

전암성 폐병변 및 편평상피세포폐암 조직에서 CBP(cAMP-responsive Element Binding Protein) 전사 공동 활성인자의 면역조직화학적 발현양상의 비교

¹중앙대학교 의과대학 내과학교실, ²병리학교실
신종욱¹, 김진수², 김미경²

Comparison of Immunohistochemical Expression of CBP(cAMP-responsive Element Binding Protein) Transcriptional Co-activator between Premalignant Lesions and Squamous Cell Carcinomas in the Lungs

Jong Wook Shin, M.D.¹, Jin Soo Kim, M.D.², Mi Kyung Kim, M.D.²

¹Department of Internal Medicine and ²Pathology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Background: The pathogenesis of lung cancer includes the accumulation of multiple genetic abnormalities. The CREB-binding protein(CBP) is one of several transcriptional co-activators among various sequence-specific DNA-binding transcription factors. CBP is involved in a wide range of cellular activities, such as DNA repair, cell growth, differentiation, and apoptosis that are suspected of contributing to tumorigenesis. The goal of this study was to evaluate CBP expression in a series of human lung tissues containing normal epithelium, premalignant lesions(hyperplasia and dysplasia) and squamous cell carcinomas.

Materials and Methods: Immunohistochemical staining was performed on formalin-fixed paraffin-embedded sections by use of a monoclonal anti-CBP antibody. CBP expression was compared in samples from 120 patients with premalignant and malignant histological types including 20 metaplastic specimens, 40 dysplastic specimens, and 60 squamous cell carcinomas in the lung.

Results: CBP expression was seen in 35% (7/20) of the metaplastic specimens, 65% (26/40) of the dysplastic specimens, and 70% (42/60) of the squamous cell carcinomas ($p < 0.05$). According to cellular atypism, CBP expression was 50% (10/20) of the low-grade dysplastic specimens and 80% (16/20) of the high-grade dysplastic specimens ($p < 0.01$). By cellular differentiation, CBP expression was seen in 95% (19/20) of the well differentiated squamous cell carcinomas, 85% (17/20) of the moderately differentiated carcinomas and 30% (6/20) of the poorly differentiated lesions ($p < 0.05$).

Conclusion: These results suggest that CBP may have an important role in malignant transformation of precancerous lung lesions and may be a marker for malignancy. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 165-172)

Key Words: CBP, Lung, Metaplasia, Dysplasia, Squamous cell carcinoma.

서 론

비소세포폐암은 폐암의 대부분을 차지하며, 조기에 발견되는 경우가 드물고 진행된 상태로 발견되어 완치를 위한 수술적 절제를 할 수 있는 대상이 적고, 모

든 암 중에 사망률이 가장 높은 암이다. 비소세포폐암의 대부분은 편평상피세포암과 선암이 차지하고 있으며, 나라마다 차이가 있으나 흡연이 발암의 80-90%의 원인으로 가장 중요하면서 예방이 가능한 원인이 되고 있고 편평상피세포폐암과의 관련성이 가장 크다. 기타 여러 환경적 발암물질들도 기관지 및 폐실질 상피세포에 대하여 분자생물학적 변화를 일으켜 폐암을 발생시킨다. 다른 폐암 조직에서는 발암과정이 거의 정립되어 있지 않지만, 폐 중심부에서 발생하는 편평상피세포폐암은 전암성 병변으로부터 편평상피세포폐암으로 이행하는 것으로 믿고 있다¹. 정상폐기관지의 상피 중 섬모로 덮혀 있는 기관지 상피세포들이 담

Address for correspondence: **Mi Kyung Kim, M.D.**
Department of Pathology, Chung-Ang University
Yongsan Hospital, 65-207, Hangang Ro 3-ga,
Yongsan-gu, Seoul, Korea
Phone: 82-2-748-9671, Fax: 82-2-795-6122
E-mail: ladymkk603@yahoo.co.kr
Received: May. 3. 2007
Accepted: Aug. 23. 2007

배연기 내 발암 또는 돌연변이 유발 물질과 접촉하면 편평상피세포로 화생(metaplasia)이 일어나고 다음으로 이형성(dysplasia)을 동반하여 편평세포암(squamous cell carcinoma)으로 이행한다.

