

Genética molecular y neoplasias oculares

Molecular genetics and ocular neoplasms

ABRALDES LÓPEZ-VEIGA MJ¹

RESUMEN

Una neoplasia puede ser definida como una enfermedad genética consecuencia de un desequilibrio entre proliferación y destrucción celular en donde juegan un papel destacado los oncogenes, los genes supresores y la apoptosis. Se revisan los conceptos actuales en la biología molecular del cáncer en relación con las neoplasias oculares.

Palabras clave: genética molecular, oncogén, gen supresor, apoptosis, ojo.

SUMMARY

Neoplasia can be defined as a genetic disease caused by an imbalance between proliferation and cell destruction. In this mechanism the oncogenes, suppressor genes and apoptosis play an important role. Actual concepts in molecular biology of cancer in relation with ocular neoplasms are reviewed.

Key words: molecular genetics, oncogene, suppressor gene, apoptosis, eye.

Neoplasia es una palabra utilizada para definir un estado patológico en el que las células proliferan e invaden los tejidos vecinos. Es una enfermedad de carácter genético que se origina al ser eliminadas las restricciones que limitan la división celular en células de tejidos ya diferenciados. En su etiopatogenia han sido implicados numerosos factores ambientales como hábitos, dietas, estilo de vida, nivel socioeconómico y factores

geográficos, pero actualmente se piensa que existe un factor acumulativo y que un único evento por sí sólo no sería el responsable de la aparición del tumor. Por tanto debe existir una alteración genética o molecular que sumada con factores ambientales originará la aparición del tumor (figura 1).

Una situación de inestabilidad genética parece ser el medio celular más propenso para el desarrollo de una neoplasia. Las alte-

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

¹ Doctor en Medicina y Cirugía.

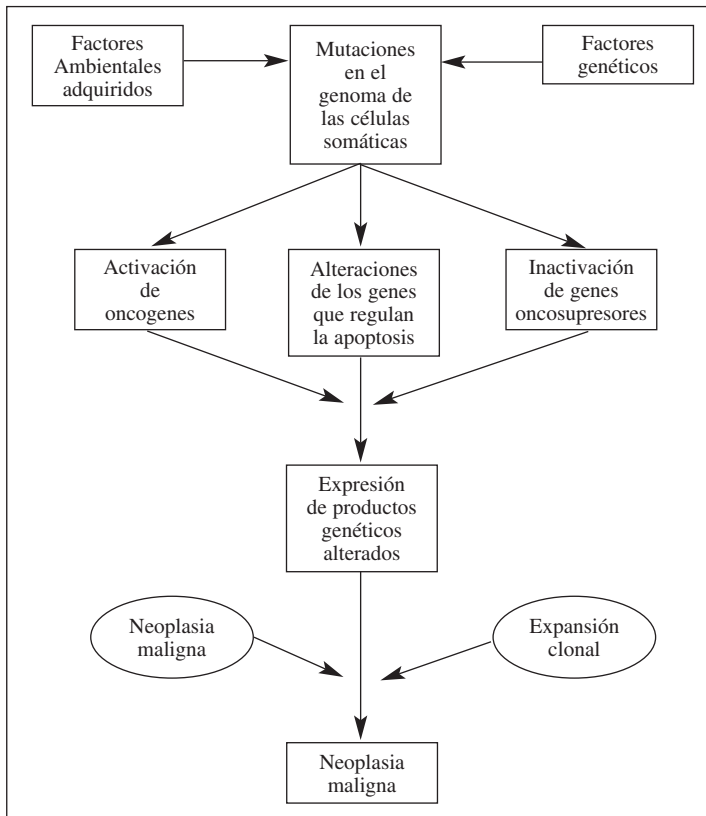


Fig. 1. Esquema simplificado de la patogénesis del cáncer

raciones que causan una inestabilidad genética molecular son las mutaciones ocasionadas por agentes externos físicos o químicos, las mutaciones hereditarias, las reordenaciones cromosómicas groseras, la pérdida alélica y la amplificación génica.

La proliferación de las células normales está regulada por moléculas de control estimuladoras e inhibitoras, correspondientes respectivamente a proto-oncogenes y genes supresores de tumores. Se puede producir una tendencia hacia un comportamiento neoplásico por amplificación o hiperactivación una de las dos copias de un gen estimulador (efecto dominante), en el que el gen alterado se denomina, o por pérdida o inactivación de las dos copias de un gen supresor (efecto recesivo) (1).

