

## Relationship between the Expression of Forkhead box M1 (FoxM1) and p27<sup>kip1</sup> in Non-Small Cell Lung Cancers

Kyung Eun Lee<sup>1</sup>, Young Seoub Hong<sup>1,2</sup>, Phil Jo Choi<sup>3</sup>, Soo Jung Um<sup>4</sup>,  
Choon Hee Son<sup>4</sup> and Mee Sook Roh<sup>1,5,†</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Center for Cancer Molecular Therapy, Departments of <sup>2</sup>Preventive Medicine, <sup>3</sup>Thoracic and Cardiovascular Surgery, <sup>4</sup>Internal Medicine, and <sup>5</sup>Pathology, Dong-A University College of Medicine, Busan 602-714, Korea

The Forkhead box M1 (FoxM1) has been shown to regulate transcription of cell cycle genes essential for G<sub>1</sub>-S and G<sub>2</sub>-M progression, including p27<sup>kip1</sup>. The p27<sup>kip1</sup> gene is a member of the universal cyclin-dependent kinase inhibitor family. Immunohistochemical studies for FoxM1 and p27<sup>kip1</sup> were performed in 154 lung cancers (69 squamous cell carcinomas (SCC) and 85 adenocarcinomas (ADC)). Immunoreactivity for FoxM1 and p27<sup>kip1</sup> were found in 79 (51.3%) and 49 (31.8%) out of 154 cases, respectively. Forty-six (58.2%) of the 79 cases with a positive FoxM1 immunoreactivity showed a negative p27<sup>kip1</sup> expression in 154 lung cancers. According to histologic type, 22 (53.7%) of the 41 SCC cases with a positive FoxM1 immunoreactivity showed a negative p27<sup>kip1</sup> expression and 24 (63.2%) of the 38 ADC cases with a positive FoxM1 immunoreactivity showed a negative p27<sup>kip1</sup> expression. The expression of p27<sup>kip1</sup> was significantly higher in the SCC than in the ADC ( $P=0.050$ ). There were no significant associations between the FoxM1 and p27<sup>kip1</sup> expressions and other clinicopathologic factors. These findings suggest that FoxM1 overexpression may diminish the expression of p27<sup>kip1</sup> protein in lung cancers. Further studies are needed to define the relation between FoxM1 and p27<sup>kip1</sup> for examining the mechanisms of tissue-specific FoxM1 expression.

**Key Words:** Forkhead box M1 (FoxM1), p27<sup>kip1</sup>, Non-small cell lung cancer

### 서 론

인체에서 암의 발생기전은 조절되지 않는 세포분열로 설명될 수 있다. 따라서 세포주기 조절 이상은 인체 암 발생의 중요한 필수조건이다. 세포의 성장과 분화는 세균의 세포주기 조절 단백질, 즉 cyclin, cyclin-dependent kinase (CDK) 및 CDK inhibitor (CDKI)의 상호작용에 의해 조절된다. CDK의 기능은 cyclin과 결합하면 활성화되고 CDKI와 결합하면 억제된다 (Kamb, 1995). p27<sup>kip1</sup>은 G<sub>1</sub> 단계에서 S 단계로 이행하는 과정을 억제하는 CDKI의 일종으로 세포 증식을 조절하는데, 유방암종 (Catzavelos et al., 1997), 전립선암종 (Yang et al., 1998), 대장암종 (Loda et al., 1997) 및 비소세포폐암종 (Esposito et al., 1997) 등에

서 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현이 감소하는 것으로 보고되고 있다.

Forkhead box M1 (FoxM1)은 세포주기 조절을 전사적 단계에서 작용하는 인자로 세포 증식, 분화, 세포자멸사 그리고 세포의 형질전환 조절에 관여하는 것으로 알려져 있으며 (Katoh and Katoh, 2004), G<sub>1</sub>-S기와 G<sub>2</sub>-M기의 세포주기 진행을 조절하며 (Korver et al., 1997), 간세포암종 (Kalinichenko et al., 2004), 기저세포암종 (Teh et al., 2002), 유방암 (Madureira et al., 2006), 폐암 (Kim et al., 2006), 대장암 (Douard et al., 2006) 등에서 FoxM1 단백질의 과발현이 보고되고 있다.

