pISSN 1229-1153 / eISSN 2465-9223 *J. Food Hyg. Saf.*
Vol. 31, No. 1, pp. 59~66 (2016)
http://dx.doi.org/10.13103/JFHS.2016.31.1.59

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

미역줄나무 뿌리 추출물인 셀라스트롤의 비만관련 암증식 억제효과

박선미 · 문현석*
고려대학교 생명과학대학 생명공학부 대사공학연구실

Anti-proliferative Effects of Celastrol, A Quinine Methide Triterpene Extracted from the Perennial Vine *Tripterygium wilfordii*, on Obesity-related Cancers

Sunmi Park and Hyun-Seuk Moon*
Laboratory of Metabolic Engineering, Department of Biotechnology, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 02841, Korea
(Received January 26, 2016/Revised January 28, 2016/Accepted January 29, 2016)

ABSTRACT - It has been generally accepted that obesity and overweight are associated with metabolic diseases and cancer incidence. In fact, obesity increased risks of cancers i.e. breast, liver, pancreatic and prostate. Celastrol is a pentacyclic triterpenoid isolated from Thunder god vine, was used as a Chinese traditional medicine for treatment of inflammatory disorders such as arthritis, lupus erythematosus and Alzheimer's disease. Also, celastrol has various biological properties of chemo-preventive, neuro-protective, and anti-oxidant effects. Recent studies demonstrated that celastrol has anti-proliferation effects in different type of obesity-related cancers and suppresses tumor progression and metastasis. Anticancer effects of celastrol include regulation of NF-κB, heat shock protein, JNK, VEGF, CXCR4, Akt/mTOR, MMP-9 and so on. For these reasons, celastrol has shown to be a promising anti-tumor agent. In this review, we will address the anticancer activities and multiple mechanisms of celastrol in obesity-related cancers.

Key words: celastrol, anti-proliferative effect, obesity-related cancer, signaling pathways, metabolism

최근 서구화된 식습관과 과다한 지방 섭취로 인하여 비만 인구가 전 세계적으로 늘고 있다.[1] 이러한 비만 인구의 증가는 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 뇌경색 등 다양한 대사성 질환을 유발시킬 뿐만 아니라 비만과 연계된 암의 발생률이 약 4-10배 높아진다는 보고가 있다.[2] 특히 비만은 여자에게는 신장암, 유방암 및 자궁내막암 발생을 증가시키며, 남자에게는 간암, 식도암 및 췌장암을 증가시킨다.[3-7] 암에 관한 연구는 많은 학자들에 의하여 다양한 관점에서 진전되어 여러 가지 항암제가 개발 되었을 뿐만 아니라, 현재도 새로운 항암제 연구 개발이 많이 진행되고 있다. 그러나 항암제는 심각한 부작용을 수반하는 문제점이 있으며, 암 유발에 대한 기전은 밝히지 못하고 있는 실정이다. 따라서 인체에 이미 사용하여본 경험이 있는 생약제를 대상으로 현대과학적으로 항암성 활성을 구명하는 것이 매우 의의가 있다. Celastrol은 한방에서는 뇌공등(雷公藤)이라고 하며, 노박덩굴과에 속하는 미역줄나무(*Tripterygium wilfordii*)의 뿌리에서 추출한 것이다.[8] Celastrol은 300년 전부터 관절염, 염증반응 및 자가면역질병을 치료하기 위하여 쓰여져 오고 있으며,[9] 화학예방, 신경보호작용 및 항산화와 같은 다양한 생리활성 특성을 가지고 있다.[10] 이 외에도 동물 실험을 통하여 관절염, 홍반성 낭창, 알츠하이머 및 천식과 같은 질병 치료 효능이 밝혀 졌다.[11-13] Celastrol은 triterpene 구조를 가지고 있으며, 이 구조로 인하여 췌장암,[14] 전립선암,[15] 유방암[16] 및 신경교종[17]을 포함한 다양한 암세포의 세포성장을 저해할 뿐만 아니라, 암의 개시, 발전 및 전이를 억제시킨다.[15] 최근 논문에 따르면 식욕억제 호르몬인 렙틴(leptin)을 크게 활성 시키는 역할을 하고, 비만 쥐에 투여시 독성없이 체중이 45%나 줄었다는 보고가 있다.[18] 이 결과는 celastrol이 항비만 효과를 가지고 있으며 또한, 비만으로 연계되는 암의 발생과 밀접한 관련성이 있음을 나타낸다. 본 논문에서는 celastrol이 가진 다양한 효능 중에 항암 작용에 대하여 논의 하고자 하며 특히 비만과 연계된 유방암, 간암, 췌장암 및 전립선 암에 관하여 설명하고자 한다.

*Correspondence to: Hyun-Seuk Moon, Laboratory of Metabolic Engineering, Department of Biotechnology, College of Life Sciences & Biotechnology, Korea University, 145 Anam-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: 82-2-3290-3004, Fax: 82-2-3290-3040
E-mail: mhs72@korea.ac.kr

유방암(breast cancer)

유방암은 가장 빈번하게 진단되는 악성 종양이며, 전 세계 여성의 암 사망 원인 2위를 차지한다.[19] 2012년 한 해에만 해도 미국에서 약 230,000명의 여성이 유방암 진단을 받았으며 그 중 39,500명이 목숨을 잃었다.[20] 더구나 우리나라의 유방암은 미국과 달리 폐경 이후인 50세에서 70세 사이의 여성에서 발병하는 것이 아니라, 가임이 가능한 연령인 30-50세 사이의 여성에서 많이 발생하는 등 그 발병 시기가 빨라지고 있어 심각한 상태이다.[21]

