

## ELL2 基因多态性与涎腺多形性腺瘤易感性的相关性分析

杨思遥<sup>1</sup>, 王媛媛<sup>1</sup>, 刘建兵<sup>2</sup>, 刘志荣<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>山西白求恩医院/山西医学科学院同济山西医院/山西医科大学第三医院口腔科, 山西太原 030032; <sup>2</sup>山西医科大学基础医学院, 山西太原 030001

[中图分类号] R782 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2092.2023.0717

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 杨思遥, 王媛媛, 刘建兵, 等. ELL2 基因多态性与涎腺多形性腺瘤易感性的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(2): 171-176.

[收稿日期] 2022-10-10 [录用日期] 2023-03-06 [上线日期] 2023-07-17

**[摘要]** 目的 分析 ELL2 基因 1119T>C 多态性与涎腺多形性腺瘤易感性之间的相关性。方法 绘制涎腺多形性腺瘤家系, 对涎腺多形性腺瘤家系中 5 个成员的 ELL2 基因外显子进行测序; 采用病例对照研究, 将 2016 年 1 月—2020 年 7 月就诊于山西白求恩医院口腔颌面外科的 112 例涎腺多形性腺瘤患者作为病例组, 以年龄、性别为匹配条件, 将 2019 年 1 月—2020 年 1 月该院 176 名健康体检者作为对照组。高分辨熔解曲线(HRM)检测两组 ELL2 基因 1119T>C 多态性; 采用  $\chi^2$  检验分析基因多态性与涎腺多形性腺瘤发生之间的相关性, 分层分析评估吸烟与基因型的协同作用; 并采用实时定量反转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测不同基因型个体 ELL2 的表达水平。结果 涎腺多形性腺瘤家系中 ELL2 基因第 8 外显子存在 1119T>C 多态性位点。病例对照研究结果显示, 涎腺多形性腺瘤患者该位点纯合子 CC 基因频率明显高于对照组 (24.1% vs. 11.9%,  $P=0.002$ )。纯合子 CC 与涎腺多形性腺瘤发生风险增加相关( $OR=3.059$ , 95%CI 1.494~6.263)。分层分析显示, 吸烟与 1119C 等位基因协同作用可增加涎腺多形性腺瘤发生的风险( $OR=3.200$ , 95%CI 1.460~7.014)。CC 基因型个体 ELL2 mRNA 表达水平明显高于 CT 或 TT 基因型个体( $P<0.05$ )。结论 ELL2 基因变异可能在涎腺多形性腺瘤的发生中起重要作用, 吸烟联合 1119C 等位基因可增加涎腺多形性腺瘤的发病风险。

**[关键词]** 涎腺多形性腺瘤; 基因, ELL2; 单核苷酸多态性; 遗传变异

### Association between ELL2 polymorphism and susceptibility to pleomorphic adenoma of salivary gland

Yang Si-Yao<sup>1</sup>, Wang Yuan-Yuan<sup>1</sup>, Liu Jian-Bing<sup>2</sup>, Liu Zhi-Rong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Stomatology, Shanxi Bethune Hospital/Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences/Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030032, China

<sup>2</sup>School of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

\*Corresponding author, E-mail: kqyslzr@sina.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82272622), and the Graduate Excellent Innovation Project in Shanxi Province (2017SY045)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the correlation between the ELL2 gene 1119 T>C polymorphism and the susceptibility to pleomorphic adenoma of the salivary gland. **Methods** The pedigree of the pleomorphic adenoma family of salivary gland was drawn. The exons of ELL2 gene in 5 members of salivary pleomorphic adenoma family were sequenced. A case-control study was conducted. One hundred and twelve patients with pleomorphic adenoma of the salivary gland who visited the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of Shanxi Bethune Hospital from January 2016 to July 2020 were taken as case group, and 176 healthy examinees from January 2019 to January 2020 were taken as control group with age and sex as matching conditions. The 1119 T>C polymorphism of ELL2 genes in the two groups were detected with high resolution melting (HRM) curve. Chi-square test was adopted to analyze the correlation between gene polymorphism and the occurrence of pleomorphic adenoma of the salivary gland,

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82272622); 山西省研究生优秀创新项目(2017SY045)