Liu 등 (2006)의 연구에 의하면 교모세포종에서는 FoxM1 단백질이 과발현되면 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현이 감소된다고 하였으며, 췌장암 세포 (Wang et al., 2007)에서는 FoxM1 발현을 억제시키면 G<sub>1</sub>-S 단계의 진행 및 세포 성장이 지연되고 CDKI 단백질인 p27<sup>kip1</sup>과 p21<sup>cip1</sup> 등의 발현이 증가된다고도 하였다.

하지만 국내에서는 인체 폐암조직을 대상으로 FoxM1과 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 연관성을 면역조직화학 염색법을 이

\*논문 접수: 2008년 12월 11일  
수정제 접수: 2008년 12월 17일

†교신저자: 노미숙, (우) 602-715 부산광역시 서구 봉대신동 3가 1, 동아대학교 의과대학 병리학교실  
Tel: 051-240-2833, e-mail: msroh@dau.ac.kr

용하여 연구된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 인체 원발성 폐암종을 대상으로 FoxM1과 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 정도 및 연관성을 면역조직화학 염색법으로 관찰하고 임상병리학적 인자들 간의 상관관계를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 재료

동아대학교 의료원에서 2000년부터 2007년까지 외과적으로 적출한 원발성 폐암종 조직 154예 (편평세포암종 69예, 샘암종 85예)를 연구대상으로 하였으며, 생명윤리심의회의 허가를 얻은 후 본 연구를 수행하였다. 수술 전에 방사선 요법이나 화학요법을 받은 예는 연구대상에서 제외하였으며, 연구대상의 병리진단 보고서를 참고하고 보관된 조직 슬라이드를 재검토하였다. WHO 분류 방법에 의해 조직학적 유형을 분류하였고 (Travis et al., 2004), 대상 환자의 의무기록 추적조사를 통해 나이, 성별, 종양의 크기 및 림프절 전이 유무 등 임상 병리학적 양상을 조사하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) Tissue microarray block (TMA) 제작

TMA는 Quick-Ray™ array (UNITMA, 대한민국)를 이용하여 파라핀에 포매된 조직 블록으로부터 1 mm 직경의 원통형 조직 (core)을 3~4 mm 길이로 떼어내어 새로운 파라핀 블록에 이식하여 제작하였다. 한 장의 슬라이드에 10열 12행의 총 120개 정도의 조직 절편을 이식하였으며, 가장자리 1열 1행은 대조군 블록에서 채취한 조직을 삽입하여 조직 채취 순서를 표시하였다. 추출 오차를 줄이기 위하여 한 증례당 3개의 조직 절편을 이식하였다.

#### 2) 면역조직화학 염색

4 μm 두께로 절편된 조직을 100% xylene에서 탈파라핀하고 100%, 95%, 70% 알코올에서 차례대로 흡수 과정을 거친 후 흐르는 물에서 10분간 씻어냈다. 항원성 회복을 위하여 pH 6.0 citrate 용액으로 전자레인지에서 10분간 끓이는 전처리를 하였다. 조직 내의 내인성 과산화효소를 비활성화 시키기 위하여 실온에서 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에서 10분간 반응시킨 후 Tris buffered saline (pH 7.4)로 세척하였다. 비특이적인 반응을 줄이기 위하여 Cap-Plus™ Blocking solution (Zymed, California, USA)에서 10분간 더 반응시켰다. 수세 과정 없이 마우스 다클론성 일차항체 Forkhead box M1 (FoxM1, Santa Cruz Biotechnology, Inc. California, USA)

은 1:100 희석하였고, 마우스 단클론성 일차항체 p27<sup>kip1</sup> (DakoCytomation, Denmark)은 1:50 희석하여 실온에서 한 시간 동안 반응시킨 후, Cap-Plus™ Biotinylated secondary antibody (Zymed, California, USA)에서 30분간, Cap-Plus™ Streptavidine-HRP (Zymed, California, USA)에서 30분간 반응시켰다. 면역염색 후 DAB (3,3'-Diaminobenzidine)로 발색시킨 후 Gill's hematoxylin으로 대조염색 하였다.

