

## 복어독의 종양 관련 기존연구 논문에 대한 분석

조용래<sup>1</sup> · 이성배<sup>1</sup> · 박세영<sup>2</sup> · 손창규<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>대전대학교 동서생명과학연구원, <sup>2</sup>대전대학교 한의학과

### Analysis for cancer-related studies using Puffer fish poison

Yong Rae Cho<sup>1</sup>, Sung Bae Lee<sup>1</sup>, Samuel Young Park<sup>2</sup>, and Chang Gue Son<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institute Traditional Medicine and Bioscience, Daejeon University.

<sup>2</sup>College of Korean medicine, Daejeon University.

**Objective:** The aim of this study is to analyze the previously published research articles related to puffer fish toxin focusing on tumor. **Method:** Literatures were searched in PubMed database, published since 2000, using the keyword; Puffer fish, Fugu and tetrodotoxin (TTX) with cancer or tumor. Research papers were classified by year, country, study model, used material, kind of tumor and study subject. Finally, a total of 41 studies were analyzed in this study. **Results:** From 2000 to 2018, the most abundant papers were published in 2009 (6 studies) and almost half of the papers were studied in United Kingdom (20 studies). The 39 studies used TTX purified from puffer fish while 2 studies used crude extract of skin and gonad of puffer fish. The most used target cell line was prostate cancer (15 studies), and the next was breast cancer (14 studies). The study methods were classified into 4 clinical studies, 2 animal studies and 35 cell-based studies. **Conclusions:** Our results show that the overview of cancer-related studies using puffer fish poison. This information would be helpful for the puffer fish-derived drug researches in the future.

**Key words:** Puffer fish, Tetrodotoxin, TTX, Cancer, Tumor.

## 서론

암은 최근 10년간 한국인의 사망원인 1위로, 2015년 통계에 의하면 인구 10만 명당 150.8 명이 암으로 사망한 것으로 보고되었다.<sup>1)</sup> 암의 90~95%는 유전적 돌연변이에 의해서 일어나는데, 유전적 돌연변이는 잘못된 생활습관 및 환경요인과 밀접한 관계를 가지고 있다.<sup>2)</sup> 암은 환자의 생명뿐만 아니라 환자의 삶의 질에도 큰 영향을 미치는데, 암 환자의 경우 식욕부진, 체중감소, 발열, 피로 등 다양한 증상을 겪으며 질환이 진행 됨에 따라 만성적인 통증을 경험한다.<sup>3)</sup> 이렇듯 환자에게 고통을 안겨주는 암을 치료하기 위해 많은 치료와 그에 대한 연구가 진행됨에 따라 사망률은 점차 줄어들고 있으나 아직도 많은 이 유들로 암 환자들이 고통을 받고 있다.

암 치료법은 수술, 항암화학요법, 방사선치료 등 다

양하게 존재하지만 암의 종류와 그 특성으로 인해 뚜렷한 치료법은 없어왔다. 하지만, 최근 Chimeric Antigen Receptor (CAR) - T치료제와 같은 환자 개개인에 특성에 초점을 맞춘 표적치료제의 등장에 따라 암 치료에 긍정적인 성과가 기대되고 있다.<sup>4-6)</sup> 이러한 성과에도 여전히 암 치료에는 비용, 치료율의 한계와 환자의 투병생활 중 갖는 증상으로 인한 부작용으로 인하여 한약과 같은 천연물의 이용이나 자연치료에 대한 연구는 꾸준히 요구되고 있다.<sup>7-12)</sup> 천연물 중에서 약용 식물 유래의 약제는 전통적으로 가장 많이 활용되어 왔고, Taxol과 같은 항암제는 연 1조 6천억원의 매출을 올리는 글로벌 신약으로 개발되었다.<sup>13)</sup> 한편 전통적으로는 곤충이나 뱀과 같은 동물 유래의 독을 활용한 치료법이 한의학과 민간요법으로 활용되어 왔다. 예로, 민간요법에서 자양강장을 위해 지네나 독사를 술에 담가 먹는 방법이 있었으며, 한방에서는 뱀의 독과 벌의 독을 사용하여

Received Apr 02, 2018, Revised Apr 10, 2019, Accepted Apr 12, 2019 Published online Apr 15, 2019

Corresponding Author: Chang-Gue Son, M.D., Ph.D. Professor

Institute of Traditional Medicine and Bioscience, Daejeon University, 176 split 75 Daedeokdae-ro Seo-gu, Daejeon, Korea 35235

Tel : +82-42-257-6397; Fax: +82-42-257-6398; E-mail: ckson@dju.ac.kr.

