

The Functional Role of Lysosomes as Drug Resistance in Cancer

Seon Min Woo and Taeg Kyu Kwon*

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

Received April 26, 2021 / Revised May 20, 2021 / Accepted May 21, 2021

Lysosomes are organelles surrounded by membranes that contain acid hydrolases; they degrade proteins, macromolecules, and lipids. According to nutrient conditions, lysosomes act as signaling hubs that regulate intracellular signaling pathways and are involved in the homeostasis of cells. Therefore, the lysosomal dysfunction occurs in various diseases, such as lysosomal storage disease, neurodegenerative diseases, and cancers. Multiple forms of stress can increase lysosomal membrane permeabilization (LMP), resulting in the induction of lysosome-mediated cell death through the release of lysosomal enzymes, including cathepsin, into the cytosol. Here we review the molecular mechanisms of LMP-mediated cell death and the enhancement of sensitivity to anticancer drugs. Induction of partial LMP increases apoptosis by releasing some cathepsins, whereas massive LMP and rupture induce non-apoptotic cell death through release of many cathepsins and generation of ROS and iron. Cancer cells have many drug-accumulating lysosomes that are more resistant to lysosome-sequestered drugs, suggesting a model of drug-induced lysosome-mediated chemoresistance. Lysosomal sequestration of hydrophobic weak base anticancer drugs can have a significant impact on their subcellular distribution. Lysosome membrane damage by LMP can overcome resistance to anticancer drugs by freeing captured hydrophobic weak base drugs from lysosomes. Therefore, LMP inducers or lysosomotropic agents can regulate lysosomal integrity and are novel strategies for cancer therapy.

Key words : Cancer therapy, cell death, drug resistance, lysosome, lysosomal membrane permeabilization

서 론

1950년대에 Christian de Duve에 의해 발견된 라이소좀은 막으로 둘러싸인 세포내 소기관으로 동물 세포에서 50~1,000개의 라이소좀이 존재하며 60여 종의 산성 가수분해효소를 함유하고 있어 단백질을 포함한 다양한 생물학적 거대 분자, 지질, 탄수화물 및 핵산 등을 분해한다.

최근 라이소좀에 대한 새로운 기능이 재조명되고 있다. 라이소좀은 분해 이외에도 대사 신호 조절, 유전자 발현 조절, 면역, 혈장막 복구, 세포 접착 및 이동 등 많은 세포 과정에 관여한다. 라이소좀의 수, 구성요소 및 기능은 세포의 환경에 따라 다르게 작용하며, 라이소좀은 물리적 다른 세포 소기관과 막 접촉 공간을 형성하여 기능적 상호 작용한다. 또한, 라이소좀은 크기와 모양이 변하거나 분열 및 융합을 겪으면서 역동적으로 세포질 주위로 이동하여 작용한다.

라이소좀의 기질 분해 기능 이상으로 거대 분자들의 라이소좀 내 축적은 라이소좀 저장질환(lysosomal storage disorder)

을 야기한다. 대부분의 라이소좀 저장질환은 유전적 결함으로 야기되는 유전적 희귀질환으로 치료 방법이 제한적이다[43]. 몸속의 낡은 세포들을 없애는 데 도움을 주는 글루코세레브로시데이즈(glucocerebrosidase)라는 효소가 유전자 이상으로 결핍되어 기질이 다양한 장기에 축적되어 장기의 비대화를 초래하는 고셔병(gaucher disease)의 경우, 축적 기질의 합성 효소 기능을 억제하는 저해제를 이용한 기질 감소 치료법(substrate reduction therapy)이나 승인 받은 약물인 miglustat의 사용이 치료방법 중 하나다[50]. 또한, 현재 많이 시행되고 있는 라이소좀 저장질환 치료 방법으로는 정상 효소의 재조합 효소를 외부에서 주입해주는 효소 대체 치료법(enzyme replacement therapy)으로, 해당 효소에 mannose-6-phosphate를 부착하여 라이소좀을 타겟팅하여 작용하게 된다[28]. 뿐만 아니라 라이소좀의 기능 이상은 퇴행성 신경질환, 대사 질환 및 암의 병인과 관련이 있다. 본 보고에서는 라이소좀의 기능 및 라이소좀 매개 세포사멸 조절에 대해 설명하고 라이소좀에 의한 항암제 저항성 유도 기전과 기능 이상을 통한 민감화 증진에 대해 리뷰하고 이를 표적으로 하는 새로운 항암 전략에 대해 기술하고자 한다.

본 론

라이소좀의 특성

신호전달계 중추 역할

핵, 소포체, 미토콘드리아, 라이소좀, 퍼옥시좀 등 세포 내

*Corresponding author

Tel : +82-53-258-7358, Fax : +82-53-258-7355

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.

다양한 소기관은 상호간에 접촉 또는 신호 전달을 통하여 서로 교류하면서 항상성을 유지한다[42]. 라이소좀은 다음의 기능을 통해 신호 전달계의 중추로 작용한다[2]. 1) 영양분의 감지 기능; 세포 내 생합성 경로의 중요 조절자인 mammalian target of rapamycin complex1 (mTORC1)은 영양분 및 성장인자가 존재할 때 세포의 동화작용 및 성장을 돕는다[45, 62]. 아미노산에 의한 Rag GTPase 및 성장인자에 의한 Rheb의 활성화는 mTORC1을 라이소좀 표면으로 불러들여 활성화시킨다[44]. 2) Ca²⁺ 신호 전달; 라이소좀에는 transient receptor potential cation channels of the mucolipin family (TRPML), two-pore channels (TPC), trimeric Ca²⁺ two transmembrane channel P2X₄와 같은 Ca²⁺ 이온 채널을 함유하고 있어서 세포질로 Ca²⁺을 분비하여 다양한 생리적 기능을 수행한다[29]. 유출된 Ca²⁺은 엔도좀 및 자가 포식 소체(autophagosome)와 같은 세포 내 다른 구조물과 라이소좀의 융합을 촉진하여 세포의 배출(exocytosis) 및 자가 포식(autophagy)을 조절한다[39]. Ca²⁺ 항상성 유지는 라이소좀의 산성화와 라이소좀 가수분해효소의 활성을 조절하는데 필수적이다[37]. 3) 지질 항상성 조절자 역할; 라이소좀은 지질 매개의 신호 전달 및 지질의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다[13]. 라이소좀 표면으로 이동한

mTORC1은 지질 합성에 중요한 sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs)을 조절하는데 세포 내 콜레스테롤의 양이 적을 경우, 소포체에 존재하던 SREBPs가 골지로 수송되어 프로테아제에 의해 절단되어 용해성을 지닌 SREBPs가 핵으로 이동하여 지질 생합성에 관여하는 유전자를 전사 단계에서 조절한다[54].

