

전립선암세포주에서 선택적 Cyclooxygenase-2 억제제와 Prostaglandin E₂ 수용체 호현제가 Endothelin계에 미치는 영향

The Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor and Prostaglandin E₂ Receptor Agonists on the Endothelin Axis of Prostate Cancer Cells

Tae Hyoung Kim, Young Sun Kim, Soon Chul Myung, Seung Woon Lee, Eun Ha Won, Tae Houn Kim

From the Department of Urology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose: The enhanced expression of the cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E₂ receptor (EPs) and endothelin-1 (ET-1) axis is known to play a significant role in the development and progression of several malignancies. To date, little work has been done to investigate the relationships between the COX-2, EPs and ET-1 axis in prostate cancer (PC) cells. The aim of this study is to investigate the expression of preproET-1 (PPET-1), ET-1 receptor A (ET_AR), and endothelin converting enzyme-1 (ECE-1) in the PC cell lines and to evaluate the effects of COX-2 and EPs on the expression of PPET-1, ET_AR, and ECE-1.

Materials and Methods: Two PC cell lines, PC-3 and DU-145 cells were used for this study. By performing reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), the mRNA expressions of PPET-1, ET_AR and ECE-1 were detected, and then the mRNA expressions of PPET-1, ET_AR and ECE-1 were detected after being treating the cells with selective COX-2 inhibitor (NS-398), or EP2 (butaprost) and EP4 (misoprostol), which are both agonist of 10⁻¹⁰, 10⁻⁸ and 10⁻⁶M.

Results: PPET-1, ET_AR and ECE-1 mRNA were expressed in both cell lines. After NS-398 treatment, only the PPET-1 mRNA expression was decreased at 4, 8 and 12 hours in the PC-3 cells. EP2 and EP4 agonist induced an increase for the PPET-1, ET_AR and ECE-1 mRNA expressions, compared with the NS-398 treated group (control), in the PC-3 cells.

Conclusions: ET-1/ET_AR and ECE-1, whose expressions are increased by EP2 and EP4, may play key roles in the development and progression of PC via COX-2. A combination treatment with selective inhibitors for COX-2, EPs and ET_AR would be novel approach to prostate cancer therapy. (Korean J Urol 2006;47:195-200)

Key Words: Prostate cancer, Cells, Cyclooxygenase-2, PGE₂ receptors, Endothelins

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 2 호 2006

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김태형 · 김영선 · 명순철
이성운 · 원은하 · 김태홍

접수일자 : 2005년 8월 30일
채택일자 : 2005년 10월 8일

교신저자: 김영선
중앙대학교 용산병원 비뇨기과
서울시 용산구 한강로 3가
65-207
☎ 140-757
TEL: 02-748-9715
FAX: 02-798-8577
E-mail: kthlmk@hanafos.com

서 론

전립선암은 구미의 경우 남성에서 발병률이 가장 높고 사망률이 두 번째이며 최근에는 국내에서도 식생활과 생활 유형의 서구화에 따라 발병률이 급증하는 추세이다.¹ 수술,

방사선요법, 내분비요법 등 여러 치료법이 시도되고 있으나 중국에는 남성호르몬 불응성 전립선암이 되어 사망에 이른다. 실험적인 치료방법으로 단일 항체, cyclin dependent kinase 억제제, matrix metalloproteinase 억제제 및 혈관 형성 억제제 등이 시도되고 있으나 현재까지 의미있는 관해를 보이는 치료는 없다.² 따라서 이러한 약점을 극복할 수 있는

치료방법 또는 치료제의 개발이 시급하다.

Cyclooxygenase (COX)는 arachidonic acid를 prostaglandins (PGs)과 그 외 다른 eicosanoids로 전환시키는 주요 효소로 1형 (COX-1)과 2형 (COX-2)이 있다. COX-1은 대부분의 조직 혹은 세포에서 외부 자극과 상관없이 지속적으로 발현되는 것으로 정상적인 생리기능을 수행한다. COX-2는 성장인자나 종양유전자에 의해 빠르게 발현이 증가되고, 염증반응에 관여한다.³ PGE₂는 종양 및 비종양 세포의 성장을 자극하기도 하고, 반대로 어떤 세포에서는 증식 억제효과가 있는 것으로 알려져 있으며 이러한 상반된 효과는 세포에 따라 PGE₂ 수용체 (prostaglandin E₂ receptors; EPs) 발현의 차이로 인해 발생하는 것으로 추정된다.⁴ 최근 사람에서 EPs는 EP1, EP2, EP3 및 EP4 수용체가 확인되었고, 이들은 서로 다른 세포 내 신호전달계를 통하여 서로 다른 세포기능을 나타낸다.⁵⁻⁸ 본 교실에서는 전립선암세포주 PC-3와 DU-145에서 EP1을 제외하고 EP2, EP3, EP4의 발현을 확인한 바 있다.⁹

