

Genetik ve kanser

Dr. Tülay Evrenkaya* Dr. Fehmi Aksoy**

ÖZET

Kanserin binlerce sebebi olmakla birlikte, bunların çoğu DNA'da hasar yaparak etkili olabilmektedir. Mevcut deliller, insanda görülen kanserlerin konvansiyonal mutajenlerden çok genetik transpozisyon sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir.

Kanser nedeni olarak onkogenleri ima eden bulgular son birkaç yıl içinde hızla artmıştır. Onkogenler normal hücrede diferansiyasyon fonksiyonlarını etkilediğinden, bunların yanlış bir zamanda veya yanlış bir hücredeki uygunsuz ekspresyonları normal maturasyon sürecinde spesifik bir basamağı bloke edebilmektedir. Yunanca kitle veya tümör anlamına gelen "onkos" kelimesinden türemiş 40 kadar onkogen tanımlanmıştır. Normal hücreler onkogenler (protoonkogenler) yapısal veya regülatuar değişikliklerle potansiyel olarak tümör yapıcı onkogenlere aktive olabilmekte ve hücrelerde malign transformasyona neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Genetik, kanser.

Kanser hücre düzeyinde meydana gelen kalıtsal değişimlerin bir sonucudur. Kanserleşen hücre kalıtsal olarak yavru hücrelere aktaracağı bir takım özellikler kazanmıştır. Kontrolsüz bir şekilde üreyen, başka dokulara yayılıp onların fonksiyonunu etkileyen kanser hücreleri değişik mekanizmalarla organizmanın dengesini bozmaktadır.

Kanser bir gen hastalığı olabilir. Genetik yıkımın çeşitli şekillerde kanser gelişiminden sorumlu olacağına inanılmaktadır.^{1,2,3,4,5} Bunlar:

- Kanserlin herediter predispozisyonunun tanımlanması,
 - Kanser hücrelerinde kromozomal harabiyetin saptanması,
 - Kanserli hücrelerin bozulmuş DNA'yı onarım yeteneklerinin bozulması,
 - Tüm ökaryotik hücrelerde bulunan onkogen ve protoonkogenlerin neoplastik gelişmeye sebep olabileceklerinin saptanması,
 - Birtakım maddelerin karsinojenik etkilerinin mutajenik potansiyellerine ait delillerin saptanması,
- Malign fenotipi etkileyen genler 3 sınıfta toplanmıştır:

* Ankara Onkoloji Hastanesi

** Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü

SUMMARY

Cancer has myriad causes, but many of these may act in a common way by damaging DNA. The limited evidence available suggest that most human cancers are not caused by conventional mutagens, but are more likely to be the result of genetic transpositions. The evidence implicating oncogenes as causes of human cancers has been accumulating rapidly during the past few years. Oncogenes influence the expression of differentiation functions in the normal cell, it is understandable that their illegitimate expression at the wrong time or at the wrong cell may block a specific step in the normal maturation process of a given cell lineage. 40 oncogenes (from onkos, the Greek word for mass or tumor) have been identified. Normal cellular oncogenes (protooncogenes) may be activated to potentially tumorigenic oncogenes by structural or regulatory changes and cause the malignant transformation of cells.

Key Words: Genetic and cancer-The genetic origins of human cancer.

- 1) Onkogenler
- 2) Antionkogenler
- 3) Hücreyi immün denetimden gizleyen bazı faktörlerle ilgili genler.

Onkogen adı verilen yaklaşık 40 genin (Yunanca onkos-kitle, tümör) hücrenin proliferasyon, diferansiyasyon ve tümörögenezisinde rol oynadıkları keşfedilmiştir.³ Onkogen hikayesi 1911'lerden geriye gitmektedir. Francis Peyton ilk kez civcivlerden sarkoma sebep olan bir virus keşfetmiştir. Daha sonra 1970 yılında Raus Sarkoma Virusun kansere sebep olabilen yeteneği keşfedilmiştir. Bu virusun transforme edici src onkogeninin, protoonkogen denilen daha önce normal hücrede bulunan bir genden kaynaklandığı gösterilmiştir.^{7,8} Evrim boyunca hücreler onkogenlerin mantardan-insana kadar her türde korunması, bu genlerin hücre bölünme ve diferansiyasyonunun kontrolünde önemli bir rol oynadıklarını düşündürmektedir.