유방암의 종류는 크게 triple-negative breast cancer (TNBC)로 나눌 수 있다. TNBC는 에스트로겐 수용체(estrogen receptor), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor), 및 인간 상피 증식 인자 수용체-2(human epidermal growth factor receptor-2) 발현량이 각각 결핍된 유방암의 형태를 말한다.[12] 최근 논문에서 세 종류의 유방암 세포주들을 MTT assay를 통하여 단기간(short-term) 세포성장률(cell proliferation)을 측정하였을 때, celastrol이 투여량과 시간에 비례하여 암 세포의 성장을 저해함을 증명하였다.[12,22,23] 또한, colony formation assay로 장기간(long-term) 세포성장률을 측정하였을 때도 투여량에 비례하여 colony 형성이 저해됨을 증명하였다.[12] 하지만, 비 악성 유방 상피 세포(non-malignant breast epithelial cell)에서는 유방암 세포들과는 다르게 celastrol에 대한 저항성이 미비하게 나타남이 관찰되었다. 세포의 성장은 세포 주기(cell cycle)와 밀접한 관련이 있다.[12] 특히 세포의 성장은 세포 주기에 따라 이루어지며 주기의 진행은 외부적 또는 내부적 신호에 의해 순차적으로 진행되는데, 유방암 세포에서 celastrol 처리시 G_0/G_1 기에 위치한 세포들이 축적 되는 양상이 증명되었다.[12,24] 이는 celastrol이 G_1 기의 세포 주기 차단(cell cycle arrest)을 유발시키며 유방암 세포의 성장을 저해하는 효과가 있다는 것을 의미한다.

Celastrol은 유방암 세포의 세포사멸(apoptosis)을 유도한다. 먼저, 형태학적으로 염색체 응축(chromatin condensation), 세포막 수포(membrane bledding)와 구형 사멸체(granular apoptotic body)들이 관찰되었고,[12,25] 초기 세포사멸의 전형적인 특징인 포스파티딜세린(phosphatidylserine)이 밖으로 노출 됨이 증명되었다. 또한 세포 내에 있는 활성산소(ROS: Reactive oxygen species)의 축적은 신호전달체계에 영향을 주는데, celastrol은 세포질과 미토콘드리아(mitochondria) 모두에서 활성산소를 생성하여 세포사멸을 유도한다.[12]

Celastrol은 caspase 의존적, 비의존적 신호전달 경로로 유방암 세포의 세포사멸을 유도한다.[25] 먼저 caspase 의존적 신호전달은 celastrol 처리시, caspase 8과 9의 분해(cleavage)를 촉진하고, downstream 인자인 caspase 7의 activity가 복용량에 비례하여 확연하게 증가한다. 연쇄 반응(cascade) 으로, 세포사멸 마커인 PARP (poly ADP-ribose polymerase)를 분해하여 DNA 절편화(DNA fragmentation) 를 유도한다.[26] 반면 Caspase inhibitor 처리시, celastrol만 처리한 세포보다 G_1기에 머무는 세포의 비율이 감소하였고, celastrol의 유방암 세포사멸 능력도 억제 되었다. 또한 celastrol은 Bid의 분해, 세포사멸(pro-apoptotic) 및 단백질 Bax의 발현량은 증가시키고, 항 세포사멸(anti-apoptotic) 단백질 Bcl-2를 감소 시켜 미토콘드리아 세포사멸 신호전달(mitochondrial apoptotoic pathway)를 촉진 할 뿐만 아니라, Caspase 의존적 인자인 cytochrome C와 caspase 비 의존적 인자인 AIF가 미토콘드리아에서 세포질로 방출되어 세포사멸을 일으킨다.[25]

MMPs (matrix metalloproteinases)는 암의 전이(metastasis)를 촉진시키는데 중요한 역할을 한다.[27] 그 중 MMP-9의 과발현은 유방암의 진행(progression) 및 침략(invasion)과 관련이 깊고 PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate)에 의해 촉진 된다.[28] Celastrol은 IκBα의 분해(degradation)를 촉진시키고 NF-κB의 활성을 억제시켜서 PMA가 유도하는 MMP-9의 과발현과 활성을 막아 유방암세포의 침략과 이주(migration)를 저해한다.[16,29]

유방암은 에스트로겐 수용체 알파의 호르몬 촉진과 밀접한 관련이 있다.[30] 에스트로겐 수용체 알파는 다른 표적 기관의 다양한 유전자를 조절하는 전사 인자 이며,[31] 유방암의 발달과 성장에 중요한 역할을 한다.[32] 유방암 환자의 70%이상이 에스트로겐 수용체 양성이다.[33] celastrol은 핵과 세포질에서 에스트로겐 수용체 알파의 발현량을 억제시킨다. 또한 pS2, c-Myb, cyclin D1, PR과 같은 에스트로겐 수용체를 타켓하는 유전자를 억제함으로서 에스트로겐 수용체의 활성을 조절한다.

간암(liver cancer)

간암은 전세계적으로 6번째로 많이 발병하는 암 중에 하나로, 사망률은 3위에 이른다.[34] 간암 환자의 80%이상은 수술을 할 수 없는 단계까지 진행이 되고, 절제 수술을 하더라도 2년이내에 재발할 확률이 50%이상이나 된다.[35] 간암의 발병은 해마다 늘고 있으며 전세계적으로 대략 600,000명에서 700,000명의 사람들이 간암 판정을 받는다.[36,37] 우리나라의 경우 남성 암 사망 원인 2위를 기록하고 있으며, 여성 암 사망 원인 4위를 차지 한다.

