

대장암에서 NF-κB의 역할

서검석

원광대학교 의과대학 소화기내과학교실, 소화기질환연구소

The Role of NF-κB in Colon Cancer

Geom Seog Seo

Department of Internal Medicine, Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Colon cancer is the 3rd common malignancy and 4th common cause of cancer death in Korea. Recent studies have shown that abnormal inflammatory response plays a critical role in colon carcinogenesis. A striking example of connection between inflammation and cancer is NF-κB, in which key regulator of inflammation and immune response is associated with target for colon cancer treatment. Constitutive NF-κB expression in colon cancer is 40-80% *in vivo* as well as *in vitro*, and the inactivation of IKKβ subunit can reduce tumor multiplicity. The possible mechanisms by which NF-κB can contribute to colon carcinogenesis include the activator of antiapoptotic gene expression, enhanced cell survival and proliferation, regulation of angiogenesis and promotion of metastasis of cancer cells. Recent insights into the role of NF-κB involved in colon cancer development as well as their relevance as therapeutic targets are herein discussed. (**Korean J Gastroenterol 2011;57:3-7**)

Key Words: NF-κB; Colon cancer; IKKβ; Inflammation

서 론

대장암은 우리나라 암 발생 비율 중 세 번째를, 암으로 인한 사망 중 네 번째(12.8명/10만명)를 차지하고 있고, 발생률도 점차적으로 증가하고 있다.¹ 전세계적으로도 매년 백만 명의 대장암 환자가 진단되며, 전체 암의 세 번째, 사망원인의 네 번째를 차지하고 있다.² 대장암의 발생 원인에 있어 유전적 요인에 의한 암 발생이 20%만을 차지하기에,³ 환경적 요인을 포함하여 음식물에 포함된 mutagen, 병원균, 만성 장염증, 정상세균총(microflora)과 종양유전자의 상호작용 등이 관여할 것으로 생각하고 있다.^{4,5} 암 발생 및 진행에 있어 염증이 어떠한 역할을 하는 지에 대한 많은 연구가 있어 왔는데 (Table 1),⁶ 대장암의 경우 대장염 연관 대장암(colitis-asso-

ciated cancer, CAC) 연구를 통해 만성 염증이 돌연변이, 혈관신생 촉진, 세포자멸사(apoptosis) 억제, 세포 증식 자극에 관여함이 밝혀졌고⁷ 이러한 염증 과정에 관여하는 많은 유전자들을 조절하는 핵심 전사인자인 nuclear factor kappa B (NF-κB)의 중요성이 대두되고 있다.⁸ 또한 치료 측면에서 볼 때 많은 항암제들이 세포자멸사를 유도하여 종양 세포의 사멸을 유도하기 때문에 세포자멸사를 방해하는 NF-κB가 항암에 방의 표적이 되고 있다.^{9,10} 이번 원고에서는 대장암 발생에 있어 선천면역, 적응면역 및 염증의 조절인자인 NF-κB가 대장암 발생기전에 어떠한 역할을 수행하는지 그리고 치료에 있어 표적 분자가 될 수 있는 지에 대해 알아보려고 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 서검석, 570-711, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학병원 내과

Correspondence to: Geom Seog Seo, Department of Internal Medicine, Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University College of Medicine, 344-2, Shinyong-dong, Iksan 570-711, Korea. Tel: +82-63-859-2565, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medsgs@wonkwang.ac.kr

Financial support: None. Conflicts of interest: None.

본 론

1. NF-κB 신호전달 경로

NF-κB는 5개의 유전자로 구성되어 NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2 (p52/p100), RelA (p65), c-Rel, RelB로 구분할 수 있고, 자극이 없는 상태에서 대부분의 NF-κB는 억제 단백질 (inhibitory κB, IκB)에 의해 세포질에 존재한다. 포유동물에서는 2종류의 NF-κB 활성화 경로가 존재하는데 하나는 classical (canonical) 경로이고 다른 하나는 non-classical (non-canonical) 경로이다. 자극인자로는 classical 경로의 경우 lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-1 α/β이고 non-classical 경로의 경우 B-cell activating factor, which belong to the TNF family (BAFF), CD40 리간드, lymphotoxin β (LTβ)이다. 이러한 자극에 의해 NF-κB의 활성화가 이루어지고, 이를 조절하는 것이 IKK (IκB kinase)이다.¹¹ NF-κB의 상위 kinase인 IKK 복합체는 α, β, γ 3개의 성분으로 구성되어 있고, 이중 2개의

촉매 아단위(catalytic subunit)는 α, β이고, 비촉매 아단위 (noncatalytic subunit)로는 IKKγ (NEMO)가 있다. IKKβ는 classical 경로 활성화에, IKKα는 non-classical 경로의 활성화에 관여하고 IKKγ는 조절역할을 한다.

