

## 타액선 다형성 선종에서의 *PLAG1*과 *CTNNB1* 유전자 융합

김재진 · 김은석 · 고승오\* · 김효분\* · 조남표\*

충남대학교 병원 구강악안면외과, 전북대학교 치과대학 구강생체과학연구소\*

**Abstract** (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2003;29:206-211)

### FUSION OF THE *PLAG1* AND *CTNNB1* GENES IN PLEOMORPHIC ADENOMA OF THE SALIVARY GLANDS

Jae-Jin Kim, Eun-Seok Kim, Seung-O Ko\*, Hyo-Bun Kim\*, Nam-Pyo Cho\*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Chungnam National University Hospital, Institute of Oral Bioscience, School of Dentistry, Chonbuk National University\*

The pleomorphic adenoma is the most common neoplasm involving both the major and minor salivary glands. It is a benign, slow-growing tumor, but local recurrences can occur. The *pleomorphic adenoma gene 1 (PLAG1)*, which is a novel zinc finger gene, is frequently activated by reciprocal chromosomal translocations involving 8q12 in a subset of salivary gland pleomorphic adenomas. This experimental study was performed to observe the translocation patterns between *PLAG1* gene and the three translocation partner genes. We also have analyzed the presence of *PLAG1* transcripts by RT-PCR.

*CTNNB1/PLAG1* gene fusion was observed in three of nine pleomorphic adenomas. However, *LIFR/PLAG1* and *SII/PLAG1* gene fusions were not detectable. All of three gene fusions was not detectable in one Warthin's tumor and three inflammatory salivary gland tissues. *PLAG1* transcripts were expressed in all inflammatory salivary gland tissues and tumors except for three pleomorphic adenomas. Of particular one pleomorphic adenoma showing *CTNNB1/PLAG1* gene fusion did not express *PLAG1* transcript.

Our data indicate that gene fusion involving *PLAG1* is a frequent event in pleomorphic adenoma, but correlation between gene fusion involving *PLAG1* and *PLAG1* transcription is not definite.

**Key words** : Pleomorphic adenoma, *PLAG1*, Chromosomal translocation, *CTNNB1*

## I. 서 론

다형성 선종은 대타액선과 소타액선에서 기원하는 가장 흔한 양성 상피성 종양으로<sup>1)</sup>, 상피세포, 근상피세포 및 간엽조직 성분을 포함하는 매우 다양한 양상의 조직소견을 보인다. 염색체 분석결과, 다형성 선종은 약 70%에서 염색체 구조의 이상소견을 보이며<sup>2)</sup>, 이러한 염색체 이상의 50% 이상이 8번 염색체와 관련된 다고 보고되어 있다<sup>3)</sup>. 염색체 이상의 가장 흔한 유형은 t(3;8)(p21;q12) 상반 전위(reciprocal translocation)이고<sup>2,4)</sup>, 그 밖에 t(5;8)(p13;q12) 전위 등이 보고되어 있다<sup>4)</sup>. 인체 종양발생과 관련

된 염색체 전위는 이상 융합단백을 생성하거나 전사영역 교환(promoter swapping)에 따른 비정상적 전사를 통해 종양발생에 관여한다. 다형성 선종 발생과 관련된 전위는 사람 염색체 8q12 부위에 존재하는 *PLAG1* 유전자와 염색체 3p21 부위의  $\beta$ -catenin 유전자(*CTNNB1*)나 *transcription elongation factor SII* 유전자, 염색체 5p13 부위의 *leukemia inhibitory factor receptor(LIFR)* 유전자의 전사영역(promoter)이 서로 교환되어 *PLAG1*이 비정상적으로 발현되는 기전에 주로 의존한다<sup>5,6)</sup>.

*PLAG1*은 7개의 C2H2 zinc finger를 갖는 아미노기 말단과 serine기가 풍부한 카복시 말단을 갖는 단백질로서 전사조절인자일 것으로 추정된다<sup>7)</sup>. 앞서 기술한 바와 같은 전위 기전에 의해 성인의 타액선에서는 비활성 상태를 유지하는 *PLAG1*의 발현이 증가되면, *PLAG1*의 표적유전자가 비정상적으로 발현되어 타액선 종양이 야기될 것으로 여겨진다.