Celastrol은 시간과 투여량에 비례하여 간암세포의 성장을 저해할 뿐만 아니라, 세포 부피 감소, 핵 응축, 절편화와 같은 전형적인 세포사멸의 형태학적인 변화도 일으킨다.[38] Celastrol은 cyclin D와 cyclin E의 발현을 감소 시켜 G_1 기에서 S기로 넘어가는 길목을 차단시키고, Cyclin/Cdk2 (cyclin-dependent kinase 2) 복합체의 활성을 막는 p21과 p27의 발현을 증가시켜 간암세포의 성장을 막는다.[39]

Celastrol이 일으키는 세포사멸은 내재적(intrinsic) 경로를 통해 일어난다. Celastrol은 항세포 사멸인자인 Bcl-2를

억제 시켜 미토콘드리아 막 전위(membrane potential)를 상쇄시키고, 전세포사멸인자인 Bax를 촉진하여 세포질로 싸이토크롬 c (cytochrome c) 방출을 유도시킨다. 방출된 싸이토크롬 c에 의해 caspase-9이 활성되고 Bid의 분해를 촉진시킨다. 분해된 Bid는 caspase-3의 발현량을 증가 시켜 PARP의 분해를 유도하면서 간암세포의 세포사멸을 일으킨다.[40]

STAT3는 세포 성장과 생존, 분화를 조절하는 전사 인자로 암세포의 생존과 면역억제를 증가시킨다.[41,42] Celastrol은 STAT3의 핵 이동(nuclear translocation)과 인산화를 막고, 상위 카이네이즈(upstream kinase)인 c-Src, JAK1 및 JAK2의 활성을 억제 함으로서 구성적(constitutive) 및 유도성(inducible) 성질을 가지고 있는 STAT3 활성을 모두 조절한다. 또한 STAT3가 조절하는 혈관 형성 유전자인 VEGF를 비롯하여 survivin, Bcl-xL, Mcl-1와 같은 항세포사멸 인자도 celastrol에 의하여 저해된다. Xenograft model을 통하여 본 *in vivo* 실험에서도 간암세포의 성장과 STAT3의 활성이 억제된 것을 확인 할 수 있었다.[43]

JNK는 스트레스에 반응하여 T cell의 분화를 촉진시키고 세포사멸을 유도하지만, Akt 신호전달은 다양한 스트레스들에 의해 유도되는 세포사멸로부터 암세포를 보호하기 위한 생존 신호를 제공하는 반대 작용을 한다.[44,45] Celstrol은 JNK를 활성시키고, Akt의 인산화를 막아 세포사멸을 유도한다. 뿐만 아니라 Akt의 상위 카이네이즈 PDK1, 하위 카이네이즈인 PI3K 및 기질이 되는 GSK3b의 활성 모두를 억제하여 Akt 신호전달체계를 전반적으로 하향 조절한다.[39] 또한, celastrol은 간암 세포에서 mTOR/p70S6K/eIF4E/ERK 신호 전달 체계를 조절하여 다른 기관으로의 침략(invasiveness) 및 전이(metastasis)를 억제시켜 간암의 발달과 성장을 저해한다.[46]

췌장암(pancreatic cancer)

췌장암은 서양에서 5번째로 치사율이 높은 암으로 2012년 184개국에서 약 338,000명이 진단을 받았으며 약 331,000명이 사망하였다.[47] 췌장암은 여러 장기 주위에 둘러싸여 있어 절제술이 어려우며, 진단 받았을 경우 5년 생존율이 5% 이하라는 특징을 가지고 있는 암이다.[48] 치료방법으로는 절제술보다는 항암화학요법 및 방사선 치료가 있지만 장기 생존율에는 별 다른 변화가 없는 상태이다.[49]

열 충격 반응(heat shock response)은 다양한 세포 내 스트레스에 대응하여 유도된 보존 분자신호전달경로 중에 하나이며, 열 충격 반응의 조절은 신경 퇴행성 질환 및 암과 같은 다양한 질환에서 의미를 가진다.[50,51] 특히 암세포 발생에 관련된 Her2/ErbB2, v-Src, Hif-1α, Raf-1, Akt 및 hTERT 등을 포함한 50 여 가지의 단백질들이 Hsp90의 client protein이라는 사실이 알려지면서, Hsp90는 항암제의 타겟으로 크게 주목을 받고 있다.[51] Celastrol은 Cdc37의 N말단의 시스테인(cysteine) 잔기 들과 공유 결합을 하여 HSP90/Cdc37 복합체의 형성을 막으며, 이로 인하여 Akt와 Cdk4와 같은 종속 단백질(client protein)의 발현을 억제해 항암 효과를 나타낸다.[52]

CXCR4 (chemockine receptor 4)는 다양한 암에서 과발현되고 암의 전이(metastasis)를 촉진시킨다고 보고 되어지고 있으며, CXCR4는 리간드인 CXCL12의 결합을 통해 다른 조직 또는 기관으로의 침략(invasion)을 유발시킨다.[53] 또한, CXCR4의 리간드 의존적 억제는 단백질 가수분해(proteolysis) 의한 것이라고 보고 되고 있는데,[54,55] celastrol에 의한 CXCR4의 발현 억제는 리소좀 분해(lysosomal degradation) 또는 단백질 분해(proteasomal degradation)에 의한 것이 아니라 전사 및 번역 수준 자체에서 억제되어 췌장암의 전이를 막는다.[14]