Endothelins (ETs)은 ET-1, ET-2, ET-3의 세 가지 형태로 존재하며 1988년 Yanagisawa 등¹⁰에 의하여 돼지 대동맥 내피세포에서 최초로 발견된 물질로 내피세포 혹은 평활근 세포에서 분비되는 강력한 혈관수축제이다.^{10,11} ETs 수용체는 A형 (endothelin receptor A; ET_AR), B형 (ET_BR), C형 (ET_CR)이 있다. ET_AR는 ET-1에 가장 친화력이 있고, ET_BR는 세 종류의 ETs에 같은 친화력이 있으며, ET_CR는 사람에서의 역할이 아직 밝혀지지 않은 상태이다.^{10,11} ET-1은 전립선암, 난소암, 대장암, 자궁경부암, 유방암, 신장암, 폐암, 뇌종양, 흑색종, Kaposi 육종 등 여러 종양과 골 전이 과정에 성장인자 역할을 하고, 많은 종양에서 세포증식, 세포고사억제, 기질개조 (matrix remodelling), 골 침착, 전이에 관여한다.¹² 또한 ETs와 그 수용체는 자가경로 (autocrine pathway)와 측경로 (paracrine pathway)를 가지고 있다. 즉 ET계 (ET-1/ET_AR)가 종양 진행에 매개체 역할을 한다.¹³ ET_AR 길항제인 atrasentan을 경구 복용하였을 때 여러 종양에서 종양의 진행이 억제되었고, 특히 호르몬불응성전립선암의 경우 임상적으로나 생화학적으로 의미 있게 진행이 연장되었다.¹⁴

전립선암에서 COX-2에 의한 주된 산물인 PGE₂와 그 수용체에 대한 많은 연구가 있으나 COX-2 억제제 및 EPs와 ET계의 상호작용에 대한 연구는 많지 않다. 본 연구는 전립선암의 진행과 전이에 관여하는 기전 중 COX-2 억제제 및 EPs와 ET계의 상호작용을 이해하기 위하여 전립선암세포주 PC-3와 DU-145에서 PPET-1, ET_AR, ECE-1의 발현 유무를 확인하고, 선택적 COX-2 억제제와 EP2, EP4 효현제를 처리한 후 이들 세포에서 PPET-1, ET_AR, ECE-1의 발현 변화를 분석하여 상호 관련성을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험에 사용한 종양세포주는 한국 세포주 은행 (Korean Cell Line Bank)에서 남성호르몬 비의존성 전립선암세포주 PC-3와 DU-145를 분양받아 사용하였다. 기본 배지는 RPMI 1640 (Gibco, Carlsbad, USA)에 10% 우태아혈청, L-glutamine, penicillin과 streptomycin을 첨가하여 사용하였고, 배양 용기는 5% CO₂와 95% 공기가 공급되고 적절한 습도와 37°C의 온도가 유지되도록 하였다.

2. 실험방법

1) 세포 준비: 각각 PC-3, DU-145 세포 5x10⁵를 10% 우태아혈청을 함유한 RPMI 1640 배지에 부유시켜 6 well 배양조에 배양하였다. 24시간 배양 후 2% 우태아혈청을 함유한 RPMI 1640 배지에 선택적 COX-2 억제제인 NS-398 (Sigma, St. Louis, USA) 10μM을 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 배양조에서 배양한 PC-3, DU-145 세포주로부터 0, 2, 4, 8, 12, 24시간 간격으로 세포 pellet을 얻었다. 또한 NS-398 10μM을 첨가하고 10시간 배양 후에 EP2 효현제인 butaprost (Cayman, Ann Arbor, USA)와 EP4 효현제인 misoprostol (Sigma, St. Louis, USA)를 각각 10⁻¹⁰, 10⁻⁸, 10⁻⁶M 농도로 처리한 후 14시간 배양 후에 PC-3, DU-145 세포의 pellet을 모아 배지를 완전히 제거한 후 총 RNA를 분리하였다.