다형성 선종은 타액선에서 발생하는 구강악안면영역의 비교적 흔한 종양이며, 유전자 융합이 그 주요 발생기전으로 알려져 있음에도 불구하고, 유전자 융합 이후의 진행과정은 거의 알려

### 조 남 표

전주시 덕진구 덕진동 664-14

전북대학교 치과대학 구강생체과학연구소

Nam-Pyo Cho

Dept. of Oral Bioscience, School of Dentistry, Chonbuk National University

664-14 Dukjindong, Dukjingu, Chonju, Korea

Tel. 82-63-270-4026 Fax. 82-63-270-4004

E-mail : npcho@moak.chonbuk.ac.kr

\* 이 연구는 한국과학재단 목적기초연구사업(R01-2001-00180)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

져 있지 않다. 특히, 국내에서는 다형성 선종의 발생과 관련된 유전적 변화에 관한 연구가 행해진 바가 없으므로, 본 연구에서는 사람의 다형성 선종을 대상으로 유전자 융합의 존재여부 및 유전자 융합과 *PLAG1* mRNA 발현과의 연관성을 알아보고자 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구에서는 2000년부터 2001년까지 충남대학교병원 구강의과 및 이비인후과에서 채취된 다형성 선종 9예와 타액선 양성 종양인 Warthin's tumor 1예 및 염증성 타액선 조직 3예를 이용하였다. 양성 종양의 성별 분포는 남성 4명, 여성 6명이고, 발생부위는 이하선 9예, 악하선 1예였다. 염증성 타액선 조직의 성별 분포는 모두 남성이었으며, 채취부위는 악하선 이었다. 획득된 조직의 일부는 파라핀 포매 후 H&E염색을 시행하였으며, 나머지 조직은 획득 후 즉시 영하 193°C의 액화질소에 액침한 후, 영하 70°C의 냉동고에 보관하여 실험에 이용하였다.

### 2. 동결조직으로부터 total RNA의 분리

본 연구에 이용된 total RNA는 guanidine/phenol 방법에 기초하여 one-step으로 total RNA를 분리할 수 있는 QIAGEN RNeasy Mini Kit(QIAGEN, Hilden, Germany)를 이용하여 추출하였다. 추출된 total RNA는 Gene-Quant pro RNA/DNA Calculator(Amersham Pharmacia Biotech, Cambridge, UK)를 사용하여 정량한 후, formaldehyde가 포함된 gel에서 전기영동하고, ethidium bromide(EtBr)로 염색하여 그 농도와 상태를 확인하고 영하 70°C에서 보관하였다.

### 3. total RNA로부터 cDNA의 합성

1 $\mu$ g의 total RNA에 random Hexamer(200 $\mu$ M, Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) 1  $\mu$ l를 첨가하고 고압 멸균된 3차 증류수로 최종 용량을 7.5  $\mu$ l가 되게 조정한 후 70°C에서 10분간 변성시켰다. 준비된 시료에 RNase inhibitor를 포함하는 반응액을 첨가하여 42°C에서 2분간 incubation한 후, reverse transcriptase(Superscript II RT, 200U/ $\mu$ l, Invitrogen, Rockville, MD) 1  $\mu$ l를 첨가하여 42°C에서 50분간, 70°C에서 15분간 반응시켜 cDNA를 합성한 후, 영하 80°C에 보관하였다.

### 4. primer의 선택 및 제작

cDNA 합성 유무를 확인하기 위해 사용된  $\beta$ -actin 유전자의 RT-PCR primer는 OLIGO(Molecular Biology Insights, Cascade, CO) program을 이용하여 선택하였으며, *CTNNB1/PLAG1*, *LIFR/PLAG1* 및 *SII/PLAG1* 유전자 전위를 확인하기 위한 RT-PCR primer는 Voz 등이 보고한 염기서열을 참조하였다<sup>9</sup>.

### 5. $\beta$ -actin에 대한 RT-PCR

cDNA의 합성 유무를 확인하기 위하여 정상 조직 세포와 병소 세포에서 항상 발현되는 housekeeping gene인  $\beta$ -actin gene의 RT-PCR를 실시하였다. PCR은 60°C를 annealing temperature로 35 cycle 반복한 후, 1.5% agarose gel에서 전기영동하여 결과를 확인하였다.

### 6. 정상 및 융합 transcripts에 대한 RT-PCR

염증성 타액선 조직 및 다형성 선종 내에 유전자 융합이 존재하는지를 확인하기 위하여, *PLAG1* 유전자 영역에서는 reverse primer를, 그 주된 표적유전자들로 알려진 *CTNNB1*, *SII* 및 *LIFR* 유전자들에서는 forward primer를 각각 선택하여 RT-PCR을 시행하였다. 정상 transcripts의 에 대한 RT-PCR은 유전자 융합에 의해 발현이 증가된다고 보고된 *PLAG1*을 대상으로 하였다.