**[作者简介]** 杨思遥, 医学硕士, 主要从事口腔肿瘤发生机制等方面的研究

**[通信作者]** 刘志荣, E-mail: kqyslzr@sina.com

stratified analysis was performed to evaluate the synergistic effect of smoking and genotype, and real time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression level of *ELL2* in individuals with different genotypes. **Results** The 1119 T>C polymorphism site existed in the exon 8 of *ELL2* gene in a family with pleomorphic adenoma of salivary gland. The results of case-control study showed that the genotype frequency of homozygous CC was significantly higher in patients with pleomorphic adenoma of salivary gland than that in the controls (24.1% vs. 11.9%,  $P=0.002$ ). Homozygous CC was associated with increased risk for developing pleomorphic adenoma of salivary gland ( $OR=3.059$ , 95%CI 1.494-6.263) in this cohort. Stratification analysis showed that smoking and 1119C allele cooperated to increase the risk of pleomorphic adenoma of salivary gland ( $OR=3.200$ , 95%CI 1.460-7.014). The expression level of *ELL2* mRNA in CC genotype was significantly higher than that in individuals with CT or TT genotype ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The genetic variation of *ELL2* may play an important role in the occurrence of pleomorphic adenoma of salivary gland, and smoking combined with the 1119C allele increased the risk of this disease.

**[Key words]** salivary gland pleomorphic adenoma; gene, *ELL2*; single nucleotide polymorphism; genetic variation

涎腺多形性腺瘤是常见的涎腺肿瘤之一,具有多向分化的特点,异质性高,部分涎腺多形性腺瘤可发生恶性转化<sup>[1-2]</sup>。涎腺多形性腺瘤发生多向分化和恶性转化的机制尚不清楚,环境因素(如电离辐射)、吸烟、饮酒和激素水平与该病的发生有关,但该病的分子遗传学变化目前尚不清楚。研究发现,涎腺多形性腺瘤相关基因常有重排和拷贝数变异,涉及转录因子多形性腺瘤基因1(pleomorphic adenoma gene 1, *PLAG1*)和高迁移率族AT Hook蛋白2(high-mobility group AT-hook 2, *HMG2*)<sup>[3-4]</sup>。1997年,Shilatfard等<sup>[5]</sup>发现,转录因子家族的新成员——RNA聚合酶2延伸因子(elongation factor for RNA polymerase II 2, *ELL2*)基因位于5q15,有12个外显子。*ELL2*在浆细胞分泌免疫球蛋白中起核心作用,能有效地指导mRNA的剪接加工,调节其转录活性<sup>[6-7]</sup>。*ELL2*可调节细胞的生长和增殖,在人类恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用<sup>[8-9]</sup>。有研究发现,*ELL2*是多发性骨髓瘤的易感基因且rs3888189-C等位基因与涎腺癌的发生有关<sup>[10]</sup>; *ELL2*是雄激素受体(AR)阴性前列腺癌细胞生存和增殖所需的潜在致癌蛋白<sup>[11]</sup>。本研究对腮腺多形性腺瘤家系5个成员的*ELL2*基因外显子进行了扩增和测序,并招募了112例涎腺多形性腺瘤患者及176名健康对照者检测其*ELL2*基因1119T>C多态性,旨在阐明1119T>C多态性与涎腺多形性腺瘤发生的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 将2015年11月山西白求恩医院收治的1例55岁男性腮腺多形性腺瘤患者作为先证者,收集该患者的亲属信息。采用病例对照研究,纳入2016年1月—2020年7月在山西白求恩医院口腔颌面外科就诊的112例涎腺多形性腺瘤患者(病例组)及2019年1月—2020年1月本院的176名健康体检者(对照组)进行验证分析。纳入标准:(1)按Seifert等<sup>[12]</sup>的方法,术后经组织病理检查确诊为涎腺多形性腺瘤;(2)临床资料完整;(3)进行门诊或电话随访;(4)签

署知情同意书。排除标准:合并其他肿瘤或严重心、肺、肾功能障碍。本研究获山西白求恩医院伦理委员会审批(审批号:YXLL-2022-046)。

**1.2 主要试剂及仪器** 全血基因组DNA提取试剂盒购自美国Omega Bio-Tek公司, RNA提取试剂RNAiso、2×PCR Premix Taq酶购自日本TaKaRa公司, LC-Green饱和荧光染料购自美国Idaho Technology公司。高分辨熔解曲线分析仪LightScanner™ Instrument 96购自美国Idaho Technology公司,实时荧光定量PCR仪购自美国Thermo Fisher公司。