2) RNA 분리: 각 세포로부터 RNA는 RNeasy Mini Kit (Qiagen Inc., Hilden, Germany)를 이용하여 제조사의 방법에 따라 총 RNA를 추출하였다. 추출한 RNA는 260nm와 280nm에서 흡광도를 측정하여 RNA의 양과 순도를 확인하여 cDNA 합성에 사용하였다.

3) cDNA 합성: 추출한 RNA 1μg으로부터 cDNA 합성은 Reverse Transcriptase AMV kit (Roche, Mannheim, Germany)를 이용하여 10x reaction buffer (100mM Tris, 500mM KCl, pH 8.3) 4ml, 25mM MgCl₂ 8ml, dNTP mix (dATP, dCTP, dTTP, dGTP, 10mM each) 4ml, oligo-p (dT)₁₅ primer 4ml, RNase inhibitor 2ml, AMV reverse transcriptase 1.6ml에 DEPC-처리된 멸균 증류수를 첨가하여 총 40ml로 만들었다. 역전사 반응은 자동온도조절기 (GeneAmp PCR system 2400, Perkin Elmer, USA)에서 25°C에서 10분, 42°C에서 60분간 반응시키고 역전사 효소의 불활성화를 위해 99°C에서 5분간 반응시켰다.

4) Polymerase chain reaction (PCR)을 이용한 mRNA의 발현: 위의 방법에 의해 합성한 PC-3와 DU-145 세포의 cDNA를 template로 하여 각각의 시발체 (Table 1)를 사용하

Table 1. Primer sequence for RT-PCR

Gene	Primer sequence	Product size (bp)
PPET-1	Sense 5'-TTCTCTCTGCTGTTTGTGGCTT-3'	341
	Antisense 5'-CCAGCACTTCTTGCTTTTTGG-3'	
ECE-1	Sense 5'-CGCTGGAAGTTTTGCCTGAGTGAC-3'	622
	Antisense 5'-CTCTACCATGCACTCGGTCTGACG-3'	
ET _A R	Sense 5'-ACTTCAGCTTTCAAATACATTAACA-3'	675
	Antisense 5'-CTGCTTAAGATGTTTCAGTGAGGGC-3'	
GAPDH	Sense 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'	228
	Antisense 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'	

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction, PPET-1: preproendothelin-1, ET_AR: endothelin receptor A, GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

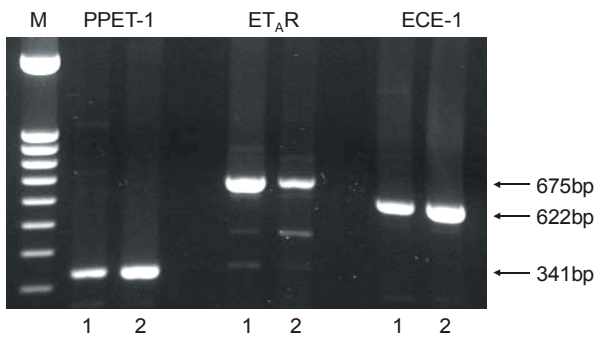


Fig. 1. PC-3 and DU-145 cells express preproET-1 (PPET-1), ET-1 receptor A (ET_AR), and endothelin converting enzyme-1 (ECE-1) (M: marker, 1: PC-3, 2: DU-145).

여 중합효소연쇄반응법으로 PPET-1, ET_AR, ECE-1 유전자를 증폭시켰다. 즉, 반응은 10mM Tris-Cl (pH 8.3), 2mM MgCl₂, 200mM dNTP, 10pM의 각 primer, 0.5 unit Taq polymerase, cDNA 1ml을 가하여 반응액 20ml로 조절하여 수행하였다. 자동온도조절기를 사용하여 각각의 조건에 따라 증폭횟수 30-35회 반응시킨 후 증폭된 유전자 산물을 2% agarose gel에 전기영동하여 mRNA 발현 정도를 확인하였다.

