

# 인체 방광 이행상피세포암에서 p53 및 p73 유전자의 표현

## Expression of p53 and p73 Genes in Human Transitional Cell Carcinoma of the Bladder

Young Deuk Choi, Jin-Ah Park, Nam Hoon Cho<sup>1</sup>, Won Jae Yang, Kang Su Cho, Hye Young Lee, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Urological Science Institute and <sup>1</sup>Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** We analyzed the tissue samples of bladder transitional cell carcinoma (TCCa) for both the p53 and p73 gene, and we attempted to elucidate their possible roles in the pathogenesis of bladder TCCa.

**Materials and Methods:** After homogenizing 33 samples of bladder TCCa and 3 normal bladder tissues, the genomic DNA was isolated for PCR. The primers used for PCR were exon 5-10 for p53 and exon 8 and 13 for p73. The mutation analysis was performed by an automatic sequencing analyzer. The results were compared to the grade and stage of the bladder cancers.

**Results:** Mutations of p53 and p73 were noted in 18 (54.5%) and 19 samples (57.6%), respectively, out of 33 bladder cancer tissue samples. The frequency of p53 mutation were significantly higher for invasive and high grade cancer ( $p=0.04$ ). Mutation of p73 show no statistically significant difference according to invasiveness ( $p=0.224$ ); however, it show a significantly higher incidence in high grade cancer ( $p=0.026$ ). Simultaneous mutations of p53 and p73 show a significant increase in higher grade cancer ( $p=0.025$ ) and in the higher cancer stages ( $p=0.045$ ). Recurrence-free probabilities for patients with superficial bladder cancer were significantly correlated with the p53 and p73 mutation.

**Conclusions:** Mutation of p73, as well as p53, which is already known as a predictor for the recurrence and progression of bladder cancer, also seems to be related to the pathogenesis and prognostic factors of TCCa of the bladder. (Korean J Urol 2004;45:1209-1214)

**Key Words:** Bladder tumor, p53 genes, p73 protein, Mutation

대한비뇨기과학회지  
제 45 권 제 12 호 2004

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실,  
비뇨의과학연구소, <sup>1</sup>병리학교실

최영득 · 박진아 · 조남훈<sup>1</sup> · 양원재  
조강수 · 이해영 · 홍성준

접수일자 : 2004년 11월 2일  
채택일자 : 2004년 11월 30일

교신저자: 최영득  
연세대학교 의과대학  
세브란스병원 비뇨기과학교실  
서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752  
TEL: 02-361-5802  
FAX: 02-312-2538  
E-mail: youngd74@yumc.  
yonsei.ac.kr

본 연구는 1999학년도 연세대학교 의과대학 교수(일반교수) 연구비의 일부보조에 의하여 이루어짐.

### 서 론

p53은 많은 종양 연구대상 가운데 대표적인 종양억제인자이다.<sup>1</sup> 방광암의 경우 50% 정도에서 p53이 비정상적으로 나타나고 이러한 p53의 비정상 발현 정도는 방광종양의 재발과 진행에 관한 예후 척도로 보고되고 있다.<sup>2</sup>

최근 p53의 상동체로 p73이 보고되고 있는데 이는 p53과 마찬가지로 종양억제유전자로 여겨지고 있다. 이의 염기서열은 p53과 유사하며 암 발생에서 유전자의 변이, 결손, methylation 등이 관찰되며, 몇몇 종양세포와 정상 사람의 혈청에서 발현된다.<sup>3</sup> 그러나 방광암에서의 연구는 드물다.

p73은 p53의 지놈 구조와 유사하고, p53의 조절목표인 p21을 활성화하며, 과발현되면 세포고사 (apoptosis)를 야기해 p73은 p53과 연계해서든 독자적으로든 종양의 발생과 진행에 영향을 미치리라 여겨지고 있다.<sup>4</sup>

이에 본 연구에서는 방광암의 발생, 진행, 재발 및 예후에 미치는 여러 인자 중 많은 암에서 돌연변이를 나타내는 p53과 최근 확인된 p53의 상동체인 p73이 방광암의 세포증식 능력과 상호연관성이 있는지 여부와 방광암 환자의 예후를 예측하는 데 도움을 줄 수 있는 예측인자가 될 수 있는지를 알아보기 위해, 한국인의 방광암 조직에서 p53과 p73 유전자의 돌연변이 양상을 분석하여 각각의 상호 연관 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 3월부터 방광 이행상피세포암으로 경요도적 방광