약침으로 사용하고 있다. 1950년 이후 붕독과 뱀독의 항통증, 항종양 효과가 꾸준히 보고되고 있다.<sup>14-19)</sup>

참복과에 속하는 복어는 일본에서는 fugu, 중국에서는 htn으로 불리며 이외에도 toad fish, blow fish 등 많은 호칭들이 존재하지만, 통상적으로 puffer fish로 불리운다. 복어는 독을 갖은 생물로 유명하며 예로부터 식용 복어독은 신농본초경(神農本草經)에서 경련성 질병을 치료하는 목적으로 복어알을 사용하는 것으로 처음 기술되어있으며, 1909년 복어의 난소에서 처음으로 복어독을 분리하는데 성공하였고 tetrodotoxin (TTX) 으로 명명되었다.<sup>20,21)</sup> 복어독은 일부의 민간요법으로서 암치료에 활용되어 왔는데, 1980년대부터 암세포에서 TTX의 이온채널 억제 효능에 대한 연구가 시작되었고, 이후 많은 연구에서 TTX의 암 관련 연구가 진행되어 왔다.<sup>22-25)</sup>

본 연구는 향후 복어독을 종양치료제 개발과 종양치료의 응용에 필요한 기초 데이터를 수집하고 분석하기 위하여, 의학논문 데이터베이스인 Pubmed에 발표된 기존연구들을 분석하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1) 연구대상 및 검색방법

문헌 검색은 국외 의학논문을 확인할 수 있는 데이터베이스 Pubmed에서 시행하였다. 2000년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 발간된 논문을 대상으로 시행하였으며 검색방법은 title과 abstract에 tetrodotoxin, cancer, tumor, puffer fish, fugu 키워드가 포함 된 경우의 대상 논문검색을 시행하였다.

### 2) 원문 선정기준

복어추출물 혹은 복어독인 TTX을 이용한 암관련 연구한 논문을 대상으로 선정하였다. 전문을 구할 수 없는 논문이나, 리뷰논문은 제외하였다.

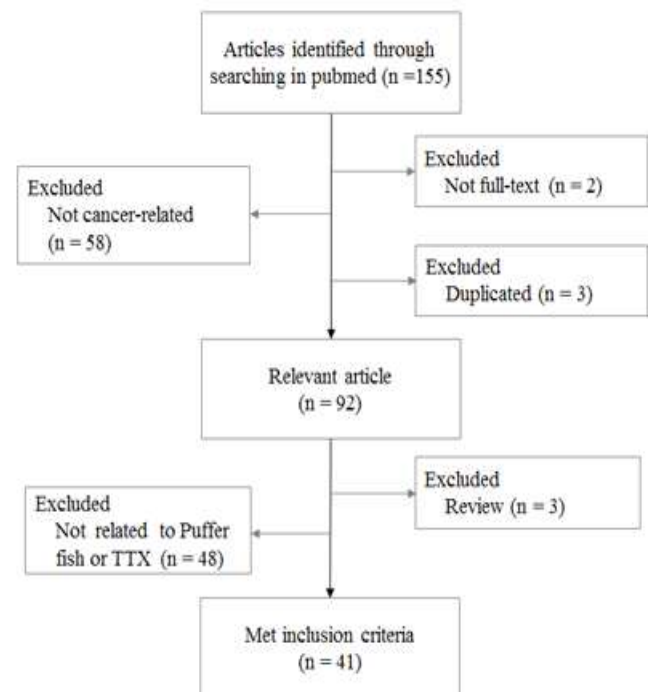
### 3) 분석기준

연도별 연구, 국가별 연구, 사용 물질별 연구, 대상 종양별 연구, 연구 대상 및 타깃별 연구를 분석하였다.

## 결 과

### 1) 최종 선정된 논문

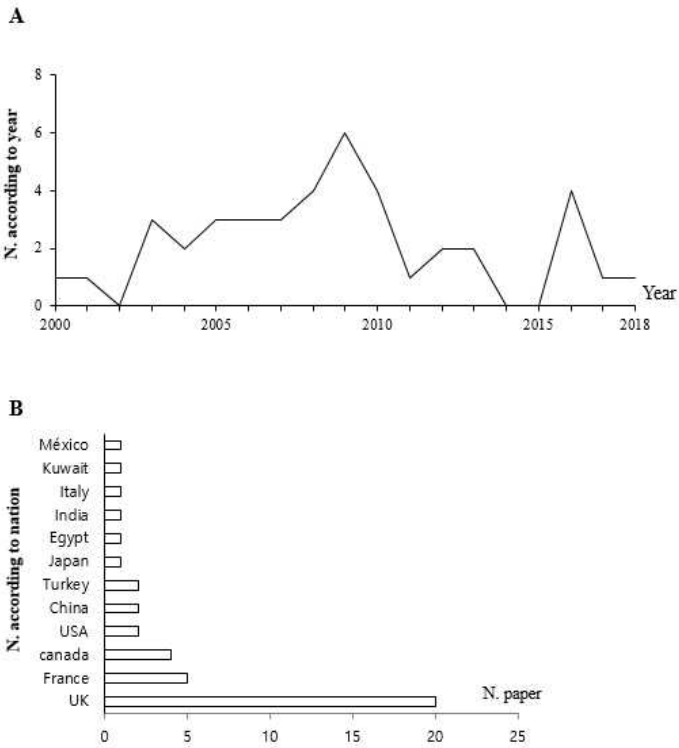
검색된 155편의 논문 중 검색의 중복으로 인한 논문 3편, 전문을 볼 수 없는 2편, 암 연구가 아닌 논문 58편, 리뷰 논문 3편 그리고 복어추출물이나 TTX이 사용되지 않은 논문 48편을 제외한 최종적으로 41편의 논문이 조건에 부합하였다 (Fig. 1).



