

유방암종에서 E2F4와 E2F2의 발현

김은영¹ · 조현진² · 이미자

조선대학교 의과대학¹ 소아과학교실
²외과학교실, 병리학교실

접 수 : 2005년 1월 27일
게재승인 : 2005년 7월 12일

책임저자 : 이 미 자
우 501-759 광주광역시 동구 서석동 375
조선대학교 의과대학 병리학교실
전화: 062-230-6345
Fax: 062-234-4584
E-mail: mjblee@chosun.ac.kr

*본 논문은 2003년도 조선대학교 연구보조
비 지원을 받아 연구되었음.

Expressions of E2F4 and E2F2 Transcription Factors in Breast Carcinoma

Eun Young Kim¹, Hyun Jin Jo² and Mi Ja Lee

Department of ¹Pediatrics, ²Surgery, and Pathology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Background : The E2F family (E2F1 to E2F6) of transcription factors plays a key role in cell cycle progression. Some act as oncogenes and others act as tumor suppressor genes (TSG) in a tissue-specific manner. E2F4 may function as a TSG. However, the role of E2F4 in breast carcinogenesis remains controversial. Also the clinical impact of E2F2 expression on breast cancer remains unknown. **Methods :** Expressions of E2F4 and E2F2 were assessed immunohistochemically in 113 breast carcinomas and were compared with clinicopathological variables, expressions of G1/S checkpoint proteins (p16, cyclin D1 and Rb), and DNA ploidy to identify their possible role and to assess their prognostic value in breast cancer. **Results :** Expressions of E2F4 and E2F2 were detected in 48 cases (42.5%) and 66 cases (58.4%), respectively. Expressions of E2F4 and E2F2 were significantly correlated with large tumor size ($p < 0.001$) and lymph node metastasis ($p < 0.001$). There was no correlation between expressions of E2F4 or E2F2 and any other variables, including age, histologic grade, DNA ploidy and expressions of p16, cyclin D1 and Rb. **Conclusions :** These results suggest that expressions of E2F4 and E2F2 are associated with growth and spread of breast cancer and indicate poor prognosis.

Key Words : Breast cancer; E2F4 transcription factor; E2F2 transcription factor; Immunohistochemistry

유방암종은 우리나라 여성에게 많이 발생하는 악성 종양이며 발병률이 점차 증가하는 추세를 보이고 있다. 유방암종은 형태학적 소견, 침윤 양상, 전이 능력, 호르몬 발현과 임상경과 등 여러 면에서 이질성을 보이는 종양이다. 이러한 유방암종의 발생과 예후에 대한 연구가 진행되고 있으며 이중 세포주기 조절인자의 이상이 최근 연구의 대상이 되고 있다.¹

세포주기 중 G1기에서 S기로의 이행이 중요한 조절점인데, 세포가 증식할지 또는 휴지기에 머물거나 분화할지가 이 시기에 결정된다. G1기에서 S기로의 이행은 pRb 인산화와 밀접한 관계가 있으며, 정상적인 경우 pRb는 E2F 전사인자와 결합되어 비활성화 상태에 있지만 cyclin D1이 축적되면 특수한 CDK가 활성화되어 pRb가 인산화되면서, E2F와의 결합이 깨진다. 유리된 E2F는 S기로 들어가는데 필요한 전사인자를 활성화시켜 세포를 증식시킨다.²

이렇게 세포주기 조절의 전사인자인 E2F 군은 표적 유전자를 활성화 또는 억제시켜 세포를 증식하게 하거나 세포자멸사를 촉진

하며, 조직의 종류에 따라 종양발생을 촉진 또는 억제하는 능력이 있다. 따라서 E2F 군의 기능은 종양유전자로서 또는 종양억제유전자로 작용한다고 알려져 있다.³⁻⁵ 현재까지 E2F 군으로 E2F1부터 E2F6까지 여섯 개의 유전자가 밝혀져 있다. 여섯 개의 E2F 인자 중 G1/S기의 pRb와 결합되어 있는 인자는 E2F1부터 E2F4까지이다.³ E2F1과 E2F2의 전사는 세포가 G0에서 S기로 진행되도록 강하게 유도하는데, E2F4 또는 E2F5가 pRb에서 유리되면 E2F1과 E2F2가 발현되는 일련의 E2F 활성화가 일어난다.³

