

Cathepsin S as a Cancer Therapeutic Target

Seon Min Woo and Taeg Kyu Kwon*

Department of Immunology, School of Medicine, Keimyung University, 1095 Dalgubeoldae-ro, Dalseo-Gu, Daegu 42601, Korea

Received May 16, 2018 / Revised June 8, 2018 / Accepted June 9, 2018

Cysteine cathepsins are lysosomal enzymes that belong to the papain family and can induce the degradation of damaged proteins through the endo-lysosomal pathway. It is highly upregulated in many cancers by regulating gene amplification and transcriptional, translational, and post-transcriptional modifications. Cathepsin S is part of the cysteine cathepsin family. Many studies have demonstrated that cathepsin S not only plays a specific role in MHC class II antigen presentation but also plays a crucial role in cancers. Cathepsin S is more stable at a neutral pH compared to other cysteine cathepsins, which supports the importance of cathepsin S in disease microenvironments. Therefore, the dysregulation of cathepsin S has participated in a variety of pathological processes, including cancer, arthritis, and cardiovascular disease. Furthermore, a decrease or depletion in the expression of cathepsin S has been implicated in the processes of tumor growth, invasion, metastasis, and angiogenesis. Taken together, cathepsin S has been suggested as an attractive therapeutic target for cancer therapy. In this review, the known involvement of cathepsin S in diseases, particularly with respect to recent work indicating its role in cancer therapy, is examined. An overview of current literature on the inhibitors of cathepsin S as a therapeutic target for cancer is also provided.

Key words : Cancer, cathepsin S, cysteine cathepsin, lysosome enzyme, protease

서론

리소좀(Lysosome)은 최적 pH가 산성인 세포 내 소기관으로 protease, glycosidase, lipase, nuclease와 같은 50개가 넘는 가수분해효소를 가지고 있다. 따라서 endocytosis이나 식균작용(phagocytosis)에 의해 유입된 모든 유형의 거대분자를 분해하고 재사용 여부를 결정하기 때문에, 리소좀은 세포의 항상성 조절에 있어 매우 중요하다[2, 70].

Protease는 공유결합으로 연결된 아미노산의 펩티드 결합을 가수분해시킴으로써 단백질을 분해하는 기능을 가진 효소이다[72]. 이러한 protease는 단순히 단백질의 분해와 합성을 조절할 뿐만 아니라 뼈를 재구성하거나 항원 제시 및 여러가지 질병과 같은 다양한 범위의 생리학적 과정에 영향을 미친다[29, 99, 102]. 현재 많은 protease가 암이나 자가면역, 심혈관계 질환 및 신경 퇴행성질환을 치료하는 타겟으로 여겨지고 있다[59, 94, 96]. Cathepsin은 많은 protease 중 하나로 15개가 존재하며, 활성화되는 촉매 잔기 위치(catalytic residue site)에 따라 cysteine, aspartate, serine cathepsin으로 분류된다

(Table 1). Cysteine cathepsin에는 cathepsin B, C, F, H, K, L, O, S, V, W, X가 존재하며, aspartate cathepsin은 cathepsin D, E가, serine cathepsin에는 cathepsin A, G가 존재한다. Cysteine cathepsin은 파파야 과일에 존재하는 cysteine 단백질 분해 효소인 protease papain에서 처음 발견되었으며 가수분해 활성도에 따라 endopeptidase와 exopeptidase로 분류된다[19, 97]. Cysteine cathepsin은 약산성의 pH에서 활성화되기 때문에 리소좀 내에 존재하며, 만약 리소좀 밖으로 이동하거나 중성 pH 환경으로 바뀌게 되면 매우 불안정하여 cathepsin의 활성도가 급격히 떨어진다 [95]. Cathepsin B, H 및 L과 같은 대표적인 cysteine cathepsins은 인간 조직에서 발현이 높으며, 이 cathepsin은 대개 단백질 분해와 합성을 조절한다. 반면, cathepsin K, W 및 S는 제한적인 조직에 분포되어 있기 때문에 특이성을 가진다. 본 보고에서는 cysteine cathepsin S의 조절을 통한 항암효과와 다양한 질병에서의 역할에 대해 기술하고자 한다.

본론

Cysteine cathepsin S의 일반적인 특성

최근에 cathepsin S에 대한 연구가 활발히 진행 중이며, 이에 대한 중요성에 대해 언급되고 있다. Cathepsin S 유전자는 염색체 1q21에 위치하고 있으며, signal peptide sequence와 pro-peptide sequence, mature form domain을 포함한 331개의 아미노산으로 구성된 pre-proenzyme이다(Fig. 1) [51]. Cathepsin S는 림프와 비장에 존재하는 대식세포, B 림프구,

*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.

Table 1. Human cathepsin family members

Catalytic site	Proteolytic activity	Cathepsin	Expressed cancer	References
Cysteine	Endo-/Exo-peptidase	B	Breast cancer, melanoma, gastric cancer, lung cancer, colon cancer, ovarian cancer, glioblastoma, hepatocellular carcinoma, prostate cancer	[22, 25, 32, 44, 50, 64, 73, 76, 77]
		C	Pancreatic islet carcinogenesis, squamous carcinoma, breast cancer	[40, 79]
		H	Breast cancer, colorectal cancer, melanoma, prostate cancer, hepatocellular carcinoma	[17, 83, 93, 104]
		X	Prostate cancer, gastric cancer, colorectal cancer, breast cancer	[17, 36, 49, 62]
	Endo-peptidase	F	Cervical carcinoma	[100]
		K	Basal cell carcinoma, ovarian cancer, glioblastoma, oral squamous cell carcinoma, melanoma, breast cancer	[24, 35, 54, 57, 69, 101]
		L	Breast cancer, lung cancer, gastric cancer, gliomas, ovarian cancer, pancreatic cancer	[11, 53, 65, 87]
		O	—	
		S	Renal carcinoma, hepatocellular carcinoma, glioma, gastric cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer	[25, 28, 33, 84, 107]
		V	Breast cancer, colorectal cancer	[3, 80]
		W	—	
Aspartate		D	Thyroid carcinomas, squamous cell carcinoma, renal carcinoma, glioma, breast cancer, lung cancer, ovarian carcinoma	[10, 18, 61, 82, 88, 105]
		E	Pancreatic ductal adenocarcinoma, gastric cancer, breast cancer	[3, 41, 45]
Serine		A	Malignant melanoma	[47]
		G	Acute myeloid leukemia	[1]