결 과

1. PPET-1, ET_AR, ECE-1 mRNA 발현

전립선암세포주 PC-3와 DU-145에서 역전사중합효소연쇄 반응법으로 확인한 결과, 정상적으로 PPET-1, ET_AR, ECE-1 mRNA가 두 세포 모두에서 발현되었다 (Fig. 1).

2. NS-398 처리 후 PPET-1, ET_AR, ECE-1 mRNA 발현 변화

전립선암세포주 PC-3에 선택적 COX-2 억제제인 NS-398

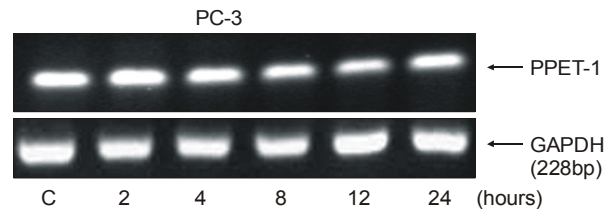


Fig. 2. Time course of the preproET-1 (PPET-1) mRNA expression in the PC-3 and DU-145 cells. The PPET-1 mRNA expression is decreased in the PC-3 cells at 4, 8 and 12 hours after NS-398 10μM treatment (C: control).

10μM을 처리 후 시간대별 PPET-1, ET_AR, ECE-1 mRNA 발현을 확인한 결과, PPET-1만 4, 8, 12시간 경과 시 감소하였고, ET_AR, ECE-1은 차이가 없었다. 전립선암세포주 DU-145에서는 선택적 COX-2 억제제인 NS-398 10μM을 처리 후 시간대별 PPET-1, ET_AR, ECE-1 mRNA 발현을 확인한 결과, 모두에서 발현의 차이가 없었다 (Fig. 2).

3. EP2, EP4 촉진제 처리 후 PPET-1, ET_AR, ECE-1 mRNA 발현 변화

PC-3와 DU-145에 선택적 COX-2 억제제인 NS-398 10μM을 처리한 대조군과 동일 용량의 NS-398과 EP2 효현제인 butaprost와 EP4 효현제인 misoprostol를 10⁻¹⁰, 10⁻⁸, 10⁻⁶M 농도로 처리 시 농도별 PPET-1 mRNA 발현은 PC-3에서는 butaprost, misoprostol의 농도가 증가할수록 증가하였으나 DU-145에서는 차이가 없었다 (Fig. 3). PC-3와 DU-145에 NS-398 10μM을 처리한 대조군과 동일 용량의 NS-398과 butaprost와 misoprostol를 10⁻¹⁰, 10⁻⁸, 10⁻⁶M 농도로 처리 시 농도별 ET_AR mRNA 발현은 PC-3에서는 butaprost, misoprostol의 농도가 증가할수록 증가하였으나, DU-145에서는 차이가 없었다 (Fig. 4). PC-3와 DU-145에 NS-398 10μM을

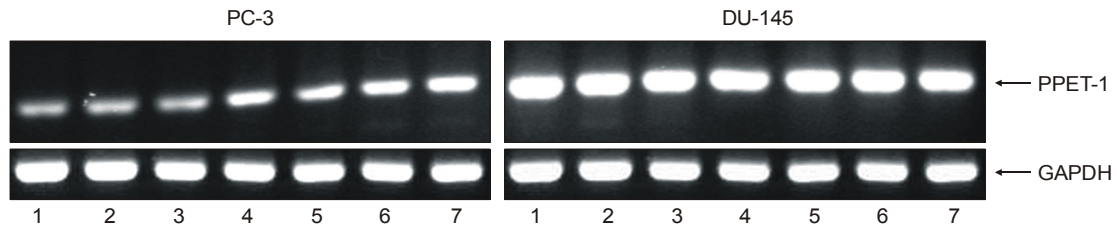


Fig. 3. The preproET-1 (PPET-1) mRNA expression in the PC-3 and DU-145 cells after NS-398 and NS-398 treatment along with various concentration of EP2 and EP4 agonist. The EP2 and EP4 agonists induce an increase in the PPET-1 mRNA expression in the PC-3 cells compared with the NS-398 10 μ M treated group (control), but the PPET-1 mRNA expression is not changed in the DU-145 cells (1: NS-398 10 μ M treated group (control), 2, 3, 4: 1 with 10 $^{-10}$, 10 $^{-8}$, 10 $^{-6}$ M of EP2 agonist, 5, 6, 7: 1 with 10 $^{-10}$, 10 $^{-8}$, 10 $^{-6}$ M of EP4 agonist).

