

□ 원 저 □

비소세포폐암에서 21q 이형체 소실

경북대학교 의과대학 내과학교실¹, 흉부외과학교실²,
경북대학교병원 호흡기센터³, 경북대학교 암연구소⁴

채포희¹, 배락천¹, 이응배², 박재용^{1,3,4}, 강경희¹, 김경록¹,
배문섭¹, 차승익¹, 채상철¹, 김창호^{1,3}, 정태훈^{1,3}

= Abstract =

Loss of Heterozygosity on the Long Arm of Chromosome 21 in Non-Small Cell Lung Cancer

Po Hee Chai, M.D.¹, Nack-Cheon Bae, M.D.¹, Eung Bae Lee, M.D.²,
Jae Yong Park, M.D.^{1,3,4}, Kyung Hee Kang, M.D.¹, Kyung Rok Kim, M.D.¹,
Moon Seob Bae, M.D.¹, Seung-Ik Cha, M.D.¹, Sang Chul Chae, M.D.¹,
Chang Ho Kim, M.D.^{1,3}, Tae Hoon Jung, M.D.^{1,3}

Department of ¹Internal Medicine and ²Thoracic Surgery,

School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

³Respiratory Center, Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea

⁴Cancer Research Center, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Background : Non-small cell lung cancer(NSCLC) develops as a result of the accumulation of multiple genetic abnormalities. Loss of heterozygosity(LOH) is one of the most frequent genetic alterations that is found in NSCLC, and the chromosomal regions that display a high rate of LOH are thought to harbor tumor suppressor genes(TSGs). This study was done to determine the frequency of LOH in 21q with the aim of identifying potential TSG loci.

Method : Thirty-nine surgically resected NSCLCs were analysed. Patients peripheral lymphocytes were used as the source of the normal DNA. Five microsatellite markers of 21q were used to study LOH : 21q21.1 (D21S1432, and D21S1994) ; 21q21.2-21.3(D21S1442) ; 21q22.1(21S1445) ; and 21q22.2-22.3(D21S266).

Address for correspondence :

Jae Yong Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital

Samduk 2Ga 50, Jungku Taegu, Korea, 700-412

Phone : 053-420-5536 Fax : 053-426-2046 E-mail : jaeyong@kyungpook.ac.kr

The fractional allelic loss(FAL) in a tumor was calculated as the ratio of the number of markers showing LOH to the number of informative markers.

Result : LOH for at least one locus was detected in 21 of 39 tumors(53.8%). Among the 21 tumors with LOH, 5(21.8%) showed LOH at almost all informative loci. Although statistically not significant, LOH was found more frequently in squamous cell carcinomas(15 of 23, 65.2%) than in adenocarcinomas(6 of 16, 37.5%). In the squamous cell carcinomas the frequency of LOH was higher in stage II-III (80.0%) than in stage I (53.8%). The FAL value in squamous cell carcinomas(0.431 ± 0.375) was significantly higher than that found in adenocarcinomas(0.192 ± 0.276).

Conclusion : These results suggest that LOH on 21q may be involved in the development of NSCLC, and that TSG(s) that contribute to the pathogenesis of NSCLC may exist on 21q. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 668-675)

Key words : Loss of heterozygosity, Chromosome 21q, Non-small cell lung cancer.

서 론

폐암은 전세계적으로 암으로 인한 사망의 중요한 원인으로 한국인에서도 폐암으로 인한 사망은 최근 급격히 증가하여 남성의 경우에는 위암 다음으로 제2위의 암 사망 원인이 되고 있다¹. 암은 유전자의 손상이 누적되어 초래되는 유전적인 질환으로 정의할 수 있으며, 세포주기를 조절하는 종양억제유전자와 암 유전자의 이상이 발암과정의 주된 기전으로 알려져 있다^{2,3}. 암 유전자의 경우 두 대립유전자중 하나만 이상이 있어도 기능의 이상이 초래되는데 비해 종양억제유전자는 두 가지의 변이 즉 한쪽 대립유전자의 돌연변이와 다른 쪽 대립유전자의 소실에 의해 그 기능이 소실된다^{4,5}. 따라서 이형체 소실(loss of heterozygosity, 이하 LOH)은 종양억제유전자가 존재함을 나타내는 지표가 된다^{6,7}. 비소세포암의 경우 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 11p, 13q, 17p, 22q에서 LOH가 흔히 발견되었으며⁸⁻¹⁵, 이를 통해 RB, p16, p53, FHIT 등의 종양억제유전자가 발견되었다¹⁶⁻²⁰.

