항암 표적 연구개발 동향

연세대학교 치과대학 육종인

들어가는 말

지금은 화학요법을 이용한 항암 치료를 당연한 것으로 여기지만, 이는 불과 70년의 역사만을 가지고 있다. 화학요법 (chemotherapy)라는 용어는 1900년대 초반 독일 화학자 Ehrlich가 화학 물질을 이용하여 감염성 질환을 치료한다는 개념에서 도입되었지만, 지금은 거의 전적으로 암 치료에 국한되어 사용되고 있다.[1] 이 글에서는 항암제의 개발 역사를 간략하게 정리하고, 최근 항암제 동향 및 연구 개발의 문제점에 대해 기술하고자 한다.

본론

1. 간략한 항암제 개발 역사

세계 2차 세계대전 중 mustard gas에 의한 골수가 감소된다는 보고에 착안하여, 임파종에서 처음으로 화학치료가 시도되었다.[1] 그 이후 DNA 합성에 필수적인 folic acid 유도체나 대사 억제 약물이 개발되었고 (Methotrexate), 이를 이용하여 1951년 처음으로 고형성 종양 (solid tumor)에 대한 화학요법이 수행되었다. 이어서 천연물 알칼로이드에서 유래한 Vincristine이 개발되었는데, 나중에 microtubule polymerization을 억제하는 약물의 기전이 밝혀졌다. 1960년대부터 항암제에 대한 활기찬 연구가 진행됨에 따라 복합요법 (combination therapy), 수술보조요법 (adjuvant therapy) 등과 같은 개념이 소개되었다. 현재 가장 많이 사용하고 있는 항암제는 대부분 1960-70년대에 NCI 주도로 개발된 것들이다. 현재는 Vincristine과 유사한 기전의 Paclitaxel (Taxol), topoisomerase inhibitor 계열, platinum 계열 약물, nitrosourea 계열 약물, DNA 합성을 억제하는 약물 등이 표준적으로 사용되고 있는데, 이들은 공통적으로 빠르게 증식하는 세포에 비특이적 독성을 가진다. 그 외에도 수 많은 비특이적 세포독성 약물이 개발 되었지만, 기존의 화학요법에 비해 유효성과 안전성의 우월하지 않은 것으로 판단된다.

2. 암 유전자 등장과 표적 치료 발전

1971년 닉슨대통령의 선언에 따른 대규모 연구 투자를 통해서, 암의 유전적 특성이 밝혀지기 시작했다. 그 유명한 Rous의 1911년 실험은 1970년대 까지 암 연구에 엄청난 영향을 미쳤는데, 암 발생은 바이러스와 같은 외부 유전자 도입에 의해 발생한다는 것이 주류 가설이었다. 그러나 70-80년 초반 Varmus와 Bishop은 우리 세포안의 유전자에 의한 암 발생과정을 증명하여 암 유전자라는 개념을 확립하였고,[2] 그 이후 바로 p53과 같은 암억제 유전자도 발견되었다. 이러한 암 유전자 및 암 억제 유전자에 대한 지식은 세포 신호라는 "정보 전달 및 교류 개념"으로 급속하게 발전하게 된다. 이러한 유전적 이해의 증진은 항암제 개발에 있어 전환기를 제공하여, 마침내 BCR-ABL kinase 억제제인 Imatinib (Gleevec)이 개발되면서 종래의 비특이적 항암제 대신 '표적치료제' 개념이 도입되었다.

3. 표적치료제

표적치료제의 역사는 불과 10여년에 불과하지만, 이미 전세계 항암제 개발의 주류 개념으로 자리 잡았다. 첫 번째 표적치료제로서 Imatinib가 보여주는 가장 큰 교훈은 '**표적치료제 개발을 위해서는 암 유전학과 암 신호전달에 대한 확고한 배경 지식 및 연구개발 기반이 필수적**'이라는 점이다. 치료제 개발을 위한 암 세포의 정보 전달 차단 전략은 분자 수준에서 크게 두 가지로 나뉜다. 첫째, Imatinib와 같은

인산화효소 (kinase) 활성화 조절이다. 둘째, 단백질과 단백질의 상호 작용 (Protein-Protein interactions, PPI)에 의한 정보 전달 차단이다. 최근 항체를 이용한 치료법 개발에 관심이 많지만, 항체는 표적의 제한성 (세포막 표면 수용체)이라는 근본적인 문제가 있으므로 여기서는 저분자 화합물을 이용한 표적 치료제 개발에 중점을 두고 논의하고자 한다.

