

Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια

Ο καρκίνος είναι μια νόσος προκαλούμενη από ογκογονίδια, από ογκοκατασταλτικά γονίδια και από γονίδια microRNA. Οι αλλαγές αυτές είναι συνήθως γεγονότα που αφορούν σε σωματικά κύτταρα, αν και οι μεταλλάξεις των κυτταρικών σειρών γονάδων (γαμέτες) μπορεί να προδιαθέσει το άτομο σε οικογενή εμφάνιση καρκίνου.

Μια απλή γενετική αλλαγή σπάνια είναι επαρκής για την ανάπτυξη κακοήθους όγκου. Τα στοιχεία δείχνουν ότι πρόκειται για μια πολύπλοκη διαδικασία αλληλοδιαδοχικών αλλαγών σε μερικά συχνά αρκετά ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια ή γονίδια microRNA των καρκινικών κυττάρων. Οι όγκοι συχνά διαθέτουν κυτταρογενετικά διαφορετικούς κλώνους, που προέρχονται από αρχικά μεταλλαγμένο κύτταρο μέσω δευτερογενών ή τριτογενών γενετικών αλλαγών. Αυτή η ετερογένεια συνεισφέρει στις διαφορές της κλινικής συμπεριφοράς και της ανταπόκρισης στη θεραπεία όγκων με παρόμοιο διαγνωστικό τύπο. Εκτός από τον αρχικό κλώνο, οι όγκοι μπορούν επίσης να έχουν προγονικά καρκινικά κύτταρα, που όλα αποτελούν ένα φάσμα κυττάρων με διαφορετικές γενετικές αλλαγές και διαφορετικά στάδια διαφοροποίησης. Αυτοί οι πληθυσμοί διαφέρουν στην ευαισθησία στη χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και στις άλλες θεραπείες, καθιστώντας συχνά την κλινική αντιμετώπιση δύσκολη [1].

Τα ογκογονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες όταν ενεργοποιηθούν επάγουν την εμφάνιση κακοήθους εξαλλαγής. Αντίθετα, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορούν να συντελέσουν στην ανάπτυξη καρκίνου μόνο όταν η δράση τους ανασταλεί [2].

Ογκογονίδια και Ογκοκατασταλτικά γονίδια [3]

Τα **Ογκογονίδια** είναι μεταλλαγμένες μορφές γονιδίων που οδηγούν τα φυσιολογικά κύτταρα σε υπερβολική ανάπτυξη και σε μετατροπή τους σε καρκινικά κύτταρα. Πρόκειται για μεταλλάξεις που αφορούν συγκεκριμένα γονίδια του κυττάρου που ονομάζονται πρωτο-ογκογονίδια (τα πρωτο-ογκογονίδια σημειώνονται με το πρόθεμα “c”). Τα πρωτο-ογκογονίδια είναι αυτά που φυσιολογικά ελέγχουν το πόσο συχνά ένα κύτταρο θα διαιρεθεί και το βαθμό με τον οποίο θα διαφοροποιηθεί. Όταν αυτό μεταλλαχθεί, γίνεται δια παντός “διεγερμένο” και τότε το κύτταρο διαιρείται πολύ γρήγορα γεγονός που οδηγεί σε καρκίνο.

Η οδός για τη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη ξεκινά με τον αυξητικό παράγοντα να αγκιστρώνεται στον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα. Το σήμα από τον υποδοχέα αποστέλλεται μέσω ενός μετατροπέα σήματος (*signal transducer*) και παράγεται ένας παράγο-

ντας μεταγραφής (*transcription factor*) που προκαλεί το κύτταρο στην διαίρεσή του. Αν ανιχνευθεί οποιαδήποτε ανωμαλία, το κύτταρο προχωρά σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Σήμερα αναγνωρίζονται περισσότερα από 100 ογκογονίδια και αναμφίβολα θα ανακαλυφθούν πολύ περισσότερα στο μέλλον. Οι επιστήμονες τα έχουν διαχωρίσει σε 5 διαφορετικές τάξεις:

- **Αυξητικοί Παράγοντες:** Αυτά τα ογκογονίδια παράγουν ουσίες που διεγείρουν την ανάπτυξη των κυττάρων. Το πιο γνωστό από αυτά ονομάζεται *sis*. Οδηγεί σε υπερπαραγωγή μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται Αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από αιμοπετάλια (platelet-derived growth factor -PDGF).
- **Υποδοχείς των Αυξητικών παραγόντων:** Είναι οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται ή απενεργοποιούνται από τους αυξητικούς παράγοντες. Όταν είναι ενεργοποιημένοι, διεγείρουν την ανάπτυξη των κυττάρων. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων προκαλούν την δια παντός διέγερσή τους, ενώ σε άλλες περιπτώσεις τα γονίδια απλώς ενισχύονται. Αυτό σημαίνει ότι αντί για τα συνήθη 2 αντίγραφα γονιδίων, παράγονται μερικά ακόμα με αποτέλεσμα την παραγωγή πολλών μορίων υποδοχέων αυξητικών παραγόντων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα κύτταρα να γίνονται ιδιαίτερα επιρρεπή στα αυξητικά σήματα. Τα πιο γνωστά παραδείγματα ενισχυμένων γόνων υποδοχέων αυξητικών παραγόντων είναι τα *erb B* και *erb B-2*. Αυτά είναι μερικές φορές γνωστά ως υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor-EGFR) και human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Η ενίσχυση του γονιδίου HER2 είναι μια σημαντική διαταραχή που απαντάται στο ένα τρίτο των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού.
- **Μετατροπείς σήματος:** Αποτελούν την ενδιάμεση οδό μεταξύ των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα και του κυτταρικού πυρήνα όπου το σήμα γίνεται δεκτό. Όπως και οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων, έτσι και αυτοί μπορούν να ενεργοποιηθούν και απενεργοποιηθούν. Δύο γνωστοί μετατροπείς σήματος είναι οι *abl* και *ras*. Το *abl* ενεργοποιείται στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και αποτελεί το στόχο για τα περισσότερα επιτυχή φάρμακα της νόσου (π.χ. Imatinib). Διαταραχές του *ras* βρίσκονται σε πολλές μορφές καρκίνου.
- **Μεταγραφικοί παράγοντες:** Πρόκειται για τα τελικά μόρια μιας αλυσίδας που ορίζει τη διαίρεση του κυττάρου. Αυτά τα μόρια δρουν πάνω στο DNA και ελέγχουν το ποια

κύτταρα είναι ενεργά στην παραγωγή RNA και πρωτεΐνης. Το πιο γνωστό από αυτά είναι το *myc*. Στον καρκίνο του πνεύμονα, τη λευχαιμία, το λέμφωμα και σε μια μεγάλη ποικιλία νεοπλασιών το *myc* συχνά ενεργοποιείται υπέρμετρα και διεγείρει την κυτταρική διαίρεση. Η ενεργοποίηση του *myc* οφειλόμενη στην t(8,14) (q24,q32) μετάθεση, που παρατηρείται στο λέμφωμα Burkitt και στην οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία από B-κύτταρα απορυθμίζει την έκφρασή του ώστε να χάνεται ο ιδανικός έλεγχος μεταγραφής του [2].

- **Ρυθμιστές του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου:** Τα μόρια αυτά εμποδίζουν τα κύτταρα από το να διαπράξουν την προγραμματισμένη αυτοκτονία όταν γίνουν παθολογικά (απόπτωση).

Όταν τα γονίδια γίνουν υπερενεργά, τότε εμποδίζεται η διαδικασία της φυσιολογικής απόπτωσης. Αυτό οδηγεί στην υπερβολική ανάπτυξη των παθολογικών κυττάρων, που μπορεί να γίνουν νεοπλασματικά. Το πιο καλά περιγραφόμενο γονίδιο είναι το *bcl-2* και συχνά απαντάται σε κύτταρα λεμφώματος.

Καθώς οι επιστήμονες μαθαίνουν όλο και περισσότερα σχετικά με τα ογκογονίδια, θα μπορέσουν να αναπτύξουν φάρμακα για την αναστολή ή διακοπή τους της δράσης τους. Πολλά φάρμακα με στόχο την καταστολή των ογκογονιδίων σήμερα εμφανίζονται ως δυνητικά αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Τα **Ογκοκατασταλτικά γονίδια** είναι φυσιολογικά γονίδια που καταστέλλουν την κυτταρική διαίρεση, βοηθούν την επιδιόρθωση των λαθών του DNA και που καθορίζουν την απόπτωση των κυττάρων. Όταν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια δε δουλεύουν επαρκώς, τότε τα κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν ανεξέλεγκτα, γεγονός που θα οδηγήσει σε καρκίνο. Περίπου 30 ογκοκατασταλτικά γονίδια έχουν αναγνωριστεί, όπως τα *p53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *APC*, και *RBI*.