### 7. PCR 산물의 염기 서열 확인

RT-PCR 산물이 원하는 유전자임을 확인하기 위하여 염기 서열을 확인하였다. PCR산물 5  $\mu$ l에 exonuclease I(10U/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l와 shrimp alkaline phosphatase(2U/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l를 첨가한 후 37°C에서 15분 동안 반응시키고, 80°C에서 15분 동안 방치하여 효소를 불활성시켰다. 처리된 PCR산물을 dye terminator cycle sequencing ready reaction kit를 이용하여 ABI prism 377 Genetic Analyzer로 (Perkin Elmer, Foster City, CA, any) 분석하였다.

## III. 결 과

### 1. $\beta$ -actin RT-PCR

10예의 타액선 종양과 3예의 염증성 타액선 조직 모두  $\beta$ -actin RT-PCR에서 증폭되었다(Fig. 1).

### 2. *PLAG1*과 관련된 유전자 융합의 검색

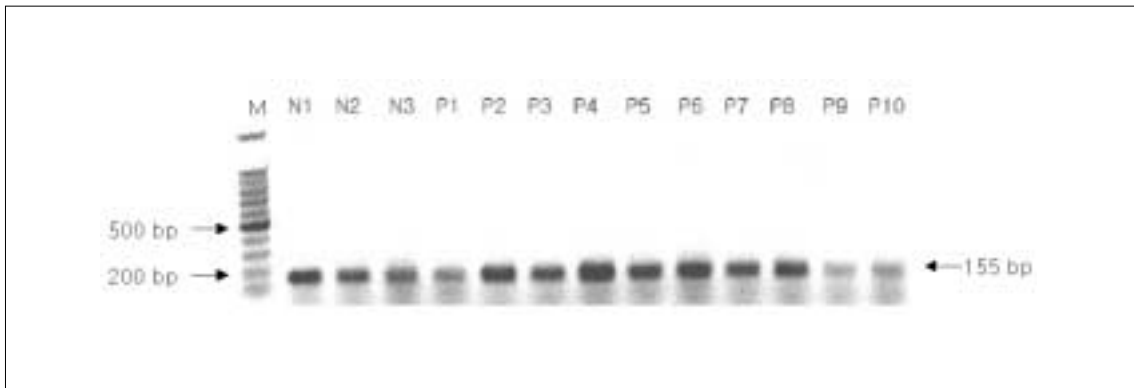
타액선 다형성 선종에서 흔히 보여지며, 그 주요 발생기전으로 작용한다고 알려진 *CTNNB1/PLAG1*, *LIFR/PLAG1* 및 *SII/PLAG1*의 3가지 유전자 융합을 RT-PCR로 확인한 결과는 다음과 같다.

