

# Die Biologie der Onkogene

## The Biology of Oncogenes

Helga Rübsamen-Waigmann, K. Strebhardt, Frankfurt

### Zusammenfassung:

*Onkogene wurden zuerst als dominante, maligne transformierende Gene in den Genomen von Retroviren identifiziert. In normalen Zellen existieren eng verwandte Gene, die phylogenetisch hochkonserviert sind und wichtige regulatorische Funktionen bei Differenzierung und Wachstum haben. Diese Gene werden als Proto-Onkogene bezeichnet. Onkogene haben häufig ähnliche, jedoch aberrante enzymatische oder regulatorische Aktivitäten wie die normalen Gene. Sie werden in verschiedene Klassen eingeteilt (Proteinkinasen, GTP-bindende Proteine, Wachstumsfaktor-Analoga, nukleäre Proteine, Wachstumsfaktor-Rezeptor-Analoga). Die normalen Funktionen der Proto-Onkogene werden schon ansatzweise verstanden. So regeln beispielsweise die Analoga der Tyrosinkinase-Onkogene unter anderem die Hämatopoese. Ein neuer Vertreter dieser Gruppe wurde von uns isoliert und als c-tkl bezeichnet.*

*Onkogene treten in malignen Geweben auch unabhängig von Retroviren auf. Mit DNA aus Tumoren gelang es in Transfektionsexperimenten, normale Zellen zu transformieren. Die Analyse zeigte, daß ein Onkogen in die Zellen eingeschleust worden war, das man schon von Experimenten mit Retroviren kannte. Gene, die das Transformations-Potential der Onkogene inhibieren, werden als Tumor-Suppressor-Gene bezeichnet und stellen einen neuen Zweig der Krebsforschung dar.*

*Insgesamt ist die Entstehung einer Krebszelle immer an eine oder mehrere genetische Veränderungen gebunden, die ein regulatorisch wichtiges normales Gen funktionell ändern oder es zur falschen Zeit, in der falschen Zelle oder in der falschen Menge exprimieren. Diese genetische Änderung kann angeboren sein, sie kann durch die Infektion mit Viren, durch Strahlen, durch chemische Karzinogenese oder durch spontane Mutation erfolgen. Die Tatsache, daß heute eine Vielzahl von Genen bekannt ist, deren Veränderung Krebs induziert, läßt für die Zukunft eine wesentlich verbesserte Tumor-Diagnostik und eine spezifischere Therapie erwarten. Die systematische Aufklärung der Genome höherer Organismen dürfte für das Studium der Tumor-Suppressorgene und der Onkogene neue Erkenntnisse liefern.*

### Schlüsselwörter:

Onkogene – Tyrosinkinase – Krebs – c-tkl

### Summary:

*Oncogenes were originally discovered as single, dominantly transforming genes in the genomes of acutely transforming retroviruses. Proto-oncogenes are genes within normal cells, which are closely related to oncogenes. They exhibit normal metabolic functions in cells, but when altered genetically can act as transforming genes (oncogenes). According to their biochemical functions, oncogenes are subdivided into different classes (protein kinases, GTP-binding proteins, growth-factor-analoga, nuclear proteins and analoga of hormone receptors). Recently, we isolated a new member of the tyrosine kinase family. Among other functions, this group of enzymes plays a key-role in the regulation of hematopoiesis. The new gene was named c-tkl.*

*Oncogenes are present in cancer cells also without infection by a retrovirus. While retroviral infection will introduce an aberrant gene, carcinogenesis without retroviruses occurs through alterations of the proto-oncogenes present within the cell. During the past years, anti-oncogenes were discovered. These recessive genes inhibit the transforming potential of oncogenes and failure of their function results in a cancer cell.*

*Carcinogenesis is thus viewed as the expression of either functionally altered genes, or the expression of a protooncogene at the wrong time, within the wrong cell or at a wrong amount. The genomic alterations leading to such changes can be inherited, introduced by viral infection, induced by chemical carcinogenesis, spontaneous mutation or radiation. It can be expected that the study of the genomes of higher organisms will shed further light on the function of tumor-suppressor genes as well as on proto-oncogenes and that knowledge of the genes leading to a cancer cell will greatly improve cancer diagnostic and eventually also therapy.*