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	No.	%
All patients	33	
Sex		
Male	24	72.7
Female	9	27.3
Age (years)		
Mean	56.8	
Range	23-81	
Histology		
Transitional cell ca	33	100
Pathologic grade		
G1	8	24.2
G2	13	39.4
G3	12	36.7
Clinical stage		
T1	26	78.8
T2	7	21.2
Lymph node metastasis		
N (+)	0	0
N (-)	33	100
Follow-up period (months)		
Mean	31.6	
Range	14-60	

Data are no. of patients, unless otherwise indicated.

Table 2. Coding sequence of the p53 and p73 genes

Exon	Primer sequence	Product size	Reference
p53	sense : 5'-TgT-CTC-CTT-CCT-CTT-CCT-AC-3' anti : 5'-gCT-gCT-CAC-CAT-CgC-TAT-CT-3'	215bp	Gene Bank Accession No. : AF 136270
	sense : 5'-CTg-ggg-CTg-gAg-AgA-CgA-CA-3' anti : 5'-CAC-TgA-CAA-CCA-CCC-TTA-AC-3'	240bp	Gene Bank Accession No. : AF 136270
	sense : 5'-TgC-CAC-Agg-TCT-CCC-CAA-gg-3' anti : 5'-TAT-ggA-AgA-AAT-Cgg-TAA-gA-3'	274bp	Gene Bank Accession No. : AF 136270
	sense : 5'-CCT-ATC-CTg-AgT-AgT-ggT-AA-3' anti : 5'-CCA-AgA-CTT-AgT-ACC-TgA-Ag-3'	332bp	Gene Bank Accession No. : AF 136270
	sense : 5'-TgT-TgC-TgC-AgA-TCC-gTg-ggC-3' anti : 5'-gAg-gTC-ACT-CAC-CTg-gAg-Tg-3'	130bp	Gene Bank Accession No. : AF 136271
	p73	sense: 5'-ACC-ggA-CCC-ACC-Tgg-AgA-ATC-gAT-3' anti : 5'-CTC-AgC-AgA-CgA-CAg-Agg-TgA-ggC-3'	169bp
sense : 5'-TCC-ACT-gCC-CCC-TgC-CCC-TAA-T-3' anti : 5'-Agg-CAg-CTT-ggg-TCT-CTg-ggC-ggT-3'		423bp	Oncogen 1999 18, 3415-3421

중양절제술을 시행하고 치료 후 경과가 밝혀진 환자 중 동결조직이 잘 보관된 33명을 대상으로 하였다. 절제된 방광암 조직은 즉시 동결시킨 후 영하 80°C에서 보관하여 실험에 사용하였다. 대조군으로 정상 방광의 조직을 사용하였다.

