

## 한국인 위암에서 KLF6 단백질 발현 양상

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, <sup>1</sup>외과학교실

조용구 · 김창재 · 박조현<sup>1</sup> · 김수영 · 남석우 · 이석형 · 유남진 · 이정용 · 박원상

**목적:** KLF6는 모든 조직에서 발현되고 있는 zinc finger를 가진 종양억제유전자로 인체 여러 암에서 불활성화되어 있다. 연구자들은 KLF6 단백질의 발현 변화가 위암의 발생에 관여하는지를 파악하고 위암의 병리 지표들과 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 85예의 파라핀 포매된 위암조직에서 암세포들을 각각 3군데에서 편치하여 새로운 파라핀 블록으로 옮겨 위암의 tissue microarray를 제작하였다. Tissue microarray 절편에서 KLF6 단백질에 대한 항체로 면역화학염색을 실시한 후 발현 양상을 병리 지표들인 조직학적 소견, 침습 정도, 림프절 전이 및 복막파종 등과의 연관성을 조사하였다.

**결과:** KLF6 단백질은 위점막의 표면과 소와 상피세포에서 주로 발현되고 있었고 85예 중 28예(28.9%)에서 발현 소실이 관찰되었다. 흥미롭게도 KLF6 단백질의 발현 소실은 림프절 전이와 통계적으로 연관성이 있었으나 조직학적 소견, 침습 정도와 복막파종과는 연관성이 없었다.

**결론:** 이러한 소견들은 KLF6 단백질의 발현 소실이 위장관 상피세포의 비정상적인 성장과 분화를 유도하고 위암의 발생 및 진행에 관여한다는 것을 의미한다.

**중심 단어:** Kruppel-like factor, Zinc finger 단백질, 세포자멸사, 종양억제유전자, 면역화학염색

### 서 론

위장관의 점막 상피세포는 섭취된 음식물이나 발암물질 등을 포함한 다양한 세포 독성물질에 의한 세포 사멸 자극에 끊임없이 노출되어 있어 탈락과 재생이 매우 빠르게 진행되는 조직이다. 그러므로 위장관 상피세포의 증식과 분화 및 탈락은 엄격히 조절되어 정상항상성이 유지되어야 하며 이러한 조절능의 상실은 암을 비롯한 여러 질환을 유발하게 된다. 이에 위장관 상피세포에서 항상성 유지에 관

련된 유전자들을 발굴하고 이들 유전자에 대한 기능 연구는 위암의 병인을 이해하고 위암을 정복하는데 중요한 일이다.

Kruppel-like factor (KLF) family는 Sp1과 관련된 전사인자들로 종(species)에 따라 잘 보존된 카르복실 부위 (C-terminal)와 DNA의 GC-rich 염기서열과 결합하는 3개의 zinc finger DNA 결합 영역, 그리고 각 유전자마다 염기서열이 다양한 아미노 부위(N-terminal)의 활성화 영역으로 구성되어 있다.(1) 지금까지 KLF family 중 KLF4, KLF5 그리고 KLF6가 위장관 상피세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, KLF4는 점막 상피세포의 세포 분열 후에 세포의 성장 억제와 분화에 관여하며(2) KLF5는 장 상피세포의 증식을 유도하는 것으로 보고되었다.(3) KLF6 유전자는 BCD1 (B cell-derived 1), COPEB (core promoter element-binding protein), Zf9 (transcription factor ZF9)으로도 불리는 전사인자(transcription factor)로 염색체 10번의 단완(10p21)에 위치하고 있으며 여러 대상(target) 유전자들의 발현을 조절하여 세포의 분화, 발달, 성장과 관련된 신호 전달계, 세포 증식 그리고 세포자멸사 등에 관여하는 것으로 알려져 있다.(1) 최근 전립선암, 대장암, 간암 및 신경교종 등의 여러 종양에서 KLF6 유전자가 돌연변이와 대립형질의 소실 등으로 불활성화되어 있는 종양억제유전자로 보고되고 있다.(4-9) 또한 폐암과 식도암에서는 KLF6의 mRNA 발현 감소가,(7,10) 그리고 전립선암과 폐암에서는 단백질 발현이 감소되어 있는 것으로 보고되었다.(5,7) 세포 증식과 관련된 KLF6의 기능을 보면, p53 단백질의 발현과는 독립적으로 p21 (CIP1/WAF1) 유전자의 발현을 유도하여 세포 증식을 억제하며 TGF $\beta$ -1을 활성화시켜 세포자멸사(apoptosis)를 유발하여 종양의 발생이나 성장을 억제한다.(7) 또한 세포 주기에서 cyclin D1과 cdk 4 (cyclin-dependent kinase 4)의 복합체 형성을 방해하여 세포 증식을 억제한다.(11) 이상의 연구 결과들을 종합하면 KLF6 유전자는 위장관의 샘암종을 비롯한 인체 여러 종양에서 종양억제유전자로 역할을 한다는 것을 의미하나 위암이나 대장암에서 KLF6 단백질의 발현 양상에 대한 보고는 아직까지 없는 실정이다.