**1.3 资料收集** 收集腮腺多形性腺瘤患者及其亲属信息,绘制系谱图;收集病例组和对照组的一般资料,包括性别、年龄、吸烟情况、腺瘤病理组织分型等,其中吸烟情况通过问卷调查方式获得,参考Franco等<sup>[13]</sup>吸烟情况以香烟总数计算,曾经吸烟定义为每天吸烟≥1包、持续1年以上;不吸烟被定义为从不吸烟,或者每天吸烟≥1包、持续1年以上,但戒烟超过6个月。

**1.4 全血基因组DNA提取及单核苷酸多态性(SNP)分型** 采集家系成员Ⅱ<sub>4</sub>、Ⅱ<sub>5</sub>、Ⅱ<sub>7</sub>、Ⅲ<sub>11</sub>、Ⅲ<sub>12</sub>,以及112例涎腺多形性腺瘤患者和176名健康对照的外周血约2 ml,采用全血基因组DNA提取试剂盒提取全血DNA。使用Primer Premier 5软件设计引物,用于扩增*ELL2*外显子8及测序的引物见表1。采用高分辨熔解曲线(high resolution melting, HRM)对*ELL2* 1119T>C进行分型。PCR体系包含:基因组DNA 0.1 μg,上下游引物各0.1 μl(10 pmol/μl), 2×PCR Premix Taq酶5 μl, 高低温内标0.1 μl, LC-Green饱和荧光染料1.0 μl, 蒸馏水加至10 μl。扩增条件:95℃预变性3 min; 95℃变性30 s, 58℃退火30 s, 72℃延伸6 s, 共35个循环; 72℃延伸7 min; 95℃变性30 s, 24℃退火4 min。PCR扩增产物使用LightScanner™ Instrument 96自动进行基因分型。每个基因型随机抽取5个样本,采用测序引物进行PCR扩增,扩增产物送生工生物(中国上海)进行测序,确定HRM基因分型结果。

**1.5 实时定量 RT-PCR 检测不同基因型个体 *ELL2* 表达水平** 为明确 1119T>C 位点不同基因型个体是否影响 *ELL2* 基因的表达, 使用 RNAiso 试剂从患者外周血中提取总 RNA, 取 1 μg RNA 反转录, 采用实时定量 PCR (quantitative real-time PCR) 检测 *ELL2* 基因的表达水平, 以 GAPDH 为参照, 引物序列见表 1。对每个样品重复 3 次, 并测定平均 Ct 值, 以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  表示 *ELL2* 的相对表达量。

表 1 PCR 引物序列

Tab.1 Primer sequences for PCR

名称	序列
<i>ELL2</i> 外显子 8(扩增)	上游: 5'-CTGCGGCTGCTGCCATCC-3' 下游: 5'-GAGATGGGCAGATAGGTTGAAGG-3'
<i>ELL2</i> 外显子 (测序)	上游: 5'-CACCTGACGAACAGAGTACC-3' 下游: 5'-TGTCTTGTGGTCCTCATA-3'
<i>ELL2</i> (q-PCR 引物)	上游: 5'-ACAAGAATTTAATTCCTTTTCGACC-3' 下游: 5'-GAGCTGGAGAATGTTTGTCTGG-3'
GAPDH	上游: 5'-GAACGGGAAGCTCACTGG-3' 下游: 5'-GCCTGCTTACCACCTTCT-3'