Oncogenes

Se denomina oncogén a un gen que codifica una proteína que induce la formación de un tumor. Los oncogenes derivan de los pro-

to-oncogenes, genes celulares que promueven el crecimiento y la diferenciación normal de las células.¹

Los proto-oncogenes fueron descubiertos dentro del genoma de retrovirus (virus RNA con capacidad de replicar DNA a RNA gracias a la existencia de una DNA polimerasa dependiente de RNA denominada transcriptasa inversa) causantes de una rápida inducción de tumores en animales y que tienen capacidad para transformar células animales in vitro. La disección molecular de sus genomas desveló la presencia de secuencias transformantes, no encontradas en genomas de retrovirus no transformantes. A estas secuencias transformantes se las conoce como oncogenes víricos o v-onc (2).

Estudios de hibridación molecular revelaron que las secuencias v-onc eran casi idénticas a secuencias encontradas en el DNA celular normal. Se cree que durante la evolución los oncogenes retrovirales fueron transducidos o capturados por los virus a través de una recombinación casual con el DNA de células huésped normales que habían sido infectadas por el virus. Los proto-oncogenes, como consecuencia de ser descubiertos inicialmente como genes víricos, se los designa por una palabra de tres letras que relaciona el oncogén con el virus del que fue aislado (3). Los oncogenes celulares (c-onc) surgen como formas alteradas de genes celulares normales (proto-oncogenes). Debe entenderse, por tanto, que el término proto-oncogén se refiere a secuencias celulares que no son oncogénicas pero que pueden hacerse oncogénicas por transducción retroviral o por influencias que alteren su conducta en el huésped natural, convirtiéndose, por tanto, en oncogenes celulares (c-onc) (1-3). Un proto-oncogén puede ser convertido en oncogénico de muchas maneras. El gen puede resultar activado por una mutación puntual, a través de una translocación cromosómica, o por inserción de un elemento genético móvil como es un retrovirus. El cambio puede ocurrir en la región que codifica la proteína, de forma que se produzca un producto hiperactivo, o puede ocurrir en regiones adyacentes de control, de forma que simplemente el gen resulta sobreexpresado. Este modo de activa-

ción proto-oncogénica se denomina mutagénesis por inserción (2-3).

Alternativamente, el gen puede estar sobreexpresado porque haya sido amplificado hasta un número elevado de copias a través de un proceso que probablemente empieza con una replicación anómala de un cromosoma, proceso denominado amplificación génica (2,3).

Los oncogenes codifican proteínas denominadas oncoproteínas, que recuerdan a los productos normales de los proto-oncogenes, con la excepción que las oncoproteínas se encuentran libres de importantes elementos reguladores y su producción en las células transformadas no depende de factores de crecimiento o de otras señales externas (3). Las oncoproteínas tienen una función estimuladora sobre el crecimiento celular. Muchos de los productos de estos genes parecen interactuar unos con otros como componentes de una compleja red de control (3). Así, algunos proto-oncogenes codifican factores de crecimiento (v.g. *c-sis*, *hst-1*, *int-2*), otros codifican receptores de los factores de crecimiento (v.g. *fms*, *c-erb-B1*, *c-erb-B2*, *c-erb-B3*), otros codifican proteínas envueltas en señales de transducción, entre las que se encuentran las proteína quinasa (v.g. *abl*) y las proteínas transportadoras de GTP -proteínas G y proteínas de la familia *ras*- (v.g. *H-ras*, *K-ras*), y otros codifican proteínas reguladoras de la actividad génica localizadas en el núcleo (v.g. *myc*, *myb*, *jun*, *fos*) (1-3).

Genes supresores

Los genes supresores de tumor son genes que codifican proteínas que regulan de forma negativa el crecimiento de las células normales (2). Quizá por ello el nombre de gen supresor es incorrecto pues su función fisiológica no es prevenir la formación de un tumor, sino ese control inhibitorio del crecimiento celular (3).

Estos genes actúan de forma recesiva, por lo que ambas copias del gen deben de inactivarse para que se afecte la función celular (1). El tumor se desarrolla cuando la célula se hace homocigota para el alelo mutante, es

decir cuando se produce una pérdida de la heterocigosidad (3). Si una de las copias es alterada por una mutación, puede cambiar el fenotipo celular pero la copia normal mantiene su función (2,3).