Classical 경로는 자극에 의해 IKKβ가 활성화되면 인산화된 IκB는 유비퀴틴화(ubiquitination, 대표적인 단백질의 분해 기전)에 의해 분해되어, p50/p65 이합체가 세포질에서 핵으로 이동한 후, 핵 안에서 전사인자로 작용하여 면역조절, 세포증식, 세포 생존 및 염증발생에 관여한다. Non-classical 경로는 자극에 의해 IKKα가 활성화되어 p100을 인산화, 분해시켜 p52로 변환시키고, 그 결과로서 만들어진 p52/RelB 이합체가 핵안으로 이동하여 B 세포 성숙, 이차 림프 기관발생에 관여한다(Fig. 1).

2. NF-κB에 의한 대장암 발생 기전

1) 대장염 연관 대장암

궤양성 대장염 및 크론병에서 발생하는 대장염 연관 대장

Table 1. Functional Relationship between Inflammation and Cancer

1. Tumors arise at sites of chronic inflammation
2. Inflammatory cells, chemokines and cytokines are present in tumors
3. Overexpression of cytokines and chemokines can induce cancer
4. The same molecular targets and similar pathways are activated or shut down in inflammation, as well as in the carcinogenesis process
5. Epidemiological studies have shown that chronic inflammatory states increase the risk of numerous cancers
6. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduce the incidence and the mortality of several cancers

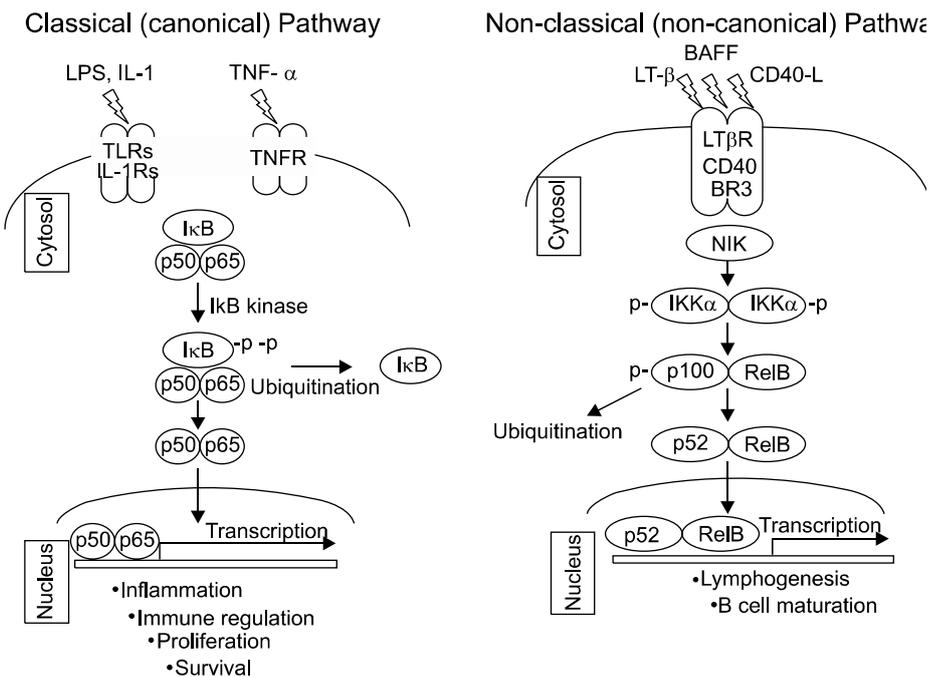


Fig. 1. NF-κB signaling pathways.

Table 2. Possible Roles of NF-κB in Colitis-associated Cancer

1. Dysregulated cytokine production and related signaling activation in inflamed gut ¹⁹ <ul style="list-style-type: none"> • ↑NF-κB activity → correlated with the severity of inflammation²⁰ • ↑NF-κB activity → ↑TNF-α, ↑IL-1 and ↑IL-6 in macrophage²¹
2. 5-ASA → reduce NF-κB-mediated signaling → reduce the risk of developing cancer ^{22,23}
3. Experimental model <ol style="list-style-type: none"> 1) Conditional inactivation of the IKKβ gene within enterocytes²⁴ <ul style="list-style-type: none"> → ↓CAC incidence 2) The NBD peptide ameliorated colonic inflammatory injury through the downregulation of pro-inflammatory cytokines mediated by NF-κB inhibition in both models²⁵

암이 전체 인구에서 발생하는 대장암의 1-2%만을 차지하지 만,¹²⁻¹⁷ 염증성 장질환을 가진 환자에서 사망원인의 15%를 차지한다. 최근 보고에 의하면 염증성 장질환을 진단받고 8-10년이 경과한 다음 해마다 0.5-1%씩 대장암의 위험도가 증가함을 보고하고 있으며 어린 나이에 진단, 긴 증상발현 기간, 전대장염의 경우 위험도가 증가한다.¹⁸ 대장염 연관 대장암에서 NF-κB의 역할을 생각해보면, 첫째, 장 상피세포 및 골수세포에서 사이토카인 생성 조절장애 및 시그널 활성화 조절, 둘째, 치료적 관점에서 NF-κB 관련 신호전달이 5-ASA의 표적이 된다는 점, 셋째, 동물실험에서 NF-κB 조절 경로를 불활성화 또는 억제하면 암 발생이 감소한다는 점이다(Table 2).

