteins	Human tissues	Kim et al. 2009 ³²
Snail, Slug, vimentin	Cell lines, <i>H. pylori</i>	Yin et al. 2010 ³⁷
Colorectal carcinoma		
E-cadherin	Human tissues	Wheeler et al. 2001 ³⁹
Snail	Human tissues	Roy et al. 2005 ⁴⁰
Slug	Human tissues, cell lines	Shioiri et al. 2006 ⁴¹
ZEB1	Human tissues, cell lines	Spaderna et al. 2006 ⁴⁴
Slug	Human tissues	Hong et al. 2008 ⁴²
Snail, COX-2	Human tissues, cell lines	Jang et al. 2009 ⁴³
Hepatocellular carcinoma		
Snail	Cell lines, animal	Jiao et al. 2002 ⁴⁶
Snail	Human tissues, cell lines, animal	Sugimachi et al. 2003 ⁴⁷
Snail, SIP1, MMP	Cell lines	Miyoshi et al. 2004 ⁴⁸
Twist	Human tissues, cell lines	Lee et al. 2006 ⁴⁹
TGF- β , TGF- β receptor kinase inhibitor	Human tissues, cell lines	Fransvea et al. 2008 ⁵¹
Snail, Twist	Human tissues, cell lines, animal	Yang et al. 2009 ⁴⁵
TGF- β , Smad3, HCV-core protein	Human tissues, cell lines, animal	Battaglia et al. 2009 ⁵⁰
Pancreatic carcinoma		
Snail, Slug, and Twist	Human tissues, cell lines	Hotz et al. 2007 ⁵⁵
Twist	Human tissues, pancreatic juice, cell lines	Ohuchida et al. 2007 ⁵⁷
SIP1, collagen type I	Human tissues, cell lines	Imamichi et al. 2007 ⁵⁶
E-cadherin, β -catenin	Cell lines	Shah et al. 2007 ⁵⁹
Twist, Slug	Human tissues	Cates et al. 2009 ⁵⁸
Vimentin, ZEB1, Slug, Snail, NF- κ B, Notch-2, Jagged-1	Cell lines	Wang et al. 2009 ⁶⁰

EMT, epithelial-mesenchymal transition; Hh, hedgehog; ZEB, zinc finger E-box homeobox; MMP, matrix metalloproteinase; NF- κ B, nuclear factor- κ B; SIP, smad interacting protein; cox-2, cyclooxygenase-2.

귀는 등의 연구결과들이 발표되었다. 그러나 아직까지 EMT 조절인자를 임상에 활용된 예는 없으나, 향후 EMT 연관인자들을 소화기 암의 조기진단, 예후 판정과 새로운 치료제 개발에 활용할 수 있을 것으로 생각한다.

(1) 식도암: 편평상피 식도암에서 E-cadherin이 소실되고 Slug,²⁷ Snail,²⁸ Twist²⁹ 등이 발현된 암은 전이를 잘하며, E-cadherin(-)/Snail(+) 혹은 E-cadherin(-)/Slug(+)인 종양은 예후가 불량하였다.^{27,28} 또한, 편평상피 식도암에서 Twist(+) 암은 Twist(-) 암에 비해 근치적 수술 후 1년 이내에 원격 전이가 빈번하며 예후가 불량하였다.²⁹ 바렛상피에서

식도 선암으로 이행하는데 Snail이나 Twist보다 Slug의 발현이 중요하며,³⁰ Snail은 발현빈도가 7-11%로 낮고 종양의 조직형, 크기 및 병기와 연관성이 없다는 결과가 발표되었다.³¹ 이러한 연구결과들로 볼 때, EMT는 식도암의 발생과 전이에 관여하는 중요한 예후인자이지만 식도암에서 EMT의 주요 조절인자에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

(2) 위암: 위암에서 장형과 미만형의 조직형에 따라서 EMT의 기전은 다르며, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)가 EMT를 통해 위암 발생에 관여한다고 하였다. 미만형은 장형에 비해 EMT의 빈도가 높고 예후가 불량하며,³² 장형과 미만형