#### A. *CTNNB1/PLAG1* 유전자 융합

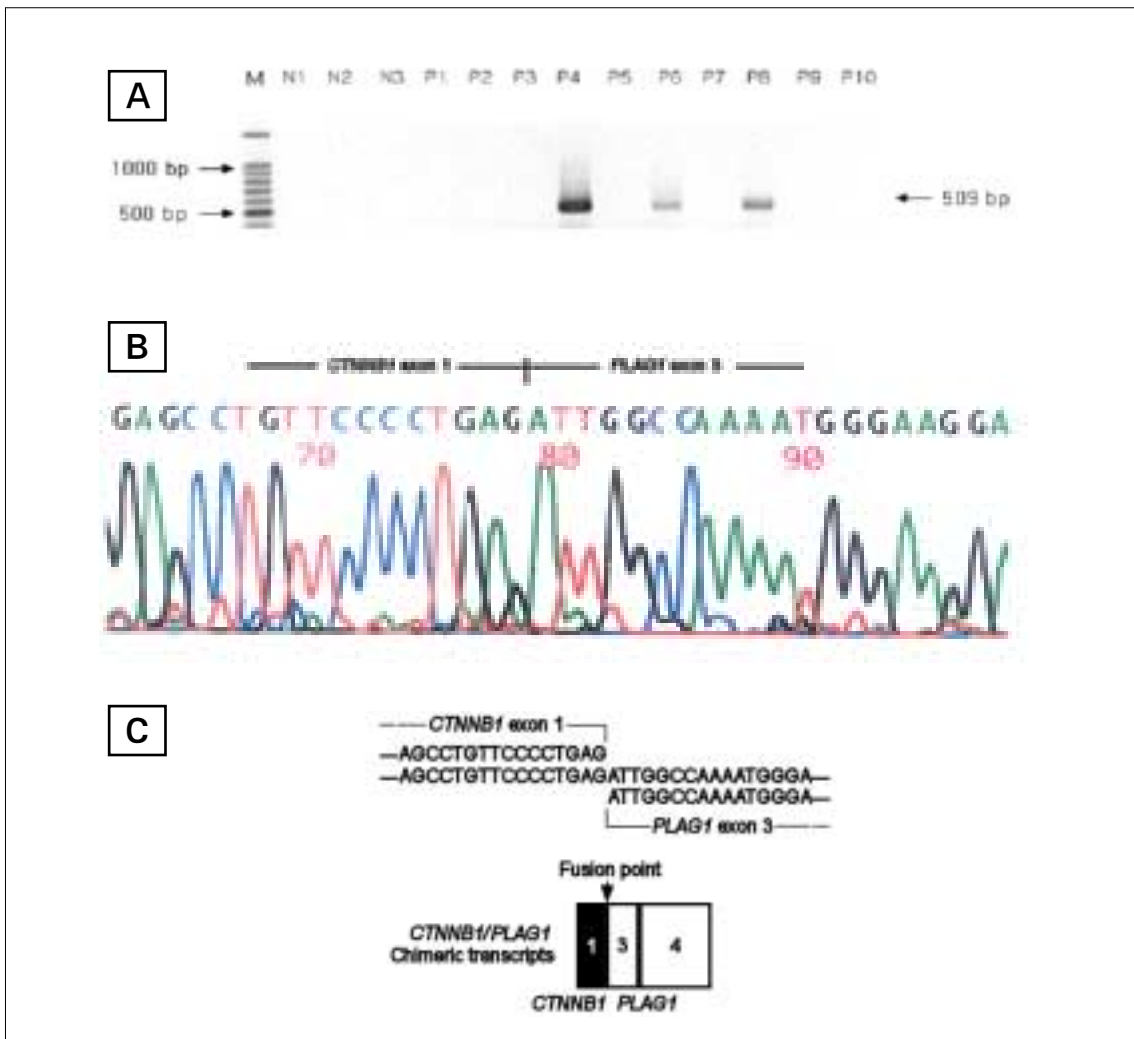
*CTNNB1/PLAG1* 유전자 융합은 9예의 다형성 선종 중 3예에서 증폭을 보였으며, 기타 염증성 타액선 조직 및 Warthin's tumor에서는 증폭이 보이지 않았다(Fig. 2A, 2B, 2C).

#### B. *LIFR/PLAG1* 및 *SII/PLAG1* 유전자 융합

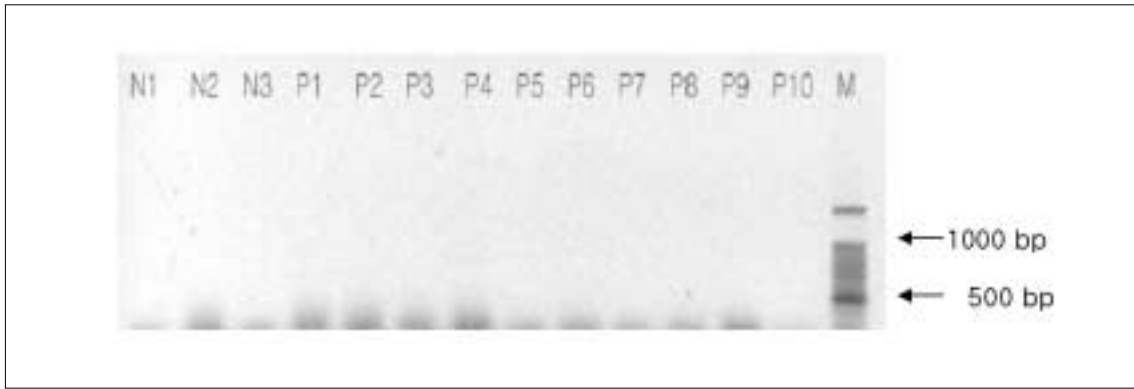
*LIFR/PLAG1* 및 *SII/PLAG1* 유전자 융합은 타액선 종양 및 염증성 타액선 병소 모두에서 보이지 않았다(Fig. 3, 4).