#### 3) 면역조직화학 염색 판독

면역조직화학 염색 결과, FoxM1과 p27<sup>kip1</sup> 단백질 모두 종양세포의 핵 또는 핵과 세포질에 갈색으로 염색될 때를 양성으로 판정하였다. 100배 시야에서 염색되지 되지 않은 경우 즉, 0%를 0점, 25% 미만의 종양세포가 염색되는 경우 1점, 26~50% 2점, 50% 이상을 3점으로 하였다. 그리고 염색 강도에 따라 음성은 0점, 약양성인 경우를 1점, 중등도 양성인 경우를 2점, 강양성을 3점으로 분류하였다. 염색 강도에 따른 점수와 분포 점수를 곱한 값이 0~2점이면 음성, 3점 이상이면 면역염색 양성으로 판정하였다.

#### 4) 통계학적 분석

통계 처리는 SPSS (Version 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 임상병리학적 변수에 따른 FoxM1과 p27<sup>kip1</sup> 단백질의 발현 연관성을 평가하기 위해서는  $\chi^2$  검정 방법을 사용하여 분석하였고  $P \leq 0.05$ 일 때 통계적 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 임상병리학적 소견

총 154예의 환자 연령은 30세에서 81세 (평균 연령은 59.6세)까지 분포하였고, 이 중 남성은 117명 (76.0%), 여성은 37명 (24.0%)이었다. WHO 분류에 근거하여 조직학적 유형에 따라 나누면 편평세포암종 (squamous cell carcinoma)이 69예 (44.8%), 샘암종 (adenocarcinoma)이 85예 (55.2%)였으며, 종양 크기가 3 cm 이상인 경우가 108예 (70.1%), 3 cm 미만인 경우가 46예 (29.9%)였고, 림프절에 전이되지 않은 경우가 80예 (51.9%), 림프절에 전이된 경우가 74예 (48.1%)였다 (Table 1).

### 2. FoxM1과 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현의 연관성

FoxM1 단백질 발현이 양성으로 나타난 79예 중 46예 (58.2%)에서 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현이 음성으로 관찰되었고, 33예 (41.8%)에서 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현이 양성으로 관찰되었다

**Table 1.** Relationship between the pathological characteristics and the Forkhead box M1 (FoxM1) and p27<sup>kip1</sup> expressions in 154 non-small cell lung cancers

Clinicopathological factors	No. of cases	FoxM1 expression		p27 <sup>kip1</sup> expression	
		Positive N=79	<i>P</i>	Positive N=49	<i>P</i>
Age			0.344		0.070
≤60	83	46 (55.4)		32 (38.6)	
>60	71	33 (46.5)		17 (23.9)	
Gender			0.856		0.357
Male	117	61 (52.1)		40 (34.2)	
Female	37	18 (48.6)		9 (24.3)	
Tumor size			0.750		0.958
≤3 cm	108	54 (50.0)		35 (32.4)	
>3 cm	46	25 (54.3)		14 (30.4)	
Histology			0.090		0.050
Squamous cell carcinoma	69	41 (59.4)		28 (40.6)	
Adenocarcinoma	85	38 (44.7)		21 (24.7)	
Lymph node metastasis			0.427		0.291
Negative	80	44 (55.0)		29 (36.3)	
Positive	74	35 (47.3)		20 (27.0)	

**Table 2.** Relationship between Forkhead box M1 (FoxM1) and p27<sup>kip1</sup> expressions in 154 non-small cell lung cancers

p27 <sup>kip1</sup> expressions	FoxM1 positive expressions
	N=79 (%)
Negative (N=105)	46 (58.2)
Positive (N=49)	33 (41.8)

(Table 2), 조직학적 유형에 따라 살펴보면 FoxM1 단백질 발현이 양성으로 나타난 편평세포암종 41예 중 22예 (53.7%)에서 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 음성으로 관찰되었고 (Fig. 1), FoxM1 단백질 발현이 양성으로 나타난 샘암종 38예 중 24예 (63.2%)에서 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 음성으로 관찰되었다 (Table 3).