발암의 과정을 시작(initiation), 촉진(promotion) 그리고 진행(progression)의 단계로 구분해 볼 때, 시작은 발암 원인에 의해 한 단계로 발생하는 반면, 후자의 두 단계는 여러 단계에 걸쳐서 서서히 발전되어 악성 표현형의 세포들이 발생되고 축적되어 암종을 이루게 된다. 발암의 여러 단계에서 분자 생물학적인 사건들을 이해하는 것은 암을 조기에 발견하고 치명적인 결과를 예방하고 치료하기 위하여 필수적이다²⁻⁵. 유전자가 발암성으로 변하는 분자생물학적 기작은 아직 잘 알려져 있지 않지만, 발암성 변화의 결과는 증식, 세포사멸, 분화, 세포간의 연결(communication) 등과 같은 세포의 생리학적 기능의 치명적인 변화이다.

폐암의 발암과정과 관련된 유전자를 기능적으로 분류하면, 세포주기 또는 성장조절 유전자(p53, Rb, p16, CDKs, cyclins, EGFs, IGFs, HER2, ras, myc, APC, β -catenin, wnt), 세포분화 관련 유전자(RARs, RXR, Notch, Hedgehog, p63), 메틸화 관련 유전자(DNA methyltransferase), 혈관 생성 또는 혈관 침투와 관련된 유전자(VEGF, bFGF, metalloproteases, TIMPs), DNA 복구 유전자(MMRs, MGMT, GSTs), 세포자멸사 또는 노화와 관련된 유전자(p53, *bcl*-related genes, TRAIL 및 사멸 관련 유전자, hTERT, hTR) 등으로 구분할 수 있다. 이들은 점돌연변이, 전좌, 염색체의 이수체성(aneuploidy), 이형접합성 소실(Loss of Heterozygosity), 염색체 불안정 또는 microsatellite 불안정, 메틸화, DNA 결합분자(adducts), 히스톤 탈아세틸화, 단백질의 과발현 등의 과정을 통하여 정상 기관 상피 세포를 암성세포로 변화시킨다. 지금까지 50여 가지의 원종양 유전자(proto-oncogene)가 밝혀져 있으며 이들은 세포의 증식과 분화에 필수적이면서도 다양하게 이질적인 세포 단백질을 이루고 있다. 이들 중에는 핵내 단백질이면서 세포주기의 조절과 DNA의 합성에 관여하는 역할을 수행하는 단백질도 상당히 포함되어 있는 것이 최근 밝혀지고 있다. 이렇게 활성화되는 원종양유전자에 전사 조절 인자

(transcription regulator)나 이와 밀접하게 관련된 핵내통합인자(nuclear integrator)가 발암 과정에 중요한 역할을 하는 것이 여러 암에서 밝혀지고 있다.

AP-1, *c-jun*, *c-fos*, *c-myb*, E2F1 등의 다양한 발암 전사 인자들이 암을 일으킬 때, cAMP-response element-binding Protein(CBP)과의 상호작용을 통하여 유전자의 발현을 변화시켜서 암을 일으킬 수 있다. CBP는 전사통합인자(transcriptional integrator)의 한 종류이며, 종양을 억제하는 유전자인 p53 등을 활성화시키는 역할도 있어 종양과 관련하여 양날과 같은 역설적 기능이 있어 조직이나 세포의 종류에 따라 역할이 명확하게 규명되어야 할 여지가 많은 전사 통합인자이다. CBP는 앞에서 열거한 분자들과는 화학양론적인 방식으로 상호작용을 하여 세포 생리학적 기능을 발휘하기도 하지만, 히스톤을 아세틸화시키는 효소기능의 역할이 자체적으로 있어서 이 기능이 활성화되어 염색체를 느슨하게 하면서 전사인자 등 DNA와 결합하는 여러 인자들의 기능을 보조하는데 이러한 기능의 이상이 폐암의 발생과 관련이 있고, CBP을 억제시킬 때 세포의 분화(differentiation)가 저지될 수 있다. CBP는 대부분의 세포에서 발현되고 있으며, 세포 또는 조직 특이적인 역할을 할 것으로 예상되며, CBP와 관련되는 종양유전자나 발암 전사 인자들이 매우 중요한 것이 많다는 것이 밝혀졌는데도 불구하고 아직 폐암을 대상으로 하여 CBP의 역할에 대한 연구는 거의 없는 상태이다.