2. 임상적 진단 및 경과 분석

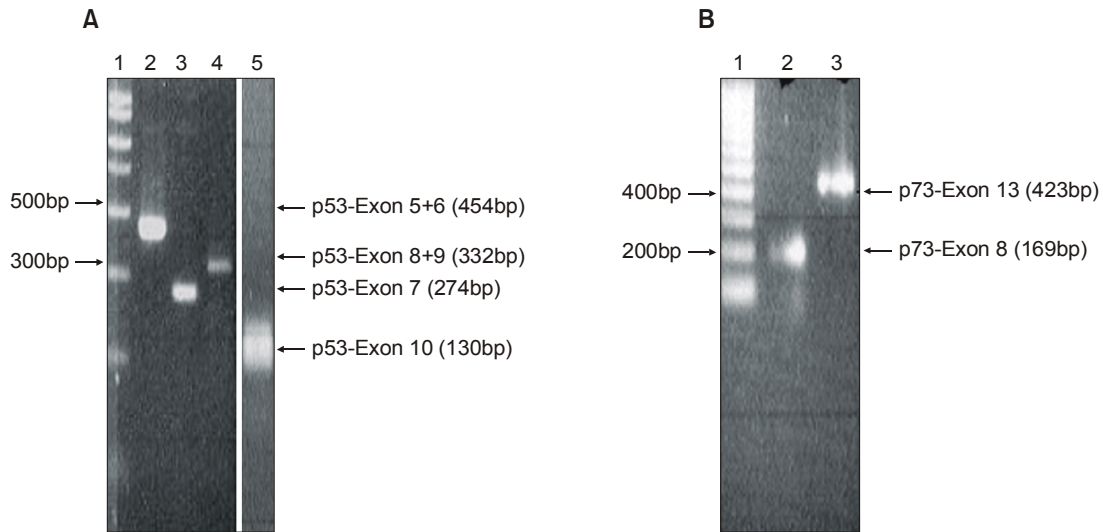
방광암의 병기 및 분화도는 UICC (Union International Contra la Cancrum) 국제기준에 따라 분류하였다. 임상적인 인자로 성별, 연령, 조직학적 소견, 재발, 무병기간, 생존기간 등을 후향적 의무기록 분석으로 파악하였다. 33명의 방광 이행상피세포암 환자에서 남성은 24명, 여성은 9명이었고, 평균 연령은 56.8세였다 (Table 1). 표재성 방광암이 26명, 침윤성 방광암이 7명이었으며, grade 1이 8명, grade 2가 13명, grade 3가 12명이었다. 이들의 추적관찰기간은 평균 31.6개월 (14-60)이었다 (Table 1).

3. Genomic DNA preparation

동결 보관된 조직을 homogenization한 후 DNA STAT-60 Isolation kit (Tel Test, USA)를 이용하여 genomic DNA를 분리하였다. DNA의 농도와 순도는 spectrophotometer를 이용하여 260nm에서의 O.D.와 260nm/280nm ratio를 측정하였고 순도 1.8 이상의 genomic DNA 500ng을 polymerase chain reaction (PCR) 반응에 이용하였다.

4. PCR 반응 및 돌연변이 분석

동결 조직으로부터 얻은 genomic DNA를 template를 이용하여 p53, p73 gene의 PCR을 실시한 후 생산물을 돌연변이 분석에 이용하였다. 각각의 PCR 반응액은 10xPCR buffer



**Fig. 1.** Amplification of gene products used in DNA sequencing. (A) Amplification of p53 gene products. Samples are run on 0.8% agarose gel following polymerase chain reaction (PCR) amplification of genomic DNA prepared from the patients. Lane 1, DNA ladder. Lanes 2-5, PCR amplifications of exon 5 to 6 (454bp), exon 7 (274bp), and exon 8 to 9 (332bp), and exon 10 (130bp), respectively. (B) Amplification of p73 gene products. Samples are run on 1% agarose gel following PCR amplification of the genomic DNA prepared from patients. Lane 1, DNA ladder. Lane 2 and 3, PCR amplifications of exon 8 (169bp) and exon 13 (423bp).

10 $\mu$ l, Taq polymerase (5U/ $\mu$ l) 0.5 $\mu$ l, 2.5mM dNTP mixture 4 $\mu$ l, 각각 exon의 sense, antisense primer 각 1 $\mu$ M, 종양 조직으로부터 얻은 template 500ng과 DEPC D.W.를 넣어 최종 반응액을 100 $\mu$ l로 하여 PCR을 진행하였다. 이에 사용된 primer는 모두 제작하여 (Takara, Japan) 사용하였다 (Table 2). PCR 반응은 94 $^{\circ}$ C/20sec, 64 $^{\circ}$ C/15 $^{\circ}$ C, 72 $^{\circ}$ C/30sec의 조건으로 30cycle을 실시하였으며, internal control로 beta actin을 사용하여 비교하였다.

얻어진 PCR 생산물 중 8 $\mu$ l를 0.8% 혹은 1% agarose gel에 loading하여 확인한 후 (Fig. 1), 나머지 생산물을 다시 agarose gel에 loading하여 product를 포함한 agarose gel 조각을 잘라서 E-tube에 넣고 Jet sorb (Genomed GmbH, Germany)를 이용하여 정제한 후 20 $\mu$ l D.W.에 녹여 direct sequencing에 이용하였다.