한편, 종양에서 어떤 염색체의 특정 부위가 흔히 소실되거나 이형접합성 소실을 보이는 경우 종양의 발생이나 진

책임저자 : 박원상, 서울특별시 서초구 반포동 505번지  
가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, 137-701  
Tel: 02-590-1192, Fax: 02-537-6586  
E-mail: wonsang@catholic.ac.kr

접수일 : 2005년 1월 6일, 게재승인일 : 2005년 1월 17일  
본 연구는 한국과학재단 기초과학연구센터 사업지원으로 수행되었음.

행과 관련된 종양억제유전자가 존재함을 의미하는데, 염색체 10번 단완(short arm)의 소실은 위암을 비롯한 여러 인체 종양에서 흔히 발견되고 있다.(12-15) 이러한 연구 결과들은 위암의 발생 및 진행과 관련된 후보 종양억제유전자가 이 부위에 존재하고 있음을 의미하지만 아직까지 정확한 후보유전자는 동정되지 못한 실정이다. 이에 연구자들은 염색체 10번 단완에 존재하고 있는 KLF6 유전자가 위암의 발생과 진행에 관련되는 후보 종양억제유전자라는 것을 알아보고자 한국인 위암 85예를 대상으로 tissue microarray를 제작하여 KLF6 단백질 발현 양상을 면역조직화학법으로 조사하고 병리지표들과의 상관관계를 비교하였다.

## 방 법

### 1) 대상

가톨릭대학교 의과대학 부속 병원에서 1998년부터 2000년까지 위 샘암종(adenocarcinoma)으로 진단을 받고 위절제술을 시행한 환자의 파라핀 포매 위 샘암종 조직 중에서 보존상태가 양호한 85예를 연구대상으로 하였다. 환자의 연령은 22세에서 80세 사이였으며 평균 56.5세였고 남녀의 비는 1.8 : 1이었다. 암세포의 침습 정도에 따라 조기위암은 85예 중 26예, 진행성 위암은 59예였으며, Lauren 씨 분류로는 광범위형(diffuse)이 37예, 장형(intestinal)이 48예였다.(16) 위암은 위암의 진행 정도, 조직학적 분류 및 전이 여부를 조사하여 KLF6의 발현의 발현 여부와 비교 분석하였다.

### 2) Tissue microarray의 제작

파라핀 블록으로 조직 절편을 제작한 다음 hematoxylin & eosin 염색으로 정상 위 점막과 암 부위를 선정하였다. 정상 위점막은 30예의 위암 블록을 대상으로 단순 위염, 위축(atrophy), 장형화생(intestinal metaplasia) 및 증식성 변화가 포함되도록 각 블록에서 2 혹은 3군데에서 선정하였다. 진행성 암인 경우는 위벽의 층에 따라 3군데를, 조기위암은 점막과 점막하층에서 3군데를 선정하여 사용하였다. Tissue arrayer (Beecher instruments, Silver Spring, MD)를 이용하여 선정된 영역에 해당하는 파라핀 포매 조직을 0.6 mm 크기로 펀치하여 조직을 새로운 블록으로 옮겼다. 조직의 배열은 암조직을 가운데 두고 테두리에 정상 위점막을 배치하도록 하였다.