전립선암(prostate cancer)

전립선 암은 미국 남성 사망률 2위로, 2012년에만 28,170명을 사망에 이르게 하였다.[56] 우리나라의 경우, 전립선 암에 의한 사망률은 10년간 인구 10만명 당 0.8 명에서 3.1명으로 높은 증가율을 보이고 있다.[57] 의학의 발달로 전립선암 조기 진단 시 prostate-specific antigen (PSA) 치료를 통해 환자의 생존율을 높일 수 있지만, 15%의 환자는 고위험 전립선암으로 진단 받고, 30-60%는 10년 안에 다른 기관으로부터 전이가 되어 10-25% 정도는 전이로 인한 죽음을 맞는다.[58,59]

Celastrol은 투여량에 비례하여 전립선 암의 세포 성장을 억제 한다.[60] Celastrol 처리시 전립선 암은 세포질 밀도증가(cytoplasmic density), 염색체 응축(chromosome condensation), 주변화(marginalization) 및 핵 응축(nuclear condensation)과 같은 전형적인 세포사멸의 형태학적 모습을 나타낸다.[61] 또한, celastrol이 유도하는 세포 사멸은 세포주기에 영향을 미치는데, 특히 G_0/G_1 checkpoint에 celatstrol이 작용을 하면 세포 주기 차단(cell cycle arrest)을 일으킨다.[15]

Celastrol이 전립선 암의 세포사멸 유도하는 경로(pathway)에는 내인적 세포사멸(intrinsic apoptosis) 경로가 있다. Celastrol은 미토콘드리아 막에 존재하는 Bcl-2 family에 속하는 항 세포사멸인 단백질 Mcl-1의 분해(cleavage)를 촉진 시킬 뿐만 아니라 전 세포사멸 단백질 Noxa의 발현을 활성화시킨다. 이로 인하여 caspase-9 및 caspase-3의 효소활성도 증가하게 되고, 핵 안에 있는 PARP를 분해 시켜 DNA 절편화(DNA fragmentation)가 일어나 세포사멸이 유도된다.[15]

Celastrol의 다른 항암 기작은 NF-κB 매개 신호전달 경로를 경유한다.[62] Celastrol은 NF-κB의 구성 요소인 IκBα, p50 및 p65의 발현을 저해할 뿐만 아니라, 세포질 안에 있는 IκBα의 분해를 억제하고 p50과 p65의 nuclear translocation을 막아 NF-κB에 의해 유도되는 이주(migration)와

침투(invasion)를 억제 시켜 다른 기관 또는 다른 세포로부터의 전이(metastasis)를 막는다.[63]

전립선 기능 유지 및 전립선암의 성장 및 진행은 안드로겐 수용체 및 그 수용체 이하 신호 전달 체계에 의존한다. Celastrol은 Hsp9의 비활성화 및 calpain의 활성화를 통하여 안드로겐 수용체의 불안정을 초래할 뿐만 아니라[15] 안드로겐 수용체의 발현량을 줄이고 자가소화작용(autophagy)을 유도한다.[61] 또한, celastrol은 안드로겐 수용체(androgen receptor)의 발현과 암의 진행을 촉진하는 IL-6 유전자 발현을 NF-κB 의존적 경로를 통해 억제시킨다.[63]

잘 알려진 항암 기작 외에도 celastrol은 전립선 암에서 높게 발현되어있는 hERG potassium channel protein을 효과적으로 감소시킨다.[64] 이는 celastrol이 다른 조직이나 세포의 표면에 선택적으로 존재하는 hERG potassium channel protein을 감소시킴으로서 암세포 분자 특이적으로 타게팅할 수 있다는 것을 의미한다.[65] 최근 논문에 따르면 전립선암에 Pegylated DSPC celastrol liposomes 투여 시 celatrol의 자체 효능뿐만 아니라, 생체이용률을 증가시키고 효과를 지속시켜 복용량을 줄 일 수 있는 연구가 진행되었다.[66]

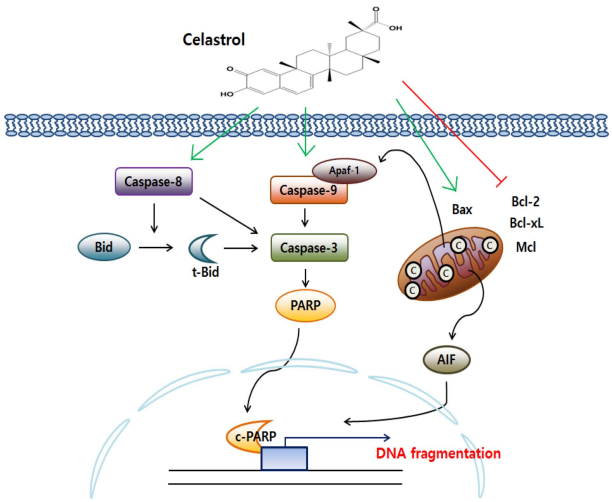

Fig. 1. Celastrol activates apoptotic pathway via both mitochondrial-dependent and -independent signaling. Celastrol inhibits anti-apoptotic gene Bcl-2 family and up-regulates pro-apoptotic gene Bax. Then, cytochrome c release from mitochondria, leading to activation of caspase-9 and caspase-3. Meanwhile, celastrol stimulates caspase-8. Activated caspase-8 not only directly cleaves procaspase-3 to caspase-3, but also cleaves the BH3-only protein Bid, resulting in truncated Bid (tBid), which up regulates caspase-3 activity. Therefore, caspase-3 induces PARP cleavage, eventually leading to apoptosis.