제21번 염색체가 3개(trisomy)인 다운 증후군(Down syndrome)에서는 폐암을 포함한 고형종양의 빈도가 일반인에 비해 유의하게 낮다^{21,22}. 이와 같이 다운 증후군에서 폐암 위험도가 낮은 것은 여분의 21

번 염색체가 존재함에 따른 유전자-용량 효과(gene-dosage effect) 때문일 가능성이 있으며 이는 폐암의 발생과정에 관여하는 종양억제유전자가 21번 염색체에 있음을 시사한다. 저자들은 21번 염색체의 종양억제유전자 발굴을 위한 선행연구로 21번 염색체 장암의 LOH 빈도와 LOH 유·무에 따른 임상상을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 1월부터 1998년 2월까지 경북대학교병원에 서 비소세포폐암으로 근치적절제술을 받은 환자들 가운데 폐암조직의 DNA와 환자의 림프구 DNA가 냉동보관된 39예를 대상으로 하였다. 이들은 편평상피 세포암 23예, 선암 16예였으며 병리학적 병기는 I 기 21예, II기 7예, IIIa기 8예, IIIb기 3예였다.

2. 방 법

동결된 폐암조직과 환자의 림프구에서 proteinase K와 phenol/chloroform 방법으로 genomic DNA를

Table 1. Chromosomal loci and primer sequences of microsatellite markers

Marker	Chromosomal location	Polymorphism	Primer sequence
D21S1432	21q21.1	(TCTA) _n	CTTAGAGGGACAGAACTAATAGGC (F) AGCCTATTGTGGGTTTGTGA (R)
D21S1994	21q21.1	(TCTA) _n	TTTAAATCACAGGGGGTGTAGGC (F) CACCTTTGTTGCCAGAGTC (R)
D21S1442	21q21.2-21.3	(TAGA) _n	CTCCTCCCCACTGCAGAC (F) TCTCCAGAATCACATGAGCC (R)
D21S1445	21q22.1	(TCTA) _n	TTGTGAGAAGCAAACACTGTGG (F) ATAATAGATGGCAAACAAATAGTTG (R)
D21S266	21q22.2-22.3	(CA) _n	GGGGACATTGAGTCATCACA (F) AGGCAAATGAAGACCTGAAC (R)

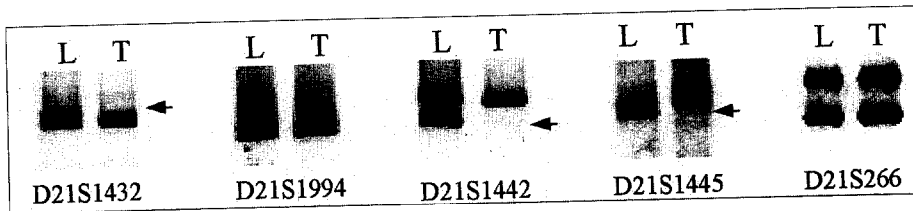


Fig. 1. Representative figure : LOH at markers D21S1432, D21S1442 and D21S1445, and retention of heterozygosity at other markers. Arrows indicate allelic loss in tumor DNA.

추출한 후 21q의 5개 현미부수체 표지자 (microsatellite marker, Table 1)들을 이용하여 PCR을 시행하였다. 각 환자의 폐암조직과 림프구의 PCR 산물 10 μ l를 쌍으로 하여 6% polyacrylamide-8M urea gel에서 전기영동 한 후 silver 염색을 시행하였다.

LOH는 Fig. 1과 같이 암조직의 대립유전자 signal이 림프구의 50%이하로 감소된 경우를 LOH로 판정하였으며, 모든 실험은 정확도를 위하여 각 표지자 당 2회 이상 분석하였다. 각각의 종양에서 fractional allelic loss(FAL)는 informative 표지자수에 대한 LOH가 발견된 표지자 수의 비로 계산하였다. 통계적 분석은 Fisher's exact test와 Student's t test로 각 군간의 성적을 비교하였다.