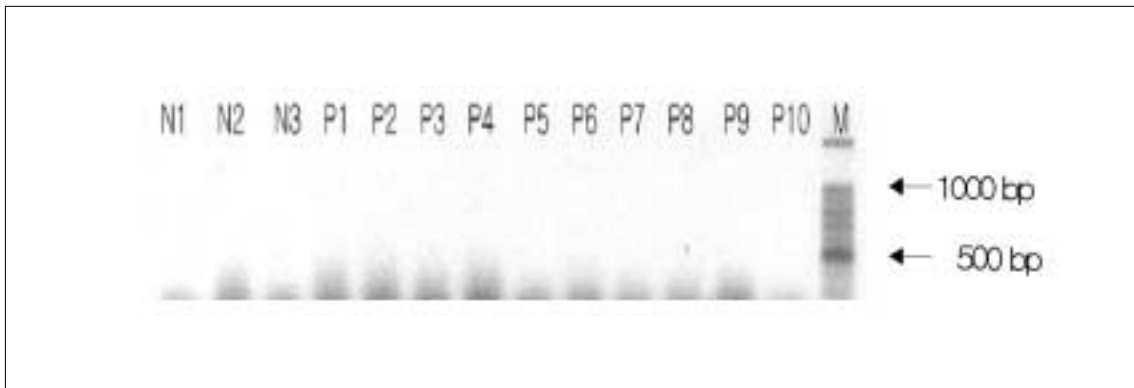
**Fig. 1.** Identification of the existence of cDNA by  $\beta$ -actin RT-PCR. An expected 155 bp product was obtained in all the samples. M, 100 bp ladder molecular marker; N1-3, inflammatory salivary gland tissue; P1-10 except for P9, pleomorphic adenoma; P9, Warthin's tumor.



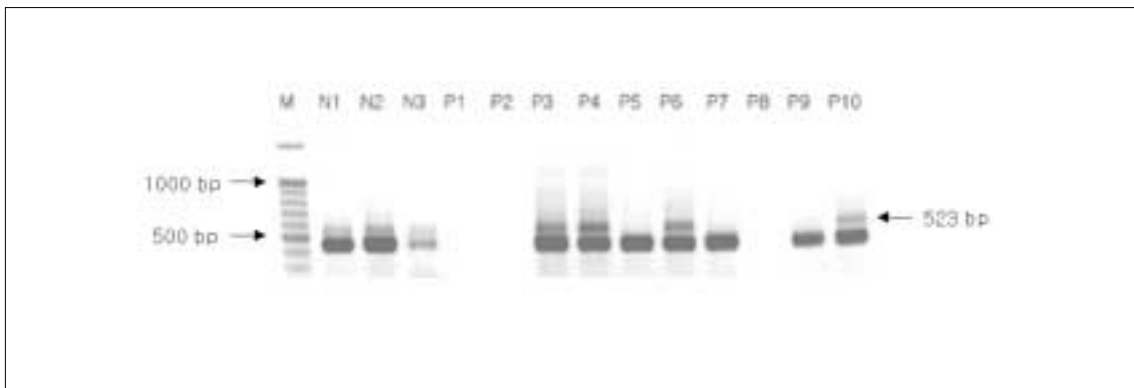
**Fig. 2.** RT-PCR analysis and sequencing analysis of reciprocal fusion transcript involving *CTNNB1* and *PLAG1*. A. An expected 509 bp product was obtained in P4, P6 and P8. M, molecular marker; N1-3, inflammatory salivary gland tissue; P1-10 except for P9, pleomorphic adenoma; P9, Warthin's tumor. B. Nucleotide sequence data. All fusion transcripts gave rise to a product of 509 bp consisting of exons 1 of *CTNNB1* fused to exons 3-4 of *PLAG1*. C. Schematic representation of the nucleotide sequences flanking the fusion point of the chimeric transcript. Fusion transcripts junctioned between exon 1 of *CTNNB1* and exon 3 of *PLAG1*. M, 100 bp ladder molecular marker.



**Fig. 3.** RT-PCR analysis of reciprocal fusion transcript involving *LIFR* and *PLAG1*. An expected 474 or 579 bp product was not obtained in all of the samples. M, molecular marker; N1-3, inflammatory salivary gland tissue; P1-10 except for P9, pleomorphic adenoma; P9, Warthin's tumor.



**Fig. 4.** RT-PCR analysis of reciprocal fusion transcript involving *LIFR* and *PLAG1*. An expected 557 or 662 bp product was not obtained in all of the samples. M, molecular marker; N1-3, inflammatory salivary gland tissue; P1-10 except for P9, pleomorphic adenoma; P9, Warthin's tumor.