이에 본 연구자들은 CBP가 폐암의 발생과정에 어떠한 역할을 하는지 알아보기 위하여 전암성 병변과 폐암 조직을 대상으로 하여, CBP의 발현을 면역조직화학적 방법을 이용하여 분석하여 암발생의 단계별 발현양상을 살펴보고 세포의 분화도에 따라서 CBP의 발현이 어떻게 차이가 있는지를 분석하여 폐암에서 CBP의 역할을 찾아보고자 본 연구를 시행하게 되었다.

재 료 및 방법

1. 연구재료

중양대학교 의과대학 부속병원에서 최근 10년간 시

행한 기관지내시경 및 흉부외과적 적출을 통해 얻어진 폐조직으로 보관상태가 양호한 파라핀 포매괴를 무작위로 추출하여 120예를 선정하였으며, 전암성 병변 60예(이형성이 동반되지 않은 화생성 병변 20예, 이형성 병변 40예)와 편평세포암종 60예를 연구대상으로 하였다.

2. 면역조직화학적 염색

각 예의 파라핀 포매 조직에서 4-5 μm 두께의 절편을 박절하고 탈파라핀하고, 무수 알코올, 90%, 75% 및 50% 알코올에서 차례대로 함수과정을 거쳐서 증류수에 5분간 수세하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 0.5% 과산화수소수에 10분간 처리 후 증류수로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 10 mM citrate(pH 6.0) 완충액에 담가 5분간 2회 극초단파 처리 후 실온에서 냉각시키고 50 mM Tris 완충 용액(TBS, pH 7.5)으로 수세하였다. 면역조직화학적 염색의 비특이성 반응을 제거하기 위해 30분간 염소혈청으로 처리하고, 여분의 용액을 제거한 다음 생쥐 단클론 일차항체인 CBP(Zymed Co, South San Francisco, CA)를 1:250으로 희석한 용액을 첨가하고 하루 밤 동안 반응시킨 뒤, TBS로 5분간 3회 수세한 다음 biotin이 부착된 이차항체(Zymed Co, South San Francisco, CA)에 20분간 작용 후, streptavidin

과 결합한 과산화 효소 복합체를 가하여 20분간 반응시킨 후 AEC chromogen(3-amino-9-ethylcarbazole) 용액으로 발색하고 Mayer hematoxylin으로 대조 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다. 면역조직화학염색반응의 음성 대조군으로는 폐조직에서 일차항체를 처리하지 않고 음성대조 시약으로 대체하여 이용하였다.

3. 면역조직화학적 염색 판정 및 분석

CBP에 대한 염색의 판정은 전체세포의 10% 이상에서, 핵에 적갈색의 염색상을 보일 때 양성으로 판정하였고 양성률이 10-30%인 경우를 +(국소적), 30-70%인 경우를 ++(다발성), 70% 이상인 경우를 +++(미만성)으로 판정하였다.

통계학적 유의성은 카이제곱 검정으로 분석하여 $p < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

Table 1. CBP expression according to histologic type in premalignant lesions and squamous cell carcinoma of the lungs ($p < 0.05$)

Histologic type	Numbers of cases	CBP(%)			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
Metaplasia	20	5(25)	8(40)	3(15)	4(20)
Dysplasia	40	4(10)	10(25)	12(30)	14(35)
Carcinoma	60	4(6.6)	14(23.4)	21(35)	21(35)

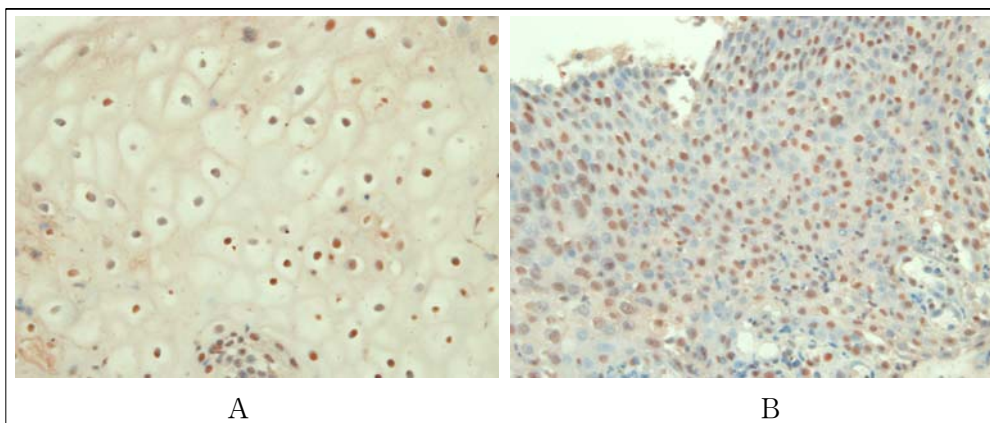


Figure 1. Immunostain for CBP shows focal, weak nuclear reaction in metaplastic epithelium(A) and diffuse, strong nuclear reaction in dysplastic epithelium(B)(x400).