은 E-cadherin을 억제하는 기전이 달라서 미만형에서는 Twist가, 장형에서는 SIP1이 주로 작용한다.³³ 또한, Twist (+)인 미만형 위암 세포주에서 Twist를 억제하면, 세포이동성이 감소하고 MET 특성을 보였다.³⁴ 또 다른 연구에서는 Slug가 장형과 미만형 모두에서 병기 및 원격전이와 연관성이 높다고 하여,³⁵ 조직형에 따른 EMT 조절기전에 대해서 연구가 필요하다. 최근에 *H. pylori*가 EMT를 통해 위암 발생을 일으킬 가능성을 시사하는 연구결과가 발표되었다. 즉, *H. pylori*에 감염되면 위상피세포에서 MMP 의존적으로 epidermal growth factor (EGF) 리간드를 배출하며,³⁶ 증가된 EGF가 EMT를 활성화하여 위암 발생에 관여한다는 것이다.³⁷ 또한, 미만형 위암과 점액을 분비하는 위 pit 세포에서 Hh 신호가 작용하여 EMT가 활성화된다고 하였다.³⁸

(3) **대장암**: EMT는 대장암의 발생과 전이를 촉진하며 중요한 예후인자로 작용한다는 다수의 연구 결과들이 있다. 산발적 혹은 궤양성대장염과 병발한 대장암의 46%에서 E-cadherin 유전자의 과메틸화가 있었고, 외유전자 변화는 E-cadherin 단백질 소실과 연관되었다.³⁹ 또한, Snail은 대장암의 78%에서,⁴⁰ Slug는 대장암의 37%에서 발현되었으며, 진행된 병기와 연관이 있고 E-cadherin(-)/Slug(+)일 때 가장 예후가 불량하였다.⁴¹ 대장점막, 대장암, 전이성 대장암에서 악성도가 진행할수록 Slug는 증가하고 E-cadherin은 감소하였고, 대장암의 침윤도와 연관성이 있었다.⁴² 또한 cyclooxygenase-2 (COX-2)는 EMT를 매개하여 대장암의 발생과 전이를 촉진한다는 결과가 보고되었다.⁴³ 대장암 조직과 세포주에서 COX-2가 항진되면 간엽세포의 특성을 보이고, 대장점막, 대장선종, 대장암으로 갈수록 E-cadherin은 감소하고 Snail과 COX-2는 증가하여 COX-2와 EMT는 연관성을 보였다. 또한 ZEB1의 작용으로 기저막 소실이 일시적으로 발생하여 종양의 전이를 촉진한다고 하였다.⁴⁴

(4) **간세포암**: 간세포암에서 EMT가 진행되면 암의 진행과 전이를 촉진하며 예후가 불량하다. 인체 간세포암 조직의 약 반수는 E-cadherin 감소, 비막성 β -catenin 증가 및 Snail, Twist, Slug가 발현되었다.⁴⁵ 이 중에서 Snail과 Twist는 암전이를 촉진하며 Snail(+)/Twist(+)일 때 가장 예후가 불량하였으며, Snail과 Twist를 증가 또는 감소시키면 간엽세포의 특성이 증가 혹은 감소하였다.⁴⁵ 또한 간세포암에서 Snail은 E-cadherin을 억제하고 침윤도를 높이며,^{46,47} Snail과 SIP1은 MMP를 항진시키며,⁴⁸ Twist는 전이를 촉진하였다.⁴⁹ 또한 C형간염 바이러스에서 유래한 core 단백질이 있는 간세포암은 TGF- β 가 세포 성장을 억제하는 역할에서 EMT를 촉진하는 역할로 전환되어 수술 후 재발률이 높고 예후가 불량하였다.⁵⁰ 또한 TGF- β 수용체 kinase 억제제를 투여하면 암의 진행과 전이가 감소하였는데 그 기전은 E-cadherin 발현을 증가시키고,⁵¹ 간세포암과 기질간의 반응을 억제하

며,⁵² 신생혈관 형성과 혈관침범을 억제하였다.^{53,54} 향후 TGF- β 를 억제하는 다양한 방법을 개발하여 임상에 적용한다면 암의 진행과 전이를 억제하고 항암제에 대한 감수성을 높여서 간세포암의 치료 성적을 향상시킬 것으로 생각한다.