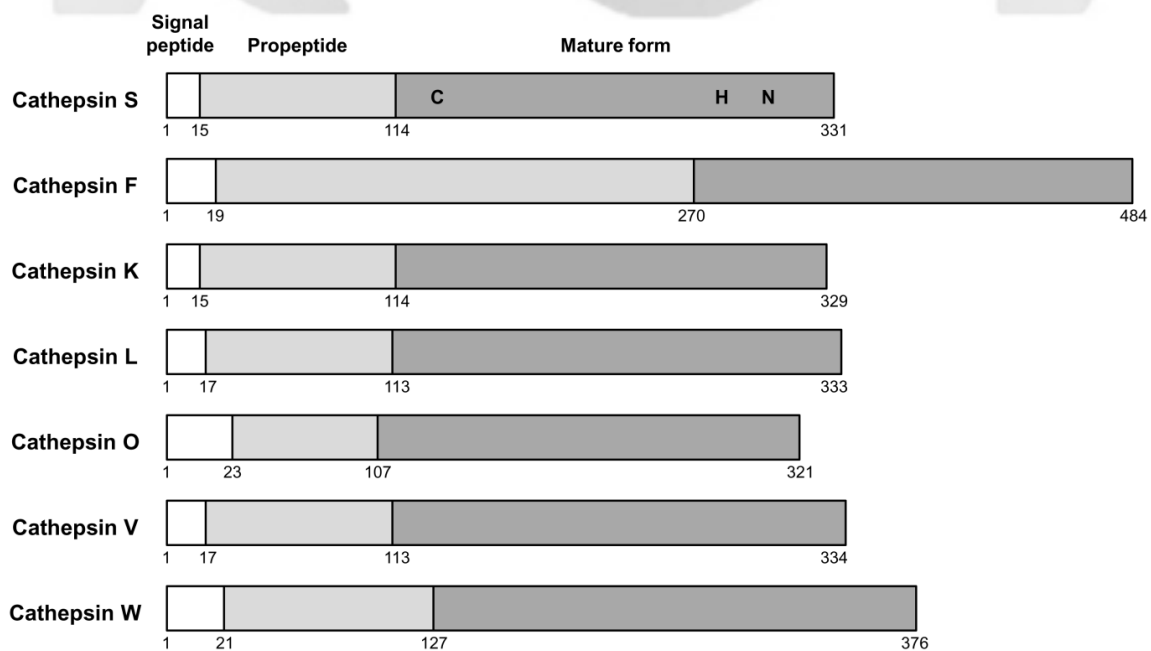


Fig. 1. The schematic domains of cysteine cathepsins. Each cysteine cathepsin is composed of a signal peptide sequence, propeptide sequence, and catalytically active mature form domain. The mature domain contains catalytic triad (CHN) of a cysteine 25, histidine 159, and an asparagine residue 175.

수지상세포와 같은 항원제시세포에서 발현이 높다[16, 21, 60, 78]. 또한 내피세포와 다양한 악성종양세포에서는 발현이 높게 나타나는 반면, 정상 상피 각질세포나 가슴샘상피세포에서는 발현이 없다[25, 28, 107]. 생화학적으로 cathepsin S는 다른 종류의 cysteine cathepsin과 다르게 중성 pH나 약알칼리성 pH에서도 안정화되기 때문에 지속적으로 활성도가 유지된다. 따라서, 산성 pH 환경인 리소솜에서 활성화를 가지는 다른 종류의 cysteine cathepsin과 다르게 cathepsin S는 리소솜 밖에서도 안정성이 유지된다[42]. 처음에 리소솜 내에 존재하는 cathepsin S가 세포질로 유출되면 세포 표면으로 이동하여 세포 외 기질 단백질의 분해를 유도함으로써, 결과적으로 암세포의 전이를 증가시킨다[30, 55]. 지난 10여 년 동안, 면역 반응에 관련하여 MHC class II의 항원 제시에서 cathepsin S의 역할에 대한 연구가 지속되었지만, 최근에는 다양한 형태의 암세포에서 cathepsin S의 역할에 대한 연구가 진행되고 있다[25, 33, 46, 89]. 또한, cathepsin S의 비정상적인 발현은 암세포의 증식과 혈관신생을 조절할 수 있으므로 질병 치료에 있어 중요한 표적이 될 수 있다.

암세포에서 cathepsin S의 역할

Cathepsin S에 의한 apoptosis

Apoptosis는 프로그램화 된 세포사멸(programmed cell death)이며 다세포 생물에서 발생 단계 및 다양한 환경에서 일어난다. 생화학적인 특징으로는 원형질막의 blebbing과 염색체 응축(chromatin condensation), DNA의 분절이 나타난다[81]. 리소솜은 많은 가수분해 효소를 가지고 있기 때문에 apoptosis 과정을 조절 할 수 있는 중요한 세포 소기관이며, 리소솜의 막 투과화(lysosomal membrane permeabilization, LMP)을 통해 유출된 cathepsin에 의해서 apoptosis가 조절된다[38]. Cathepsin S를 타겟으로 하여 유도되는 apoptosis에는 다양한 신호 전달 경로가 관련되어 있다. 비인두암세포에서 cathepsin S 억제제인 6r에 의해 anti-apoptotic protein인 Bcl-2와 Bcl-xL의 발현이 감소하고 미토콘드리아 막 탈분극을 통한 apoptosis를 유도한다[13]. 또한, 신장암세포에서 cathepsin S 억제제인 Z-FL-COCHO (ZFL)은 미토콘드리아에서 생성되는 활성산소에 의해 Bcl-2의 발현을 감소시키며 LMP의 증가를 통해 리소솜 내에 있는 다른 cysteine cathepsin인 B, D를 세포질로 유출함으로써, 기존 항암제에 대한 민감성을 증진시킨다[84]. 또한 ZFL은 endoplasmic reticulum (ER) stress를 유도하여 세포사멸 증진 단백질(pro-apoptotic protein)인 Bim의 발현을 증가시킴으로써 oxaliplatin 매개 apoptosis를 증가시킨다[85]. 반면, 또 다른 억제제인 Z-Phe-Gly-NHO-Bz는 림프종과 백혈병에서 미토콘드리아와 caspase 비의존적인 apoptosis를 유도한다[112]. Cathepsin S 활성을 막는 억제제 뿐만 아니라, cathepsin S 발현의 결핍만으로도 간암세포의 apoptosis가 증가한다[23]. 따라서, cathepsin S는 다양한 종류의 암세포에

서 세포사멸을 유도할 수 있기 때문에 암치료의 강력한 표적이 될 수 있다.

Cathepsin S에 의한 autophagy

Autophagy는 세포질에 존재하는 손상된 단백질과 세포 소기관을 제거하고 분해하는 과정으로, 지속적이거나 과도한 autophagy는 세포사멸을 유도한다[43]. Autophagy가 일어나는 동안, 자가포식소체(autophagosome)에 둘러싸인 단백질과 세포 소기관은 리소솜의 결합으로 분해된다. Autophagy는 산화적 스트레스(oxidative stress)나 영양분 결핍과 같은 환경에서 일어나며, 세포 내 구성성분의 합성과 분해, 재생을 조절하여 세포 내 에너지의 균형을 유지함으로써 세포 생존에 관여한다. 하지만, 오히려 과도한 autophagy의 활성화는 세포의 사멸을 유도한다[14]. 따라서, autophagy는 환경적인 스트레스 반응에 따라 세포에게 좋은 영향을 주거나 나쁜 영향을 줄 수 있다. 이전 보고에 따르면, autophagy가 진행되는 과정의 마지막 단계에서 리소솜이 필요하기 때문에 리소솜 내에 존재하는 가수분해효소인 cathepsin과 autophagy간의 연관성에 대해 제시되었다[48, 98]. Cathepsin S는 tumor-associated macrophages (TAM)에서 발현이 높기 때문에 TAM에서 autophagy를 활성화시키며, 결과적으로 M2 유형의 TAM을 조절함으로써 종양 발달에 영향을 미친다[108]. 반면, 암세포에서는 cathepsin S의 억제에 의해 autophagy가 유도된다. 교모세포종에서 cathepsin S 억제제에 의해 생성된 활성산소가 autophagy 매개의 apoptosis를 유도하며, 비인두암세포는 EGFR/ERK 경로를 통하여 autophagy의 활성화를 통한 apoptosis가 일어난다[13, 110]. 따라서, cathepsin S 억제에 의한 항암효과에 autophagy의 관련성을 확인할 수 있다.

Cathepsin S에 의한 혈관신생(angiogenesis)

혈관신생(angiogenesis)는 기존에 존재하는 혈관으로부터 새로운 혈관이 형성되는 생리학적 과정이다. Angiogenesis는 세포의 성장과 발달에 있어 조직의 과립화를 위한 극히 정상적이고 생존적인 과정이다[67]. 특히 종양의 발달과정에서 중요하며, 종양의 크기가 직경 1-2 mm에 도달하였을 때 종양의 지속적인 성장을 위하여 angiogenesis 과정이 필요하다[66]. 이는 초기의 암이 악성으로 성장하는데 필요한 기본 과정으로, 종양에서 angiogenesis의 결합은 새로운 항암 치료 전략이 될 수 있다[111]. Vascular endothelial growth factor (VEGF)를 타겟으로 한 항체나 억제제는 angiogenesis를 억제하는 효과가 상당히 뛰어나다[20, 103]. 하지만 그 효과가 일시적으로 나타나며, 일부 환자에서 저항성과 독성이 나타나기 때문에 angiogenesis를 막는 새로운 치료 전략이 필요하다. Cathepsin S는 angiogenesis에서 중요한 역할을 한다. 인간 제대정맥 내피세포(HUVEC)에서 VEGF에 의해 생성된 혈관은 cathepsin S 억제제에 의해 감소한다[12]. 또한 cathepsin S의 발현을 억제하면 세포 밖으로 VEGF의 유출이 감소하고 혈관 생성도

줄어든다[23]. 이를 통하여, 종양미세환경(tumor microenvironment)에서 cathepsin S의 중요성을 확인할 수 있다.