2) 산발성 대장암(sporadic colon cancer)

대부분의 산발성 대장암은 염증과 관련 없이 발생가능하며 p53 유전자의 불활성화가 먼저 발생하는 대장염 연관 대장암과는 달리 APC 불활성화가 먼저 발생하는 것으로 이해되고 있다. 그러나 최근 연구에 의해 활성화된 NF-κB가 이들 산발성 대장암의 성장과 진행에 관여함이 밝혀지고 있다.^{26,27} 이렇게 설명되는 이유는 NF-κB가 대장암 환자의 40-80%에서 항상 발현(constitutive activation)하고,^{10,28} 실험적으로 IKKγ를 siRNA방법으로 유전자 발현을 억제(KD 세포)하였을 때 NF-κB의 항상 발현이 억제되었으며, IL-8, 성장조절 알파 단백질(Groα), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 감소에 따른 혈관신생 효과도 차단되기 때문이다.²⁸

3. NF-κB가 암 발생 및 진행에 미치는 영향

암 발생 및 진행에 있어 성장 시그널, 항세포사멸사, 혈관신생, 전이 등이 중요 요소로 알려져 있다. 이러한 과정에 NF-κB가 어떻게 관여하는 지를 이해하는 것은 치료에 도움이 되는 표적 물질을 찾는 데 도움을 줄 수 있다(Table 3).

4. NF-κB가 대장암 치료를 위한 표적 분자가 될 수 있는가?

Bortezomib (proteasome 억제제), IL-1β에 의한 NF-κB 활성화 및 IL-8 생성을 모두 억제하는 thalidomide, NF-κB 억제제인 arsenic trioxide 및 텍사메타손 등이 대장암에 효과

Table 3. How NF-κB Affects Cancer Development

1. Activator of antiapoptotic gene expression ²⁹ <ul style="list-style-type: none"> • C-FLIP, BCL-XL, A20
2. Effects on cell survival and production of growth ³⁰⁻³² <ul style="list-style-type: none"> • NF-κB bind to Cyclin D1, D2 and D3 • Control growth factor (HGF, G-CSF, BMP)
3. Regulator of angiogenesis ^{28,33} <ul style="list-style-type: none"> • VEGF, Gro-α, IL-8, MCP-1
4. Promote metastasis of cancer cells ³⁴⁻³⁷ <ul style="list-style-type: none"> • Gelatinase (MMP-2, 9), EMT, Snail

HGF, hepatocyte growth factor; BMP, bone morphogenetic protein; VEGF, vascular endothelial growth factor; MMP, matrix metalloproteinase; EMT, epithelial-to-mesenchymal transition.

가 있다고 일부 보고되고 있지만 문제는 NF-κB가 우리 몸에서 다양한 생리적 활성을 담당하기에 NF-κB 억제에 의한 변비, 말초 신경염, 피부 발적, 서맥, 혈전 경향과 같은 독성 부작용이 발생할 수 있다는 것이다.³⁸⁻⁴¹ 아직 효과적인 NF-κB 관련 억제제 개발이 되고 있지 않지만, 분자생물학적 연구와 약물 전달법의 발전에 의해 향후 NF-κB를 표적으로 하는 IL-1 수용체 길항제, IKKs 및 IκBs 억제제, NEMO binding domain peptide (NBD), Inhibitor of apoptosis (IAP) 등이 표적 분자가 될 것으로 기대되고 있다.⁴²

결 론

NF-κB는 염증 과정에 관여하는 많은 유전자들을 조절하는 핵심 전사인자로서 대장암을 비롯한 여러 암의 발생 및 진행에 관여함이 밝혀지고 있어 이에 대한 이해가 중요하다 할 수 있으며 많은 연구를 통해 천연물, 합성물, 투과성 펩타이드 등이 NF-κB 활성을 억제한다고 밝혀져 있다. 이처럼 NF-κB를 이용한 억제제 개발에 노력하는 이유는 NF-κB가 성장 신호 전달, 항세포사멸사, 혈관신생, 전이 등의 전 과정에 관여하고, 실제 대장암 환자의 조직에서 항상 발현이 높아, NF-κB와 조절인자인 IKK, IκB 등이 항암치료에 있어 표적 분자가 될

수 있을 것으로 기대되기 때문이다. 그러나, NF-κB는 염증, 암 발생과정뿐만 아니라 다른 여러 생리적 활성화에도 관여하기 때문에 치료제로 활용되기 위해서는 부작용을 최소화시키면서 광범위한 면역억제를 피할 수 있는 NF-κB 표적 물질의 개발이 필요한데, 이렇게 된다면 대장암 치료에 있어 새로운 희망이 될 수 있을 것이다.