결 과

대상환자 39예 가운데 한 개이상의 표지자에서 LOH가 있었던 경우는 21예(53.8%)였다. LOH가 있었던 예들 가운데 5예(21.8%)는 거의 모든 informative 표지자에서 LOH가 관찰되었으며 16예는 부분결손(partial deletion)을 보였다. 각각의 표지자에서 LOH의 빈도는 Fig. 2와 같이 D21S1432는 48.2%, D21S1994 25.9%, D21S1442 40.0%, D21S1445 39.3%, D21S266 28.6%였다.

LOH 유·무에 따른 임상상은 Table 2와 같다. LOH 양성군과 음성군은 평균연령, 성비, 흡연자의 비의 유의한 차이가 없었다. 편평상피세포암은 23예 가운데 15예(65.2%)에서, 그리고 선암은 16예 가

Table 2. Characteristics of patients according to 21q LOH

Characteristics		LOH(+)	LOH(-)
Age (years)		61 ± 9.4	60 ± 9.0
Sex (male/female)		18/3	17/1
Smoker/Nonsmoker		18/3	16/2
Histology	SCC ^a	15 (65.2) ^c	8 (34.8)
	AD ^b	6 (37.5)	10 (62.5)
Stage	SCC I	7 (53.8)	6 (46.2)
	II-III	8 (80.0)	2 (20.0)
	AD I	4 (50.0)	4 (50.0)
	II-III	2 (25.0)	6 (75.0)

^asquamous cell carcinoma ; ^badenocarcinoma ; ^cpercentage

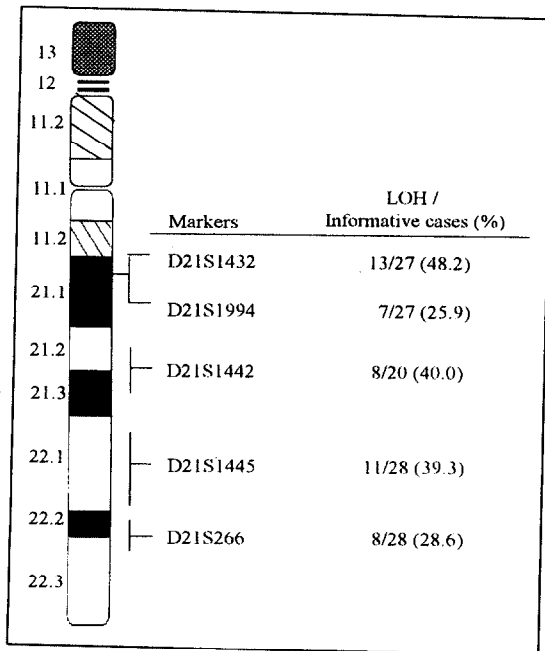


Fig. 2. Frequencies of LOH detected at eight microsatellite markers on chromosome arm 21q.

운데 6예 (37.5%)에서 LOH가 관찰되어 편평상피세포암에서 LOH의 빈도가 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 편평상피세포암에서 LOH 빈도는 I기 53.8%에 비해 II-III기 80.0%로 진행된 병기에서 높은

경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다.

종양에서 대립유전자 소실의 추적 정도를 반영하는 지표인 FAL치는 편평상피세포암의 경우 0.431 (± 0.375)로 선암의 0.192 (± 0.276)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (Table 3). 편평상피세포암에서 FAL치는 I기 0.391 (± 0.427)인데 비해 II-III기는 0.484 (± 0.310)로 진행된 병기에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며, 흡연력이 40 갑-년(pack-years) 이하인 경우 FAL치는 0.275 (± 0.310)인데 비해 40 갑-년 보다 많은 경우는 0.552 (± 0.388)로 흡연 갑-년이 많은 경우 FAL치가 높은 경향이 있었으나 유의성은 없었다.