**1.6 指标分析** 分析病例组与对照组年龄、性别和是否吸烟的差异, 以及吸烟与涎腺多形性腺瘤发病风险的关系。根据病例组与对照组的基因型频率: (1)进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验, 并检验 *ELL2* 1119T>C 各基因型与涎腺多形性腺瘤的相关性及其在涎腺多形性腺瘤不同组织分型中的分布; (2)计算两组中吸烟与不吸烟者的等位基因 C 和 T 的基因频率, 并将是否吸烟作为分层因素, 分析 *ELL2* T1119C 等位基因与吸烟是否存在协同作用; (3)比较不同基因型个体外周血 *ELL2* mRNA 表达水平的差异。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 计量资料呈正态分布时以  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 呈非正态分布时组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 涎腺多形性腺瘤患者家系情况** 涎腺多形性腺瘤患者的家系谱如图 1 所示, 55 岁患者 II<sub>7</sub> 为先证者, 该家族中有 5 例患者。其中, II<sub>5</sub> 为黏液表皮样癌, 其他患者为唾液腺良性腺瘤。家系中 5 位成员 (II<sub>4</sub>、II<sub>5</sub>、II<sub>7</sub>、III<sub>11</sub>、III<sub>12</sub>) 进行了外显子 8 扩增和测序。

**2.2 两组一般特征比较** 病例组与对照组性别、年龄比较差异无统计学意义 (*P*>0.05), 但病例组的吸烟比例高于对照组 (*P*=0.013)(表 2), 吸烟可增加涎腺多

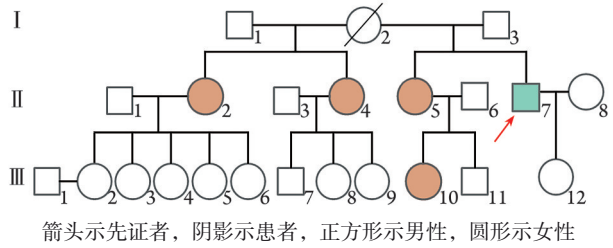


图 1 一例涎腺多形性腺瘤家系

Fig.1 A pedigree of pleomorphic adenoma of the salivary gland

表 2 涎腺多形性腺瘤患者与对照组的一般特征比较 [例(%)]

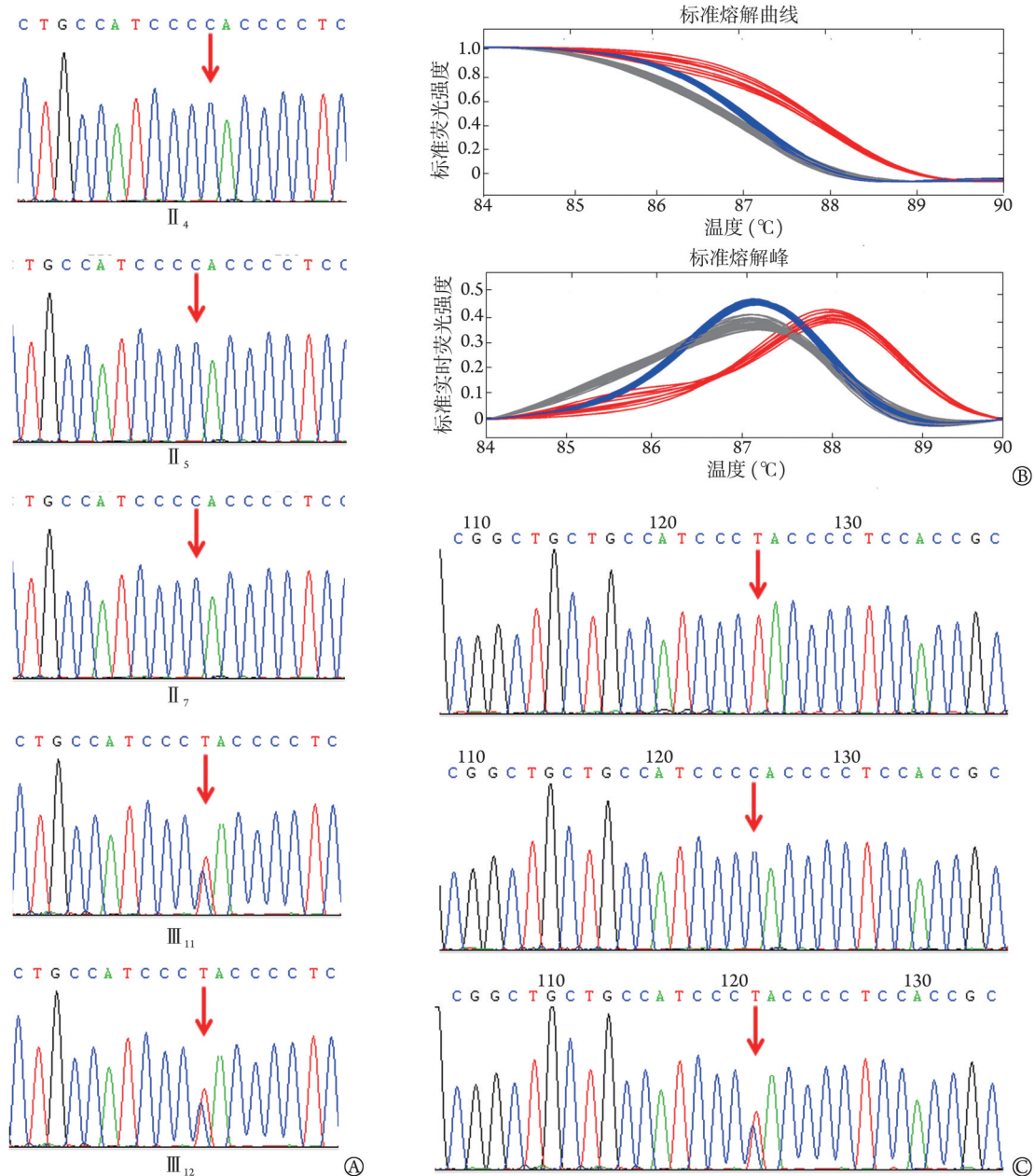
Tab.2 Comparison of general characters between patients with pleomorphic adenoma of salivary gland and control group [n(%)]