### Keywords:

oncogenes – tyrosin kinases – cancer – c-tkl

## Einleitung

Ellermann und Bang isolierten 1908 das erste Retrovirus. Ihnen war es gelungen, bei gesunden Hühnern Leukämie hervorzurufen, indem die Tiere mit einem filtrierbaren Extrakt von Leukämie-Zellen kranker Tiere infiziert wurden. Die Entdeckung des ersten Tumorstoffes fand jedoch keine entsprechende Würdigung, da zu diesem Zeitpunkt Leukämie noch nicht als neoplastische Krankheit erkannt war.

1911 gelang es Peyton Rous zu demonstrieren, daß ein filtrierbares Agens aus einem spontanen Hühner-Sarkom in der Lage war, denselben Tumor bei anderen Hühnern hervorzurufen (1). Diese Entdeckung, zu einer Zeit, in der man Viren noch nicht kannte, zeigte, daß ein infektiöses Agens onkogenes Potential besaß. Später wurde nachgewiesen, daß das Agens ein Virus war und es wurde nach seinem Entdecker Rous-Sarkom-Virus genannt. Im Alter von 87 Jahren erhielt Rous schließlich für diese bahnbrechende Entdeckung im Jahre 1966 den Nobelpreis. Dennoch hätten Ellermann und Bang ihn gleichermaßen verdient.

1951 identifizierte Gross erstmals Retroviren als Erreger einer Mäuseleukämie, gefolgt von Isolierungen von Retroviren aus Ratte, Katze, Schwein, Rind und Affe in den 60er Jahren. Anfang der 80er Jahre kamen humane Retroviren dazu. Diese wurden HTLV (= human t-cell leukemia virus) genannt, verursachen aber neben der adulten T-Zell-Leukämie auch degenerative neurologische Erkrankungen wie die tropische spastische Paraparese (TSP). Seither gewinnt die Retrovirologie immer mehr an Bedeutung, nicht zuletzt durch die Bearbeitung der Lenti-Viren, die in Form der HIV- oder AIDS-Viren aller Aufmerksamkeit erregen und sich wie HTLV durch den Massentourismus und den internationalen Drogenmißbrauch erstmalig in der Menschheitsgeschichte weltweit ausbreiten.

Akut transformierende Retroviren waren jedoch seit ihrer Entdeckung für alle Bereiche der Krebsforschung als Modellsysteme von großer Bedeutung, um den Mechanismus der Karzinogenese zu studieren. Ihr Genom, das ca. ein Millionstel der Erbinformation der menschlichen Zelle enthält, hat dennoch genug Information, um maligne Entartung zu induzieren. Anfang der 70er Jahre zeigten Vogt und Duesberg am Beispiel des Rous-Sarkom-Virus, daß innerhalb des viralen Genoms wiederum nur ein einziger Genabschnitt, das „Onkogen“, notwendig und hinreichend zur Tumorentstehung war. Da dieses Gen Sarkome induzierte, nannte man es src.

## Onkogene und Proto-Onkogene

Spätere Untersuchungen an anderen akut transformierenden Viren zeigten, daß Onkogene Bestandteile der Genome aller akut transformierender Retroviren sind. Sie machen das Transformationspotential dieser Viren aus (2). Heute sind etwa 35 retrovirale Onkogene bekannt. Nach der Entdeckung des Onkogens src stellte sich die Frage, ob die maligne Transformation durch eine neue genetische Information oder durch die Aberration einer zellulären Information zustande kommt. Es gelang Stehelin, Varmus und Bishop nachzuweisen, daß src das Homolog eines zellulären Genes ist, das sodann c-src (= cellular src) genannt wurde. Ferner zeigte sich, daß c-src ein in der Phylogenese hoch-konserviertes Gen ist (c-src von Drosophila hat mit dem menschlichen c-src noch über 80% Homologie), ein erster Hinweis, daß es sich um ein funktionell sehr wichtiges Gen handeln muß. Bei

