

ONCOGENES

Ángel Manjarrez Hernández*

RESUMEN

Los oncogenes son versiones mutantes de genes normales (llamados proto-oncogenes), que dirigen la proliferación celular. Las diferencias entre oncogenes y genes normales pueden ser muy tenues. La proteína mutante que un oncogene codifica puede diferir de la versión sana por un solo aminoácido. Pero esta simple alteración puede cambiar radicalmente la función de la proteína. La mutación más común, causante de cáncer, ocurre en el gene *ras*. Aproximadamente 30% de los cánceres humanos portan un gene *ras* anormal. La transformación maligna de una célula surge a través de la acumulación de mutaciones, principalmente en dos clases específicas de genes: 1) proto-oncogenes que estimulan la proliferación celular y, 2) genes supresores que inhiben la formación de tumores. Colectivamente estas dos clases de genes producen la proliferación celular incontrolada observada en los cánceres humanos. Las mutaciones en proto-oncogenes pueden producir demasiadas proteínas estimuladoras de la proliferación. En contraste, los genes supresores contribuyen al cáncer cuando son inactivados por mutación. La resultante pérdida de las proteínas supresoras funcionales priva a la célula de frenos cruciales que previenen la proliferación inapropiada. En consecuencia, para que un tumor canceroso se desarrolle deben ocurrir mutaciones en al menos media docena de genes que controlan la proliferación de la célula, además de evadir la apoptosis.

Palabras Clave: *Oncogene, mutación, proliferación, genesupresor, tumor.*

ABSTRACT

Oncogenes are mutant versions of normal genes (called proto-oncogenes) that drive cell growth. The differences between oncogenes and normal genes can be subtle. The mutant protein encoded by an oncogene can differ from the healthy version by a single amino acid. Yet that one alteration can radically change the function of proteins. The most common cancer-causing mutation of this kind occurs in the *ras* gene. The malignant transformation of a cell arises through the accumulation of mutations mainly in two specific classes of genes: 1) Proto-oncogenes that encourage cellular growth, and 2) suppressor genes that inhibit the formation of a tumor. Collectively, these two gene classes account for much of the uncontrolled cell proliferation seen in human cancers. The mutations may cause the proto-oncogene to yield too much of its encoded growth stimulatory protein. Tumor suppressor genes, in contrast, contribute to cancer when they are inactivated by mutations. The resulting loss of functional suppressor proteins deprives the cell of crucial brakes that prevent inappropriate growth. For a cancerous tumor to develop, mutations must occur in half a dozen or more of the growth-controlling genes, in addition to avoiding apoptosis.

Key Words: *Oncogenes, mutation, proliferation, suppressor genes, tumor.*

ARTÍCULO SOLICITADO POR INVITACIÓN; RECIBIDO EL 08 DE JUNIO DE 1998.

ONCOGENES

Los genes que codifican para proteínas que alteran el control de la proliferación de la célula misma son llamados oncogenes (del gr. *onkos*, tumor). Estos genes causantes de cáncer son formas mutantes de genes normales celulares conocidos como proto-oncogenes, los cuales constituyen sólo una pequeña proporción del genoma completo de la célula, y son requeridos para la función normal de la misma¹. Como resultado de la historia evolutiva de sus ancestros, los virus oncógenos contienen estos genes extrvirales. Los virus que contienen oncogenes actúan

como vectores de los mismos oncogenes, introduciéndolos en células normales y probablemente también en otros organismos individuales de la misma especie. Tales oncogenes virales pueden ser incorporados dentro del genoma de una célula y después de su activación por mutaciones pueden transformar una célula normal en una cancerosa¹. La transformación neoplásica no requiere de la incorporación entera del genoma viral dentro del cromosoma celular; la incorporación del oncogene mismo es suficiente para iniciar la transformación. Ésta es una forma mediante la cual genes dañinos o peligrosos pueden ser introducidos en organismos tanto unicelulares como multicelulares. Es muy probable que los oncogenes sean también

*Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
E-mail: hangel@servidor.unam.mx

generados a partir de mutaciones en proto-oncogenes inducidas por carcinógenos o ambientales causantes de cáncer².