결 과

1. 정상 폐조직에서 CBP의 발현

CBP은 주변 정상 기관지 상피세포 및 폐포의 상피 세포에서 약한 양성 반응을 나타냈다.

2. 전암성 병변에서 CBP의 발현

CBP은 대부분 핵내에 적갈색으로 발현되었고 이형 성을 동반하지 않은 화생성 병변에서는 총 20예 중 8

예(40%)에서 국소적으로, 3예(15%)에서 다발성으로, 4예(20%)에서 미만성 발현을 나타내었고 이 중 7예 (35%)에서 의미있는 발현을 보였다. 이형성 병변에서 는 총 40예 중 10예(25%)에서 국소적으로, 12예(30%) 에서 다발성으로, 14예(35%)에서 미만성 발현을 나타 내었다(Table 1, Figure 1, $p<0.05$). 이형성의 조직학 적 등급에 따른 발현도의 차이를 보면 저등급의 이형 성 병변의 경우 7예(35%)에서 국소적으로, 5예(25%) 에서 다발성으로, 5예(25%)에서 미만성 발현을 보였 고, 고등급의 이형성 병변의 경우 3예(15%)에서 국소 적, 7예(35%)에서 다발성, 9예(45%)에서 미만성으로 발현하였다(Table 2, $p<0.01$).

Table 2. CBP expression according to degree of cellular atypism in premalignant lesions of the lungs ($p<0.01$)

Histologic type	Numbers of cases	CBP(%)			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
Metaplasia	20	5(25)	8(40)	3(15)	4(20)
Dysplasia, low	20	3(15)	7(35)	5(25)	5(25)
Dysplasia, high	20	1(5)	3(15)	7(35)	9(45)

3. 폐암종에서 CBP의 발현

편평세포암종에서는 총 60예 중 14예(23.2%)에서 는 국소적으로, 21예(35%)는 다발성으로, 21예(35%) 는 미만성 발현을 나타내었다. 조직학적인 분화도에 따른 발현의 차이를 보면 20예의 고분화 암종 중 19

Table 3. CBP expression according to histologic grade in squamous cell carcinoma of the lungs ($p<0.05$)

Histologic grade (cell differentiation)	Numbers of cases	CBP(%)			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
well	20	0(0)	1(5)	8(40)	11(55)
moderate	20	1(5)	2(10)	10(50)	7(35)
poor	20	3(15)	11(55)	3(15)	3(15)

Well: Well differentiated; Moderate: Moderately differentiated; Poor: Poorly differentiated.

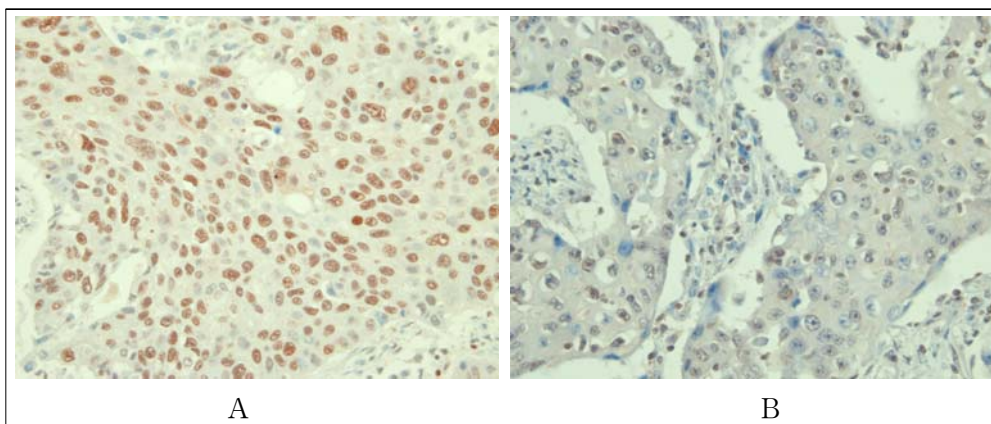


Figure 2. Immunostain for CBP shows diffuse, strong nuclear reaction in well differentiated carcinoma(A) and focal, weak nuclear reaction in poorly differentiated carcinoma(B)(x400).

