

Tumorzytogenetische und molekulargenetische Befunde bei soliden benignen Tumoren

Jörn Bullerdiek

Zentrum für Humangenetik
Universität Bremen

Zusammenfassung

Die Identifizierung klonaler Chromosomenaberrationen und insbesondere spezifischer Translokationen bei benignen soliden Tumoren des Menschen hat die Hypothese einer Korrelation zwischen Karyotypveränderungen und Malignität eindrucksvoll widerlegt. Speziell die achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts haben einen Boom der Zytogenetik benigner Tumoren ausgelöst, in dessen Folge zahlreiche und häufige spezifische Chromosomentranslokationen gefunden werden konnten. Als besonders „ergiebig“ erwiesen sich dabei benigne Tumoren mesenchymalen Ursprungs: Die häufigsten Chromosomentranslokationen beim Menschen finden sich in dieser Gruppe von Tumoren. Vielen dieser Translokationen konnten inzwischen mittels positioneller Klonierung die betroffenen Gene zugeordnet werden; besonders häufig sind dabei die Gene der High Mobility Group Protein Familie HMGA in die Chromosomenveränderungen einbezogen. Ein Beispiel ist die Fusion zwischen den Genen HMGA2 und LPP (lipoma preferred partner) als Ergebnis der Translokation $t(3;12)(q27-28;q14-15)$ bei Lipomen und chondroiden Tumoren der Lunge. Insgesamt hat die Genetik benigner Tumoren der molekularen Onkologie zu interessanten Einblicken in die Pathogenese dieser Tumoren verholfen. Grundlegende Unterschiede scheinen dabei zwischen epithelialen und mesenchymalen Tumoren zu bestehen: Während bei mesenchymalen Tumoren anscheinend spezifische Translokationen primär deren Dignität bestimmen und es

insbesondere nicht mehr in nennenswertem Maße zu einem Übergang zum malignen Wachstum kommt, scheinen die bei epithelialen Tumoren auftretenden spezifischen Translokationen oft die ersten Schritte einer genetischen Sequenz hin zum Karzinom zu markieren. Über die unmittelbare Relevanz für die betroffenen Tumoren hinaus lassen die Ergebnisse der benignen Tumorgenetik aber auch interessante Rückschlüsse auf andere Funktionen der beteiligten Gene zu.

Schlüsselworte

benigne Tumoren, Chromosomenaberrationen, mesenchymale Zellen, Proliferation, High Mobility Group Proteine

Summary

The identification of clonal chromosomal aberrations, in particular specific translocations of human benign solid tumors, has impressively disproved the hypothesis of a correlation between karyotypic variations and malignancy. As a result of the boom in cytogenetics of benign tumors in the eighties, numerous and specific recurrent chromosomal translocations have been found. Especially benign tumors of mesenchymal origin were showing striking results: The most frequent chromosomal translocations in humans are found in this group of tumors. For many of these translocations the affected genes could be identified by positional cloning; in particular the genes of the protein family of HMGA are often involved in chromosomal aberrations. One example is the fusion

between the genes HMGA2 and LPP (lipoma preferred partner) as a result of the translocation $t(3;12)(q27-28;q14-15)$ in lipoma and chondroid pulmonary hamartoma. Overall the genetics of benign tumors in molecular oncology revealed interesting insights in the pathogenesis of these tumors. Apparently, fundamental differences between epithelial and mesenchymal tumors exist: Specific translocations seem primarily to determine the nature of mesenchymal tumors, e.g. when once committed to benign growth they do not undergo malignant transformation. In contrast specific translocations occurring in epithelial tumors are often the first step of a transformation resulting in a carcinoma. Beyond the obvious relevance for the described tumors the genetic research of benign tumors revealed interesting conclusions concerning the function of the affected genes.