[Figure. 1]. Flowchart of study selection process

### 2) 연도 및 국가별 연구논문 수

2000년부터 점차 증가하여 2009년에 6편으로 가장 많았고, 이후 감소하여 2014년, 2015년 발행된 논문이 없었다. 하지만 2016년 4편의 논문이 발행되면서 2018년까지 꾸준히 연구되고 있다. 2000년부터 2018년까지 발행된 논문 중 가장 많은 논문을 발행한 국가는 영국으로 2000년도부터 2018년까지 지속적으로 발행되고 있으며 총 20편의 논문이 발행되었다. 프랑스 5편, 캐나다 4편으로 잇따랐고 캐나다의 경우 모두 임상논문이었다. 미국과 중국 그리고 터키가 각각 2편씩, 나머지 6국가들은 1편씩 논문이 발행되었다 (Fig. 2A and B).



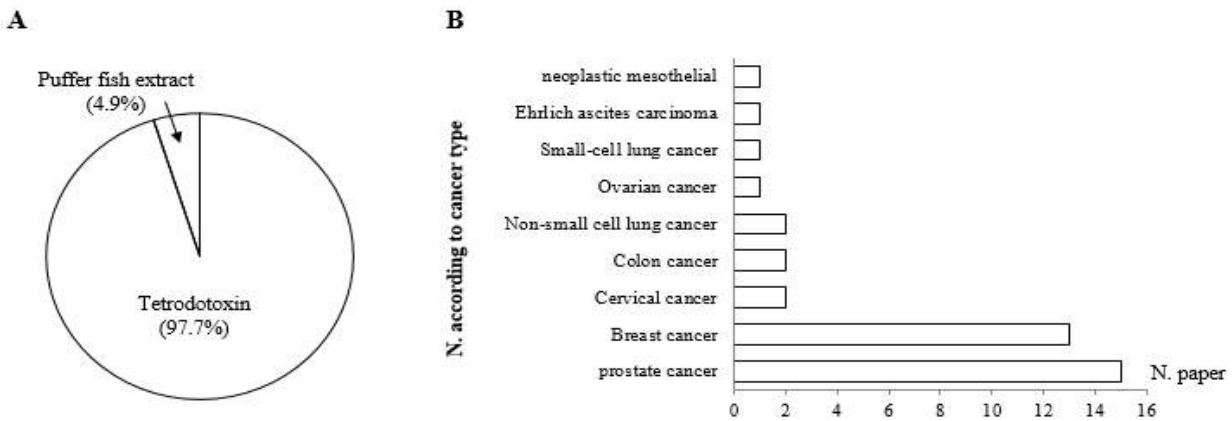
[Figure. 2]. Number of studies according to published year (A) and country (B)

### 3) 사용 물질 및 종양별 연구

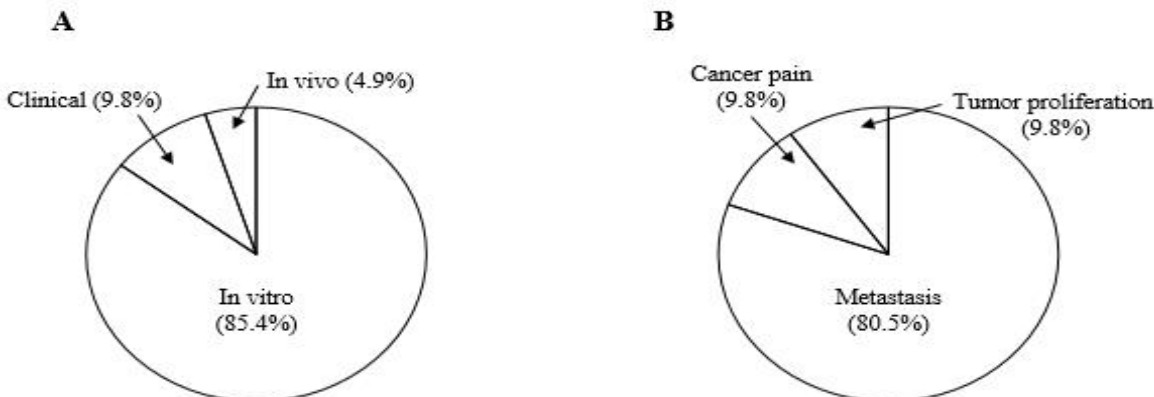
41편의 논문 중 피부 추출물을 사용한 논문 1편, 간, 근육 그리고 생식샘에서 각각 추출하여 사용한 논문 1편을 제외한 38편의 논문은 모두 정제된 TTX를 사용하였다 (Fig. 3A). 가장 많이 사용된 세포주는 전립선암세포와 유방암세포로 각각 13편, 12편 그리고 두 세포주를 모두 사용한 논문 1편이 있었다 (Fig. 3B).

### 4) 연구 방법 및 타겟 증상별 연구

41편의 논문 중 35편의 논문이 in vitro 연구, 2편이 in vivo 연구, 나머지 4편이 clinical 연구였다. 임상 논문 4편은 모두 암성 통증에 대한 연구였으며, 나머지 37편의 논문 중 종양증식 관련 연구 4편, 전이 관련 연구가 33편 있었다 (Fig. 4A and B). 전이 연구를 주로 하며 종양증식 연구를 함께 한 논문이 8편 존재하였다.