예(95%)에서, 중등도 분화 암종에서는 17예(85%)에서, 저분화 암종에서는 6예(30%)에서 의미 있는 발현을 나타내어 분화도가 좋을수록 발현양상이 높게 나타났다(Table 3, Figure 2, $p < 0.05$).

고 찰

편평상피세포폐암과 그 전암성 병변에서 CBP의 발현 양상을 살펴본 이 연구의 결과, 전암성 병변에 비하여 편평상피세포 폐암 조직에서 CBP의 발현이 증가하여 있고, 이형성의 경우에는 이형성이 심할수록 CBP의 발현이 증가되며, 편평상피세포폐암에서는 분화가 잘 되어 있는 폐암조직일수록 CBP의 발현이 증가되는 양상으로 보아, 폐암의 발생과정에서 CBP는 중요한 역할을 담당할 것으로 보인다.

CBP가 활성화되기 위해서는 세포외부의 리간드가 세포막과 결합하게 되면 G 단백질이 활성화된다. Adenylyl cyclase가 활성화 되면서 3',5'-cAMP가 유도되고 cAMP는 Protein Kinase A(PKA)를 활성화시키고 활성화된 PKA가 골지체로 들어가 핵내로 운반되면서 핵내에 있는 CBP를 활성화 시키고 CBP는 다시 DNA promoter 위치에 있는 cAMP-response element(CRE)와 반응하게 되어 전사가 일어나게 된다.

CBP은 다양한 염기서열 특이적 DNA 결합 전사인자들에 대한 활성보조인자로서, DNA 복구, 세포성장, 세포분화 및 세포자멸사 등의 다양한 세포활동에 관여한다⁶⁻⁹. 또한 세포주기의 조절과도 관련되며¹⁰⁻¹³, 특히 세포증식과 성장에서 매개 단백질로 작용하면서 발암 과정을 억제할 수도 있다^{12,14}. 즉, CBP는 종양을 유발하는 인자이면서 동시에 어떤 조건 하에서는 종양을 억제하는 기능을 나타내기도 하는 인자이다. 세포를 자멸사로 이끌 것인지 증식하는 방향으로 작용할 지는 여러 가지 세포 내의 복잡한 미세 환경에 달려 있다(highly context dependent). CBP가 세포의 성장을 억제하는 역할을 할 때는 CBP에 작용을 하는 분자로 p53가 잘 알려져 있으며, mdm-2, p21, cyclin G, bax 등을 통해 세포 성장을 억제시킨다¹⁵⁻¹⁷. CBP가 p53를 아세틸화시키면서 p53는 활성화되기도 하지만,

CBP는 p53의 분해의 조절에도 관여한다. CBP를 이용하는 또 다른 종양억제 유전자로 BRACA-1이 있으며 유방암이나 난소암에서 밝혀졌다¹⁸. CBP와 세포의 형질 전환(cell transformation)과의 관계는 여러 종류의 백혈병에서 일어나는 CBP를 포함한 염색체의 전좌 현상을 통해 가장 명확히 알 수 있다. 급성 골수성 백혈병 M4, M5 형에서는 t(8;16)(p11;p13)이라는 염색체 전좌가 생기며 5'-MOZ-CBP-3' 융합 단백질 형성되어 형질 전환 또는 세포 분화에 이상이 생긴다¹⁸. 백혈병에서 기타 다른 염색체 전좌의 예로 t(11;16)(q23;p13.3)에 의한 MLL-CBP 융합 단백질 있으며^{20,21}, t(7;11)(p15;p15)로 AMC와 단백질-단백질 상호 작용을 유도하며, 기타 AML-1, TAL-1과 상호 작용하여 세포 전사 및 분화를 변경시킨다^{22,23}. CBP에 의해 활성화되는 종양유전자로서 AP-1 전사인자 조합체²⁴, *c-jun*²⁵, *c-fos*²⁶, *c-myb*²⁷, E2F1²⁸ 등은 CBP에 의해 활성화되면서 발암에 관여하게 된다.