고 찰

저자들은 비소세포암의 발암과정에 관여하는 종양 억제유전자가 21번 염색체에 존재하는가를 규명하기 위하여 비소세포암에서 21번 염색체의 LOH의 빈도와 임상상과의 연관성을 조사하였다. 비소세포암에서 21번 염색체 장암의 LOH는 53.8%에서 관찰되었으며 이러한 결과는 비소세포암의 발암과정에 관여하는 종양억제유전자가 이 부위에 존재할 가능성을 시사한다.

제21번 염색체 장암의 LOH는 유방, 위, 구강암²³⁻²⁵

Table 3. Fractional allelic loss (FAL) values

	Squamous cell ca.	Adenoca.
Total	0.43 ± 0.375	0.19 ± 0.276 ^a
Stage I	0.39 ± 0.427	0.26 ± 0.286
II-III	0.48 ± 0.310	0.13 ± 0.267
Pack-years ≤ 40	0.28 ± 0.310	0.21 ± 0.292
> 40	0.55 ± 0.388	0.13 ± 0.231
Age (years) ≤ 60	0.41 ± 0.377	0.21 ± 0.282
> 60	0.45 ± 0.387	0.17 ± 0.290

^ap < 0.05, squamous cell carcinoma vs adenocarcinoma

등에서 보고된 바 있다. Ohgaki 등²³은 유방암에서 D21S1431과 D21S1437사이의 21q11-21부위에 LOH가 흔히 관찰됨을 보고하였으며, Sakara 등²⁴과 Yamamoto 등²⁵도 위암과 구강암에서 21q의 근위부에서 LOH가 흔히 관찰된다고 보고하였다. 본 연구에서도 21q21.1의 D21S1432에서 LOH가 비소세포암의 48.2%에서 관찰되었다. 이러한 결과는 비소세포암의 발암과정에 관여하는 종양억제 유전자가 이 부위에 존재함을 시사한다. 최근 ANA(Abundant in Neuroepithelium Area)와 USP(Ubiquitin-Specific Protease) 유전자가 21q11-21부위에서 분리되었다^{26, 27}. 그러나 이 부위에 LOH가 있었던 종양에서 ANA와 USP 유전자의 변이가 발견되지 않기 때문에 이 둘 두 유전자는 종양억제유전자가 아닌 것 같으며^{26, 27}, 따라서 이 부위의 유전자 소실을 설명할 수 있는 종양억제유전자의 규명을 위한 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구에서는 21q21.2-21.3의 D21S1442와 21q22.1의 D21S1445에서도 LOH가 흔히 관찰되었다. 유방암에서는 D21S1435좌의 LOH는 94례 가운데 16례(17%)에서만 관찰된²³ 반면 본 연구의 비소세포암에서는 LOH가 48.2%에서 관찰되었다. 이러한 결과는 비소세포암의 발암과정에 특이적으로 관여하는 종양억제유전자가 존재할 가능성을 시사한다. Yamamoto 등²⁵은 구강암에서 D21S1254부위를 포함한 21q22.1이 주로 소실되었다고 보고하였다.

본 연구에서도 21q22.1에 있는 D21S1445부위의 LOH가 39.3%에서 발견되었다. 이 부위에는 TIAMI (T-lymphocyte invasion and metastasis 1)과 IFNAR(IFN- α receptor) 유전자 등과 같은 다수의 유전자가 존재하며 이러한 유전자들이 종양억제유전자인지에 관해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다^{30, 31}.

발암과정에는 유전적 변이가 축적되는데 선암에 비해 편평상피세포암에서 더 많은 유전적 변이가 축적된다^{11, 32}. Sato 등¹¹은 21q의 LOH 빈도가 선암에서보다 편평상피세포암에서 유의하게 높다고 보고하였다. 본 연구에서도 통계적 유의성은 없었지만 LOH 빈도가 편평상피암에서 높았으며, FAL치는 편평상피세포암에서 선암에 비해 유의하게 높아 이들의 결과와 유사하였다. Kohno²⁶등은 21q11.1-21.1의 LOH가 진행된 비소세포암에서 보다 흔히 관찰되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 21q의 LOH와 병리적 병기의 유의한 상관관계는 없었으나 편평상피세포암에서는 진행된 병기에서 LOH의 빈도와 FAL치가 높은 경향이 있었다. 이러한 결과는 21q의 LOH 혹은 21q에 존재하는 종양억제유전자는 편평상피세포암의 progression에 관여함을 시사한다.