[Figure. 3]. Analysis of studies according to used component of Puffer fish (A) and cell line (B)



[Figure. 4]. Analysis of studies according to method of study (A) and target of symptom (B)

전이는 침습, 이주, 세포 내 섭취, 부착과 같은 과정을 거치는데, 33편의 논문 중 한 가지만의 지표로 확인한 논문은 침습 8편, 이주 9편, 세포 내 섭취 3편, 부착이 2편이었고, 두 가지 이상 확인한 논문은 침습과 이주 6편, 침습과 세포 내 섭취 1편 이주와 세포 내 섭취 1편, 침습, 이주, 세포 내 섭취가 1편 있었다. 그리고 전이에 간접적인 지표인 나트륨 채널 연구 1편과 동물 전이 실험 1편이 있었다.

## 고 찰

TTX는 복어의 피부, 근육, 간장, 생식선에 분포하여 있으며, 각 장기추출물의 TTX의 함량은 다르며 생식선이 가장 많다.<sup>26)</sup> 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만, TTX는 복어 스스로의 생성물이 아닌 박테리아의 산물로 추정되며 박테리아와 상호작용에 따라 함량이 다른 것으로 생각된다. TTX는 나트륨 채널만 차단하는 특성을 가지고 있어 신경 자극에 관한 연구나 이온 채널 연구에 많이 응용되고 있다. 가장 많이 연구된 암세포는 전립선 암세포와 유방암세포로 이온채널과 암세포의 전이 그리고 증식에 연관성을 비교연구를 하기에 적합하기 때문에 많이 쓰인 것으로 보인다 (Fig. 3B).<sup>27,28)</sup>

환자의 암은 최초 생성된 종양뿐만 아니라 파생되어 발생하는 전이암이 주된 사망의 원인으로, 암세포가 초기종양으로부터 혈관을 생성하여 타고 이동하여 전이조직에 침윤, 휴면, 증식하여 형성된다.<sup>29)</sup> 전이 연구 35편에서 TTX는 다양한 암세포의 침습, 이주와 같은 전이활동을 방해한다. 또한 증식연구 중 1편은 랫(rat)의 Ehrlich 복수 암 종양에서의 종양 성장을 억제하였다. 이러한 긍정적인 효과는 TTX의 voltage gated sodium channel (VGSC) 차단으로 인한 세포흥분 억제작용 때문이며, 이는 세포 대사 및 세포 사멸 조절 장애로 암세포의 활동을 억제한다.<sup>30)</sup> 하지만, 전이와 함께 증식을 연구한 8편의 논문에서는 TTX가 침윤과 이동과 같은 전이 활동을 억제하지만, 증식활동을 억제하지는 못했다. 이는 암세포의 종류에 따라 TTX에 민감성이 다른 것으로 보인다.

임상논문 4편은 캐나다의 제약회사인 WEX사에서 실시한 임상으로서 opioid와 같은 일반적인 암성 통증 진통제에 내성이 있는 환자 대상으로 TTX의 통증치료평가를 하였다. 2007년과 2011년은 안전성/유

효성을 평가하였고, 2008년과 2017년은 플라시보군 대비 암 관련 통증 완화에 대한 평가를 하였다. 안전성/유효성 평가의 경우 2007년에는 투여농도와 투여횟수 별 증상을 관찰하여 피하주사로 4일 동안 하루 2회 30ug의 TTX를 투여하는 것이 진통효과가 가장 길고 안전하다는 것을 입증하였으며, 2011년 논문은 진통효과가 2주 이상의 효과가 있으며, 장기간 지속해도 안전하다는 것을 입증하였다. 비교치료 연구의 경우 2008년 TTX투여군이 42%, 위약 투여군 31% 통증호전이 보였고 ( $p = 0.425$ ), 2017년 TTX투여군이 50.8%, 위약 투여군 34.5% 통증호전이 있었다 ( $p = 0.04$ , one-sided t test). 통증호전의 경우 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 전반적 환자 개선지수, 진통기간, 삶의 질 평가가 TTX투여군이 플라시보 투여군에 비해 유의하게 높았다. TTX의 부작용은 동물실험의 경우 보고되지 않았지만 임상 실험의 경우 부작용의 강도에 따라 경도, 중도의 합에서 90% 이상으로 빈번하게 발생하였으며, 감각이상이나 메스꺼움이 대부분이었다. 심각한 이상 반응에 의한 반응은 실조증, 고혈압, 현기증, 안진증 그리고 심각한 메스꺼움, 현기증, 구토, 주사 부위 가려움 등이 있었다.<sup>31-34)</sup>