Böylece ilk kez RNA kanser virusları veya retroviruslar olarak bilinen virusların genomunda saptanmış olan, hücre transformasyonundan sorumlu genler "onkogen"

ştir.³ Pek çok kanıt akut transforme ökaryotik hücrede çoğalırken, hücresel genomuna alarak hücreden çıktığını ve yeni oluşmuş olan protoonkogeni bilinmeyen bir aktif onkogen haline dönüştürdüğünü. Onkogen taşıyan bir retrovirusun bir hücrede ise hücrede kanser meydana gelmesinde ise hücrede kanser meydana gelmesinde tümör tiplerinde aynı protoonkogeni taşıyan onkogenlerin varlığı, aynı genin farklı biçimde aktivasyonu ile farklı türde kanser oluştuğu görüşünü yansıtmaktadır. Sadece drosofilaya kadar birçok ökaryotik hücrelerinde ve bazı viruslarda bulunur. Omurgalıların omurgalılarıda kansere neden olur, ökaryot kökenli ve ekprese olan genlerdir.⁸ Bulundukları yere göre viral onkogen, hücre genomunda ise "c-onk" olarak. Retrovirusların transforme edici potansiyeli normal ökaryot hücrelerde bulunan onkogen denilmektedir. Protoonkogen taşıyan hücresel sekansı ifade edip, hücrenin regülasyonu ve farklılaşmasında rol alan genlerin evrim süresinde iyi korunmuş farklı canlı türleri arasında %70-80 veya daha fazla gösterdiğinden anlaşılmıştır. Protoonkogen yapı ve ekspresyonları, in-situ değişim edici özellik kazanıp c-onk'lara

değişir. Yanlışlığa iten ve kontrol edilemeyen anormal diferansiyasyon paternine yol açar. Hücrelerinin aşırı üretimi veya hücre siklusunun aşırısında bu üretimin olmasıdır.¹⁰ Onkogen daima genomik loküstteki tek bir nükleon, DNA yapısındaki gros değişikliklerle genetik değişikliklerle beraberdir. Elde edilen tümör progresyonunun her basamağında rol oynadıklarını göstermek-

de protoonkogenler regüle durumda aktivasyonu ürün yoluyla hücre fenotipine hücre bölünme kontrolünü kaybetmek. Onkogenlerin ürünleri için belirlenebilen kontrol noktası hücrenin bölünme kontrolü. Growth faktör (GF) gibi fonksiyonu olan protein kinazı, membran sinyaliyle rol alan proteinlere homolog olan proteinleri, ve regüle eden nükleer proteinleri kodlayan genlerinde ise protoonkogenler kodlanmaktadır. Nokta mutasyonları, transdüksiyon, krosiyon, delesyon, transkripsiyonal aktivasyon sonucu aktive olarak bulunurlar. Geni, fonksiyonel aktivite ve transfeksi-

yon analizleri viral onkogenleri klasifiye etmek için kullanılmıştır. Tanımlanan onkogenler:^{13,14}

1) Tirozin kinaz aktivitesi gösteren ve src ile ilgili onkogenler: mos, raf, abl, fps, fes, yes, fgr, ros,

2) src ile homolog ancak tirozin kinaz aktivitesi göstermeyenler:

A) mos, raf, mil, erb B, fms,

B) Ras onkogenleri: has, Ha-ras, Ki-ras, N-ras,

C) Myc onkogenleri: myc, N-myc,

D) sis onkogenleri,

E) src ile ilişkisi olmayanlar: myb, fos, erb A, Blym.

Growth faktörleri son yıllarda izole edilip tanımlanmış olan hücrede bölünme sinyali iletimiyle görevli proteinlerdir.¹⁵ Tümör hücrelerinde tanımlanan growth faktörler:^{9,12}

TGF (Transforming growth faktör)

IGF (İnsülin like growth faktör)

PDGF (Platelet derived growth faktör)

EGF (Epidermal growth faktör)

Bombesin

Gastrin

NGF (Neur GF)

Hematopoetik growth faktörler (İnterlökinler, Eritropoetin, CSF-koloni stimüle eden faktörler)

En iyi tanımlanmış olan 2 tanesi EGF ve PDGF'dir. Bu faktörler hücreye direkt olarak alınmaz, etkilerini yüceyde bulunan bir reseptörü aktive ederek gösterirler.¹⁰ EGF ve PDGF, G proteinleri yoluyla intraselüler fosfoinositol turn over'ini başlatır. Bu yolla protein fosforilasyonunu sağlayan protein kinaz enzim aktivasyonuna yol açarlar. GF'lerle onkogenler arasındaki ilişki PDGF ve SSV (simian sarkoma virusun) sis onkogeni arasındaki benzerliğin saptanması üzerine ortaya çıkmıştır. Bu ilişki birkaç özellikle açıklanabilmektedir.^{14,19}

• SSV'nin sis onkogeni transforme edici bir proteini kodlar ki (p28 sis) bunun aminoasit dizilimi PDGF'nin b zinciri ile çok homologdur.