Σημαντική διαφορά μεταξύ των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι ότι τα πρώτα προέρχονται από την ενεργοποίηση των πρωτο-ογκογονιδίων, ενώ τα δεύτερα προκαλούν καρκίνο όταν είναι απενεργοποιημένα. Άλλη σημαντική διαφορά είναι ότι ενώ η μεγάλη πλειοψηφία των ογκογονιδίων αναπτύσσεται από μεταλλάξεις φυσιολογικών κυττάρων (πρωτοογκογονιδίων) κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου (επίκτητες μεταλλάξεις), οι διαταραχές των ογκοκατασταλτικών γονιδίων μπορούν να κληρονομηθούν.

Τύποι ογκοκατασταλτικών γονιδίων:

- **Γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση:** Μερικά ογκοκατασταλτικά γονίδια βοηθούν τον έλεγχο της κυτταρικής αναπαραγωγής και ανάπτυξης. Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (RBI) αποτελεί παράδειγμα ενός τέτοιου γονιδίου. Οι διαταραχές του RBI γονιδίου μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνο του οφθαλμού, αλλά και σε άλλους τύπους καρκίνου σε βρέφη. Όλα τα χρωμοσώματα βρίσκονται ανά ζεύγη, σε δύο αλληλόμορφα αλληλία. Όταν η κληρονομούμενη μετάλλαξη του RBI γόνου αφορά στον ένα αλληλόμορφο γόνο, τότε δεν εμφανίζεται καρκίνος, και το άτομο που φέρει τη μετάλλαξη θεωρείται ετεροζυγώτης για τη νόσο. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του παιδιού, μια τυχαία μετάλλαξη μπορεί να συμβεί στο φυσιολογικό αντίγραφο του RBI γόνου και τότε θα εκδηλωθεί η νόσος του ρετινοβλαστώματος. Οι επιστήμονες ονομάζουν αυτή τη διαδικασία απώλειας της ετεροζυγωτίας και βρίσκει εφαρμογή στις περισσότερες διαταραχές των ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
- **Γονίδια που επιδιορθώνουν το DNA:** Μια δεύτερη ομάδα ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι υπεύθυνη για την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA. Κάθε φορά που ένα κύτταρο ετοιμάζεται για κυτταρική διαίρεση, θα πρέπει να διπλασιάσει το DNA του, διαδικασία που δεν είναι πάντα τέλεια, καθώς είναι δυνατόν να συμβούν λάθη αντιγραφής. Όταν τα γονίδια που επιδιορθώνουν το DNA δε δουλεύουν επαρκώς, τότε διαφεύγουν μεταλλάξεις που επιτρέπουν την παραγωγή ογκογονιδίων και παθολογικών ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας αποτελούν τα γονίδια που κωδικοποιούν τον οικογενή μη πολυποειδή καρκίνο του παχέος εντέρου. Όταν τα γονίδια δεν επιδιορθώσουν τα λάθη του DNA, τότε εμφανίζεται η συγκεκριμένη νεοπλασία .
- **Γονίδια που προκαλούν κυτταρική απόπτωση:** Αν υπάρχει τέτοια βλάβη στο DNA ενός κυττάρου που είναι πολύ μεγάλη για να αποκατασταθεί από τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, τότε το γονίδιο *p53* είναι υπεύθυνο για την καταστροφή του κυττάρου μέσω κυτταρικής απόπτωσης. Αν το *p53* δε δουλεύει ικανοποιητικά, τότε τα κύτταρα με τη μεγάλη βλάβη του DNA συνεχίζουν να αναπτύσσονται με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρκίνου. Οι διαταραχές του *p53* είναι καμιά φορά κληρονομούμενες, όπως στο σύνδρομο Li-Fraumeni. Τα άτομα με σύνδρομο LFS έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ενός αριθμού νεοπλασιών, όπως καρκίνου των μαλακών μορίων και του εγκεφάλου, οστεοσάρκωμα, και λευχαιμία.. Πολλοί σποραδικοί (μη κληρονομούμενοι όγκοι) καρκίνοι, όπως καρκίνος του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού

καθώς και άλλοι όγκοι που φέρουν μεταλλαγμένο *p53* εντός του όγκου.

Παραδείγματα εφαρμογής ογκογονιδίων / ογκοκατασταλτικών γονιδίων : Μοριακές οδοί που καθορίζουν την καρκινογένεση [2].