Más de 100 oncogenes han sido identificados según su presencia en virus con capacidad transformante o por su habilidad para transformar células 3T3 (fibroblastos de embrión de ratón) en ensayos de transfección³. Existen muchos casos donde hay razón para suponer que un virus es el agente causal de un tipo de cáncer, sin embargo, las evidencias son preliminares e inconclusas. Todos los virus animales de ADN conocidos, con la excepción de los parvovirus, son capaces de causar proliferación celular aberrante bajo ciertas condiciones. Para algunos virus, la transformación o formación tumoral ha sido observada sólo en especies diferentes a la del hospedero natural. Aparentemente las infecciones de células por sus huéspedes virales naturales le causan la muerte a las células, de tal forma que no queden células sobrevivientes para que sean transformadas⁴.

La inducción viral del cáncer fue observada por primera vez en 1911 por Peyton Rous, quien demostró que los filtrados, libres de células provenientes de ciertos sarcomas (cáncer de tejido conectivo) de pollo promueven la formación de un nuevo sarcoma en pollos inyectados. Muchas décadas pasaron antes de que se apreciara el significado de este trabajo (Rous recibió el Premio Nobel en 1966 a la edad de 85 años). Muchos otros virus tumorales han sido ahora caracterizados. El virus del sarcoma de Rous (VSR) posee ARN y forma parte de la familia de los retrovirus (un virus de ARN que replica su cromosoma copiándolo en una molécula de ADN, mediante una reacción ejecutada por la enzima viral específica transcriptasa inversa, insertando el ADN resultante en el genoma de la célula huésped y entonces transcribiendo su ADN)⁵. La secuencia de bases del cromosoma de VSR contiene cuatro genes: 1) *gag*, codifica para la proteína de la cápside viral; 2) *pol*, para la transcriptasa inversa; 3) *env*, para las proteínas de la envoltura externa viral. El cuarto gene, *v-src* ("v" por viral, "*src*" por sarcoma) codifica una proteína conocida como pp60^{v-src} (significa que se trata de una fosfoproteína de 60 kDa), la cual media la transformación de la célula misma.

¿Cuál es el origen del oncogene *v-src*? y ¿cuál es su función viral? Estudios de hibridación realizados por Michael Bishop y Harold Varmus en 1976, llegaron al extraordinario descubrimiento de que pollos no infectados contienen el gen *c-src* ("c" por celular), que es homólogo al *v-src* (los dos genes difieren principalmente en que el *c-src* está interrumpido por seis intrones, mientras que el *v-src* no está interrumpido)⁶. Además, el *c-src* está altamente conservado en una gran variedad de eucariontes en la escala evolutiva desde *Drosophila* (mosca de la fruta) hasta humanos. Esta observación sugiere fuertemente que el *c-src* es un gen celular esencial, ya que los anticuerpos dirigidos contra pp60^{v-src} indican que es expresado constantemente en células normales. De hecho, ambos pp60^{v-src} y su análogo celular normal pp60^{c-src} funcionan para estimular la proliferación celular. Aparentemente, el *v-src* fue adquirido originalmente de una fuente celular por un ancestro del VSR,

inicialmente no transformante. Mediante el mantenimiento de la célula huésped en un estado proliferativo (las células normalmente no son eliminadas por la infección del VSR), pp60^{v-src} al parecer aumenta la tasa de replicación viral. La eliminación del *v-src* demostró que este gene no era requerido para la replicación viral, pero que era absolutamente requerido para la transformación celular. El experimento opuesto fue realizado mediante la transfección del ADN *src* clonado en células cultivadas (transfección es la incorporación de ADN desnudo exógeno dentro de células intactas, y es frecuentemente llevado a cabo usando células NIH-3T3, una sublínea de las células 3T3 que es particularmente susceptible a incorporar ADN). Cuando el ADN *src* es transferido dentro de las células NIH-3T3 éstas son transformadas. Todos estos experimentos, junto con la eliminación del gene en la célula, mostraron que el gene *src* es tanto necesario como suficiente para iniciar dicho proceso. Éste fue un hallazgo muy excitante porque sugirió que el producto de un gen individual podía dar origen a un cáncer⁷.

Por otro lado, además de llevar consigo oncogenes, los virus tumorales que inducen transformación estable, usualmente deben tener la capacidad de formar asociaciones continuas con las células infectadas, comúnmente con el genoma celular, asimismo, no deben interferir con la división celular.

Estas características son típicas de las infecciones retrovirales (virus con ARN), sin embargo, en el caso de la mayoría de los virus oncógenos de ADN, la integración viral del ADN dentro del genoma celular no es parte del ciclo normal de replicación del virus; usualmente la replicación lleva a la muerte celular. En este caso, la transformación ocurre sólo cuando la célula no es permisiva para la replicación del virus ADN o cuando el genoma viral es dañado, de tal forma que la replicación no puede ocurrir. Aun en estos casos, la integración del ADN viral ocurre raramente y por mecanismos no bien entendidos⁸.