정제한 각 생산물은 PCR 반응에서 사용한 sense 혹은 antisense primer와 Thermo Sequenase Cy5 Dye Terminator kit (Amersham Pharmacia Biotech)를 이용하여 Cy5 dideoxy reaction으로 sequencing 반응을 실시하고 Cy5 labelled product를 ALF express DNA sequencer (Amersham Pharmacia Biotech)에 loading한 후 얻어진 각 신호를 분석하였다.

**5. 유전자의 돌연변이와 병기 및 분화도의 연관성에 관한 고찰**

모든 통계처리는 윈도우용 SPSS 10.0 (SPSS, Chicago, USA)으로 처리하였다. 각 질환에 따른 항체들의 정도 비교는

one way ANOVA를 이용하며, 상호간의 상관관계는 correlation을 이용하여 검정하였다. 항체들의 지수, 조직학적 유형, 병기, 환자의 연령, 의미 있는 인자를 찾기 위해서는 regression test를 이용하였다. 환자의 생존관계는 Kaplan-Meier analysis를 시행하였다.

**결 과**

**1. p53 및 p73 유전자에 대한 염기서열분석 결과**

p53의 경우 3례의 정상방광조직에서는 돌연변이는 관찰되지 않았다. 33명의 방광암 환자 (표재성 26명, 침윤성 7명) 중 p53의 돌연변이는 18례 (54.5%)에서 관찰되었으며 (Table 3), 18례의 환자조직에서 29례의 돌연변이가 관찰되었다. 29례의 돌연변이는 exon 5, 6, 7, 8, 9, 10 각각 5례 (15.2%), 4례 (13.8%), 5례 (15.2%), 6례 (20.7%), 2례 (6.9%), 7례 (24.1%)의 돌연변이를 나타냈다. 돌연변이가 관찰된 18례 중 9례에서는 2개 이상의 돌연변이가 관찰되었다.

p73의 경우 3례의 정상방광조직에서 돌연변이는 관찰되지 않았다. 33명의 방광암 환자 (표재성 26명, 침윤성 7명) 중 19례 (57.6%)에서 돌연변이가 관찰되었으며 (Table 3), 돌연변이가 나타난 18례의 환자에서 28례의 돌연변이가 확인되었다. 28례의 돌연변이는 exon 8, 13 각각에서 13례 (46.4%), 15례 (53.6%)의 돌연변이를 나타냈다. 돌연변이가 관찰된 19례 중 9례에서는 2개의 돌연변이가 동시에 관찰되었다.

**Table 3.** Distribution of p53 and p73 gene mutations in the bladder cancer according to the stage and grade

	Stage		Grade		
	Superficial	Invasive	1	2	3
Number	26	7	8	13	12
p53 +	12 (46.2%)	6 (85.7%)	2 (25.0%)	8 (61.5%)	8 (66.7%)
p73 +	15 (57.7%)	4 (57.1%)	2 (25.0%)	8 (61.5%)	9 (75.0%)
Both +	9 (34.6%)	4 (57.1%)	0 (0.0%)	5 (38.5%)	8 (66.7%)

p53과 p73을 종합하여 분석한 결과 13례의 경우 양측 모두에서 동시에 돌연변이가 관찰되었다.

**2. 방광암의 병기 및 분화도에 따른 돌연변이 양상**

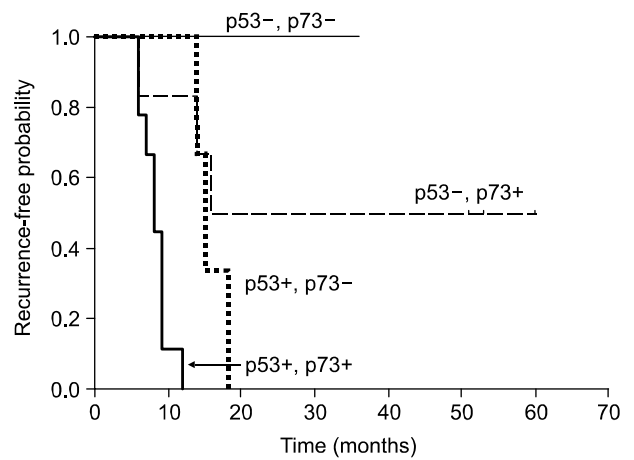
p53의 돌연변이는 표재성 암에서 12례 (46.2%), 침윤성 암에서 6례 (85.7%)에서 관찰되었고, 분화도에 따른 비교에서 grade 1 25.0%, grade 2 61.5%, grade 3 66.7%에서 돌연변이가 관찰되어 침윤성과 고등급 분화도에서 의미 있게 p53의 돌연변이가 발생하였다 (p=0.04) (Table 3). p53에서 두 개 이상의 돌연변이가 나타난 경우는 표재성 암에서는 7례 (26.9%), 침윤성 암에서는 2례 (28.5%)였으며, grade 1의 경우 1례 (12.5%), grade 2에서 4례 (30.8%), grade 3에서 4례 (33.3%)로 고등급분화도에서 많았다.