Keywords

benign tumors, chromosomal aberrations, mesenchymal cells, proliferation, high mobility group proteins

Das Gebiet ist umfangreich und erfordert eine Auswahl

Fraglos vermittelt uns die genetische Analyse benigner Tumoren interessante Einblicke in die Pathogenese der untersuchten Neoplasien. Im Gegensatz zu vielen anderen Einsatzgebieten der Tumorzytogenetik dürfte hier allerdings die Erfassung genetischer Veränderungen eher selten relevante Parameter zur Differenzialdiagnose der Erkrankungen beitragen, die ihre Durchführung neben der routinemäßigen histopathologischen Untersuchung rechtfertigen. Diesen Beitrag möchte ich daher der Frage widmen, was wir über die unmittelbare Relevanz für die betroffene Tumorentität hinaus von einer genetischen „Bearbeitung“ benigner Tumoren erwarten und lernen können.

Chromosomenaberrationen bei benignen soliden Tumoren – ein häufiger Befund

Bis zum Anfang der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts galt das Auftreten klonaler Chromosomenanomalien als Rarität bei soliden benignen Tumoren. Als Ausnahme von der regelhaften Assoziation der Chromosomenanomalien mit der Malignität der betroffenen Tumoren galten die Meningiome. In den achtziger Jahren wurden dann zahlreiche charakteristische Chromosomenaberrationen benigner Tumoren entdeckt. Am Anfang stand die Entdeckung von Translokationen unter Einbeziehung der chromosomalen Regionen 8q12, hier besonders der t(3;8)(p21;q12), und 12q14-15 bei pleomorphen Adenomen (Mischstumoren) der Kopfspeicheldrüsen (Stenman & Mark 1983; Bullerdiel et al., 1987). Diese Translokationen stellten gleichzeitig die ersten Beispiele spezifischer Chromosomentranslokationen bei benignen Tumoren dar. Nur wenig später folgten zahlreiche andere Beispiele: Mit der Translokation t(3;12)(q27-28;q14-15) bei Lipomen (Heim et al., 1986; Turc-Carel et al., 1986) wurde eine der häufigsten spezifischen Chromosomentranslokationen bei menschlichen Tumoren überhaupt beschrieben, angesichts des Vorkommens der Lipome wahrscheinlich nur übertroffen von der Translokation t(12;14)(q14-15;q24) bei

Uterus-Leiomyomen. Die Chromosomenregion 12q14-15 erwies sich schnell als Hot spot chromosomaler Rearrangierungen bei diversen benignen Tumoren vorwiegend mesenchymalen Ursprungs. Eine ähnliche Bedeutung als „Zielbande“ hat die Chromosomenbande 6p21.

Auffällige Unterschiede ergaben sich beim Vergleich zwischen Tumoren mesenchymalen Ursprungs mit solchen epithelialer Herkunft. Während sich zahlreiche Beispiele spezifischer Translokationen bei mesenchymalen Tumoren fanden, scheinen diese Aberrationen bei epithelialen Neoplasien deutlich seltener vorzukommen. Eine Ausnahme macht dabei das Epithel der Kopfspeicheldrüsen und der Schilddrüse. Beide Epithelien zeigen im Bereich der benignen und malignen Neoplasien ein breites Spektrum spezifischer Aberrationen, das bei anderen Epithelien entweder fehlt oder sich bisher noch der Entdeckung entzogen hat. Bei den follikulären Tumoren der Schilddrüse lassen die vorkommenden Aberrationen eine zytogenetische Subtypisierung der Tumoren zu (Belge et al., 1998). Die häufigste spezifische Translokation betrifft hier die Chromosomenbande 19q13 (Belge et al., 2001), wobei die Translokationspartner wechseln. Mit ähnlicher Frequenz tritt die Trisomie 7 auf, entweder allein oder in Verbindung mit weiteren Trisomien. Mit absteigender Häufigkeit der klonalen Chromosomenaberrationen folgen dann Translokationen des Chromosoms 2 (Belge et al., 1998).