Cathepsin S에 의한 세포전이(metastasis)

암세포는 주변의 조직에 침윤하고 종양을 전이시키기 위해서 세포 외 기질을 구성하는 단백질에 결합하여 타겟 단백질을 분해한다. 세포 외 기질 단백질의 분해를 통해 기존의 종양에서 빠져 나온 암세포는 인체의 다른 장기나 부위로 이동할 수 있는데, 이 과정을 전이(metastasis)라고 한다[63]. 전이는 암세포의 침윤(invasion)과 이동(migration)이라는 두 가지의 중요한 과정이 존재하며, 이를 통하여 암환자의 예후가 결정되기 때문에 종양 치료에 있어 암세포의 전이를 억제하는 것은 매우 중요하다. Cathepsin S와 암세포 전이에 대한 연구는 신경교종세포에서 처음으로 진행되었고, cathepsin S 억제제인 morpholineurea-leu-homophe-vinylsulphone (LHVS)에 의해서 신경교종세포의 전이가 감소하였다[27]. 이후, 대장암 세포와 폐암세포에서도 cathepsin S를 타겟으로 한 억제제와 항체에 의해 cathepsin S 매개의 세포 외 기질 단백질의 가수분해가 억제되어 암세포의 전이가 감소하였다[8, 12]. 또한 cathepsin S의 발현이 높은 위암 세포와 간암세포에는 cathepsin S의 발현만 낮춰도 암세포의 전이가 억제된다[23, 109]. 따라서, cathepsin S가 암세포의 전이를 조절하는데 강력한 타겟이 될 수 있다.

Cathepsin S와 다양한 질병간의 상관관계

다른 protease와 마찬가지로, 최근 연구에서 많은 기질을 가지고 있는 cathepsin S와 다양한 질병간의 상관관계에 대해 보고하였으며, 다양한 연구 방법의 개발에 따라 질병에서의 cathepsin S의 기능에 대한 연구가 진행되고 있다[7]. 자가면역 질환(autoimmune disease)은 숙주가 자가항원을 외부 독립체로 인식하여 이에 대한 면역 반응이 증가되고 결과적으로 부적절한 염증 반응이 과도하게 발생함으로써 생기는 질환이다. 이 질환을 치료하기 위해서는 자가항원의 출현을 막고 지연시키기 위한 전략이 필요하다. Cathepsin S는 염증 반응을 통하여 생성되는 단백질 중 하나로, cathepsin S가 유전적으로 결핍되었을 때 MHC II의 항원제시를 억제하기 때문에 면역계 질환에서 중요한 타겟으로 각광받고 있다[15]. 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis)은 만성적인 염증성 자가면역질환으로 연골이 파괴되고 뼈가 침식되는 특징을 가진다[26]. 관절염 동물 모델에서 cathepsin S의 발현이 높게 나타나는데, 이는 cathepsin S 억제제인 CSI-75에 의해 질병 스코어와 질환의 진행이 감소하였다[5]. 또한, 류마티스성 관절염을 앓는 환자 샘플에서도 cathepsin S의 발현이 높으며 protease의 발현 여부를 통하여 류마티스성 관절염의 진행 정도를 예측할 수 있다[71].

심혈관 질환(cardiovascular disease)은 심장과 주요 동맥에서 발생하는 질환으로, cathepsin S는 동맥경화증이나 복부대동맥류와 같은 질병의 발병에 중요한 역할을 한다. 콜레스테

롤과 같은 지질단백질이 동맥에 축적되어 유발되는 동맥경화증은, 염증 면역 반응에 의해 동맥류 벽에 atheroma를 형성한다[56]. 면역 세포는 지속적으로 protease를 보충하기 때문에 atheroma과 주변 조직에서 cathepsin S의 발현이 높다[90]. 동물 모델에서 cathepsin S의 발현을 감소시켰을 때, 동맥에서 atheroma의 크기가 감소하고 동맥경화증이 억제되었다[91]. 복부대동맥류는 상대적으로 증상이 나타나지 않는 심혈관 질환으로, 혈관에서 엘라스틴과 콜라겐을 파괴한다. 면역화학염색법을 이용하여 복부대동맥류 환자 샘플에서 cathepsin S의 발현이 높다고 보고되었으며, 복부대동맥류 동물 모델에서 cathepsin S 결핍 시 질병의 진행이 억제되었다[58, 74].

많은 연구를 통하여 암의 진행에서 cysteine cathepsin의 역할을 확인하였으며, 특히 cathepsin S의 경우 혈관신생에 매우 중요하다[86]. 유전적으로 cathepsin S가 결핍된 모델에서 혈관신생이 감소할 뿐만 아니라 종양의 전이와 크기가 억제되며, 결과적으로 암세포사멸을 유도해 종양의 성장을 막는다. 따라서, 종양의 성장과 진행에 있어서 cathepsin S의 역할이 중요하다[31]. 또한, 대장암이나 전립선암, 유방암세포에서 cathepsin S 억제제에 의해 전이와 혈관형성이 감소하며, 이는 단독 처리 이외에도 다른 항암제와 병합치리시 뛰어난 항암 효과를 보인다[9, 84, 85].

Cathepsin S 억제제를 이용한 항암 효과

Cathepsin S를 표적으로 하는 다양한 저분자 화합물의 개발이 활발히 진행되고 있다[37]. 이 화합물은 비가역성과 가역성 억제제로 분류되며, 친전자성(electrophilic)을 가지고 있어 cathepsin S의 활성부위 및 cysteine 잔기에 직접 결합하여 활성도를 억제하는 효과가 있다(Table 2) [52]. 현재까지 개발된 cathepsin S 억제제는 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 알츠하이머병과 같은 질병 치료에 많이 사용 될 뿐만 아니라 암 치료에도 사용된다.

Broad-spectrum cathepsin 억제제

Cysteine cathepsin 억제제로 처음 발견된 E-64D는 직접적으로 cysteine 잔기에 공유 결합하여 알킬화를 유도함으로써 cysteine cathepsin의 단백질 가수분해 능력을 억제한다[4]. E-64D는 cathepsin C를 제외한 모든 cysteine cathepsin의 기능을 억제하며, 암세포의 전이와 성장을 막는다[75]. 비가역성을 지닌 또 다른 cysteine cathepsin 억제제인 JPM-OEt는 동물 이중 이식 모델에서 혈관신생과 전이를 억제한다[39]. 또한 기존에 사용되는 항암제인 cyclophosphamide와 함께 처리하면 종양의 크기가 줄어든다[6]. Z-Phe-Gly-NHO-Bz는 유방암, 전립선암, 뇌암, 자궁암에서 세포사멸을 유도하는 반면, 정상 말초 혈액 세포에서는 독성이 나타나지 않는다[113].

Cathepsin S 선택적(selective) 억제제

Cathepsin S를 선택적으로 억제하는 단일 클론 항체인

Table 2. The cathepsin S inhibitors used in cancer/ clinical trials

Type	Compounds	Target	Mechanism of action
Broad-spectrum	Z-Phe-Gly-NHO-Bz	Cathepsin S, B, L	Irreversible
	E-64D	All cysteine cathepsins except C	Irreversible
	JPM-OEt	All cathepsins	Irreversible
Selective	Fsn0503	Cathepsin S	Irreversible
	LHVS	Cathepsin S	Irreversible
	ZFL	Cathepsin S	Reversible
	α -ketoamides	Cathepsin S	—
	LY3000328	Cathepsin S	—

LHVS, Morpholineurea-leu-homophe-vinylsulphone; ZFL, Z-FL-COCHO.