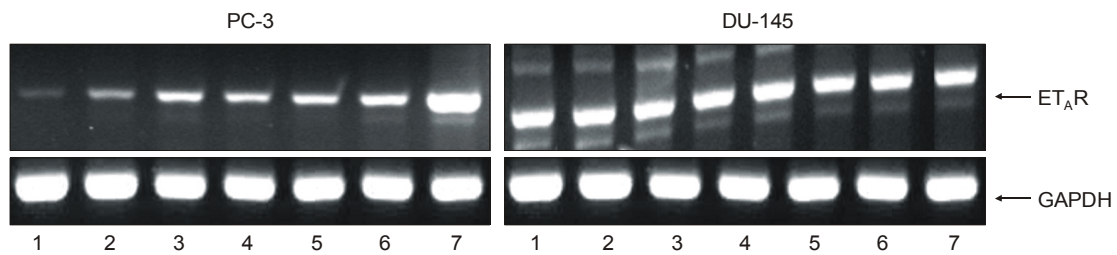


Fig. 4. The ET-1 receptor A (ET_AR) mRNA expression in the PC-3 and DU-145 cells after NS-398 and NS-398 treatment along with treatment with various concentration of EP2 and EP4 agonists. EP2 and EP4 agonists induce an increase in the ET_AR mRNA expression in the PC-3 cells, compared with the NS-398 10 μ M treated group (control) of PC-3 cells, but the ET_AR mRNA expression is not changed in the DU-145 cells (1: NS-398 10 μ M treated group (control), 2, 3, 4: 1 with 10 $^{-10}$, 10 $^{-8}$, 10 $^{-6}$ M of EP2 agonist, 5, 6, 7: 1 with 10 $^{-10}$, 10 $^{-8}$, 10 $^{-6}$ M of EP4 agonist).

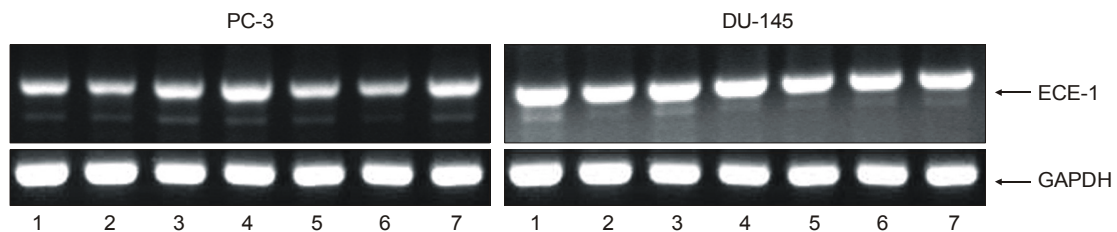


Fig. 5. The endothelin converting enzyme-1 (ECE-1) mRNA expression in the PC-3 and DU-145 cells after NS-398 and NS-398 treatment along with various concentration of EP2 and EP4 agonist treatment. EP2 and EP4 agonists induce an increase in the ECE-1 mRNA expression in the PC-3 cells, compared with NS-398 10 μ M treated group (control), but the ECE-1 mRNA expression is not changed in the DU-145 cells (1: NS-398 10 μ M treated group (control), 2, 3, 4: 1 with 10 $^{-10}$, 10 $^{-8}$, 10 $^{-6}$ M of EP2 agonist, 5, 6, 7: 1 with 10 $^{-10}$, 10 $^{-8}$, 10 $^{-6}$ M of EP4 agonist).

처리한 대조군과 동일 용량의 NS-398과 butaprost와 misoprostol을 10 $^{-10}$, 10 $^{-8}$, 10 $^{-6}$ M 농도로 처리 시 농도별 ECE-1 mRNA 발현은 PC-3에서는 butaprost, misoprostol의 농도가 증가할수록 증가하였으나, DU-145에서는 차이가 없었다 (Fig. 5).