allen anderen retroviralen Onkogenen hat man in der Folgezeit Homologe in normalen Zellen gefunden, die meistens ebenfalls phylogenetisch hoch-konserviert waren. Proto-Onkogene sind somit Gene, die in gesunden Zellen Schlüsselfunktionen bei Metabolismus, Proliferation und Differenzierung übernehmen. Sie wurden durch Aufnahme in das virale Genom verändert und erhielten transformierende Eigenschaften. In einigen Fällen reichen minimale Veränderungen, z. B. eine Punktmutation, die zum Austausch einer Aminosäure führt, um die normale Funktion der Proto-Onkogene außer Kontrolle geraten zu lassen (3).

## Die biochemischen Funktionen der Onkogene

1976 gelang es Erikson (heute an der Harvard Universität) zu beweisen, daß das src-Gen des Rous-Sarkom-Virus für ein Protein kodiert, das allein für die transformierenden Eigenschaften des Virus verantwortlich ist. Es wurde pp60<sup>v-src</sup> (= Phosphoprotein vom Molekulargewicht 60 000 Da, kodiert vom viralen src Gen) genannt. Ein Jahr später entdeckte wiederum sein Labor, daß pp60<sup>v-src</sup> eine enzymatische Funktion besaß: pp60<sup>v-src</sup> war eine Proteinkinase, die das endständige Phosphat auf andere Proteine übertrug. Von Hunter wurde sodann bewiesen, daß pp60<sup>v-src</sup> diese Proteine weder an Serin noch an Threonin, sondern an Tyrosin phosphorylierte. Dies war neu in der Biochemie: Tyrosinkinasen waren bis dahin unbekannt. Es stellte sich damit sofort die Frage, ob Transformation auf der Phosphorylierung der „falschen“ Aminosäure beruht. Viele Gruppen zeigten jedoch, daß man zwar in Tumoren erhöhte Tyrosinkinase-Spiegel messen kann, daß aber auch das normale Protein aus der Zelle, pp60<sup>c-src</sup> eine Tyrosin-spezifische Kinase ist (4, 5). Die Identifizierung weiterer Onkogene ließ weitere Kinaseaktivitäten entdecken, von denen einige beträchtliche Zahl Tyrosinkinasen sind, andere aber auch Serin/Threonin-spezifisch sind.

Unserer Arbeitsgruppe gelang es, ein neues Mitglied der src-Familie aus Hühnerzellen zu isolieren. Dieses sogenannte tk1-(tyrosine-kinase related to lck)-Gen ist in der Gruppe der Protein-Tyrosin-Kinasen am engsten mit c-lck und c-hck verwandt (6). Es handelt sich hier um Gene, die vornehmlich in Zellen des blutbildenden Systems exprimiert werden. Das c-tkl Transkript hat eine Größe von 3,8 kb und ist in großer Häufigkeit in der Milz und im Gehirn von Hühnern zu finden. Untersuchungen mit c-tkl als radioaktiver Sonde haben gezeigt, daß dessen Gegenstück auch in humanen Lymphozyten exprimiert wird. Northern-Blot-Experimente mit der genannten Sonde haben gezeigt, daß sogar zwei Typen von humanen Transkripten erkannt werden: 3,7 kb und 11,5 kb.

Neben Kinaseaktivitäten wurden aber auch andere Funktionen bei Onkogenen und Proto-Onkogenen entdeckt. Zu diesen gehören GTP-Bindung, DNS-Bindung mit nukleärer Lokalisation, Wachstumsfaktor-Aktivität und die Funktion von Wachstumsfaktor-Rezeptoren. Eine Übersicht über die derzeit bekannten biochemischen Aktivitäten der wichtigsten Onkogene und deren zellulären Vorläufer gibt Tabelle 1.

