

## 위암 환자의 Urokinase Plasminogen Activator Receptor 유전자의 발현양상

영남대학교 의과대학 부속병원 <sup>1</sup>혈액종양내과학교실, <sup>2</sup>일반외과학교실, <sup>3</sup>미생물학교실

김용길<sup>1</sup> · 이경희<sup>1</sup> · 김민경<sup>1</sup> · 이재련<sup>1</sup> · 현명수<sup>1</sup> · 김상훈<sup>2</sup> · 김희선<sup>3</sup>

**목적:** 고형암이 주위조직으로의 침윤과 타장기로의 전이에는 단백분해효소의 활동이 필요하다. Urokinase type plasminogen activator (uPA)는 serine proteinase의 하나로 세포주위 단백분해와 혈관형성에 중요한 물질로서 고형암의 침윤과 전이에 중요한 역할을 한다. uPA는 유방암, 폐암, 방광암, 위암, 직장결장암, 난소암, 및 연조직 육종에서 중요한 예후지표로 알려져 있다. 본 연구에서 저자들은 위암 조직과 정상 점막에서 uPAR 유전자의 발현양상에 대해서 조사하고 기존에 알려진 예후인자와의 연관성을 비교 분석하여 향후 중요한 분자학적 치료 target으로의 역할로서의 의의를 살펴보고자 한다.

**대상 및 방법:** 1997년 5월 이후 위암으로 진단되어 근치적 혹은 고식적 위장절제술을 시행한 위암 환자 35명을 대상으로 하였다. Northern blot analysis와 RT-PCR을 통해 uPAR mRNA의 발현을 확인하였으며, RNA추출을 위한 재료는 위장절제술 직후 종양조직과 동결절편 생검상 종양세포가 없는 것으로 확인된 부위의 정상 위암 조직을 동일 환자로부터 추출하였다. 이들 환자의 육안적 소견, 조직학적 소견, 생존율 등은 내시경과 수술보고서 병리보고서, 병록지 등을 참고하였다.

**결과:** uPAR mRNA의 expression과 환자의 예후와의 관계를 평가하기 위해서, gene expression과 이미 확립된 clinicopathologic prognostic factors와의 관계를 비교하였다. 이러한 factor들 중에서 uPAR mRNA expression은 림프절 전이 여부 (P=0.03), TNM stage (P=0.01)와는 일정한 연관성이 있음을 보였으며, 나이나 성별, 종양크기, histologic type, Lauren classification, Ming classification, serosa invasion, vascular invasion, lymphatic vessel invasion, Neural invasion, omental invasion, macroscopic type와는 상관관계를 보이지 않았다.

**결론:** 종양 세포에서 uPAR를 평가하는 것은 위암의 예후 뿐만 아니라 질병의 재발을 예측하는데 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 암침습, 전이, uPAR, 위암

책임저자 : 이경희, 대구시 남구 대명동 317-1  
영남대학교 의과대학 혈액종양내과학교실, 705-035  
Tel: 053-620-3845, Fax: 053-654-8386  
E-mail: exodus94@hanmail.net

접수일 : 2004년 5월 4일, 게재승인일 : 2004년 7월 2일  
이 논문은 2002년도 재단법인 천마의학연구재단 지원 하에 이루어진 것임.