p73의 돌연변이는 병기에 따른 분류에서 표재성 암에서 15례 (57.7%), 침윤성 암에서 4례 (57.1%)로 병기에 따른 p73의 돌연변이 빈도는 의미 있는 차이가 없었다 (p=0.224). 분화도에 따른 분류에서 grade 1 25.0%, grade 2 61.5%, grade 3 75.0%로 고등급 분화도에서 저등급 분화도에 비해 의미 있게 돌연변이가 관찰되었다 (p=0.026) (Table 3). p73에서 두 개 이상의 돌연변이가 나타난 경우 표재성 암에서 6례 (23.1%), 침윤성 암에서 3례 (42.9%)였으며, grade 1의 경우는 없었으며, grade 2에서 3례 (23.1%), grade 3에서 6례 (50.0%)로 침윤성과 고등급분화도에서 많았다.

p53과 p73 돌연변이가 동시에 양측에서 나타난 경우는 13례로 grade 1은 1례도 없었고, grade 2에서 5례 (38.5%), grade 3에서 8례 (66.7%)로 고등급 분화도에서 p53과 p73이 동시에 의미 있게 돌연변이가 관찰되었다 (p=0.025). 병기에 따라 관찰한 결과 표재성 암에서 9례 (34.6%), 침윤성 암에서 4례 (57.1%)로 나타나 병기가 높을수록 p53과 p73 유전자 돌연변이가 증가하였다 (p=0.045).

**3. p53 및 p73 돌연변이와 예후**

26명의 표재성 방광암 환자에서 경요도적 방광종양절제술 후 추적관찰 중 15명에서 평균 10.5개월에 재발하였다.



**Fig. 2.** Recurrence-free probabilities with respect to p53 and p73 in patients with superficial bladder cancer.

표재성 방광암 환자 중 p53 돌연변이가 있는 12명은 모두 재발하였으며, p53 돌연변이가 없는 경우는 14명 중 3명에서 재발이 나타났다. p73의 경우는 p73돌연변이가 있는 17명 중 12명에서 재발이 나타났고, p73 돌연변이가 없는 9명 중 3명에서 재발이 나타났다. 15명의 재발 환자 중 p53 돌연변이가 있는 12명의 재발기간은 평균 10.1개월이었으며, p53 돌연변이가 없는 3명은 재발기간이 평균 30.9개월이었다. 재발한 경우 p73 돌연변이가 있는 12명은 평균 18.3개월에 재발하였으며, p73 돌연변이가 없는 3명에서는 평균 30.9개월에 재발하였다.

p53과 p73 돌연변이의 동시 분석을 시행한 결과 p53과 p73의 돌연변이가 모두 없는 환자 8명에서 재발은 없었다. p53만 돌연변이가 있는 3명은 모두 평균 15.7개월에 재발하였다. p73만 돌연변이를 보인 6명 중 3명은 평균 33.3개월에 재발하였다. p53과 p73 모두에서 돌연변이를 보인 9명은 평균 8.2개월에 모두 재발하였다. 이에 p53 돌연변이가 재발에 의미 있게 관여하며 p53과 p73이 동시에 돌연변이가 있는 경우 의미 있게 재발률이 높은 것으로 나타났다 (Fig. 2).