### 3) 면역조직화학염색

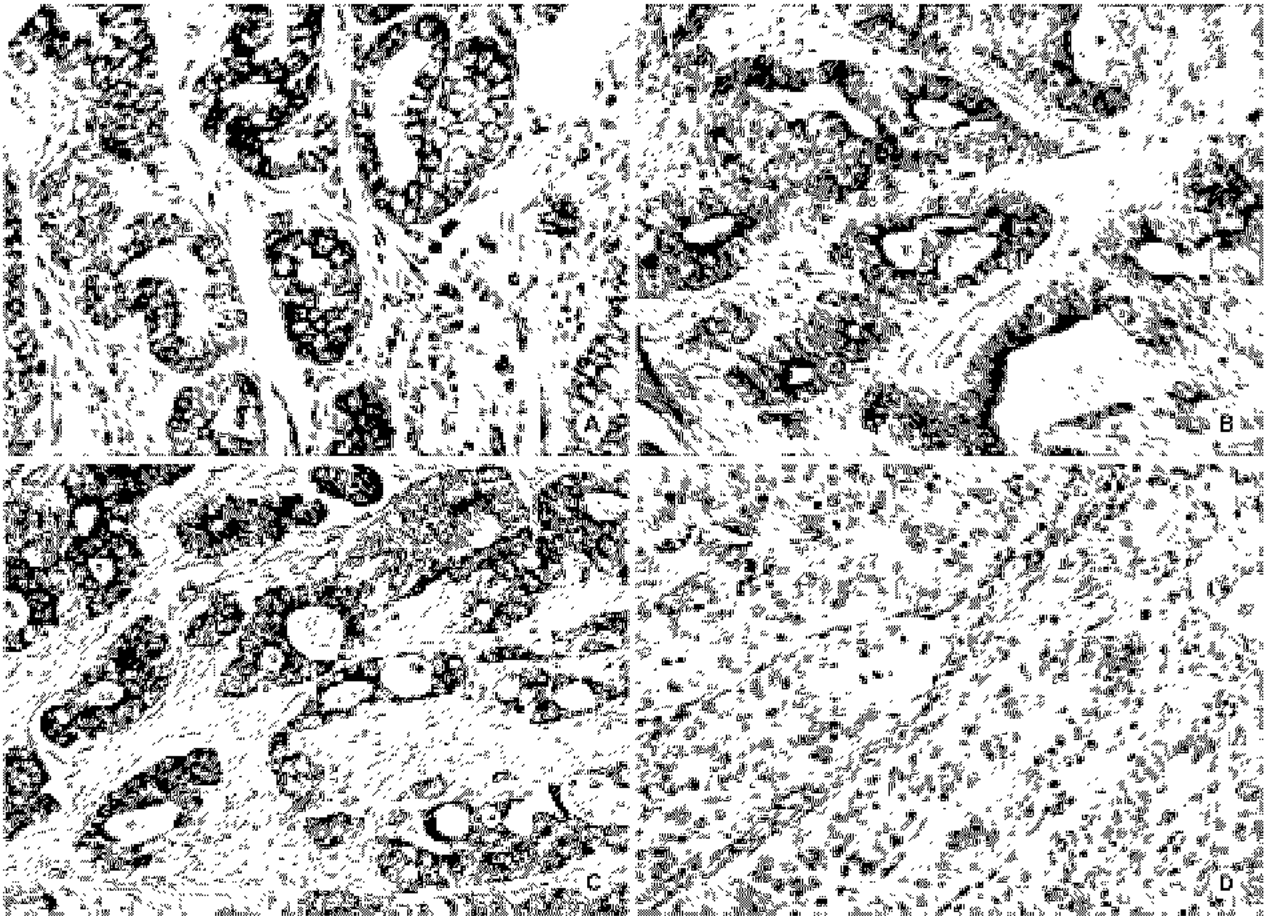
KLF6 단백질의 발현을 확인하기 위해 항 KLF6 항체(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)를 1 : 200으로 희석하여 사용하였다. 발현 정도를 높이기 위해 tyramide signal amplification kit (NEW Life Science, Boston, MA)를 사용하였는데, 이 kit에는 정상 혈청, streptavidin-peroxidase 그리고 biotinylated tyramide가 포함되어 있다. Tissue microarray 파

라핀 면역염색은 다음의 두 가지 기준으로 KLF6 항체의 특이성을 확립하였다. 첫째, 동일 희석배수로 정상 토끼 혈청을 사용하여 면역염색을 하였을 때 모든 세포가 음성이었다. 둘째, 염색 강도는 항체의 희석 배수가 클수록 감소하였다.