指标	病例组 (n=112)	对照组 (n=176)	<i>P</i>
性别			0.383
男	60(53.6)	85(42.3)	
女	52(46.4)	91(51.7)	
年龄(岁)			0.126
<60	37(33.0)	74(42.0)	
≥60	75(67.0)	102(58.0)	
组织分型			
多形性腺瘤	78(69.6)		
癌前多形性腺瘤	17(15.2)		
癌肉瘤	10(8.9)		
转移性多形性腺瘤	7(6.3)		
吸烟情况			0.013
吸烟	67(59.8)	79(44.9)	
不吸烟	45(40.2)	97(55.1)	

形性腺瘤的发病风险 (*OR*=1.828, 95%*CI* 1.131~2.956)。

**2.3 *ELL2* 1119T>C 多态性与涎腺多形性腺瘤发生的相关性** 对该家族 5 个成员 *ELL2* 外显子的测序结果显示, 除第 8 外显子在不同个体中具有 TT、CT 和 CC 基因型外, 其余序列一致(图 2A)。1119T>C 位点可能是一个 SNP 位点。随后在 112 例患者和 176 名健康对照者中扩增了第 8 外显子 T1119C 位点, 采用 HRM 法对该位点进行自动基因分型, 每个基因型随机抽取 5 个样本进行测序, 结果显示 HRM 法对于 TT、CT 或 CC 基因型分型与测序结果一致(图 2B、C)。通过 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验, 对照组为遗传平衡群体 (*P*>0.05); 对照组最小等位基因频率 (minor allele frequency, *MAF*)=0.36; 基因型频率分析结果显示, 涎腺多形性腺瘤患者中纯合子 CC 的比例明显高于对照组 (*P*=0.002); 纯合子 CC 与涎腺多形性腺瘤发生风险增加相关 (*OR*=3.059, 95%*CI* 1.494~6.263, 表 3)。

**2.4 *ELL2* 1119T>C 多态性在涎腺多形性腺瘤不同病**



HRM. 高分辨溶解曲线; A. 5个家族成员第8外显子测序结果; B. HRM结果(蓝色曲线为TT基因型, 灰色曲线为CT基因型, 红色曲线为CC基因型); C. 扩增产物的测序结果

图2 ELL2外显子8基因型和测序

Fig.2 Genotyping and sequencing of ELL2 exon 8

表3 涎腺多形性腺瘤患者与对照组的ELL2 T1119C基因型频率[例(%)]

Tab.3 The genotype frequencies of ELL2 T1119C in patients with pleomorphic adenoma of salivary gland and control group [n(%)]

基因型	病例组 (n=112)	对照组 (n=176)	P	OR(95%CI)
TT	29(25.9)	69(39.2)		1(参考值)
CT	56(50.0)	86(48.9)	0.117	1.549(0.895-2.683)
CC	27(24.1)	21(11.9)	0.002	3.059(1.494-6.263)