Insgesamt sind im Bereich der benignen Tumoren nicht zuletzt wegen ihrer Häufigkeit die Uterusleiomyome und die Lipome mit jeweils über 500 publizierten zytogenetisch untersuchten Fällen die genetisch am intensivsten untersuchten Tumorentitäten. Beiden gemeinsam sind die Regionen 6p21 und 12q14-15 als Hot spots klonaler Chromosomenanomalien. Bei einer Statistik dieser Art tauchen die Lipome auch noch ein zweites Mal auf: Betrachtet nach ihrem Ursprung dürften Tumoren des Fettgewebes wohl die Gruppe von Neoplasien sein, die das intensivste Interesse der Tumorzytogenetik gefunden hat. Die Befun-

de zeigen eine hervorragende Korrelation zwischen Karyotyp und Histologie. Neben den bereits mehrfach erwähnten Lipomen zeigt auch deren Pendant im Kindesalter, das Lipoblastom, sehr spezifische Chromosomenveränderungen mit Aberrationen der Chromosomenbande 8q12, meist in Form einer Translokation t(3;8)(p21;q12) (Hibbard et al., 2000). Die Hibernome, benigne Tumoren des braunen Fettgewebes, sind häufig durch strukturelle Aberrationen der Chromosomenregion 11q21 charakterisiert (Gisselsson et al., 1999). Der Vollständigkeit halber und ohne die Betrachtung jetzt auf maligne Tumoren der Adipozyten ausdehnen zu wollen, seien noch die früher als atypische Lipome bzw. gut differenzierte Liposarkome bezeichneten Tumoren des Fettgewebes erwähnt. Bei dieser Tumorentität finden sich große Ring- oder Markerchromosomen, denen eine Amplifikation von Teilen der Chromosomenregion 12q13-15 zugrunde liegt (Dei Tos et al., 2000).

Wie erwähnt, können von den vielen Anomalien, die bei benignen Tumoren beschrieben wurden, nicht alle in diesem Rahmen behandelt werden. Für einen umfassenden Überblick sei daher zusätzlich auf andere Reviews zum Thema und –für die Tumorzytogenetik – auf die ausgezeichnete Zusammenstellung von Mitelman (Web-Adresse: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>) verwiesen.

Von der Translokation zum Gen

Worin liegt die Motivation, sich mit der Genetik benigner und damit oft auch klinisch wenig relevanter Tumoren zu beschäftigen? Fraglos erlauben die Ergebnisse der tumorzytogenetischen, molekular-zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen interessante Rückschlüsse auf grundlegende Mechanismen der Pathogenese und Progression der untersuchten Neoplasien. Der Korrelation des zytogenetischen Befundes mit den betroffenen Genen kommt dabei große Bedeutung zu. Bislang konnte erst ein kleinerer Teil der zytogenetischen Befunde bei benignen Tumoren mit entsprechenden Genveränderungen korreliert werden. Für die häufigsten

Aberrationen ist dies allerdings erfolgreich geschehen: Aberrationen von 6p21 und 12q14-15 kommen bei einer großen Anzahl vorwiegend mesenchymaler Tumoren vor und charakterisieren dabei vorwiegend Tumoren mit einem, wenn überhaupt, außerordentlich geringen Potenzial zur malignen Transformation. In beiden Fällen sind dabei die Gene der High Mobility Group Protein Familie HMGA in die Chromosomenveränderungen (6p21: HMGA1, 12q14-15: HMGA2) einbezogen (Schoenmakers et al., 1995; Kazmierczak et al., 1996; Tallini et al., 2000). Die HMGA-Proteine sind innerhalb der Vertebraten hochkonservierte sog. architektonische Transkriptionsfaktoren, die vorwiegend während der Embryonal- und Fetalentwicklung exprimiert werden. Durch die Chromosomentranslokationen kommt es zu einer transkriptionellen Aktivierung der Gene, zum Teil werden zusätzlich auch Fusionsgene gebildet. Ein Beispiel ist die Fusion zwischen den Genen HMGA2 und LPP (lipoma preferred partner) als Ergebnis der Translokation t(3;12) (q27-28;q14-15) bei Lipomen und chondroiden Tumoren der Lunge (Rogalla et al., 2000).