Tissue microarray 블록을 5µm 두께로 박절하여 poly-L-lysine-coated slide 위에 부착시키고 60°C에서 2시간 건조시켰다. 항원 회복(antigen retrieval)을 위해 citrate buffer (0.01 mol/L, pH 5.6)에 탈파라핀된 조직절편이 부착된 슬라이드를 담그고 pressure cooker를 이용하여 microwave (750 W)에 5분간 3회 가열하고 20분간 pressure cooker 안에 유지시켰다. Phosphate-buffered saline (PBS)에 수세한 후 1% 과산화수소에서 내인성 peroxidase 활성을 억제시켰다. TNT buffer (0.1 mol/L Tris-Hcl, pH 7.4, 0.15 mol/L Nacl and 0.05% Tween 20)로 10분간 2번 수세한 후 TNB buffer (0.1 mol/L Tris-Hcl, pH 7.4, 0.15 mol/L Nacl and 0.5% blocking reagent)를 처리하였다. PBS로 수세한 후 1 : 200으로 희석된 KLF6 항체를 가하고 4°C에서 하룻밤 반응시켰다. 이후 biotin과 결합된 이차 항체를 가하고 37°C에서 50분간 반응시킨 후 streptavidin-peroxidase 복합체를 가하고 실온에서 30분간 반응시킨 다음, biotinylated tyramide를 실온에서 7분간 처리하였다. 각 반응 단계마다 TNT buffer에 5분씩 3번 수세한 후 다음 단계를 실시하였다. 반응산물은 diaminobenzidine (Sigma, St Louis, MO)으로 발색시키고 hematoxylin으로 대조 염색한 다음 흐르는 물에 세척하고 발삼으로 봉합하였다. 염색 결과는 3명의 병리의사가 독립적으로 판단하였는데 정상 위점막에서는 모든 상피세포가 양성 반응을 보여 위암의 경우 각 예마다 3군데의 조직 중 2군데 이상에서 각각 50% 이상의 암세포에서 발현된 경우를 양성으로 판정하였다.

## 결 과

면역조직화학염색상 KLF6 단백질은 모든 예의 위 점막 상피세포에서 발현되었으며 주로 세포질, 세포막에서 강한 양성이었다고 핵은 일부 점막상피세포와 선화(crypt)에서 양성 반응을 보여 주었다. 고유판의 림프구를 비롯한 염증세포에서는 국소적으로 KLF6 단백을 발현하고 있었다(Fig. 1). 위암 조직 주위에서 흔히 관찰되는 정상 위 점막의 증식성 샘(gland), 장형화생 그리고 위축성 변화에 따른 KLF6 단백질의 발현 차이는 발견할 수 없었다. 위암 조직 암세포에서 KLF6가 발현된 예는 모두 85예 중 57예(67.1%)로 28예(32.9%)의 위샘암종에서 KLF6 단백질 발현이 소실되어 있음을 알 수 있었다(Table 1). 흥미롭게도 KLF6의 발현이 양성으로 관찰된 위암에서는 대부분의 암세포에서 양성을 보였으며 그 발현 정도는 정상 위 점막에서의 발현과 큰 차이가 없었다. Lauren 씨의 조직학적 분류에 따른 광범위형(diffuse) 위암 37예 중 25예(67.5%)에서, 그리고 장형 48예



**Fig. 1.** Expression of KLF6 in gastric mucosa and cancer by immunohistochemistry. (A) Normal gastric mucosal epithelial cells show positive immunoreactivity for KLF6. (B, C) Gastric adenocarcinomas demonstrated strong positive reaction in tumor cells. (D) Gastric carcinoma showing negative immunoreaction for KLF6 (Original magnification; A~D,  $\times 200$ ).

중 32예(66.7%)에서 KLF6의 발현을 관찰할 수 있었으며, 통계적으로 조직학적 분류와 KLF6 단백질의 발현 소실은 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다(Table 1). KLF6의 발현과 위암의 진행과 관련된 병리적 인자들간의 비교에서는 점막하층까지 암세포의 침윤이 있는 조기 위암은 65.4% (26예 중 17예)에서, 진행성 위암에서는 47.8% (59예 중 40예)에서 KLF6 단백질의 발현을 관찰할 수 있었다(Chi-Square test,  $P=0.8265$ ). 이 외에 위암세포의 복막 파종(peritoneal dissemination)도 KLF6 단백질 발현 소실과 통계적으로 의미있는 관계를 발견할 수 없었다(Table 1). 그러나 림프절로 전이가 없는 경우 KLF6 단백질의 발현이 양성인 예가 많아 통계적으로 KLF6의 발현 소실과 림프절 전이와는 밀접한 연관성이 있었다(Chi-Square test,  $P=0.0044$ ).