Acknowledgments

This work was supported by a Korea University Grant (K142078 and K1515281), a Korea University Guro Hospital Grant (O1500081), and a Korea Institute of Oriental Medicine (R1508541). Also, this research was supported by Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF 2015R1D1A1A01056762) funded by the Ministry of Education and was supported by Bio & Medical Technology Development Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Education, Science and Technology (NRF 2015-M3A9B4071075).

국문요약

Celastrol은 미역줄나무의 뿌리에서 얻은 추출물로 오래

Table 1. Main signaling pathways, main sites of action and main effects of activation by celastrol in obesity-related cancers

Primary site of action	Sort by target	Signaling pathways	Effect	References
Breast cancer	Animal *in vitro*	PI3K/Akt (↓), AMPK (↑), p53 (↑), MMP-9 (↓),	Induces cell death, inhibits metastasis, reduces cell proliferation	[12], [23], [29]
	Animal *in vivo*	Unknown	Suppresses cell proliferation without loss of bodyweight	[22]
Liver cancer	Animal *in vitro*	p21 (↑), p27 (↑), STAT3 (↓), JAK (↓), JNK (↑)	Inhibits G_1 to S cell cycle progression, suppresses nuclear translocation	[39], [43]
	Animal *in vivo*	STAT3 (↓)	suppresses nuclear translocation	[43]
Pancreatic cancer	Animal *in vitro*	CXCR4 (↓), HSP90 (↓), Akt (↓)	Represses metastasis	[14], [52]
	Animal *in vivo*	HSP90 (↓), Akt (↓)	Inhibits tumor growth and disrupts HSP90-Cdc37 interaction	[52]
Prostate cancer	Animal *in vitro*	NF-κB (↓), HSP9 (↓), hERG (↓)	Reduces cell growth, decreases hEPG potassium channel protein expression	[15], [63], [64]
	Animal *in vivo*	Bax (↑), p27 (↑)	ubiquitinates proteins and induces apoptosis	[8]

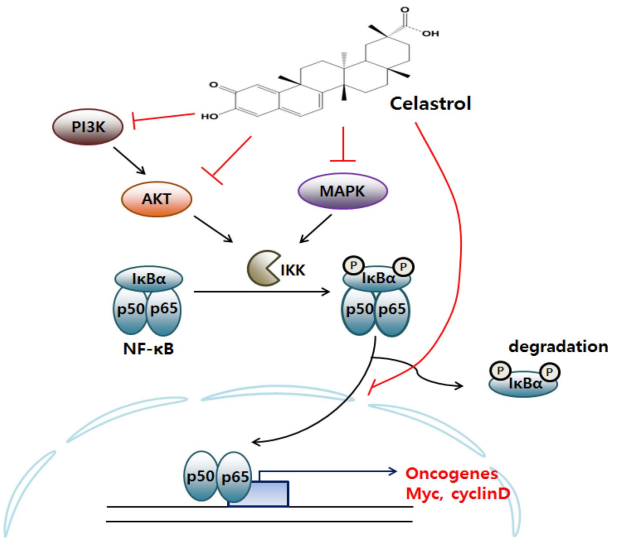

Fig. 2. Celastrol inhibits tumor cell proliferation and promotes apoptosis via targeting NF-κB. NF-κB is a transcription factor that can be induced by a variety of signals. The transcriptional activity of NF-κB is regulated by IκBα. PI3K, Akt, MAPK activate IKK. Activated IKK induce phosphorylation of IκBα. Then, phosphorylated IκBα dissociate from NF-κB leading to degradation. The liberated NF-κB localizes to the nucleus to activate the gene expression of oncogenes such as myc, cyclin D. Celastrol suppresses not only PI3K, Akt, MAPK, but also expression of NF-κB its components. Also, celastrol inhibits translocation of NF-κB, which means that progression and metastasis of tumor are repressed.

전부터 관절염 및 자가면역 같은 염증반응 질병들을 치료하기 위하여 쓰여져 왔다. 이외에도 많은 연구들에서 celastrol이 신경보호, 항산화 및 알츠하이머 치료에 사용될 수 있으며 특히, 암 치료에 효과적이라고 밝혀 졌다(Table 1). 따라서 많은 연구자들이 생리학적, 생화학적 및 면역학적 관점에서 celastrol의 항암효과를 규명하고자 노력을 기울이고 있으며, 다양한 관점에서 신호전달체계를 조절한다는 사실을 밝혀냈다(Fig. 1). 특히, celastrol은 NF-κB 를 억제함으로서 암의 발달 및 전이를 저해함을 물론, 암의 치료에 동반되는 면역 반응을 조절 할 수 있다(Fig. 2). 또한 세포사멸과 관계된 유전자들을 활성화 시키고, 항세포사멸 유전자들을 억제시킴으로서 세포 주기를 조절한다. 유전자 조절 외에도 heat shock protein과 같은 단백질의 변조와 자가소화작용(autophagy)를 유도한다. 이처럼 celastrol의 다양한 효과는 암의 성공적 치료에 한발 더 가까워지게 만든다. 이외에도 celastrol의 항 비만 효과가 알려지면서 향후 비만 및 비만과 연계된 암 환자들이 가질 수 있는 부작용, 오남용 및 비용절감 측면에서 좋은 결과를 나타낼 것이라 예상 된다. Celastrol의 다양한 기작이 밝혀짐에도 불구 하고 직접적인 결합 부위에 대한 연구 결과는 아직 없으며, 임상적용 하기에 앞서 다양한 동물모델 *in vivo* 실험이 필요하다. 또한 임상치료 시도에 있어 안전성을 확보 하기 위해서는 celastrol의 단기간 및 장기간의 효과에 대한 깊은 연구가 요구된다.