### 서 론

위암을 완치시킬 수 있다고 확인된 유일한 치료법은 완전한 수술적 절제이다. 불행하게도 완치를 위한 위절제술 후에도 환자의 80%에서 국소적으로나 원위부에 재발이 발생한다. 암의 형성과 전이는 암세포의 증식으로 주위의 조직으로 침윤하고 혈행을 통해 원격장기로 이동 후, 호발장기에 암세포가 누적하여 기저막을 용해시킨 다음 암세포의 이동, 증식, 종양 신생 혈관 형성 유도 등의 다단계 과정을 거친다. Serine proteinases와 metalloproteinases 같은 세포외 단백분해 효소는 암전이와 일정한 관계가 있다고 보고되고, 종양의 serine protease와 metalloproteinase에 의한 기저막과 세포외 기질의 파괴를 통해 종양세포가 주위 정상 세포로 쉽게 침습하므로 암전이와 밀접한 관계가 있다고 보고되어왔다.(1-3) Urokinase type plasminogen activator (uPA)는 serine proteinase의 하나로 세포주위 단백분해와 혈관형성에 중요한 물질이며,(4) 이것은 종양세포 표면에 존재하는 urokinase plasminogen activator receptor (uPAR)에 결합하여 plasminogen이 plasmin으로 활성화되는 것을 자극함으로써 세포외 기질을 분해시킨다. uPA는 유방암,(5-7) 폐암,(8) 방광암,(9) 위암,(10) 직장결장암,(11) 난소암,(12) 및 연조직 육종(13)에서 중요한 예후지표로 알려져 있다. uPAR는 uPA의 A-chain에 강한 결합력을 가지는 것으로,(14,15) uPAR 단백질 발현은 종양세포의 침습과 전이에 모두 관여하는 것으로 높은 uPAR 단백질 발현은 직장결장암, 유방암 및 편평세포폐암의 독립적인 예후지표라고 보고되고 있다.(16-18)

본 연구에서 저자들은 위암 조직과 정상 점막에서 Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)을 이용하여 uPAR 유전자의 발현양상에 대해서 조사하고 기존에 알려진 예후인자와의 연관성을 비교 분석하여 향후 중요한 분자학적 치료 target으로의 역할로서의 의의를 살펴보고자 한다.

## 대상 및 RNA분리

1997년 5월 이후 위암으로 진단되어 근치적 혹은 고식적 위장절제술을 시행한 위암 환자 35명을 대상으로 하였다. RNA 추출을 위한 재료는 위장절제술 직후 종양조직과 동결절편 생검상 종양세포가 없는 것으로 확인된 부위의 정상 위암 조직을 동일 환자로부터 각각 200~300 mg씩 채취하여 액체질소 탱크에 초저온 상태로 보관하였다. RNA 분리는 각 냉동조직을 냉동상태가 지속적으로 유지된 상태에서 입자상태로 분쇄하여 Acid Guanidine Thionate - Phenol - Chloroform method를 이용하여 total RNA를 추출하였다. 추출된 RNA의 농도와 질을 평가하기 위해 각각의 RNA 분리용액을 100배 및 200배 희석하여 UV spectrophotometer를 이용해 260 nm와 280 nm에서 흡광도를 측정하여 비교확인하였다. 또한 1% 한천 - 포름알데하이드 변성젤 상에서 전기영동하여 28s와 18s의 rRNA 및 mRNA를 확인한 뒤 first strand cDNA 합성을 위한 재료로 사용하였다.

## 방 법

### 1) 재료

RT-PCR kit는 Perkin-Elmer (Norwalk, CT, USA)에서 구입하였다. RNA 분리를 위한 Trizol 용액 및 분자량 무게 측정기에 쓰이는 100 bp DNA ladder는 Gibco/BRL (Life Technologies, Gaithersburg, MD, USA) 것을 사용했다. Magna nylon transfer membrane는 Micron Separation Inc. (Westboro, CT, USA)의 것을 사용했고, high prime kit는 Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN, USA)의 것을, [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]dCTP는 Dupont-New England Nuclear (Boston, MA, USA)의 것을 사용했다.

### 2) 역전사 중합효소 연쇄반응법

총 RNA 1 $\mu$ g은 Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase (Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA) 및 oligo dT priming according to the manufacturer's instruction을 이용해 42°C에서 15분간 역전이 시켰다. Primer를 이용한 증폭은 Gene Amp PCR system 9600 (Perkin Elmer)을 이용해 uPAR 유전자는 94°C에서 1분간 변성반응, 58°C에서 30초간 결합반응, 72°C에서 1분간 연장반응을 총 32주기 시행했으며, 내부 표준 유전자(internal standard)로써 GAPDH는 95°C에서 30초간 변성반응, 60°C에서 30초간 결합반응, 72°C에서 1분간 연장반응을 총 30주기 실시했다.

Primer 배열순서는 다음과 같다.