### 고 찰

최근 약 15년 동안 분자병리에 대한 연구가 활발히 진행됨에 따라 위암의 발생 및 진행에 관련된 종양유전자, 종양

억제유전자, 세포 주기 조절자 및 DNA 교정 관련 유전자 등의 유전적 변이와 발현 양상의 변화들이 밝혀지고 있다. 이러한 유전자들의 변화는 위암의 진단에서 형태학적 진단의 한계를 극복할 수 있을 뿐만 아니라 암의 감별진단과 악성 정도 그리고 고위험군의 환자를 알아낼 수 있는 효과적인 표식자의 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.(17) 그러므로 위암 조직에서 암 관련 유전자들의 유전적 변이 및 발현 양상의 변화에 대한 조사는 표식자(marker) 발굴과 함께 분자병리 진단에 중요한 정보를 제공한다고 할 수 있다.

KLF family 는 여러 대상 유전자들의 발현을 조절하여 세포의 분화, 발달, 성장과 관련된 신호 전달계, 세포 증식 그리고 세포자멸사 등에 관여하는데 지금까지 KLF4, KLF5 그리고 KLF6가 위장관 상피세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이 중 KLF4는 점막의 상부 선와(upper crypt) 내 비증식성의 분화된 세포에서 주로 발현되어 점막 상피세포의 세포분열 후에 세포의 성장 억제와 분화에 관여하는 종양억제유전자로 보고되었으며,(2) KLF5는 장의 선와 그리고 피부나 혈관 평활근세포의 증식

**Table 1.** Correlation between KLF6 expression and pathologic parameters

Pathologic parameters	KLF6		P-value*
	+	-	
Depth of invasion			
AGC	40	19	0.8265
EGC	17	9	
Histologic type			
Intestinal	32	16	0.9287
Diffuse	25	12	
Peritoneal dissemination			
+	8	8	0.1070
-	49	20	
L/N <sup>†</sup> Metastasis			
+	22	20	0.0044
-	35	8	
Total	57	28	

\*Chi-Square test; <sup>†</sup> lymph node.

성 세포에서 주로 발현되고 있으며 NIH3T3 세포에서 KLF5의 과발현은 세포 증식을 유도하였다.(3) 최근 KLF6 유전자의 돌연변이나 대립형질의 소실에 의한 불활성화로 대장암이 발생한다고 발표되었으나 위암을 대상으로 KLF6 유전자의 변이나 단백질 발현 양상에 대한 연구는 아직까지 없는 실정이다. 이에 연구자들은 KLF6 단백질이 위암의 발생 및 진행에 관여하는지를 알아보기 위하여 위샘암종 85예를 대상으로 KLF6 단백질에 대한 면역염색을 실시한 결과 28예(32.9%)의 위샘암종에서 KLF6 단백질 발현이 소실되어 있음을 관찰할 수 있었다(Table 1). 흥미롭게도 KLF6의 발현 소실은 폐암, 식도암, 전립선암에서도 보고된 바 있으며(5,7,10) 발현 소실의 주된 원인은 KLF6 유전자의 돌연변이보다 대립형질의 소실임이 밝혀지고 있다.(5,7,10,11) 현재까지 밝혀진 KLF6 단백질의 기능은 p53 단백질 발현과는 독립적으로 p21 (CIP1/WAF1) 유전자의 발현을 유도하여 세포 증식을 억제하며 TGFβ-1을 활성화시켜 세포자멸사를 유발하여 종양의 발생이나 성장을 억제한다.(7) 또한 세포 주기에서 cyclin D1과 cdk 4 (cyclin-dependent kinase 4)의 복합체 형성을 방해하여 세포 증식을 억제한다.(11) 위암 조직에서 세포자멸사의 억제와 p21 단백질 발현 감소 및 cyclin D1의 과발현이 흔히 발견되고 있으므로,(18-20) KLF6의 발현 소실로 위암세포는 세포독성 림프구에 의한 세포자멸사로부터 암세포 자신을 보호하고 있으며, p21 단백질 발현 감소와 cyclin D1의 과발현이 지속적인 세포주기의 활성화를 유도하여 위암이 진행된다고 할 수 있다.