본 연구에서 비소세포암에서 21번 염색체의 LOH가 고 빈도로 관찰되었다. 이러한 결과는 비소세포암의 발암과정에 관여하는 종양억제유전자가 21q에 존재할 가능성을 시사한다. 그러나 21q LOH의

발암과정에서의 역할을 규명하기 위해서는 보다 많은 예를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

제21번 염색체가 3개(trisomy)인 다운 증후군(Down syndrome)에서는 폐암을 포함한 고형종양의 빈도가 일반인에 비해 유의하게 낮다. 이와 같이 다운 증후군에서 폐암 위험도가 낮은 것은 여분의 21번 염색체가 존재함에 따른 유전자-용량 효과(gene-dosage effect) 때문일 가능성이 있으며 이는 폐암의 발생과정에 관여하는 종양억제유전자가 21번 염색체에 있음을 의미한다. 저자들은 21번 염색체의 종양억제 유전자 발굴을 위한 선행연구로 21번 염색체 장암의 LOH 빈도와 LOH 유·무에 따른 임상상을 비교하였다.

방 법 :

근치적 절제술을 받은 비소세포폐암 39예를 대상으로 하였다. 동결된 폐암조직과 환자의 림프구에서 DNA를 추출한 후 21q의 5개의 현미부수체 표지자를 이용하여 PCR을 시행하고 6% polyacrylamide-8M urea gel에서 전기영동 한 후 silver 염색을 하였다. LOH는 암조직의 대립유전자 signal이 림프구의 50% 이하로 감소된 경우로 판정하였으며 종양의 fractional allelic loss(FAL)는 informative 표지자 수에 대한 LOH가 발견된 표지자 수의 비로 계산하였다.

결 과 :

대상환자 39예 가운데 21예(53.8%)에서 한 개 이상의 표지자에서 LOH가 관찰되었다. LOH는 편평상피세포암의 경우 23예 가운데 15예(65.2%)에서, 선암의 경우는 16예 가운데 6예(37.5%)에서 관찰되어 편평상피세포암에서 LOH의 빈도가 높은 경향이 있었다. 편평상피세포암에서 LOH 빈도는 I 기 53.8%와 II-III기 80.0%로 진행된 병기에서 높은 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 종양에서 대립

유전자 소실의 축적 정도를 반영하는 지표인 FAL치는 편평상피세포암의 경우 $0.431(\pm 0.375)$ 로 선암의 $0.192(\pm 0.276)$ 에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 편평상피세포암에서 FAL치는 I 기 $0.391(\pm 0.427)$ 인데 비해 II-III기는 $0.484(\pm 0.310)$ 로 통계적 유의성은 없었으나 진행된 병기에서 높은 경향을 보였다.

결 론 :

비소세포폐암에서 21q의 LOH가 흔히 관찰되었으며 이러한 결과는 비소세포폐암의 발암과정에 관여하는 종양억제유전자가 21q에 존재할 가능성을 강력히 시사한다. 21q에 존재하는 LOH의 역할을 규명하기 위해서는 항 후 보다 많은 예를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? J Natl Cancer Inst 1991;83:1142-8.
2. Minna JD, Sekido Y, Fong Y, Gazdar AF. Molecular biology of lung cancer. In: DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997. p. 849-57.
3. Chan DC, Soriano A, Kane MA, Helfrich B, Bunn PA. Biology of lung cancer. In: Hanse HH editor. Textbook of lung cancer. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2000. p. 27-73.
4. Kundson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:820-3.
5. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. Nat Genet 1999;21:163-7.
6. Stanbridge EJ. Human tumor suppressor genes.