GAPDH (178 bp) sense; 5'-accactctctccaccttg-3'  
antisense; 5'-ctctgtgctcttctgctggg-3'

uPAR (515 bp) sense; 5'-atggccgcccagtggttacagc-3'

antisense; 5'-aactgaggcccagagaggtc-3'

PCR 산물에 대한 전기영동은 2% 한천 겔 상에서 100 V 전압 하에 50분간 실시하고 ethidium bromide 염색과정을 거친 후, 자외선 투사기(ultraviolet transilluminator) 위에서 mRNA발현 유무를 관찰하였다.

### 3) Northern blot Analysis

역전사 중합효소 연쇄반응법에서 확인된 RNA을 노던 분석법으로 재확인하기 위해 환자의 종양조직과 동결절편 생검상 종양세포가 없는 곳으로 확인된 부분의 정상 위점막 조직을 이용해서 total RNA를 추출하여 동량의 RNA (7 $\mu$ g/well)를 사용하였다. RNA는 변성 후에 1% agarose/2.2M formaldehyde gel에서 전기영동으로 분리한 후 nylon membrane으로 옮겼다. Blots은 50% formamide, 1% SDS, 5 $\times$  saline sodium citrate, 1 $\times$ Denhardt's solution (0.02% bovine serum albumin and 0.02% polyvinylpyrrolidone), 0.25 mg/ml denatured herring testis DNA, 그리고 a 50 mM of sodium phosphate buffer, pH 6.5, 42°C 온도에서 6시간 동안 prehybridize시켰다. Hybridization은 변성된 uPAR와 GAP DH cDNA 1 $\times$ 10<sup>7</sup> cpm을 42°C에서 18시간 동안 실시했다. Blots은 0.1% SDS-0.2 X SSC용액으로 rinse하고, 42°C에서 30분, 65°C에서 15분간 씻었다. 이후 Blots을 -70°C에서 XAR-5 X-ray film (Eastman Kodak Co. Rochester, NY, USA)을 이용해 건조시키고 노출시켰다.

### 4) 통계 분석

모든 통계 분석은 Windows software (version 8.0) (SPSS Inc, Chicago, IL) SPSS를 사용하였다.  $\chi^2$  test는 종양의 다양성을 비교하는데 이용되었다. 생존곡선은 Kaplan-Meier 방법과 log-rank 방법을 사용하였고, P<0.05이며 통계학적 유의성이 있다고 하였다.

## 결 과

### 1) 대상 환자의 특성

대상이 된 35명의 위암 환자는 남자 23명 여자 12명이며 연령은 60세 미만인 18명, 60세 이상이 17명이었다. 암 검체는 35예의 암 조직과 그에 상응하는 정상점막 조직으로 구성하였다. TNM 분류법에 의한 병기명 분포는 stage Ib 6명, stage II 8명, stage IIIa 8명, stage IIIb 6명, stage IV 9명(RO resected)이었다. 28명의 환자에서 림프절 전이가 양성이고, 7명은 림프절 전이가 없었다.

### 2) uPAR mRNA의 발현

RT-PCR을 이용하여 관찰한 uPAR mRNA 발현율은 종양 세포에서는 69% (24/35)였고, 그에 상응하는 정상 조직에서

Table 1. Expression of uPAR in tumor tissue and normal tissue from patients with gastric cancer (n=35)

	Normal tissue		Tumor tissue	
	Number of positive expression (%)	Ratio to GAPDH (mean±SD)	Number of positive expression (%)	Ratio to GAPDH (mean±SD)
uPAR	23 (65.7)	0.51±0.38	24 (68.6)	0.80±0.56*

\*P&lt;0.05 compared to normal tissue.

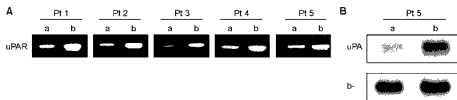


Fig. 1. The expression of uPAR mRNA was higher in tissue of tumor area than in that of normal area from the stomach of the patients with gastric cancer. (A) RT-PCR was performed in 5 patients. (B) Northern blot analysis was performed with the sample of patient 5. (a) normal tissue, (b) tumor tissue, Pt = patient.