라이소좀의 기능

라이소좀은 자기 재생 능력을 유지하며 효과적으로 생물학적 거대분자를 분해한다. 병원균 및 독소와 같은 외부에서 유입되는 물질들은 식균 작용(phagocytosis)을 통해 라이소좀과 융합하여 포식 세포의 산성화 및 외부 물질의 분해를 유도한다[14, 33]. 미접합 단백질 및 손상된 세포 소기관은 autophagy를 통해 라이소좀과 융합되어 제거된다[26]. Autophagy는 거대 자가 포식(macroautophagy), 미세 자가 포식(microautophagy), 샤페론 매개 자가 포식(chaperon-mediated autophagy, CMA)로 분류되며, 세포 내 대사 항상성 및 세포 소기관 재생에 필수적인 반응이다. Autophagosome 형성 후 라이소좀의 융합을 유도하는 macroautophagy와 달리 microautophagy는 오직 라이소좀을 이용하여 손상된 단백질 및 소기관을 집어 삼켜 분해한다[15, 30]. CMA는 chaperon 단백질인 heat

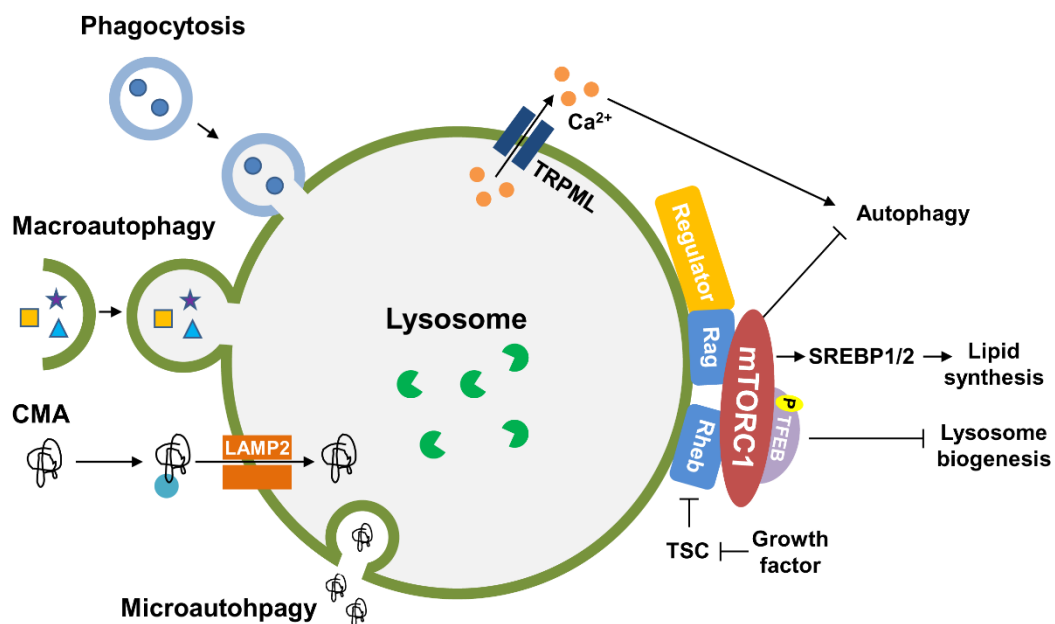


Fig. 1. Function of lysosome. Lysosome is the main digestive organelle and degrades biological macromolecules through various pathways. Extracellular materials transport and digest during phagocytosis to lysosome. Intracellular materials are closed in autophagosome and degraded by fusing with lysosome in macroautophagy, or directly swallowed into lysosome through indentation and separation of membrane without formation of autophagosome in microautophagy. Chaperone, such as heat shock proteins 70, interacts with target protein and transports into lysosome through LAMP2 resulted in the degradation of protein. Lysosomes also act as signal hub. Under conditions of high nutrient levels, activated Rag GTPases recruits mTORC1 to lysosomal membrane. mTORC1 phosphorylates and interacts TFEB regulated in the inhibition of lysosome biogenesis by preventing the TFEB translocation to nucleus. Moreover, activation of mTORC1 inhibits autophagy and increases SREBP-dependent lipid synthesis. Released Ca²⁺ from lysosomes through TRPML, a Ca²⁺ channel, can fuse endosome or autophagosome with lysosome resulted in induction of exocytosis or autophagy.

shock protein이 손상된 단백질에 결합하여 라이소좀의 막 단백질인 LAMP-2를 통해 안으로 유입되어 손상된 단백질을 분해한다[27](Fig. 1).

라이소좀 신생 (biogenesis)

대체적으로 라이소좀은 골지체에서 유래되며 라이소좀의 biogenesis는 여러 세포 내 이입 소포로부터 성숙되며 4가지 모델이 제시되고 있다[34, 35]. 1) 성숙(maturation) 모델; 원형질 막으로부터 형성된 초기의 엔도솜이 점차적으로 후기 엔도솜 및 라이소좀으로 maturation 되는 과정이다. 재사용 되는 외부 물질의 경우 재활용 소포(recycling vesicles)에 의해 이동되는 반면, 라이소좀을 통한 분해를 필요로 하는 물질의 경우 후기 엔도솜을 통해 라이소좀으로 운반된다. 2) 소포 수송 모델; 엔도솜 운송체 소포/다소포체(endosomal carrier vesicle/multivesicular bodies (ECV/MVBs)가 초기 엔도솜으로부터 순차적으로 후기 엔도솜, 라이소좀으로 이동시키거나 직접적으로 성숙된 후기 엔도솜에서 라이소좀으로 물질을 수송시키는 과정이다. 3) Kiss and run 모델; 후기 엔도솜이 라이소좀과 접촉 영역을 형성하여 융합되었다가 다시 분리된다. 4) 융합(fusion)과 분열(fission) 모델; 후기 엔도솜과 라이소좀이 이형 융합되어 혼합 세포 소기관(hybrid organelles)을 형성하고 결과적으로 라이소좀의 재형성을 유도한다[56].