**Fig. 5.** Identification of the existence of cDNA by *PLAG1* RT-PCR. An expected 523 bp product was obtained in N1-3, P3, 4, 6, 10. M, molecular marker; N1-3, inflammatory salivary gland tissue; P1-10 except for P9, pleomorphic adenoma; P9, Warthin's tumor.

### 3. *PLAG1* 발현의 검색

*PLAG1* mRNA는 실험에 사용된 3예의 모든 염증성 타액선 조직들과 3예의 다형성 선종에서 발현되었다(Fig. 5). *PLAG1* transcript

가 발현된 3예의 다형성 선종 중 2예는 *CTNNB1/PLAG1* 유전자 융합이 존재하였으며, 1예는 유전자 융합이 존재하지 않는 선종이었다.

#### IV. 고 찰

다형성 선종은 타액선에서 가장 흔히 발생하는 양성 종양으로, 상피조직, 근상피조직 및 간엽조직 등의 다양한 조직소견을 보인다. 주로 30~50세의 젊은 성인에서 호발하며, 모든 타액선에서 발생할 수 있으나 대부분 이하선에서 나타나며<sup>8)</sup>, 악하선 및 소화관 상부의 소타액선에서 일부 발생된다<sup>9)</sup>. 다형성 선종은 양성 종양임에도 불구하고 5~30% 정도의 비교적 높은 재발율을 보이나, 정상조직까지 완전히 절제한 경우는 5%이하로 줄일 수 있으며, 일부 다형성 선종은 악성 종양으로 전환되기도 한다<sup>10)</sup>.

다형성 선종은 염색체 전위가 흔히 보여져서 염색체 8q12 부위와 관련된 염색체 전위를 가지는 군이 39%, 염색체 12q13-15 부위와 관련된 염색체 전위를 가지는 군이 8%, 염색체 8q12 또는 12q13-15 부위와 관련이 없는 염색체 이상을 가지는 군이 23%를 차지한다고 보고되어 있다<sup>10-12)</sup>. 최근에는 8q12 부위에서의 유전적 변화가 *PLAG1*과 관련되며, *PLAG1* promoter가 활발히 전사되는 다른 유전자들의 promoter가 교환되는 promoter swapping 기전에 의한다고 알려져 있다<sup>13)</sup>. 이러한 promoter swapping에 의해 결국 *PLAG1*의 발현은 증가되고, 상반 전위(reciprocal translocation)된 다른 유전자의 발현은 감소되는 효과를 가져온다<sup>13)</sup>. *PLAG1* 유전자와 흔히 상반 전위되는 유전자들로는 염색체 3p21 부위에 존재하는  $\beta$ -catenin의 유전자인 *CTNNB1*, 5p13 부위의 *LIFR* 유전자 및 3p21.3-22 부위의 transcription elongation factor *SII* 유전자 등이 알려져 있다<sup>2,5,6)</sup>.

$\beta$ -catenin은 세포간 부착과 WG/WNT signaling pathway에 있어 중요한 기능을 수행하는 단백질로서, 종양 발생과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. *PLAG1*과 *CTNNB1*의 전위는 양 유전자의 5' noncoding region에서 일어나며 coding sequence를 보존하면서 regulatory control element를 교환함으로써, *PLAG1*은 과발현되고 *CTNNB1*의 발현은 감소된다<sup>13)</sup>. *LIFR* 유전자 및 transcription elongation factor *SII* 유전자와의 전위도 *CTNNB1*과 동일한 기전에 의해 *PLAG1*의 과발현을 야기한다<sup>2,6)</sup>.

다형성 선종에서의 염색체 전위에 의해 흔히 그 발현이 증가되는 *PLAG1*단백은 7개의 C2H2 zinc finger를 갖는 아미노기 말단과 serine기가 풍부한 카복시 말단을 갖는 구조를 지녀서 전사조절 인자로서 작용할 것으로 여겨진다<sup>4,7)</sup>. 즉, 발현이 증가된 *PLAG1*은 그 표적유전자의 전사에 이상을 초래하여 종양을 발생시킬 것으로 여겨진다. Kas 등은 *PLAG1*이 태반, 태아조직 등의 발생조직이나, 8q12 염색체 전위를 보이는 양성 타액선 종양에서만 발견된다고 보고하였으나<sup>10)</sup>, Queimado 등은 양성 타액선 종양, 악성 타액선 종양, 정상 타액선 조직에서 발견될 수 있다고 보고한 바 있다<sup>14,15)</sup>. Astrom 등은 염색체 8q12 부위의 전위가 없는 정상적인 핵형을 갖는 17개의 다형성 선종과 *PLAG1* 염색체 부위와는 관련이 없는 12q13-15 염색체 부위에 전위를 갖는 10개의 다형성 선종에 대한 *PLAG1* 발현을 검색한 결과, 정상 핵형을 갖는 다형성 선종에서는 76%(13/17), 염색체 12q13-15 전위를 갖는 다형성 선종에서는 50%(5/10)에서 *PLAG1* 발현이 관찰되어 다형성 선종에서의 *PLAG1* 발현이 핵형과 관계없다고 보고한 바 있다<sup>6)</sup>.