는 66% (23/35)였다. 각각의 조직에서 uPAR mRNA의 수치를 GAPDH mRNA로 표준화하면, 종양 조직에서  $0.80 \pm 0.56$ 으로 정상 위장 조직의  $0.51 \pm 0.38$ 에 비해 높게 발현되었다 ( $P < 0.05$ ) (Table 1). RT-PCR 결과를 확증하기 위해 northern blot 분석은 RNA가 분리된 위암 검체 5예와 이에 상응하는 정상 위장 조직에서 시행하였다. 그 결과에서 종양 표본은 상응하는 정상 위장 조직 표본에 비해 높은 정도의 uPAR 전사를 보여 northern blot의 결과는 RT-PCR의 결과와 일치하였다(Fig. 1).

### 3) uPAR mRNA 생존율

uPAR mRNA 발현을 보이는 환자의 생존율은 발현을 보이지 않는 환자에 비해 의미 있는 생존율의 감소를 보여주고 있고( $P=0.035$ , log-rank test) (Fig. 2), uPAR mRNA 발현을 보이는 환자의 1, 2 및 3년 생존율은 87%, 54% 및 26%로 uPAR mRNA 발현을 보이지 않는 환자의 생존율 87%, 81%, 71%에 비해 의미 있는 감소를 보여주고 있다( $P=0.04$ ).

### 4) uPAR 발현과 clinico-pathologic prognostic factors와의 관계

uPAR mRNA의 expression과 환자의 예후와의 관계를 평가하기 위해서, gene expression과 이미 확립된 clinico-pathologic prognostic factors와의 관계를 비교하였다. 이러한 factor들 중에서 uPAR mRNA expression은 림프절 전이 여부 ( $P=0.03$ ), TNM stage ( $P=0.01$ )와는 일정한 연관성이 있음은 보였으며, 나이나 성별, 종양크기, histologic type, Lauren

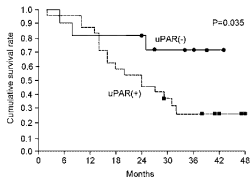


Fig. 2. Survival rate of patients with tumor displaying uPAR expression significantly lower than that of patients without uPAR expression.

classification, Ming classification, serosa invasion, vascular invasion, lymphatic vessel invasion, Neural invasion, omental invasion, macroscopic type와는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 3).

## 고 찰

침윤성과 전이능력은 암세포의 특징이며 암세포의 전이는 다단계로 통해 발생된다. 이는 세포외물질(Extracellular

**Table 2.** Relationship between uPAR expression and clinicopathologic features in patients with gastric cancer

Clinicopathologic features	No	Expression of uPAR		P-value
		Negative (%)	Positive (%)	
Age				0.471
<60	18	7 (38.9)	11 (61.8)	
>60	17	4 (23.5)	13 (76.5)	
Sex				0.709
Male	23	8 (34.8)	15 (65.2)	
Female	12	3 (25)	9 (75)	
Tumor size				0.226
<5 cm	8	4 (50)	4 (50)	
>5 cm	27	7 (25.9)	20 (74.1)	
Histologic type				1.000
Differentiated	31	10 (32.3)	21 (67.7)	
Undifferentiated	4	1 (25)	3 (75)	
Macroscopic type				1.000
Bormann 1, 2	14	4 (28.6)	10 (71.4)	
Bormann 3, 4	21	7 (33.3)	14 (66.7)	
Lauren classification				0.086
Interstitial	7	4 (57.1)	3 (42.9)	
Diffuse	22	7 (31.8)	15 (68.2)	
Mixed	6	0	6 (100)	
Ming classification				0.534
Expanding	2	1 (50)	1 (50)	
Infiltrative	31	8 (25.8)	23 (74.2)	
Mixed	2	2 (100)	0	
Serosa invasion				0.185
Negative	12	6 (50)	6 (50)	
Positive	23	5 (21.7)	18 (78.3)	
L/N metastasis				0.039
Negative	7	5 (71.4)	2 (28.6)	
Positive	28	6 (21.4)	22 (78.6)	
Vascular invasion				0.689
Negative	10	4 (40)	6 (60)	
Positive	25	7 (28)	18 (72)	
Lymphatic vessel invasion				0.689
Negative	25	7 (28)	18 (72)	
Positive	10	4 (40)	6 (60)	
Neural invasion				0.413
Negative	11	5 (45.5)	6 (54.5)	
Positive	24	6 (25)	18 (75)	
Omental invasion				1.000
Negative	28	9 (32.1)	19 (67.9)	
Positive	7	2 (28.6)	5 (71.4)	