(5) **췌장암**: 췌장암의 발생에 EMT가 관여한다는 근거로 정상 췌장에서 Snail과 Slug가 발현되지 않으나 췌장암에서 각각 78%와 50%에서 발현되며, 췌장암 세포주를 저산소로 자극하였을 때 Twist가 발현되었다.⁵⁵ 또한 SIP1은 진행성 췌장암에서 발현율이 높고, 췌장암 세포주에서 1형 콜라겐으로 자극하면 SIP1의 발현이 증가하였다.⁵⁶ 또한 췌장암은 췌관내유두상점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)에 비해 조직과 췌장액에서 Twist의 발현율이 높아서 Twist는 IPMN과 같은 전암성 병변과 췌장암을 감별하는데 유용하다고 하였다.⁵⁷ 그러나 다른 연구에서는 Twist와 Slug는 췌관선암, 정상췌장 및 만성췌장염에서 발현 정도가 유사하고 조직 분화도나 예후와 연관성이 없다는 상반된 결과가 보고되기도 하여⁵⁸ 췌장암에서 EMT의 주요 조절인자에 대해서는 논란이 있다. 또한 gemcitabine 저항을 보이는 췌장암 세포주는 EMT 표지자와 암줄기 세포 표현형이 동시에 발현되며,⁵⁹ Notch 신호를 억제하면 MET 특성을 반영하는 vimentin, ZEB1, Slug, Snail, NF- κ B의 발현이 감소하였다.⁶⁰ 이러한 결과들은 진행성 췌장암에서 항암제에 대한 내성을 억제하고 췌장암의 진행 및 전이를 방지하는데 EMT 조절인자들을 활용할 수 있는 가능성을 제시하고 있다.

2) 간 섬유화

제2형 EMT는 정상적으로 조직 재생을 촉진하지만 병적으로 조직 섬유화로 진행한다는 결과가 간섬유화 및 담관섬유화 연구를 통해 밝혀지고 있다.²⁴ 간에서 EMT가 일어나는 세포로는 간세포, 담세포, 간성상세포(hepatic stellate cell, HSC)가 있다. 만성 염증이 있는 간세포에서 EMT가 유발된다는 증거로는 알부민과 α -SMA, 콜라젠, 섬유아세포특이 단백질(fibroblast specific protein)이 동시에 발현되고 세포 이동성이 증가하며, CCl₄로 유도된 간 섬유화 동물에서 분리한 간세포가 EMT가 진행 중인 세포 표현형을 보인다는 점이다.⁶¹ 또한, 담관섬유화에는 소담관 말단부와 Hering관에 위치한 담세포의 증식과 EMT가 중요한 역할을 한다. 담관 결찰 동물모델에서 담즙 정체가 만성화되면 간성상세포에서 Hh 리간드를 분비하고 담관 주변의 섬유모세포에서 EMT를 촉진하는 물질이 분비된다. 소담관을 구성하는 담세포는 증식과 EMT를 통해 간 실질로 이동하여 담관 소실과 간섬유화가 진행된다.⁶² 사람의 간조직에서 EMT/MET가 간의 재생과 섬유화에 관여한다는 증거로서 원발성 경화성 담관염,⁶² 선천성 담도폐쇄증,⁶³ 지방간에서 확인되었다.⁶⁴

결론

EMT는 태생기에는 배아형성 및 장기 발달에 관여하며 성인에서는 손상에 대한 상처 치유와 조직 재생을 촉진하는 정상적인 생리과정에 관여하지만, 병적으로 조직의 섬유화와 암의 진행, 전이 및 약제 내성을 유발한다. 최근에 EMT 조절기전이 밝혀지면서 EMT 유도인자들을 억제하는 새로운 치료법을 조직의 섬유증이나 암과 같은 난치성 질환의 치료에 활용하고자 하는 연구들이 이루어지고 있다. 그러나 아직까지 각 질병을 일으키는 전체적인 기전과 주요 조절인자에 대해서 밝혀지지 않았으며, 치료 효과를 판정할 수 있는 적절한 검사방법도 잘 개발되어 있지 않다. EMT는 만성 염증에서 섬유화증 혹은 암으로 진행해 가는 과정이나 암의 전이과정을 설명하는 중요한 기전으로 EMT에 대한 연구는 향후 조직의 섬유화증이나 암에 대한 새로운 치료법을 개발하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