¿CÓMO SE INICIA EL CÁNCER?

Los oncogenes descritos hasta ahora codifican para proteínas que corresponden a cuatro clases: 1) factores de crecimiento (e.g. *v-sis*), 2) receptores de factores de crecimiento (*v-erbB*, *v-fms*), 3) transductores de la respuesta de factores de crecimiento (*v-src*, *v-ras*) y, 4) factores de transcripción que median la expresión de genes al ser inducidos por factores de crecimiento (*v-jun*, *v-fos*)⁹. En general, los oncogenes del tipo factores de transcripción parecen actuar en cooperación con oncogenes de las otras categorías para completar la transformación. La transformación es también facilitada por mutaciones recesivas de ciertos genes, los cuales han sido llamados anti-oncogenes o genes de supresión tumoral¹⁰. Varios virus tumorales de ADN (SV40, papilloma, polyoma, adenovirus) producen proteínas que se asocian con productos de retinoblastoma y el gen tumoral supresor p⁵³. Aunque las funciones de estos genes aún no están bien entendidas, sus productos proteicos juegan un papel crítico en la regulación de la proliferación celular puesto que diversos virus producen inmortalización celular, mediante la interacción con estas dos proteínas^{11,12}. La proteína codificada por el gene de

neurofibromatosis (anti-oncogene) es homóloga a una proteína que activa la acción GTPasa de la proteína *ras*-GAP, una proteína que regula negativamente la actividad del proto-oncogene *c-ras*, sugiriendo que anti-oncogenes pueden actuar directamente mediante la atenuación de la función de proto-oncogenes¹³.

Un descubrimiento importante en la función de oncogenes, es el hecho de que la mayoría de los factores de crecimiento disparan cambios en la región citosólica de sus receptores, que resulta en el reclutamiento de enzimas críticas en la transducción de señales desde el citosol a la superficie interna de la membrana plasmática.

El análisis molecular de los cánceres humanos, los cuales son típicamente clonales, muestra comúnmente en un solo cáncer, múltiples lesiones incluyendo translocaciones cromosómicas, amplificación de genes y mutaciones puntuales y, en algunos casos, se ha encontrado en la misma célula cancerosa la activación mutacional de un oncogene y la pérdida de un gene supresor de la proliferación. Algunas evidencias de experimentos con células primarias de roedores indican que la expresión de dos o más oncogenes independientes es requerida para la transformación tumoral *in vitro*. De hecho, este tipo de experimentos dio origen al concepto de cooperación oncogénica en la tumorigénesis¹⁴. En este contexto la cooperación es definida como una situación, en la cual un par de oncogenes que actúan en concierto pueden convertir una célula tomada directamente de un animal en una línea celular tumoral establecida, mientras que ningún oncogene por sí solo tiene esta capacidad.

La cooperación se usa también en un sentido más amplio para cubrir los casos en los cuales la pérdida de un gene supresor del crecimiento en conjunción con más oncogenes contribuyen al fenotipo tumoral. Una pregunta que surge es: ¿por qué se necesitan múltiples eventos para la carcinogénesis y cómo la expresión de los oncogenes y la pérdida de los genes supresores del crecimiento cooperan en este proceso? La respuesta a estas dos preguntas radica aparentemente en el hecho de que la célula normal tiene múltiples mecanismos independientes que regulan su crecimiento y potencial de diferenciación, y que varios eventos por separado son necesarios para sobrepasar estos mecanismos de control, así como para inducir los otros aspectos del fenotipo transformado¹⁴. El examen de tumores humanos, por una gran variedad de métodos, reveló que hay comúnmente cambios genéticos en proto-oncogenes y genes supresores del crecimiento detectados en un solo tumor¹⁵. Obviamente es imposible probar retrospectivamente que algún cambio genético en particular fuera el causal de un tumor determinado. Sin embargo, estadísticamente hay algunas frecuencias impresionantes de mutaciones en oncogenes, translocaciones, amplificaciones e inactivación de genes supresores en tumores específicos, y estos eventos nos hacen creer que tales cambios juegan un papel importante en la tumorigénesis¹⁶.