**Table 2.** Continued.

Clinicopathologic features	No	Expression of uPAR		P-value
		Negative (%)	Positive (%)	
Stage				0.01
Stage Ib	6	4 (66.7)	2 (33.3)	
Stage II	6	4 (66.7)	2 (33.3)	
Stage IIIa	8	1 (12.5)	7 (87.5)	
Stage IIIb	6	2 (33.3)	4 (66.7)	
Stage IV	9	0	0	

**Table 3.** 1, 2 and 3 year survival rates according to uPAR mRNA expression

Survival rates		uPAR*	
		Negative	Positive
1 year (%)		81	87
2 year (%)		81	54
3 year (%)		71	26

\*P=0.04.

matrix, ECM)의 분해, 국소 침범(local incasion), 혈관 형성(angiogenesis), 혈관으로의 이동(intravasation), 순환계 내에서의 종양 세포의 생존, 혈관에서 2차적인 장소로의 이동, 2차적인 장소에서의 생존 등이 있다. 이러한 연속적인 과정에서 세포-세포, 세포-기저층 접촉 부위의 ECM을 분해하고 이동하기 위해서는 단백 분해 효소가 필요하다.(19) 이 ECM을 분해하는 단백분해효소는 여러 교원조직을 이루는 세포에서 생성 분비되며, 주된 단백분해효소로는 collagenase, stromelysin, gelatinase가 있고 이들은 비활성형으로 분비되며 이는 plasmin 또는 uPA에 의하여 활성화되어 ECM을 분해한다.(20) 최근 Plasminogen activator에 관한 연구가 많이 수행되고 있으며 특히 uPAR에 대한 많은 연구가 있어왔다. 그 이유는 이 효소가 간질을 구성하는 다양한 단백질을 분해할 수 있는 강력한 효소인 plasmin을 생산하게 한다는 것 외에 비활성형으로 분비되는 다른 개별적인 단백 분해 효소들을 활성화시킬 수 있는 능력이 있다고 여겨지기 때문이다. 즉 암세포의 침윤과 전이에 관여하는 많은 단백분해효소의 활성화 과정에 있어 중추적 역할을 하리라고 여겨지는 것이다. uPA는 분자량 52 kD인 serine protease의 일종으로 유방암 등의 고형암에서 발현이 증가되며 암세포에서 비활성화 형태의 pro-uPA로 분비되어 plasmin 등에 의해 활성화된다. uPA는 다시 plasminogen의 plasmin 전

환을 촉진시키며, 증가된 plasmin은 세포의 기질을 구성하고 있는 fibrin, fibronectin, proteoglycan, laminin 등을 파괴하고, type IV collagenase를 활성화시킨다. Plasmin system의 조절에는 uPA 세포막 수용체와 plasminogen activator inhibitor (PAI-1, PAI-2)이 관여된다고 보고되었다. uPAR은 분자량 약 55~60 kD 정도로서 종양의 침윤이 일어나는 부위에 국소적으로 uPA를 활성화시키고 uPA-PAI 복합체를 비활성화시켜 종양의 침윤을 조절하는 것으로 보고되어 이미 다른 여러 연구에서 여러 종류의 악성 종양에서 높은 uPAR 발현을 보이는 환자에서 낮은 발현을 보이는 환자보다 나쁜 예후를 보인다는 것을 보여주었다.