El paradigma de estos genes lo representa el gen del retinoblastoma o gen *Rb1*. Knudson (4) propuso la hipótesis del doble impacto para explicar la oncogénesis del retinoblastoma, enfermedad que puede presentarse de dos formas una hereditaria y otra esporádica.

En los casos familiares de retinoblastoma existe una primera mutación en las células germinales, mientras que la segunda mutación se produce durante el desarrollo somático. En los casos esporádicos ambas mutaciones son somáticas en las células de la retina (4).

Esta hipótesis es actualmente ampliamente sustentada por estudios genéticos y moleculares. Actualmente se sabe que el gen *Rb1* está localizado en 13q14 y que tiene que existir una delección en ambos alelos del cromosoma para que se produzca el retinoblastoma. Es suficiente que exista una sola copia de dicho gen para no aparezca el tumor (2,3).

Existen otros genes importantes de este tipo como el gen *WT-1* localizado en 11p13, relacionado con el tumor de Wilms; el gen *DCC* localizado en 18q21, relacionado con los carcinomas de colon y de estomago; el gen *APC* localizado en 5q21, relacionado con la poliposis adenomatosa del colon, y carcinomas de colon, estomago y páncreas; y el gen *p53* (véase más adelante) (2,3).

Recientemente se ha descubierto otro gen supresor localizado en 9p21, en una región de 40 kb. A este nivel se encuentra el gen *MTS1* (también conocido como *CDKN2* y *INK4*) que codifica una proteína denominada *p16* que inhibe la *cdk-4* quinasa (5,6). Se ha encontrado una asociación entre mutaciones de *p16* con la existencia de melanoma familiar y otros tipos de tumores (6,7).

Las señales y las vías de transducción de señales para la inhibición del crecimiento son menos conocidas que las que estimulan el crecimiento. Sin embargo, se cree que estas señales inhibitorias, al igual que las estimuladoras, se originan fuera de la célula y utilizan receptores, transductores de señal

y reguladores de la transcripción nuclear (2,3). Parece ser que los genes supresores de tumor codifican varias proteínas relacionadas con este mecanismo tan complejo (2,3).

Por ejemplo se sabe que el gen Rb1 codifica una proteína Rb (pRb) cuya forma hipofosforilada predomina en la fase G1 del ciclo celular, mientras que se va fosforilando conforme avanza hacia la fase S. La forma hipofosforilada activa complejos de pRb con el factor de transcripción E2F (producto del oncogén c-myc), mientras que la forma muy fosforilada e inactiva de pRb deja libre al E2F. Por tanto la forma activa de pRb sirve de freno al avance de las células de la fase G0/G1 hacia la fase S del ciclo celular. Al perderse la pRb se produce un crecimiento celular descontrolado y transformación neoplásica (2,3).

Apoptosis

Apoptosis es un termino que se utiliza para definir la muerte celular programada. Es una autodestrucción activa de células aisladas o de pequeños grupos celulares. Hasta hace poco era conocido que una neoplasia se originaba cuando los mecanismos que dictaminan la división celular se exceden en sus funciones, pero hoy en día se sabe que también pueden originarse por alteraciones en los mecanismos que de forma natural inducen la muerte celular. Los cambios morfológicos que ocurren en la apoptosis son una cadena que comienza con la adquisición de la célula de una forma redondeada, se fragmenta el DNA y se condensa la cromatina, el núcleo se rompe en pequeñas masas de cromatina, y finalmente se fragmenta la célula formándose los denominados cuerpos apoptóticos que son fagocitados por las células del sistema mononuclear fagocitario. Estos cambios parecen ser consecuencia de la llegada, a nivel molecular, de una señal al genoma que induce la expresión de una serie de genes cuyos productos originan esta destrucción celular. A diferencia de la apoptosis, en la muerte celular originada por necrosis se observa un aumento del volumen celular con abultamiento de las organelas y lisis de la

membrana celular con liberación del contenido. La necrosis no parece requerir la aparición de mensajeros y se induce por un daño celular grave que afecta al balance osmótico celular.