Existen evidencias persuasivas en sistemas de modelo animal, que apoyan la naturaleza de la carcinogénesis como un proceso

de varios pasos. Prácticamente, en todos los sistemas el evento mutágeno iniciador no es suficiente para causar la carcinogénesis; se requiere de uno o más eventos secundarios para convertir a la célula mutada en una célula tumoral¹⁷. Al realizar un análisis molecular de estos procesos, demostraron que la activación mutagénica del gene *H-ras* es un evento temprano, pero éste no es suficiente para causar que la célula mutada progrese. Los tratamientos con promotores tumorales permiten el crecimiento descontrolado del carcinoma. Más aún, es claro que no toda célula que contiene un gene *H-ras* mutado inevitablemente progresa para causar un carcinoma. Est también claro, según los modelos animales, que los eventos mutacionales que activan oncogenes no tienen que ocurrir en un orden en particular. Por ejemplo, la mutación de *ras* en modelos tumorales de mama y piel de ratón es un evento temprano, mientras que en otros sistemas la mutación de *ras* parece ser un evento tardío¹⁸.

Los oncogenes pueden colaborar para aumentar la frecuencia de transformación; por ejemplo, ciertas combinaciones de oncogenes pueden transformar fibroblastos primarios de roedor o células de riñón en cultivo, mientras que los mismos oncogenes individualmente fueron insuficientes¹⁹. Las combinaciones específicas de oncogenes que fueron capaces de cooperar, llevaron al concepto de que los productos de los oncogenes que actúan en el núcleo cooperan preferentemente con aquellos que actúan en el citoplasma.

Todas las células del cuerpo de un individuo sano viven en un condominio complejo e interdependiente, regulando su proliferación unas a otras. Las células normales se reproducen sólo cuando son instruidas para hacerlo por células en su vecindad. Tal incesante colaboración asegura que cada tejido mantenga un tamaño y arquitectura apropiado para las necesidades del cuerpo. Las células cancerosas, en gran contraste, violan este esquema; no responden a los controles usuales de proliferación y siguen su propia agenda interna para reproducirse. Estas células además poseen una propiedad aún más insidiosa, que es la habilidad de migrar del sitio donde ellas empezaron invadiendo tejidos vecinos y formando masas en sitios distintos en el cuerpo. Los tumores compuestos de tales células malignas llegan a ser con el tiempo más y más agresivos, y pueden ser letales cuando destruyen los tejidos y órganos necesarios para la sobrevivencia del organismo completo.

Se sabe actualmente que las células en un tumor descienden de una sola célula ancestral común, y que la transformación maligna de una célula ocurre a través de la acumulación de mutaciones en proto-oncogenes y anti-oncogenes. Los proto-oncogenes dirigen y estimulan la proliferación celular y el daño producido en éstos resulta en una ganancia de funciones. Y por el contrario, las lesiones sufridas en anti-oncogenes producen pérdida de la función. Colectivamente estas dos clases de genes explican la proliferación celular incontrolada vista en los cánceres humanos¹⁴.

Los proto-oncogenes mutados pueden convertirse en oncogenes carcinógenos que llevan a la multiplicación celular excesiva. La

mutación puede causar que el proto-oncogene produzca su proteína, estimuladora del crecimiento, en gran cantidad o en su forma activa permanente.

En contraste, los genes supresores, contribuyen al cáncer cuando son inactivados por mutación. La resultante pérdida de las proteínas supresoras funcionales priva a la célula de frenos que previenen la multiplicación celular inapropiada. Para que un tumor canceroso se desarrolle, deben ocurrir mutaciones en media docena o más de genes controladores de la proliferación celular²⁰. Formas alteradas de otra clase de genes podrían también participar en la formación de la malignidad, mediante la habilitación específica de las células proliferantes para que lleguen a ser invasivas o capaces de dispersarse (metástasis) a través de todo el cuerpo. Algunos oncogenes fuerzan a las células a sobreproducir factores de crecimiento. Sarcomas y gliomas (cánceres de tejido conectivo y células no nerviosas del cerebro) liberan excesivas cantidades de factores de crecimiento derivados de plaquetas. Un buen número de otros tipos de cánceres secretan demasiado factor de crecimiento transformante tipo alfa. Estos factores actúan, como es usual, sobre las células vecinas, y lo que es más importante, actúan sobre las células tumorales recién producidas²¹. Recientemente, se identificaron versiones oncógenas de receptores. Los receptores aberrantes codificados por estos oncogenes liberan un torrente de señales proliferativas dentro del citoplasma celular aun cuando los factores del crecimiento que estimulan a la célula a proliferar no están presentes. Por ejemplo, las células de cáncer de mama frecuentemente despliegan moléculas del receptor Erb-B2, que se comporta de esta manera²².