## 고찰

p53은 인간 종양에서 유전적 변이가 가장 빈번하게 일어나는 유전자이다.<sup>1</sup> p53 단백질은 성장억제부서 세포고사, 분화에 이르는 다양한 생물학적 기능을 수행한다.<sup>5,7</sup> 이러한 p53의 기능은 주로 p53에 반응하는 여러 가지 표적 유전자들의 활성화를 통해 이루어진다.<sup>8</sup> 최근에 발견된 p73 유전자는 p53의 첫 번째 상동체로서 1p36.33에 위치하며 신경아세포종(neuroblastoma)이나 대장암을 포함한 여러 가지 암종에서 결함이 발견된다고 보고되고 있다.<sup>9,10</sup> p73은 p53과 구조적으로 매우 유사한 염기서열을 공유한다.<sup>3,4</sup> p53과 비슷하게 p73 단백질도 대략 3개의 주요 영역으로 나뉘는데, 그중 첫 번째가 N-terminal transactivation domain, 두 번째가 sequence-specific DNA binding domain, 세 번째가 tetramerization domain으로 p53과 각각 29%, 63%, 42%에서 동일하다고 한다.<sup>11,12</sup> 또한 최근의 실험적 연구에 의하면, 과발현된 p73이 G1 세포주기를 정지시키고 세포고사를 이끌며, p21<sup>waf1</sup>을 포함한 p53의 표적 유전자의 전사를 활성화시킨다고 하는데,<sup>4,13</sup> 이런 사실들은 p73이 p53과 기능적으로도 유사하다는 것을 보여준다.

그러나 이런 유사성과는 달리 차이점도 부각되고 있다. p73과 p53의 염기서열을 분석했을 때 가장 유사한 부분이 DNA binding domain인데, p53에서는 대부분의 돌연변이가 이곳에서 발생하는 데 비해 p73에서는 이제까지 이 부위의 돌연변이는 많은 노력에도 불구하고 발견되지 않고 있다.<sup>14,15</sup> 또한, p53과는 달리 p73은 잘 알려진 p53의 비활성화 물질인 E1Bp55나 T 항원, E6 같은 바이러스 암단백질들에 의해 비활성화되지 않는다.<sup>16-18</sup> 자외선 조사에 의해 활성화되지 않는다는 점도 p53과는 큰 차이점이다.<sup>4</sup>

현재까지 p73이 방광암의 발생 및 진행에서 어떤 역할을 하는지는 분명히 밝혀지지 않고 있다. 여기에 대한 연구는 미미하나 발표되는 연구들에 의하면 크게 두 가지 내용으로 나눌 수 있는데, p73이 p53과 같이 방광암에서 종양억제 유전자로 작용한다는 것과 그렇지 않다는 것이다. Puig 등<sup>19</sup>은 단백질 수준에서 정상 조직과 방광암 조직의 p73과 p53의 발현을 연구한 결과, 양자가 모두 종양의 병기와 의미 있는 연관성을 보인다고 하였다. p73은 두 개의 다른 생성물인 p73a와 p73b를 encode하는데, p73a의 결손이 종양 병기의 진행과 의미 있는 연관성이 있음을 보여주어 이것을 통해 p73a는 중요한 종양억제 기능을 가진다고 보고하고 있다.<sup>19</sup> 이에 더 나아가 Ono 등<sup>20</sup>과 Matsumoto 등<sup>21</sup>은 cisplatin에 저항하는 진행성 방광암 환자에서 p73 유전자의 결실 및 비활성화가 관찰되어 p73이 항암요법에 저항하는 환자

를 예측할 수 있는 유용한 인자가 될 수 있음을 주장하였다.

반면, 방광종양에서 wild type p73 유전자의 과발현에 대한 Yokomizo 등<sup>14</sup>의 연구에서는 p73은 방광암에 대한 종양억제 유전자가 아니고, 과발현에 의해 방광암을 일으킨다고 하였다. 즉, 이들의 결과에 의하면 p73 유전자는 원발성 방광종양에서는 돌연변이를 보이지 않는다는 것이고, 따라서 p73은 방광암과 연관된 종양억제 유전자가 아니라는 것이다. 이런 결과는 신세포암, 폐암을 포함한 많은 다른 암에서의 연구결과와 비슷하다.<sup>22,23</sup> 이들 연구에서도 종양 조직에서 p73의 돌연변이를 입증하지 못했다. Chi 등<sup>24</sup>이 시행한 연구에서도 정상 조직에 비해 p73의 발현이 방광암 조직에서 많이 관찰되고 발현정도가 종양의 병기 및 분화도와 연관이 있다는 점, 또 방광암 조직에서 p73 유전자의 돌연변이가 없다는 점으로 미루어 볼 때 p73이 two-hit model의 종양발생기전을 충족시키지 않아 종양억제 유전자가 아닐 것으로 추정된다고 하였다.