E2F4는 유방암에서 결손되어 유방암종 억제유전자로서의 기능을 암시하고 있지만, 상반되는 연구결과도 있어 논란의 여지가 많다.^{4,6,7} 그러나 E2F2에 대한 연구는 거의 없으며 유방암에서 E2F2 발현에 대한 연구는 전혀 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 E2F 인자들이 유방암에서 어떠한 역할을 하는지 알아보고자 유방암에서 E2F4와 E2F2 발현을 평가하고, 임상병리학적 변수인 환자의 나이, 조직학적 등급, 종양의 크기,

림프절 전이여부 및 DNA 배수성과의 상관성을 통해 이들 발현의 임상적인 의미를 찾고자 하였다. 더 나아가 세포주기 G/S기에 주로 작용하는 pRb, cyclin D1 및 p16 발현과 E2F4 또는 E2F2 발현 사이의 상관성을 알아보고자 하였다.

재료와 방법

본 연구에서는 1991년부터 1996년까지 조선대병원에서 침윤성 관암종 진단을 받은 유방암종 환자의 파라핀 포매 조직 113예를 연구재료로 사용하였다. 수술 전에 화학요법이나 방사선요법을 받은 예는 연구대상에서 제외하였다. 선택한 환자의 임상 기록과 병리 진단지 등을 재검토하여 환자의 나이, 종양의 크기 및 종양이 전이한 림프절의 수 등을 확인하였다.

병리학적 분류

세포의 조직학적 악성도는 Nottingham 분류를 변형한 WHO 조직학적 등급기준을 이용하였다. 종양의 크기는 TNM의 T 분류에 따라 2.0 cm 이하(T1), 2.1-5.0 cm (T2), 5.1 cm 이상(T3)으로 분류하였고 액외부 림프절의 전이여부는 전이가 없는 경우와 전이가 있는 경우로 분류하였다.

면역조직화학 염색

선택한 환자의 파라핀 포매 조직을 4 μ m 두께로 박절하여 X-tra 슬라이드(Surgipath, Richmond, IL, USA)에 부착하였다. 그리고 크실렌에 탈파라핀한 뒤 알코올로 함수과정을 거친 다음 증류수로 세척하였다. 항원성 회복을 위해 citrate 완충용액(10 mM, pH 6.0)에 슬라이드를 담근 뒤 전자오븐을 이용하여 98°C에서 10분 동안 끓였다. 실온에서 20분간 식힌 다음 tris 완충용액에 세척하고 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3% 과산화수소를 사용하여 10분 동안 처리하였다. Tris 완충용액에 세척하고 차단항체를 실온에서 10분 동안 반응시킨 뒤 일차항체를 실온에서 두 시간 반응시켰다. 일차항체로는 E2F4 (4E2F04, 1:50, DAKO, Glostrup, Denmark), E2F2 (L-20, 1:50, Santa-Cruz, Santa-Cruz, CA, USA), pRb (G3-245, 1:50, PharMingen, San Diego, CA, USA), cyclin D1 (R-124, 1:100, Santa-Cruz), p16 (F-12, 1:100, Santa-Cruz)을 사용하였다.

그런 다음 Tris 완충용액에 세척하고 비오틴이 결합된 이차항체를 실온에서 15분 동안 반응시킨 뒤 tris 완충용액으로 씻어내고 peroxidase가 결합된 streptavidin 용액을 10분 동안 반응시켰다. Tris 완충용액으로 세척하고 발색제는 AEC (3-acetyl-9-ethyl carbazol)를 사용하였으며 헤마톡실린으로 대조염색하고 crystal mount로 봉입하였다. 각 항체에 대한 양성 대조군으로는 E2F4, E2F2와 p16은 편도 조직을, Rb는 대장암종 조직을,

cyclin D1은 유방암종 조직을 이용하였다.

각 항체에 대한 양성 판정은 E2F4는 핵과 세포질에, E2F2는 세포질에, Rb, cyclin D1 및 p16은 핵에 염색된 경우 양성으로 판정하였고, 종양세포의 10% 미만이 염색되는 경우는 음성, 10% 이상이 염색된 경우는 양성으로 평가하였다.