Más aún, algunos oncogenes en tumores humanos perturban partes de la cascada de señales que se llevan a cabo en el citoplasma. El mejor ejemplo de este tipo surge de la familia de oncogenes *ras*. Las proteínas codificadas por los genes normales *ras* transmiten señales estimuladoras que van de los receptores de los factores de crecimiento a otras proteínas en el interior de la célula. Sin embargo, las proteínas codificadas por los genes *ras* mutados, envían continuamente señales estimuladoras aun cuando los receptores de los factores de crecimiento no lo hacen. Las proteínas de *ras* hiperactivas han sido encontradas en aproximadamente 25% de los tumores humanos, incluyendo carcinomas de colon, páncreas y pulmón (los carcinomas son las formas más comunes de cáncer; se originan de células epiteliales)²³.

Otros oncogenes, como los que pertenecen a la familia *myc*, alteran la actividad de factores de transcripción en el núcleo. Las células normales manufacturan los factores de transcripción *myc* únicamente después de que las células han sido estimuladas por factores de crecimiento en la superficie celular. Una vez hechas, las proteínas *myc* activan genes que inducen la proliferación celular. En muchos tipos de cáncer, especialmente malignidades del tejido hematopoyético (tejido que forma la sangre), los niveles de *myc* se mantienen constantemente altos incluso en ausencia de factores de crecimiento²⁴.

INHIBICIÓN DE LA SUPRESIÓN TUMORAL

Para que una célula llegue a ser maligna, ésta debe de hacer algo más que sobre estimular su maquinaria de promoción de la proliferación celular. También deben de encontrar caminos para evadir o ignorar señales de detención producidas por sus células vecinas en el tejido. Mensajes inhibidores recibidos por una célula normal fluyen hacia el núcleo, así como lo hacen las señales estimuladoras vía un grupo de moléculas señalizadoras. En las células cancerosas, este grupo de moléculas inhibitoras está alterado, de tal manera que posibilitan a la célula a ignorar las señales potentes de inhibición en la superficie celular. Componentes críticos de estas moléculas, las cuales son codificadas por genes supresores tumorales, están ausentes o inactivas en muchos tipos de células cancerosas²⁵. Una substancia secretada, llamada factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) puede detener el crecimiento de varios tipos de células normales.

Algunas células de cáncer de colon llegan a ser insensibles al TGF- β mediante la inactivación del gen que codifica para el receptor de superficie de esta substancia. Una buena variedad de cánceres elimina de su genoma el gene P15, que codifica para una proteína que, en respuesta de señales de TGF- β , normalmente bajan el nivel de actividad de la maquinaria que guía a la célula a través de su ciclo celular.

Proteínas supresoras de tumores pueden también restringir la proliferación celular en otras formas. Algunas, por ejemplo, bloquean el flujo de señales a través de los circuitos estimuladores del crecimiento. Uno de estos supresores es el producto del gene llamado neurofibroma (NF-1). Esta proteína citoplásmica atrapa a la proteína *ras* que ésta pueda emitir sus mensajes. Las células que carecen de NF-1 pierden un importante punto de detención de la proliferación.

Varios estudios han mostrado que la introducción de un gene supresor tumoral en células cancerosas, que carecen de éste, puede restaurar en cierta medida la normalidad a la célula²⁶.

Apoptosis. La generación de oncogenes o inactivación de genes supresores tumorales dentro de una célula puede inducir apoptosis (suicidio celular o muerte celular programada). La destrucción de una célula dañada es mala para ella misma, pero tiene sentido para el organismo completo de un individuo. Las células cancerosas que emergen en nuestro tejido parecen evadir exitosamente la apoptosis, a pesar de sus disturbios genéticos. La proteína p⁵³, entre sus múltiples funciones, contribuye a disparar el suicidio celular; su inactivación en muchas células tumorales reduce la probabilidad de que células genéticamente alteradas sean eliminadas. Las células tumorales pueden entonces elaborar cantidades excesivas de la proteína Bcl-2, la cual previene eficientemente la apoptosis^{27,28}.