Fsn0503의 경우, 결장암세포의 전이 및 혈관형성 억제와 동물 이종이식 모델에서의 종양 형성과 신생 혈관 생성을 억제하였다[8]. 또한, 결장암 치료의 항암화학요법 중 하나인 CPT-11는 cathepsin S의 발현 증가에 따라 저항성이 나타나는데, 이는 Fsn0503와의 병합치리에 의해 세포사멸이 유도되어 CPT-11

에 대한 내성을 극복하고 민감성을 증진시킨다[9]. 뿐만 아니라 내피세포에서는 Fsn0503에 의한 혈관신생이 억제되며 항 혈관내피세포성장인자(anti-VEGF)에 의한 angiogenesis 억제 효과를 상승시킨다[106]. Cathepsin S의 비가역성 억제제인 LHVS는 뇌암 세포의 전이를 억제하고 세포사멸을 유도한다

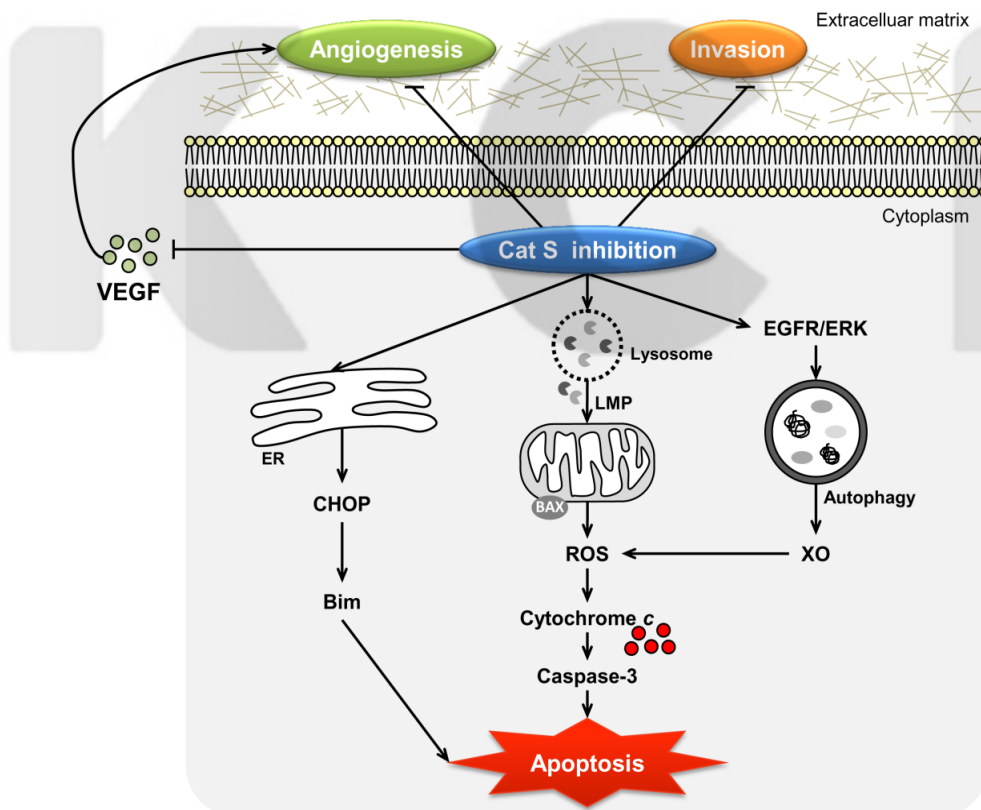


Fig. 2. The roles of cathepsin S inhibition in cancer cells. Inhibition of cathepsin S induces lysosomal membrane permeabilization (LMP). Damaged mitochondria increases mitochondrial ROS, releases cytochrome *c* to cytoplasm and activates caspase-3, eventually induces apoptosis. Moreover, inhibition of cathepsin S induces autophagy through the activation of EGFR/ERK signaling pathway, and then induces mitochondria-mediated apoptosis. In addition, inhibition of cathepsin S enhances anti-cancer-induced apoptosis via Bim upregulation. Furthermore, inhibition of cathepsin S suppresses secretion of VEGF and the degradation of extracellular matrix proteins, resulting in inhibition of angiogenesis and invasion. Abbreviation. Cat S, cathepsin S; ER, endoplasmic reticulum; CHOP, C/EBP homologous protein; Bim, BCL2 like 11; BAX, BCL2 associated X; ROS, reactive oxygen species; EGFR, epidermal growth factor receptor; ERK, extracellular signal - regulated kinases; XO, xanthine oxidase; VEGF, vascular endothelial growth factor.

[110]. Cathepsin S의 가역성 억제제인 ZFL은 비인두암세포에서 활성산소 매개 세포사멸을 유도하며, 뇌암 세포에서 autophagy 매개의 세포사멸을 유도한다[34, 110]. 뿐만 아니라 신장암세포에서 ER stress 유도를 통한 Bim의 발현이 증가되어 oxalipatin 매개 세포사멸 효과를 상승시키고, 미토콘드리아에서 생성되는 활성산소의 증가를 통해 Bcl-2와 c-FLIP의 발현이 억제되고 기존 항암제인 TRAIL에 대한 세포사멸 민감성을 증진시킨다[84, 85]. Cathepsin S 억제를 위해 최근에 새롭게 합성되어진 α -케토아마이드(α -ketoamide) 화합물은 세포사멸을 유도하고 혈관형성 및 전이를 억제함으로써 비인두암, 폐암, 피부암과 같은 다양한 암세포에서 항암 효과를 나타낸다[12, 13, 92]. 또 다른 cathepsin S 억제제인 LY3000328은 plasma에서 cathepsin S의 활성화를 일시적으로 감소시키며, 최근에 안전성과 내약성 및 약동성을 평가하는 임상 1상 시험을 완료하였다[68]. Cathepsin S 억제제는 현재 류마티스성 관절염, 건선 및 신경성 통증 치료를 위한 임상 시험이 진행되고 있으며, 나아가 염증성 질환 및 종양 치료에 임상적으로 평가될 것으로 생각된다.

결론

Cathepsin S는 리소좀의 cysteine protease로 비장이나 B 세포나 대식세포, 수지상세포와 같은 항원제시세포에서 발현이 높다. Cathepsin S의 주요 역할은 MHC class II의 항원제시에 관련된 불변 사슬(invariant chain)을 분해하는 것으로, 면역 체계가 정상적인 기능을 하는데 매우 중요하다. 따라서, cathepsin S는 자가면역질환을 치료하는데 매우 흥미로운 치료 표적이 될 수 있다. 뿐만 아니라, cathepsin S는 다양한 암세포에서 발현이 높기 때문에 종양의 진행을 촉진하고 좋지 않은 예후를 가지게 한다. 따라서, 암세포에서 cathepsin S를 타겟으로 하는 저분자 물질을 이용하여 다양한 기전 조절을 통한 항암효과가 나타난다(Fig. 2). Cathepsin S를 타겟으로 한 항암 효과로는 apoptosis의 유도와 autophagy 매개 세포사멸의 증가 및 혈관신생과 전이 억제가 나타난다. 또한, cathepsin S를 타겟으로 하는 저분자 물질을 이용하여 기존 항암제에 대한 저항성을 극복하고 더 강한 항암작용을 기대 할 수 있다. 따라서 cathepsin S는 다양한 병리학적 질환에서 질병의 진단과 예후를 예측할 수 있는 강력한 바이오마커로, 암을 포함한 여러 질환을 치료하는 데 있어 뛰어난 치료 표적이 될 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구비는 2016년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을(NRF-2016R1A2B2013393)받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