1) 인산화효소 저해제 (Kinase innibitor)

신호 전달 과정에서 암세포가 단백질을 조절하는 대표적인 방법은 Ser/Thr/Tyr에 인산화를 통해 구조의 변화를 유도하는 것이다. 따라서 인산화효소 저해제에 의한 암 치료 개념은 '암 세포, 또는 특정 암 환자 그룹에서, 특정 인산화 효소의 활성 증가 및 하위 (down stream) 신호 활성 증가에 의한 암 발생의 인과성 (causality)'에 근거를 둔다. 예를 들면 ERBB (HER) falimy와 같은 receptor tyrosine kinase 활성화는 Akt/MEK 신호 활성화를 유도하여 암세포 증식을 한다. 따라서 이들 kinase에 대한 저해제 개발을 통해 암 세포의 성장을 억제하고, 나아가 치료효과를 얻는다는 개념에 표적치료제의 기반을 두고 있다. 이미 수 많은 제약회사에서 암 특이적인 kinase inhibitor를 개발하여 출시하였고, 전 임상 및 임상 실험 단계에도 많은 약물이 대기하고 있다. 사실 kinase inhibitor는 암 이외의 다양한 질환에서 치료 표적으로 오랫동안 연구되었다. 예를 들면 당뇨 치료를 위한 GSK-3 inhibitor는 이미 40여년간 연구되어 왔다.[3] 따라서 적절한 표적만 제공된다면, kinase inhibitor 개발에 대한 경험 및 지식을 장기간 축적한 제약 회사 및 국가는 단기간에 성공적으로 약물 개발이 가능한 전략적 장점을 가진다. 그러나 kinase inhibitor 개발을 통한 새로운 항암제 개발은 다음과 같은 제한이 있다. 첫째, 우리 세포에 존재하는 kinase는 수백 개 내외로 암 치료에 적용할 수 있는 효소가 매우 한정되어 있다. 둘째, kinase pocket의 유사성으로 암 특이적 kinase inhibitor를 개발하기 매우 어렵다. 셋째, 암 세포에서 활성이 증가된 kinase를 억제하는 접근만 가능하고, 암세포에서 활성이 저하되어 있는 kinase를 대상으로 이를 증강시키는 전략은 사용할 수 없다. 마지막으로, 대부분의 kinase가 암 신호전달과정에서 과잉으로 존재하기 때문에 초기에는 비교적 약리학적 효과가 좋지만, 1-2년 내에 거의 재발되는 공통점을 가지고 있다. 최근에 개발되어 대규모 임상시험을 실시한 receptor tyrosine kinases (ERBB1/2, MET, PDGF, FGFR, BRAF) inhibitor는 선별된 환자에서 투여 초기에 거의 완벽한 효과를 보였지만, 거의 비슷한 양상으로 암의 재발을 보였다.[4]

2) 단백질-단백질 상호작용 저해제 (PPI inhibitor)