참고문헌

- Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest* 2009;119:1429-1437.
- Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher's conceptual friend and foe. *Am J Pathol* 2009;174:1588-1593.
- Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest* 2009;119:1417-1419.
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009;139:871-890.
- Cordon-Cardo C, Prives C. At the crossroads of inflammation and tumorigenesis. *J Exp Med* 1999;190:1367-1370.
- López-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med* 2009;1:303-314.
- Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009;119:1438-1449.
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214:199-210.
- Wells A, Yates C, Shepard CR. E-cadherin as an indicator of mesenchymal to epithelial reverting transitions during the metastatic seeding of disseminated carcinomas. *Clin Exp Metastasis* 2008;25:621-628.
- Thompson EW, Williams ED. EMT and MET in carcinoma-clinical observations, regulatory pathways and new models. *Clin Exp Metastasis* 2008;25:591-592.
- Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008;133:704-715.
- Kajiyama H, Shibata K, Terauchi M, et al. Chemoresistance to paclitaxel induces epithelial-mesenchymal transition and enhances metastatic potential for epithelial ovarian carcinoma cells. *Int J Oncol* 2007;31:277-283.
- Yang AD, Fan F, Camp ER, et al. Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2006;12:4147-4153.
- Hiscox S, Jiang WG, Obermeier K, et al. Tamoxifen resistance in MCF7 cells promotes EMT-like behavior and involves modulation of beta-catenin phosphorylation. *Int J Cancer* 2006;118:290-301.
- Hiscox S, Morgan L, Barrow D, Dutkowskil C, Wakeling A, Nicholson RI. Tamoxifen resistance in breast cancer cells is accompanied by an enhanced motile and invasive phenotype: inhibition by gefitinib ('Iressa', ZD1839). *Clin Exp Metastasis* 2004;21:201-212.
- Fuchs BC, Fujii T, Dorfman JD, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and integrin-linked kinase mediate sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition in human hepatoma cells. *Cancer Res* 2008;68:2391-2399.
- Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology* 2007;39:305-318.
- Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 2010;101:293-299.
- Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009;19:156-172.
- Bracken CP, Gregory PA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The role of microRNAs in metastasis and epithelial-mesenchymal transition. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:1682-1699.
- Schneider M, Hansen JL, Sheikh SP. S100A4: a common mediator of epithelial-mesenchymal transition, fibrosis and regeneration in diseases? *J Mol Med* 2008;86:507-522.
- Voulgari A, Pintzas A. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic. *Biochim Biophys Acta* 2009;1796:75-90.
- Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 2007;117:539-548.
- Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in

- the liver. *Hepatology* 2009;50:2007-2013.
25. Aroeira LS, Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2004-2013.
26. Natalwala A, Spychal R, Tselepis C. Epithelial-mesenchymal transition mediated tumorigenesis in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2008;14:3792-3797.
27. Uchikado Y, Natsugoe S, Okumura H, et al. Slug Expression in the E-cadherin preserved tumors is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:1174-1180.
28. Natsugoe S, Uchikado Y, Okumura H, et al. Snail plays a key role in E-cadherin preserved esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2007;17:517-523.
29. Yuen HF, Chan YP, Wong ML, et al. Upregulation of Twist in esophageal squamous cell carcinoma is associated with neoplastic transformation and distant metastasis. *J Clin Pathol* 2007;60:510-514.
30. Jethwa P, Naqvi M, Hardy RG, et al. Overexpression of Slug is associated with malignant regression of esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:1044-1052.
31. Rosivatz E, Becker KF, Kremmer E, et al. Expression and nuclear localization of Snail, an E-cadherin repressor, in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Virchows Arch* 2006;448:277-287.
32. Kim MA, Lee HS, Lee HE, Kim JH, Yang HK, Kim WH. Prognostic importance of epithelial-mesenchymal transition-related protein expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 2009;54:442-451.
33. Rosivatz E, Becker I, Specht K, et al. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer. *Am J Pathol* 2002;161:1881-1891.
34. Yang Z, Zhang X, Gang H, et al. Up-regulation of gastric cancer cell invasion by Twist is accompanied by N-cadherin and fibronectin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358:925-930.
35. Castro Alves C, Rosivatz E, Schott C, et al. Slug is overexpressed in gastric carcinomas and may act synergistically with SIP1 and Snail in the down-regulation of E-cadherin. *J Pathol* 2007;211:507-515.
36. Yan F, Cao H, Chaturvedi R, et al. Epidermal growth factor receptor activation protects gastric epithelial cells from *Helicobacter pylori*-induced apoptosis. *Gastroenterology* 2009;136:1297-1307.
37. Yin Y, Grabowska AM, Clarke PA, et al. *Helicobacter pylori* potentiates epithelial:mesenchymal transition in gastric cancer: links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7. *Gut* 2010;59:1037-1045.
38. Ohta H, Aoyagi K, Fukaya M, et al. Cross talk between hedgehog and epithelial-mesenchymal transition pathways in gastric pit cells and in diffuse-type gastric cancers. *Br J Cancer* 2009;100:389-398.
39. Wheeler JM, Kim HC, Efstathiou JA, Ilyas M, Mortensen NJ, Bodmer WF. Hypermethylation of the promoter region of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut* 2001;48:367-371.
40. Roy HK, Smyrk TC, Koetsier J, Victor TA, Wali RK. The transcriptional repressor SNAIL is overexpressed in human colon cancer. *Dig Dis Sci* 2005;50:42-46.
41. Shioiri M, Shida T, Koda K, et al. Slug expression is an independent prognostic parameter for poor survival in colorectal carcinoma patients. *Br J Cancer* 2006;94:1816-1822.
42. Hong R, Choi DY, Lim SC, Suh CH, Kee KH, Lee MJ. The differential expressions of the epithelial-mesenchymal transition regulator, Slug and the cell adhesion molecule, E-cadherin in colorectal adenocarcinoma. *Korean J Pathol* 2008;42:351-357.
43. Jang TJ, Jeon KH, Jung KH. Cyclooxygenase-2 expression is related to the epithelial-to-mesenchymal transition in human colon cancers. *Yonsei Med J* 2009;50:818-824.
44. Spaderna S, Schmalhofer O, Hlubek F, et al. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2006;131:830-840.
45. Yang MH, Chen CL, Chau GY, et al. Comprehensive analysis of the independent effect of twist and snail in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:1464-1474.
46. Jiao W, Miyazaki K, Kitajima Y. Inverse correlation between E-cadherin and Snail expression in hepatocellular carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2002;86:98-101.
47. Sugimachi K, Tanaka S, Kameyama T, et al. Transcriptional repressor snail and progression of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:2657-2664.
48. Miyoshi A, Kitajima Y, Sumi K, et al. Snail and SIP1 increase cancer invasion by upregulating MMP family in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer* 2004;90:1265-1273.
49. Lee TK, Poon RT, Yuen AP, et al. Twist overexpression correlates with hepatocellular carcinoma metastasis through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res* 2006;12:5369-5376.