Lysosomal membrane permeabilization (LMP)와 세포 운명

Lysosomal membrane permeabilization (LMP)의 정의

Lysosomal membrane permeabilization (LMP)는 다양한 자극에 따른 라이소좀 막 손상으로 인해 라이소좀 안의 내용물이 세포질로 방출되는 것이다[4]. 라이소좀 내용물의 누출은 통제되지 않은 세포질 산도를 증가시키고, 세포 성분의 파괴와 괴사에 의한 세포사멸을 유도한다. 흥미 있는 사실은 라이소좀의 단백질 분해 효소인 카텡신의 부분적이고 선택적인 방출은 일련의 세포 신호 전달 경로를 조절을 통해 세포 사멸을 유도한다. 또한, LMP에 의해 유도된 세포 사멸은 카텡신 저해제에 의해 부분적으로 억제될 수 있다[57].

라이소좀 막의 기공 형성이나 라이소좀 lumen의 특정 채널을 통해 세포질로 유출된 라이소좀 프로테아제의 위치에 따른 LMP 유도 기전은 아직 완벽히 이해되지 않았지만, 여러 가설이 제시되고 있다. 첫번째 가설은 라이소좀 항성 작용제(lysosomotropic agent)가 라이소좀 막을 투과하여 라이소좀 내에 축적되어 일부 프로테아제의 누출을 촉진할 수 있다[25]. 두번째 가설은 Hsp70의 발현 감소에 의해 유도되는 라이소좀 불안정화는 라이소좀 가수 분해 효소를 세포질로 방출시킴으로써 caspase 비의존적 세포 사멸을 야기할 수 있다[40]. 세번째 가설은 활성산소의 생성에 의한 라이소좀의 파괴로, 이전보고를 통해 TNF- α 및 H₂O₂의 생성이 LMP를 유도하여 세포 사멸을 야기할 수 있다[36, 59]. 네번째 가설은 pro-apoptotic 단백질인

Bax가 라이소좀 막으로 이동하여 파열을 유도하고 미토콘드리아 매개 세포사멸을 증진할 수 있다[24].

LMP와 세포사멸

LMP 발생 및 라이소좀의 손상 정도에 따라 사멸 유형이 결정되며 세포의 운명에서 차이를 나타낸다. 강력한 라이소좀 손상 및 LMP (total lysosome rupture)가 발생하면 세포는 조절되지 않는 괴사(necrosis)를 겪는 반면, 부분적이고 선택적인 라이소좀 손상 및 LMP가 발생하면 세포자멸사(apoptosis)가 일어난다[49, 57]. LMP 또는 라이소좀 막 파열이 일어날 때, 세포질로 유출된 다양한 카텡신은 Bid를 절단함으로써 미토콘드리아에서 Bax의 올리고머화(oligomerization)을 통한 미토콘드리아 외막 투과성(mitochondria outer membrane permeabilization)을 유도하여 cytochrome c 유출 매개 caspase 의존적인 apoptosis를 야기한다[8, 18, 67]. 과도한 LMP는 non-apoptotic 세포사멸을 유도할 수 있는데, 라이소좀이 제 기능을 하지 못할 경우 직접적으로 RIPK1과 RIPK3를 축적시키거나 LMP에 의해 유출된 카텡신 D가 caspase-8 단백질을 가수분해시켜 necrosome 형성을 통한 MLKL 활성화 매개 necroptosis를 유도한다[31, 68]. 또한, 라이소좀 손상에 의해 유출된 카텡신 B 또는 G는 전염증반응에 의해 유도되는 caspase-1 활성화 매개 pyroptosis를 유도할 수 있으며, 라이소좀에서 쌓이는 철(Fe²⁺)에 의해 생성된 과도한 활성산소는 세포질로 유출되어 ferroptosis를 유도한다[5, 6, 55](Fig. 2). 따라서, 라이소좀의 기능 및 LMP 조절은 다양한 형태의 세포사멸을 유도하며 이는 암을 비롯한 여러 질병 치료에 있어 중요한 방안이 될 수 있다.

라이소좀을 표적으로 하는 항암치료

라이소좀은 오랫동안 종양 치료에 중요한 타겟으로 여겨졌으며 다양한 암세포에서 라이소좀 의존적인 세포 사멸(lysosome-dependent cell death) 유도를 통한 효과적인 치료 방안으로 제시되고 있다[4]. 따라서, 라이소좀의 기능 억제하거나 손상을 초래하는 약물의 개발은 강력한 항암 치료법이 될 수 있다[32].

라이소좀에 의한 항암제 저항성 기전

라이소좀의 hydrophobic weak base 유래의 항암제 포획

Hydrophobic weak base 유래의 항암제(sunitinib, doxorubicin, daunorubicin, mitoxantrone, imidazoacridinone 등)는 소수성인 세포막과 라이소좀의 막을 잘 투과할 수 있다. 하지만 라이소좀 안으로 들어온 항암제는 산성 상태의 양성자(proton) 이온에 의해 전하를 띤 상태로 변형되어 세포질로 이동하지 못하고 라이소좀에 축적되기 때문에 항암제의 기능을 수행할 수 없다[20]. 대부분의 암세포는 정상세포보다 라이소좀의 수가 많고 크기 때문에 동일한 항암제 농도에도 더