- Alatrash, G., Garber, H. R., Zhang, M., Sukhumalchandra, P., Qiu, Y., Jakher, H., Perakis, A. A., Becker, L., Yoo, S. Y., Dwyer, K. C., Coombes, K., Talukder, A. H., John, L. S. S., Senyukov, V., Lee, D. A., Sergeeva, A., He, H., Ma, Q., Armistead, P. M., Roszik, J., Mittendorf, E. A., Mollndrem, J. J., Hawke, D., Lizee, G. and Kornblau, S. M. 2017. Cathepsin G is broadly expressed in acute myeloid leukemia and is an effective immunotherapeutic target. *Leukemia* **31**, 234-237.
- Appelqvist, H., Waster, P., Kagedal, K. and Ollinger, K. 2013. The lysosome: from waste bag to potential therapeutic target. *J. Mol. Cell. Biol.* **5**, 214-226.
- Azuma, T., Yamada, M., Murakita, H., Nishikawa, Y., Kohli, Y., Yamamoto, K. and Hori, H. 1995. Cathepsin E expressed in pancreatic cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* **362**, 363-366.
- Barrett, A. J., Kembhavi, A. A., Brown, M. A., Kirschke, H., Knight, C. G., Tamai, M. and Hanada, K. 1982. L-trans-Epoxysuccinyl-leucylamido(4-guanidino)butane (E-64) and its analogues as inhibitors of cysteine proteinases including cathepsins B, H and L. *Biochem. J.* **201**, 189-198.
- Baugh, M., Black, D., Westwood, P., Kinghorn, E., McGregor, K., Bruin, J., Hamilton, W., Dempster, M., Claxton, C., Cai, J., Bennett, J., Long, C., McKinnon, H., Vink, P., den Hoed, L., Gorecka, M., Vora, K., Grant, E., Percival, M. D., Boots, A. M. and van Lierop, M. J. 2011. Therapeutic dosing of an orally active, selective cathepsin S inhibitor suppresses disease in models of autoimmunity. *J. Autoimmun.* **36**, 201-209.
- Bell-McGuinn, K. M., Garfall, A. L., Bogoyo, M., Hanahan, D. and Joyce, J. A. 2007. Inhibition of cysteine cathepsin protease activity enhances chemotherapy regimens by decreasing tumor growth and invasiveness in a mouse model of multistage cancer. *Cancer Res.* **67**, 7378-7385.
- Berger, A. B., Vitorino, P. M. and Bogoyo, M. 2004. Activity-based protein profiling: applications to biomarker discovery, in vivo imaging and drug discovery. *Am. J. Pharmacogenomics* **4**, 371-381.
- Burden, R. E., Gormley, J. A., Jaquin, T. J., Small, D. M., Quinn, D. J., Hegarty, S. M., Ward, C., Walker, B., Johnston, J. A., Olwill, S. A. and Scott, C. J. 2009. Antibody-mediated inhibition of cathepsin S blocks colorectal tumor invasion and angiogenesis. *Clin. Cancer Res.* **15**, 6042-6051.
- Burden, R. E., Gormley, J. A., Kuehn, D., Ward, C., Kwok, H. F., Gazdaru, M., McClurg, A., Jaquin, T. J., Johnston, J. A., Scott, C. J. and Olwill, S. A. 2012. Inhibition of Cathepsin S by Fsn0503 enhances the efficacy of chemotherapy in colorectal carcinomas. *Biochimie* **94**, 487-493.
- Chai, Y., Wu, W., Zhou, C. and Zhou, J. 2012. The potential prognostic value of cathepsin D protein in serous ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* **286**, 465-471.
- Chauhan, S. S., Goldstein, L. J. and Gottesman, M. M. 1991. Expression of cathepsin L in human tumors. *Cancer Res.* **51**, 1478-1481.
- Chen, J. C., Uang, B. J., Lyu, P. C., Chang, J. Y., Liu, K.

- J., Kuo, C. C., Hsieh, H. P., Wang, H. C., Cheng, C. S., Chang, Y. H., Chang, M. D., Chang, W. S. and Lin, C. C. 2010. Design and synthesis of alpha-ketoamides as cathepsin S inhibitors with potential applications against tumor invasion and angiogenesis. *J. Med. Chem.* **53**, 4545-4549.
13. Chen, K. L., Chang, W. S., Cheung, C. H., Lin, C. C., Huang, C. C., Yang, Y. N., Kuo, C. P., Kuo, C. C., Chang, Y. H., Liu, K. J., Wu, C. M. and Chang, J. Y. 2012. Targeting cathepsin S induces tumor cell autophagy via the EGFR-ERK signaling pathway. *Cancer Lett.* **317**, 89-98.
14. Codogno, P. and Meijer, A. J. 2005. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ.* **12 Suppl 2**, 1509-1518.
15. Conus, S. and Simon, H. U. 2010. Cathepsins and their involvement in immune responses. *Swiss Med. Wkly.* **140**, w13042.
16. Costantino, C. M., Ploegh, H. L. and Hafler, D. A. 2009. Cathepsin S regulates class II MHC processing in human CD4+ HLA-DR+ T cells. *J. Immunol.* **183**, 945-952.
17. Decock, J., Obermajer, N., Vozelj, S., Hendrickx, W., Paridaens, R. and Kos, J. 2008. Cathepsin B, cathepsin H, cathepsin X and cystatin C in sera of patients with early-stage and inflammatory breast cancer. *Int. J. Biol. Markers* **23**, 161-168.
18. Dian, D., Vrekoussis, T., Shabani, N., Mylonas, I., Kuhn, C., Schindlbeck, C., Navrozoglou, I., Friese, K., Makrigiannakis, A. and Jeschke, U. 2012. Expression of cathepsin-D in primary breast cancer and corresponding local recurrence or metastasis: an immunohistochemical study. *Anticancer Res.* **32**, 901-905.
19. Drenth, J., Jansonius, J. N., Koekoek, R., Swen, H. M. and Wolthers, B. G. 1968. Structure of papain. *Nature* **218**, 929-932.
20. Dreves, J., Muller-Driver, R., Wittig, C., Fuxius, S., Esser, N., Hugenschmidt, H., Konerding, M. A., Allegrini, P. R., Wood, J., Hennig, J., Unger, C. and Marme, D. 2002. PTK787/ZK 222584, a specific vascular endothelial growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, affects the anatomy of the tumor vascular bed and the functional vascular properties as detected by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Cancer Res.* **62**, 4015-4022.
21. Driessen, C., Bryant, R. A., Lennon-Dumenil, A. M., Villadangos, J. A., Bryant, P. W., Shi, G. P., Chapman, H. A. and Ploegh, H. L. 1999. Cathepsin S controls the trafficking and maturation of MHC class II molecules in dendritic cells. *J. Cell Biol.* **147**, 775-790.
22. Ebert, M. P., Kruger, S., Fogeron, M. L., Lamer, S., Chen, J., Pross, M., Schulz, H. U., Lage, H., Heim, S., Roessner, A., Malfetheriner, P. and Rocken, C. 2005. Overexpression of cathepsin B in gastric cancer identified by proteome analysis. *Proteomics* **5**, 1693-1704.
23. Fan, Q., Wang, X., Zhang, H., Li, C., Fan, J. and Xu, J. 2012. Silencing cathepsin S gene expression inhibits growth, invasion and angiogenesis of human hepatocellular carcinoma in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **425**, 703-710.
24. Fan, X., Wang, C., Song, X., Liu, H., Li, X. and Zhang, Y. 2018. Elevated Cathepsin K potentiates metastasis of epithelial ovarian cancer. *Histol. Histopathol.* **11960**.
25. Fernandez, P. L., Farre, X., Nadal, A., Fernandez, E., Peiro, N., Sloane, B. F., Shi, G. P., Chapman, H. A., Campo, E. and Cardesa, A. 2001. Expression of cathepsins B and S in the progression of prostate carcinoma. *Int. J. Cancer* **95**, 51-55.
26. Firestein, G. S. 2005. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* **11**, S39-44.
27. Flannery, T., Gibson, D., Mirakhur, M., McQuaid, S., Greenan, C., Trimble, A., Walker, B., McCormick, D. and Johnston, P. G. 2003. The clinical significance of cathepsin S expression in human astrocytomas. *Am. J. Pathol.* **163**, 175-182.
28. Flannery, T., McQuaid, S., McGoohan, C., McConnell, R. S., McGregor, G., Mirakhur, M., Hamilton, P., Diamond, J., Cran, G., Walker, B., Scott, C., Martin, L., Ellison, D., Patel, C., Nicholson, C., Mendelow, D., McCormick, D. and Johnston, P. G. 2006. Cathepsin S expression: An independent prognostic factor in glioblastoma tumours-A pilot study. *Int. J. Cancer* **119**, 854-860.
29. Georges, S., Ruiz Velasco, C., Trichet, V., Fortun, Y., Heymann, D. and Padrines, M. 2009. Proteases and bone remodelling. *Cytokine Growth Factor Rev.* **20**, 29-41.
30. Gocheva, V. and Joyce, J. A. 2007. Cysteine cathepsins and the cutting edge of cancer invasion. *Cell Cycle* **6**, 60-64.
31. Gocheva, V., Zeng, W., Ke, D., Klimstra, D., Reinheckel, T., Peters, C., Hanahan, D. and Joyce, J. A. 2006. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis. *Genes Dev.* **20**, 543-556.
32. Gong, F., Peng, X., Luo, C., Shen, G., Zhao, C., Zou, L., Li, L., Sang, Y., Zhao, Y. and Zhao, X. 2013. Cathepsin B as a potential prognostic and therapeutic marker for human lung squamous cell carcinoma. *Mol. Cancer* **12**, 125.
33. Gormley, J. A., Hegarty, S. M., O'Grady, A., Stevenson, M. R., Burden, R. E., Barrett, H. L., Scott, C. J., Johnston, J. A., Wilson, R. H., Kay, E. W., Johnston, P. G. and Olwill, S. A. 2011. The role of Cathepsin S as a marker of prognosis and predictor of chemotherapy benefit in adjuvant CRC: a pilot study. *Br. J. Cancer* **105**, 1487-1494.
34. Huang, C. C., Chen, K. L., Cheung, C. H. and Chang, J. Y. 2013. Autophagy induced by cathepsin S inhibition induces early ROS production, oxidative DNA damage, and cell death via xanthine oxidase. *Free Radic. Biol. Med.* **65**, 1473-1486.
35. Ishida, M., Kojima, F. and Okabe, H. 2013. Cathepsin K expression in basal cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **27**, e128-130.
36. Jechorek, D., Votapek, J., Meyer, F., Kandulski, A., Roessner, A. and Franke, S. 2014. Characterization of cathepsin X in colorectal cancer development and progression. *Pathol. Res. Pract.* **210**, 822-829.
37. Jedinak, A. and Maliar, T. 2005. Inhibitors of proteases as anticancer drugs. *Neoplasma* **52**, 185-192.
38. Johansson, A. C., Appelqvist, H., Nilsson, C., Kagedal, K., Roberg, K. and Ollinger, K. 2010. Regulation of apoptosis-

