

Prostate Apoptosis Response-4 (Par-4) as a Cancer Therapeutic Target

Seon Min Woo and Taeg Kyu Kwon*

Department of Immunology, School of Medicine, Keimyung University, 2800 Dalgubeoldae-ro, Dalseo-Gu, Daegu 704-701, Korea

Received March 25, 2015 / Revised April 3, 2015 / Accepted May 30, 2015

Prostate apoptosis response-4 (Par-4) was originally identified in androgen-independent prostate cancer cells undergoing apoptosis. Par-4 is ubiquitously expressed in normal cells and tissues, but it is downregulated in several types of cancers. Par-4 is a 38 kDa tumor suppressor protein encoded by the *PAR4* gene. Par-4 promotes apoptosis in a variety of cancerous cells, but not in normal cells. In this review, we focused on the structure, expression and function of Par-4 in apoptotic signaling pathway. Functional domains of Par-4 include two nuclear localization sequences (NLS), a leucine zipper (LZ) domain, a nuclear export sequence (NES) and selective for apoptosis in cancer cell (SAC) domain. Many studies have underlined the importance of Par-4 in preventing cancer development. The activity of Par-4 is differently regulated by localization of intracellular and extracellular Par-4. Intracellular Par-4 inhibits Akt- and NF- κ B-mediated cell survival pathways and downregulates Bcl-2 expression. Extracellular Par-4 activates the extrinsic apoptotic pathway by binding to cell surface receptor GRP78, a stress response protein that is in the endoplasmic reticulum (ER). Endogenous Par-4 sensitizes cancer cells to various apoptotic stimuli, while exogenous Par-4 enhances SAC domain-dependent apoptosis in cancer cells, but not normal cells. Therefore, Par-4 is an attractive target for cancer therapy.

Key words : Apoptosis, cancer, prostate apoptosis response-4 (Par-4), nuclear factor- κ B (NF- κ B), selective for apoptosis in cancer cell (SAC) domain

서 론

Prostate apoptosis response-4 (Par-4)는 rat 전립선 암세포에서 발견된 종양 억제 유전자로 각기 다른 종에 걸쳐 다양한 조직에서 발현된다[19]. Par-4는 안드로겐(androgen) 비의존적인 전립선 암세포에서 세포 내 칼슘의 농도가 증가될 때 가장 빨리 반응하는 세포사멸 유전자로 처음 발견되었고[44], 정상세포를 제외한 다양한 암세포에서 선택적으로 세포사멸을 유도한다. 이러한 특징으로 인해 Par-4는 암 치료를 위한 중요한 표적으로 여겨지며, 특정 약물에 의한 Par-4의 발현 증가는 암세포에서 강력한 항암 효과를 가진다고 알려져 있다 [3, 23, 28, 45]. 본 보고에서는 Par-4의 구조적 기능과 항암효과 및 작용 기전에 대하여 정리하였다.

본 론

Par-4의 구조

Par-4 유전자는 염색체 12q21에 위치하고 있으며 일곱개의

엑손(exon)과 여섯개의 인트론(intron)으로 구성된 99.06kb 크기의 DNA를 포함하고 있다[26, 51]. Par-4 유전자는 38 kDa의 단백질로 인간에서의 Par-4는 342개 아미노산, rat에서의 Par-4는 332개 아미노산, mouse에서의 Par-4는 333개 아미노산으로 구성되어 있다. Rat과 mouse, 인간의 조직에서 존재하는 Par-4의 유전적 상동성을 조사한 보고에 따르면 rat과 mouse에서 93%의 유사성을 가지며, rat과 인간에서는 75%가 일치하고 84%가 기능적인 유사성을 가진다[19]. Par-4는 아미노말단(N-terminal region)에 두 종류의 nuclear localization sequences (NLS1, NLS2)와 카르복시말단(C-terminal region)에 leucine zipper (LZ) domain과 nuclear export sequences (NES), selective for apoptosis in cancer cells (SAC) domain을 함유하고 있다(Fig. 1). 네 개의 도메인은 인간, rat, mouse에서 100%의 유사성을 가지며 각기 다른 중요한 기능을 가지고 있다. NLS는 핵 내에 존재하는 Par-4에 기능적인 역할을 담당하는데, NLS2에 의해 세포질에 존재하던 Par-4가 핵 내로 이동되어 세포 생존에 관련된 유전자의 전사 단계를 조절하여 세포사멸을 증가시킨다[19]. 반면에 NLS1는 Par-4의 핵 내 이동이나 세포사멸 조절과 무관하다고 알려져 있으며, 아직까지 정확한 기전은 밝혀지지 않았다[20]. LZ domain은 40개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 단백질간의 상호작용에 관여한다. Par-4간의 homodimer를 형성할 뿐만 아니라 Wilm's tumor protein (WT1) [25], Dlk [29], protein kinase C (PKC) [16], Akt (Protein kinase B; PKB) [21, 22]와 heterodimer를