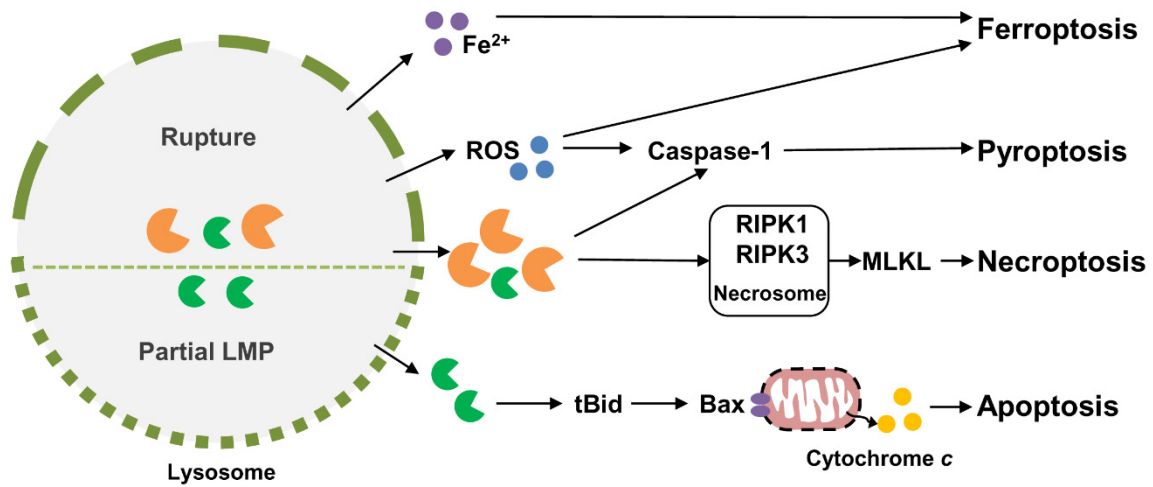


Fig. 2. Lysosomal membrane permeabilization-mediated cancer cell death. When partial LMP is induced by stimuli, released some cathepsins truncate Bid in cytosol and oligomerize Bax at mitochondria outer membrane, which in turn increase apoptosis through cytochrome c release from mitochondria. The severe damage of lysosome, including lysosomal membrane rupture, induces non-apoptotic cell deaths. Necroptosis is induced by massive release of cathepsins resulted in the formation of necrosome (RIPK1-RIPK3 complex). Pyroptosis is induced by activating caspase-1 through released cathepsin and ROS. Ferroptosis is increased by generating Fe^{2+} and ROS.

많은 양의 항암제를 포획하므로 항암제 내성을 부여 하게 된다[66]. 따라서, LMP를 통한 라이소좀 기능 이상 및 막 손상은 포획된 항암제를 유출시켜 다른 소기관에 작용하도록 하여 결과적으로 민감성 증진을 통해 암세포사멸을 유도할 수 있다 (Fig. 3).

ATP-binding cassette (ABC) 전달체 유래의 항암제 포획

플라즈마 막에 존재하는 ATP-binding cassette (ABC) 전달체 (transporters)는 종양 세포 안으로 유입되려는 항암제를 인식하고 밖으로 밀어냄으로써 다양한 항암제에 대한 저항성을

띠게 한다[1, 19]. 이들 ABC transporter는 라이소좀 막에 위치하여 세포질에 존재하는 항암제를 라이소좀으로 투과시켜 항암제 축적을 야기한다[38]. 화학치료를 인식하여 종양의 다중 약물 저항성을 유도하는 P-gp의 경우, 플라즈마 막 뿐만 아니라 여러 세포 내 소기관 막에 위치하여 항암제인 daunorubicin 및 doxorubicin을 라이소좀 및 다른 소기관에 축적시켜 특정 항암제에 대한 내성을 가지게 한다[16, 60]. 또 다른 transporter인 ABCA3는 라이소좀에 위치하여 daunorubicin 및 imatinib과 같은 항암제를 라이소좀 내 격리시켜 항암제 저항성에 관여하며 ABCA3의 발현 결핍 시 항암제에 대한 민감성

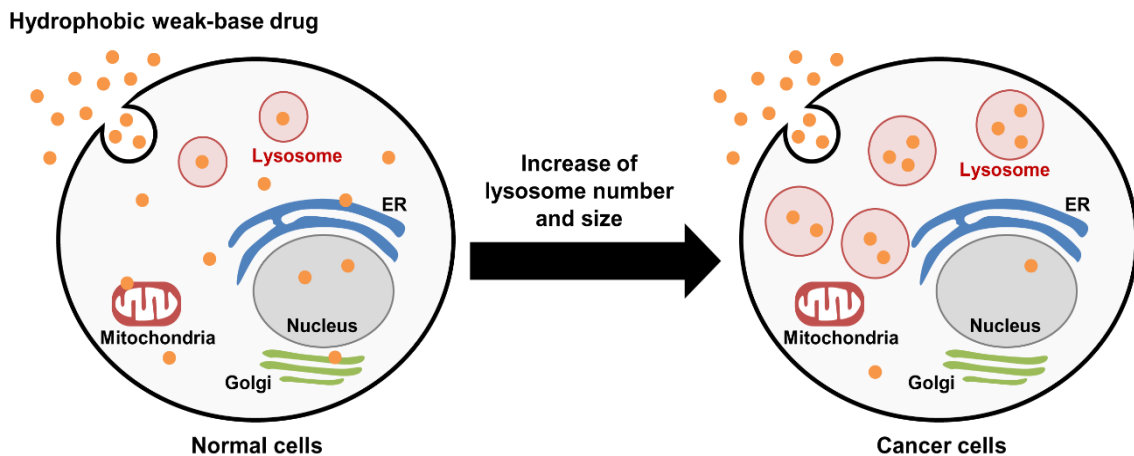


Fig. 3. Drug resistance by lysosome in cancer. In normal cells, hydrophobic weak-base drugs flow into cells and affect intercellular organelles, which in turn increase cell death and drug sensitivity. Because lysosome is numerous and large in cancer cells, protonated hydrophobic weak-base drugs accumulate through process of sequestration in lysosome, resulted in the induction of resistance to drugs.