• V-sis, c-sis, geni gibi (22.kromozomda lokalize) normalde PDGF'yi kodlayan protoonkogenden köken almaktadır.

• SSV ile transforme hücreler fibroblastlar için mitojenik bir rol oynayan PDGF benzeri bir molekül salgırlar.

• Osteosarkom, fibrosarkom, glioma hücreleri c-sis'i transkribe edip yapısal ve immünolojik olarak PDGF ile ilişkili bir seri polipeptid salgırlar. Bu polipeptidler PDGF reseptörüne bağlanıp devamlı olarak PDGF benzeri bir mitojen sekrete edip aktive olurlar. C-sis aktivasyonu yoluyla PDGF üretimi tümör hücrelerinin otokrin bir mekanizmayla büyümesini stimüle eder. C-mos, c-fes onkogenleri ile CSF arasında, TGF ile EGF arasında benzerlik gösterilmiştir. MMTV (Maus mammary tumor virus) provirusu ile aktive olan int 2 fare meme kanserinde, ks 3

onkogeni kaposi sarkomunda, hst mide kanserinde saptanmış transforme edici genlerdir.¹⁶ Bunların hepsi fibroblast growth faktör ailesine aittir.

Transforme hücreler GF'e gereksinim bakımından farklılıklar gösterir. Retroviruslarla enfekte hücrelerde bu bağımlılık gözlenmez. Burada viral onkogen ürünleri reseptör ve bazı ara ürünleri taklid ederek faktör bağımlılığını ortadan kaldırıp mitojenik stimülasyona yol açarlar. Aktive olmuş p-onkogenler hücre çoğalmasında eksojen GF'e olan gereksinimi ortadan kaldırarak veya GF'leri kodlayan genleri deregüle ederek etki ederler. GF reseptör genlerinin amplifikasyon ve ekspresyonlarındaki artış ise tümör hücrelerini normal hücreler için bile düşük eşikteki GF düzeylerine duyarlı hale getirebilir.^{11,17}

Hücrede protein fosforilasyonu yoluyla metabolik kontrolü sağlayan enzimlerin genel adı "protein kinazdır". Bu enzimler zara bağlı iyon değişiklikleri oluşturarak, Na/H alışverişini hızlandırıp hücre içi pH'yı artırır. Hücre içi alkalinizasyon hücre bölünmesini uyaran etkenlerden birisidir.¹² Protein kinaz enzimlerinin proteinleri serin ve treonin aminoasitlerinden, OH grubu yerine PO₄ bağlayarak fosforladıkları saptanmıştır. 20 p-onkogen kinaz proteinini kodlamaktadır. Kanseri hücrelerinde ise onkogen ürünü olan protein kinazlar, çeşitli proteinleri serin ve treonin yerine tirozinden fosforlamakta, ancak bunun protein fonksiyonunu nasıl değiştirdiği konusu henüz bilinmemektedir. Protein kinaz aktivitesi gösteren onkogenler, fonksiyonları ve lokalizasyonlarına göre, transmembran ve stoplazmik tirozin kinaz aktivitesi gösterenler olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. EGF ve PDGF'nin reseptörü bir transmembran proteindir. C-erbB(Avian lösemi virusun v-erb B) onkogeni EGF reseptörüne benzer. C-neu GF reseptör yapısı ile tirozin kinaz proteinini kodlar ki, etinil üre ve nitro metil üre ile oluşturulan periferik sinir tümörlerinde aktive olarak bulunmuştur. Normalde GF'ler reseptöre bağlanıp internalize olarak hücreyi growth faktörün persistan stimülasyonuna karşı korurlar. Reseptörün transmembran alanındaki mutasyonlar yapısal tirozin kinaz aktivitesine yol açarak kontrol edilemeyen proliferasyonlar için predispozisyon oluşturur. GF reseptörünü taklid eden v-erbB gibi onkogenler internalize olmayıp membranda kalır ve hücre proliferasyonunu sürekli stimüle eder.