고 찰

ETs 및 그 수용체는 정상조직에서 혈관의 긴장도 조절, 조직분화 및 발달, 세포증식, 호르몬생산 등 중요한 생리기

능을 수행하고, 심장, 신장, 폐, 여성생식기 등의 질병과도 관련이 있으며, 아울러 다양한 종양의 성장과 진행에도 관련이 있다.¹² 전립선에서는 상피세포에서 ET-1이 생산되고, 인체 중 정낭액에서 가장 높은 농도로 존재한다.¹⁵ 이는 ET-1이 전립선암에도 중요한 역할을 할 가능성이 있다는 것을 의미한다.

전립선암과 ET-1, ET_AR, ECE-1의 관련성은 전립선암세포주 PC-3와 DU-145, 전립선 상피세포에서 ET-1 mRNA가 발현되었으나 남성호르몬 의존형 전립선암세포주인 LNCaP와 전립선 기질세포에서는 발현이 되지 않았다.¹⁶ ECE-1의

mRNA 발현 역시 여러 종류의 전립선암세포주와 상피세포에서는 강하게 발현되었으나 LNCaP에서는 매우 약하게 발현되었다.¹⁷ 저자들은 남성호르몬 비의존형 전립선암세포주를 이용하여 전립선암에서 PPET-1, ET_AR, ECE-1의 존재 유무를 알아보고자 PC-3와 DU-145에서 RT-PCR을 시행하여 모두에서 mRNA 발현을 확인하였다. 이는 상기 인자가 전립선암에서 일정 역할을 함을 의미한다.

COX는 PGs과 그 외 다른 eicosanoids로 전환시키는 주요 효소로 COX-1과 COX-2가 있으며 COX 억제제 및 선택적 COX-2 억제제가 직장암, 전립선암, 난소암 등에서 종양의 발생과 진행을 억제할 수 있다는 연구가 진행되고 있고 실제 임상에서도 적용되고 있다.¹⁸ COX-2의 주된 산물인 PGE₂의 종양에서의 기능은 세포에 따라 상반된 효과를 보이는데 그 이유는 세포에 따라 EPs의 차이로 인해 발생한다.⁴ EPs는 G단백 결합 수용체로 4가지 수용체가 확인되었고, 이들은 서로 다른 세포 내 신호전달계를 통하여 서로 다른 세포 기능을 나타내며, 종양에서 진행 및 전이, 예후 인자로서의 가치는 특히 EP2와 EP4가 중요한 수용체이다.^{5,8} 종양 발생에 있어 EP2는 동물실험에서 위장관 장용종을 증가시킨다고 보고되었고 이는 EP2와 COX-2의 상호 양성 되먹이기 기전으로 설명된다.¹⁹ EP4는 세포 주기 진행의 중요 조절인자인 cyclin D1을 활성화시키고, PGE 합성효소를 활성화시켜 PGH₂를 활성화하며 양자가 서로 양성 되먹이기 기전을 통해 기능을 강화하여 직장암 등 여러 종양을 발생시킨다.^{20,21} COX-2와 ET-1 계열과의 관계를 보면 ET-1이 다양한 정상세포에서 COX-2, PGE₂의 조절에 중요한 역할을 수행한다.²²

난소암 연구에 의하면, HEY, OVCA 433 세포주에서 ET-1이 ET_AR를 매개로 mitogen-activated protein kinase 경로를 통해 COX-1, COX-2의 발현 증가, COX-2 promotor 활성화 증가, PGE₂ 생산을 증가시키고, 또한 COX-2 억제제 혹은 COX-1 억제제가 ET-1에 의해 생산된 PGE₂, vascular endothelial growth factor (VEGF)를 억제하였다. 강력한 선택적 ET_AR 길항제 (ABT-627) 역시 PGE₂, VEGF를 억제하여 난소암과 전립선암에서 COX-2 억제제와 ET_AR 길항제의 병합 요법이 새로운 치료법이 될 수 있다.²³