DNA 배수성 검사

종양세포의 DNA 배수성 검사를 위하여 파라핀 포매 조직을 50 μ m 두께로 2, 3개씩 박절하여 시험관에 넣은 후 37°C 온수조에서 3 mL의 크실렌에 40분간 두 번 탈파라핀시켰다. 그런 다음 농도가 각기 다른 100%, 95%, 70% 알코올 3 mL에 실온에서 20분간 함수과정을 거친 후 50% 알코올 3 mL에 실온에서 밤새 처리하였다. 다음날 phosphate-buffered solution (PBS)에 실온 상태에서 한 시간씩 두 번 세척한 후 0.5% 펄신에 37°C 온수조에서 30분간 소화하였다. 원심분리(1,500 rpm, 10분) 후 PBS로 10분씩 두 번 세척하고 완충액[dimethylsulfoxide (DMSO) in sucrose sodium citrate buffer]에 부유시킨 후 잘게 잘라 단일세포 부유액으로 만들었다. 이 부유액을 60 μ m 나이론 메쉬(mesh)에 여과한 후 2×10^6 /mL 정도의 세포를 취하여 PBS로 세척한 다음 원심분리(1,500 rpm, 10분)하였다. 상층액을 버린 후 세포 침전물에 용액 A (trypsin in spermine tetrahydrochloride detergent buffer, CycleTEST™ Plus Reagent Kit, Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) 250 μ L를 넣고 섞은 후 실온에서 10분간 반응하였다. 여기에 용액 B (RNase A and trypsin inhibitor in spermine buffer) 200 μ L를 넣고 섞은 후 실온에서 10분간 반응시켰다. 그런 다음 용액 C (propidium iodide in spermine buffer) 200 μ L를 넣고 섞은 후 4°C 암실에서 10분간 염색하였다. FACSCalibur (Becton-Dickinson)를 이용하여 검색하였으며, 대조군으로는 정상인의 말초혈액 단핵구를 사용하였다.

통계처리

환자의 나이, 조직학적 등급, 종양의 크기, 림프절 전이 여부, DNA 배수성, E2F4, E2F2, Rb, cyclin D1 및 p16 발현 유무 사이의 관련성을 chi-square test로 검정하였다. 통계 검증은 p 값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

결 과

임상병리학적 소견

환자의 연령은 25세부터 79세까지로 평균 48세였으며, 39세

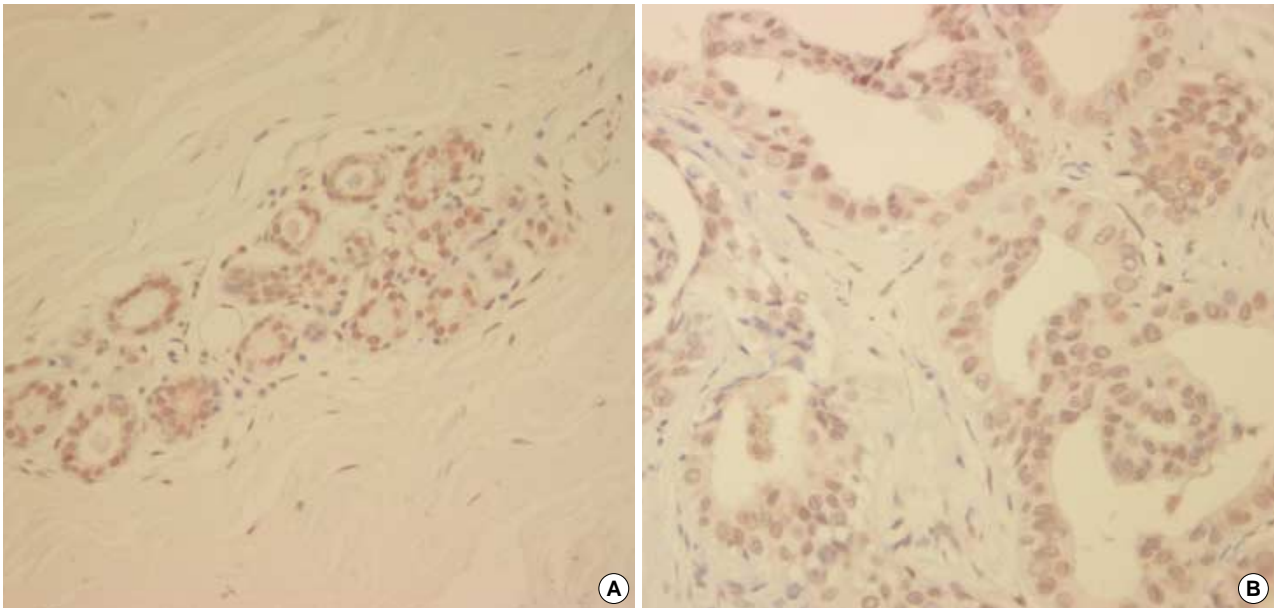


Fig. 1. Immunohistochemical stain for E2F4 shows nuclear and cytoplasmic staining in adjacent normal lobular unit (A) and invasive ductal carcinoma of the breast (B).