Table 1. Function of lysosomotropic agents and cathepsin inhibitors in cancers

Type	Compound	Target	Function	References
Lysosomotropic agents	C1311	Acid phosphatase	Increased apoptosis	[7]
	Mefloquine	Disrupted lysosome	Increased anti-leukemic	[53]
	Chloroquine	PI3K/Akt	Increased apoptosis	[64]
	Hydroxychloroquine	Bcl-2	Increased apoptosis	[3, 58]
	ARN5187	REV-ERB β	Inhibited autophagy	[12]
	IITZ-01	IAPs, Survivin	Inhibited autophagy, increased apoptosis	[21]
Cathepsin inhibitors	α -ketoamides	Cathepsin S	Inhibited invasion	[10]
	Fsn0503	Cathepsin S	Inhibited invasion	[61]
	Z-FL-COCHO	Cathepsin S	Increased apoptosis	[22, 63]
	KGP94	Cathepsin L	Inhibited angiogenesis and growth	[52]
	nepsul-Ile-Trp-CHO	Cathepsin L	Increased senescence and apoptosis	[65]
	Odanacatib	Cathepsin K	Inhibited metastasis, increased apoptosis	[23]

PI3K: phosphoinositide 3-kinase; Bcl-2: B-cell lymphoma 2; IAPs: cellular inhibitor of apoptosis proteins.

이 증진된다[9].

라이소좀 항성 작용제(lysosomotropic agent)

Weak base 유래 항암제의 경우 라이소좀과 같은 산성화된 소기관 내에 포획되기 때문에 제 기능을 하지 못한다. Lysosomotropic agent는 암 치료를 위해 Firestion 연구팀에 의해 처음 개발되었으며, 이는 이온 트래핑을 통해 선택적으로 라이소좀 내에 분산 및 축적되고 pH를 변화를 통해 라이소좀 효소의 활성도나 칼슘 경로를 억제할 수 있다[11, 17]. C1311은 라이소좀을 둘러싸고 부풀게 하거나 파열을 유도하여 라이소좀 내 프로테아제를 세포질로 유출하여 암세포사멸을 유도한다[7]. 항말라리아제로 알려진 mefloquine은 급성 골수 백혈병 세포에서 lysosomotropic agent로 작용하여 라이소좀의 크기 증가를 통해 항백혈성 효과를 가진다[53]. 대표적인 lysosomotropic agent인 chloroquine (CQ)과 hydroxychloroquine (HCQ)는 라이소좀의 pH를 중화시킴으로써 LMP 유도 매개 암세포사멸을 일으키고 다양한 항암제에 대한 민감성을 증진시킨다[3, 41, 58, 64]. ARN5187은 특이적인 NR1D2 억제제로 CQ만큼 효과적으로 autophagy를 억제하고 결과적으로 유방암 세포에서 독성을 나타낸다[12]. 또한, 최근 알려진 IITZ-01은 lysosomotropic agent로 라이소좀 손상을 유도하고 autophagic flux 형성을 억제함으로써 autophagosome 축적에 의한 미토콘드리아 막 전위를 억제함으로써 caspase 의존적인 암세포사멸 유도 및 항암제에 대한 민감성을 증진시킨다[21, 51](Table 1).

카텡신 저해제

많은 연구를 통하여 다양한 카텡신의 활성을 억제하는 저분자 물질은 종양 치료를 위한 강력한 치료 타겟으로 밝혀졌다. 대부분의 카텡신 저해제는 여러 암세포의 증식, 혈관 신생 및

전이를 억제하여 종양의 성장을 막는다. 그 중 카텡신 S 저해제들[α -ketoamides, Fsn0503, Z-FL-COCHO (ZFL)]은 암세포의 유동성 억제뿐만 아니라 항암효과를 가지고 있어 apoptosis를 유도한다[10, 61, 63]. 특히 ZFL의 경우, autophagy 및 소포체 스트레스를 통해 미토콘드리아 막 전위를 억제해 통한 암세포사멸 유도 및 다양한 항암제에 대한 민감성을 증진시킨다[22, 46, 47]. 카텡신 L은 유방암 환자의 종양 조직에서 발현이 높아 종양 전이성 및 재발율이 증가되어 유방암 환자 생존율 감소의 원인이 된다. 카텡신 L 저해제인 KGP94는 유방암 종양 세포의 혈관 신생 및 증식을 억제하고, nepsul-Ile-Trp-CHO는 암세포의 세포 주기(cell cycle) 조절을 통해 성장을 억제하고 노화를 유도하여 apoptosis를 일으키며 항암제에 대한 내성을 억제한다[52, 65]. 카텡신 K 저해제인 odanacatib은 유방암 및 전립선암의 골전이(bone metastasis)를 막고 신장암 세포주에서 미토콘드리아 융합(mitochondria fusion)에 의한 활성산소 생성을 통한 proapoptotic Bcl-2 부류 단백질인 Bim의 발현을 증가함으로써 항암제에 대한 민감성이 증진되고 암세포사멸을 유도한다[23, 48](Table 2).

결론

초기의 라이소좀은 다양한 가수분해 효소를 이용하여 외부로 들어온 고분자 물질, 지질, 탄수화물 및 단백질 등을 분해하는 세포 소기관으로 발견되었다. 최근 라이소좀은 대사 신호, 유전자 발현, 세포 내 신호 전달 경로를 조절하는 신호 경로 중추로 작용하여 세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다. 정상세포보다 암세포에서 상대적으로 라이소좀의 수가 많고 크기가 크며, 이로 인해 세포 내로 유입된 항암제들이 라이소좀 안에 포획되고 다른 타겟 소기관에 작용하지 못해 항암제에 대한 내성이 나타난다. 암세포에서 항암제에 대한 내성을

극복하는 방안으로는 라이소좀의 막 손상을 초래하는 LMP 유도가 제시된다. 암세포에서 LMP 유도 정도에 따라 발생하는 사멸의 형태가 다르며, 미미한 LMP의 경우 세포질로 일부 카텝신이 유출되어 apoptosis를 일으키는 반면 과도한 LMP의 경우 활성산소의 생성으로 non-apoptotic cell death를 일으킨다. 따라서, LMP 유도제 및 lysosomotropic agent에 의한 라이소좀 막 분열 및 LMP에 의해 유도되는 다양한 형태의 암세포 사멸은 효과적인 중앙치료전략이 될 수 있다.