본 연구결과 p53의 돌연변이는 기존 발표와 마찬가지로 고병기나 고등급 분화도에서 돌연변이가 의미 있게 나타났으며, 재발에도 의미 있게 관련성을 알 수 있었다. p73의 돌연변이에 대한 실험결과 정상방광조직에서는 돌연변이가 관찰되지 않았으나 방광암에서 exon 8, 13의 돌연변이가 각각 46.4%, 53.6%에서 관찰되었다. 따라서 p73 돌연변이가 방광암에도 관련성을 알 수 있다. p73의 돌연변이 빈도는 표재성 암(57.7%)이나 침윤성 암(57.1%)에서 차이는 없으나 grade 1 25.0%, grade 2 61.5%, grade 3 75.0%로 고등급 분화도에서 저등급 분화도에 비해 의미 있게 돌연변이가 관찰되었다. 또한 두 개 이상의 돌연변이가 나타나는 경우는 표재성 암(23.1%)에 비해 침윤성 암(42.9%)에서 많았고, grade 1의 경우는 없고, grade 2 23.1%, grade 3 50.0%로 침윤성과 고등급분화도에서 많음을 알 수 있었다. 26명의 표재성 방광암 환자에서 경요도적 방광종양절제술 후 p73 돌연변이가 있는 17명 중 12명에서 재발이 나타났고, p73 돌연변이가 없는 9명 중 3명에서 재발이 나타났으며, 재발 기간도 p73 돌연변이가 있는 경우는 평균 18.3개월, p73 돌연변이가 없는 경우는 평균 30.9개월로 p73 돌연변이가 방광암의 재발에 관계됨을 알 수 있었다. 즉 p73 돌연변이는 고등급분화도와 연관이 있고, 두 개 이상의 돌연변이가 나타나는 경우는 침윤성, 고등급 분화도가 많으며, p73 돌연변이가 방광암의 재발에 관계됨을 알 수 있다.

본 연구결과 p53과 p73을 종합하여 분석한 결과 p53과 p73 유전자 돌연변이가 동시에 양측에서 나타난 경우는 grade 1에서 1례도 없었고, grade 2 38.5%, grade 3 66.7%이며, 표재성 암 34.6%, 침윤성 암 57.1%로 고병기, 고등급분화도에서 p53과 p73의 돌연변이가 증가함을 알 수 있다. 재

발과의 관계를 살펴보면 p53과 p73의 돌연변이가 모두 없는 경우 재발은 없었고, p53만 돌연변이가 있는 3명은 모두 재발하였으며, p73만 돌연변이를 보인 6명 중 3명에서 재발하였다. p53과 p73 모두에서 돌연변이를 보인 9명은 모두 재발하여 p53 돌연변이가 재발에 의미 있게 관여하며 p53과 p73에 동시에 돌연변이가 있는 경우 의미 있게 재발률이 높음을 알 수 있다.

즉 p53은 방광암의 재발과 진행에 관한 예후 인자로 알려져 있으나 방광암에서 p73도 방광의 형성과 재발, 진행에 관한 예후 인자로 여겨진다. 더불어 p73이 방광에서 단독 작용을 하는지, p53과 상호 보완 작용을 하는지의 상호 작용과 역할에 대한 연구가 필요하다.

결 론

방광암 조직에서 p53과 p73 유전자의 돌연변이 양상을 분석한 결과 방광암의 재발과 진행에 관한 예후 인자로 알려져 있는 p53의 돌연변이와 더불어 p73 돌연변이도 방광암과 관계되며, p73 돌연변이는 침윤성, 고등급 분화도와 연관이 있고, 방광암의 재발에 관계됨을 알 수 있어 방광암에서 p73도 방광암의 형성과 재발, 진행에 관한 예후 인자로 여겨진다.