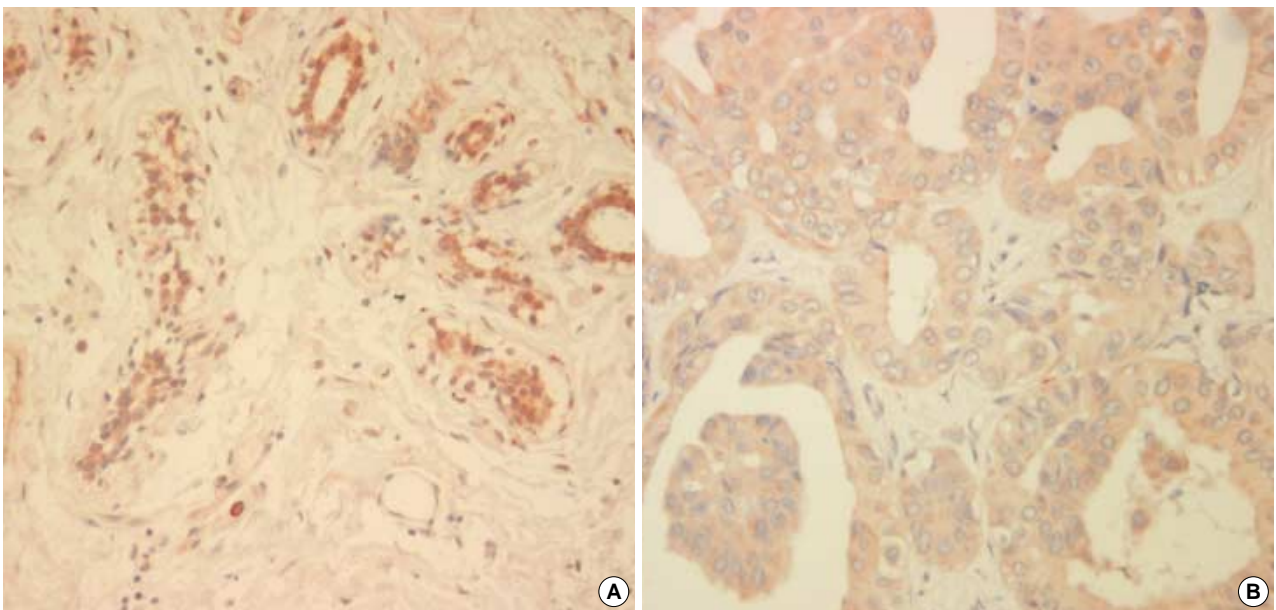


Fig. 2. Immunohistochemical stain for E2F2 shows cytoplasmic staining in adjacent normal lobular unit (A) and invasive ductal carcinoma of the breast (B).

이하 군이 23예(20.4%), 40세에서 49세 군은 42예(37.2%), 50세에서 59세 군은 30예(26.5%), 60세 이상 군은 18예(15.9%)였다. 조직학적 등급은 1등급이 29예(25.7%), 2등급이 50예(44.2%), 3등급이 34예(30.1%)였다. 종양의 크기는 0.5 cm에서 8.5 cm 사이로 평균 2.8 cm였으며, 2.0 cm 이하 군은 46예(40.7%), 2.1 cm에서 5.0 cm 군은 57예(50.4%), 5.1 cm 이상 군은 10예(8.8%)였다. 림프절 전이 여부는 림프절 전이가 없는 군이 64예

(56.6%), 있는 군이 49예(43.4%)였다. DNA 배수성은 이배수성이 99예(87.6%), 비배수성이 14예(12.4%)였다.

