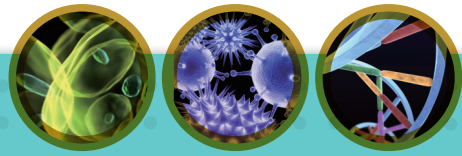


암에서 AMPK 신호전달 경로의 역할에 관한 최근 연구 동향

[참고문헌]

1. Faubert, B., Boily, G., Izreig, S., Griss, T., Samborska, B., Dong, Z., Dupuy, F., Chambers, C., Fuerth, B. J., Viollet, B., Mamer, O. A., Avizonis, D., Deberardinis, R. J., Siegel, P. M., and Jones, R. G. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell metabolism*, 17, 113–24 (2013).
2. Jeon, S. M., Chandel, N. S., and Hay, N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature*, 485, 661–5 (2012).
3. Laderoute, K. R., Calaoagan, J. M., Madrid, P. B., Klon, A. E., and Ehrlich, P. J. SU11248 (sunitinib) directly inhibits the activity of mammalian 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK). *Cancer biology & therapy*, 10, 68–76 (2010).
4. Massie, C. E., Lynch, A., Ramos-Montoya, A., Boren, J., Stark, R., Fazli, L., Warren, A., Scott, H., Madhu, B., Sharma, N., Bon, H., Zecchini, V., Smith, D. M., Denicola, G. M., Mathews, N., Osborne, M., Hadfield, J., Macarthur, S., Adryan, B., Lyons, S. K., Brindle, K. M., Griffiths, J., Gleave, M. E., Rennie, P. S., Neal, D. E., and Mills, I. G. The androgen receptor fuels prostate cancer by regulating central metabolism and biosynthesis. *The EMBO journal*, 30, 2719–33 (2011).
5. She, C., Zhu, L. Q., Zhen, Y. F., Wang, X. D., and Dong, Q. R. Activation of AMPK protects against hydrogen peroxide-induced osteoblast apoptosis through autophagy induction and NADPH maintenance: new implications for osteonecrosis treatment? *Cellular signalling*, 26, 1–8 (2014).
6. Vincent, E. E., Coelho, P. P., Blagih, J., Griss, T., Viollet, B., and Jones, R. G. Differential effects of AMPK agonists on cell growth and metabolism. *Oncogene*, (2014).
7. Yan, M., Gingras, M. C., Dunlop, E. A., Nouet, Y., Dupuy, F., Jalali, Z., Possik, E., Coull, B. J., Kharitidi, D., Dydensborg, A. B., Faubert, B., Kamps, M., Sabourin, S., Preston, R. S., Davies, D. M., Roughead, T., Chotard, L., Van Steensel, M. A., Jones, R., Tee, A. R., and Pause, A. The tumor suppressor folliculin regulates AMPK-dependent metabolic transformation. *The Journal of clinical investigation*, 124, 2640–50 (2014).
8. Tennakoon, J. B., Shi, Y., Han, J. J., Tsouko, E.,



- White, M. A., Burns, A. R., Zhang, A., Xia, X., Ilkayeva, O. R., Xin, L., Ittmann, M. M., Rick, F. G., Schally, A. V., and Frigo, D. E. Androgens regulate prostate cancer cell growth via an AMPK–PGC-1 α –mediated metabolic switch. *Oncogene*, (2013).
9. Liu, X., Chhipa, R. R., Pooya, S., Wortman, M., Yachyshin, S., Chow, L. M., Kumar, A., Zhou, X., Sun, Y., Quinn, B., Mcpherson, C., Warnick, R. E., Kendler, A., Giri, S., Poels, J., Norga, K., Viollet, B., Grabowski, G. A., and Dasgupta, B. Discrete mechanisms of mTOR and cell cycle regulation by AMPK agonists independent of AMPK. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, E435–44 (2014).
10. Liu, L., Ulbrich, J., Muller, J., Wustefeld, T., Aeberhard, L., Kress, T. R., Muthalagu, N., Rycak, L., Rudalska, R., Moll, R., Kempa, S., Zender, L., Eilers, M., and Murphy, D. J. Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK–related kinase 5. *Nature*, 483, 608–12 (2012).
11. Possik, E., Jalali, Z., Nouet, Y., Yan, M., Gingras, M. C., Schmeisser, K., Panaite, L., Dupuy, F., Kharitidi, D., Chotard, L., Jones, R. G., Hall, D. H., and Pause, A. Folliculin regulates ampk–dependent autophagy and metabolic stress survival. *PLoS genetics*, 10, e1004273 (2014).