암 세포의 신호 전달 과정에서 단백질 간의 상호작용이 신호전달에서 결정적 역할을 한다. 또한 단백질 구조 정보가 점차 축적되면서 특정 단백질-단백질의 상호작용 (PPI)을 억제하여 암 치료 효과를 얻기 위한 시도가 시작되었다. 사실 PPI inhibitor라는 개념은 비교적 최근에 알려졌지만, 기존에 기전을 잘 모르고 광범위하게 사용하던 약물이 나중에 PPI inhibitor로 알려진 경우도 있다. 예를 들면 지난 40여년 간 널리 사용되었던 cyclosporine A의 경우 calcineurin의 PPI inhibitor로 밝혀졌다.[5] PPI inhibitor로 약물을 개발하려는 시도는 1997년 면역 및 염증 억제제로 개발된 Ro264550가 있고, 이는 이후 개발된 수많은 IL2 PPI inhibitor의 prototype이 되었다.[6] 암치료에서 PPI inhibitor를 개발하려는 시도를 통해 Bcl-xl/Bax가 개발되었고, Abott는 여러개의 ABT 시리즈 화합물을 이용하여 수 많은 임상실험을 진행하고 있다.[7] 비슷한 시기에 p53 암 억제 유전자의 활성을 증가시키기 위한 전략으로 p53/MDM2 inhibitor가 개발되었고 이 역시 임상 시험을 진행 중이다.[8] PPI inhibitor가 kinase inhibitor에 비해 개발의 역사가 훨씬 짧지만, 신약 개발자 입장에서 매력적인 이유는 다음과 같다. 첫째, 암 신호전달을 조절하는 신호전달에 수 많은 표적이 존재하여 first-in-class 접근성이 뛰어나다. 둘째, kinase inhibitor에 비해 표적의 다양성과 확장성이 매우 뛰어나 optimization 과정에서 매우 다양한 후보 화합물을 동시에 개발할 수 있다. 셋째, 단백질 표면에 결합하는 특성으로 인해 선택성이 낮지만, kinase inhibitor에 비하여 부작용이 훨씬 적어서 임상 실험에서 다양한 포지션을 취할 수 있다. 넷째, 현재 개발된 PPI inhibitor target은 대부분 alpha-helix residues와 target protein groove에 의한 ridge-groove

hydrophobic interaction에 기반을 두고 있다. 따라서 PPI inhibitor 개발 플랫폼을 한번 구축하면 다른 표적이나 치료제로 확산하기 쉽다는 장점이 있다. 그러나 PPI inhibitor를 개발하기 위해서는, 세포 신호 전달에 대한 확고한 배경 지식 및 기반 연구가 뒷받침되어야 하고, 단백질 구조 및 분석 전문가 그룹이 있어야 하고, 이들과 유기적으로 연결된 합성팀의 지원이 필수적이다. 사실 우리나라에서 제약회사나 학교가 단독으로 이러한 문제를 동시에 해결하기는 쉽지 않다. 그럼에도 불구하고 'first-in-class' 항암 신약 개발을 위해서는 PPI inhibitor는 피할 수 없는 선택이고, 기업-정부-대학의 컨소시움 형태의 PPI 플랫폼 개발을 위한 장기적인 안목과 투자가가 필요한 시점이다.

4. 최근 암 개념의 변화

지난 40여년 간 엄청난 양의 유전학적 지식과 정보가 축적되면서, 암을 이해하는 생물학적 개념도 급격하게 변화하고 있다. 특히 Genome project 이후 축적되는 정보의 양은 개별 연구자가 거의 따라잡기 불가능한 수준이다. 이 글에서는 암 치료제 개발에 도움이 될 만한 최근의 암 개념을 암 유전자, 암 전이, 암 세포 대사를 중심으로 간략하게 기술하고자 한다.

1) 암과 유전자 돌연변이

사람에서 발생하는 암은 유전자 이상 (genetic alteration)에 의한 대표적인 질환이다. 특히 암 유전자와 암 억제 유전자 개념이 널리 확산되고, 1980년대 p53 및 Wnt 신호에 의한 인과성이 증명된 이후, 암은 특정 유전자의 돌연변이에 의해 발생하고, 치료법 개발은 이에 근거해야 한다는 개념이 확고하게 자리를 잡았다. 최근 유전체학 (genomics)의 급속한 발달로 대규모 환자군에 대한 모든 mutational profile 및 transcriptome, RNA 염기서열 결과가 공개되었다. 하지만 이 결과에 따르면 일부 환자에서 p53 및 Wnt 신호 전달의 돌연변이가 명확하지만, 대부분의 환자에서 인과성을 증명할 돌연변이는 거의 없다고 알려졌다.[9-11] 심지어 환자 생명에 전혀 지장이 없는 양성 종양 (seborrheic keratoses)에서도 지금까지 악성 종양의 유전적 특성이라 알려진 FGFR3, PIK3CA, KRAS, HRAS, EGFR, AKT1 돌연변이와 PI3K-Akt 활성화가 악성종양과 거의 비슷한 빈도로 발견되었다.[12] 지금까지 수많은 제약회사가 PI3K-Akt를 표적으로 새로운 항암제를 개발하여 왔다는 점에서 이러한 결과는 향후 항암제 개발에 매우 중요한 시사점을 던진다. 예전의 대립유전자를 중심으로 설명하던 암 발생 기전은 (discrete two-hit model) 최근 점진적인 유전자 변화의 개념으로 (quasi-sufficiency) 변화하기 시작했고,[13] 이러한 개념의 변화는 계속 주목해서 지켜봐야 한다.