- associated lysosomal membrane permeabilization. *Apoptosis* **15**, 527-540.
39. Joyce, J. A., Baruch, A., Chehade, K., Meyer-Morse, N., Giraudo, E., Tsai, F. Y., Greenbaum, D. C., Hager, J. H., Bogyo, M. and Hanahan, D. 2004. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis. *Cancer Cell* **5**, 443-453.
 40. Joyce, J. A. and Hanahan, D. 2004. Multiple roles for cysteine cathepsins in cancer. *Cell Cycle* **3**, 1516-1619.
 41. Kawakubo, T., Yasukochi, A., Toyama, T., Takahashi, S., Okamoto, K., Tsukuba, T., Nakamura, S., Ozaki, Y., Nishigaki, K., Yamashita, H. and Yamamoto, K. 2014. Repression of cathepsin E expression increases the risk of mammary carcinogenesis and links to poor prognosis in breast cancer. *Carcinogenesis* **35**, 714-726.
 42. Kirschke, H., Wiederanders, B., Bromme, D. and Rinne, A. 1989. Cathepsin S from bovine spleen. Purification, distribution, intracellular localization and action on proteins. *Biochem. J.* **264**, 467-473.
 43. Kondo, Y., Kanzawa, T., Sawaya, R. and Kondo, S. 2005. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 726-734.
 44. Konduri, S., Lakka, S. S., Tasiou, A., Yanamandra, N., Gondi, C. S., Dinh, D. H., Olivero, W. C., Gujrati, M. and Rao, J. S. 2001. Elevated levels of cathepsin B in human glioblastoma cell lines. *Int. J. Oncol.* **19**, 519-524.
 45. Konno-Shimizu, M., Yamamichi, N., Inada, K., Kageyama-Yahara, N., Shiogama, K., Takahashi, Y., Asada-Hirayama, I., Yamamichi-Nishina, M., Nakayama, C., Ono, S., Kodashima, S., Fujishiro, M., Tsutsumi, Y., Ichinose, M. and Koike, K. 2013. Cathepsin E is a marker of gastric differentiation and signet-ring cell carcinoma of stomach: a novel suggestion on gastric tumorigenesis. *PLoS One* **8**, e56766.
 46. Kos, J., Sekimik, A., Kopitar, G., Cimerman, N., Kayser, K., Stremmer, A., Fiehn, W. and Werle, B. 2001. Cathepsin S in tumours, regional lymph nodes and sera of patients with lung cancer: relation to prognosis. *Br. J. Cancer* **85**, 1193-1200.
 47. Kozlowski, L., Wojtukiewicz, M. Z. and Ostrowska, H. 2000. Cathepsin A activity in primary and metastatic human melanocytic tumors. *Arch. Dermatol. Res.* **292**, 68-71.
 48. Kroemer, G. and Jaattela, M. 2005. Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 886-897.
 49. Krueger, S., Kalinski, T., Hundertmark, T., Wex, T., Kuster, D., Peitz, U., Ebert, M., Nagler, D. K., Kellner, U., Malfertheiner, P., Naumann, M., Rocken, C. and Roessner, A. 2005. Up-regulation of cathepsin X in *Helicobacter pylori* gastritis and gastric cancer. *J. Pathol.* **207**, 32-42.
 50. Kruszewski, W. J., Rzepko, R., Wojtacki, J., Skokowski, J., Kopacz, A., Jaskiewicz, K. and Drucis, K. 2004. Overexpression of cathepsin B correlates with angiogenesis in colon adenocarcinoma. *Neoplasia* **51**, 38-43.
 51. Lecaille, F., Kaleta, J. and Bromme, D. 2002. Human and parasitic papain-like cysteine proteases: their role in physiology and pathology and recent developments in inhibitor design. *Chem. Rev.* **102**, 4459-4488.
 52. Lee-Dutra, A., Wiener, D. K. and Sun, S. 2011. Cathepsin S inhibitors: 2004-2010. *Expert Opin. Ther. Pat.* **21**, 311-337.
 53. Leto, G., Incorvaia, L., Flandina, C., Ancona, C., Fulfaro, F., Crescimanno, M., Sepporta, M. V. and Badalamenti, G. 2016. Clinical impact of cystatin C/cathepsin L and follistatin/activin A systems in breast cancer progression: A preliminary report. *Cancer Invest.* **34**, 415-423.
 54. Leusink, F. K., Koudounarakis, E., Frank, M. H., Koole, R., van Diest, P. J. and Willems, S. M. 2018. Cathepsin K associates with lymph node metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* **18**, 385.
 55. Levicar, N., Strojnik, T., Kos, J., Dewey, R. A., Pilkington, G. J. and Lah, T. T. 2002. Lysosomal enzymes, cathepsins in brain tumour invasion. *J. Neurooncol.* **58**, 21-32.
 56. Libby, P., Ridker, P. M. and Maseri, A. 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **105**, 1135-1143.
 57. Littlewood-Evans, A. J., Bilbe, G., Bowler, W. B., Farley, D., Wlodarski, B., Kokubo, T., Inaoka, T., Sloane, J., Evans, D. B. and Gallagher, J. A. 1997. The osteoclast-associated protease cathepsin K is expressed in human breast carcinoma. *Cancer Res.* **57**, 5386-5390.
 58. Lohoefer, F., Reeps, C., Lipp, C., Rudelius, M., Zimmermann, A., Ockert, S., Eckstein, H. H. and Pelisek, J. 2012. Histopathological analysis of cellular localization of cathepsins in abdominal aortic aneurysm wall. *Int. J. Exp. Pathol.* **93**, 252-258.
 59. Lopez-Otin, C. and Bond, J. S. 2008. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *J. Biol. Chem.* **283**, 30433-30437.
 60. MacIntyre, A. C. and Cutler, D. J. 1988. The potential role of lysosomes in tissue distribution of weak bases. *Biopharm. Drug Dispos.* **9**, 513-526.
 61. Metaye, T., Kraimps, J. L., Goujon, J. M., Fernandez, B., Quellard, N., Ingrand, P., Barbier, J. and Begon, F. 1997. Expression, localization, and thyrotropin regulation of cathepsin D in human thyroid tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 3383-3388.
 62. Nagler, D. K., Kruger, S., Kellner, A., Ziomek, E., Menard, R., Buhtz, P., Krams, M., Roessner, A. and Kellner, U. 2004. Up-regulation of cathepsin X in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* **60**, 109-119.
 63. Nguyen, D. X. and Massague, J. 2007. Genetic determinants of cancer metastasis. *Nat. Rev. Genet.* **8**, 341-352.
 64. Nishikawa, H., Ozaki, Y., Nakanishi, T., Blomgren, K., Tada, T., Arakawa, A. and Suzumori, K. 2004. The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **92**, 881-886.
 65. Okudela, K., Mitsui, H., Woo, T., Arai, H., Suzuki, T., Matsumura, M., Kojima, Y., Umeda, S., Tateishi, Y., Masuda, M. and Ohashi, K. 2016. Alterations in cathepsin L expression in lung cancers. *Pathol. Int.* **66**, 386-392.
 66. Pandya, N. M., Dhalla, N. S. and Santani, D. D. 2006. Angiogenesis—a new target for future therapy. *Vascul. Pharmacol.* **44**, 265-274.
 67. Papetti, M. and Herman, I. M. 2002. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **282**, C947-970.