E2F4 발현과 임상병리학적 인자의 상관관계

E2F4 단백질은 종양 주변 정상 관, 소엽구조 및 암중 세포의 핵에 주로 발현되었고, 일부 세포에서는 세포질에도 같이 발현되었

Table 1. Correlation between E2F4 expression and clinicopathologic variables in invasive ductal carcinoma of the breast

	Total	E2F4 positive (%)	p value
No. of cases	113	48 (42.5)	
Age (yr)			0.194
≤39	23	12 (52.2)	
40-49	42	15 (35.7)	
50-59	30	16 (53.3)	
≥60	18	5 (27.8)	
Grade			0.09
I	29	13 (44.8)	
II	50	16 (32.0)	
III	34	19 (55.9)	
Tumor size (cm)			<0.0001
≤2.0	46	6 (13.0)	
2.1-5.0	57	34 (59.6)	
≥5.1	10	8 (80.0)	
Lymph nodes			<0.0001
negative	64	18 (28.1)	
positive	49	30 (61.2)	
DNA ploidy			0.54
Diploidy	99	41 (41.4)	
Aneuploidy	14	7 (50.0)	

Table 3. Correlation between E2F expression and expressions of Rb, cyclin D1 and p16 in invasive ductal carcinoma of the breast

	Rb		cyclin D1		p16	
	positive	negative	positive	negative	positive	negative
E2F4 positive (n=48)	30	18	20	28	42	6
E2F4 negative (n=65)	40	25	33	32	52	13
p value	0.92		0.34		0.29	
E2F2 positive (n=66)	42	24	32	34	52	14
E2F2 negative (n=47)	28	19	21	26	42	5
p value	0.66		0.69		0.14	

다(Fig. 1A). E2F4 단백질은 침윤성 관암종 113예 가운데 48예(42.5%)에서 양성이었다(Fig. 1B). E2F4 단백질 발현은 종양의 크기와 림프절 전이 여부와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였는데, 종양의 크기가 클수록 발현율이 증가하였고(p<0.0001) 림프절 전이가 있는 경우에 발현율이 증가하였다(p<0.0001). 그러나 E2F4 단백질 발현은 환자의 나이, 조직학적 등급, DNA 배수성과는 통계학적으로 유의한 상관성이 없었다(Table 1).

E2F2 발현과 임상병리학적 인자의 상관관계

E2F2 단백질은 종양 주변 정상 관, 소엽구조 및 암종 세포의 세포질에서 발현되었다(Fig. 2A). E2F2 단백질은 침윤성 관암종 113예 가운데 66예(58.4%)에서 양성이었다(Fig. 2B). E2F2 단

Table 2. Correlation between E2F2 expression and clinicopathologic variables in invasive ductal carcinoma of the breast

	Total	E2F2 positive (%)	p value
No. of cases	113	66 (58.4)	
Age (yr)			0.28
≤39	23	15 (65.2)	
40-49	42	21 (50.0)	
50-59	30	21 (70.0)	
≥60	18	9 (50.0)	
Grade			0.34
I	29	20 (69.0)	
II	50	26 (52.0)	
III	34	20 (58.8)	
Tumor size (cm)			<0.0001
≤2.0	46	11 (23.9)	
2.1-5.0	57	45 (78.9)	
≥5.1	10	10 (100)	
Lymph nodes			<0.0001
negative	64	24 (37.5)	
positive	49	42 (85.7)	
DNA ploidy			0.1
Diploidy	99	55 (55.6)	
Aneuploidy	14	11 (78.6)	

백 발현과 E2F4 단백질 발현은 동시 양성이 45예(39.8%), 동시 음성이 44예(38.9%)로서 113예 중 89예(78.8%)에서 E2F2와 E2F4 발현 양상이 일치하였다. E2F2 단백질 발현도 종양의 크기(p<0.0001)와 림프절 전이 여부(p<0.0001)와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였으나 환자의 나이, 조직학적 등급과 DNA 배수성과는 통계학적으로 유의한 상관성이 없었다(Table 2).

E2F 발현과 Rb, cyclin D1 및 p16 발현 사이의 상관관계

Rb 단백질은 암종 세포의 핵과 일부 종양 주변 비종양성 상피세포의 핵에 국한하여 염색되었다. Rb 단백질은 113예 가운데 70예(61.9%)가 양성, 43예(38.1%)가 음성이었다. Cyclin D1 단백질은 암종 세포의 핵과 종양 주변의 일부 비종양성 상피세포의 핵에서 염색되었으며 53예(46.9%)에서 양성이었다. p16 단백질은 암종 세포의 핵에 국한하여 염색되었으며, 종양 주변의 비종양성 상피세포, 섬유모세포 및 간질에 침윤된 림프구에서 양성 소견을 보였다. p16은 113예 가운데 94예(83.2%)에서 양성, 19예(16.8%)에서 음성이었다.

