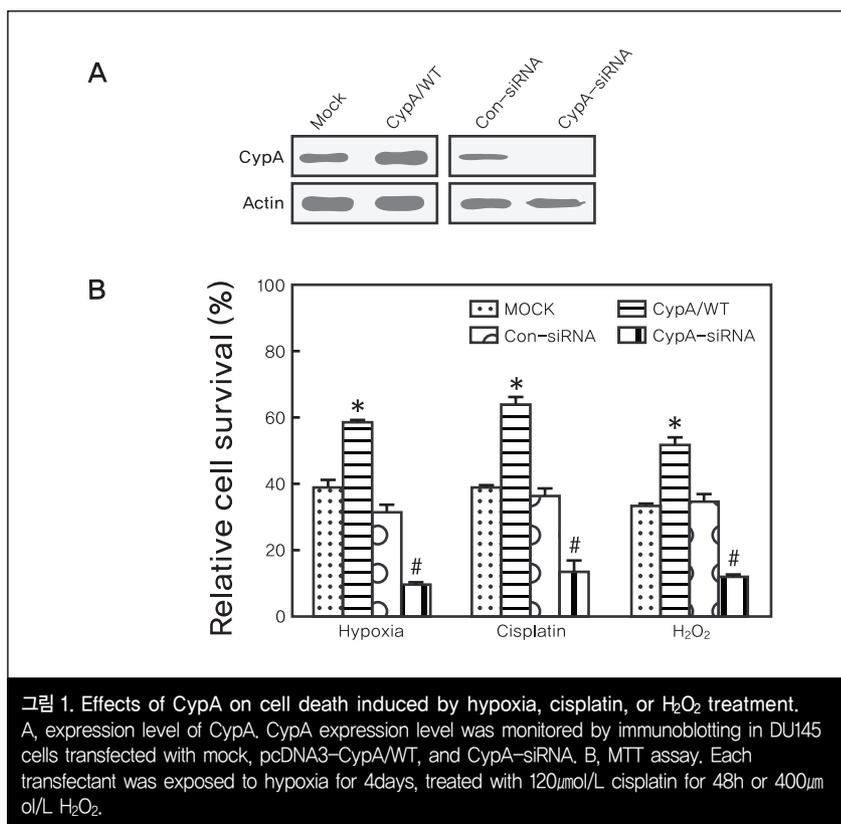


Overexpressed Cyclophilin A in Cancer Cells Renders Resistance to Hypoxia and Cisplatin – Induced Cell Death

경희대학교 의과대학 생화학 분자생물학교실
 최원재  wchoe@khu.ac.kr



연구 배경

Cyclophilin A(CypA)는 Cyclophilin family의 prototypical member로, 포유 동물 세포의 세포질에 높은 수치로 유지되며 면역억제제인 cyclosporin A의 immunophilin과 cytosolic receptor로 알려져 있다. 최근 연구에 의하면 CypA는 효소적 peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase(PPIase) 활성을 가진다고 알려졌는데 이 PPIase 활성은 intracellular protein trafficking, mitochondrial 기능, pre-mRNA 공정 그리고 multiprotein 복합체 안정성의 유지 등에 연관성을 가진다.

CypA가 solid tumor에서 과발현된다는 것은 발표되어 왔지만 이것이 암세포에서 어떤 기능을 하는지는 자세히 알려지지 않았다. 하지만 최근 cardiac myocytes가 hypoxia/reoxygenation 상태에 노출되었을 때 CypA가 다량 만들어지고, 또한 apoptosis가 유도되는 다른 산화적 스트레스 상태에서 세포를 보호한다는 연구가 보고되었다. 이러한 결과로 미루어 CypA가

solid tumor에서 중요한 역할을 하지 않을까 제시되고 있다.

▶ 연구내용

본 논문에서는 발현이 유도된 CypA가

DU145(사람의 전립선 암세포 주)을 포함한 여러 종류의 세포에서 Hypoxia와 연관성이 있다는 것을 보여주고자 한다. 우선, Hypoxia 상태에서 실제로 과발현이 되는지 알아보기 위하여 NIH3T3 cell을 시간대별로 hypoxia에

노출시킨 결과, 장시간 노출될수록 CypA가 과발현됨을 밝혔다.

그리고 CypA의 promoter를 조사하여 Hypoxia-response element(HRE)로 추정되는 4곳을 찾았고, 그 중 HRE2에 Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) transcription factor가 붙어서 CypA가 과발현됨을 알아내었다. 실제로 과발현된 CypA가 산화적 스트레스가 유도되는 hypoxia, cisplatin 또는 H₂O₂ 처리 상태에서 cell이 apoptosis됨을 억제하는지 알아보기 위하여 DU145 cell을 비롯한 여러 암세포에 CypA를 transfection하여서 세포 생존율이 증가함을 확인하였고 또한, 세포 사멸을 유도하는 ROS 수치와 미토콘드리아 막 전위차를 감소 시켜줌을 확인했다.