68. Payne, C. D., Deeg, M. A., Chan, M., Tan, L. H., LaBell, E. S., Shen, T. and DeBrot, D. J. 2014. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the cathepsin S inhibitor, LY3000328, in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **78**, 1334-1342.
69. Petricevic, S. J., Pavlovic, A., Capkun, V., Becic, K. and Durdov, M. G. 2017. Cathepsin K expression in melanoma is associated with metastases. *Histol. Histopathol.* **32**, 711-716.
70. Piao, S. and Amaravadi, R. K. 2016. Targeting the lysosome in cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1371**, 45-54.
71. Pozgan, U., Caglic, D., Rozman, B., Nagase, H., Turk, V. and Turk, B. 2010. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol. Chem.* **391**, 571-579.
72. Puente, X. S., Sanchez, L. M., Gutierrez-Fernandez, A., Velasco, G. and Lopez-Otin, C. 2005. A genomic view of the complexity of mammalian proteolytic systems. *Biochem. Soc. Trans.* **33**, 331-334.
73. Qian, F., Frankfater, A., Steiner, D. F., Bajkowski, A. S. and Chan, S. J. 1991. Characterization of multiple cathepsin B mRNAs in murine B16a melanoma. *Anticancer Res.* **11**, 1445-1451.
74. Qin, Y., Cao, X., Guo, J., Zhang, Y., Pan, L., Zhang, H., Li, H., Tang, C., Du, J. and Shi, G. P. 2012. Deficiency of cathepsin S attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc. Res.* **96**, 401-410.
75. Rofstad, E. K., Mathiesen, B., Kindem, K. and Galappathi, K. 2006. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res.* **66**, 6699-6707.
76. Ruan, H., Hao, S., Young, P. and Zhang, H. 2015. Targeting cathepsin B for cancer therapies. *Horiz. Cancer Res.* **56**, 23-40.
77. Ruan, J., Zheng, H., Rong, X., Rong, X., Zhang, J., Fang, W., Zhao, P. and Luo, R. 2016. Over-expression of cathepsin B in hepatocellular carcinomas predicts poor prognosis of HCC patients. *Mol. Cancer* **15**, 17.
78. Ruckrich, T., Brandenburg, J., Cansier, A., Muller, M., Stevanovic, S., Schilling, K., Wiederanders, B., Beck, A., Melms, A., Reich, M., Driessen, C. and Kalbacher, H. 2006. Specificity of human cathepsin S determined by processing of peptide substrates and MHC class II-associated invariant chain. *Biol. Chem.* **387**, 1503-1511.
79. Ruffell, B., Affara, N. I., Cottone, L., Junankar, S., Johansson, M., DeNardo, D. G., Korets, L., Reinheckel, T., Sloane, B. F., Bogyo, M. and Coussens, L. M. 2013. Cathepsin C is a tissue-specific regulator of squamous carcinogenesis. *Genes Dev.* **27**, 2086-2098.
80. Santamaria, I., Velasco, G., Cazorla, M., Fueyo, A., Campo, E. and Lopez-Otin, C. 1998. Cathepsin L2, a novel human cysteine proteinase produced by breast and colorectal carcinomas. *Cancer Res.* **58**, 1624-1630.
81. Saraste, A. and Pulkki, K. 2000. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc. Res.* **45**, 528-537.
82. Satelur, K. P. and Kumar, G. S. 2017. Immunohistochemical expression of cathepsin D in primary and recurrent squamous cell carcinoma. *J. Contemp. Dent. Pract.* **18**, 795-801.
83. Schweiger, A., Christensen, I. J., Nielsen, H. J., Sorensen, S., Brunner, N. and Kos, J. 2004. Serum cathepsin H as a potential prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Int. J. Biol. Markers* **19**, 289-294.
84. Seo, B. R., Min, K. J., Woo, S. M., Choe, M., Choi, K. S., Lee, Y. K., Yoon, G. and Kwon, T. K. 2017. Inhibition of cathepsin S induces mitochondrial ROS that sensitizes TRAIL-mediated apoptosis through p53-mediated down-regulation of Bcl-2 and c-FLIP. *Antioxid. Redox Signal.* **27**, 215-233.
85. Seo, S. U., Woo, S. M., Min, K. J. and Kwon, T. K. 2018. Z-FL-COCHO, a cathepsin S inhibitor, enhances oxaliplatin-induced apoptosis through upregulation of Bim expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **498**, 849-854.
86. Shi, G. P., Sukhova, G. K., Kuzuya, M., Ye, Q., Du, J., Zhang, Y., Pan, J. H., Lu, M. L., Cheng, X. W., Iguchi, A., Perrey, S., Lee, A. M., Chapman, H. A. and Libby, P. 2003. Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth. *Circ. Res.* **92**, 493-500.
87. Singh, N., Das, P., Gupta, S., Sachdev, V., Srivastava, S., Datta Gupta, S., Pandey, R. M., Sahni, P., Chauhan, S. S. and Saraya, A. 2014. Plasma cathepsin L: a prognostic marker for pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **20**, 17532-17540.
88. Sivaparthi, M., Sawaya, R., Chintala, S. K., Go, Y., Gokaslan, Z. L. and Rao, J. S. 1996. Expression of cathepsin D during the progression of human gliomas. *Neurosci. Lett.* **208**, 171-174.
89. Small, D. M., Burden, R. E., Jaworski, J., Hegarty, S. M., Spence, S., Burrows, J. F., McFarlane, C., Kissenpfennig, A., McCarthy, H. O., Johnston, J. A., Walker, B. and Scott, C. J. 2013. Cathepsin S from both tumor and tumor-associated cells promote cancer growth and neovascularization. *Int. J. Cancer* **133**, 2102-2112.
90. Sukhova, G. K., Shi, G. P., Simon, D. I., Chapman, H. A. and Libby, P. 1998. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* **102**, 576-583.
91. Sukhova, G. K., Zhang, Y., Pan, J. H., Wada, Y., Yamamoto, T., Naito, M., Kodama, T., Tsimikas, S., Witztum, J. L., Lu, M. L., Sakara, Y., Chin, M. T., Libby, P. and Shi, G. P. 2003. Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.* **111**, 897-906.
92. Tsai, J. Y., Lee, M. J., Chang, M. D., Wang, H. C., Lin, C. C. and Huang, H. 2014. Effects of novel human cathepsin S inhibitors on cell migration in human cancer cells. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **29**, 538-546.
93. Tsushima, H., Ueki, A., Matsuoka, Y., Mihara, H. and Hopsu-Havu, V. K. 1991. Characterization of a cathepsin-H-like enzyme from a human melanoma cell line. *Int. J. Cancer* **48**, 726-732.
94. Turk, B. 2006. Targeting proteases: successes, failures and future prospects. *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**, 785-799.
95. Turk, B., Bieth, J. G., Bjork, I., Dolenc, I., Turk, D., Cimerman, N., Kos, J., Colic, A., Stoka, V. and Turk, V. 1995. Regulation