전립선암세포주를 사용한 본 연구에서도 선택적 COX-2 억제제인 NS-398 처리 시 시간대별로 PC-3에서 ET_AR, ECE-1은 차이가 없었으나, ET-1의 전구물질인 PPET-1은 4, 8, 12시간 경과 시 mRNA 발현이 감소하였다. 그러나 DU-145에서는 PPET-1, ET_AR, ECE-1 모두에서 발현의 차이가 없었다. 즉, 선택적 COX-2 억제제는 세포에 따라 차이는 있지만, ET_AR나 ECE-1보다는 PPET-1에 작용하여 효과를 발휘하는 것으로 생각되며, 이는 EPs의 차이에 의해 발생하리

라 생각한다. 아울러 ET-1이 COX 발현을 증가시키고, 또한 선택적 COX-2 억제제가 ET-1을 억제하는 현상으로 볼 때 ET-1과 COX는 상호 보완적인 작용을 하는 양성되먹이기 기전이 존재함을 유추할 수 있다. EP2, EP4와 ET계와의 관계에 대하여 Spinella 등²⁴은 난소암에서 EPs중 EP2, EP4가 발현되었으며, ET_AR과 결합한 ET-1이 EP2와 EP4를 증가시키고, ET-1과 PGE₂이 EP2와 EP4를 통하여 VEGF와 matrix metalloproteinase (MMP) 생산을 자극하여 난소암의 침윤을 유도한다고 보고하였다.

본 연구에서도 선택적 COX-2 억제제를 처리한 대조군과 비교하여 EP2, EP4 효현제 처리 시 DU-145에서는 차이가 없었으나, PC-3에서는 PPET-1, ET_AR, ECE-1 mRNA 발현이 농도가 증가할수록 증가하였다. ET_AR, ECE-1의 경우, 선택적 COX-2 억제제로 발현 감소가 발생하지 않았음에도 EP2, EP4가 종양이 진행하는 데 작용하는 결과를 초래한 것은 다른 기전의 존재 가능성을 시사하며 이를 확인하기 위해 정량분석이 필요하리라 생각한다. 또한 ET-1계와 EP2, EP4는 상호 보완적인 작용을 하는 양성되먹이기 기전이 존재함을 유추할 수 있었다. DU-145에서는 PPET-1, ET_A, ECE-1이 발현이 되었으나, 선택적 COX-2 억제제, EP2, EP4 효현제에 의해 반응이 없었는데, 이는 PC-3와 달리 뇌전이 전립선암 세포에서 기원한 세포의 이질성, 배지 조성 차이, 계대배양에 따른 세포의 형질 변환 가능성에 기인한다고 추정할 수 있다. 또한 RT-PCR에 의한 유전자 발현 연구는 예민하고 다양하게 적용할 수 있는 방법으로 평가되고 있지만, 재현성이 낮은 것이 문제이다. 특히 본 연구는 단순히 정성적 RT-PCR을 시행하여 전기영동상 겔상의 산물을 육안분석하여 유전자 발현을 평가한 문제가 있어 정량 PCR이나 단백질 정량이 필요하다.

이상으로 PC-3에서 COX-2에 의한 종양의 진행과 전이는 ET-1 계열 (ET-1/ET_AR) 및 ECE-1이 중요한 역할을 하며, EP2와 EP4가 강화하는 것으로 생각하며, 이러한 현상은 모든 세포에서 일정하지 않고 세포에 따라 차이를 보이는 것으로 추정된다. 아울러 항암 치료 시 세포고사의 저항에 COX-2, PGE₂, VEGF 등이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀진 바,²⁵ 진행된 전립선암과 호르몬 불응성 전립선암의 치료에 선택적 COX-2 억제제, 선택적 EP 억제제, 선택적 ET_AR 길항제 등 다양한 약제의 병합요법이 유용할 것으로 생각한다.