위암에서 uPA, uPAR, PAI-1 및 PAI-2로 이루어진 uPA system에 대한 많은 연구가 보고되었지만, 이들 연구 중 위암 환자에서 uPAR의 예후 인자로서의 중요성을 평가한 연구는 거의 없다. Ganesh 등은 uPAR의 과도한 발현은 복막 파종, 장액 침범, 정맥 침범 및 림프 침범과 연관되지만 생존율과는 관련이 없음을 보고하고 이것은 uPAR이 원격 전이보다는 주로 국소 침습에 관여하기 때문일 것으로 분석하였는데,(21) 이러한 결과와 달리, 본 연구와 Heiss 등(22)의 연구, 그리고 Plebani 등(23)의 연구에서는 uPAR 발현이 높으면 생존율이 나빠짐을 알 수 있었다. 본 연구에서는 위암 조직에서 높은 uPAR 발현과 TNM stage 및 림프절 침범 간에는 밀접한 관련이 있고, uPAR 발현을 보이는 종양을 가진 환자에서 3년 생존율(26%)은 발현을 보이지 않는 환자(71%)의 생존율보다 낮음을 보였다. uPA가 관련된 세포 외 기질 단백질의 분해는 uPA가 uPAR에 결합한 후 활발히 시작되며, 종양에서 증가된 uPAR 발현과 예후 사이의 관계는 역상관관계가 있음을 알 수 있다.

결론적으로, 위암 조직이 정상 조직에 비해 높은 uPAR을 발현함을 보였고, uPAR 발현 정도는 진행된 종양 병기와 그리고 불량한 생존율과 상관관계가 있었다. 높은 uPAR 발현에 기초해 불량한 예후를 추측하는 것은 uPAR가 암의 침습과 전이 시 발생하는 plasmin의 세포 외 기질 단백질의 분해에 중요함을 강조할 수 있다. 종양 세포에서 uPAR를 평가하는 것은 위암의 예후뿐만 아니라 질병의 재발을 예측하는데 사용될 수 있을 것으로 향후 uPAR의 직접적인 억제제를 포함한 분자 target 치료 및 보조적 항암치료가 필요한 환자를 선별함으로써 새로운 치료적 접근을 용이하게 한다.

REFERENCES

1. Dano K, Andreassen PA, Grondahl-Hansen K, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L. Plasminogen activators, tissue degradation and cancer. *Adv Cancer Res* 1985;44:139-266.
2. van Roy F, Mareel M. Tumor invasion: effects of cell adhesion and motility. *Trends Cell Biol* 1992;2:163-169.

3. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Rev* 1993;73:161-195.
4. Liotta LA, Goldfarb RH, Brundage R, Siegel GP, Terranova V, Garbisa S. Effect of plasminogen activator (urokinase), plasmin, and thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane. *Cancer Res* 1981;41:4629-4639.
5. Schmitt M, Janicke F, Graeff H. Tumor-associated fibrinolysis: the prognostic relevance of plasminogen activators u-PA and t-PA in human breast cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:695-702.
6. Duffy MJ, Reilly D, O'Sullivan C, O'Higgins N, Fennelly JJ, Andreassen PA. Urokinase-plasminogen activator, a new and independent prognostic marker in breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:6827-6829.
7. Janicke F, Schmitt M, Pache L, et al. Urokinase plasminogen activator (u-PA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;24:195-208.
8. Oka T, Ishida T, Nishino T, Sigimachi K. Immunohistochemical evidence for urokinase plasminogen activator in primary and metastatic tumors of pulmonary carcinoma. *Cancer Res* 1991;51:3522-3525.
9. Hasui Y, Marutsuka K, Suzumiya J, Kitada S, Osada Y, Sumiyoshi A. The content of urokinase-type plasminogen activator as a prognostic factor in bladder cancer. *Int J Cancer* 1992;50:871-873.
10. Nekarda H, Siewert J, Schmitt M, Ulm K. Tumor-associated proteolytic factors u-PA and PAI-1 and survival in totally resected gastric cancer. *Lancet* 1994;343:117.
11. Mulcahy HE, Duffy MJ, Gibbons P, et al. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Duke's B colorectal cancer. *Lancet* 1994;344:583-584.
12. Kuhn W, Pache L, Schmalfeldt B, et al. Urokinase (uPA) and PAI-1 predict survival in advanced ovarian cancer patients (FIGO III) after radical and platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1994;55:401-409.
13. Choong PFM, Fermo M, Akerman M, et al. Urokinase-plasminogen activator levels and prognosis in 69 soft-tissue sarcomas. *Int J Cancer* 1996;69:268-272.
14. Vassalli JD, Baccino D, Belin D. A cellular binding site for the Mr 55000 form of the human plasminogen activator, urokinase. *J Cell Biol* 1985;100:86-92.
15. Stoppelli MP, Corti A, Soffientini A, Cassani G, Blasi F, Assoian RK. Differentiation-enhanced binding of the amino-terminal fragment of human urokinase plasminogen activator to a specific receptor on U937 monocytes. *Proc Nat Acad Sci* 1985;82:4939-4943.
16. Ganesh S, Sier CF, Heerding MM, Griffioen G, Lamers C, Verspaget HW. Urokinase receptor and colorectal cancer survival. *Lancet* 1994;344:401-402.
17. Duggan C, Maguire T, McDermott E, O'Higgins N, Fennelly