- of the activity of lysosomal cysteine proteinases by pH-induced inactivation and/or endogenous protein inhibitors, cystatins. *Biol. Chem. Hoppe Seyler* **376**, 225-230.
96. Turk, V., Kos, J. and Turk, B. 2004. Cysteine cathepsins (proteases)—on the main stage of cancer? *Cancer Cell* **5**, 409-410.
 97. Turk, V., Stoka, V., Vasiljeva, O., Renko, M., Sun, T., Turk, B. and Turk, D. 2012. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim. Biophys. Acta* **1824**, 68-88.
 98. Uchiyama, Y. 2001. Autophagic cell death and its execution by lysosomal cathepsins. *Arch. Histol. Cytol.* **64**, 233-246.
 99. Vasiljeva, O., Reinheckel, T., Peters, C., Turk, D., Turk, V. and Turk, B. 2007. Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. *Curr. Pharm. Des.* **13**, 387-403.
 100. Vazquez-Ortiz, G., Pina-Sanchez, P., Vazquez, K., Duenas, A., Taja, L., Mendoza, P., Garcia, J. A. and Salcedo, M. 2005. Overexpression of cathepsin F, matrix metalloproteinases 11 and 12 in cervical cancer. *BMC Cancer* **5**, 68.
 101. Verbovsek, U., Motaln, H., Rotter, A., Atai, N. A., Gruden, K., Van Noorden, C. J. and Lah, T. T. 2014. Expression analysis of all protease genes reveals cathepsin K to be overexpressed in glioblastoma. *PLoS One* **9**, e111819.
 102. Villadangos, J. A., Bryant, R. A., Deussing, J., Driessen, C., Lennon-Dumenil, A. M., Riese, R. J., Roth, W., Saftig, P., Shi, G. P., Chapman, H. A., Peters, C. and Ploegh, H. L. 1999. Proteases involved in MHC class II antigen presentation. *Immunol. Rev.* **172**, 109-120.
 103. Vredenburg, J. J., Desjardins, A., Herndon, J. E., 2nd, Dowell, J. M., Reardon, D. A., Quinn, J. A., Rich, J. N., Sathornsumetee, S., Gururangan, S., Wagner, M., Bigner, D. D., Friedman, A. H. and Friedman, H. S. 2007. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin. Cancer Res.* **13**, 1253-1259.
 104. Waghray, A., Keppler, D., Sloane, B. F., Schuger, L. and Chen, Y. Q. 2002. Analysis of a truncated form of cathepsin H in human prostate tumor cells. *J. Biol. Chem.* **277**, 11533-11538.
 105. Wang, Z. and Zhao, X. 1998. [Expression and prognostic relation of cathepsin D in non-small cell lung cancer tissues and lymph nodes]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* **21**, 164-166.
 106. Ward, C., Kuehn, D., Burden, R. E., Gormley, J. A., Jaquin, T. J., Gazdoui, M., Small, D., Bicknell, R., Johnston, J. A., Scott, C. J. and Olwill, S. A. 2010. Antibody targeting of cathepsin S inhibits angiogenesis and synergistically enhances anti-VEGF. *PLoS One* **5**, pii: e12543.
 107. Xu, J., Li, D., Ke, Z., Liu, R., Maubach, G. and Zhuo, L. 2009. Cathepsin S is aberrantly overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *Mol. Med. Rep.* **2**, 713-718.
 108. Yang, M., Liu, J., Shao, J., Qin, Y., Ji, Q., Zhang, X. and Du, J. 2014. Cathepsin S-mediated autophagic flux in tumor-associated macrophages accelerate tumor development by promoting M2 polarization. *Mol. Cancer* **13**, 43.
 109. Yang, Y., Lim, S. K., Choong, L. Y., Lee, H., Chen, Y., Chong, P. K., Ashktorab, H., Wang, T. T., Salto-Tellez, M., Yeoh, K. G. and Lim, Y. P. 2010. Cathepsin S mediates gastric cancer cell migration and invasion via a putative network of metastasis-associated proteins. *J. Proteome Res.* **9**, 4767-4778.
 110. Zhang, L., Wang, H., Xu, J., Zhu, J. and Ding, K. 2014. Inhibition of cathepsin S induces autophagy and apoptosis in human glioblastoma cell lines through ROS-mediated PI3K/AKT/mTOR/p70S6K and JNK signaling pathways. *Toxicol. Lett.* **228**, 248-259.
 111. Zhao, Y. and Adjei, A. A. 2015. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist* **20**, 660-673.
 112. Zhu, D. M. and Uckun, F. M. 2000. Cathepsin inhibition induces apoptotic death in human leukemia and lymphoma cells. *Leuk. Lymphoma* **39**, 343-354.
 113. Zhu, D. M. and Uckun, F. M. 2000. Z-Phe-Gly-NHO-Bz, an inhibitor of cysteine cathepsins, induces apoptosis in human cancer cells. *Clin. Cancer Res.* **6**, 2064-2069.

초록 : 암 치료 표적으로써 cathepsin S

우선민 · 권택규*

(계명대학교 의과대학 면역학교실)

Cathepsin은 리소솜에 존재하는 효소로, 엔도솜-리소솜 경로를 통하여 손상된 단백질의 분해를 유도한다. 이러한 cathepsin은 활성화되는 촉매 잔기 위치(catalytic residue site)에 따라 cysteine, aspartate, serine cathepsin으로 나뉜다. 다양한 암세포에서 cysteine cathepsin은 유전자 증폭이나 전사, 번역, 전사 후 단계를 통해 높은 발현을 유지한다. 특히 cathepsin S의 경우, 다른 cysteine cathepsin과 달리 중성 pH 환경에서도 안정적으로 활성도를 유지하며 특정 조직에서 발현이 제한적이라는 특징을 가지고 있기 때문에 질병의 미세환경에서 중요한 역할을 한다. 면역세포에서의 cathepsin S는 불변 사슬(invariant chain)을 분해하여 항원 제시에 중요한 MHC class II의 활성화를 통해 면역 반응을 조절하며, 암세포에서의 cathepsin S는 전이와 혈관신생을 조절함으로써 암세포의 성장을 증가시키는 역할을 한다. Cathepsin S의 발현 조절에 문제가 생기면 암, 관절염, 심혈관 질환을 포함한 많은 병리학적 현상에 영향을 미친다. 특히 암세포에서 cathepsin S의 발현 억제와 결합은 혈관신생을 억제시킬 뿐만 아니라, 암세포의 성장과 전이를 감소시키고 세포사멸을 유도한다. 따라서, cathepsin S는 암 치료에 있어 좋은 표적이 될 수 있다.

K C I