### 3. FoxM1 단백질 발현과 임상병리학적 인자들간의 상관관계

FoxM1 단백질 발현은 총 154예 중 79예 (51.3%)에서 양성을 보였고, 75예 (48.7%)에서 음성을 보였다. FoxM1 단백질 발현을 조직유형에 따라 살펴보면 편평세포암종은 41/69예 (59.4%), 샘암종 38/85예 (44.7%)에서 양성이 관찰되었으나 유의한 차이는 없었다 ( $P=0.090$ ). 또한 나이, 성별, 종양의 크기 및 림프절 전이 유무에 따른 FoxM1 단백질 발현 사이에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다 ( $P>0.05$ ) (Table 1).

**Table 3.** Relationship between Forkhead box M1 (FoxM1) and p27<sup>kip1</sup> expressions according to histologic type

p27 <sup>kip1</sup> expressions	FoxM1 positive expressions	
	Squamous cell carcinoma N=41 (%)	Adenocarcinoma N=38 (%)
Negative	22 (53.7)	24 (63.2)
Positive	19 (46.3)	14 (36.8)

4. p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현과 임상병리학적 인자들간의 상관관계  
p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현은 총 154예 중 49예 (31.8%)에서 양성을 보였고, 105예 (68.2%)에서 음성을 보였다. p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현을 조직유형에 따라 살펴보면 편평세포암종은 28/69예 (40.6%), 샘암종 21/85예 (24.7%)에서 양성이 관찰되었으며 유의한 차이가 있었다 ( $P=0.050$ ). 반면 나이, 성별, 종양의 크기 및 림프절 전이 유무에 따른 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 사이에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다 ( $P>0.05$ ) (Table 1).

## 고 찰

전사 조절인자로 알려진 FoxM1 단백질은 세포의 증식, 분화, 세포자멸사를 조절하는 역할로서 최근에는 FoxM1 단백질의 조절에 관한 연구가 많이 보고되고 있다 (Korver et al., 1997; Leung et al., 2001). FoxM1은 G<sub>1</sub> 단계에서 S 단