Fes, abl, fgr, src gibi onkogenler ise stoplazmik tirozin kinaz aktivitesi gösterirler. Bu onkogenlerle transforme olan hücrelerde laktik dehidrogenaz, fosfoglisomeromutaz, enolaz gibi glikolitik enzimlerle vinkülün gibi hücre iskelet proteinleri tanımlanmış olup bunların fosforilasyon paternlerindeki değişiklik hücre büyümesinde regülasyonu bozup, fenotipik değişikliklere yol açar.¹⁹

Protein kinaz aktivitesi olmayan membran reseptörleri arasında en iyi bilineni G proteini olup bunlar guanozin trifosfat aktivitesi gösteren guanin nükleotidine bağlı pro-

teinlerdir. Bu proteinler membranın stoplazmik kısmında yer alıp ligand-reseptör kompleksinin varlığı ile aktive olurlar. Bu aktivasyon sonucunda malignite gelişiminde rol oynadıkları düşünülen çeşitli katalitik enzimlerin inhibisyonu ve aktivasyonu gerçekleşir. Ras ailesinde yer alan bir grup onkogen G proteinlerine benzer etki ve fonksiyon göstermekte ve GF, hormon ve nörotransmitterler yoluyla oluşan eksternal sinyalleri adenil siklaz ve fosfolipaz C gibi hücresel efektörlere iletmektedir. Bu proteinlerin intrinsik GTP az aktivitesi GTP-GDP ile hidrolize olup inaktif forma girmekte ve aktivasyonları bloke olmaktadır. Ancak nokta mutasyonları ile mutant onkogene dönüşmüş ras p-onkogenlerinin GTP hidroliz fonksiyonu bloke olup, ras proteinini sürekli olarak aktive kalmakta ve hücrenin eksternal sinyallerle stimüle olmasına neden olmaktadır.

Myc, myb ve fos onkogenlerinin viral ve hücresel homologlarından kodlanan protein moleküllerinin hücre nükleusunda toplandıkları ve DNA'ya bağlanarak replikasyon ve transkripsiyon regülasyonunu etkiledikleri belirlenmiştir.^{18,19,21,22} Bunlardan myc tüm doku ve hücrelerde bulunmasına rağmen myb yalnızca hematopoetik sitem hücrelerinde aktive olarak bulunmuştur. C-myc, progresyon faktörlerinden büyüme sinyalleri alan kompetan bir gen olarak rol oynamakta, proliferasyona sebep olmamaktadır. Nükleer onkogen ekspresyonu, nükleer onkogen m RNA ve proteinin hızlı turn over'i ile multiple seviyelerde kontrol edilmektedir.¹⁵ Füzyon, delesyon veya mutasyonlar nükleer onkogenlerin ekspresyonlarını artırır ve dış bir uyarı olmaksızın hücreye sürekli olarak stimülatör sinyal yollayan bir protein üretimine neden olur. Myb onkogeninin ekspresyon paterni timidin kinaz, dehidrofolat redüktaz, timidilat sentetaz ve DNA ligaz gibi DNA onarım ve replikasyonu için gerekli olan genlerin ekspresyon paternine benzemektedir. Bu genlerin herhangi birindeki ekspresyon eksikliği hücreyi metabolik olarak aktif olduğu ancak replikasyon yapamadığı G1 gazında bırakır. DNA replikasyonu için gerekli olan bir genin ekspresyonunun inhibisyonu, hücrenin metabolik olarak inaktif bir basamağa girmesini gerektirmeksizin hücre proliferasyonunu kesmektedir.^{10,21} Myb ekspresyonunun reindüksiyonu replikasyonun yeniden başlamasını sağlamaktadır. Böylece myb ekspresyonunun regülasyonu proliferasyonun kontrolünde rol oynarken, deregüle ekspresyonu ise kontrol edilemeyen replikasyonu yol açmaktadır.

Protoonkogen baz diziliminde meydana gelecek küçük değişiklikler proteine aminoasit değişikliği şeklinde yansiyacak, değişen tek bir aminoasit dahi olsa proteinin tüm özelliklerini değiştirecektir. Bu durum ras onkogen ailesi için gösterilmiştir.¹⁹ Doğal olarak oluşan tümörlerin %10-15'inde ras geni taşıyan nokta mutasyonları gösterilmiştir.