*Corresponding author

Tel : +82-53-580-3882, Fax : +82-53-580-3795

E-mail : kwontk@dsmc.or.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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

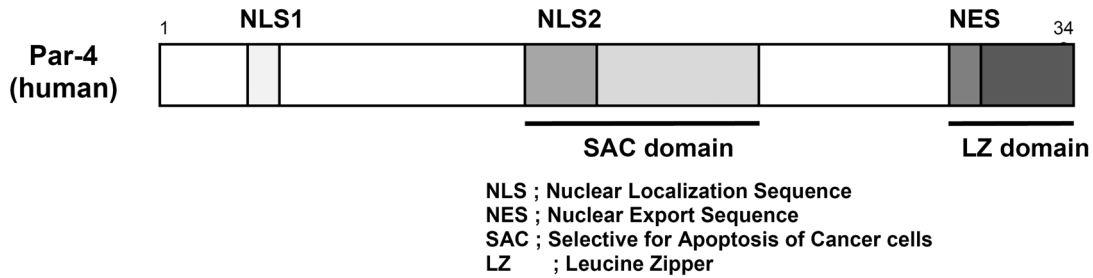


Fig. 1. The schematic domains of Par-4. Functional domains of Par-4 include two nuclear localization sequences (NLS1, NLS2), a nuclear export sequences (NES), selective for apoptosis of cancer cells (SAC) domain and a leucine-zipper (LZ) domain.

형성하여 Par-4의 기능을 조절한다. SAC domain은 58개의 아미노산으로 구성되어 있으며, Par-4의 세포사멸을 유도하는데 필수적인 핵심 도메인으로 암세포만 선택적으로 죽이는 능력을 가진다[47, 50, 51]. 이 외에도 Par-4의 활성화와 단백질의 형태에 결정하는 casein kinase 2 (CK2)에 의해 인산화 되는 부위(CK2 phosphorylation site)와 ATP-GTP가 결합하는 부위(ATP-GTP binding site)를 가지고 있다.

다양한 세포에서 Par-4의 발현

Par-4는 진화론적으로 대부분의 척추동물에 존재하는 단백질이며 다양한 조직과 세포에 발현된다. 하지만 Par-4의 발현은 암화된 조직에서 낮게 나타나는데 이러한 암세포로는 신장암[12], 신경아세포종[30], 림프아세포[6], 백혈병[6], 자궁내막암[34], 유방암[49], 췌장암[27], 위암[42]이 알려져 있다. 특정 암세포에서 Par-4의 발현이 낮은 이유는 세포사멸 억제에 관여하는 암유전자인 Ras의 발현이 높기 때문이다[1, 39]. Ras는 대부분의 암세포에서 발현이 높고 돌연변이(mutation) 형태로 전환되어 신호 전달 경로나 세포사멸에 관련된 단백질의 기능을 조절한다고 알려져 있다[2]. Ras는 세포사멸 증진(pro-apoptotic)과 세포사멸 억제(anti-apoptotic) 신호 전달 경로를 모두 조절할 수 있는데, 대부분의 암세포에서는 우선적으로 세포사멸 증진에 관련된 단백질을 억제하는 작용을 한다[7]. 암세포에서 MEK/ERK 신호전달 경로를 통해 활성화되어 변형되어진 Ras는 Par-4의 발현을 억제시키고[1, 5, 17, 38], 일부 암세포에서는 Par-4 유전자가 위치하는 염색체 12q21이 결핍되어 있거나 불안정하여 Par-4의 발현이 낮다고 알려져 있다[27, 42].