감사의 글

본 연구는 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단(NRF-2019R1A2C2005921, NRF-2020R1C1C1009889)의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Assaraf, Y. G. 2006. The role of multidrug resistance efflux transporters in antifolate resistance and folate homeostasis. *Drug Resist. Updat.* **9**, 227-246.
- Ballabio, A. and Bonifacino, J. S. 2020. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **21**, 101-118.
- Boya, P., Gonzalez-Polo, R. A., Poncet, D., Andreau, K., Vieira, H. L., Roumier, T., Perfettini, J. L. and Kroemer, G. 2003. Mitochondrial membrane permeabilization is a critical step of lysosome-initiated apoptosis induced by hydroxychloroquine. *Oncogene* **22**, 3927-3936.
- Boya, P. and Kroemer, G. 2008. Lysosomal membrane permeabilization in cell death. *Oncogene* **27**, 6434-6451.
- Bruchard, M., Mignot, G., Derangere, V., Chalmin, F., Chevriaux, A., Vegran, F., Boireau, W., Simon, B., Ryffel, B., Connat, J. L., Kanellopoulos, J., Martin, F., Rebe, C., Apetoh, L. and Ghiringhelli, F. 2013. Chemotherapy-triggered cathepsin b release in myeloid-derived suppressor cells activates the nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nat. Med.* **19**, 57-64.
- Burgener, S. S., Leborgne, N. G. F., Snipas, S. J., Salvesen, G. S., Bird, P. I. and Benarafa, C. 2019. Cathepsin g inhibition by serpinb1 and serpinb6 prevents programmed necrosis in neutrophils and monocytes and reduces gsdmd-driven inflammation. *Cell Rep.* **27**, 3646-3656.
- Burger, A. M., Jenkins, T. C., Double, J. A. and Bibby, M. C. 1999. Cellular uptake, cytotoxicity and DNA-binding studies of the novel imidazoacridinone antineoplastic agent c1311. *Br. J. Cancer* **81**, 367-375.
- Cesen, M. H., Pegan, K., Spes, A. and Turk, B. 2012. Lysosomal pathways to cell death and their therapeutic applications. *Exp. Cell Res.* **318**, 1245-1251.
- Chapuy, B., Koch, R., Radunski, U., Corsham, S., Cheong, N., Inagaki, N., Ban, N., Wenzel, D., Reinhardt, D., Zapf, A., Schweyer, S., Kosari, F., Klapper, W., Truemper, L. and Wulf, G. G. 2008. Intracellular abc transporter a3 confers multidrug resistance in leukemia cells by lysosomal drug sequestration. *Leukemia* **22**, 1576-1586.
- 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.
- de Duve, C., de Barsy, T., Poole, B., Trouet, A., Tulkens, P. and Van Hoof, F. 1974. Commentary. Lysosomotropic agents. *Biochem. Pharmacol.* **23**, 2495-2531.
- De Mei, C., Ercolani, L., Parodi, C., Veronesi, M., Lo Vecchio, C., Bottegoni, G., Torrente, E., Scarpelli, R., Marotta, R., Ruffili, R., Mattioli, M., Reggiani, A., Wade, M. and Grimaldi, B. 2015. Dual inhibition of rev-erbbeta and autophagy as a novel pharmacological approach to induce cytotoxicity in cancer cells. *Oncogene* **34**, 2597-2608.
- Duvel, K., Yecies, J. L., Menon, S., Raman, P., Lipovsky, A. I., Souza, A. L., Triantafellow, E., Ma, Q., Gorski, R., Cleaver, S., Vander Heiden, M. G., MacKeigan, J. P., Finan, P. M., Clish, C. B., Murphy, L. O. and Manning, B. D. 2010. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mtor complex 1. *Mol. Cell* **39**, 171-183.
- Fairn, G. D. and Grinstein, S. 2012. How nascent phagosomes mature to become phagolysosomes. *Trends Immunol.* **33**, 397-405.
- Feng, Y., He, D., Yao, Z. and Klionsky, D. J. 2014. The machinery of macroautophagy. *Cell Res.* **24**, 24-41.
- Ferrao, P., Sincock, P., Cole, S. and Ashman, L. 2001. Intracellular p-gp contributes to functional drug efflux and resistance in acute myeloid leukaemia. *Leuk. Res.* **25**, 395-405.
- Firestone, R. A., Pisano, J. M. and Bonney, R. J. 1979. Lysosomotropic agents. 1. Synthesis and cytotoxic action of lysosomotropic detergents. *J. Med. Chem.* **22**, 1130-1133.
- Gao, C., Ding, Y., Zhong, L., Jiang, L., Geng, C., Yao, X. and Cao, J. 2014. Tacrine induces apoptosis through lysosome- and mitochondria-dependent pathway in hepg2 cells. *Toxicol. In Vitro* **28**, 667-674.
- Gillet, J. P. and Gottesman, M. M. 2011. Advances in the molecular detection of abc transporters involved in multidrug resistance in cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **12**, 686-692.
- Goldman, S. D., Funk, R. S., Rajewski, R. A. and Krise, J. P. 2009. Mechanisms of amine accumulation in, and egress from, lysosomes. *Bioanalysis* **1**, 1445-1459.
- Guntuku, L., Gangasani, J. K., Thummuri, D., Borkar, R. M., Manavathi, B., Ragampeta, S., Vaidya, J. R., Sistla, R. and Vegi, N. G. M. 2019. Iitz-01, a novel potent lysosomotropic autophagy inhibitor, has single-agent antitumor efficacy in