한편, 위암은 장형과 광범위형으로 나누는데 장형은 주

로 *H. pylori* 감염에 의한 만성 위염과 장형화생과 연관되는 것으로 알려져 있다. *H. pylori* 감염된 점막의 상피세포와 림프구에서는 Fas와 FasL의 발현이 증가되어 쉽게 세포자멸사가 유발된다.(21) 그러나 *H. pylori* 감염이 있는 경우, 위암 발생이 증가한다는 사실은 *H. pylori* 감염된 점막의 일부 세포는 세포자멸사를 피해갈 수 있는 기전이 있어 생존이 가능하고 세포주기와 관련된 단백질의 발현 변화가 일어나 암세포로 전환된다고 할 수 있다. 이러한 가설은 세포자멸사와 세포 주기의 조절에 관련된 유전자의 발현이 위암세포로의 형질전환에 관여한다는 것을 의미한다. 본 연구에서 KLF6 단백질 발현 소실이 32.9%의 위샘암종에서 관찰되었고 조직학적 유형과 진행에 관련된 침윤 정도 및 복막 파종 등과 무관한 결과를 보인 것은 아마도 위암 발생 초기에 위 점막 상피세포에서 KLF6 유전자가 불활성화되었기 때문이라고 생각된다. 이러한 소견은 염색체 10번 단완의 소실이 위암의 33%에서 관찰되었으나 침윤 정도 및 전이 여부와는 통계적 의의가 없었다는 Hiyama 등(13)의 결과와 일치한다고 할 수 있다. 그러나 KLF6의 발현 소실은 림프절 전이가 있는 예에서 흔히 관찰되었는데 이는 KLF6 단백질 발현 소실로 인해 세포자멸사가 억제됨으로써 암세포가 다른 장기나 조직의 환경에 쉽게 적응하여 증식한다는 것을 의미한다. 결론적으로 KLF6 단백질은 위 점막 상피세포의 항상성을 유지하고 위암 발생의 초기에 불활성화되는 종양 억제유전자로 생각된다.

## 결 론

한국인 위샘암종 85를 대상으로 tissue microarray를 제작한 다음 위장관 점막의 상피세포 항상성 유지에 관련되는 KLF6 단백질 발현을 면역조직화학법으로 조사하여 위암의 32.9%에서 KLF6의 발현이 소실되어 있음을 알 수 있었다. KLF6의 발현 소실은 위암의 조직학적 분류와 위암의 진행 지표인 침윤 정도와 복막 파종과는 통계적으로 무관하였으나 림프절 전이가 있는 예에서 흔히 관찰되었다. 이러한 결과들로 KLF6 단백질 발현 소실이 위암 발생 초기에 일어난다고 추정되며 KLF6의 발현 소실로 위암세포는 세포자멸사로부터 암세포 자신을 보호하고 있으며, p21 단백질 발현 감소와 cyclin D1의 과발현이 지속적으로 세포주기를 활성화시켜 위암이 진행된다고 할 수 있다.

## REFERENCES

1. Black AR, Black JD, Azizjhan-Clifford J. Sp1 and Kruppel-like factor family of transcription factors in cell growth regulation and cancer. *J Cell Physiol* 2001;188:143-160.
2. Shields JM, Christy RH, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched Kruppel-like fac-