E2F4와 E2F2 발현을 Rb, cyclin D1 및 p16 발현과 비교하였을 때, Rb와 p16의 발현 감소 및 cyclin D1의 발현 증가 시 E2F4와 E2F2 발현이 증가하거나 감소되는 유의한 연관성은 관찰되지 않았다(Table 3).

고 찰

E2F 군(E2F1, -2, -3, -4, -5, -6)은 세포증식 및 세포자멸

사를 조절할 뿐 아니라 전사를 활성화하거나 억제하는 중요한 역할을 한다.^{4,5,8-10} E2F가 결합하는 부위는 여러 표적 유전자의 세포주기 조절을 촉진하는 부위에서 발견되었으며, E2F는 세포 주기에 의존해서 조절된다.^{4,11} 즉 E2F 전사가 활성화되면 세포 주기가 진행되어 S기로 들어가는데 이는 pRb가 E2F와 결합되어 세포주기 진행을 억제하며 pRb에서 E2F가 유리되면 세포는 증식하게 된다.³

E2F 군의 각각의 인자에 대한 특별한 속성에 대해선 잘 알려져 있지 않으며 발현양상에 대한 문헌도 드물다. E2F1은 마우스의 배아형성 동안 발현되며, E2F2와 E2F4는 증식하는 세포에서 높게 발현된다¹² 반면에 E2F5는 맥락층을 포함한 일부 분화하는 세포에서 발현되어¹³ E2F 각각의 인자들은 나름대로 독특한 역할이 있으며 세포에 따라 기능이 다른 것으로 생각된다.

pRb가 세포주기 진행을 억제하는 능력은 E2F 군에 속하는 전사인자와의 상호작용에 달려 있다. E2F 전사인자 또한 pRb 뿐 아니라 pRb와 연관된 단백질인 p107과 p130에도 결합되어 pRb, p107 또는 p130의 과발현은 E2F로 인한 전사를 억제한다. E2F1, E2F2, E2F3는 거의 전적으로 pRb와 결합하며, E2F5는 p130과, E2F4는 p107과 p130에 높은 친화력을 보이나 일부 세포에서는 pRb와도 결합한다. E2F1뿐만 아니라 E2F2나 E2F3 단독 발현만으로도 정지기에 있는 섬유아세포를 S기로 유도할 수 있다고 하였다.¹⁴

암발생에서 E2F4가 하는 역할에 대해서는 위장관,^{4,15} 전립선,¹⁶ 피부¹⁷ 및 혈액종양¹⁸에서 연구되었는데 암조직에서 E2F4의 기능에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 일부 연구에서는 어떠한 종양 특이성 변이도 관찰되지 않은 점으로 미루어 암발생에서 하는 역할이 없다고 하거나,⁴ 정반대로 정상조직에 비해 종양조직에서 E2F4 단백질이나 mRNA 발현이 증가되어 종양성 역할을 하는 것으로 보고되기도 하였다.⁷ 다른 연구결과를 보면 오히려 정상 조직에 비해 종양에서 E2F4 단백질 발현이 감소되어 종양 억제 효과를 나타낸다고 하였다.⁶ 또한 E2F4는 조직의 분화를 유지하는 주된 인자이자 증식을 유도하는 데는 필요하지 않아 암에서 종양 억제 역할을 한다고 하였다. 그러나 다른 연구^{7,19}에서는 E2F4는 증식하는 세포에서 강하게 발현되며 세포 증식을 유도할 수 있어서 E2F4 발현은 암발생과 관계가 있다고 하였다.

한편 유방암 발생에 있어 E2F4가 하는 역할은 분명하지 않다. Schwemmle과 Pfeifer⁴는 E2F4 유전자에 어떠한 유전자 변이도 관찰되지 않으나 northern blot 분석 결과 E2F4 전사가 상승되었다고 하였다. 본 연구에서는 E2F4 발현을 면역조직화학적 방법으로 검색하여 유방암종 발생에서 E2F4가 하는 역할과 예후 인자로서의 가치를 평가하고자 하였다. 문헌조사에 따르면 유방암에서 E2F4에 대한 면역염색 연구는 Rakha 등²⁰의 연구에 이어 두 번째다.

본 연구와 Rakha 등²⁰의 연구 결과는 일치하였는데 종양의 크기가 클수록 그리고 림프절 전이가 있는 경우에 E2F4 발현율이 높아 나쁜 예후를 시사하였다. 또한 본 연구에서 E2F4는 정상 및

악성 상피세포의 핵과 세포질에서 발현되었으며 이러한 소견은 Rakha 등²⁰, Lindeman 등²¹과 Takashima 등¹⁹의 연구 결과와 일치한다.