- Annu Rev Genet 1990;24:615-7.
7. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1991;254:1138-46.
8. Gasparian AV, Laktionov KK, Belialova MS-O, Pirogova NA, Tatosyan AG, Zborovskaya IB. Allelic imbalance and instability of microsatellite loci on chromosome 1p in human non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1604-11.
9. Rabbits P, Douglas J, Daly M, Sundaresan V, Fox B, Haselton P, et al. Frequency and extent of allelic loss in the short arm of chromosome 3 in non-small cell lung cancer. *Genes Chrom Cancer* 1989;1:95-105.
10. Hibi K, Takahashi T, Yamakawa K, Ueda R, Sekido Y, Suyama M, et al. Three distinct regions involved in 3p deletion in human lung cancer. *Oncogene* 1992;7:445-9.
11. Sato S, Nakamura Y, Tsuchiya E. Difference of allelotype between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1994;54:5652-5.
12. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, Milchgrub S, Syed S, Lam S, et al. Allelic loss of chromosome 8p21-23 are early and frequent events in the pathogenesis of lung cancer. *Cancer Res* 1999;59:1973-9.
13. Merlo A, Gabrielson E, Askin F, Sidransky D. Frequent loss of chromosome 9 in human primary non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1994;54:640-2.
14. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989;44:388.
15. Tamuka K, Zhang X, Murakami Y, Hirohashi S, Xu H, Hu SX, et al. Deletion of three distinct regions on chromosome 13q in human non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 1997;74:45-9.
16. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, Dryja TP. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986;323:643-6.
17. Reissmann PT, Koga H, Takahashi R, Figlin RA, Holmes C, Piantadosi S, et al. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small cell lung cancer. *Oncogen* 1993;8:1913-9.
18. Takahashi T, Nau MM, Chiba I, Birrer MB, Rosenberg RK, Vinocour M, et al. p53 : a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 1989;246:491-4.
19. Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, Kastrury K, Baffa R, Palazzo J et al. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancer. *Cell* 1996;84:587-97.
20. Sozzi G, Veronese ML, Negri M, Baffa R, Cotticelli MG, Inoue H. The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer. *Cell* 1996;85:17-26.
21. Stage D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M, et al. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;78:207-216.
22. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-9.
23. Ohgaki K, Lida A, Kasumi F, Sakamoto G, Akimoto M, Emi M. Mapping of a new target region of allelic loss to a 6-cM interval at 21q21 in primary breast cancers. *Genes, Chromosomes Cancer* 1998;23:244-7.
24. Sakara K, Tamura G, Nishizuka S, Maesawa C, Suzuki Y, Iwaya T et al. Commonly deleted regions on the long arm of chromosome 21 in

- differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Genes, Chromosomes Cancer* 1997;18:318-21.
25. Yamamoto N, Uzuwa K, Miya T, Watanabe T, Yokoe H, Shibahara T et al. Frequent allelic loss/imbalance on the long arm of chromosome 21 in oral cancer. Evidence for three discrete tumor suppressor gene loci. *Oncol Reports* 1999;6:1223-7.
26. Kohno T, Kawanishi M, Matsuda S, Ichikawa H, Takada M, Ohki M et al. Homozygous deletion and frequent allelic loss of the 21q11.1-q21.1 region including the ANA gene in human lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:236-43.
27. Groet J, Ives JH, Jones TA, Danton M, Flomen RH, Sheer D et al. Narrowing of the region of allelic loss in 21q11-21 in squamous non-small cell lung carcinoma and cloning of a novel ubiquitin-specific protease gene from the deleted segment. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;27:153-61.
28. Habet GGM, Van der Kammen RA, Jenkins NA, Gilbert DJ, Copeland NG, Hagemmeijer A. et al. The invasion including TIAM1 gene maps to human chromosome band 21q22 and mouse chromosome 16. *Cytogenet Cell Genet* 1995;70:48-51.
29. Lutfalla G, Roeckel N, Mogensen KE, Mattei MG, Uze G. Assignment of the human interferon- α receptor gene to chromosome 21q22.1 by in situ hybridization. *J Interferon Res* 1990;10:515-7.
30. Guttermann JU. Cytokine therapeutics : lessons from interferon- α *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1198-205.
31. Bourguignon LYW, Zhu H, Shao L, Chen YW. Ankyrin-Tiam1 interaction promotes Rac1 signaling and metastatic breast tumor cell invasion and migration. *J Cell Biol* 2000;150:177-91
32. Weston A, Willey JC, Modali R, Sugimura H, McDowell EM, Resau J, et al. Differential DNA sequence deletions from chromosomes 3, 11, 13, and 17 in squamous cell carcinoma, large-cell carcinoma and adenocarcinoma of the human lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5099-103.