2) 암 전이와 Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)

암세포의 가장 중요한 생물학적 특징은 매우 빠르게 증식한다는 점이다. 따라서 1940년부터 시작된 화학요법제 공통점은 빠르게 증식하는 암세포를 제거하는 것을 목적으로 하였고, 이미 개발 초기 단계에서 세포 독성이 중요한 선별 기준이 되었다. 하지만 진행성 암 환자의 90% 이상의 사망 원인은 지속적인 재발, 전이, 항암치료 저항성 획득에 기인하는 것이다. 최근 이러한 임상적인 특징을 부여하는 세포 생물학적 기전은 Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT), stemness 등으로 설명하고 있다. Weinberg는 EMT에 의해 암세포의 stemness가 결정된다고 주장하였고,[14] 최근 EMT는 암세포의 항암 및 방사선 치료에서 저항성을 부여한다는 보고가 급격히 증가하고 있다. 전통적으로 병리학자들이 EMT을 역분화 (dedifferentiation, undifferentiation)라는 용어로 사용하여 왔지만, 생물학적으로 EMT라는 개념은 1969년 Elizabeth Hay에 의해 개체 발생 연구를 통해 제안되었다. 오랫동안 암 세포의 EMT를 유도하는 생물-유전학적 기전은 전혀 알려져 있지 않았으나, 2000년 Nieto는 특정 전사 억제 인자의 활성화가 EMT를 유도한다는 결과를 발표하여 본격적인 EMT 연구가 시작되었다. 따라서 암세포의 EMT에 대한 연구는 불과 10여년 밖에 되지 않는다.[15] 그럼에도 EMT를 유도하는 암 유전자 및 신호전달체계에 대한 많은 연구가 이루어져 왔고, 최근에는 EMT 조절을 통해 암 세포의 침윤 및 전이가 억제될 수 있다는 것을 세포 및 동물 수준에서 실험적으로 증명하였다.[16] EMT 개념은 전통적인 암 세포와는

다른 다음과 같은 4가지 세포-생물학적 특징을 가지며, 그것은 섬유 세포 같은 형태학적-골격의 변화, 이동과 침윤 및 생존 능력 증가, 매우 느린 증식, 전통 항암제 및 방사선 치료에 대한 저항성 획득이다. 전통적으로 암 전이는 암 진행 후반 단계라고 생각했지만, 최근 EMT 및 전이는 암 발생 초기 단계에서 발생하고,[17] 침윤이 전혀없는 1기 암 환자의 일부에서도 원격전이가 발견된다. 그러므로 EMT는 기존의 생각보다 훨씬 빨리 발생하는 것으로 판단된다.

전술한 Hay와 Nieto는 모두 발생생물학 연구자이며, 이러한 사실은 EMT를 표적으로 하는 항암제 개발에서 매우 의미있다. 예컨데 EMT 조절 기전이 개체 발생 과정에서 주로 작용하므로, EMT 조절 약물은 성인에서 전통적인 항암제에 비해 독성이 매우 적을 것이라는 것이다. 현 단계에서 EMT 억제 약물을 통해 암 전이를 조절하고, 나아가 암 치료가 가능한 지에 대한 개념검증이 필요한 것은 사실이다. 다행히도 2009년 Lander 그룹은 Weinberg와 함께 HTS를 통해 EMT을 억제하는 화합물 Salinomycin을 발굴하였다. 놀랍게도 이 약물은 cancer stemness를 100배 이상 감소시키고, 동물 실험에서도 Taxol에 비해 월등한 효과를 보여주었다.[18] 물론 Salinomycin은 사람에게 사용하는 것이 엄격하게 금지되어 있지만, 이 연구 결과는 EMT를 억제하는 약물을 통해 새로운 개념의 항암 치료제를 개발 할 수 있다는 것을 명확하게 보여준다. 암 EMT 개념은 계속 진화하고 있으며, 가장 최근에는 EMT가 단순히 세포학적 개념으로부터 exosome 등을 통한 미세환경의 변화를 주도하는 것으로 확장해 가고 있다. 향후 EMT를 표적으로 하는 항암제 개발은 암 치료의 새로운 지평을 열 수 있을 것으로 보인다.