마지막으로, 최근 CypA가 세포증식에 영향을 주어 종양형성에 관여한다는 의견이 있어서 그 유무를 알아보기 위해 cell cycle을 측정하였는데 세포증식에는 별다른 영향을 주지 않았다.

▶ 전망 및 기대효과

본 논문의 연구결과는 CypA가 hypoxia와 cisplatin 같은 cell apoptosis가 유도되는 종양형성에 있어서 어떤 중요한 역할을 할 것으로 사료된다. CypA의 cytoprotective 역할에 있어서 단백질이 folding 되는데 필수적인 Peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase(PPIase)가 필요 되는 것으로 사료되므로, CypA의 PPIase 활성은 p53-defective 종양을 포함한 암세포들이 항암제에 대한 내성이 완화되는 것을 촉진시킬 수 있는 좋은 대상이 될 것으로 기대된다.

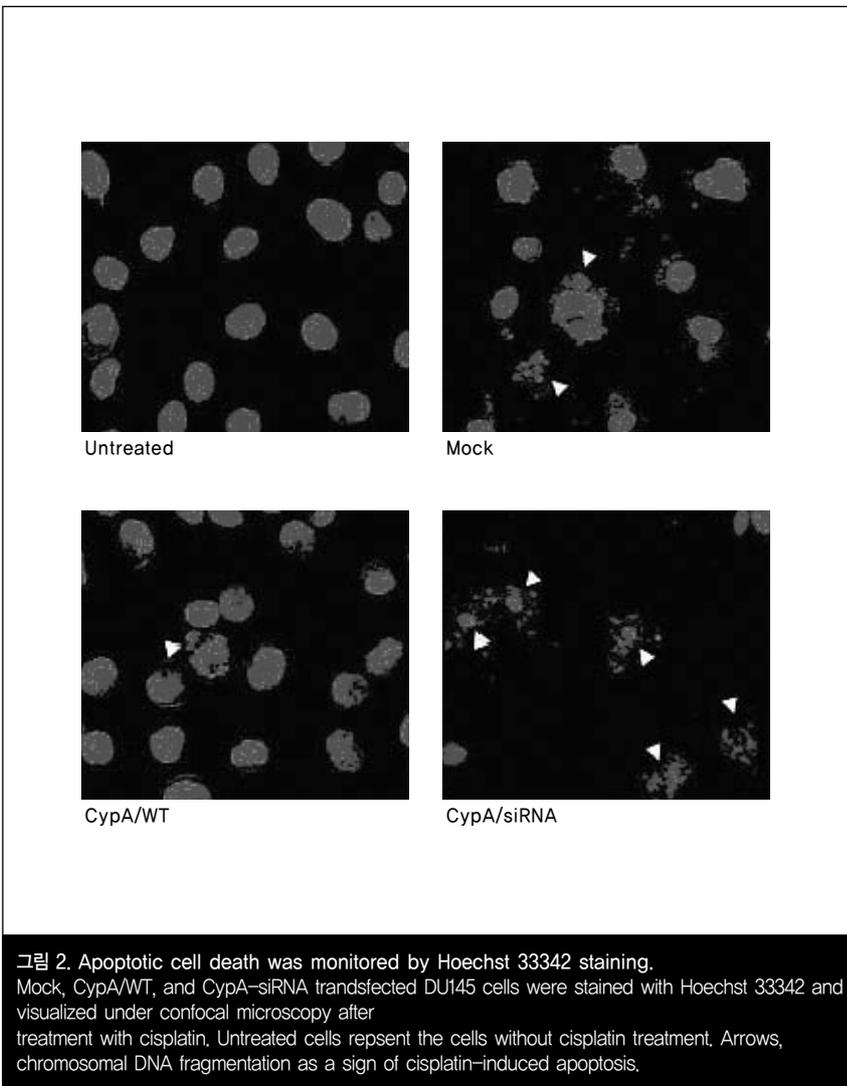


그림 2. Apoptotic cell death was monitored by Hoechst 33342 staining. Mock, CypA/WT, and CypA-siRNA transfected DU145 cells were stained with Hoechst 33342 and visualized under confocal microscopy after treatment with cisplatin. Untreated cells represent the cells without cisplatin treatment. Arrows, chromosomal DNA fragmentation as a sign of cisplatin-induced apoptosis.