Par-4에 의한 항암작용

Par-4에 의한 세포사멸 유도

다양한 암세포에서 Par-4 발현 증가에 따른 세포사멸 증진 연구는 지속적으로 증가하고 있다. 천연 물질에서 추출한 withaferin A는 안드로젠 수용체 유무와 상관없이 전립선암세포에서 Par-4의 단백질 발현을 증가시켜 세포사멸을 유도하고 [45], 천연 물질인 강황에서 추출한 curcumin은 신경교종세포에서 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 의존적으로

Par-4의 발현을 증가시켜 autophagy 매개의 세포사멸을 일으킨다[48]. 또한, 생리활성 물질인 3,3'-diindolylmethane (DIM)은 췌장암 세포에서 Par-4에 의한 세포사멸을 증진시킨다[3]. 이뿐만 아니라, 유방암 치료제로 사용되어지는 tamoxifen은 신경교종세포에서 Par-4의 발현을 증가시킬 뿐만 아니라, Par-4를 세포 밖으로 분비함으로써 GRP78을 통한 수용체 매개의 세포사멸을 유도한다[23, 24]. 단독처리 뿐만 아니라 화학 치료제나 특정 약물을 병합 처리에 따라 유도되는 다양한 암세포 사멸 증진 효과에서도 Par-4 발현의 증가가 관련되어 있다[3, 28, 36].

Par-4 과발현에 의한 세포사멸 증진 효과

Par-4 유전자가 가지고 있는 여러가지 도메인 중에서 SAC domain이 Par-4에 의한 세포사멸에 중요한 역할을 한다. SAC domain은 Par-4를 핵 내로 이동을 도와주는 NLS2 도메인을 함유하고 있으며 또한 PKC와 결합할 수 있다. 따라서, SAC domain은 PKC를 불활성화 시켜 세포 사멸을 유도한다. Par-4의 SAC domain은 소포체에서 GRP78과 결합하여 복합체를 형성하고 결과적으로 자극에 의해 Par-4를 세포 밖으로 분비시킨다. 최근 보고에 따르면 Par-4가 caspase-3의 기질로써 caspase-3에 의해 잘려질 수 있으며 이 때 분리되어 나온 SAC domain이 세포사멸을 유도함을 확인하였다[10, 47]. 또한, Par-4의 SAC domain의 과발현만으로도 암세포 뿐만 아니라 이종 이식 모델(xenograft model)에서도 세포사멸이 일어나고 [50, 51], 특정 항암제가 Par-4 비의존적으로 세포사멸을 유도할지라도 Par-4의 과발현에 따라 더 많은 세포사멸을 증진시킬 수 있다[32, 33, 37]. 따라서, Par-4는 암 치료의 강력한 표적으로의 가능성을 가지고 있다.

Par-4에 의한 암세포 전이(metastasis) 억제 효과

암세포의 경우 암이 처음으로 형성된 장기에서 다른 장기나 부위로 이동하여 종양을 형성하는데 이것을 전이라고 한다. 암세포의 경우, 전이가 급격히 진행됨에 따라 암환자의 예후가 달라지기 때문에 이러한 전이를 억제하는 것이 종양 치료에 매우 중요하다. 이전에 보고에 따르면, 자궁암세포와 전립선암세포에 withaferin A의 유도체인 3-azidowithaferin A을

세포가 죽지 않는 저농도로 처리하면 세포질에 있던 Par-4가 세포 밖으로 분비되어 matrix metalloproteinase (MMP)-2의 활성화와 암세포의 전이를 억제함을 확인하였다[40].

Par-4에 의한 세포사멸 기전

세포 내 Par-4 매개의 세포사멸

다양한 암세포에서 활성화 되어있는 Nuclear factor- κ B (NF- κ B)는 세포생존에 중요한 사이토카인의 발현 증가 및 세포사멸 억제하는 Bcl-2 family 단백질을 증가시킴으로써 암세포 생존 및 내성을 증가시킨다[4, 41]. Par-4는 이러한 NF- κ B의 활성화를 억제하여 암세포의 세포사멸을 유도하는데, 세포질 내에 있던 Par-4가 핵 내로 이동하여 topoisomerase 1의 기능을 억제함으로써 NF- κ B의 전사인자로서의 기능을 억제하고, Par-4의 SAC domain을 통하여 PKC ζ 와 결합하여 PKC ζ 의 인산화를 막음으로써 I κ B의 인산화를 감소시키고 이로 인해 NF- κ B의 활성화를 억제한다[14, 20, 35]. 이외에도, Par-4는 LZ domain을 통하여 다른 단백질과 결합하여 세포사멸을 조절하는데, Bcl-2의 전사를 증진시키는 WT1와 결합함으로써 Bcl-2의 발현 감소를 통하여 세포사멸을 증진시킨다[11, 25]. 반면에, 세포 증식에 관여하는 Akt가 Par-4의 인산화를 유도하고 이에 따라 불활성화되어 핵 내로 이동하지 못하고 세포질에