PROTOONKOGEN	AMİNOASİTLER			TÜMÖR KAYNAĞI
	12	59	61	
c-Ras	Gli	Ala	Glu	Normal dizilim
H-Ras	x	x	Leu	Akciğer Ca
	Val	x	x	Mesane Ca
K-Ras	Cys	x	x	Akciğer Ca
	Arg	x	x	Akciğer Ca
	Val	x	x	Kolon Ca
N-Ras	x	x	Lys	Nöroblastom
	x	x	Arg	Akciğer Ca

Hücrel onkogenler dominant olarak etkili genlerdir. Ancak pek çok çalışmada kansere sebep olan mutasyonların dominant geçişten çok resesif geçiş fonksiyonundaki kayba neden olacağını göstermiştir.¹⁹ Antionkogen veya onkosüpresör gen olarak bilinen genler ekspres olduklarından kanser fenotipini inhibe edebilmektedir.¹⁸ Bu genler:

- Tümör oluşumunu,
- İmmortalizasyon,
- Morfolojik transformasyon,
- Metastaz gibi kanser fenotiplerini de süprese ederler.

Antionkogenlerle ilgili bulgular, özellikle retinoblastem ve diğer embriyonal tümörlerle ilgili son moleküller çalışmalarda saptanmıştır. Tümör gelişiminde p-onkogenlerin amplifikasyon ve nokta mutasyonları ile onkogenlere dönüşüp aşırı ve uygunsuz hücre proliferasyonunu sağladıklarını biliyoruz. Ancak insan tümörlerinde yalnızca %15-20'sinde aktive onkogenler bulunmuştur. Buna karşın bazı tümörler, büyümeyi promote eden genlerin aktivasyonu ile oluşmaz, normalde hücre proliferasyonunu süprese eden genlerin inaktivasyonu ile oluşurlar. Bugün kanser süpresör genlerin kaybı malign transformasyonda en önemli mekanizma olarak görülmekte, bu genler protoonkogenlere zıd çalışıp fonksiyonları mutasyonlarla elimine edilince kanser oluşumuna neden olmaktadır. Kromozom 13'teki antionkogen içeren allellerin yokluğunda retinoblastom gelişirken, 11p'deki allellerin yokluğunda Wilms, rabdomyosarkom, hepatoblastom gelişebilmektedir.^{7,18} Kromozom 13'te meme, 3'te akciğer, 5-17-18'teki bir loküsün heterozigositesini kaybetmesi sonucu kolon kanserine gelişebilmektedir. Retinoblastomlularda sekonder olarak meme, kanser, small cell akciğer kanserine gelişebilmektedir, bu olay retinoblastom genin inaktivasyonunun hastalık yanında diğer bazı kan-

serlere de yol açabileceğini göstermektedir.

Amplifikasyon bir gen bölgesinin, genomdan bağımsız olarak kendini eşlemesi sonucu genomdaki sayısının artması olayıdır. Bu artış genellikle gen ürünü artışı ile paralel yürür.^{3,19} Çeşitli insan lösemi ve kanserlerinde hücrel Hras, K ras, erb B, l myc'nin, kolon kanserinde ve akut myelositik lösemide myb'nin, promyelositik lösemi, kolon kanseri, small cell akciğer kanserinde, glioblastom ve gastrik adeno kanserinde myc'nin, nöroblastom retinoblastom ve small cell akciğer kanserinde N-myc'nin amplifiye olduğu saptanmıştır.²³ Amplifikasyon protoonkogenleri etkileyip hücre proliferasyonunu değiştirir ve hücre siklusunda selektif bir ilerleme sağlayarak hücrenin sayısız bölünme geçirmesine neden olur.³

Karyotipik çalışmalar günümüzde insan kanserlerinin patogeneğinde onkogenlerin spesifik tutulumunu göstermiştir. Bugüne kadar en yaygın çalışma translokasyonlar üzerinde yapılmış ve Burkitt Lenfoma, Kronik myelositik lösemide bu tip somatik rearajmanların onkogen fonksiyonunu kritik olarak değiştirip malignite gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.^{24,25} Nükleer protein, tirozin kinaz, growth faktör (GF), growth faktör reseptörü gibi bir grup onkogen ürünü idantifiye edilmiş olmasına rağmen onkogenlerin kesin rolü tam olarak bilinmemektedir. Hücrel transformasyondaki kompleks faktörleri ve sonuçtaki tümör gelişimini tanımlamak için moleküler genetik tümör sitogenetiğinin yararları belirgin olarak artacaktır.