3) 암 대사 경로 (Cancer metabolism)

산소가 충분한 정상 세포는 젖산 (lactic acid)을 거의 생산하지 않는다. 그러나 1930년 Otto Warburg는 말기 암 환자의 복수에 젖산이 많은 현상을 반복적으로 관찰하여, 암세포는 새로운 경로 즉 aerobic glycolysis (Warburg effect)를 통해 당 대사를 한다고 보고하였다.[19] 오랫동안 이 분야는 암 연구에서 소외되어 있었지만, 최근 암 세포의 glycolysis를 조절하는 암 유전자와 암 억제 유전자 경로가 밝혀지기 시작하면서 다시 각광을 받고 있다. 물론 이 분야의 급격한 학문의 발전으로 인해 더욱 새로운 사실들이 많이 밝혀지겠지만, 항암제 개발의 관점에서 관심을 두어야 할 사항들은 다음과 같다. 첫째, glycolysis에 관여하는 수십 가지의 효소가 알려져 있지만 대부분 가역적이고 allosteric하게 작용하기 때문에, 현재로서는 적절한 표적을 발굴한다 할지라도 약리학적 조절이 거의 불가능하다. 하지만 glycolysis 단계에서 자유에너지 (free energy) 변화를 급격하게 유도하는 비가역 3단계는 hexokinase (HK), phosphofructo-kinase (PFK), pyruvate kinase (PK)에 의해 조절된다. Cantley 그룹에 의해 수행된 암 유전자 receptory tyrosine kinase에 의한 pyruvate kinase (PK) isoforms 조절 논문은 이 분야의 대표적인 중요 연구이다.[20] 당연히 암 세포의 당대사를 조절하기 위한 표적치료제 개발이 현재 집중적으로 수행되고 있다. 그리고 당 대사에 관심이 있는 연구 개발자라면 상기 3가지 효소의 조절에 관심을 가질 필요가 있다. 둘째, Warburg가 처음 암세포의 glycolysis를 보고 할 때에는 mitochodria의 기능이 저하되어 있다고 주장하였으나, 그 이후의 연구에서 이는 사실이 아닌 것으로 판단되고 있다. 오히려 암세포 mitochodrial 막전위가 매우 증가되어 있고, 최근 mitochondrial priming에 의한 암 치료 효과가 극대화 될 수 있다고 알려져 있어서, 앞으로도 mitochondria와 그 대사는 항암제 개발에 있어 계속 흥미로운 주제가 될 것이다.[21] 셋째, 기존에 당 대사와 관련한 수 많은 약물이 대사 및 감염성 질환에 사용되었고, 이들을 이용하면 drug repositioning을 통한 암 치료제 개발 전략을 쉽게 도출 할 수 있다. 마지막으로, glysolysis는 빠르게 증식하는 암 세포의 anabolic process이지만 (전제적인 관점에서), 최근 암 세포의 catabolic process에 점차 관심이 증가하고 있다. 혈액 중에 존재하는 암세포 (circulating tumor cells)의 아주 일부 (1/100,000-10,000,000)만이 전이가 되므로, 이 세포들은 특별한 catobolic process를 가지고 있을 것으로 판단되지만 아직 이에 대한 중요한 연구 성과는 없다. 최근 암 연구에서 각광을 받고 있는 autophage 연구는 (처음에는 yeast에서 출발하였지만) 암 세포의 전형적인 catabolic process이다.