존재함으로써 세포사멸을 억제시킨다[15, 18, 21]. 이와 반대로, CK2에 의한 Par-4의 인산화가 유도되면 Par-4 매개의 세포사멸이 감소한다[13].

세포 외 Par-4 매개의 세포사멸

세포 내 Par-4는 소포체(endoplasmic reticulum; ER)에도 존재하며 glucose-regulated protein 78 (GRP78)과 결합하여 복합체(complex)를 형성할 수 있다. GRP78은 ER에 존재하는 샤페론(chaperone)으로 ER stress가 야기되었을 때 unfolded protein response (UPR)의 활성화를 유도한다[46]. 이전 보고에 따르면, TRAIL 에 의하여 소포체내에서 Par-4와 GRP78이 복합체를 형성하여 세포막으로 이동한 후 Par-4만 세포 밖으로 분비된다. 세포 밖으로 분비된 Par-4 (extracellular Par-4)는 세포 표면에 수용체로 존재하는 GRP78과 결합한 후, 어댑터 단백질인 Fas-associated protein with death domain (FADD)와 caspase-8을 보충하고 복합체를 형성하여 수용체 매개의 세포사멸을 유도한다[8, 9, 31, 43].

결론

Par-4는 세포 내 경로와 세포 외 경로를 통하여 세포사멸을 유도할 수 있다(Fig. 2). 뿐만 아니라 암세포의 성장과 전이를 억제하고 생존에 관련된 전사 인자를 불활성화시키는 강력한 종양 억제 유전자로서의 기능을 가진다. 암세포는 Par-4의 발현이 낮아 내성을 나타내지만 특이적으로 암세포의 사멸을 유도하기 때문에 Par-4의 발현을 증가시킬 수 있는 항암제의 발견은 암 치료에 도움이 될 것이라고 예상된다. 또한, Par-4의 세포 사멸에 중요한 SAC domain을 이용하면 세포 사멸의 민감화를 증진시킬 수 있고 기존의 항암제와 Par-4의 발현을 증가시킬 수 있는 치료제를 병합처리하면 더욱 강력한 항암 작용을 기대할 수 있다. 따라서 Par-4는 암 치료에 있어 강력한 표적으로의 가능성을 지니고 있다.

감사의 글

본 연구는 한국연구재단(NRF-2013R1A1A2061138)에서 지원 받아 수행하였음.

References

1. Ahmed, M. M., Sheldon, D., Fruitwala, M. A., Venkatasubbarao, K., Lee, E. Y., Gupta, S., Wood, C., Mohiuddin, M. and Strodel, W. E. 2008. Downregulation of PAR-4, a pro-apoptotic gene, in pancreatic tumors harboring K-ras mutation. *Int. J. Cancer* **122**, 63-70.
2. Almoguera, C., Shibata, D., Forrester, K., Martin, J., Arnheim, N. and Perucho, M. 1988. Most human carcinomas of the