Tümör dokularında spesifik genlerin tanımlanması, kanser etiyolojisinde, bu genlere ait moleküler değişikliklerin odak noktası olduğunu düşündürmektedir.²⁶

GELECEĞE İLİŞKİN şunları söyleyebiliriz : İlerde tümörlerin histopatolojik görünümünden çok, genotiplerine göre sınıflandırılması daha doğru olacaktır. Bazı onkogen ürünleri tümör markerleri olarak kullanılacak, tümör varlığının kanıtlanmasında, metastatik potansiyelin ve tedaviye cevabın tahmin edilmesinde rol oynayacaktır.⁹ Onkogenlerin araştırılması, kanser predispozisyonunun saptanmasında ve daha etkili prenatal danışma verilmesinde de etkili olabilecektir.²⁶ Bu kritik genleri etkileyen çevresel ajanların belirlenmesi kanser etiyolojisinin bulunmasında yeni ufuklar açabilecektir. Bozulmuş genlerin düzeltilmesi ise nihai terapiyi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 Sloan A, Prize R: The Genetic Origins of Human Cancer, Cancer 61,1963-1968,1988
- 2 Cairns J, The origin of human cancers, Nature, 1981, Vol 289,253-257

- 3 Bishop M, The molecular genetics of cancer, Science, 1987,35,305-311
- 4 Comings D, A general theory of carcinogenesis, Genetics of human cancer, Raven Press, New York, 1977, 387-389

- 5 Strong L, Theories of pathogenesis, Mutation and cancer; Genetics of human cancer, Raven Press, New York, 1977, 401-414
- 6 Cairns J, Mutation selection and the natural history of cancer, Nature, 1975, Vol 255,197-200
- 7 Nowell P, Croce C; Chromosome, Genes and cancer, A.J.P. 1986, Vol 125,8-14
- 8 Ayter Ş, Sakızlı M, Moleküler biyolojide özel konular, 1989, 17-58
- 9 De Vita V, Samuel H; Cancer principles and practice of oncology, 3.th edition J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1989,45-66
- 10 Klein G, Klein E; Conditioned tumorigenicity of activated oncogenes, Cancer Res.1986,46,3211-3224
- 11 Marx J; What do oncogenes do? Research News, Science, Vol 223,673-676,1984
- 12 Israel M, Molecular and cellular biology of pediatric malignancies, Principles and practise of pediatric oncology, 1989,39-61
- 13 Land H, parada L, Weinberg R; Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis, Science, 1983, Vol 222,771-777
- 14 Deuel T, San Huang J, Roles of growth factor activities in oncogenesis, Blood, 1984, Vol 64,951-958
- 15 Roberts A, Sporn M; Growth factors and transformation, Cancer Surveys, 1986 Vol 5,405-411
- 16 Dickson C, Smith R, Brookes S, Peters G; Tumorigenesis by mouse mammary tumor virus, Proviral activation of cellular gene in the common integration region int 2, J.Virol. 1984, Vdl 64,529-536
- 17 Sodeman A.W.; Sodeman's pathologic physiology mechanisms of disease, 7 th. ed. W.B.Sounders Comp.1985,761-768
- 18 Willman C, Fenoglio-Preiser C; Oncogenes, suppressor genes and carcinogenesis, Hum.Pathol. 1987, vol 18,897-902
- 19 Cotran, Kumar, Robbins; Robbins pathologic basis of disease, 4 th.ed.W.B. Sounders Comp.1990,266-293
- 20 Cooper M; Activation of transforming genes in neoplasm, Br.J.Cancer, 1984, 50,137-142
- 21 Eisenman R, Thompson C; Oncogenes with potential nuclear function,myc,myb and fos, Cancer Survey, 1986, Vol 5,309-323
- 22 Kingston R, Baldwin A, Sharp P; Transcription control by oncogenes, Cell 1985 Vol 41,3-5
- 23 Klein G, Klein E; Evolution of tumors and the impact of molecular oncology Nature 1988, Vol 315,190-195
- 24 Harnden G; Cytogenetics of human neoplasia, Genetics of human cancer, Raven Press, New York 1977,87-97
- 25 Yunis J; The chromosomal basis of human neoplasia, Science 1984, Vol 221, 227-240
- 26 Mulvihill J; Clinical genetics of pediatric cancer, Principles and practise of pediatric oncology, 1989,19-37