암의 진행에 따른 통증은 환자에게 많은 고통을 야기한다. 조사에 따르면 암환자의 82%는 통증을 경험하며, 이 중 61%는 매우 고통스러운 통증을 경험한다.<sup>35)</sup> 암성 통증의 고통을 완화하기 위하여 Opioid 진통제가 사용되고 있으나, 사용하는 환자의 65%가 부작용을 겪으며, 환자의 10 ~ 20%는 암성 통증 완화에 충분하지 않다.<sup>36,37)</sup> 나트륨 통로 과잉 활성화가 되는 경우 통증이 발생하며, 암세포의 성장과 전이에 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>38,39)</sup> 암성 통증을 느끼는 과정과 암세포 전이과정에는 공통적으로 VGSC가 활성화가 되므로, 복어의 독으로 잘 알려진 TTX는 강력한 VGSC차단제로 Na<sup>+</sup> 이온의 세포 내 유입을 방해함으로써 활동 전위 생산을 억제한다. 따라서 암세포와 신경세포의 활동 전위 억제는 암환자의 암 전이와 암성통증의 개선에 도움이 될 것으로 기대된다.

이상으로 복어독 추출물과 TTX의 종양 관련 기존연구를 알아보고자 2000부터 2018년까지 Pubmed에 출판된 41편의 연구를 분석하였다. 복어독의 항종양 관련 연구는 주로 세포모델에서의 연구이었고 동물 모델과 임상시험 연구는 총 6편으로 매우 적었다. 복

어독의 암성통증에 대한 효능은 임상논문에서 입증되었으며, 많은 연구가 전이와 관련된 실험모델에서 유효한 결과를 보임으로서, 향후 복어독의 암전이 억제제로서의 가능성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2017년도 한국연구재단의 차세대바이오사회밀착형지원사업 (NRF-2017M3A9E4065193) 지원에 의해 이루어진 것임.

[Table 1]. List of paper

Published year	Author	Question	Answer
2018	Guzel RM, et al <sup>40)</sup>	Colorectal cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2017	hagen NA, et al <sup>34)</sup>	Cancer pain control in clinical (TTX)	Relieved pain and improved QOL
2016	Gumushan-Aktas H, et al <sup>41)</sup>	Prostate cancer proliferation and motility in vitro (TTX)	Inhibit migration
2016	Rizaner N, et al <sup>42)</sup>	Breast and Prostate cancer metastasis in vitro (TTX)	Inhibit migration
2016	Veeruraj A, et al <sup>26)</sup>	Cervical cancer proliferation in vitro (puffer fish extraction)	Inhibit proliferation
2016	Mohammed FH, et al <sup>43)</sup>	Breast cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2013	Campbell TM, et al <sup>39)</sup>	Lung cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2013	El-Dayem SM, et al <sup>44)</sup>	Carcinoma proliferation in vivo (puffer fish skin extraction)	Inhibit proliferation
2012	Hernandez-Plata E, et al <sup>45)</sup>	Cervical cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2012	Yildirim S, et al <sup>46)</sup>	Prostate cancer metastasis in vivo (TTX)	Inhibit metastasis
2011	hagen NA, et al <sup>33)</sup>	Cancer pain control in clinical (TTX)	Relieved pain and improved QOL
2010	Fraser SP, et al <sup>47)</sup>	Breast cancer adhesion in vitro (TTX)	Inhibit adhesion
2010	Chioni AM, et al <sup>48)</sup>	Breast cancer migration in vitro (TTX)	Inhibit migration
2010	Gao R, et al <sup>49)</sup>	Ovarian cancer invasiveness and migration in vitro (TTX)	Inhibit invasion and migration
2010	House CD, et al <sup>50)</sup>	Colon cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2009	Krasowska M, et al <sup>51)</sup>	Breast cancer endocytosis in vitro (TTX)	Inhibit endocytosis
2009	Gao R, et al <sup>52)</sup>	Breast cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2009	Gillet L, et al <sup>53)</sup>	Cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2009	Nakajima T, et al <sup>54)</sup>	Prostate cancer migration and endocytosis in vitro (TTX)	Inhibit migration and endocytosis
2009	Tran TA, et al <sup>55)</sup>	Breast cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2009	Chioni AM, et al <sup>56)</sup>	Breast cancer migration in vitro (TTX)	Inhibit migration
2008	Palmer CP, et al <sup>57)</sup>	Cancer adhesion in vitro (TTX)	Promote cell adhesion
2008	Pan H, et al <sup>58)</sup>	Breast cancer migration in vitro (TTX)	Inhibit migration
2008	Ding Y, et al <sup>59)</sup>	Prostate cancer migration in vitro (TTX)	Inhibit