감사의 글

본 논문의 내용에 대해 과학적 견해를 제시해주신 약대 이성희 박사님께 감사드립니다.

REFERENCES

1. Koh SJ, Kim JS. The reasons for the increased incidence of colorectal cancer in Korea. *Korean J Med* 2010;79:97-103.
2. Tenesa A, Dunlop MG. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009;10:353-358.
3. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 2007;21:2525-2538.
4. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2101-2114.
5. Lee SH, Hu LL, Gonzalez-Navajas J, et al. ERK activation drives intestinal tumorigenesis in Apc (min/+) mice. *Nat Med* 2010;16:665-670.
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444.
7. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res* 2008;659:15-30.
8. Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:33-40.
9. Burstein E, Fearon ER. Colitis and cancer: a tale of inflammatory cells and their cytokines. *J Clin Invest* 2008;118:464-467.
10. Lind DS, Hochwald SN, Malaty J, et al. Nuclear factor-κB is upregulated in colorectal cancer. *Surgery* 2001;130:363-369.
11. DiDonato JA, Hayakawa M, Rothwarf DM, Zandi E, Karin M. A cytokine-responsive IκB kinase that activates the transcription factor NF-κB. *Nature* 1997;388:548-554.
12. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
13. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-1233.
14. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:1024-1029.
15. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
16. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-1104.
17. Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:1810-1811.
18. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
19. Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-κB in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2008;263:591-596.
20. Rogler G, Brand K, Vogl D, et al. Nuclear factor κB is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1998;115:357-369.
21. Neurath MF, Fuss I, Schürmann G, et al. Cytokine gene transcription by NF-κB family members in patients with inflammatory bowel disease. *Ann NY Acad Sci* 1998;859:149-159.
22. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl 2):1-5.
23. Yan F, Polk DB. Aminosalicylic acid inhibits IκB kinase alpha phosphorylation of IκB alpha in mouse intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:36631-36636.
24. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, et al. IKK beta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004;118:285-296.
25. Shibata W, Maeda S, Hikiba Y, et al. Cutting edge: the IκB kinase (IKK) inhibitor, NEMO-binding domain peptide, blocks inflammatory injury in murine colitis. *J Immunol* 2007;179:2681-2685.
26. Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-κB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002;2:301-310.
27. Horst D, Budczies J, Brabletz T, Kirchner T, Hlubek F. Invasion associated up-regulation of nuclear factor kappaB target genes in colorectal cancer. *Cancer* 2009;115:4946-4958.
28. Sakamoto K, Maeda S, Hikiba Y, et al. Constitutive NF-κB activation in colorectal carcinoma plays a key role in angiogenesis, promoting tumor growth. *Clin Cancer Res* 2009;15:2248-2258.
29. Luo JL, Kamata H, Karin M. IKK/NF-κB signaling: balancing life and death—a new approach to cancer therapy. *J*

- Clin Invest 2005;115:2625-2632.
30. Joyce D, Albanese C, Steer J, Fu M, Bouzahzah B, Pestell RG. NF- κ B and cell-cycle regulation: the cyclin connection. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12:73-90.
 31. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:413-421.
 32. Goldring MB, Otero M, Tsuchimochi K, Ijiri K, Li Y. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl 3):iii75-82.
 33. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006;72:1605-1621.
 34. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:161-174.
 35. Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28:15-33.
 36. Huber MA, Azoitei N, Baumann B, et al. NF- κ B is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2004;114:569-581.
 37. Wu Y, Deng J, Rychahou PG, Qiu S, Evers BM, Zhou BP. Stabilization of snail by NF- κ B is required for inflammation-induced cell migration and invasion. *Cancer Cell* 2009;15:416-428.
 38. Caponigro F, Lacombe D, Twelves C, et al. An EORTC phase I study of Bortezomib in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:48-55.
 39. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations. *BioDrugs* 2001;15:163-172.
 40. Subbarayan PR, Lima M, Ardalan B. Arsenic trioxide/ascorbic acid therapy in patients with refractory metastatic colorectal carcinoma: a clinical experience. *Acta Oncol* 2007;46:557-561.
 41. Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M, et al. Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1236-1241.
 42. Sakamoto K, Maeda S. Targeting NF-kappaB for colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:593-601.