REFERENCES

1. Hollstein M, Soussi T, Thomas G, von Brevern M, Bartsch H. p53 gene alterations in human tumors: perspectives for cancer control. *Recent Results Cancer Res* 1997;143:369-89
2. Goto K, Konomoto T, Hayashi K, Kinukawa N, Naito S, Kumazawa J, et al. p53 mutations in multiple urothelial carcinomas: a molecular analysis of the development of multiple carcinomas. *Mod Pathol* 1997;10:428-37
3. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, Creancier L, Biscan JC, Valent A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997;90:809-19
4. Jost CA, Marin MC, Kaelin WG Jr. p73 is a human p53-related protein that can induce apoptosis. *Nature* 1997;389:191-4
5. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323-31
6. Hansen R, Oren M. p53; from inductive signal to cellular effect. *Curr Opin Genet Dev* 1997;7:46-51
7. Almog N, Rotter V. An insight into the life of p53: a protein coping with many functions! Review of the 9th p53 Workshop, Crete, May 9-13, 1998. *Biochim Biophys Acta* 1998;1378: R43-54
8. Oren M. Regulation of the p53 tumor suppressor protein. *J Biol*

- Chem 1999;274:36031-4
9. Moll UM, Erster S, Zaika A. p53, p63 and p73: solos, alliances and feuds among family members. *Biochim Biophys Acta* 2001;1552:47-59
10. Irwin MS, Kaelin WG Jr. Role of the newer p53 family members in malignancy. *Apoptosis* 2001;6:17-29
11. Oren M. Lonely no more: p53 finds its kin in a tumor suppressor haven. *Cell* 1997;90:829-32
12. Kaelin WG Jr. The emerging p53 gene family. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:594-8
13. Zhu J, Jiang J, Zhou W, Chen X. The potential tumor suppressor p73 differentially regulates cellular p53 target genes. *Cancer Res* 1998;58:5061-5
14. Yokomizo A, Mai M, Tindall DJ, Cheng L, Bostwick DG, Naito S, et al. Overexpression of the wild type p73 gene in human bladder cancer. *Oncogene* 1999;18:1629-33
15. Tsao H, Zhang X, Majewski P, Haluska FG. Mutational and expression analysis of the p73 gene in melanoma cell lines. *Cancer Res* 1999;59:172-4
16. Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979;17:43-52
17. Marin MC, Jost CA, Irwin MS, DeCaprio JA, Caput D, Kaelin WG Jr. Viral oncoproteins discriminate between p53 and the p53 homolog p73. *Mol Cell Biol* 1998;18:6316-24
18. Parabhu NS, Somasundaram K, Satyamoorthy K, Herlyn M, Kl-Deiry WS. p73beta, unlike p53, suppresses growth and induces apoptosis of human papillomavirus E6-expressing cancer cells. *Int J Oncol* 1998;13:5-9
19. Puig P, Capodiceci P, Drobnjak M, Verbel D, Prives C, Cordon-Cardo C, et al. p73 expression in human normal and tumor tissues: loss of p73a expression is associated with tumor progression in bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9: 5642-51
20. Ono Y, Nonomura N, Harada Y, Fukui T, Tokizane T, Sato E, et al. Loss of p73 induction in a cisplatin-resistant bladder cancer cell line. *Mol Urol* 2001;5:25-30
21. Matsumoto H, Matsuyama H, Fukunaga K, Yoshihiro S, Wada T, Naito K. Allelic imbalance at 1p36 may predict prognosis of chemoradiation therapy for bladder preservation in patients with invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1025-31
22. Mai M, Qian C, Yokomizo A, Tindall DJ, Bostwick D, Polychronakos C, et al. Loss of imprinting and allele switching of p73 in renal cell carcinoma. *Oncogene* 1998;17:1739-41
23. Mai M, Yokomizo A, Qian C, Yang P, Tindall DJ, Smith DI, et al. Activation of p73 silent allele in lung cancer. *Cancer Res* 1998;58:2347-9
24. Chi SG, Chang SG, Lee SJ, Lee CH, Kim JI, Park JH. Elevated and biallelic expression of p73 is associated with progression of human bladder cancer. *Cancer Res* 1999;59: 2791-3