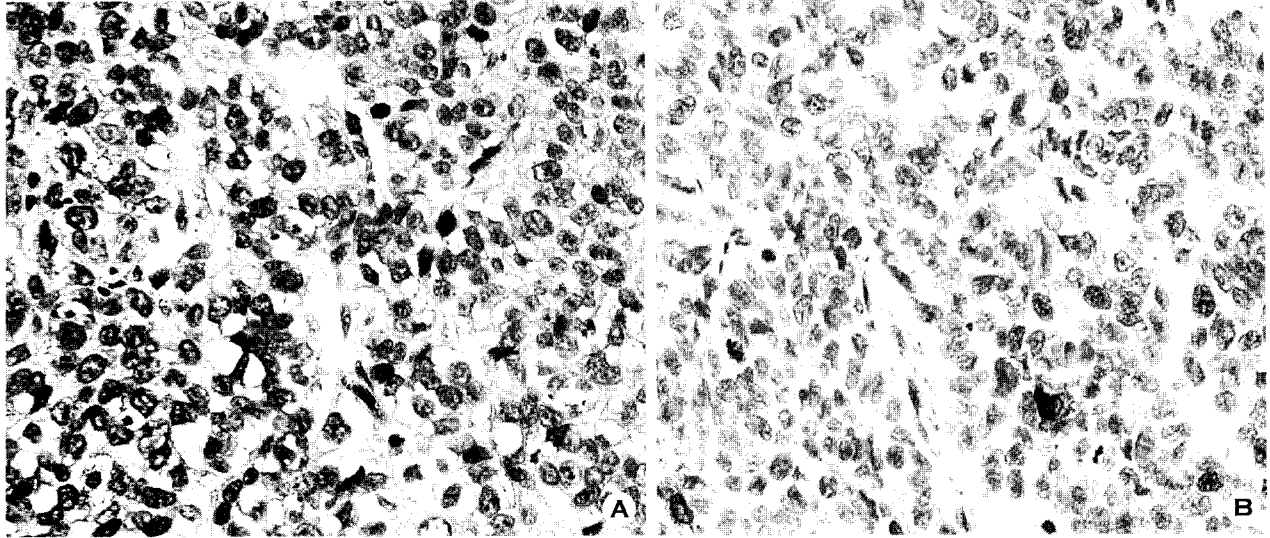


Fig. 1. A squamous cell carcinoma showed a positive nuclear immunoreactivity for FoxM1 (A), whereas a negative immunoreactivity for p27<sup>kip1</sup> (B).

계로의 이행 및 유사분열 진행 등의 세포주기 조절에 필요할 뿐 아니라 G<sub>2</sub>-M 진행 및 염색체 분열에서의 필요성도 보고되고 있으며 (Wang et al., 2002), FoxM1의 소실은 centrosome amplification과 mitotic catastrophe를 야기시킨다고 알려져 있다 (Wonsey and Follettie, 2005). 반면 FoxM1 단백질의 비정상적인 과발현은 인체의 많은 암종에서 나타난다고 보고되고 있으며 (Kim et al., 2006; Leung et al., 2001; Li et al., 2005) 전립선암에서는 FoxM1 단백질 발현 감소가 세포 증식을 억제하고 세포자멸사를 유도한다고 보고되기도 하였다 (Li et al., 2005). 본 연구에서는 총 154예 중 79예 (51.3%)에서 발현 양성이 나타났으며, 편평세포암종이 41/69예 (59.4%)로 샘암종 38/85예 (44.7%)보다 높게 관찰되었으나 조직학적 유형에 따른 유의한 차이는 없었다. 하지만 비소세포폐암종에서 FoxM1 단백질이 종양세포의 증식을 촉진시켜 폐암을 유발하는데 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다. 따라서 본 연구로 폐암 발생에 있어서 FoxM1 단백질의 역할을 정확히 규명하기는 어려우며, 향후 지속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

p27<sup>kip1</sup> 단백질은 종양 억제 유전자로서 유방암종 (Catzavelos et al., 1997), 대장암종 (Loda et al., 1997) 및 비소세포성 폐암종 (Esposito et al., 1997) 등에서는 환자의 생존율을 예측하는 중요한 인자로 인식되고 있다. 여러 종양에서 p27<sup>kip1</sup> 발현 정도는 세포 증식과 반비례 관계를 보여 p27<sup>kip1</sup> 발현이 감소한 종양은 과도한 세포 증식을 일으켜 나쁜 예후를 보이는 것으로 알려져 있다 (Catzavelos et al., 1997; Loda et al., 1997). 본 연구에서는 총

154예 중 49예 (31.8%)에서 발현 양성이 보였고, 편평세포암종이 28/69예 (40.6%)로 샘암종 21/85 (24.7%)보다 발현율이 높게 나타났으며 조직학적 유형에 따라 유의한 차이가 관찰되었다. Dobashi 등 (2003)은 샘암종에는 p27<sup>kip1</sup> 단백질의 과발현이 나쁜 예후와 연관성이 있고 편평세포암종에서는 좋은 예후와 연관이 있다고 하였으나, Ikehara 등 (2003)은 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현은 예후와 연관성이 없다고 보고하는 등 여전히 조직학적 유형 및 예후와의 연관성에 대해서는 연구자들의 의견 차이가 있는 실정이다. 그러나 본 연구에서는 환자의 생존율을 통한 추적 검사를 시행하지 않았으므로 예후 인자로서의 기능을 설명하기는 어려우나, p27<sup>kip1</sup>의 조직학적 유형에 따른 발현 차이를 관찰하였으므로 이에 따른 p27<sup>kip1</sup>의 역할이 서로 다를 것으로 추측되며 향후 더 많은 수의 조직학적 유형의 검체에서 p27<sup>kip1</sup>의 임상병리학적 역할을 규명하는 것도 의미 있을 것으로 사료된다.