본 연구의 결과와 같이, 정상 기관지의 상피세포나 허파파리세포에서 CBP의 발현이 뚜렷하지 않고, 기타 주변의 간질세포나 중간엽기원의 세포, 혈관세포에도 발현이 거의 나타나지 않는 것으로 보아 폐에 위치한 세포들이 세포 분열을 활발하게 하지 않을 경우에는 CBP는 기능이 활성화되지 않는 것 같다. 기관지 상피세포의 화생 및 이형성 그리고 암으로 전환될수록 CBP의 발현이 증가되는 것으로 보아 CBP는 기관지 상피세포에 대해서 증식을 유도하는 역할을 하는 것으로 보이고, 암이 잘 분화될수록 CBP의 발현이 증가하는 것으로 보아 분화를 촉진하는 역할도 하는 것 같다. 본 연구의 결과를 볼 때, 전체적으로는 CBP는 폐암의 발생과정에서 종양억제 보다는 종양을 유발하는 방향으로 작용하는 것으로 보인다.

혈액암에 대한 연구를 토대로 고형암에 대해서도 CBP의 연구가 진행되고 있으며, 특히 후두암을 포함하는 두경부 종양 및 전암성 병변에서 CBP가 높은 발현율을 보였다²⁹⁻³¹. 후두병변에서는 전암성 병변과 후두암에서 CBP의 발현율이 정상 조직 보다 높게 나왔고 p53과 상관관계를 보였다³⁰.

폐암 세포주를 대상으로 일부에서 CBP의 돌연변이나 결손을 보고한 연구가 있었는데³², 이 논문에서는

CBP가 종양억제인자로서 역할을 할 것으로 평가하고 있는데, 본 연구와 CBP의 역할이 대치되는 이유는 명확하지 않다. 그러나 본 연구는 편평상피 세포폐암을 대상으로 한 것과 대조적으로 앞서의 연구는 소세포 폐암과 폐선암이 대부분인 세포주를 대상으로 한 특성이 있는 것은 흥미로운 사실로 보인다. 몇몇의 논문은 만성폐쇄성폐질환 등의 만성 염증성 폐질환에서 CBP와 p53 또는 NFκB 등과의 상호 작용하거나 코르티코스테로이드의 감수성과의 연관성³³ 또는 세포의 자멸사 또는 증식과 관련된 연구³⁴를 보고한 적이 있었다. E2F1전사인자는 CBP를 통하여 활성화되어 비소세포폐암의 예후를 나쁘게 하는 한 연구가 있었다³⁵.

본 연구에서 CBP는 정상 기관지상피세포에서는 발현되지 않고 있고 화생화된 편평상피세포에서 35%의 양성 발현율을 보여 전암성 단계부터 CBP의 활성이 관여하는 것으로 보인다. 화생화에 비해 이형성 병변으로 진행하면 CBP의 발현율은 65%로 증가하게 되고 편평상피세포암에서는 순차적으로 증가하여 발현율이 70%로 높아지게 된다. 이러한 결과는 발암이 진행할수록 CBP의 역할은 더욱 중요해지는 것으로 볼 수 있다. 이형성의 경우에서는 CBP의 발현율이 정도의 이형성인 경우 50%, 고도의 이형성인 경우 80%로 나와 CBP는 기관지 상피세포의 이형성을 촉진하는 인자일 것으로 예상할 수 있다. 편평세포암에서 분화도에 따른 CBP의 발현율을 관찰하였을 때, 고분화암인 경우 95%, 중등도의 분화를 보이는 암일 경우 85%, 저분화암에서는 30%의 CBP 발현율을 보이는데 암세포의 분화에 있어서는 CBP가 암세포의 분화를 촉진하는 역할을 할 것으로 생각할 수 있다.

본 연구에서 CBP의 발현을 보기 위해서 수술로 절제된 조직을 대상으로 하였으며, 전체적인 조직의 수가 작아 통계분석에서 한계가 있지만, CBP가 종양세포의 발현에 관여한다는 유의한 자료를 얻을 수 있었기 때문에, 편평상피세포폐암 뿐만이 아니라 선암이나 거대세포폐암, 소세포폐암, 기타 폐 종양에 대한 CBP의 역할을 규명할 필요성을 강조하는 연구가 되었으면 한다.