*PLAG1*에 의해 전사가 조절되는 표적유전자에 대해서는 현재 까지 거의 알려져 있지 않으나, 최근 Voz 등은 *IGF-II*를 그 표적유전자로 처음 제시한 바 있다<sup>6)</sup>. *IGF-II*는 태아 발생과 종양발생에 있어 중요한 역할을 수행하는 펩타이드계 성장인자로, *PLAG1*이 과발현된 타액선 종양에서는 과발현되나, *PLAG1* 과발현이 없는 다형성 선종과 정상 타액선에서는 발견되지 않는다고 보고하고 있다<sup>16-19)</sup>. 그러나, Kerr 등은 포유동물의 정상 타액선에서도 *IGF-II*가 합성, 분비된다고 보고한 바 있다<sup>20)</sup>.

이상의 문헌고찰에서 다형성 선종이 여러 유형의 염색체 전위와 흔히 관련됨은 명확하나, 염색체 전위에 의한 *PLAG1* 발현의 증가 및 *PLAG1*에 의한 *IGF-II*의 전사조절 등은 다소 다른 결과가 보고되어 있고<sup>9)</sup>, 그 연구 또한 매우 제한적으로 행해진 바 있다. 본 연구는 사람의 타액선 조직 및 종양을 실험에 이용함으로써 시료 수가 다소 적었으나, *PLAG1*과 관련된 3가지 주된 유전자 융합 중 *CTNNB1/PLAG1* 유형이 9예의 다형성 선종 중 3예만 보여졌으며 기타 유전자 융합은 보이지 않았다. 또한 염증성 타액선 조직 및 Warthin's tumor에서는 모든 유전자 융합이 보이지 않았다.

*PLAG1* mRNA는 실험에 사용된 3개의 모든 염증성 타액선 조직들과 P2, P4, P6의 다형성 선종에서 발현되었다. 본 실험결과는 *PLAG1*의 발현이 유전자 융합과 절대적 상관관계가 없으며, 타액선 종양 외의 염증성 타액선 조직에서도 발현될 수 있음을 보여서 Kas 등의 실험결과와 달리<sup>21,15)</sup>, Queimado 등이 주장과 일치되는 소견이었다<sup>15)</sup>. 또한 *PLAG1*과 관련된 유전자 융합이 보여진 다형성 선종 1예에서는 *PLAG1*이 검출되지 않음으로써 유전자 융합이 *PLAG1* 발현을 항상 증가시키지 않을 수 있음을 암시하였다.

이상의 실험 결과는 다형성 선종에서 *PLAG1*과 관련된 염색체 전위가 비교적 흔하나, 이러한 전위가 *PLAG1*의 발현증가와 절대적 상관관계를 지니지는 않는 것으로 여겨지며, 염색체 전위 이외의 *PLAG1* 발현조절 기전이나 *PLAG1*의 전사 표적단백 등을 확인하는 연구가 추가적으로 행해져야 할 것으로 여겨진다.

#### V. 결 론

사람의 타액선에서 발생된 다형성 선종 9예, Warthin's tumor 1예 및 염증성 타액선 조직 3예를 대상으로 *PLAG1*과 관련된 유전자 융합 및 *PLAG1* mRNA 존재여부를 분석한 결과는 다음과 같다.

1. 9예의 다형성 선종 중 3예에서 *CTNNB1/PLAG1* 유전자 융합이 보여졌으며, 다른 종류의 유전자 융합은 보이지 않았다.
2. 1예의 Warthin's tumor와 3예의 염증성 타액선 조직에서는 모든 종류의 유전자 융합이 보이지 않았다.
3. *PLAG1* 발현은 유전자 융합이 보여지는 다형성 선종 외의 염증성 타액선 조직에서도 보여졌으며, 특히 유전자 융합이 존재한 다형성 1예에서는 *PLAG1*이 발현되지 않았다.