理类型中的分布 对112例涎腺多形性腺瘤患者的病理类型进行分析, 并比较T1119C等位基因及基因型在不同病理类型中的分布情况, 结果显示不同病理类型间T1119C等位基因及基因型差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表4)。

2.5 ELL2 1119C多态性与多形性腺瘤相关性强度的分层分析 分层分析结果显示, 吸烟与C等位基因协同作用可增加涎腺多形性腺瘤的发病风险( $OR=2.180$ ,  $95\%CI 1.361\sim 3.491$ ,  $P=0.001$ , 表5)。

2.6 T1119C不同基因型个体外周血ELL2的表达

表4 *ELL2* T119C等位基因及基因型在不同病理类型中的分布

Tab.4 Distribution of *ELL2* T119C alleles and genotypes in different pathologic types

病理类型	基因型[例(%)]			P	等位基因(%)		P
	TT	CT	CC		T	C	
多形性腺瘤	20(25.6)	40(51.3)	18(23.1)	1	51.3	48.7	1
癌前多形性腺瘤	5(29.4)	9(52.9)	3(17.6)	0.874	55.9	44.1	0.573
癌肉瘤	2(20.0)	4(40.0)	4(40.0)	0.508	40.0	60.0	0.502
转移性多形性腺瘤	2(28.6)	3(42.8)	2(28.6)	0.908	50.0	50.0	0.100*

\*Fisher精确检验

水平 实时定量RT-PCR法检测结果显示, CC基因型 *ELL2* mRNA 表达水平明显高于 CT( $P=0.035$ )或 TT( $P=0.003$ )基因型个体(图3)。

表5 *ELL2* T119C多态性与多形性腺瘤相关性强度的分层分析

Tab.5 Stratification analysis of the strength of the association between *ELL2* T119C polymorphism and pleomorphic adenoma

吸烟情况	C	T	P	OR(95%CI)
不吸烟( $n=142$ )				
病例组( $n=45$ )	0.41	0.49	0.519	1.183(0.710~1.972)
对照组( $n=97$ )	0.37	0.63		
吸烟( $n=146$ )				
病例组( $n=67$ )	0.54	0.46	0.001	2.180(1.361~3.491)
对照组( $n=79$ )	0.35	0.65		

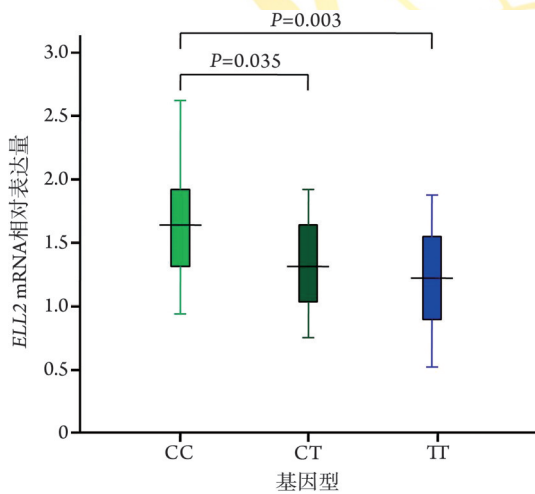


图3 不同基因型 *ELL2* mRNA 的表达水平

Fig.3 Expression levels of *ELL2* mRNA in different genotypes

### 3 讨论

涎腺多形性腺瘤缺乏特异性的分子标志物, 其多向分化及恶性转化的机制尚不明确。本研究对一个涎腺多形性腺瘤家族的5个成员 *ELL2* 外显子进行测序后发现, 第8外显子中存在一个新的SNP位点: 1119T>C, 该位点可使 *ELL2* 基因第373位密码子由 CCT 变为 CCC(p. Pro373Pro), 为同义突变。5例家

族成员中有3例为CC基因型, 1例患者和1例健康成员在该位点为CT基因型。因此, 本研究招募了112例涎腺多形性腺瘤患者和176名健康对照者, 利用HRM法分析该位点多态性, 并进行基因分型。结果显示, 该位点的MAF为0.36, 属于SNP位点。*ELL2*的1119-C等位基因与涎腺多形性腺瘤相关, 吸烟与C等位基因协同作用可增加涎腺多形性腺瘤的发病风险。HRM结果未显示该位点的不同基因型与涎腺多形性腺瘤的不同病理类型有关。