결론적으로, CBP는 폐조직에서 기관지 상피 세포의 분화 및 증식에 중요하며, 이형성을 동반한 전암성 병변 및 편평상피세포암의 발암 및 세포 분화 과정에서 중요한 역할을 할 것으로 판단되는 바, 폐암에서 CBP의 구체적인 발암 기전을 규명하는 앞으로의 연구를 통하여 폐암의 예방, 폐암의 병기의 진행, 폐암의 표적치료 및 예후인자로서의 응용을 기대해 볼 수 있을 것이다.

요 약

폐암의 발생은 여러 많은 유전자의 변화가 축적되어 나타나는 일련의 과정에 의한다. 세포 내 전사 조절 인자의 하나인 CBP는 폐를 포함한 인체 내 여러 조직에서 상피세포의 분화 및 증식에 중요한 역할을 담당하며, 유전자들에서 전사조절인자로서 세포의 성장에 관여하며 발암 과정에서도 중요할 것으로 기대된다. 이에 아직까지 폐암에서 CBP에 대한 연구가 확정된 바가 없어, 폐의 전암성 병변(상피 화생 20예, 이형성증 40예) 및 편평상피세포폐암 60예를 대상으로 하여 CBP의 발현정도를 면역화학적 방법으로 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 화생성 병변(7예; 35%)에 비해 이형성 병변(26예; 65%)이나 편평세포암중(42예; 70%)에서 CBP의 발현이 유의하게 높았다($p<0.05$). 2) 이형성 병변의 경우, 정도의 이형성 병변(20예 중 10예; 50%)보다 고도의 이형성 병변(20예 중 16예; 80%)에서 높은 CBP의 발현율을 보였다($p<0.01$). 3) 편평세포암의 분화도 별로 살펴보았을 때, 고분화암에서 95%(20예 중 19예), 중등도 분화암에서 85%(20예 중 17예), 저분화암에서는 30%(20예 중 6예)의 발현율을 보였다($p<0.05$).

이상과 같은 결과를 볼 때, CBP는 폐 조직에서 정상 기관지 상피 세포가 전암성 병변으로 변하거나 전암성 병변이 암으로 진행되는 과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 보이며, 세포가 암으로의 발전할 수 있는 잠재성을 가늠하는 표지자가 될 수 있을 것으로 보인다.

Acknowledgement

본 연구는 2006년도 중앙대학교 교내 학술 연구비 지원에 의함.