Reference

1. Johnson, R.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., Ishimoto, T., Sautin, Y.Y. & Lanaspa, M.A. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, **62**, 3307-3315 (2013).
2. Nimptsch, K. & Pischon, T. Body fatness, related biomarkers and cancer risk: an epidemiological perspective. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, **22**, 39-51 (2015).
3. Aguilar Cordero, M.J., Gonzalez Jimenez, E., Garcia Lopez, A.P., Alvarez Ferre, J., Padilla Lopez, C.A., Guisado Barrilao, R. & Rizo Baeza, M. [Obesity and its implication in breast cancer]. *Nutricion hospitalaria*, **26**, 899-903 (2011).
4. Olivo-Marston, S.E., Hursting, S.D., Perkins, S.N., Schetter, A., Khan, M., Croce, C., Harris, C.C. & Lavigne, J. Effects of calorie restriction and diet-induced obesity on murine colon carcinogenesis, growth and inflammatory factors, and microRNA expression. *PloS one*, **9**, e94765 (2014).
5. Popovic, M.D., Banicevic, A.C., Popovic, B., Ceric, A., Banicevic, A. & Popadic, D. Treatment of endometrial cancer in patient with malignant obesity. *Medical archives*, **68**, 69-70 (2014).
6. Sanfilippo, K.M., McTigue, K.M., Fidler, C.J., Neaton, J.D., Chang, Y., Fried, L.F., Liu, S. & Kuller, L.H. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension*, **63**, 934-941 (2014).
7. Preziosi, G., Oben, J.A. & Fusai, G. Obesity and pancreatic cancer. *Surgical oncology*, **23**, 61-71 (2014).
8. Yang, H., Chen, D., Cui, Q.C., Yuan, X. & Dou, Q.P. Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese "Thunder of God Vine," is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice. *Cancer research*, **66**, 4758-4765 (2006).
9. Salminen, A., Lehtonen, M., Paimela, T. & Kaarniranta, K. Celastrol: Molecular targets of Thunder God Vine. *Biochemical and biophysical research communications*, **394**, 439-442 (2010).
10. Kim, D.H., Shin, E.K., Kim, Y.H., Lee, B.W., Jun, J.G., Park, J.H. & Kim, J.K. Suppression of inflammatory responses by celastrol, a quinone methide triterpenoid isolated from Celastrus regelii. *European journal of clinical investigation*, **39**, 819-827 (2009).
11. Tao, X., Younger, J., Fan, F.Z., Wang, B. & Lipsky, P.E. Benefit of an extract of Tripterygium Wilfordii Hook F in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*, **46**, 1735-1743 (2002).
12. Shrivastava, S., Jeengar, M.K., Reddy, V.S., Reddy, G.B. & Naidu, V.G. Anticancer effect of celastrol on human triple negative breast cancer: possible involvement of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis and PI3K/Akt pathways. *Experimental and molecular pathology*, **98**, 313-