			migration
2008	hagen NA, et al <sup>32)</sup>	Cancer pain control in clinical (TTX)	Relieved pain
2007	Uysal-Onganer P, et al <sup>60)</sup>	Prostate cancer metastasis in vitro (TTX)	Inhibit invasion, migration, endocytosis
2007	Roger S, et al <sup>61)</sup>	Lung cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2007	hagen NA, et al <sup>31)</sup>	Cancer pain control in clinical (TTX)	Relieved pain and improved QOL
2006	Scorey N, et al <sup>62)</sup>	Prostate cancer invasiveness and migration in vitro (TTX)	Inhibit invasion, migration
2006	Brackenbury WJ, et al <sup>63)</sup>	Prostate cancer migration in vitro (TTX)	Inhibit migration
2006	Fulgenzi G, et al <sup>64)</sup>	Mesothelioma migration in vitro (TTX)	Inhibit migration
2005	Mycielska ME, et al <sup>65)</sup>	Prostate cancer citrate current in vitro (TTX)	Inhibit Na <sup>+</sup> sensitivity of the citrate current
2005	Onganer PU, et al <sup>66)</sup>	Lung cancer endocytosis in vitro (TTX)	Inhibit endocytosis
2005	Fraser SP, et al <sup>67)</sup>	Breast cancer invasiveness and endocytosis in vitro (TTX)	Inhibit invasion and endocytosis
2004	Roger S, et al <sup>68)</sup>	Breast cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2004	Bennett ES, et al <sup>69)</sup>	Prostate cancer invasiveness and migration in vitro (TTX)	Inhibit invasion and migration
2003	Fraser SP, et al <sup>70)</sup>	Prostate cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2003	Mycielska ME, et al <sup>71)</sup>	Prostate cancer endocytosis in vitro (TTX)	Inhibit endocytosis
2003	Roger S, et al <sup>27)</sup>	Breast cancer invasiveness in vitro (TTX)	Inhibit invasion
2001	Djamgoz MBA, et al <sup>72)</sup>	Prostate cancer migration in vitro (TTX)	Inhibit migration
2000	Fraser SP, et al <sup>73)</sup>	Prostate cancer proliferation in vitro (TTX)	No effect on proliferation

## References

1. Shin HR, Park IS. Status of cancer statistics in Korea and national cancer screening project. *Journal of the Korean Society for Breast Screening*. 2006 ; 3 : 5760.
2. Anand, P. et al. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm. Res*. 2008 ; 25 : 2097116.
3. Cleeland, C. S. Cancer-related symptoms. *Semin. Radiat. Oncol*. 2000 ; 10 ; 17590.
4. Melero, I. et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2014 ; 11 ; 50924.
5. Gibbs, J. B. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science* 2000 ; 287 : 196973.
6. Sawyers, C. Targeted cancer therapy. 2004 ; *Nature* 432 : 2947.
7. Bernstein, B. J. & Grasso, T. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients. *Oncol. Williston Park N*. 15 2001 ; 12671272; discussion 1272-1278 ; 1283
8. Yates, J. S. et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer* 2005 ; 13 : 80611
9. Demain, A. L. & Vaishnav, P. Natural products for cancer chemotherapy. *Microb. Biotechnol*. 2011; 4, 68799
10. Kim, M. J. et al. Use of Complementary and Alternative Medicine among Korean Cancer Patients. *Korean J. Intern. Med*. 2004 ; 19 : 2506
11. Jacobs, D. R., Slavin, J. & Marquart, L. Whole grain intake and cancer: a review of the literature. *Nutr. Cancer*. 1995 ; 24 : 2219
12. Hendler, R. & Zhang, Y. Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines* . 2018 ; 5
13. Sofias, A. M., Dunne, M., Storm, G. & Allen, C. The battle of nano paclitaxel. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2017 ; 122 : 2030
14. Oroli, N. Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2012 ; 31 : 17394
15. Li, L., Huang, J. & Lin, Y. Snake Venoms in Cancer Therapy: Past, Present and Future. *Toxins*. 2018 ; 10,
16. Shi, Z. et al. A systematic review and meta-analysis of traditional insect Chinese medicines combined chemotherapy for non-surgical hepatocellular carcinoma therapy. *Sci. Rep*. 2017 : 7
17. Seo, B.-K., Han, K., Kwon, O., Jo, D.-J. & Lee, J.-H. Efficacy of Bee Venom Acupuncture for Chronic Low Back Pain: A Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Toxins*. 2017 : 9.
18. Chaisakul, J., Hodgson, W. C., Kuruppu, S. & Prasongsook, N. Effects of Animal Venoms and Toxins on Hallmarks of Cancer. *J. Cancer* 2016; 7 : 157178
19. Lee, K.-H., Cho, Y.-Y., Kim, S. & Sun, S.-H. History of Research on Pharmacopuncture in Korea. *J. Pharmacopuncture* 2016;19: 1018
20. Kao, C. Y. Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena. *Pharmacol*. 1966 ; Rev. 18 ; 9971049
21. Lago, J., Rodriguez, L., Blanco, L., Vieites, J. & Cabado, A. Tetrodotoxin, an Extremely Potent Marine Neurotoxin: Distribution,