결론

PC-3에서 COX-2에 의한 종양의 진행과 전이는 ET-1계 (ET-1/ET_AR) 및 ECE-1이 관여하고, EP2와 EP4가 강화하는

것으로 생각한다. 또한 상기 현상은 모든 세포에서 일정하지 않고 세포에 따라 차이를 보이는 것으로 추정된다. 따라서 진행된 전립선암과 호르몬 불응성 전립선암의 치료에 선택적 COX-2 억제제, 선택적 EP 억제제, 선택적 ET_AR 길항제 등 다양한 약제의 병합요법이 유용할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- National Statistical Office. Republic of Korea. Korea Statistical Information System. Available from: URL: <http://kosis.nso.go.kr>.
- Lara PN Jr, Meyers FJ. Treatment options in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Invest* 1999;17:137-44
- Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, et al. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase-2 *in vivo* is antiinflammatory and non-ulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3228-32
- Chaudry AA, Wahle KW, McClinton S, Moffat LE. Arachidonic acid metabolism in benign and malignant prostatic tissue *in vitro*: effects of fatty acids and cyclooxygenase inhibitors. *Int J Cancer* 1994;57:176-80
- Trevisani A, Ferretti E, Capuzzo A, Tomasi V. Elevated levels of prostaglandin E₂ in Yoshida hepatoma and the inhibition of tumour growth by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Cancer* 1980;41:341-7
- Iwasaki Y, Iwasaki J, Freake HC. Growth inhibition of human breast cancer cells induced by calcitonin. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;110:235-42
- Rudland PS, Twiston-Davies AC, Tsao SW. Rat mammary preadipocytes in culture produce a trophic agent for mammary epithelia-prostaglandin E₂. *J Cell Physiol* 1984;120:364-76
- Bandyopadhyay GK, Imagawa W, Wallace D, Nandi S. Linoleate metabolites enhance the *in vitro* proliferative response of mouse mammary epithelial cells to epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1987;262:2750-6
- Kim TH, Kim YS, Myoung SC, Lee JH, Won EH. Prostaglandin E receptor II and IV increase the expression of matrix metalloproteinase-7 in PC (prostate cancer)-3 cells. *Korean J Urol* 2004;45:478-84
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5
- Masaki T. The endothelin family: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(4 Suppl 2):S3-5
- Nelson J, Bagnato A, Battistini B, Nisen P. The endothelin axis: emerging role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:110-6
- Bagnato A, Catt KJ. Endothelin as autocrine regulators of tumor cell growth. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:378-83
- Bagnato A, Natali PG. Endothelin receptors as novel targets in tumor therapy. *J Transl Med* 2004;2:16
- Nelson JB, Hedican SP, George DJ, Reddi AH, Piantadosi S, Eisenberger MA, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995;1:944-9
- Grant ES, Brown T, Roach A, Williams BC, Habib FK. *In vitro* expression of endothelin-1 (ET-1) and ET_A and ET_B ET receptors by the prostatic epithelium and stroma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:508-13
- Usmani BA, Harden B, Maitland NJ, Turner AJ. Differential expression of neutral endopeptidase-24.11 (neprilysin) and endothelin converting enzyme in human prostate cancer cell lines. *Clin Sci* 2002;103(Suppl 48):S314-7
- Tsuji M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336-40
- Sonoshita M, Takaku K, Sasaki N, Sugimoto Y, Ushikubi F, Narumiya S, et al. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP₂ in *Apc*^{Δ716} knockout mice. *Nat Med* 2001;7:1048-51
- Naraba H, Yokoyama C, Tago N, Murakami M, Kudo I, Fueki M, et al. Transcriptional regulation of the membrane-associated prostaglandin E₂ synthase gene. Essential role of the transcription factor Egr-1. *J Biol Chem* 2002;277:28601-8
- Yoshimatsu K, Golijanin D, Paty PB, Soslow RA, Jacobsson PJ, DeLellis RA, et al. Inducible microsomal prostaglandin E synthase is overexpressed in colorectal adenomas and cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:3971-6
- Pratt PF, Bokemeyer D, Foschi M, Sorokin A, Dunn MJ. Alterations in subcellular localization of p38 MAPK potentiates endothelin-stimulated COX-2 expression in glomerular mesangial cells. *J Biol Chem* 2003;278:51928-36
- Spinella F, Rosanò L, Di Castro V, Nicotra MR, Natali PG, Bagnato A. Inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression by targeting the endothelin A receptor in human ovarian carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2004;10:4670-9
- Spinella F, Rosanò L, Di Castro V, Natali PG, Bagnato A. Endothelin-1-induced prostaglandin E₂-EP₂, EP₄-signaling regulates vascular endothelial growth factor production and ovarian carcinoma cell invasion. *J Biol Chem* 2004;279:46700-5
- Tran J, Master Z, Yu JL, Rak J, Dumont DJ, Kerbel RS. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4349-54