Oncogenes y genes supresores involucrados en la apoptosis

Los mecanismos que controlan la apoptosis son complejos e implican a varios genes algunos de ellos como p53 en su forma natural, myc, bax o bcl-xs actúan estimulando la apoptosis, mientras otros como bcl-2, bcl-x1 o bcl-X β la suprimen.

El bcl-2 es un proto-oncogén que se puso de manifiesto por primera vez al realizar la clonación molecular del punto de ruptura de la translocación t(14;18) (q32;q21) (8). Esta translocación es la más frecuente en las neoplasias hematológicas encontrándose en un 85% de los linfomas foliculares (3).

El bcl-2 está localizado en 18q21, está compuesto por tres exones y codifica una proteína de 26kD de peso molecular, que se sitúa preferentemente en la membrana mitocondrial externa, retículo endoplásmico liso y membrana nuclear (9) que está relacionada con la supresión de la apoptosis (10). La yuxtaposición del locus 14q32, donde se encuentra el gen que codifica las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, con el locus del bcl-2 produce una sobreexpresión de la oncoproteína bcl-2 (11). Se cree que la apoptosis se debe a los efectos tóxicos producidos por la acción de radicales libres oxigenados y que bcl-2 probablemente la inhibe regulando una vía antioxidante (12). Pero son varios los genes que están implicados en los mecanismos de control de la apoptosis (13). Recientemente (14,15) se ha descubierto un conjunto de proteínas con estructura análoga a bcl-2 que tienen funciones similares (bcl-x₁, bclX β , Mcl-1, A1) bloqueando la apoptosis, o antagonistas del mismo (bax, bcl-x_s, bad, bak) que actúan induciendo la apoptosis. Al aumentar la supervivencia celular, mediante la inhibición de la apoptosis, bcl-2 hace que se incremente el riesgo de exposición celular a otros eventos secundarios para la transfor-

mación maligna, permitiendo que surjan otras mutaciones que afecten a oncogenes y genes supresores (16).

El gen p53, localizado en 17p13, codifica una fosfoproteína nuclear de 53kD, constituida por 393 aminoácidos, que en su forma natural regula de forma negativa el crecimiento, controlando la entrada de la célula en la fase S, bloqueando la fase de transición G1-S del ciclo celular (17). La proteína p53 es fosforilada por una cdc-2 quinasa a lo largo del ciclo celular. Su localización subcelular varía también a lo largo del ciclo celular. En la fase G1, la proteína se localiza en el citoplasma, emigrando al núcleo al principio de la fase S (18). La función de la proteína p53 en su forma natural es controlar el ciclo celular normal mediante la regulación de la transcripción o de la replicación del DNA (19). La proteína p53 hace un reconocimiento del estado del DNA antes de permitir la replicación del material genético anterior a la división celular. Por este motivo a p53 se le ha llamado el «guardián del genoma» (19). Además de este control negativo del crecimiento celular, p53 está implicada en la inducción de la apoptosis, comportándose como antagonista del oncogén bcl-2 (20). La p53 tiene a su vez otro antagonista, el oncogén MDM2 que se amplifica en algunos tumores como los sarcomas. También se han encontrado asociación de p53 con el antígeno T de las células malignizadas por virus SV40 (21), y se ha visto, así mismo inactivación de p53 por el producto E1B de los adenovirus y por la oncoproteína E6 del HPV (18). El mecanismo mediante el cual p53 regula el ciclo celular es complejo. Las lesiones del DNA pueden inducir una estabilización de la p53 mediante mecanismos no del todo aclarados. Esta estabilización permite a la proteína p53 realizar la transactivación del gen WAF1/CIP1 que codifica la proteína p21^{WAF1/CIP1}. Esta proteína se liga al complejo cdk-ciclina (cdk-2/ciclina E) e inhibe la actividad quinasa necesaria para que se produzca el paso de G1 a S. Las células quedan bloqueadas al final de la fase G1 pudiendo reparar las lesiones del DNA, después de lo cual se reanuda el ciclo celular. En algunos casos, probablemente cuando las lesiones del

DNA son más graves, el ciclo celular no se reanuda y la célula muere por apoptosis (18). La mutación o pérdida del gen p53 es la alteración genética más frecuente en el cáncer humano (22).