Συγκεκριμένα ογκογονίδια συνδέονται στενά με ορισμένες κακοήθειες υποδηλώνοντας μία σχέση αιτίου-αιτιατού ανάμεσα τους. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) χαρακτηρίζεται από μία γενετική αναδιάταξη που οδηγεί σε συγχώνευση την αρχή του γονιδίου *bcr*, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22 με το πρωτοογκογονίδιο *abl* του χρωμοσώματος 9. Η πρωτεΐνη που προκύπτει ως προϊόν του υβριδικού γονιδίου ενεργοποιεί τη δράση της τυροσινικής κινάσης του *abl* και σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί την άμεση αιτία του φαινοτύπου της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Το 10-25% των νέων περιπτώσεων Οξείας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας (ΟΛΛ) φέρει την ίδια αντιμετάθεση t(9;22), αλλά η αναδιάταξη συμβαίνει σε μια ελαφρώς διαφορετική περιοχή του γονιδίου δημιουργώντας έτσι μια μικρότερη *bcr-abl* ογκοπρωτεΐνη με αυξημένη βιοχημική δραστηριότητα. Έτσι, το υβρίδιο *bcr-abl* όχι μόνο προκαλεί μια συγκεκριμένη αιματολογική ασθένεια, την ΧΜΛ, αλλά και μικρές διαφοροποιήσεις της ίδιας αλλοιωμένης πρωτεΐνης καταλήγουν σε διαφορετική κλινική εικόνα, την ΟΛΛ.

Ένα άλλο παράδειγμα νεοπλασματικής εξεργασίας που σχετίζεται με την παρουσία συγκεκριμένου ογκογονιδίου, αποτελεί η αντιμετάθεση t(15;17) που βρίσκεται αποκλειστικά στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ). Στην συγκεκριμένη περίπτωση προκαλείται συγχώνευση του υποδοχέα α του ρετινοϊκού οξέος (RARA) με έναν άλλο μεταγραφικό παράγοντα, τον PML. Η ανώμαλη πρωτεΐνη που προκύπτει δεν ανευρίσκεται σε καμιά άλλη νεοπλασία. Επίσης, αναδιατάξεις στο *bcl/2* γενετικό τόπο και αντιμεταθέσεις που αφορούν τα *myc* πρωτοογκογονίδια ανευρίσκονται μόνο σε λεμφώματα.

Σε συμπαγείς όγκους, έχουν αναγνωριστεί γενετικές διαταραχές στο *ret* ογκογονίδιο, ενώ μεταλλάξεις της σπερματικής γραμμής που αφορούν στον υποδοχέα τυροσινικής κινάσης προκαλούν το κληρονομικό σύνδρομο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN). Μεταλλάξεις της σπερματικής γραμμής στο APC γονίδιο προκαλούν καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ αλλοιώσεις των *BRCAl* και *BRCAl2* γονιδίων προκαλούν κυρίως καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών.

Η σχεδόν αποκλειστική σχέση μεταξύ ορισμένων γονιδίων και της εμφάνισης συγκεκριμένων τύπων καρκίνου, υποδεικνύει μια πιθανή λειτουργία «θυρωρών» αυτών των γονιδίων. Αν και ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας τους δεν είναι γνωστός, πιθανολογείται

ότι η δράση αυτών των γονιδίων μπορεί να είναι υπεύθυνη για την διατήρηση του μη καρκινικού φαινοτύπου σε συγκεκριμένους ιστικούς τύπους.

Λιγότερο αποκλειστικές συσχετίσεις μεταξύ γονιδίων και καρκίνου συμβαίνουν συχνότερα βοηθώντας στην χαρτογράφηση των οδών νεοπλασματικής εξέλιξης. Γονιδιακός πολλαπλασιασμός ή υπερέκφραση του *HER-2* γονιδίου βρίσκεται στο 20-30% των περιπτώσεων με διηθητικό καρκίνο μαστού και συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Η παρουσία του μεταλλαγμένου γονιδίου *HER-2* (όταν υπάρχει) σε όλα τα εξελικτικά στάδια καρκίνου του μαστού, υποδηλώνει ότι η διαταραχή στον γενετικό τόπο *HER-2* εμφανίζεται σε πρώιμο στάδιο της ογκογένεσης του καρκίνου του μαστού και πιθανώς καθορίζει μια διακριτή οδό εξέλιξης του καρκίνου. Παρόμοια ευρήματα έχουν παρουσιαστεί και σε άλλες μορφές καρκίνου: μεταλλάξεις στο *p53* εμφανίζονται μόνο σε περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου μήτρας που δεν σχετίζεται με τον ιό HPV. Μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *ras* έχουν ανιχνευθεί στο 20% της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, αλλά είναι πολύ σπάνιες στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία (είτε στη χρόνια είτε στη βλαστική φάση) ή στις οξείες προμυελοκυτταρικές λευχαιμίες.