- triple-negative breast cancer *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene* **38**, 581-595.
22. Huang, C. C., Chen, K. L., Cheung, C. H. A. 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.
 23. Jensen, A. B., Wynne, C., Ramirez, G., He, W., Song, Y., Berd, Y., Wang, H., Mehta, A. and Lombardi, A. 2010. The cathepsin k inhibitor odanacatib suppresses bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases: Results of a 4-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Clin. Breast Cancer* **10**, 452-458.
 24. Kagedal, K., Johansson, A. C., Johansson, U., Heimlich, G., Roberg, K., Wang, N. S., Jurgensmeier, J. M. and Ollinger, K. 2005. Lysosomal membrane permeabilization during apoptosis--involvement of bax? *Int. J. Exp. Pathol.* **86**, 309-321.
 25. Kagedal, K., Zhao, M., Svensson, I. and Brunk, U. T. 2001. Sphingosine-induced apoptosis is dependent on lysosomal proteases. *Biochem. J.* **359**, 335-343.
 26. Kaur, J. and Debnath, J. 2015. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **16**, 461-472.
 27. Kaushik, S. and Cuervo, A. M. 2018. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **19**, 365-381.
 28. Li, M. 2018. Enzyme replacement therapy: A review and its role in treating lysosomal storage diseases. *Pediatr. Ann.* **47**, e191-e197.
 29. Li, P., Gu, M. and Xu, H. 2019. Lysosomal ion channels as decoders of cellular signals. *Trends Biochem. Sci.* **44**, 110-124.
 30. Li, W. W., Li, J. and Bao, J. K. 2012. Microautophagy: Lesser-known self-eating. *Cell. Mol. Life Sci.* **69**, 1125-1136.
 31. Liu, S., Li, Y., Choi, H. M. C., Sarkar, C., Koh, E. Y., Wu, J. and Lipinski, M. M. 2018. Lysosomal damage after spinal cord injury causes accumulation of ripk1 and ripk3 proteins and potentiation of necroptosis. *Cell Death Dis.* **9**, 476.
 32. Logan, R., Funk, R. S., Axcell, E. and Krise, J. P. 2012. Drug-drug interactions involving lysosomes: Mechanisms and potential clinical implications. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **8**, 943-958.
 33. Luzio, J. P., Parkinson, M. D., Gray, S. R. and Bright, N. A. 2009. The delivery of endocytosed cargo to lysosomes. *Biochem. Soc. Trans.* **37**, 1019-1021.
 34. Luzio, J. P., Pryor, P. R. and Bright, N. A. 2007. Lysosomes: Fusion and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 622-632.
 35. Luzio, J. P., Pryor, P. R., Gray, S. R., Gratian, M. J., Piper, R. C. and Bright, N. A. 2005. Membrane traffic to and from lysosomes. *Biochem. Soc. Symp.* **72**, 77-86.
 36. Manna, S. K., Zhang, H. J., Yan, T., Oberley, L. W. and Aggarwal, B. B. 1998. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kapab and activated protein-1. *J. Biol. Chem.* **273**, 13245-13254.
 37. Mindell, J. A. 2012. Lysosomal acidification mechanisms. *Annu. Rev. Physiol.* **74**, 69-86.
 38. Molinari, A., Calcabrini, A., Meschini, S., Stringaro, A., Crateri, P., Toccaceli, L., Marra, M., Colone, M., Cianfriglia, M. and Arancia, G. 2002. Subcellular detection and localization of the drug transporter p-glycoprotein in cultured tumor cells. *Curr. Protein Pept. Sci.* **3**, 653-670.
 39. Morgan, A. J., Platt, F. M., Lloyd-Evans, E. and Galione, A. 2011. Molecular mechanisms of endolysosomal ca²⁺ signalling in health and disease. *Biochem. J.* **439**, 349-374.
 40. Nylandsted, J., Gyrd-Hansen, M., Danielewicz, A., Fehrenbacher, N., Lademann, U., Hoyer-Hansen, M., Weber, E., Multhoff, G., Rohde, M. and Jaattela, M. 2004. Heat shock protein 70 promotes cell survival by inhibiting lysosomal membrane permeabilization. *J. Exp. Med.* **200**, 425-435.
 41. Park, E. J., Min, K. J., Choi, K. S., Kubatka, P., Kruzliak, P., Kim, D. E. and Kwon, T. K. 2016. Chloroquine enhances trail-mediated apoptosis through up-regulation of dr5 by stabilization of mrna and protein in cancer cells. *Sci. Rep.* **6**, 22921.
 42. Perera, R. M. and Zoncu, R. 2016. The lysosome as a regulatory hub. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **32**, 223-253.
 43. Platt, F. M. 2018. Emptying the stores: Lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Drug Discov.* **17**, 133-150.
 44. Sancak, Y., Bar-Peled, L., Zoncu, R., Markhard, A. L., Nada, S. and Sabatini, D. M. 2010. Ragulator-rag complex targets mtorc1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell* **141**, 290-303.
 45. Saxton, R. A. and Sabatini, D. M. 2017. Mtor signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* **169**, 361-371.
 46. 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 downregulation of bcl-2 and c-flip. *Antioxid. Redox Signal.* **27**, 215-233.
 47. Seo, S. U., Min, K. J., Woo, S. M. and Kwon, T. K. 2018. Z-fl-cocho, a cathepsin s inhibitor, enhances oxaliplatin-mediated apoptosis through the induction of endoplasmic reticulum stress. *Exp. Mol. Med.* **50**, 1-11.
 48. Seo, S. U., Woo, S. M., Kim, M. W., Lee, H. S., Kim, S. H., Kang, S. C., Lee, E. W., Min, K. J. and Kwon, T. K. 2020. Cathepsin k inhibition-induced mitochondrial ros enhances sensitivity of cancer cells to anti-cancer drugs through usp27x-mediated bim protein stabilization. *Redox Biol.* **30**, 101422.
 49. Serrano-Puebla, A. and Boya, P. 2016. Lysosomal membrane permeabilization in cell death: New evidence and implications for health and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1371**, 30-44.
 50. Shachar, T., Lo Bianco, C., Recchia, A., Wiessner, C., Raas-Rothschild, A. and Futerman, A. H. 2011. Lysosomal storage disorders and parkinson's disease: Gaucher disease and beyond. *Mov. Disord.* **26**, 1593-1604.
 51. Shahriyar, S. A., Seo, S. U., Min, K. J., Kubatka, P., Min, D. S., Chang, J. S., Kim, D. E., Woo, S. M. and Kwon, T. K. 2020. Upregulation of dr5 and downregulation of survi-