327 (2015).
13. Kannaiyan, R., Shanmugam, M.K. & Sethi, G. Molecular targets of celastrol derived from Thunder of God Vine: potential role in the treatment of inflammatory disorders and cancer. *Cancer letters*, **303**, 9-20 (2011).
14. Yadav, V.R., Sung, B., Prasad, S., Kannappan, R., Cho, S.G., Liu, M., Chaturvedi, M.M. & Aggarwal, B.B. Celastrol suppresses invasion of colon and pancreatic cancer cells through the downregulation of expression of CXCR4 chemokine receptor. *Journal of molecular medicine*, **88**, 1243-1253 (2010).
15. Dai, Y., Desano, J., Tang, W., Meng, X., Meng, Y., Burstein, E., Lawrence, T.S. & Xu, L. Natural proteasome inhibitor celastrol suppresses androgen-independent prostate cancer progression by modulating apoptotic proteins and NF-kappaB. *PloS one*, **5**, e14153 (2010).
16. Kim, Y., Kang, H., Jang, S.W. & Ko, J. Celastrol inhibits breast cancer cell invasion via suppression of NF-kB-mediated matrix metalloproteinase-9 expression. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, **28**, 175-184 (2011).
17. Li, H.Y., Zhang, J., Sun, L.L., Li, B.H., Gao, H.L., Xie, T., Zhang, N. & Ye, Z.M. Celastrol induces apoptosis and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells: an *in vitro* and *in vivo* study. *Cell death & disease*, **6**, e1604 (2015).
18. Greenhill, C. Celastrol identified as a leptin sensitizer and potential novel treatment for obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, **11**, 444 (2015).
19. Woods, R.W., Sisney, G.S., Salkowski, L.R., Shinki, K., Lin, Y. & Burnside, E.S. The mammographic density of a mass is a significant predictor of breast cancer. *Radiology*, **258**, 417-425 (2011).
20. van de Ven, S., Smit, V.T., Dekker, T.J., Nortier, J.W. & Kroep, J.R. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer treatment reviews*, **37**, 422-430 (2011).
21. Park, Y.J., Ryu, J.W Chemosensitivity test in human breast cancer. *Journal of The Korean Surgical Society*, **62**, 26-29 (2002).
22. Lee, J.H., Koo, T.H., Yoon, H., Jung, H.S., Jin, H.Z., Lee, K., Hong, Y.S. & Lee, J.J. Inhibition of NF-kappa B activation through targeting I kappa B kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid. *Biochemical pharmacology*, **72**, 1311-1321 (2006).
23. Kim, J.H., Lee, J.O., Lee, S.K., Kim, N., You, G.Y., Moon, J.W., Sha, J., Kim, S.J., Park, S.H. & Kim, H.S. Celastrol suppresses breast cancer MCF-7 cell viability via the AMP-activated protein kinase (AMPK)-induced p53-polo like kinase 2 (PLK-2) pathway. *Cellular signalling*, **25**, 805-813 (2013).
24. Baldi, A., De Luca, A., Esposito, V., Campioni, M., Spugnini, E.P. & Citro, G. Tumor suppressors and cell-cycle proteins in lung cancer. *Pathology research international*, **2011**, 605042 (2011).
25. Yang, H.S., Kim, J.Y., Lee, J.H., Lee, B.W., Park, K.H., Shim, K.H., Lee, M.K. & Seo, K.I. Celastrol isolated from Tripterygium regelii induces apoptosis through both caspase-dependent and -independent pathways in human breast cancer cells. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, **49**, 527-532 (2011).
26. Adams, J.M. Ways of dying: multiple pathways to apoptosis. *Genes & development*, **17**, 2481-2495 (2003).
27. Woessner, J.F., Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **5**, 2145-2154 (1991).
28. Scorilas, A., Karameris, A., Arnogiannaki, N., Ardavanis, A., Bassilopoulos, P., Trangas, T. & Talieri, M. Overexpression of matrix-metalloproteinase-9 in human breast cancer: a potential favourable indicator in node-negative patients. *British journal of cancer*, **84**, 1488-1496 (2001).
29. Mi, C., Shi, H., Ma, J., Han, L.Z., Lee, J.J. & Jin, X. Celastrol induces the apoptosis of breast cancer cells and inhibits their invasion via downregulation of MMP-9. *Oncology reports*, **32**, 2527-2532 (2014).
30. Key, T., Appleby, P., Barnes, I., Reeves, G., Endogenous, H. & Breast Cancer Collaborative, G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, **94**, 606-616 (2002).
31. Katzenellenbogen, B.S. & Katzenellenbogen, J.A. Estrogen receptor transcription and transactivation: Estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta: regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast cancer research : BCR*, **2**, 335-344 (2000).
32. Liedtke, C., Broglio, K., Moulder, S., Hsu, L., Kau, S.W., Symmans, W.F., Albarracin, C., Meric-Bernstam, F., Woodward, W., Theriault, R.L., Kiesel, L., Hortobagyi, G.N., Pusztai, L. & Gonzalez-Angulo, A.M. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, **20**, 1953-1958 (2009).
33. Normanno, N., Di Maio, M., De Maio, E., De Luca, A., de Matteis, A., Giordano, A., Perrone, F. & Group, N.C.-N.B.C. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-related cancer*, **12**, 721-747 (2005).
34. Carpizo, D.R. & D'Angelica, M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *The Lancet. Oncology*, **10**, 801-809 (2009).
35. Yau, T., Chan, P., Epstein, R. & Poon, R.T. Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, **29**, 10-17 (2009).
36. Tanaka, M., Katayama, F., Kato, H., Tanaka, H., Wang, J., Qiao, Y.L. & Inoue, M. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures. *Journal of epidemiology / Japan*