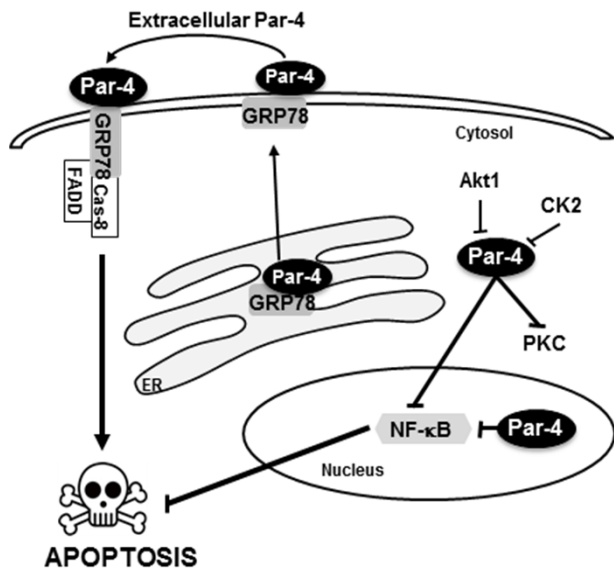


Fig. 2. Pathway of intracellular and extracellular Par-4-mediated apoptosis. Intracellular Par-4 binds to PKC in the cytoplasm to inhibit NF- κ B activation and induce apoptosis. Moreover, various apoptotic stimuli induce the nuclear translocation of Par-4, and it inhibits NF- κ B-mediated pro-survival signals and promotes apoptosis. ER stress results in translocation of the GRP78-Par-4 complex to the plasma membrane. Extracellular Par-4 binds to cell-surface GRP78 and induces FADD/caspase-8-dependent apoptosis.

- exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* **53**, 549-554.
3. Azmi, A. S., Ahmad, A., Banerjee, S., Rangnekar, V. M., Mohammad, R. M. and Sarkar, F. H. 2008. Chemoprevention of pancreatic cancer: characterization of Par-4 and its modulation by 3,3' diindolylmethane (DIM). *Pharm. Res.* **25**, 2117-2124.
 4. Barkett, M. and Gilmore, T. D. 1999. Control of apoptosis by Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* **18**, 6910-6924.
 5. Barradas, M., Monjas, A., Diaz-Meco, M. T., Serrano, M. and Moscat, J. 1999. The downregulation of the pro-apoptotic protein Par-4 is critical for Ras-induced survival and tumor progression. *EMBO J.* **18**, 6362-6369.
 6. Boehrer, S., Chow, K. U., Puccetti, E., Ruthardt, M., Godziszard, S., Krapohl, A., Schneider, B., Hoelzer, D., Mitrou, P. S., Rangnekar, V. M. and Weidmann, E. 2001. Deregulated expression of prostate apoptosis response gene-4 in less differentiated lymphocytes and inverse expressional patterns of par-4 and bcl-2 in acute lymphocytic leukemia. *Hematol. J.* **2**, 103-107.
 7. Bos, J. L. 1989. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* **49**, 4682-4689.
 8. Burikhanov, R., Zhao, Y., Goswami, A., Qiu, S., Schwarze, S. R. and Rangnekar, V. M. 2009. The tumor suppressor Par-4 activates an extrinsic pathway for apoptosis. *Cell* **138**, 377-388.
 9. Chakraborty, M., Qiu, S. G., Vasudevan, K. M. and Rangnekar, V. M. 2001. Par-4 drives trafficking and activation of Fas and FasL to induce prostate cancer cell apoptosis and tumor regression. *Cancer Res.* **61**, 7255-7263.
 10. Chaudhry, P., Singh, M., Parent, S. and Asselin, E. 2012. Prostate apoptosis response 4 (Par-4), a novel substrate of caspase-3 during apoptosis activation. *Mol. Cell. Biol.* **32**, 826-839.
 11. Cheema, S. K., Mishra, S. K., Rangnekar, V. M., Tari, A. M., Kumar, R. and Lopez-Berestein, G. 2003. Par-4 transcriptionally regulates Bcl-2 through a WT1-binding site on the bcl-2 promoter. *J. Biol. Chem.* **278**, 19995-20005.
 12. Cook, J., Krishnan, S., Ananth, S., Sells, S. F., Shi, Y., Walther, M. M., Linehan, W. M., Sukhatme, V. P., Weinstein, M. H. and Rangnekar, V. M. 1999. Decreased expression of the pro-apoptotic protein Par-4 in renal cell carcinoma. *Oncogene* **18**, 1205-1208.
 13. de Thonel, A., Hazoume, A., Kochin, V., Isoniemi, K., Jego, G., Fourmaux, E., Hammann, A., Mjahed, H., Filhol, O., Micheau, O., Rocchi, P., Mezger, V., Eriksson, J. E., Rangnekar, V. M. and Garrido, C. 2014. Regulation of the proapoptotic functions of prostate apoptosis response-4 (Par-4) by casein kinase 2 in prostate cancer cells. *Cell Death Dis.* **5**, e1016.
 14. Diaz-Meco, M. T., Lallena, M. J., Monjas, A., Frutos, S. and Moscat, J. 1999. Inactivation of the inhibitory kappaB protein kinase/nuclear factor kappaB pathway by Par-4 expression potentiates tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* **274**, 19606-19612.
 15. Diaz-Meco, M. T. and Moscat, J. 2008. Akt regulation and lung cancer: a novel role and mechanism of action for the tumor suppressor Par-4. *Cell Cycle* **7**, 2817-2820.
 16. Diaz-Meco, M. T., Municio, M. M., Frutos, S., Sanchez, P., Lozano, J., Sanz, L. and Moscat, J. 1996. The product of par-4, a gene induced during apoptosis, interacts selectively with the atypical isoforms of protein kinase C. *Cell* **86**, 777-786.
 17. Donniger, H., Hesson, L., Vos, M., Beebe, K., Gordon, L., Sidransky, D., Liu, J. W., Schlegel, T., Payne, S., Hartmann, A., Latif, F. and Clark, G. J. 2010. The Ras effector RASSF2 controls the PAR-4 tumor suppressor. *Mol. Cell. Biol.* **30**, 2608-2620.
 18. Downward, J. 2004. PI 3-kinase, Akt and cell survival. *Semin. Cell Dev. Biol.* **15**, 177-182.
 19. El-Guendy, N. and Rangnekar, V. M. 2003. Apoptosis by Par-4 in cancer and neurodegenerative diseases. *Exp. Cell Res.* **283**, 51-66.
 20. El-Guendy, N., Zhao, Y., Gurumurthy, S., Burikhanov, R. and Rangnekar, V. M. 2003. Identification of a unique core domain of par-4 sufficient for selective apoptosis induction in cancer cells. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 5516-5525.
 21. Goswami, A., Burikhanov, R., de Thonel, A., Fujita, N., Goswami, M., Zhao, Y., Eriksson, J. E., Tsuruo, T. and Rangnekar, V. M. 2005. Binding and phosphorylation of par-4 by akt is essential for cancer cell survival. *Mol. Cell Biol.* **20**, 33-44.
 22. Gurumurthy, S., Goswami, A., Vasudevan, K. M. and Rangnekar, V. M. 2005. Phosphorylation of Par-4 by protein kinase A is critical for apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 1146-1161.
 23. Jagtap, J. C., Dawood, P., Shah, R. D., Chandrika, G., Natesh, K., Shiras, A., Hegde, A. S., Ranade, D. and Shastry, P. 2014. Expression and regulation of prostate apoptosis response-4 (Par-4) in human glioma stem cells in drug-induced apoptosis. *PLoS One.* **9**, e88505.
 24. Jagtap, J. C., Parveen, D., Shah, R. D., Desai, A., Bhosale, D., Chugh, A., Ranade, D., Karnik, S., Khedkar, B., Mathur, A., Natesh, K., Chandrika, G. and Shastry, P. 2015. Secretory prostate apoptosis response (Par)-4 sensitizes multicellular spheroids (MCS) of glioblastoma multiforme cells to tamoxifen-induced cell death. *FEBS Open Bio.* **5**, 8-19.
 25. Johnstone, R. W., See, R. H., Sells, S. F., Wang, J., Muthukumar, S., Englert, C., Haber, D. A., Licht, J. D., Sugrue, S. P., Roberts, T., Rangnekar, V. M. and Shi, Y. 1996. A novel repressor, par-4, modulates transcription and growth suppression functions of the Wilms' tumor suppressor WT1. *Mol. Cell. Biol.* **16**, 6945-6956.
 26. Johnstone, R. W., Tommerup, N., Hansen, C., Vissing, H. and Shi, Y. 1998. Mapping of the human PAWR (par-4) gene to chromosome 12q21. *Genomics* **53**, 241-243.
 27. Kimura, M., Furukawa, T., Abe, T., Yatsuoka, T., Youssef, E. M., Yokoyama, T., Ouyang, H., Ohnishi, Y., Sunamura, M., Kobari, M., Matsuno, S. and Horii, A. 1998. Identification of two common regions of allelic loss in chromosome arm 12q in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* **58**, 2456-