그러나 Ho 등⁶의 Western blot 분석법을 이용한 연구에서 10예의 원발성 유방암종 가운데 7예와 림프절에 전이된 10예 모두에서 E2F4 발현이 정상 조직에 비해 감소되어 E2F4는 종양 억제 기능을 하며 E2F4 감소는 전이를 발생시키는데 중요한 역할을 할 것이라 하였다. 그러나 이는 조사한 층계가 적고 더욱이 림프절로 전이된 예에서 E2F4 단백질 발현이 감소된 것은 전이된 종양과 림프절 조직이 섞여 있는 상태에서 추출된 E2F4 단백질 양과 관련이 있으며 결국 단백질 발현이 전체적으로 감소한 것으로 나왔을 가능성이 있다. 왜냐하면 본 연구에서도 관찰되었지만 림프구에서는 E2F4를 발현하지 않기 때문이다. 이런 경우 E2F4 단백질 발현을 면역염색으로 암세포에서 직접 확인하는 것이 더 좋을 것으로 생각한다.

일반적으로 '억제'와 관련 있다는 E2F4나 E2F6과는 반대로 E2F2는 E2F1 및 E2F3과 함께 '활성 E2Fs'에 속한다.²² E2F2와 E2F1은 DNA 서열이나 DNA 결합하는 영역이 매우 유사하기 때문에 세포 생리를 조절하는 데도 유사한 역할을 할 것으로 보인다.²³ E2F2의 발현 양상에 대한 보고는 많지 않은데, 태반에서 mRNA E2F2 발현이 높은 농도를 보였으나 폐에서 저농도로 관찰되는 것을 제외하고는 다른 정상조직에서는 거의 관찰되지 않았다. 반면 암세포주에서는 높은 농도로 발현되어 E2F2가 암세포나 빠르게 증식하는 세포에서 중요한 역할을 할 것임을 시사하였다.²³ 본 연구에서 E2F2 발현은 유방조직의 정상 관 및 소엽구조, 그리고 침윤성 관암종에서 관찰되었으며 양성률은 58.4%이었다. E2F2 발현은 E2F4 발현 양상과 일치율이 높았으며 또한 종양의 크기가 클수록 그리고 림프절 전이가 있는 경우에 높아 나쁜 예후를 시사하였다.

본 연구에서는 pRb-cyclin D1-p16 경로를 조절하는 E2F 군 중 E2F4와 E2F2 인자와 이들 경로 단백질 발현 사이의 상관성을 살펴보았는데, E2F4 또는 E2F2 발현과는 어떠한 상관성도 관찰되지 않았다. 현재까지 이들 간의 상관성을 살펴본 문헌은 없다. pRb-cyclin D1-p16 경로를 활성화시키는 E2F 인자로 가장 잘 알려진 것이 E2F1인데, 유방암종에서 E2F1과 pRb, p16 및 p27의 상관성을 살펴본 연구²⁴에서는 p16/p27/pRb의 비정상적인 발현을 보이는 종양일수록 E2F1 발현이 증가함을 보여주었다. 즉 종양에서 pRb 비활성화에 의한 pRb의 감소, p16 및 p27의 감소 및 cyclin D1과 E 발현의 증가는 유리된 E2F1을 증가시킨다고 하였다.^{3,25,26} 그러나 본 연구 결과를 보면 적어도 유방암종에서 E2F4와 E2F2는 이들 경로의 활성 상태에 의존하지 않을 것으로 생각된다. 그러나 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 생각한다.

본 연구는 많은 유방암종 조직에서 E2F2 전사인자의 발현을 알아본 첫 번째 연구이며 E2F4와 E2F2 발현이 유방암종에서 어떤 역할을 하며 예후인자로서의 가치가 있는지 알아보려고 하

었다. 그 결과 종양의 크기가 클수록 또한 림프절 전이가 있는 경우에 발현이 높아 E2F4와 E2F2 발현은 유방암종의 성장과 진행에서 중요한 역할을 할 것으로 생각하여 나쁜 예후인자일 수 있다는 가능성을 시사하였다.