La identificación de p53 como oncosupresor se debió a la observación de que muchos de esos cánceres citados anteriormente, mostraban una delección y por tanto una pérdida de la heterocigosidad en la banda 13 del brazo pequeño de uno de los cromosomas 13 (17p13). El aislamiento y la caracterización del alelo que no se perdía en estos tumores reveló que también este presentaba alguna mutación en su DNA (17).

Existen tres genes de la familia myc bien caracterizados en mamíferos: c-myc, N-myc y L-myc (23). El mecanismo de acción de myc no está demasiado claro, ya que codifica factores de transcripción normalmente asociados con inducción de la proliferación celular, sin embargo parece ser que en su presencia algunas células son particularmente susceptibles de suicidarse. Por ejemplo, estimula la muerte celular en las células de la línea celular procedente del ovario de hámster chino (24). Por tanto, la función biológica de myc es múltiple y contradictoria, ya que por una parte interviene estimulando la proliferación celular y por otra induce la muerte celular programada.

Bcl-2 es un potente inhibidor del proceso apoptótico, que impide la muerte de las células de la línea celular de ovario de hámster chino si se coexpresa con myc (24), liberando totalmente la capacidad de myc para producir proliferación. En algunos casos myc y bcl-2 cooperan en la inmortalización de las células tumorales de forma que myc actúa ejerciendo su acción promotora de la proliferación celular y bcl-2 suprimiendo la apoptosis (25).

En otros casos bcl-2 se asocia con R-ras implicado en la transmisión de señales, o con la proteína bax codificada por un miembro de la misma familia, el gen bax, que antagoniza su función supresora. La formación de heterodímeros bcl-2/bax inhibe la apoptosis, pero cuando hay un exceso de proteína bax, se pueden formar homodímeros bax/bax que aceleran la apoptosis (14).

Tabla I. Ejemplos de tipos de lesiones frecuentes en algunos oncogenes y oncosupresores

ONCOGEN/ONCOSUPRESOR	TIPO DE LESION	NEOPLASIA
abl	Translocación	Leucemia
erb	Amplificación	Astrocitoma
dec	Delección	Carcinoma de colon
l-myc	Amplificación	Carcinoma de pulmón
c-myc	Amplificación	Neuroblastoma
h-ras	Mutaciones puntuales	Carcinoma de colon
k-ras	Mutaciones puntuales	Melanoma
p53	Mutaciones puntuales	Meduloblastoma
abl/bcr	Rupturas cromosómicas	Leucemia mieloide crónica
bcl-2	Rupturas cromosómicas	Leucemia linfocítica aguda
pml/rar	Rupturas cromosómicas	Linfoma folicular de células B
pbx-1/e2a	Rupturas cromosómicas	Leucemia promielocítica aguda
		Leucemia aguda pre-células B

Oncogenética y tumores oculares

En el globo ocular y sus anejos pueden presentarse una gran variedad de tumores tanto benignos como malignos. Dejando a un lado los tumores benignos, las neoplasias oculares pueden ser primarias o de origen metastático. En varios de estos tumores han sido identificadas las alteraciones genéticas responsables del desarrollo neoplásico y en algunos otros casos, si bien no se ha podido identificar una alteración genética concreta, se han encontrado alteraciones que juegan un papel importante en la patogénesis de estos tumores. En el globo ocular el tumor maligno primario más frecuente en los adultos es el melanoma uveal y en los niños el retinoblastoma, sin embargo, es importante reseñar que en los adultos los carcinomas metastáticos superan en frecuencia a los tumores primarios. Dentro de los tumores intraoculares metastáticos, al igual que ocurre en la órbita, los más frecuentes son el carcinoma de pulmón en los hombres y el carcinoma de mama

Tabla II. Ejemplos de proto-oncogenes amplificados en tumores oculares primarios o metastáticos