- JJ, Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in breast cancer. *Int J Cancer* 1995;61:597-600.
18. Pedersen H, Brunner N, Francis D, et al. Prognostic impact of urokinase, urokinase receptor and type-1 plasminogen activator inhibitor in squamous and large cell lung cancer tissue. *Cancer Res* 1994;54:4671-4675.
19. Pollanen J, Stephens RW, Vajeri A. Directed plasminogen activation at the surface of normal and malignant cells. *Adv Cancer Res* 1991;57:273.
20. Kwaan HC, Harold K, Rodosevich J, et al. Component of the plasminogen-plasmin system in human tumor cell lines. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1991;17:161.
21. Ganesh S, Sier CF, Heerding MM, et al. Prognostic value of the plasminogen activation system in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:1035-1043.
22. Heiss MM, Babic R, Allgayer H, et al. Tumor-associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995;13:2084-2093.
23. Plebani M, Herszenyi L, Carraro P, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor in gastric cancer: tissue expression and prognostic role. *Clin Exp Metastasis* 1997;15:418-425.

= Abstract =

**Urokinase Plasminogen Activator Receptor Gene Expression and Clinico-Pathologic Feature in Gastric Cancer Patients**

Yong Gil Kim, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Hee Lee, M.D.<sup>1</sup>, Min Kyung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jae Lyun Lee, M.D.<sup>1</sup>, Myung Sue Hyun, M.D.<sup>1</sup>, Sang Hun Kim, M.D.<sup>2</sup> and Hee Sun Kim, M.D.<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Hemato-Oncology, <sup>2</sup>General Surgery and <sup>3</sup>Microbiology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

**Purpose:** Invasion and metastasis in solid tumors require the action of tumor-associated proteases. The serine protease urokinase-type plasminogen (uPA) and receptor (uPAR) appear to have a major function in these processes. Expression of the uPAR is elevated in breast and colon carcinomas, and this is often associated with invasiveness and poor prognosis. The purpose of this study was to determine whether the expression of the uPAR gene correlates with clinico-pathological parameters in human gastric carcinomas.

**Materials and Methods:** We examined the expression of uPAR mRNA by using northern blot analysis and RT-PCR in 35 gastric carcinomas and the surrounding normal mucosa. Macroscopic and histopathological tumor findings and survival rates were obtained from the patient records and from endoscopic, surgical, and pathological reports.

**Results:** The expression of uPAR was higher in most neoplasms than in the corresponding normal mucosal tissue. uPAR mRNA expression in tumors correlated well with lymph-node metastasis ( $P < 0.02$ ) and tumor stage ( $P < 0.01$ ). The survival rate of patients with tumors displaying high uPAR expression levels was significantly lower ( $P < 0.04$ ) than that of patients without uPAR expression, but IL-8 showed only the tendency of survival difference.

**Conclusion:** These results suggest that uPAR may be an important prognostic factor in human gastric carcinomas. (*J Korean Gastric Cancer Assoc* 2004;4:207-212)

**Key Words:** Tumor invasion, Metastasis, uPAR, Gastric cancer