참고문헌

- Landberg G, Roos G. The cell cycle in breast cancer. *APMIS* 1997; 105: 575-89.
- Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996; 274: 1672-7.
- Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev* 1998; 12: 2245-62.
- Schwemmler S, Pfeifer GP. Genomic structure and mutation screening of the E2F4 gene in human tumors. *Int J Cancer* 2000; 86: 672-7.
- Suzuki T, Yasui W, Yokozaki H, Naka K, Ishikawa T, Tahara E. Expression of the E2F family in human gastrointestinal carcinomas. *Int J Cancer* 1999; 81: 535-8.
- Ho GH, Calvano JE, Bisogna M, Van Zee KJ. Expression of E2F-1 and E2F-4 is reduced in primary and metastatic breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 115-22.
- Beijersbergen RL, Kerkhoven RM, Zhu L, Carlee L, Voorhoeve PM, Bernards R. E2F-4, a new member of the E2F gene family, has oncogenic activity and associates with p107 in vivo. *Genes Dev* 1994; 8: 2680-90.
- Cartwright P, Muller H, Wagener C, Holm K, Helin K. E2F-6: a novel member of the E2F family is an inhibitor of E2F-dependent transcription. *Oncogene* 1998; 17: 611-23.
- La Thangue NB. E2F and the molecular mechanisms of early cell-cycle control. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 54-9.
- Shan B, Farmer AA, Lee WH. The molecular basis of E2F-1/DP-1-induced S-phase entry and apoptosis. *Cell Growth Differ* 1996; 7: 689-97.
- Gaubatz S, Lindeman GJ, Ishida S, *et al.* E2F4 and E2F5 play an essential role in pocket protein-mediated G1 control. *Mol Cell* 2000; 6: 729-35.
- Dagnino L, Fry CJ, Bartley SM, Farnham P, Gallie BL, Phillips RA. Expression patterns of the E2F family of transcription factors during mouse nervous system development. *Mech Dev* 1997; 66: 13-25.
- Lindeman GJ, Dagnino L, Gaubatz S, *et al.* A specific, nonproliferative role for E2F-5 in choroid plexus function revealed by gene targeting. *Genes Dev* 1998; 12: 1092-8.
- Lukas J, Petersen BO, Holm K, Bartek J, Helin K. Deregulated expression of E2F family members induces S-phase entry and overcomes p16INK4A-mediated growth suppression. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1047-57.
- Mady HH, Hasso S, Melhem MF. Expression of E2F-4 gene in colorectal adenocarcinoma and corresponding covering mucosa: an immunohistochemistry, image analysis, and immunoblot study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 225-30.
- Waghray A, Schober M, Feroze F, Yao F, Virgin J, Chen YQ. Identification of differentially expressed genes by serial analysis of gene expression in human prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 4283-6.
- Wang D, Russell J, Xu H, Johnson DG. Deregulated expression of DP1 induces epidermal proliferation and enhances skin carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2001; 31: 90-100.
- Komatsu N, Takeuchi S, Ikezoe T, *et al.* Mutations of the E2F4 gene in hematological malignancies having microsatellite instability. *Blood* 2000; 95: 1509-10.
- Takashima H, Matsumoto Y, Matsubara N, *et al.* Effect of naturally occurring E2F-4 alterations on transcriptional activation and proliferation in transfected cells. *Lab Invest* 2001; 81: 1565-73.
- Rakha EA, Pinder SE, Paish EC, Robertson JF, Ellis IO. Expression of E2F-4 in invasive breast carcinomas is associated with poor prognosis. *J Pathol* 2004; 203: 754-61.
- Lindeman GJ, Gaubatz S, Livingston DM, Ginsberg D. The subcellular localization of E2F-4 is cell-cycle dependent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5095-100.
- Funke-Kaiser H, Reichenberger F, Kopke K, *et al.* Differential binding of transcription factor E2F-2 to the endothelin-converting enzyme-1b promoter affects blood pressure regulation. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 423-33.
- Ivey-Hoyle M, Conroy R, Huber HE, Goodhart PJ, Oliff A, Heimbrook DC. Cloning and characterization of E2F-2, a novel protein with the biochemical properties of transcription factor E2F. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 7802-12.
- Zacharatos P, Kotsinas A, Evangelou K, *et al.* Distinct expression patterns of the transcription factor E2F-1 in relation to tumour growth parameters in common human carcinomas. *J Pathol* 2004; 203: 744-53.
- Black AR, Azizkhan-Clifford J. Regulation of E2F: a family of transcription factors involved in proliferation control. *Gene* 1999; 237: 281-302.
- Stevaux O, Dyson NJ. A revised picture of the E2F transcriptional network and RB function. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 684-91.