50. Battaglia S, Benzoubir N, Nobilet S, et al. Liver cancer- derived hepatitis C virus core proteins shift TGF-beta responses from tumor suppression to epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE* 2009;4:e4355
51. Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008;47:1557-1566.
52. Mazzocca A, Fransvea E, Dituri F, Lupo L, Antonaci S, Giannelli G. Down-regulation of connective tissue growth factor by inhibition of transforming growth factor beta blocks the tumor-stroma cross-talk and tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:523-534.
53. Mazzocca A, Fransvea E, Lavezzari G, Antonaci S, Giannelli G. Inhibition of transforming growth factor beta receptor I kinase blocks hepatocellular carcinoma growth via neo-angiogenesis regulation. *Hepatology* 2009;50:1140-1151.
54. Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. Targeting transforming growth factor (TGF)-betaRI inhibits activation of beta1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;49:839-850.
55. Hotz B, Arndt M, Dullat S, Bhargava S, Buhr HJ, Hotz HG. Epithelial to mesenchymal transition: expression of the regulators snail, slug, and twist in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:4769-4776.
56. Imamichi Y, König A, Gress T, Menke A. Collagen type I-induced Smad-interacting protein 1 expression downregulates E-cadherin in pancreatic cancer. *Oncogene* 2007;26:2381-2385.
57. Ohuchida K, Mizumoto K, Ohhashi S, et al. Twist, a novel oncogene, is upregulated in pancreatic cancer: clinical implication of Twist expression in pancreatic juice. *Int J Cancer* 2007;120:1634-1640.
58. Cates JM, Byrd RH, Fohn LE, Tatsas AD, Washington MK, Black CC. Epithelial-mesenchymal transition markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2009;38:e1-6.
59. Shah AN, Summy JM, Zhang J, Park SI, Parikh NU, Gallick GE. Development and characterization of gemcitabine-resistant pancreatic tumor cells. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3629-3637.
60. Wang Z, Li Y, Kong D, et al. Acquisition of epithelial-mesenchymal transition phenotype of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells is linked with activation of the notch signaling pathway. *Cancer Res* 2009;69:2400-2407.
61. Zeisberg M, Yang C, Martino M, et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007;282:23337-23347.
62. Omenetti A, Porrello A, Jung Y, et al. Hedgehog signaling regulates epithelial-mesenchymal transition during biliary fibrosis in rodents and humans. *J Clin Invest* 2008;118:3331-3342.
63. Harada K, Sato Y, Ikeda H, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. *J Pathol* 2009;217:654-664.
64. Syn WK, Jung Y, Omenetti A, et al. Hedgehog-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and fibrogenic repair in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;137:1478-1488.