Adenome, die keine sind: Überraschungen durch die Tumorzytogenetik

Bei einigen Mischtumoren mit dem Nebeneinander epithelialer und mesenchymaler Zellverbände ermöglichten die zytogenetischen Untersuchungen erstmals eine exakte Bestimmung der neoplastischen Komponente. Dies gilt z.B. für die Polypen des Endometriums. Etwa 40% der Endometriumpolypen zeigen klonale Chromosomenveränderungen, in die in der Regel entweder Chromosom 6 mit der Bande 6p21 oder Chromosom 12 mit der Region 12q14-15 einbezogen sind. Zielgene der Chromosomenaberrationen sind auch hier die Gene der HMGA-Proteinfamilie. Wenn bei diesen Gewebeveränderungen zytogenetische Anomalien auftreten, dann sind diese auf die mesenchymale (Stroma-) Komponente beschränkt (Fletcher et al., 1992a). Der Tumorentwicklung liegt also hier weder eine echte biphasische Differenzierung der Tumorzellpopulation zugrunde, noch sind die

Polypen epithelialer Herkunft mit nachfolgender Stimulation des Stromas. Vielmehr kommt es offenbar bei vorliegender mesenchymaler Neoplasie zu einer begleitenden Epithelproliferation. Eine ähnliche Situation liegt zumindestens bei einem Teil der Fibroadenome der Mamma vor, die im Widerspruch zu ihrem Namen auf eine mesenchymale Neoplasie zurückgehen. Etwas komplizierter ist die Situation bei Hamartomen der Lunge (Fletcher et al., 1992b). Auch hier ist das Epithelgewebe, das sich in Form epithelialer Spalten in die Tumoren hineinzieht, zytogenetisch in der Regel unauffällig, während die Tumorareale mit mesenchymaler Differenzierung bei ca. 50% der untersuchten Tumoren klonale Chromosomenveränderungen aufweisen. Als Besonderheit bei dieser Tumorentität ist das Mesenchym in der Lage, sich in Richtung verschiedener mesenchymaler Gewebe zu differenzieren, die aber alle einen monoklonalen Ursprung haben. Die Tumoren zeigen dadurch häufig ein charakteristisches Nebeneinander von hyalinem Knorpel, reifen Adipocysten, undifferenziertem Mesenchym und oft auch Muskelzellen.

Diese Beobachtungen haben uns zu der Vermutung geführt, daß durch Reaktivierung der HMGA-Gene in einer Zelle mesenchymalen Ursprungs deren Umwandlung in eine mesenchymale Stammzelle stattfindet. Nach Proliferation dieser Zelle und Aufbau einer Population von Stammzellen sind diese in der Lage, sekundär zu differenzieren. Die Art der Differenzierung wird dabei nicht primär durch die Art der Chromosomenaberration determiniert, sondern scheint auf Differenzierungssignale von Zellen der Umgebung zurückzuführen zu sein.

Mesenchym vs. Epithel: Was bestimmen die Aberrationen?

Spezifische Chromosomenaberrationen scheinen in mesenchymalen Tumoren primär deren Dignität zu bestimmen. Soweit in benignen mesenchymalen Tumoren spezifische Translokationen auftreten, so scheint damit in aller Regel deren Dignität auch für die Zukunft festgelegt zu sein und es zu keiner Tumorprogression zum Sar-

kom zu kommen. So gibt es keinerlei Hinweise, daß sich etwa aus einem Lipom mit der typischen Translokation t(3;12)(q27-28;q14-15) mit der zugrundeliegenden HMGA2-LPP Genfusion ein Liposarkom entwickeln könnte.