참고 문헌

- Gazdar AF, Minna JD. Chapter 16, Molecular techniques of early detection of lung cancer and for studying preneoplasia. In: Pas HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT III, editors. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 200-9.
- Haber DA, Fearon ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998;351:SI11-8.
- Harris AL. Antiangiogenesis for cancer therapy. *Lancet* 1997;349:SI13-15.
- Levitzki A. Targeting signal transduction for disease therapy. *Curr Opin Cell Biol* 1996;8:239-44.
- Fearon ER. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science* 1997;278:1043-50.
- Karin M, Smeal T. Control of transcription factors by signal transduction pathways: the beginning of the end. *Trends Biochem Sci* 1992;17:418-22.
- Quinn PG. Distinct activation domains within cAMP response element-binding protein(CREB) mediate basal and cAMP-stimulated transcription. *J Biol Chem* 1993;268:16999-7009.
- Sassone-Corsi P. Transcription factors responsive to cAMP. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:355-77.
- Vo N, Goodman RH. CREB-binding protein and p300 in transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2001;276:13505-8.
- Xu L, Lavinsky RM, Dasen JS, Flynn S, McNerney EM, Mullen TM, et al. Signal-specific co-activator domain requirements for Pit-1 activation. *Nature* 1998;395:301-6.
- Giordano A, Avantaggiati ML. p300 and CBP: partners for life and death. *J Cell Physiol* 1999;181:218-30.
- Grossman SR. p300/CBP/p53 interaction and regulation of the p53 response. *Eur J Biochem* 2001;268:2773-8.
- Ito A, Lai CH, Zhao X, Saito S, Hamilton MH, Appella E, et al. p300/CBP-mediated p53 acetylation is commonly induced by p53-activating agents and inhibited by MDM2. *EMBO J* 2001;20:1331-40.
- Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell* 1997;90:595-606.
- Avantaggiati ML, Ogryzko V, Gardner K, Giordano A, Levine AS, Kelly K. Recruitment of p300/CBP in p53-dependent signal pathways. *Cell* 1997;80:1175-84.
- Gu W, Shi XL, Roeder RG. Synergistic activation of transcription by CBP and p53. *Nature* 1997;387:819-23.
- Lill NL, Grossman SR, Ginsberg D, DeCaprio J, Livingston DM. Binding and modulation of p53 by p300/CBP coactivators. *Nature* 1997;387:823-7.
- Pao GM, Janknecht R, Ruffner H, Hunter T, Verma IM. CBP/p300 interact with and function as transcriptional coactivators of BRCA1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:1020-5.
- Borrow J, Stanton VP Jr, Andresen JM, Becher R, Behm FG, Chaganti RS, et al. The translocation t(8;16)(p11;p13) of acute myelogenous leukemia fuses a putative acetyltransferase to the CREB-binding protein. *Nat Genet* 1996;14:33-41.
- Rowley JD, Reshmi S, Sobulo O, Musvee T, Anastasi J, Raimondi S, et al. All patients with the T(11;16)(q23;p13.3) that involves MLL and CBP have treatment-related hematologic disorders. *Blood* 1997;90:535-41.
- Sobulo OM, Borrow J, Tomek R, Reshmi S, Harden A, Schlegelberger B, et al. MLL is fused to CBP, a histoneacetyl transferase, in therapy-related acute myeloid leukemia with a t(11;16)(q23;p13.3). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:8732-7.
- Kitabayashi I, Yokoyama A, Shimizu K, Ohki M. Interaction and functional cooperation of the leukemia-associated factors AML1 and p300 in myeloid cell differentiation. *EMBO J* 1998;17:2994-3004.
- Huang S, Qiu Y, Stein RW, Brandt SJ. p300 functions as a transcriptional coactivator for the TAL1/SCL oncoprotein. *Oncogene* 1999;18:4958-67.
- Arias J, Alberts AS, Brindle P, Claret FX, Smeal T, Karin M, et al. Activation of cAMP an mitogen responsive genes relies on a common nuclear factor. *Nature* 1994;370:226-9.
- Bannister AJ, Oehler T, Wilhelm D, Angel P, Kouzarides T. Stimulation of c-Jun activity by CBP: c-Jun residues Ser63/73 are required for CBP induced stimulation in vivo and CBP binding in vitro. *Oncogene* 1995;11:2509-14.
- Bannister AJ, Kouzarides T. CBP-induced stimulation of c-Fos activity is abrogated by E1A. *EMBO J* 1995;14:4758-62.
- Dai P, Akimaru H, Tanaka Y, Hou DX, Yasukawa T, Kanei-Ishii C, et al. CBP as a transcriptional coactivator of c-Myb. *Genes Dev* 1996;10:528-40.
- Trouche D, Cook A, Kouzarides T. The CBP co-activator stimulates E2F1/DP1 activity. *Nucleic Acids*

- Res 1996;24:4139-45.
29. Krecicki T, Jelen M, Zalesska-krecicka M, Szkudlarek T, Szajowski K. Immunohistochemically stained markers (p53, PCNA, bcl-2) in dysplastic lesions of the larynx. *Cancer Lett* 1999;143:23-8.
 30. Karamouzis MV, Papadas T, Varakis I, Sotiropoulou-Bonikou G, Papavassiliou AG. Induction of the CBP transcriptional co-activator early during laryngeal carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:135-40.
 31. Goodman RH, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation and development. *Genes Dev* 2000;14:1553-77.
 32. Kishimoto M, Kohno T, Okudela K, Otsuka A, Sasaki H, Tanabe C, et al. Mutations and deletions of the CBP gene in human lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:512-9.
 33. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Histone deacetylation: an important mechanism in inflammatory lung diseases. *COPD* 2005;2:445-55.
 34. Huang WC, Ju TK, Hung MC, Chen CC. Phosphorylation of CBP by IKKalpha promotes cell growth by switching the binding preference of CBP from p53 to NF-kappaB. *Mol Cell* 2007;26:75-87.
 35. Gorgoulis VG, Zacharatos P, Mariatos G, Kotsinas A, Bouda M, Kletsas D, et al. Transcription factor E2F-1 acts as a growth-promoting factor and is associated with adverse prognosis in non-small cell lung carcinomas. *J Pathol* 2002;198:142-56.
-