外显子中的一些同义突变也称为沉默突变。虽然, 本研究 *ELL2* 中的1119T>C为同义突变, 但患者中CC基因型的频率明显高于对照组, 提示 *ELL2* 1119 T>C位点不同基因型可影响 *ELL2* 基因的表达。一般来说, 外显子发生同义突变会导致选择性剪接或翻译效率的改变, 从而影响基因的表达水平。Ando等<sup>[14]</sup>报道了 *mabA*(g609a)的沉默突变将突变附近的区域转化为抑制素 $\alpha$ 亚单位(*inhibin subunit alpha*, *inhA*)基因的一个替代启动子, 导致异烟肼(*isoniazide*, *INH*)的 *inhA*靶基因表达上调, *mabA*(g609a)沉默突变是INH耐药的一种新机制。外显子的沉默突变也可能导致外显子跳跃, Joshi等<sup>[15]</sup>报道了一例45岁的肌肉萎缩患者, 在 *ANOS* 中含有沉默突变 *Leu115Leu*(c.345G>A); 这种突变导致了选择性剪接, cDNA分析显示存在6号外显子跳跃, 与肌营养不良发生相关。Ogasawara等<sup>[16]</sup>也报道了Rh血型D抗原(Rh blood group D antigen, *RHD*)基因发生960 G>A同义突变, 因而影响了基因的可变剪接, 降低了D抗原的表达和外显子7的保留。

*ELL2*促进编码免疫球蛋白重链复合体(IgH)基因的多聚腺苷酸化和外显子跳跃。研究发现, 低 *ELL2* 表达导致分泌型特异性免疫球蛋白重链mRNA表达丰度降低。*ELL2*蛋白通过刺激IgH基因启动子近端poly(A)位点偏好和外显子跳跃, 从而促进分泌型IgH mRNA的转录后加工。因此, *ELL2*通过增强非一致剪接位点的外显子跳跃和促进弱启动子近端poly(A)位点的使用, 从而独特地影响IgH前mRNA的加工<sup>[17]</sup>, 并在某些肿瘤中促进细胞恶性转化<sup>[18]</sup>。

对良性唾液腺肿瘤的蛋白质组学研究发现, IgH与细胞凋亡、细胞增殖相关蛋白的过度表达有关<sup>[19]</sup>, 分泌型免疫球蛋白重链表达谱对于阐明涎腺多形性腺瘤向恶性肿瘤转变的机制具有重要意义。大量研究发现, 浆细胞分布、免疫球蛋白表达及免疫应答在涎腺多形性腺瘤的发生及恶性转化中发挥重要作用<sup>[20-21]</sup>。此外, 肿瘤源性IgG的高表达与恶性肿瘤的发生发展呈正相关<sup>[22]</sup>。Swaminathan等<sup>[23]</sup>发现, ELL2的Thr298Ala错义突变可增加多发性骨髓瘤的发生风险; Wang等<sup>[11]</sup>发现, ELL2的缺失突变可诱导小鼠前列腺上皮内瘤变; 在AR阴性前列腺癌细胞中ELL2可促进前列腺癌细胞增殖, 是AR阴性前列腺癌细胞生存和增殖所需的潜在致癌蛋白。本研究RT-PCR检测发现, CC基因型个体ELL2 mRNA的表达水平明显高于CT和TT基因型个体。以上结果均表明, ELL2的沉默突变可能导致ELL2表达升高, 并可能通过促进Ig或其他相关基因的选择性剪接来改变Ig等相关基因的表达水平, 这些改变对多形性腺瘤的发生和恶性转化至关重要。

综上所述, 本研究发现, ELL2 1119C等位基因与涎腺多形性腺瘤相关, 吸烟与C等位基因协同作用可增加涎腺多形性腺瘤的发病风险, ELL2基因变异可能在涎腺多形性腺瘤的发生中起重要作用。由于涎腺多形性腺瘤患者术后瘤体样本量有限, 本研究未能对ELL2不同变异体腺瘤的ELL2蛋白表达水平进行检测。后续需进一步通过构建ELL2不同变异体, 在细胞水平及动物水平进一步研究ELL2蛋白表达水平及其对下游相关基因表达调控的影响, 从而阐明ELL2的1119T>C变异引起ELL2表达升高的机制, 以及引起涎腺多形性腺瘤发生的分子机制。