Epidemiological Association, **21**, 401-416 (2011).
37. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E. & Forman, D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, **61**, 69-90 (2011).
38. Li, P.P., He, W., Yuan, P.F., Song, S.S., Lu, J.T. & Wei, W. Celastrol induces mitochondria-mediated apoptosis in hepatocellular carcinoma Bel-7402 cells. *The American journal of Chinese medicine*, **43**, 137-148 (2015).
39. Kannaiyan, R., Manu, K.A., Chen, L., Li, F., Rajendran, P., Subramaniam, A., Lam, P., Kumar, A.P. & Sethi, G. Celastrol inhibits tumor cell proliferation and promotes apoptosis through the activation of c-Jun N-terminal kinase and suppression of PI3 K/Akt signaling pathways. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, **16**, 1028-1041 (2011).
40. Jiang, H.L., Jin, J.Z., Wu, D., Xu, D., Lin, G.F., Yu, H., Ma, D.Y. & Liang, J. Celastrol exerts synergistic effects with PHA-665752 and inhibits tumor growth of c-Met-deficient hepatocellular carcinoma *in vivo*. *Molecular biology reports*, **40**, 4203-4209 (2013).
41. Ihle, J.N. STATs: signal transducers and activators of transcription. *Cell*, **84**, 331-334 (1996).
42. Yue, P. & Turkson, J. Targeting STAT3 in cancer: how successful are we? *Expert opinion on investigational drugs*, **18**, 45-56 (2009).
43. Rajendran, P., Li, F., Shanmugam, M.K., Kannaiyan, R., Goh, J.N., Wong, K.F., Wang, W., Khin, E., Tergaonkar, V., Kumar, A.P., Luk, J.M. & Sethi, G. Celastrol suppresses growth and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma through the modulation of STAT3/JAK2 signaling cascade *in vitro* and *in vivo*. *Cancer prevention research*, **5**, 631-643 (2012).
44. Varfolomeev, E.E. & Ashkenazi, A. Tumor necrosis factor: an apoptosis JuNKie? *Cell*, **116**, 491-497 (2004).
45. Johnson, G.L. & Nakamura, K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. *Biochimica et biophysica acta*, **1773**, 1341-1348 (2007).
46. Ma, J., Han, L.Z., Liang, H., Mi, C., Shi, H., Lee, J.J. & Jin, X. Celastrol inhibits the HIF-1alpha pathway by inhibition of mTOR/p70S6K/eIF4E and ERK1/2 phosphorylation in human hepatoma cells. *Oncology reports*, **32**, 235-242 (2014).
47. Khan, M.L., Halfdanarson, T.R. & Borad, M.J. Immunotherapeutic and oncolytic viral therapeutic strategies in pancreatic cancer. *Future oncology*, **10**, 1255-1275 (2014).
48. Shimoda, M., Katoh, M., Kita, J., Sawada, T. & Kubota, K. The Glasgow Prognostic Score is a good predictor of treatment outcome in patients with unresectable pancreatic cancer. *Chemotherapy*, **56**, 501-506 (2010).
49. Xia, Q.S., Ishigaki, Y., Zhao, X., Shimasaki, T., Nakajima, H., Nakagawa, H., Takegami, T., Chen, Z.H. & Motoo, Y. Human SMG-1 is involved in gemcitabine-induced primary microRNA-155/BIC up-regulation in human pancreatic cancer PANC-1 cells. *Pancreas*, **40**, 55-60 (2011).
50. Neckers, L. Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. *Trends in molecular medicine*, **8**, S55-61 (2002).
51. Kamal, A., Boehm, M.F. & Burrows, F.J. Therapeutic and diagnostic implications of Hsp90 activation. *Trends in molecular medicine*, **10**, 283-290 (2004).
52. Zhang, T., Hamza, A., Cao, X., Wang, B., Yu, S., Zhan, C.G. & Sun, D. A novel Hsp90 inhibitor to disrupt Hsp90/Cdc37 complex against pancreatic cancer cells. *Molecular cancer therapeutics*, **7**, 162-170 (2008).
53. Muller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M.E., McClanahan, T., Murphy, E., Yuan, W., Wagner, S.N., Barrera, J.L., Mohar, A., Verastegui, E. & Zlotnik, A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, **410**, 50-56 (2001).
54. Marchese, A. & Benovic, J.L. Agonist-promoted ubiquitination of the G protein-coupled receptor CXCR4 mediates lysosomal sorting. *The Journal of biological chemistry*, **276**, 45509-45512 (2001).
55. Bhandari, D., Trejo, J., Benovic, J.L. & Marchese, A. Arrestin-2 interacts with the ubiquitin-protein isopeptide ligase atrophin-interacting protein 4 and mediates endosomal sorting of the chemokine receptor CXCR4. *The Journal of biological chemistry*, **282**, 36971-36979 (2007).
56. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, **62**, 10-29 (2012).
57. Lee, G.H., Park, J. A., Kim, B. R., Cinn. Y. W., Yoon, C. Y., Yoon, D.K Polymorphism of Androgen Receptor in Korean Men with Prostate Cancer. *Korean Urological Association*, **6**, 561-564 (2005).
58. Han, M., Partin, A.W., Pound, C.R., Epstein, J.I. & Walsh, P.C. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *The Urologic clinics of North America*, **28**, 555-565 (2001).
59. D'Amico, A.V., Cote, K., Loffredo, M., Renshaw, A.A. & Schultz, D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **20**, 4567-4573 (2002).
60. Cao, L., Zhang, X., Cao, F., Wang, Y., Shen, Y., Yang, C., Uzan, G., Peng, B. & Zhang, D. Inhibiting inducible miR-223 further reduces viable cells in human cancer cell lines MCF-7 and PC3 treated by celastrol. *BMC cancer*, **15**, 873 (2015).
61. Guo, J., Huang, X., Wang, H. & Yang, H. Celastrol Induces Autophagy by Targeting AR/miR-101 in Prostate Cancer Cells. *PloS one*, **10**, e0140745 (2015).
62. Shao, L., Zhou, Z., Cai, Y., Castro, P., Dakhov, O., Shi, P., Bai, Y., Ji, H., Shen, W. & Wang, J. Celastrol suppresses tumor cell growth through targeting an AR-ERG-NF-kappaB pathway in TMPRSS2/ERG fusion gene expressing prostate cancer. *PloS one*, **8**, e58391 (2013).
63. Chiang, K.C., Tsui, K.H., Chung, L.C., Yeh, C.N., Chen, W.T., Chang, P.L. & Juang, H.H. Celastrol blocks interleukin-6 gene expression via downregulation of NF-kappaB in prostate carcinoma cells. *PloS one*, **9**, e93151 (2014).
64. Ji, N., Li, J., Wei, Z., Kong, F., Jin, H., Chen, X., Li, Y. &

Deng, Y. Effect of celastrol on growth inhibition of prostate cancer cells through the regulation of hERG channel *in vitro*. *BioMed research international*, **2015**, 308475 (2015).

65. Staudacher, I., Wang, L., Wan, X., Obers, S., Wenzel, W., Tristram, F., Koschny, R., Staudacher, K., Kisselbach, J., Koelsch, P., Schweizer, P.A., Katus, H.A., Ficker, E. & Thomas, D. hERG K+ channel-associated cardiac effects of the antidepressant drug desipramine. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, **383**, 119-139 (2011).
66. Wolfram, J., Suri, K., Huang, Y., Molinaro, R., Borsoi, C., Scott, B., Boom, K., Paolino, D., Fresta, M., Wang, J., Ferrari, M., Celia, C. & Shen, H. Evaluation of anticancer activity of celastrol liposomes in prostate cancer cells. *Journal of microencapsulation*, **31**, 501-507 (2014).