## Die Entdeckung von Onkogenen unabhängig von Retroviren

In den 80er Jahren fanden Robert Weinberg und Mitarbeiter vom Massachusetts Institute of Technology (MIT), daß

die DNA von Tumoren des Menschen (Blasenkarzinom) in Mäusezellen gebracht, einige dieser Zellen in Tumorzellen verwandelte. Isolierte man aus diesen Zellen wiederum DNA und brachte sie in neue Zellen ein, ließ sie

Tab. 1: Biochemische Funktionen von Onkogenen und Proto-Onkogenen

Onkogen	subzelluläre Lokalisation	Funktion bzw. Enzymaktivität
<b>Klasse 1: Proteinkinasen</b>		
<b>a) Tyrosinkinasen, Nicht-Rezeptor-Typ</b>		
src	Plasmamembran und zytosolisch	Tyrosin-spezifische Proteinkinase
yes	Plasmamembran	"
fgr	?	„ selektiv in Monozyten exprimiert
abl	Plasmamembran und Zytoplasma c-ablIV	Tyrosin-spezifische Proteinkinase c-ablIV ist im Kern
fps	Zytoplasma	"
fes	Zytoplasma	"
ros	Zytoplasma	"
tkl	Zytoplasma	"
lck	Plasmamembran	„ c-lck ist mit dem CD4-Antigen des T-Lymphozyten assoziiert
hck	Plasmamembran	PTK, selektiv in myeloiden Zellen, v. a. Granulozyten
<b>b) Tyrosinkinasen, Rezeptor-Typ</b>		
erb B	transmembran, in Plasmamembran	" aberranter EGF-Rezeptor
fms	transmembran, in Plasmamembran	Tyrosin-spez. Kinase aberranter CSF-1-Rezeptor
kit	transmembran	Tyrosin-spez. Kinase
<b>c) Serin/Treonin-spezifische Proteinkinasen</b>		
mos	Zytoplasma	Serin-Threonin-spez. Kinase
raf=miI	Zytoplasma	"
<b>Klasse 2: GTP-bindende Proteine</b>		
H-ras	Plasmamembran	Guanin-Nukleotid-bindendes Protein m. GTPase-Aktivität
K-ras	"	"
<b>Klasse 3: Wachstumsfaktoren</b>		
sis	wird sezerniert	Untereinheit des PDGF (= plateletderived growth factor)
<b>Klasse 4: Kernproteine</b>		
myc	Zellkern	DNS-bindend
myb	Zellkern	"
fos	Zellkern	DNS-bindend, AP-1-Transkriptions-Aktivator
jun	Zellkern	"
ski	Zellkern	"
<b>Klasse 5: Hormon-Rezeptor ohne Proteinkinase-Aktivität</b>		
erbA	Zytoplasma	Thyroid-Hormon-Rezeptor-Analog
<b>Nicht klassifiziert:</b>		
rel		
ets		

Anmerkung: Die Tabelle umfaßt nicht alle bekannten Onkogene, sondern lediglich die am besten studierten Vertreter der jeweiligen Gruppen.

neue transformierte Zellen entstehen. Diese „transformierende DNA“ bestand aus Hunderttausenden von Genen. Die onkogene Information konnte aber durch mehrere solcher Transfektions-Experimente auf einige wenige Gene eingengt werden. Durch „Klonieren“ wurde eine Genbank erstellt, die eine Vielzahl von rekombinanten DNA-Fragmenten enthielt. Hieraus ließ sich ein Fragment humaner DNA isolieren, das allein 3T3-Mäuse-Zellen transformieren konnte. Der Vergleich der Nukleotidsequenzen des Proto-Onkogens aus gesunden Zellen und des korrespondierenden Onkogens aus dem Tumor ergab einen einzigen Nukleotid-Austausch. Anstelle eines Guanins im Proto-Onkogen fand sich ein Thymin im Onkogen. Die Analyse der Aminosäuresequenz zeigte einen Wechsel von Glyzin zu Valin im tumorigenen Protein (7).