- 2460.
28. Kline, C. L. and Irby, R. B. 2011. The pro-apoptotic protein Prostate Apoptosis Response Protein-4 (Par-4) can be activated in colon cancer cells by treatment with Src inhibitor and 5-FU. *Apoptosis* **16**, 1285-1294.
 29. Kogel, D., Plottner, O., Landsberg, G., Christian, S. and Scheidtmann, K. H. 1998. Cloning and characterization of Dlk, a novel serine/threonine kinase that is tightly associated with chromatin and phosphorylates core histones. *Oncogene* **17**, 2645-2654.
 30. Kogel, D., Reimertz, C., Mech, P., Poppe, M., Fruhwald, M. C., Engemann, H., Scheidtmann, K. H. and Prehn, J. H. 2001. Dlk/ZIP kinase-induced apoptosis in human medulloblastoma cells: requirement of the mitochondrial apoptosis pathway. *Br. J. Cancer* **85**, 1801-1808.
 31. Lee, A. S. 2009. The Par-4-GRP78 TRAIL, more twists and turns. *Cancer Biol. Ther.* **8**, 2103-2105.
 32. Lee, T. J., Jang, J. H., Noh, H. J., Park, E. J., Choi, K. S. and Kwon, T. K. 2010. Overexpression of Par-4 sensitizes TRAIL-induced apoptosis via inactivation of NF-kappaB and Akt signaling pathways in renal cancer cells. *J. Cell. Biochem.* **109**, 885-895.
 33. Lee, T. J., Lee, J. T., Kim, S. H., Choi, Y. H., Song, K. S., Park, J. W. and Kwon, T. K. 2008. Overexpression of Par-4 enhances thapsigargin-induced apoptosis via down-regulation of XIAP and inactivation of Akt in human renal cancer cells. *J. Cell. Biochem.* **103**, 358-368.
 34. Moreno-Bueno, G., Fernandez-Marcos, P. J., Collado, M., Tendero, M. J., Rodriguez-Pinilla, S. M., Garcia-Cao, I., Hardisson, D., Diaz-Meco, M. T., Moscat, J., Serrano, M. and Palacios, J. 2007. Inactivation of the candidate tumor suppressor par-4 in endometrial cancer. *Cancer Res.* **67**, 1927-1934.
 35. Nalca, A., Qiu, S. G., El-Guendy, N., Krishnan, S. and Rangnekar, V. M. 1999. Oncogenic Ras sensitizes cells to apoptosis by Par-4. *J. Biol. Chem.* **274**, 29976-29983.
 36. Notaro, A., Sabella, S., Pellerito, O., Di Fiore, R., De Blasio, A., Vento, R., Calvaruso, G. and Giuliano, M. 2014. Involvement of PAR-4 in cannabinoid-dependent sensitization of osteosarcoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Int. J. Biol. Sci.* **10**, 466-478.
 37. Pereira, M. C., de Bessa-Garcia, S. A., Burikhanov, R., Pavanelli, A. C., Antunes, L., Rangnekar, V. M. and Nagai, M. A. 2013. Prostate apoptosis response-4 is involved in the apoptosis response to docetaxel in MCF-7 breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* **43**, 531-538.
 38. Pruitt, K., Ulku, A. S., Frantz, K., Rojas, R. J., Muniz-Medina, V. M., Rangnekar, V. M., Der, C. J. and Shields, J. M. 2005. Ras-mediated loss of the pro-apoptotic response protein Par-4 is mediated by DNA hypermethylation through Raf-independent and Raf-dependent signaling cascades in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* **280**, 23363-23370.
 39. Qiu, G., Ahmed, M., Sells, S. F., Mohiuddin, M., Weinstein, M. H. and Rangnekar, V. M. 1999. Mutually exclusive expression patterns of Bcl-2 and Par-4 in human prostate tumors consistent with down-regulation of Bcl-2 by Par-4. *Oncogene* **18**, 623-631.
 40. Rah, B., Amin, H., Yousuf, K., Khan, S., Jamwal, G., Mukherjee, D. and Goswami, A. 2012. A novel MMP-2 inhibitor 3-azidowithaferin A (3-azidoWA) abrogates cancer cell invasion and angiogenesis by modulating extracellular Par-4. *PLoS One.* **7**, e44039.
 41. Rayet, B. and Gelinas, C. 1999. Aberrant rel/nfkb genes and activity in human cancer. *Oncogene* **18**, 6938-6947.
 42. Schneider, B. G., Rha, S. Y., Chung, H. C., Bravo, J. C., Mera, R., Torres, J. C., Plaisance, K. T. Jr., Schlegel, R., McBride, C. M., Reveles, X. T. and Leach, R. J. 2003. Regions of allelic imbalance in the distal portion of chromosome 12q in gastric cancer. *Mol. Pathol.* **56**, 141-149.
 43. Schwarze, S. and Rangnekar, V. M. 2010. Targeting plasma membrane GRP78 for cancer growth inhibition. *Cancer Biol. Ther.* **9**, 153-155.
 44. Sells, S. F., Wood, D. P. Jr., Joshi-Barve, S. S., Muthukumar, S., Jacob, R. J., Crist, S. A., Humphreys, S. and Rangnekar, V. M. 1994. Commonality of the gene programs induced by effectors of apoptosis in androgen-dependent and -independent prostate cells. *Cell Growth Differ.* **5**, 457-466.
 45. Srinivasan, S., Ranga, R. S., Burikhanov, R., Han, S. S. and Chendil, D. 2007. Par-4-dependent apoptosis by the dietary compound withaferin A in prostate cancer cells. *Cancer Res.* **67**, 246-253.
 46. Szegezdi, E., Logue, S. E., Gorman, A. M. and Samali, A. 2006. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep.* **7**, 880-885.
 47. Thayyullathil, F., Pallichankandy, S., Rahman, A., Kizhakkayil, J., Chathoth, S., Patel, M. and Galadari, S. 2013. Caspase-3 mediated release of SAC domain containing fragment from Par-4 is necessary for the sphingosine-induced apoptosis in Jurkat cells. *J. Mol. Signal.* **8**, 2.
 48. Thayyullathil, F., Rahman, A., Pallichankandy, S., Patel, M. and Galadari, S. 2014. ROS-dependent prostate apoptosis response-4 (Par-4) up-regulation and ceramide generation are the prime signaling events associated with curcumin-induced autophagic cell death in human malignant glioma. *FEBS Open Bio.* **4**, 763-776.
 49. Zapata-Benavides, P., Mendez-Vazquez, J. L., Gonzalez-Rocha, T. R., Zamora-Avila, D. E., Franco-Molina, M. A., Garza-Garza, R. and Rodriguez-Padilla, C. 2009. Expression of prostate apoptosis response (Par-4) is associated with progesterone receptor in breast cancer. *Arch. Med. Res.* **40**, 595-599.
 50. Zhao, Y., Burikhanov, R., Qiu, S., Lele, S. M., Jennings, C. D., Bondada, S., Spear, B. and Rangnekar, V. M. 2007. Cancer resistance in transgenic mice expressing the SAC module of Par-4. *Cancer Res.* **67**, 9276-9285.
 51. Zhao, Y. and Rangnekar, V. M. 2008. Apoptosis and tumor resistance conferred by Par-4. *Cancer Biol. Ther.* **7**, 1867-1874.