- vin by iitz-01, lysosomotropic autophagy inhibitor, potentiates trail-mediated apoptosis in renal cancer cells via ubiquitin-proteasome pathway. *Cancers (Basel)* **12**, 2363.
52. Sudhan, D. R., Rabaglino, M. B., Wood, C. E. and Siemann, D. W. 2016. Cathepsin 1 in tumor angiogenesis and its therapeutic intervention by the small molecule inhibitor kgp94. *Clin. Exp. Metastasis* **33**, 461-473.
 53. Sukhai, M. A., Prabha, S., Hurren, R., Rutledge, A. C., Lee, A. Y., Srisanthadevan, S., Sun, H., Wang, X., Skrtic, M., Seneviratne, A., Cusimano, M., Jhas, B., Gronda, M., MacLean, N., Cho, E. E., Spagnuolo, P. A., Sharmeen, S., Gebbia, M., Urbanus, M., Eppert, K., Dissanayake, D., Jonet, A., Dassonville-Klimpt, A., Li, X., Datti, A., Ohashi, P. S., Wrana, J., Rogers, I., Sonnet, P., Ellis, W. Y., Corey, S. J., Eaves, C., Minden, M. D., Wang, J. C., Dick, J. E., Nislow, C., Giaever, G. and Schimmer, A. D. 2013. Lysosomal disruption preferentially targets acute myeloid leukemia cells and progenitors. *J. Clin. Invest.* **123**, 315-328.
 54. Thelen, A. M. and Zoncu, R. 2017. Emerging roles for the lysosome in lipid metabolism. *Trends Cell Biol.* **27**, 833-850.
 55. Torii, S., Shintoku, R., Kubota, C., Yaegashi, M., Torii, R., Sasaki, M., Suzuki, T., Mori, M., Yoshimoto, Y., Takeuchi, T. and Yamada, K. 2016. An essential role for functional lysosomes in ferroptosis of cancer cells. *Biochem. J.* **473**, 769-777.
 56. Trivedi, P. C., Bartlett, J. J. and Pulinilkunnil, T. 2020. Lysosomal biology and function: Modern view of cellular debris bin. *Cells* **9**, 1131-1165.
 57. Wang, F., Gomez-Sintes, R. and Boya, P. 2018. Lysosomal membrane permeabilization and cell death. *Traffic* **19**, 918-931.
 58. Wang, F., Zhang, Z., Leung, W. T., Chen, J., Yi, J., Ying, C., Yuan, M., Wang, M., Zhang, N., Qiu, X., Wang, L. and Wei, H. 2019. Hydroxychloroquine reverses the drug resistance of leukemic k562/adm cells by inhibiting autophagy. *Mol. Med. Rep.* **20**, 3883-3892.
 59. Wang, J. H., Redmond, H. P., Watson, R. W. and Bouchier-Hayes, D. 1997. Induction of human endothelial cell apoptosis requires both heat shock and oxidative stress responses. *Am. J. Physiol.* **272**, C1543-1551.
 60. Yamagishi, T., Sahni, S., Sharp, D. M., Arvind, A., Jansson, P. J. and Richardson, D. R. 2013. P-glycoprotein mediates drug resistance via a novel mechanism involving lysosomal sequestration. *J. Biol. Chem.* **288**, 31761-31771.
 61. 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.
 62. Yu, L., McPhee, C. K., Zheng, L., Mardones, G. A., Rong, Y., Peng, J., Mi, N., Zhao, Y., Liu, Z., Wan, F., Hailey, D. W., Oorschot, V., Klumperman, J., Baehrecke, E. H. and Lenardo, M. J. 2010. Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mtor. *Nature* **465**, 942-946.
 63. 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.
 64. Zhang, Y., Liao, Z., Zhang, L. J. and Xiao, H. T. 2015. The utility of chloroquine in cancer therapy. *Curr. Med. Res. Opin.* **31**, 1009-1013.
 65. Zheng, X., Chu, F., Chou, P. M., Gallati, C., Dier, U., Mirkin, B. L., Mousa, S. A. and Rebbaa, A. 2009. Cathepsin 1 inhibition suppresses drug resistance *in vitro* and *in vivo*: A putative mechanism. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **296**, C65-74.
 66. Zhitomirsky, B. and Assaraf, Y. G. 2016. Lysosomes as mediators of drug resistance in cancer. *Drug Resist. Updat.* **24**, 23-33.
 67. Zhu, X., Sun, Y., Chen, D., Li, J., Dong, X., Wang, J., Chen, H., Wang, Y., Zhang, F., Dai, J., Pirraco, R. P., Guo, S., Marques, A. P., Reis, R. L. and Li, W. 2017. Mastocarcinoma therapy synergistically promoted by lysosome dependent apoptosis specifically evoked by 5-fu@nanogel system with passive targeting and ph activatable dual function. *J. Control. Release* **254**, 107-118.
 68. Zou, J., Kawai, T., Tsuchida, T., Kozaki, T., Tanaka, H., Shin, K. S., Kumar, H. and Akira, S. 2013. Poly ic triggers a cathepsin d- and ips-1-dependent pathway to enhance cytokine production and mediate dendritic cell necroptosis. *Immunity* **38**, 717-728.

초록 : 항암제 내성에 대한 라이소좀의 역할

우선민 · 권택규*

(계명대학교 의과대학 면역학교실)

라이소좀은 산성가수분해 효소를 가진 세포 내 소기관으로 단백질 및 고분자를 분해한다. 영양분 상태에 따라 세포 내 다양한 신호 전달 경로를 조절하는 신호 경로 중추로, 세포 항상성 조절에 중요한 역할을 한다. 따라서 이러한 라이소좀의 기능 이상은 라이소좀 저장질환, 퇴행성 신경질환 및 암을 발생시킬 수 있다. 암세포에서는 다양한 자극에 의한 lysosomal membrane permeabilization (LMP)가 일어날 수 있으며, 카텝신과 같은 라이소좀 내 효소 및 내용물이 세포질로 유출되어 다양한 형태의 라이소좀 의존적인 암세포사멸을 유도한다. 본 보고에서는 LMP 증가를 통한 다양한 형태의 세포사멸 유도 기전 및 항암제 민감성 증진에 대해 서술하였다. 미미한 LMP 유도는 일부 카텝신이 세포질로 유출되어 전형적인 세포사멸(apoptosis)을 일으키는 반면 강력한 LMP 유도는 라이소좀의 파열로 많은 카텝신 및 활성산소의 유출로 non-apoptotic 세포사멸을 일으킨다. 이러한 LMP 유도는 라이소좀 내에 포획된 항암제가 세포질로 유출되어 다른 타겟 소기관으로 작용하여 항암제에 대한 내성을 극복하고 민감성을 증진시킬 수 있다. 따라서, LMP 유도제 및 라이소좀 항성 작용제(lysosomotropic agent)에 의한 라이소좀 막 분열은 종양치료에 있어 새로운 전략이 될 수 있다.