Das unabhängig von Retroviren entdeckte Onkogen war zudem identisch mit dem Tumorgen des Harvey-Murine Sarkoma Virus H-ras (s. Tab. 1). Daraus ergab sich, daß Onkogene humaner Tumoren (wie im Falle des Blasenkarzinoms) sich von den korrespondierenden Genen normaler Zellen nur in einer Punktmutation in der DNA-Sequenz unterscheiden können und, daß solche Veränderungen spontan (Blasenkarzinom) oder durch Aufnahme des Gens in ein Retrovirus entstehen können. Kurze Zeit später wurde gefunden, daß chemische Karzinogene ebenfalls durch Mutation ras-Onkogene produzierten, die sich nur geringfügig in der Aminosäuresequenz von dem Proto-Onkogen-Produkt unterschieden. Abschließend sei darauf hingewiesen, daß neben der Entdeckung von Onkogenen durch die soeben beschriebenen Transfektions-Experimente auch Onkogene aus dem Studium von DNS-haltigen Tumoviren bekannt sind. Im Gegensatz zu den Onkogenen der Retroviren sind diese Gene aber nicht mit zellulären genetischen Informationen verwandt. Ihre Proteine können aber mit zellulären Proto-Onkogen-Produkten assoziieren und diese funktionell verändern, wie am Beispiel des mT-Antigens des Polyoma-Virus gezeigt wurde, welches mit c-src assoziiert und dessen Kinaseaktivität erhöht.

## Onkogene und Chromosomen-Brüche

1985 beschrieb Jorge J. Yunis 51 spezielle Regionen in Chromosomen von Menschen, die leicht brechen und sich auch durch das Auftreten von gehäuften Punktmutationen auszeichnen. Diese „fragilen Stellen“ entgehen der normalen Mitoseverdichtung (8). Yunis fand, daß 20 der 51 „fragilen Stellen“ mit Chromosomendefekten korrespondieren, die bereits mit Leukämien und malignen, soliden Tumoren assoziiert sind. Von den 17 Onkogenen, die sich in Chromosomen des Menschen befinden, liegen sieben auf oder in nächster Nähe von „fragilen Stellen“. Folinsäuremangel erhöht die Fragilität. Bis jetzt beruht die Empfehlung an Menschen aus Familien mit gehäuften Tumorkomplexen, eine folinsäurereiche Diät einzuhalten, allerdings auf Vermutungen.

Leder beschrieb biologische „Schaltungen“, die Gene kontrollieren, die die Immunglobulin-Synthese bestimmen. Auf seiner und der Arbeit anderer Gruppen beruht die Erkenntnis, daß c-myc in B-Zell Tumoren reifer B-Zellen häufig durch chromosomale Translokation aktiviert ist (9). Allerdings ist auch bekannt, daß diese genetische Veränderung allein nicht ausreichend für die maligne Transformation ist.

Auch Tyrosinkinasen könnten im Zusammenhang mit Chromosomen-Brüchen und -Translokationen wichtig sein. Ihre Gene scheinen, soweit bekannt ist, auf bestimmten

Chromosomen konzentriert: Die Proto-Onkogene c-src und c-hck befinden sich beide beispielsweise auf Chromosom 20 des Menschen (10). C-fgr und c-lck sind auf Chromosom 4 lokalisiert (11). c-abl ist in > 90% aller Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie strukturell verändert, häufig durch eine Translokation des c-abl Gens vom Chromosom 9 zur bcr-region (= Breakpoint cluster region) des Chromosoms 22 (Bildung des Philadelphia-Chromosoms). Auch die myelodysplastischen Syndrome und akuten myeloischen Leukämien, die beim „5q-Syndrom“ entstehen können, unterstützen die Vermutung, daß die PTK c-fms hierbei eine Rolle spielt, da das Gen für c-fms im q-Bereich des Chromosoms 5 liegt (12).

Nicht nur die enge genomische Verflechtung zeichnet die Protein-Tyrosin-Kinasen aus, sondern auch die gleiche Intron-Exon-Struktur macht sie für eine genaue Analyse interessant. Beide Aspekte weisen darauf hin, daß die genannten Gene evolutionär den gleichen Ursprung besitzen und wegen des hohen Maßes an Konservierung einem großen Selektionsdruck unterliegen. Zukünftig gilt es die genomische Struktur und die Lokalisation von Proto-Onkogenen weiter zu untersuchen, um aus diesen Studien weitere Rückschlüsse auf die Funktion dieser Gene zu ziehen. In diesem Sinne läßt die Genomforschung weitere wesentliche Erkenntnisse für die Krebsforschung erwarten.