서론

AMPK(5′-AMP-activated Protein Kinase)는 1987년 지방산 및 콜레스테롤 합성을 조절하는 인산화 효소로 발견된 이후 그 기능에 대한 활발한 연구가 진행되어 왔으며, 현재 다양한 대사 스트레스 상황에서 활성화 되어 대사과정을 조절함으로써 에너지 및 레독스(redox) 항상성을 유지하

는데 있어 매우 중요한 역할을 수행한다. 대사 스트레스 상황에서 활성화 된 AMPK는 단백질 및 지방산 합성과 같이 ATP 및 NADPH를 소모하는 과정을 차단하고, 지방산 분해와 같이 이들을 생산하는 과정을 활성화시킴으로써 에너지 및 레독스 항상성을 유지하게 되고 궁극적으로 세포의 생존 및 사멸을 조절한다. 이처럼 AMPK는 대사 조절 과정에서 중요한 역할을 담당하고 있어 주요 대사 질환인 암 및 당뇨의 발병 기전을 이해하고 치료전략을 수립하는데 있어 중요하게 여겨지고 있어 그동안 많은 주목을 받으며 연구가 진행되어 왔다. 흥미롭게도, 특히 암에서 지금까지 진행되어 온 AMPK의 역할에 관한 연구 결과를 보면 단순히 암 유발 또는 억제 인자로서 단정 지을 수 있기보다는 양날의 칼처럼 두 가지 측면을 모두 가지고 있음을 알 수 있다. 따라서 본 리뷰에서는 암에서 AMPK의 활성이 조절되는 기전과 암에서 AMPK의 양면적인 역할을 보여주는 최근 연구 결과들에 대해 간단히 소개하고자 한다.

암에서 AMPK의 활성화 조절

AMPK는 에너지 고갈, 세포외 기질 이탈, 활성 산소 증가 및 저산소 상황과 같은 다양한 대사 스트레스에 의해 활성화되어 대사 적응(adaptation)을 유도하는데 중요한 역할을 수행한다. 흥미로운 점은, 바로 이러한 스트레스 상황이 모두 중앙 미세환경에서 공통적으로 발생하는 현상이라는 점이고 최근에 뇌종양 조직에서 실제로 AMPK가 활성화 되어 있음이 보고된 바 있다. 에너지 고갈로 인한 AMPK 활성화 기전은 비교적 잘 알려져 있으며 이는 LKB1(Liver Kinase B1)에 의한 AMPK의 인산화로 활성화 되는 것 등으로 제시되고 있다. 세포외 기질 이탈에 의한 AMPK 활성화는 최근에 보고가 되었으며 이는 LKB1 뿐만 아니라 CaMKK2(Calcium/calmodulin–dependent Protein Kinase Kinase 2)에 의한 인산화로 활성화 되는 것으로 제시되고 있다. 활성 산소 증가 및 저산소에 의한 AMPK 활성화는 알려지지 오래 되었음에도 불구하고 그 기전에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 이러한 중앙 미세환경의 요소들뿐만 아니라 최근에는 암에서 발견되는 종양유발 유전자

의 활성화 및 억제 유전자의 비활성화에 의해서도 AMPK가 활성화 된다고 밝혀지고 있지만 이 역시 자세한 기전은 분명치 않다. 그렇다면 여기서 중요한 질문은 암세포에서 활성화된 AMPK의 역할이 과연 종양 억제인지 아니면 촉진인지에 관한 것으로 이와 관련된 최근 연구 결과들에 대해 각각 논의해 보고자 한다.