- Toxicity, Origin and Therapeutical Uses. *Mar. Drugs* 2015 ; 13 : 6384406
22. Pancrazio, J. J., Viglione, M. P., Tabbara, I. A. & Kim, Y. I. Voltage-dependent ion channels in small-cell lung cancer cells. *Cancer Res.* 1989 ; 49 : 59016
23. Blandino, J. K., Viglione, M. P., Bradley, W. A., Oie, H. K. & Kim, Y. I. Voltage-dependent sodium channels in human small-cell lung cancer cells: role in action potentials and inhibition by Lambert-Eaton syndrome IgG. *J. Membr. Biol.* 1995 ; 143 : 15363
24. Grimes, J. A. et al. Differential expression of voltage-activated Na<sup>+</sup> currents in two prostatic tumour cell lines: contribution to invasiveness in vitro. *FEBS Lett.* 1995 ; 369 : 2904
25. Gallagher, J. D., Fay, M. J., North, W. G. & McCann, F. V. Ionic signals in T47D human breast cancer cells. *Cell. Signal.* 1996 ; 8 : 27984
26. Veeruraj, A., Pugazhvendan, S. R., Ajithkumar, T. T. & Arumugam, M. Isolation and Identification of Cytotoxic and Biological Active Toxin from the Puffer Fish *Arothron stellatus*. *Toxicol. Res.* 2016 ; 32 ; 21523.
27. Roger, S., Besson, P. & Le Guennec, J.-Y. Involvement of a novel fast inward sodium current in the invasion capacity of a breast cancer cell line. *Biochim. Biophys. Acta* 2003 ; 1616 ; 10711
28. Laniado, M. E. et al. Expression and functional analysis of voltage-activated Na<sup>+</sup> channels in human prostate cancer cell lines and their contribution to invasion in vitro. *Am. J. Pathol.* 1997 ; 150 : 121321
29. Geiger, T. R. & Peeper, D. S. Metastasis mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta* 2009 ; 1796 : 293308
30. Black, J. A. & Waxman, S. G. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels. 2013 ; *Neuron* 80 : 28091
31. Hagen, N. A. et al. An Open-Label, Multi-Dose Efficacy and Safety Study of Intramuscular Tetrodotoxin in Patients with Severe Cancer-Related Pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2007 ; 34 : 171182
32. Hagen, N. A. et al. Tetrodotoxin for Moderate to Severe Cancer Pain: A Randomized, Double Blind, Parallel Design Multicenter Study. *J. Pain Symptom Manage.* 2008 ; 35 : 420429
33. Hagen, N. A. et al. A multicentre open-label safety and efficacy study of tetrodotoxin for cancer pain. *Curr. Oncol.* 2011 : 18
34. Hagen, N. A. et al. Tetrodotoxin for Moderate to Severe Cancer-Related Pain: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Trial. *Pain Res. Manag.* 2017 ; 2017 : 17
35. Costantini, M. et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2009 ; 20 : 72935
36. Benyamin, R. et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008 ; 11 : 105-20
37. Laird, B., Colvin, L. & Fallon, M. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 2008 ; 44 : 107882
38. Nieto, F. R. et al. Tetrodotoxin (TTX) as a Therapeutic Agent for Pain. *Mar. Drugs* 2012 ; 10 : 281305
39. Campbell, T. M., Main, M. J. & Fitzgerald, E. M. Functional expression of the



- voltage-gated Na<sup>+</sup>-channel Nav1.7 is necessary for EGF-mediated invasion in human non-small cell lung cancer cells. *J. Cell Sci.* 2013 ; 126 : 493949
40. Guzel RM, Ogmen K, Ilieva KM, Fraser SP, Djamgoz MBA. Colorectal cancer invasiveness in vitro: Predominant contribution of neonatal Nav1.5 under normoxia and hypoxia. *J Cell Physiol.* 2018 ; 234(5) : 6582–93
41. Gumushan-Aktas H, Altun S. Effects of *Hedera helix L.* extracts on rat prostate cancer cell proliferation and motility. *Oncol Lett.* 2016 ; 12 : 2985–91
42. Rizaner, N. et al. Intracellular calcium oscillations in strongly metastatic human breast and prostate cancer cells: control by voltage-gated sodium channel activity. *Eur. Biophys. J. EBJ* 2016 ; 45 : 73548
43. Mohammed, F. H., Khajah, M. A., Yang, M., Brackenbury, W. J. & Luqmani, Y. A. Blockade of voltage-gated sodium channels inhibits invasion of endocrine-resistant breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2016 ; 48 : 7383
44. El-Dayem, S. M. A. & Fouda, F. M. The antitumor effects of tetrodotoxin and/or doxorubicin on Ehrlich ascites carcinoma-bearing female mice. *Toxicol. Ind.* 2013 ; Health 29 : 40417
45. Hernandez-Plata, E. et al. Overexpression of NaV 1.6 channels is associated with the invasion capacity of human cervical cancer. *Int. J. Cancer.* 2012 ; 130 : 201323
46. Yildirim S, Altun S, Gumushan H, Patel A, Djamgoz MB. Voltage-gated sodium channel activity promotes prostate cancer metastasis in vivo. *CancerLett.* 2012 ; 323 : 58–61
47. Fraser, S. P. et al. Estrogen and non-genomic upregulation of voltage-gated Na(+) channel activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells: role in adhesion. *J. Cell. Physiol.* 2010 ; 224 : 52739
48. Chioni, A.-M., Shao, D., Grose, R. & Djamgoz, M. B. A. Protein kinase A and regulation of neonatal Nav1.5 expression in human breast cancer cells: activity-dependent positive feedback and cellular migration. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010 ; 42 : 34658
49. Gao, R., Shen, Y., Cai, J., Lei, M. & Wang, Z. Expression of voltage-gated sodium channel alpha subunit in human ovarian cancer. *Oncol. Rep.* 2010 ; 23 : 129399
50. House, C. D. et al. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion. *Cancer Res.* 2010 ; 70 : 695767
51. Krasowska, M., Grzywna, Z. J., Mycielska, M. E. & Djamgoz, M. B. A. Fractal analysis and ionic dependence of endocytotic membrane activity of human breast cancer cells. *Eur. Biophys. J. EBJ* 2009 ; 38 : 111525
52. Gao, R., Wang, J., Shen, Y., Lei, M. & Wang, Z. Functional expression of voltage-gated sodium channels Nav1.5 in human breast cancer cell line MDA-MB-231. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban* 2009 ; 29 : 647
53. Gillet, L. et al. Voltage-gated Sodium Channel Activity Promotes Cysteine Cathepsin-dependent Invasiveness and Colony Growth of Human Cancer Cells. *J. Biol. Chem.* 2009 ; 284 : 868091
54. Nakajima, T. et al. Eicosapentaenoic acid