## Proto-Onkogene und die Regulierung der Hämatopoese

Die normalen Funktionen der Proto-Onkogene sind heute noch nicht vollständig verstanden. Allerdings wird zunehmend klar, daß es Proto-Onkogene gibt, die sehr generelle Funktionen bei der Regulierung zellulären Wachstums haben, wie z. B. c-myc und andere, die eher differenzierungsspezifisch exprimiert werden und deren Produkte daher entweder nur in bestimmten Zellen oder in bestimmten Phasen der Embryonalentwicklung auftreten. So wird beispielsweise die PTK c-fgr nur in Monozyten exprimiert, hck nur in myeloiden Zellen und lck nur in T-Zellen. Da die Hämatopoese ein sehr gutes Beispiel zellulärer Differenzierung ist, seien die dabei bislang bekannten Beiträge von Proto-Onkogenen näher beschrieben. Dies bedeutet allerdings keineswegs, daß die erwähnten Proto-Onkogene nur hier eine Rolle spielten.

Abbildung 1 gibt die Entstehung der verschiedenen Zellen des Blutes aus der pluripotenten Stammzelle wieder. Aus dieser spaltet sich die B-Zell-Linie, die T-Zell-Linie und die myeloide Stammzelle ab. Die Zuordnung der Proto-Onkogene, deren Expression bislang in den jeweiligen Zellen bekannt ist, ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Dieses Bild soll keineswegs suggerieren, daß es vollständig sei, erlaubt aber eine erste Übersicht.