결론

암은 대학 연구자뿐만 아니라 제약회사, 정부 입장에서 매우 매력적인 연구 개발 주제이다. 표적만 적절하게 선정하여 개발한다면 약물 비교 우위를 입증할 필요가 없고, 다른 질환에 비해 임상 진입도 훨씬 쉽다. 어느 나라의 허가 기관도 항암제에 대해 '5년간 심혈관계 부작용이 없다는 것을 입증하라'는 것을 요구하지 않는다. 따라서 제약회사 및 투자가들은, 심혈관계 안전에 대한 과도한 요구로 인한 압력을 받지 않고도 항암제를 개발할 수 있다. 또한 암 질환은 다른 만성 질환과 달리 전적으로 '시장의 논리'에 의해서만 결정되지 않는다. 60-70년대 미국에서 개발된 항암제의 대부분이 NCI 주도로 만들어졌다는 점은 우리에게 매우 중요한 시사점을 던진다. 다시 말해, 항암제 개발에 있어서는 자본의 논리도 중요하지만, 언제든지 정부-행정 권력 및 윤리성이 개입할 수 있는 분야이다. 다른 주요 질환과는 달리 항암제는 실제적으로 orphan drug과 유사한 위치를 차지하고 있다고 할 수 있다. 그러므로 항암제 신약 개발은, 상대적으로 적은 자본과 예산에도 불구하고 지식 기반만 가지고도 주도권을 쥘 수 있는 유력한 연구 분야이다. 경쟁국가에 비해 취약한 과학-의학-산업 기반을 고려해 볼 때, 우리 정부의 역할은 매우 중요하다. 항암제 분야에서 성공 모델을 만드는 것은, 향 후 우리나라 제약-바이오 산업뿐만 아니라 우리 의약 학계 지속가능성을 결정할 중요한 계기될 것이다. 이를 위해서 지금 우리에게 가장 필요한 것은 계산기보다는 창의성과 도전 정신이다.

Selected References

1. DeVita, V.T., Chu, E., A history of cancer chemotherapy. Cancer Res. 2008, 68(21), 8643-53.
2. Nusse, R., Varmus, H., Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. EMBO J. 2012, 31(12), 2670-84.
3. Cohen, P., Frame S., The renaissance of GSK3. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001, 2(10), 769-76.
4. Wilson, T.R., et al., Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. Nature. 2012, 487(7408), 505-9.
5. Jin, L., Harrison S.C., Crystal structure of human calcineurin complexed with cyclosporin A and human cyclophilin. PNAS. 2002, 99(21), 13522-6.
6. Tilley, J.W., et al., Identification of a small molecule inhibitor of the IL-2/IL-2R alpha receptor interaction which binds to IL-2. Journal of the American Chemical Society. 1997, 119(32), 7589-90.
7. Oltersdorf, T., et al., An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. Nature. 2005, 435(7042), 677-81.
8. Vassilev, L.T., et al., In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. Science. 2004, 303(5659), 844-48.
9. Wood, L.D., et al., The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science. 2007, 318(5853), 1108-13.
10. Stephens, P.J., et al., The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. Nature. 2012, 486(7403), 400-4.
11. Curtis, C., et al., The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature. 2012, 486(7403), 346-52.
12. Hafner, C., et al., Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. PNAS. 2010, 107(48), 20780-85.

13. Berger, A.H., Knudson, A.G., and Pandolfi, P.P. A continuum model for tumour suppression. Nature. 2011, 476(7359), 163-69.
14. Mani, S.A., et al., The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. Cell. 2008, 133(4), 704-15.
15. Cano, A., et al., The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. Nature Cell Biology. 2000, 2(2), 76-83.
16. Yook, J.I., et al., A Wnt-Axin2-GSK3 beta cascade regulates Snail1 activity in breast cancer cells. Nature Cell Biology. 2006, 8(12), 1398-1406.
17. Rhim, A.D., et al., EMT and Dissemination Precede Pancreatic Tumor Formation. Cell. 2012, 148(1-2), 349-61.
18. Gupta, P.B., et al., Identification of Selective Inhibitors of Cancer Stem Cells by High-Throughput Screening. Cell. 2009, 138(4), 645-59.
19. Heiden, M.G.V., Cantley, L.C., and Thompson, C.B., Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. Science. 2009, 324(5930), 1029-33.
20. Christofk, H.R., et al., Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein. Nature. 2008, 452(7184), 181-6.
21. Chonghaile, T.N., et al., Pretreatment Mitochondrial Priming Correlates with Clinical Response to Cytotoxic Chemotherapy. Science. 2011, 334(6059), 1129-33.