- inhibits voltage-gated sodium channels and invasiveness in prostate cancer cells. *Br. J. Pharmacol.* 2009 ; 156 : 42031
55. Tran, T.-A. et al. Non-anti-mitotic concentrations of taxol reduce breast cancer cell invasiveness. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009 ; 379 : 3048
56. Chioni, A.-M., Brackenbury, W. J., Calhoun, J. D., Isom, L. L. & Djamgoz, M. B. A. A novel adhesion molecule in human breast cancer cells: voltage-gated Na<sup>+</sup> channel beta1 subunit. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009 ; 41 : 121627
57. Palmer, C. P. et al. Single cell adhesion measuring apparatus (SCAMA): application to cancer cell lines of different metastatic potential and voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression. *Eur. Biophys. J. EBJ* 2008 ; 37 ; 35968
58. Pan, H. & Djamgoz, M. B. A. Biochemical constitution of extracellular medium is critical for control of human breast cancer MDA-MB-231 cell motility. *J. Membr. Biol.* 2008 ; 223 : 2736
59. Ding, Y. et al. Epidermal growth factor upregulates motility of Mat-LyLu rat prostate cancer cells partially via voltage-gated Na<sup>+</sup> channel activity. *J. Cell. Physiol.* 2008 ; 215 : 7781
60. Uysal-Onganer, P. & Djamgoz, M. B. Epidermal growth factor potentiates in vitro metastatic behaviour of human prostate cancer PC-3M cells: involvement of voltage-gated sodium channel. *Mol. Cancer* 6 : 76
61. Roger, S. et al. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007 ; 39 ; 77486
62. Scorey, N. et al. Notch signalling and voltage-gated Na<sup>+</sup> channel activity in human prostate cancer cells: independent modulation of in vitro motility. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006 ; 9 : 399406
63. Brackenbury, W. J. & Djamgoz, M. B. A. Activity-dependent regulation of voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression in Mat-LyLu rat prostate cancer cell line. *J. Physiol.* 2006 ; 573 : 34356
64. Fulgenzi, G. et al. Human neoplastic mesothelial cells express voltage-gated sodium channels involved in cell motility. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006 ; 38 : 114659
65. Mycielska, M. E., Palmer, C. P., Brackenbury, W. J. & Djamgoz, M. B. A. Expression of Na<sup>+</sup>-dependent citrate transport in a strongly metastatic human prostate cancer PC-3M cell line: regulation by voltage-gated Na<sup>+</sup> channel activity. *J. Physiol.* 2005 ; 563 : 393408
66. Onganer, P. U. & Djamgoz, M. B. A. Small-cell lung cancer (human): potentiation of endocytic membrane activity by voltage-gated Na<sup>(+)</sup> channel expression in vitro. *J. Membr. Biol.* 2005 ; 204 : 6775
67. Fraser, S. P. et al. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2005 ; 11 : 53819
68. Roger, S., Le Guennec, J.-Y. & Besson, P. Particular sensitivity to calcium channel blockers of the fast inward voltage-dependent sodium current involved in the invasive properties of a metastatic breast cancer cell line. *Br. J. Pharmacol.* 2004 ; 141 : 6105
69. Bennett, E. S., Smith, B. A. & Harper, J. M.

- Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels confer invasive properties on human prostate cancer cells. Pflugers Arch. 2004 ; 447 : 90814
70. Fraser, S. P. et al. Contribution of functional voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: I. Lateral motility. J. Cell. Physiol. 2003 ; 195 : 47987
71. Mycielska, M. E., Fraser, S. P., Szatkowski, M. & Djamgoz, M. B. A. Contribution of functional voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: II. Secretory membrane activity. J. Cell. Physiol. 2003 ; 195 : 4619
72. Djamgoz MBA, Mycielska, M., Madeja, Z., Fraser, S. P. & Korohoda, W. Directional movement of rat prostate cancer cells in direct-current electric field: involvement of voltagegated Na<sup>+</sup> channel activity. J. Cell Sci. 2001 ; 114 : 2697705
73. Fraser, S. P., Grimes, J. A. & Djamgoz, M. B. Effects of voltage-gated ion channel modulators on rat prostatic cancer cell proliferation: comparison of strongly and weakly metastatic cell lines. The Prostate. 2000 ; 44 : 6176