Für die Gruppe der benignen epithelialen Tumoren läßt sich diese Aussage nicht treffen und spezifische strukturelle Chromosomenaberrationen scheinen hier im Gegenteil oft am Beginn einer Sequenz hin zum Karzinom zu stehen. Beispiel dafür sind die Translokationen unter Einbeziehung von 19q13, die sowohl bei follikulären Adenomen als auch follikulären Karzinomen der Schilddrüse beobachtet wurden. Insoweit ist auch hier, zumindest tumorgenetisch eine klare Abgrenzung zwischen den Adenomen und Karzinomen nicht möglich. Den histomorphologischen Übergängen zwischen den verschiedenen Tumorentitäten entspricht auf genetischer Seite vermutlich eine Sequenz von Mutationen. An deren einem Ende stehen die spezifischen Translokationen und definierten Trisomien, insbesondere die Trisomie 7, bei adenomatösen Strumen und Adenomen. Das andere Ende ist charakterisiert durch hohe genetische Instabilität und zahlreiche, teilweise auch zytogenetisch manifestierte Mutationen bei follikulären und anaplastischen Karzinomen. Unklar ist auch der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer balancierten Translokation t(11;19) sowohl in Warthin's Tumoren (Cystadenolymphomen) als auch in Mucoepidermoidkarzinomen der Kopfspeicheldrüsen (Bullerdiek et al., 1988; Jin et al., 2001).

Eine Ausnahmestellung nehmen schließlich diejenigen Translokationen ein, die sich sowohl in Tumoren mesenchymaler als auch myoepithelialer Herkunft finden. Myoepitheliale Tumoren „teilen sich“ mindestens zwei typische strukturelle Chromosomenanomalien mit mesenchymalen Tumoren: die Translokation t(3;8)(p21;q12) bzw. Translokationen der Bande 8q12 und die Aberrationen unter Einbeziehung der Chromosomenregion 12q14-15. Die Translokation t(3;8) (p21;q12) bzw. die molekular zugrunde liegende Aktivierung des PLAG 1 durch Promotor

shift findet sich sowohl bei Lipoblastomen (Hibbard et al., 2000) als auch bei pleomorphen Adenomen der Kopfspeicheldrüsen (Kas et al., 1997; Hensen et al., 2002). Eine identische Translokation wurde allerdings auch bei malignen Tumoren der Glandula parotis nachgewiesen, so daß beim Vorliegen dieser Translokation in myoepithelialen Zellen ein Übergang zum malignen Wachstum nicht selten zu sein scheint. Ähnliches gilt auch für den Vergleich der Translokationen des HMGA2 bei pleomorphen Tumoren und Tumoren des Binde- und Stützgewebes, so daß hier in beiden Fällen das Vorliegen der „mesenchymalen Translokationen“ in Myoepithelzellen nicht nur eine Differenzierung des Myoepithels in mesenchymale Gewebekomponenten (z.B. hyaliner Knorpel und Ossifikationen in pleomorphen Adenomen) ermöglicht, sondern auch an der malignen Transformation der epithelialen Anteile der echten biphasischen Tumoren beteiligt sein kann.

Was können wir von der Genetik benigner Tumoren lernen?

Tumorzytogenetische Untersuchungen an benignen Tumoren vermögen insgesamt eher selten relevante Parameter zur Differenzialdiagnose der Erkrankungen beizutragen, die den, verglichen mit der routinemäßigen histopathologischen Untersuchung, sehr hohen Aufwand der genetischen Analyse rechtfertigen. Dennoch vermittelt die Genetik benigner Tumoren Einsichten, die in ihrer Bedeutung weit über verbesserte Einblicke in die Pathogenese der jeweilig betroffenen Tumoren hinausgehen. Sie führt dabei u.a. zu:

- Einer Identifizierung von Genen, die in anderen Ursprungsgeweben oft auch mit der malignen Transformation assoziiert sind (Hibbard et al., 2000; Chiappetta et al., 2001).
- Einer Identifizierung von Genen, die in anderen Zusammenhängen von Bedeutung sind, z.B. der Zusammenhang zwischen der Anlage von Fettzellen und der Expression von HMGA2, den Anand & Chada (2000) eindrucksvoll an Doppelknock-out Mäusen für das Leptin und HMGA2 zeigen konnten.