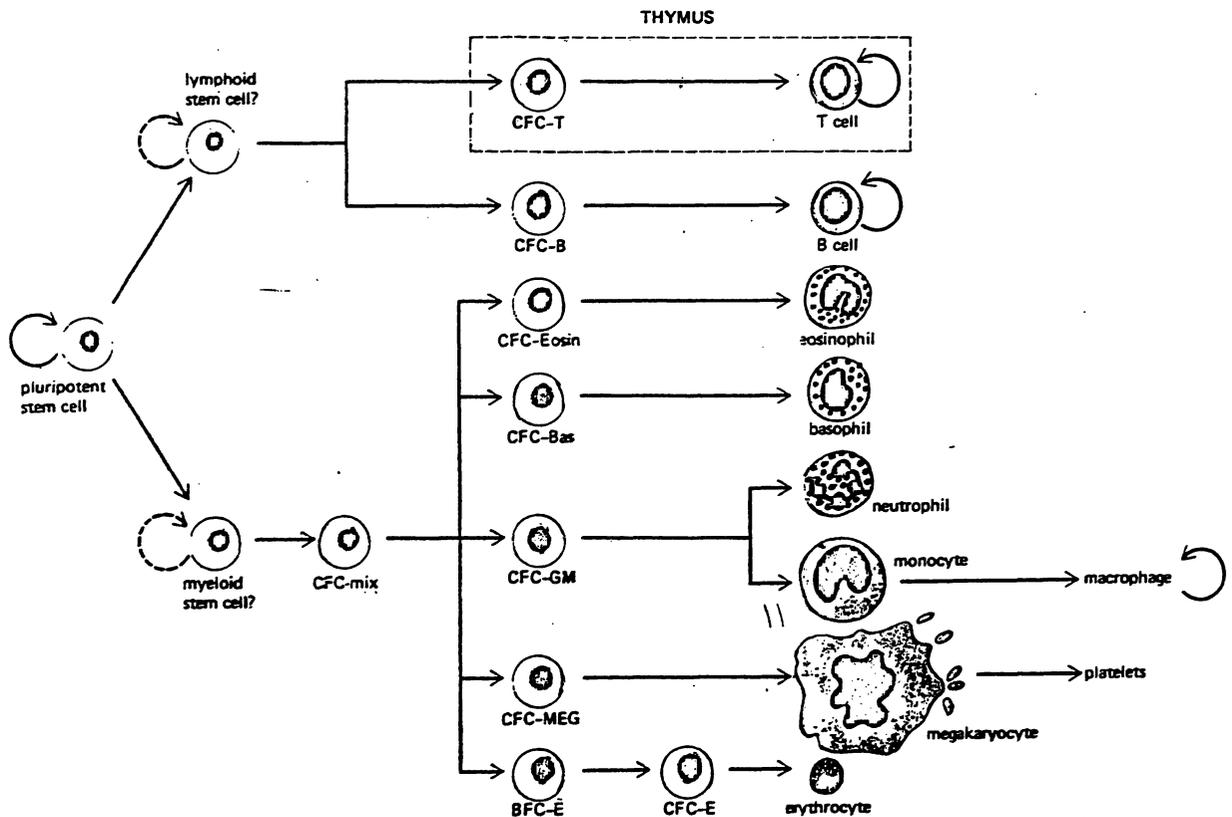
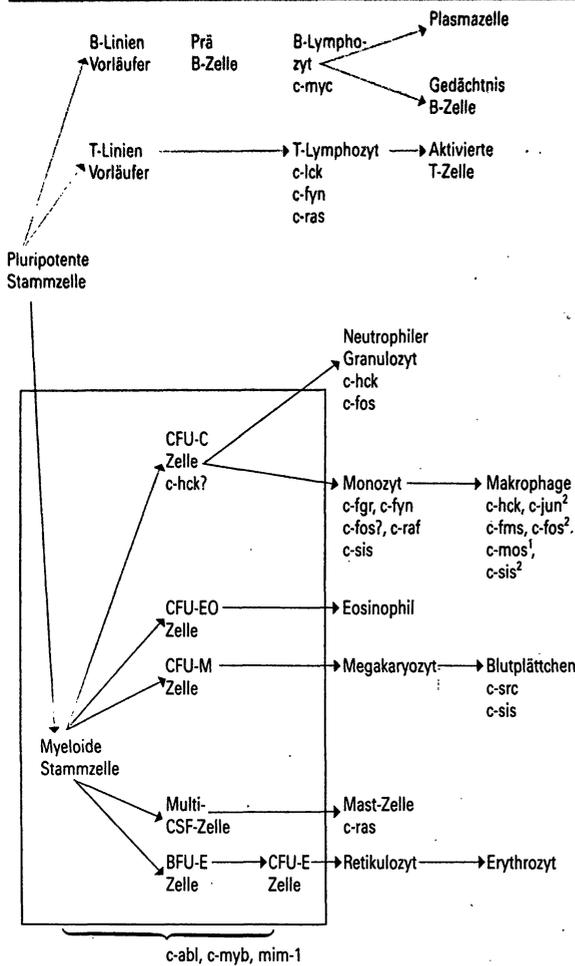


Abb. 1: zeigt im schematischen Überblick den Weg von der multipotenten Stammzelle über die verschiedenen und unterschiedlich stark differenzierten Vorläuferzellen bis zu den reifen Blutzellen, die ihre Fähigkeit zur Proliferation verloren haben.

Quelle: Alberts, Bray, Lewis, Raff, Roberts, Watson: Molecular Biology of the Cell (1989), S. 979, Garland Publishing, Inc.

Tab. 2: <sup>1</sup> Transient, bei der Reifung exprimiert, <sup>2</sup> nur nach Aktivierung der Makrophagen exprimiert

Die Expression von Proto-Onkogenen während der Hämatopoese



Anmerkungen:

- c-kit wird nur in hämatopoetischem Gewebe während der fetalen Entwicklung exprimiert (frühe Phase der erythroiden und myeloiden Differenzierung)
- alle sich teilenden Zellen exprimieren c-myc, es wurde daher nicht in allen Fällen angegeben
- die c-myb-Expression nimmt in späten Stadien der Monozyten-Differenzierung kontinuierlich ab
- c-fos und c-jun scheinen gemeinsam für die Regulation von Genen wichtig zu sein, die die myelomonozytäre Differenzierung bestimmen
- Generell sei darauf hingewiesen, daß die vorliegende Tabelle einen ersten Versuch darstellt, die Reifung der Zellen des Blutes mit der Expression von Proto-Onkogenen in Verbindung zu bringen. Sie ist bei dem gegenwärtigen Stand des Wissens sicher nicht umfassend.

