

## Resistance to Chemotherapy on Tumor Through Cathepsin B -dependent Activation of the NLRP3 Inflammasome

Eun-Jeong Kwon and Young-Sang Koh\*

Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Anticancer drugs kill tumor cells and increase host anti-tumor immunity. Interestingly, gemcitabine (Gem) and 5-fluorouracil (5-FU), widely used anticancer drugs, lead to IL-1 $\beta$  secretion releasing cathepsin B which activates Nlrp3 inflammasome in myeloid derived suppressor cells (MDSCs). MDSC derived IL-1 $\beta$  enhances secretion of IL-17 by CD4 $^+$  T cells. This mechanism limits the antitumor efficacy of the drugs and promotes tumor growth.

**Key Words:** Gemcitabine, 5-fluorouracil, MDSCs, Nlrp3 inflammasome

저자는 선천면역과 항암화학요법 분야의 최신 논문으로 '골수유래 억제세포에서 화학요법으로 인해 활성된 cathepsin B가 Nlrp3 inflammasome를 활성화시키고 종양의 생성을 촉진한다(Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. Nat Med 2013; 19:57-66)'를 읽고 이에 대한 요약과 이 분야에 대한 저자의 견해를 아래와 같이 전달하고자 합니다.

### 요약

인플라마솜(Infammasome)은 caspase-1을 함유하는 단백복합체로서 crystals, ATP 및 세균독소 등 다양한 자극에 의하여 활성화된다 (1, 2). 특히 Nlrp3 inflammasome은 외부 ATP, monosodium urate, 실리카 및 calcium pyrophosphate 등의 자극에 의하여 활성화되며 이로 인하여 caspase-1이 활성화된다. 활성화된 caspase-1이 interleukin 1 $\beta$ 의 절단과 분비를 촉진한다. 한편 골수유래 억제세포(myeloid derived suppressor cells; MDSCs)는 사이토

카인 분비를 통한 선천면역의 억제와 T 세포활성을 억제함으로써 항종양면역을 저해하는 세포 중 하나이다. 이런 이유로 세포독성 항암약제의 전략 중 하나가 MDSCs의 사멸이고 gemcitabine (Gem)과 5-fluorouracil (5-FU)이 MDSCs를 타깃으로 하는 약물이다. 그러나 이 약물의 치료에도 종양세포의 회피기전 획득을 통한 저항성이 나타나는데 그 기전에 대하여 알려진 바가 없었다. 이 논문에서는 MDSCs가 Gem과 5-FU 자극으로 인해 cathepsin B의 존적인 Nlrp3 inflammasome의 활성화와 IL-1 $\beta$ 의 분비가 일어남을 증명하고, 이로 인해 CD4 $^+$  T-cell을 통해 IL-17이 분비가 된다는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 종양의 항암화학요법의 회피에는 MDSC의 Nlrp3 inflammasome의 활성화와 IL-1 $\beta$  생산이 중요한 기전이 된다는 것을 시사하고 있다 (3).

### 해설

항암약물 치료방법에는 화학요법, 호르몬요법, 표적치료, 그리고 면역요법으로 크게 4가지로 나누어 볼 수 있

Received: July 25, 2013/ Revised: July 30, 2013/Accepted: August 1, 2013

\*Corresponding author: Young-Sang Koh. Department of Microbiology & Immunology, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehakno, Jeju 690-756, Korea.

Phone: +82-64-754-3851, Fax: +82-64-702-2687, e-mail: yskoh7@jejunu.ac.kr

© 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/>).