종양 유발 억제 인자로서의 기능

초기에 제시된 암에서의 AMPK의 역할은 종양 유발 억제 기능에 초점을 두고 있다. 이는 2003~2004년 종양 유발 억제 인자로 잘 알려진 LKB1이 AMPK의 주요 인산화 효소로 밝혀짐과 동시에 AMPK가 TSC2(Tuberous Sclerosis Complex 2)를 통해 mTORC1(mechanistic Target of Rapamycin Complex 1)을 억제한다는 것이 밝혀지면서 부터라고 할 수 있다. 즉, AMPK가 LKB1에 의한 mTORC1의 억제를 매개한다는 사실이 밝혀지면서 자연스럽게 AMPK가 종양 유발 억제 인자로서 역할을 하게 될 것이라는 가설을 세우게 되었고, 그 후 AMPK의 활성화를 유발하는 것으로 알려진 당뇨병 치료제인 metformin 복용 환자들을 대상으로 한 후향적 역학조사를 통해 metformin 복용과 암 발생 사이에는 실제로 역상관 관계가 있음이 제시되었다. 또한 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 통해 metformin 뿐만 아니라 phenformin, AICAR 등 AMPK 활성화를 유도하는 여러 가지 약물을 처리한 경우 암세포의 성장 및 생존이 억제됨을 실험적으로 증명하게 되었다. 이처럼 비교적 풍부한 약물학적 증거와는 달리, AMPK가 종양 유발 억제 인자임을 뒷받침하는 유전학적 증거는 최근에 이르러서야 캐나다의 Jones 그룹에 의해 제시되었다. 이들은 유전자 조작 마우스모델을 이용하여 c-myc 발현에 의한 림프종 유발 과정에서 AMPK α 1이 결손 되었을 때 mTORC1의 활성화와 함께 발암이 촉진됨을 확인함으로써 AMPK가 실제 암의 유발에 있어서 억제 인자로 작용한다는 증거를 제시하게 되었다. 하지만 이 결과는 최근에 발표된 c-myc 발현에 의한 간암 유발에서 AMPK가 필수적임을 보여준 다른 그룹의 연구 결과와 배치되는 것이어서 좀 더 세밀한 분석과 심화 연

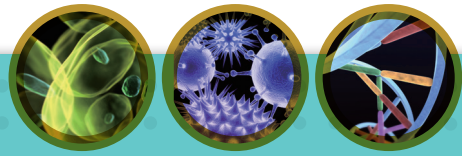
구가 필요하다고 하겠다.

종양 유발 촉진 인자로서의 기능

AMPK가 종양 유발에 필수적임을 보여준 중요한 유전학적 증거는 2006년 미국의 Laderoute 그룹에 의해 제시되었다. 이들은 AMPK α 1 α 2 이중결손 마우스에서 추출한 MEFs를 이용하여 마우스에 이종이식 실험을 수행한 결과 AMPK가 없을 경우 종양의 성장이 현저하게 억제됨을 발견함으로써 AMPK가 종양 유발에 촉진 인자로 작용한다는 증거를 제시하게 되었다. 그 후 앞에서 언급한 c-myc 발현에 의한 간암 유발에서 AMPK가 필수적임을 보여준 연구 결과를 비롯하여 다양한 그룹에서 유방암, 췌장암 및 전립선암 세포 등을 사용하여 이를 뒷받침하는 연구 결과들을 발표하였다.

뿐만 아니라 이러한 종양 유발 촉진 인자로서의 AMPK의 역할에 무게를 더하는 것은 최근 Jones 그룹에서 발표한 흥미로운 연구 결과로 앞에서 언급한 그동안 종양 유발 억제 인자로서의 AMPK의 역할을 뒷받침하기 위해 제시되었던 약물학적 증거들은 재고되어야 한다는 것이다. 지금까지 AMPK의 활성화를 유도하기 위해 사용되었던 biguanides(metformin, phenformin)나 AICAR 등의 약물들은 대사 스트레스를 유발해 간접적으로 AMPK를 활성화 시키는 것으로 이 연구에서는 놀랍게도 이러한 약물들에 의한 세포 독성은 AMPK가 결손된 세포에서 훨씬 더 강력하게 나타났다는 것을 보여주었다.

이 결과는 그동안 제시되었던 그 약물들에 의한 암세포의 성장 및 생존 억제 효과는 AMPK의 활성화와는 무관하며, 오히려 AMPK 활성화는 이들에 의한 세포독성으로부터 보호하는 작용을 한다는 것을 의미하는 것이다. 실제로 최근 직접적으로 AMPK를 활성화 시키는 약물로 찾은 A769662를 세포에 처리하였을 경우 세포독성은 미미하였으며 오히려 에너지 스트레스 상황에서는 세포 성장을 촉진시킨다는 결론을 얻게 되었다.