초록 : 암 치료 표적으로써 prostate apoptosis response-4 (Par-4)

우선민 · 권택규*

(계명대학교 의과대학 면역학교실)

Par-4는 종양 억제 유전자로 암세포 선택적으로 세포사멸을 증진하는 기능을 가진다. Par-4 유전자는 nuclear localization sequences (NLS), leucine zipper (LZ), nuclear export sequence (NES), selective for apoptosis in cancer cells (SAC)의 네 가지 도메인을 가지고 있다. 이 중에서도 SAC 도메인이 Par-4에 의한 세포사멸에 중요한 역할을 하며, 이러한 Par-4의 활성화는 세포 내 경로와 세포 외 경로로 나누어진다. 세포질 내의 Par-4는 핵 내로 이동하여 NF- κ B 매개의 세포 성장 경로를 억제하고 세포 밖으로 분비된 Par-4는 세포 표면에 존재하는 수용체인 GRP78과 결합하여 세포 사멸을 유도한다. 따라서 Par-4의 발현을 증가시키는 물질에 의한 세포 사멸뿐만 아니라 암세포에서 발현이 낮은 Par-4의 과발현을 통하여 세포사멸 민감화가 증진된다. 따라서 Par-4는 암 치료의 강력한 표적으로의 가능성을 가지고 있다.