- tor expressed during growth arrest. *J Biol Chem* 1996;271:20009-20017.
3. Bateman NW, Tan D, Pestell RG, Black JD, Black AR. Intestinal tumor progression is associated with altered function of KLF5. *J Biol Chem* 2004;279:12093-12101.
  4. Narla G, Friedman SL, Martignetti JA. Kruppel cripples prostate cancer. *Am J Pathol* 2003;162:1047-1052.
  5. Chen C, Hyytinen ER, Sun X, et al. Deletion, mutation, and loss of expression of KLF6 in human prostate cancer. *Am J Pathol* 2003;162:1349-1354.
  6. Reeves HL, Narla G, Ogunbiyi O, et al. Kruppel-like factor (KLF6) is a tumor suppressor gene frequently inactivated in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126:1090-1103.
  7. Ito G, Uchiyama M, Kondo M, et al. Kruppel-like factor 6 is frequently down-regulated and induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:3838-3843.
  8. Jeng Y-M, Hsu H-C. KLF6, a putative tumor suppressor gene, is mutated in astrocytic gliomas. *Int J Cancer* 2003;105:625-629.
  9. Kremer-Tal S, Reeves HL, Narla G, et al. Frequent inactivation of the tumor suppressor Kruppel-like factor 6 (KLF6) in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1047-1052.
  10. Yamashita K, Upadhyay S, Osada M, et al. Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced tumor suppressor genes in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Cell* 2002;2:485-495.
  11. Benzeno S, Narla G, Allina J, et al. Cyclin-dependent kinase inhibition by the KLF6 tumor suppressor protein through interaction with cyclin D1. *Cancer Res* 2004;64:3885-3891.
  12. Tamura G, Sakata K, Nishizuka S, et al. Allelotype of adenoma and differentiated adenocarcinoma of the stomach. *J Pathol* 1996;180:371-377.
  13. Hiyama T, Tanaka S, Shima H, et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 10p15, a putative telomerase repressor/senescence gene locus, in gastric cancer. *Oncol Rep* 2003;10:1297-1299.
  14. Nishizuka S, Tamura G, Terashima M, Satodate R. Loss of heterozygosity during the development and progression of differentiated adenocarcinoma of the stomach. *J Pathol* 1998;185:38-43.
  15. Yustein AS, Harper JC, Petroni GR, Cummings OW, Moskaluk CA, Powell SM. Allelotype of gastric adenocarcinoma. *Cancer Res* 1999;59:1437-1441.
  16. Lauren P. The two histological main type of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
  17. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001;4:113-121.
  18. Ichinoe M, Mitomi H, Kikuchi S, Tanabe S, Akino F, Okayasu I. Mucosal high apoptotic activity and low p21WAF1/CIP1 expression and submucosal low proliferative activity in superficially spreading early gastric cancers: comparison with the penetrating growth type. *Pathol Int* 2003;53:81-89.
  19. Gao P, Zhou GY, Liu Y, Li JS, Zhen JH, Yuan YP. Alteration of cyclin D1 in gastric carcinoma and its clinicopathologic significance. *World J Gastroenterol* 2004;10:2936-2939.
  20. Feakins RM, Nickols CD, Bidd H, Walton SJ. Abnormal expression of pRb, p16, and cyclin D1 in gastric adenocarcinoma and its lymph node metastases: relationship with pathological features and survival. *Hum Pathol* 2003;34:1276-1282.
  21. Rudi J, Kuck D, Strand S, et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in Helicobacter pylori-induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998;102:1506-1514.

= Abstract =

### Expression Pattern of KLF6 in Korean Gastric Cancers

Young Gu Cho, Chang Jae Kim, Cho Hyun Park, M.D.<sup>1</sup>, Su Young Kim, M.D., Suk Woo Nam, Ph.D., Sug Hyung Lee, M.D., Nam Jin Yoo, M.D., Jung Young Lee, M.D. and Won Sang Park, M.D.

Departments of Pathology and <sup>1</sup>Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** KLF6, a member of the KLF family, is a ubiquitous zinc finger tumor suppressor protein that is mutated in several human cancers. Our aim was to determine whether the expression pattern of KLF6 might be associated with gastric cancer development and, if so, to determine to which pathologic parameter it is linked.

**Materials and Methods:** For the construction of the gastric cancer tissue microarray, 85 paraffin-embedded tissues containing gastric cancer areas were cored 3 times and transferred to the recipient master block. The expression pattern of KLF6 was examined on tissue microarray slides by using immunohistochemistry and was compared with pathologic parameters, including histologic type, depth of invasion, lymph node metastasis, and peritoneal dissemination.

**Results:** The KLF6 protein was expressed on superficial and foveolar epithelial cells in the gastric mucosa. We found loss of KLF6 expression in 28 (32.9%) of the 85 gastric cancer tissues. There was a significant correlation between loss of KLF6 expression and lymph-node metastasis. However, other pathologic parameters, such as histologic type, depth of invasion, and peritoneal dissemination, were not statistically associated with loss of KLF6 expression.

**Conclusion:** Our findings suggest that loss of KLF6 expression may contribute to abnormal regulation of gastrointestinal epithelial cell growth and differentiation and to the development and/or progression of Korean gastric cancer. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:34-39**)

---

**Key Words:** Kruffel-like factor, Zinc finger protein, Apoptosis, Tumor suppressor, Immunohistochemistry