Literatur

- Anand, A., Chada, K. (2000) In vivo modulation of Hmgic reduces obesity. *Nat. Genet.* 24(4): 377-80.
- Belge, G., Roque, L., Soares, J., Bruckmann, S., Thode, B., Fonseca, E., Clode, A., Bartnitzke, S., Castedo, S., Bullerdiek, J. (1998) Cytogenetic investigations of 340 thyroid hyperplasias and adenomas revealing correlations between cytogenetic findings and histology. *Cancer Genet. Cytogenet.* 101(1): 42-8.
- Belge, G., Rippe, V., Meiboom, M., Drieschner, N., Garcia, E., Bullerdiek, J. (2001) Delineation of a 150-kb breakpoint cluster in benign thyroid tumors with 19q13.4 aberrations. *Cytogenet. Cell Genet.* 93(1-2): 48-51.
- Bullerdiek, J., Bartnitzke, S., Weinberg, M., Chilla, R., Haubrich, J., Schloot, W. (1987) Rearrangements of chromosome region 12q13-q15 in pleomorphic adenomas of the human salivary gland (PSA). *Cytogenet. Cell Genet.* 45(3-4): 187-90.
- Bullerdiek, J., Haubrich, J., Meyer, K., Bartnitzke, S. (1988) Translocation t(11;19)(q21;p13.1) as the sole chromosome abnormality in a cystadenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland. *Cancer Genet. Cytogenet.* 35(1): 129-32.
- Chiappetta, G., Manfioletti, G., Pentimalli, F., Abe, N., Di Bonito, M., Vento, M.T., Giuliano, A., Fedele, M., Viglietto, G., Santoro, M., Watanabe, T., Giancotti, V., Fusco, A. (2001) High mobility group HMGI(Y) protein expression in human colorectal hyperplastic and neoplastic diseases. *Int. J. Cancer* 91(2): 147-51.
- Dei Tos, A.P., Doglioni, C., Piccinin, S., Sciort, R., Furlanetto, A., Boiocchi, M., Dal Cin, P., Maestro, R., Fletcher, C.D., Tallini, G. (2000) Coordinated expression and amplification of the MDM2, CDK4, and HMGI-C genes in atypical lipomatous tumors. *J. Pathol.* 190(5): 531-6.
- Fletcher, J.A., Pinkus, J.L., Lage, J.M., Morton, C.C., Pinkus, G.S. (1992a) Clonal 6p21 rearrangement is restricted to the mesenchymal component of an endometrial polyp. *Genes Chromosomes Cancer* 5(3): 260-3.
- Fletcher, J.A., Pinkus, G.S., Donovan, K., Naeem, R., Sugarbaker, D.J., Mentzer, S., Pinkus, J.L., Longtine, J. (1992b) Clonal rearrangement of chromosome band 6p21 in the mesenchymal component of pulmonary chondroid hamartoma. *Cancer Res.* 52(22): 6224-8.
- Gisselsson, D., Hoglund, M., Mertens, F., Dal Cin, P., Mandahl, N. (1999) Hibernomas are characterized by homozygous deletions in the multiple endocrine neoplasia type I region. Metaphase fluorescence in situ hybridization reveals complex rearrangements not detected by conventional cytogenetics. *Am. J. Pathol.* 155(1): 61-6.
- Heim, S., Mandahl, N., Kristoffersson, U., Mitelman, F., Rooser, B., Rydholm, A., Willen, H. (1986) Reciprocal translocation t(3;12)(q27;q13) in lipoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 23(4): 301-4.