이러한 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현의 조절은 ubiquitin-proteasome에 의하여 매개되는 단백질 분해 기전에 의해 조절되는 것으로 알려져 있는데, G<sub>1</sub>-S기의 진행의 경우 cyclin E/cdk2 복합체의 활성 저해인자인 p27<sup>kip1</sup> 단백질이 SCF-SKP2/CKS1에 의해 분해 제거됨으로서 cyclin E/cdk2 복합체가 활성화되고 DNA 복제를 유도하게 되는데, ubiquitin ligase complex인 SCF-SKP2/CKS1의 전사적 기능에 FoxM1의 역할이 필요한 것으로 알려져 있다 (Wang et al., 2005). 최근 연구에 의하면 FoxM1 단백질의 과발현은 p27<sup>kip1</sup> 단백질의 발현 감소로 나타난다고 하였는데 (Kalinichenko et al.,

2004), 이는 FoxM1 단백질이 SKP2를 포함한 ubiquitin ligase complex의 전사 조절을 통하여 p27<sup>kip1</sup> 단백질 분해 기전을 간접적으로 조절하고 있는 것으로 설명되어진다 (Leung et al., 2001; Liu et al., 2006). 본 연구에서도 FoxM1 단백질 발현이 양성으로 나타난 79예 중 46예 (58.2%)에서 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 음성이 관찰되어서, p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 양성인 경우 33/79예 (41.8%) 보다 높은 양상을 보였다. 뿐만 아니라, 조직학적 유형에 따라서도 FoxM1 단백질 발현이 양성일 때 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 음성인 경우가 편평세포암종이 22/41예 (53.7%), 샘암종이 24/38예 (63.2%)로 높은 발현율이 관찰되는 것으로 미루어 보아, FoxM1 단백질의 과발현은 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현을 감소시키는 인자로 생각된다.

따라서 본 연구는 면역조직화학 염색법만으로 FoxM1과 p27<sup>kip1</sup> 단백질 발현 연관성을 분석하였으므로 결과를 단언하기는 어려우나, 세포주 및 동물실험을 통한 대부분의 이전 연구에 비해 본 연구는 154예의 인체 폐암종을 대상으로 한 의미있는 관찰이라고 생각된다. 향후 연구에서는 FoxM1 단백질의 발현 기전을 좀 더 분명히 밝히기 위하여 실시간중합효소연쇄법을 이용한 단백질 발현의 정량적 측정과 더불어 환자의 생존 추적 조사가 추가적으로 수행되어야 될 것으로 생각된다.

#### 감사의 글

이 연구는 2007년 동아대학교 의료원 학술연구비보조로 연구가 이루어졌음.