#### 【参考文献】

- [1] Gao M, Hao Y, Huang MX, *et al.* Salivary gland tumours in a northern Chinese population: a 50-year retrospective study of 7190 cases[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(3): 343-349.
- [2] Gillespie MB, Albergotti WG, Eisele DW. Recurrent salivary gland cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2012, 13(1): 58-70.
- [3] Toper MH, Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective[J]. *Adv Anat Pathol*, 2021, 28(2): 81-93.
- [4] Stenman G, Fehr A, Skálová A, *et al.* Chromosome translocations, gene fusions, and their molecular consequences in pleomorphic salivary gland adenomas[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1970.
- [5] Shilatfard A, Duan DR, Haque D, *et al.* ELL2, a new member of an ELL family of RNA polymerase II elongation factors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(8): 3639-3643.
- [6] Jordan IK, Kondrashov FA, Adzhubei IA, *et al.* A universal trend of amino acid gain and loss in protein evolution[J]. *Nature*, 2005, 433(7026): 633-638.
- [7] ENCODE Project Consortium, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, *et al.* Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project[J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 799-816.
- [8] Johnstone RW, Gerber M, Landewe T, *et al.* Functional analysis of the leukemia protein ELL: evidence for a role in the regulation of cell growth and survival[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(5): 1672-1681.
- [9] Ajore R, Niroula A, Pertesi M, *et al.* Functional dissection of inherited non-coding variation influencing multiple myeloma risk[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 151.
- [10] Ali M, Ajore R, Wihlborg AK, *et al.* The multiple myeloma risk allele at 5q15 lowers ELL2 expression and increases ribosomal gene expression[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1649.
- [11] Wang Z, Pascal LE, Chandran UR, *et al.* ELL2 is required for the growth and survival of AR-negative prostate cancer cells[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4411-4427.
- [12] Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization' Histological Classification of Salivary Gland Tumors. A commentary on the second edition[J]. *Cancer*, 1992, 70(2): 379-385.
- [13] Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, *et al.* Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study[J]. *Int J Cancer*, 1989, 43(6): 992-1000.
- [14] Ando H, Miyoshi-Akiyama T, Watanabe S, *et al.* A silent mutation in mabA confers isoniazid resistance on *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Mol Microbiol*, 2014, 91(3): 538-547.
- [15] Joshi PR, Gläser D, Dreßel C, *et al.* Anoctamin 5 muscular dystrophy associated with a silent p.Leu115Leu mutation resulting in exon skipping[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(1): 43-47.
- [16] Ogasawara K, Sasaki K, Isa K, *et al.* Weak D alleles in Japanese: a c.960G>A silent mutation in exon 7 of the RHD gene that affects D expression[J]. *Vox Sang*, 2016, 110(2): 179-184.
- [17] Martincic K, Alkan SA, Cheatle A, *et al.* Transcription elongation factor ELL2 directs immunoglobulin secretion in plasma cells by stimulating altered RNA processing[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(10): 1102-1109.
- [18] Guo S, Lin S. mRNA alternative polyadenylation (APA) in regulation of gene expression and diseases[J]. *Genes Dis*, 2021, 10(1): 165-174.
- [19] Park KS, Bayles I, Szlachta-McGinn A, *et al.* Transcription elongation factor ELL2 drives Ig secretory-specific mRNA production and the unfolded protein response[J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4663-4674.
- [20] Aga M, Kondo S, Yamada K, *et al.* Immunoglobulin class switching to IgG4 in Warthin tumor and analysis of serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cells in the tumor[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(4): 793-801.
- [21] Mohan M, Suresh R, Janardhanan M, *et al.* Immunohistochemical analysis of cathepsin-D in benign and malignant salivary gland neoplasms. Evaluation of its role as a prognostic indicator[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2022, 26(4): 589.
- [22] Kdimati S, Mullins CS, Linnebacher M. Cancer-cell-derived IgG and its potential role in tumor development[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11597.
- [23] Swaminathan B, Thorleifsson G, Jöud M, *et al.* Variants in ELL2 influencing immunoglobulin levels associate with multiple myeloma [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7213.