- Hensen, K., Van Valckenborgh, I.C., Kas, K., Van de Ven, W.J., Voz, M.L. (2002) The tumorigenic diversity of the three PLAG family members is associated with different DNA binding capacities. *Cancer Res.* 62(5): 1510-7.
- Hibbard, M.K., Kozakewich, H.P., Dal Cin, P., Sciort, R., Tan, X., Xiao, S., Fletcher, J.A. (2000) PLAG1 fusion oncogenes in lipoblastoma. *Cancer Res.* 60(17): 4869-72.
- Jin, C., Martins, C., Jin, Y., Wiegant, J., Wennerberg, J., Dictor, M., Gisselsson, D., Strombeck, B., Fonseca, I., Mitelman, F., Tanke, H.J., Hoglund, M., Mertens, F. (2001) Characterization of chromosome aberrations in salivary gland tumors by FISH, including multicolor COBRA-FISH. *Genes Chromosomes Cancer* 30(2): 161-7.
- Kas, K., Voz, M.L., Roijer, E., Astrom, A.K., Meyen, E., Stenman, G., Van de Ven W.J. (1997) Promoter swapping between the genes for a novel zinc finger protein and beta-catenin in pleomorphic adenomas with t(3;8)(p21;q12) translocations. *Nat. Genet.* 15(4): 411.
- Kazmierczak, B., Bol, S., Wanschura, S., Bartnitzke, S., Bullerdiek, J. (1996) PAC clone containing the HMGI(Y) gene spans the breakpoint of a 6p21 translocation in a uterine leiomyoma cell line. *Genes Chromosomes Cancer* 17(3): 191-3.
- Rogalla, P., Lemke, I., Kazmierczak, B., Bullerdiek, J. (2000) An identical HMGI-LPP fusion transcript is consistently expressed in pulmonary chondroid hamartomas with t(3;12)(q27-28;q14-15). *Genes Chromosomes Cancer* 29(4): 363-6.
- Roque, L., Clode, A., Belge, G., Pinto, A., Bartnitzke, S., Santos, J.R., Thode, B., Bullerdiek, J., Castedo, S., Soares, J. (1998) Follicular thyroid carcinoma: chromosome analysis of 19 cases. *Genes Chromosomes Cancer* 21(3): 250-5.
- Stenman, G., Mark, J. (1983) Specificity of the involvement of chromosomes 8 and 12 in human mixed salivary-gland tumours. *J. Oral Pathol.* 12(6): 446-57.
- Schoenmakers, E.F., Wanschura, S., Mols, R., Bullerdiek, J., Van den Berghe, H., Van de Ven, W.J. (1995) Recurrent rearrangements in the high mobility group protein gene, HMGI-C, in benign mesenchymal tumours. *Nat. Genet.* 10(4): 436-44.
- Tallini, G., Vanni, R., Manfioletti, G., Kazmierczak, B., Faa, G., Pauwels, P., Bullerdiek, J., Giancotti, V., Van Den Berghe, H., Dal Cin, P. (2000) HMGI-C and HMGI(Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) genes. *Lab. Invest.* 80(3): 359-69.
- Turc-Carel, C., Limon, J., Dal Cin, P., Rao, U., Karakousis, C., Sandberg, A.A. (1986) Cytogenetic studies of adipose tissue tumors. II. Recurrent reciprocal translocation t(12;16)(q13;p11) in myxoid liposarcomas. *Cancer Genet. Cytogenet.* 23(4): 291-9.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. rer. nat. Jörn Bullerdiek
Zentrum für Humangenetik, Universität Bremen
Leobener Str. ZHG
28355 Bremen
Tel./Fax 0421-2184239
bullerd@uni-bremen.de