다. 화학요법은 세포사멸의 촉진으로 암유래 항원의 방출을 촉진해 면역세포를 통한 공격이 가능하도록 하는 것이며, 호르몬요법은 호르몬 수용체를 통한 암의 성장신호를 교란시켜 치료하는 방법이다. 표적치료는 암의 특이적 신호전달 경로를 막음으로써 성장을 저해하고 마지막으로 면역요법은 항암 면역반응을 증진시킴으로써 치료하는 방법이다 (4). 화학요법의 경우 암세포 사멸의 촉진뿐 아니라 면역조절 효과도 존재하는데 gemcitabine (Gem)이나 5-fluorouracil (5-FU)의 경우 골수유래 억제세포(myeloid derived suppressor cells; MDSCs)를 통해 면역억제 특성을 약화시켜 항암효과를 나타낸다 (5, 6). MDSC는 본래 골수에서 형성되는 미분화 골수 전구세포로 수지상세포, 단핵구, 중성구 등의 전구세포를 구성한다. 건강한 사람의 경우 골수에서 미성숙 골수세포가 성숙한 과립구로 빠르게 분화하는 반면 병적 상태에서는 그러지 못하게 되는데 종양환자 혹은 동물의 종양모델에서 흔히 발견된다. 골수유래 억제세포의 증가는 항종양 역할의 선천면역 및 T세포 반응을 억제하기 때문에 종양치료의 목표가 되고 있다 (7).

2013년 1월 *Nature medicine*에 게재된 Bruchard 외 저자들은 Gem이나 5-FU가 MDSC에 끼치는 영향을 설명하면서 약물의 치료효과에도 불구하고 암이 재발하는 원인에 대해 설명하고 있다 (3). Gem과 5-FU가 MDSC로 하여금 세포사멸사의 전구물질인 BAX 단백질을 활성화시켜 리소좀의 불안정화가 일어나고 이로 인해 cathepsin B가 분비된다. 그 결과 Nlrp3를 통한 inflammasome의 활성화로 caspase-1을 활성화하고, 이로 인하여 IL-1 $\beta$ 의 유도와 분비가 일어난다. *In vivo* 실험에서 5-FU와 IL-1Ra를 동시에 처리할 경우 약제에 의한 항종양효과가 두드러지게 나타남으로써 IL-1 $\beta$ 의 생성이 5-FU의 항종양효과에 저항하도록 하는 것임을 말해주고 있다.

그렇다면 왜 IL-1 $\beta$ 가 화학항암효과를 떨어뜨리는 것인가? IL-1 $\beta$ 는 항염증사이토카인으로써 본래 염증반응, 면역반응의 조절자로 잘 알려져 있고 특히나 발암, 신생혈관형성, 전이성 암의 성장과도 연관성이 깊어 동물모델에서 이미 암 치료효과에 대해 많은 연구가 되어 있다 (8). 림프종, 흑색종, 유선종양, 폐종양을 주입한 동물모델에서는 화학항암요법으로 MDSC에 의한 IL-1 $\beta$ 의 발현이 약의 효과를 떨어뜨리는 것을 보여주었다. 이는 IL-1 $\beta$ 가 CD4 $^+$  T cell의 IL-17 생성을 증가시켜 결과적으로 암의 성장을 증대시키기 때문이다. 이는 동물모델뿐 아니라 실

제 암환자의 혈액샘플을 통해서도 이런 현상이 일어나고 있음을 보여주고 있다 (3). 이것을 통해 저자는 암 치료에 있어서 IL-1 $\beta$ 의 저해제 또는 Nlrp3 inflammasome의 저해제를 Gem 혹은 5-FU와 함께 사용하는 것이 더욱 효율적일 것이라는 것을 설명하고 있다.

본 논문은 이상의 보고를 통해 종양과 항암화학요법, 그리고 면역세포간의 관계성을 설명하면서 약물 저항성에 관한 기전을 처음으로 명쾌하게 설명하였고 또한 간접적으로는 효과적인 항암치료 전략을 제시하여 주고 있다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hong S, Park S, Yu JW. Pyrin domain (PYD) containing inflammasome in innate immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41: 133-46.
- 2) Manzoor Z, Koh YS. Caspase-11, the main executioner in non-canonical inflammasome. *J Bacteriol Virol* 2012;42:169-71.
- 3) Bruchard M, Mignot G, Derangère V, Chalmin F, Chevriaux A, Végran F, et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nat Med* 2013; 19:57-64.
- 4) Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ. Cancer immunotherapy--revisited. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:591-600.
- 5) Vincent J, Mignot G, Chalmin F, Ladoire S, Bruchard M, Chevriaux A, et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 2010;70:3052-61.
- 6) Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, Kaiser LR, Albelda SM. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6713-21.
- 7) Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid derived suppressor cells as regulator of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:162-74.
- 8) Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:317-29.