중양 유발 촉진 인자로서의 작용 기전

AMPK가 중양 유발을 촉진하는 기전으로는 최근까지 AMPK의 잘 알려진 기능, 즉 세포내 에너지(ATP)의 고갈을 차단함으로써 대사 스트레스 상황에서 암세포의 생존을 촉진시키는 것과 연관이 있을 것으로 여겨져 왔다. 이러한 견해를 뒷받침하는 최근 연구 결과들 중에서, myc 또는 AR(androgen receptor) 활성화에 의한 간암, 또는 전립선암의 발생과정에서 AMPK에 의한 해당과정 또는 미토콘드리아 대사의 활성화가 필수적임을 제시한 논문이 발표된 바 있다. 또한 중양억제 유전자로 알려진 folliculin의 돌연변이에 의한 발암과정에서 AMPK가 활성화 되고 이는 PGC1 α -HIF1 α 의 활성화를 통해 해당과정을 증가시키는 것이 관찰되었다. 이러한 최근 연구에서 제시된 기전은 비록 AMPK에 의한 대사의 활성화이긴 하지만, 여전히 'ATP'의 생성이 중요한가에 대한 의문의 여지는 남아있다.

흥미롭게도, 최근 미국의 Hay 그룹에서는 AMPK가 ATP 보다는 NADPH와 GSH의 균형을 유지하여 활성 산소의 양을 줄임으로써 암세포의 생존 및 성장을 촉진시킨다는 새로운 결과를 제시하였다. 이 논문에서는 중양 미세환경 인자들 중 두 가지(저 포도당 상태와 세포외 기질 이탈 상태)를 이용하여 대사스트레스를 유발하였고 이 상황에서 AMPK가 적절히 활성화 되지 않으면 NADPH 고갈로 인한 산화적 스트레스에 의해 세포 사멸이 증가함을 보여주었다. 이 상황에서 AMPK가 활성화 되면 지방산의 합성을 억제시키는 반면 산화를 촉진시켜, 각각 NADPH의 소모를 줄이고 합성을 증가시킴으로써 레독스 균형을 유지하여 암세포의 생존 및 성장을 촉진시킨다는 것을 제시하였다. 이와 비슷하게 최근 다른 그룹에서도 AMPK가 NADPH를 유지함으로써 산화적 스트레스에 의한 암세포의 사멸을 감소시킨다는 것이 제시되었으며 또한 folliculin의 결손에 의한 AMPK 활성화가 활성 산소에 대한 저항성을 증가시켜 세포의 생존을 증가한다는 연구 결과도 제시되었다.

임상적 적용 및 향후 전망

10여 년 전 LKB1-AMPK-mTORC1 신호전달 과정이 발견된 이래로 그동안 AMPK 활성화를 통한 항암 전략이 대세를 이루어 왔던 것이 사실이다. 하지만 앞에서 언급하였듯이 AMPK의 활성화는 암세포의 성장 및 생존을 촉진시킨다는 사실이 밝혀졌고, 대사 스트레스를 유발하는 biguanides 계열의 약물에 의한 세포 독성 효과는 AMPK 유전자가 결손된 세포에서 훨씬 강력하게 나타난다는 연구 결과가 나오므로 인해 최근에는 오히려 AMPK 활성의 억제를 통한 항암 전략이 설득력을 얻고 있다.

현재까지 알려진 AMPK 선택적인 억제제로는 compound C가 있지만 그동안 많은 연구를 통해 다른 인산화 효소들에 대한 비 특이적인 억제효과가 보고되어 있어 연구용 목적으로 제한적으로 사용되고 있다. 최근 미국의 Laderoute 그룹은 현재 임상에서 항암제로 사용되고 있는 약물 중 sunitinib이 AMPK α 에 직접적으로 결합함으로써 compound C보다 우수한 AMPK 억제 작용을 나타냄을 보고하였다. 따라서 sunitinib과 함께 대사 스트레스를 유발하는 약물인 biguanides나 해당작용 억제 약물과의 병용투여가 강력한 항암 작용을 나타낸다면 앞으로 좀 더 강력한 선택적인 AMPK 억제제 개발 및 이를 활용한 다양한 병용 요법에 대한 연구가 앞으로 활발히 진행될 것으로 기대된다.

▶ 전상민(아주대학교 약학대학)