Η μονογονιδιακή έναρξη της νεοπλασίας όχι μόνο ορίζει μια συγκεκριμένη μοριακή οδό που οδηγεί στην καρκινογένεση, αλλά μπορεί να προδικάζει και μερικά χαρακτηριστικά του όγκου. Περιπτώσεις ΟΛΛ που φέρουν το υβρίδιο *bcr-abl* σχετίζονται με πρόωρες υποτροπές γεγονός που εξηγεί την πτωχή πρόγνωση της ΟΛΛ σε ενήλικες ασθενείς (όπου η συχνότητα *bcr-abl* κυμαίνεται μεταξύ 25-40% των περιπτώσεων) σε σύγκριση με τα παιδιά (όπου η αντίστοιχη συχνότητα είναι μόλις 5%). Υπερέκφραση ή γονιδιακός πολλαπλασιασμός του *HER-2* απαντώνται συχνά στο πορογενές καρκίνωμα του μαστού αλλά σπάνια στο λοβώδες. Ο γονιδιακός πολλαπλασιασμός του *N-myc* γονιδίου παραμένει ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες που προδικάζει πτωχή πρόγνωση του παιδικού νευροβλαστώματος.

Συμπερασματικά, οι ογκογονιδιακές μεταλλάξεις χρησιμεύουν όχι μόνο στη διαγνωστική προσπέλαση του καρκίνου, αλλά εφαρμόζονται και ως προγνωστικοί δείκτες και δείκτες παρακολούθησης της έκβασης.

Κληρονομούμενες και μη κληρονομούμενες μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γόνων [3].

Πολλές μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων έχουν βρεθεί σε πολλούς καρκίνους. Για παράδειγμα, οι διαταραχές του *p53* βρίσκονται σε πάνω από το 50% των ανθρωπίνων νεοπλασιών. Επίκτητες μεταλλάξεις του γονιδίου *p53* επηρεάζουν ένα μεγάλο φάσμα νεοπλασμάτων, όπως του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και άλλων. Πιστεύεται ότι το

συγκεκριμένο γονίδιο είναι το πιο συχνά μεταλλάσσόμενο γονίδιο του ανθρώπου. Παρόλα αυτά επίκτητες αλλαγές και πολλών άλλων ογκοκατασταλτικών γονιδίων επίσης συνεισφέρουν στην ανάπτυξη σποραδικής μορφής καρκίνου.

Στον παρακάτω Πίνακα 1, παρατίθενται συνοπτικά οι πιο συχνά κληρονομούμενες μορφές καρκίνου με τα ονόματα των υπεύθυνων μεταλλαγμένων γονιδίων. Επίσης αναφέρονται και οι μη κληρονομούμενες μορφές καρκίνου όπου απαντώνται επίκτητες μεταλλάξεις των γονιδίων.

Πίνακας 1. Γονιδιακές μεταλλάξεις και έκφραση κληρονομούμενων ή μη νεοπλασιών [3]

Κληρονομούμενη μορφή καρκίνου	Παθολογικό γονίδιο	Άλλες μη κληρονομούμενες μορφές καρκίνου σχετικές με τον ίδιο γόνο
Ρετινοβλάστωμα	RBI	Πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου
Σύνδρομο Li-Fraumeni (σάρκωμα, όγκοι εγκεφάλου, λευχαιμία)	p53	Πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου
Μελάνωμα	INK4a	Πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου
Ορθοπρωκτικός καρκίνος (στα πλαίσια οικογενούς πολυποδίασης)	APC	Οι περισσότεροι καρκίνοι ορθού-πρωκτού
Ορθοπρωκτικός καρκίνος (χωρίς πολυποδίασης)	MLH1, MSH2, or MSH6	Καρκίνος του ορθού/πρωκτού, του στομάχου και του ενδομητρίου
Καρκίνος του μαστού και ωοθηκών	BRCA1, BRCA2	Σπάνιες μορφές καρκίνου των ωοθηκών
Όγκος του Wilms	WT1	Όγκοι του Wilms
Όγκοι του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου	NF1, NF2	Λίγες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος, μελανώματα και νευροβλάστωμα
Καρκίνος του νεφρού	VHL	Συγκεκριμένοι τύποι καρκίνου του νεφρού

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] Carlo M. Croce Oncogenes and cancer. NEJM 358;5 501-511, January 31, 2008

[2] Lee Goldman and J. Claude Bennett Νοσολογία του Cecil 2003, Εκδόσεις Πασχαλίδη, τόμος II Κεφ: 191 Ουκογονίδια και κατασταλτικά γονίδια: Γενετικός έλεγχος καρκίνου

σελ.1502-1504.

[3]http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_1_4x_oncogenes_and_tumor_suppressor_genes.asp Oncogenes and Tumor Suppressor Genes