## REFERENCES

- Catzavelos C, Bhattacharya N, Ung YC, Wilson JA, Roncari L, Sandhu C, Shaw P, Yeger H, Morava-Protzner I, Kapusta L, Franssen E, Pritchard KI, Slingerland JM. Decreased levels of the cell-cycle inhibitor p27<sup>kip1</sup> protein: prognostic implications in primary breast cancer. *Nat Med*. 1997. 3: 227-230.
- Dobashi Y, Jiang SX, Shoji M, Morinaga S, Kameya T. Diversity in expression and prognostic significance of G<sub>1</sub>/S cyclins in human primary lung carcinomas. *J Pathol*. 2003. 199: 208-220.
- Douard R, Moutereau S, Pernet P, Chimingqi M, Allory Y, Manivet P. Sonic Hedgehog-dependent proliferation in a series of patients with colorectal cancer. *Surgery*. 2006. 139: 665-670.
- Espósito V, Baldi A, De Luca A, Groger AM, Loda M, Giordano GG, Caputi M, Baldi F, Pagano M, Giordano A. Prognostic role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1997. 57: 3381-3385.
- Ikehara M, Oshita F, Ito H. Expression of cyclin D1 but not of cyclin E is an indicator of poor prognosis in small adenocarcinomas of the lung. *Oncol Rep*. 2003. 10: 137-139.
- Kamb A. Cell-cycle regulator and cancer. *Trends Genet*. 1995. 11: 136-140.
- Kim IM, Ackerson T, Ramakrishna S, Tretiakova M, Wang IC, Kalin TV, Major ML, Gusarova GA, Yoder HM, Costa RH, Kalinichenko VV. The Forkhead box M1 transcription factor stimulates the proliferation of tumor cells during development of lung cancer. *Cancer Res*. 2006. 66: 2153-2161.
- Kato M, Kato M. Human FOX gene family. *Int J Oncol*. 2004. 25: 1495-1500.
- Korver W, Roose J, Clevers H. The winged-helix transcription factor Trident is expressed in cycling cells. *Nucleic Acids Res*. 1997. 25: 1715-1719.
- Kalinichenko VV, Major ML, Wang X, Petrovic V, Kuechle J, Yoder HM. FoxM1b transcription factor is essential for development of hepatocellular carcinoma and is negatively regulated by the p19ARF tumor suppressor. *Gene Dev*. 2004. 18: 830-850.
- Li Y, Hong X, Hussain M, Sarkar SH, Li R, Sarkar FH. Gene expression profiling revealed novel molecular targets of docetaxel and estramustine combination treatment in prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2005. 4: 389-398.
- Liu M, Dai B, Kang SH, Ban K, Huang FJ, Lang FF, Aldape KD, Xie TX, Pelloski CE, Xie K, Sawaya R, Huang S. FoxM1 is overexpressed in human glioblastomas and critically regulates the tumorigenicity of glioma cells. *Cancer Res*. 2006. 66: 3593-3602.
- Leung TW, Lin SS, Tsang AC, Tong CS, Ching JC, Leung WY, Gimlich R, Wong GG, Yao KM. Over-expression of FoxM1 stimulates cyclin B1 expression. *FEBS Lett*. 2001. 19: 59-66.
- Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med*. 1997. 3: 231-234.
- Madureira PA, Varshochi R, Constantinidou D, Francis RE, Coombes RC, Yao KM. The Forkhead box M1 protein regulates the transcription of the estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2006. 281: 25167-25176.
- Teh MT, Wong ST, Neill GW, Ghali LR, Philpott MP, Quinn AG. FoxM1 is a downstream target of Gli1 in basal cell carcinomas. *Cancer Res*. 2002. 62: 4773-4780.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World health organization international histological classification of

- tumours. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. In: Colby TV, Noguchi M, eds. Adenocarcinoma. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2004. 35-44.
- Wang IC, Chen YJ, Hughes D, Petrovic V, Major ML, Park HJ, Tan Y, Ackerson T, Costa RH. Forkhead box M1 regulates the transcriptional network of genes essential for mitotic progression and genes encoding the SCF (Skp2-Cks1) ubiquitin ligase. *Mol Cell Biol.* 2005. 25: 10875-10894.
- Wang X, Krupczak-Hollis K, Tan Y, Dennewitz MB, Adami GR, Costa RH. Increased hepatic Forkhead box M1 levels in old-aged mice stimulated liver regeneration through diminished p27<sup>kip1</sup> protein levels and increased Cdc25B expression. *J Biol Chem.* 2002. 277: 44310-44316.
- Wang Z, Banerjee S, Kong D, Li Y, Sarkar FH. Down-regulation of Forkhead box M1 transcription factor leads to the inhibition of invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells. *Cancer Res.* 2007. 67: 8293-8300.
- Wonsey DR, Follettie MT. Loss of the forkhead transcription factor FoxM1 causes centrosome amplification and mitotic catastrophe. *Cancer Res.* 2005. 15: 5181-5189.
- Yang RM, Naitoh J, Murphy M, Wang HJ, Phillipson J, deKernion JB, Loda M, Reiter RE. Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J Urol.* 1998. 159: 941-945.
-