이상의 결과를 종합하면, 다형성 선종에서는 *PLAG1*과 관련된 유전자 융합이 비교적 흔히 존재하나, 유전자 융합이 *PLAG1*

mRNA 발현증가와 절대적 상관관계를 지니지는 않았다.

### 참고문헌

1. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical pathology of the salivary glands. 1st ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1991.
2. Voz ML, Astrom AK, Kas K, Mark J, Stenman G, Van de Ven WJ: The recurrent translocation t(5;8)(p13;q12) in pleomorphic adenomas results in upregulation of *PLAG1* gene expression under control of the LIFR promoter. *Oncogene* 1998;16:1409-1416.
3. Kas K, Roijer E, Voz M, Meyen E, Stenman G, Van de Ven WJ: A 2-Mb YAC contig and physical map covering the chromosome 8q12 breakpoint cluster region in pleomorphic adenomas of the salivary glands. *Genomics* 1997;43:349-358.
4. Voz ML, Agten NS, Van de Ven W, Kas K: *PLAG1*, the main translocation target in pleomorphic adenoma of the salivary glands, is a positive regulator of *IGF-II*. *Cancer Res* 2000;60:106-113.
5. Peifer M:  $\beta$ -catenin as oncogene: the smoking gun. *Science* 1997;275(5307):1752-3.
6. Astrom AK, Voz ML, Kas K, Roijer E, Wedell B, Mandahl N, et al.: Conserved mechanism of *PLAG1* activation in salivary gland tumors with and without chromosome 8q12 abnormalities : identification of *SII* as a new fusion partner gene. *Cancer Res* 1999;59:918-923.
7. Kas K, Voz ML, Hensen K, Meyen E, Van de Ven WJ: Transcriptional activation capacity of the novel *PLAG* family of zinc finger proteins. *J Biol Chem* 1998;273:23026-23032.
8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & Maxillofacial Pathology. 1st ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1995.
9. Peterson LJ. Principles of Oral & Maxillofacial Surgery. 1st ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Co, 1992.
10. Sandros J, Stenman G, Mark J: Cytogenetic and molecular observations in human and experimental salivary gland tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;44:153-167.
11. Bullerdiek J, Wobst G, Meyer-Bolte K, Chilla R, Haubrich J, Thode B, et al.: Cytogenetic subtyping of 220 salivary gland pleomorphic adenomas: correlation to occurrence, histological subtype, and *in vitro* cellular behavior. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;65:27-31.
12. Mark J, Dahlenfors R, Wedell B: Impact of the *in vitro* technique used on the cytogenetic patterns in pleomorphic adenoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;95:9-15.
13. Kas K, Voz ML, Roijer E, Astrom AK, Meyen E, Stenman G, et al.: Promoter swapping between the genes for a novel zinc finger protein and  $\beta$ -catenin in pleomorphic adenomas with t(3;8)(p21;q12) translocation. *Nat Genet* 1997;15:170-174.
14. Schoenmakers EF, Wanschura S, Mols R, Bullerdiek J, Van den Berghe H, Van de Ven WJ: Recurrent rearrangements in the high mobility group protein gene, *HMG1-C*, in benign mesenchymal tumors. *Nat Genet* 1995;10:436-444.
15. Queimado L, Lopes C, Du F, Martins C, Bowcock AM, Soares J, et al.: Pleomorphic adenoma gene 1 is expressed in cultured benign and malignant salivary gland tumor cells. *Lab Invest* 1999;79:583-589.
16. Toretsky JA, Helman LJ: Involvement of *IGF-II* in human cancer. *J Endocrinol* 1996;149:367-372.
17. El-Badry OM, Romanus JA, Helman LJ, Cooper MJ, Rechler MM, Israel MA: Autonomous growth of a human neuroblastoma cell line is mediated by insulin-like growth factor II. *J Clin Invest* 1989;84:829-839.
18. Daughaday WH: The possible autocrine/paracrine and endocrine roles of insulin-like factors of human tumors. *Endocrinol* 1990;127:1-4.
19. Gearing DP, Thut CJ, VandeBos T, Gimpel SD, Delaney PB, King J, et al.: Leukemia inhibitory factor receptor is structurally related to the IL-6 signal transducer, gp130. *EMBO J* 1991;10:2839-2848.
20. Kerr M, Lee A, Wang PL, Purushotham KR, Chegini N, Yamamoto H, et al.: Detection of insulin and insulin-like growth factors I and II in saliva and potential synthesis in the salivary glands of mice. *Biochem Pharmacol* 1995;49(10):1521-1531.