Aunque hemos aprendido mucho sobre las bases genéticas del escape de la proliferación celular, todavía sabemos muy poco sobre los genes mutantes que contribuyen al desarrollo de

estadios tardíos del desarrollo tumoral, especialmente aquéllos que permiten a las células tumorales atraer vasos sanguíneos para su nutrición, invasión del tejido adyacente y producir metastasis. Estudios recientes demuestran el ingenio de las células tumorales en la generación de sus propias fuentes de sangre. Dentro de unas décadas, sabremos con extraordinaria precisión la sucesión de eventos que constituyen la evolución compleja de una célula normal a una altamente maligna, con sus derivados invasivos. Para entonces, tal vez entenderemos por qué ciertas masas localizadas nunca progresan más allá de su estado benigno no invasivo. Tales crecimientos benignos pueden ser encontrados en casi cada órgano del cuerpo. En unas décadas podremos saber por qué algunos genes mutados contribuyen a la formación de unos tipos de cáncer pero no de otros. A pesar de la cantidad de conocimientos que se han producido en los últimos años sobre el origen del cáncer, nuevas terapias curativas todavía no pueden ser utilizadas exitosamente. Una razón es que las células tumorales difieren mínimamente de las células sanas; una fracción pequeña de miles de genes sufre daño en una célula durante la transformación maligna. Cualquier ataque dirigido contra las células enemigas cancerosas puede hacer, tanto daño al tejido normal como al blanco al que fue dirigido. El desarrollo de terapias con un blanco anticarcinógeno está aún en su infancia; sin embargo, sospechamos que en la primera década del siguiente siglo tendremos terapias que jamás habíamos soñado.

REFERENCIAS

- Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305-311.
- Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1990; 249: 970-971.
- Lewin B. Oncogenic conversion by regulatory changes in transcription factors. *Cell* 1991; 64: 303-312.
- Jove R, Hanafusa H. Cell transformation by the viral src oncogene. *Ann Rev Cell Biol* 1987; 3: 31-56.
- Hunter T. The proteins of oncogenes. *Sci Amer* 1984; 251: 70-79.
- Bishop JM, Varmus HE. Function and origins of retroviral transformation genes. In: Weiss R, editor. *Molecular biology of tumor viruses, Part III. RNA tumor viruses*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1982: 999-1108.
- Varmus H. An historical overview of oncogenes. In: Weinberg RA, editor. *Oncogenes and the molecular origins of cancer*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989: 3-44.
- Hoppe-Seyler F, Butz K. Molecular mechanisms of virus-induced carcinogenesis: the interaction of viral factors with cellular tumor suppressor proteins. *J Mol Med* 1995; 73: 529-538.
- Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, Duckworth B, Graziani A, Kapeller R, Soltoff S. Oncogenes and signal transduction. *Cell* 1991; 64: 281-302.
- Marshall CJ. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991; 64: 313-326.
- Donehower LA. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 1992; 356: 215-221.
- Weinberg RA. The retinoblastoma gene and cell growth control. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 199-202.
- Xu G, O'Connell P, Weiss R. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990; 62: 599-608.
- Hunter T. Cooperation between oncogenes. *Cell* 1991; 64: 249-270.
- Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; 64: 235-248.
- Bishop JM. Cancer: the rise of the genetic paradigm. *Genes Dev* 1995; 9: 1309-1315.
- Sukumar S. An experimental analysis of cancer: role of ras oncogenes in multistep carcinogenesis. *Cancer Cells* 1990; 2: 199-204.
- Balmain A, Ramsden M, Bowden GT, Smith J. Activation of the mouse cellular Harvey-*ras* gene in chemically induced benign skin papillomas. *Nature* 1984; 307: 658-660.
- Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. *Cancer Res* 1989; 49: 3713-3721.
- Cooper GM. *Oncogenes*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1995: 60-79.
- Cross M, Dexter M. Growth factors in development, transformation and tumorigenesis. *Cell* 1991; 64: 271-280.
- Downward J, Yarden Y, Ullrich A, Schlessinger J, Waterfield M. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-*erbB* oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307: 521-527.
- Gupta SK, Gallego C, Johnson GL. Mitogenic pathways regulated by G protein oncogenes. *Mol Biol Cell* 1992; 3: 123-128.
- Evan GI, Littlewood TD. The role of c-*myc* in cell growth. *Curr Opin Genet Dev* 1993; 3: 44-49.
- Weinberg RA. Tumor-suppressor genes. *Science* 1991; 254: 1138-1146.
- Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-1443.
- Hale AJ, Smith CA, Williams GT. Apoptosis: molecular regulation of cell death. *Eur J Biochem* 1996; 236: 1-26.
- Nakamura T, Williams-Simons L, Westphal H. A human papillomavirus type 18 E6/E7 transgene sensitizes mouse lens cells to human wild-type p⁵³-mediated apoptosis. *Oncogene* 1997; 14: 2991-2998.