Tumor-Suppressorgene

Neben Onkogenen, die das maligne Wachstum von Zellen anregen, gibt es noch Gene, die in der Lage sind, onkogenes Potential in der Zelle zu unterdrücken. So ist beispielsweise das Auftreten von Retinoblastomen im Kindesalter eine Form von erblichem Krebs. Bei dieser Krankheit treten sekundäre Tumoren, wie z. B. Osteosarkome und Liposarkome, auf. Die molekulare Analyse von Retinoblastomen hat gezeigt, daß die Deletion des Retinoblastom-Suszeptibilitätsgens (RB) die Entwicklung des neoplastischen Wachstums auslöst. Die Gene und deren Produkte, die diesem Phänomen zugrunde liegen, bezeichnet man als Tumorsuppressoren bzw. als Anti-Onkogene (14).

Schrifttum:

1. WEISS, R., TEICH, N., VARMUS, H., COFFIN, J.: RNA Tumor Viruses (1986).
2. WEINBERG, R. A.: Science 230, 770 (1985).
3. VARMUS, H. E.: Ann. Rev. Genet. 553 (1984).
4. JACOBS, C., RÜBSAMEN, H.: „The expression of pp60<sup>c-myc</sup> protein kinase in adult and fetal human tissue: High activities in some sarcomas and mammary carcinomas.“ Cancer Research 43, 1696-1703 (1983).
5. RÜBSAMEN, H., FRIIS, R., BAUER, H.: „src gene product from different strains of avian sarcoma virus: Kinetics and possible mechanism of heat activity from cells infected by transformation-defective temperature-sensitive mutant- and wild-type virus.“ Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 967-971 (1979).
6. STREBHARDT, K., MULLINS, J. I., BRUCK, C., RÜBSAMEN-WAIGMANN, H.: Proc. Natl. Acad. Sci. 84, 8778 (1987).
7. HUNTER, T.: Spektrum der Wissenschaft: Krebs, Tumore, Zellen, Gene. 79 (1986).
8. WONG-STAAAL, F.: Arch. Toxicol. Suppl. 8, 61 (1985).
9. HUNTER, T., COOPER, J. A.: Ann. Rev. Biochem. 54, 897 (1985).
10. ZIEGLER, S. F., MARTH, J. D., LEWIS, D. B., PERLMUTTER, P. M.: Mol. Cell. Biol. 6, 2276 (1987).
11. MARTH, J. D., PEET, R., KREBS, E. G., PERLMUTTER, R. M.: Cell 43, 393 (1985).
12. SARIAN, E., MITCHELL, T., KUFÉ, D.: Nature 316, 64 (1985).
13. WATSON, J. P., HOPKINS, N. H., ROBERTS, J. W., STEITZ, J. A., WEIMER, A. M.: „Molecular Biology of the Gene.“ Cold Spring Harbour Publishers (1987).
14. YANDELL, D. W., MCGEE, T. L., CAMPBELL, T. A., DAYTON, S., DRYA: The molecular diagnostics of human cancer. Cold Spring Harbour, T. P. 44 (1988).

Danksagung:

Das Georg-Speyer-Haus wird unterstützt vom Bundesministerium für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit sowie vom Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst. Die Arbeiten an c-tyl wurden durch den DAAD sowie durch die DFG (Ru 242) gefördert.

Anschrift der Verfasser:

Helga Rübsamen-Waigmann und Klaus Strebhardt  
 Chemotherapeutisches Forschungsinstitut  
 Georg-Speyer-Haus  
 Paul-Ehrlich-Straße 42-44  
 6000 Frankfurt 70