GEN	TUMOR
c-myc	Carcinoma de pulmón, carcinoma de mama
n-myc	Neuroblastoma, carcinoma de pulmón
l-myc	Carcinoma de pulmón
c-erb-B	Glioblastoma, meningioma, carcinoma epidermoide
c-erb-B2	Carcinoma de mama, adenocarcinoma de ovario
int-2	Carcinoma de mama, melanoma
hst-1	Carcinoma de mama, melanoma
prad-1	Carcinoma de mama, melanoma

en las mujeres, siguiendo en frecuencia los carcinomas del tracto digestivo. Tumores intraoculares menos frecuentes son los de origen mesenquimal o linfoide así como carcinomas metastáticos con origen en otras localizaciones distintas a las mencionadas con anterioridad. En los párpados el tumor más frecuente es el carcinoma basocelular, aunque al ser los párpados una estructura cutánea modificada, pueden aparecer en ellos la totalidad de tumores que aparecen en la piel de otras localizaciones. En la conjuntiva la neoplasia más frecuente es el carcinoma epidermoide pero, al ser la conjuntiva una superficie mucosa en ella pueden desarrollarse los mismos tumores que aparecen en otras mucosas del organismo. En la glándula lagrimal los tumores más comunes son los de origen epitelial siendo el carcinoma pleomórfico el tumor maligno más frecuente a los que le siguen en frecuencia los tumores de origen linfoide. En lo que se refiere al nervio óptico y a la órbita las neoplasias pueden tener su origen en el parénquima del nervio óptico (gliomas, siendo el más frecuente el astrocitoma pilocítico juvenil), en las meninges que recubren al nervio óptico (meningiomas, siendo el más común en esta localización el meningioma meningotelial) y en los tejidos blandos y óseos de la órbita (tumores de origen mesodérmico y tumores linfoides). En concreto, el tumor orbitario maligno más frecuente en la infancia es el rhabdomyosarcoma y en los adultos el histiocitoma fibroso maligno. En la órbita pueden aparecer además tumores metastáticos de muy distintas localizaciones. Por tanto, en el conjunto de la

Tabla III. Oncosupresores representativos de la transformación neoplásica en tumores oculares primarios o metastáticos

GEN	LOCUS	TIPO DE TUMOR
Rb	13q14	Retinoblastoma, osteosarcoma
p53	17p13	Carcinoma epidermoide, carcinomas de mama, colon y pulmón, síndrome de Li-Fraumeni
p16	9p21	Melanoma familiar, glioma
apc	5q21	Carcinomas de colon, estómago y páncreas
wt-1	11p13	Tumor de Wilms
dcc	18q21	Carcinomas de colon y estómago
nf-1	17q11	Schwanomas, neurofibromatosis tipo 1
nf-2	22q12	Schwanomas, meningiomas, neurofibromatosis tipo 2
vhl	3p25	von Hippel-Lindau, hemangioblastoma retiniano, carcinoma de células renales, angiomas
scb	9q31	Carcinoma de células basales, Síndrome de Gorlin
sct2	16p13	Esclerosis tuberosa, hamartomas

patología oncológica oftálmica nos encontramos con tumores procedentes de todo tipo de estirpes celulares que incluyen carcinomas, sarcomas, linfomas/leucemias, melanomas y tumores nerviosos. En la tabla I se resumen las alteraciones genéticas en relación con estos tumores y en las tablas II y III se citan numerosos ejemplos de oncogenes y genes oncosupresores relacionados con los tumores oculares primarios y con tumores primarios de otras localizaciones del cuerpo humano que pueden metastatizar en el ojo y en los anejos oculares. Una vez que se conozca en su totalidad el mapa del genoma humano (26) será posible la identificación de todos y cada uno de los genes implicados en las neoplasias oculares. Esto traerá como consecuencia que se pueda realizar un diagnóstico del cáncer ocular a nivel molecular lo cual permitirá por un lado un pronóstico más preciso y por otro permitirá albergar la esperanza de la utilización de la terapia génica y molecular en su prevención y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- McDonald F, Ford CH: Oncogenes and tumor suppressor genes. Oxford. Bios Scientific Publishers, 1991.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD: Biología molecular de la célula. 2ª edición. Barcelona: Omega SA, 1992.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Neoplasia In: Robbins pathologic basis of disease. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 241-303.
- Knudson AG Jr: Mutation and cancer: a statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820-828.
- Marx J: New tumor suppressor may rival p53. Science 1994; 264: 344-345.
- Liu L, Lassam NJ, Slingerland JM, Bailey D, Cole D, Jenkins R, Hoog D: Germiline p16 INK4. A mutation and protein dysfunction in a family with inherited melanoma. Oncogene 1995; 11: 405-412.
- Koh J, Enders GH, Dynlach BD, Harlow E: Tumour-derived p16 alleles encoding proteins defective in cell-cycle inhibition. Nature 1995; 375: 506-510.
- Tsujimoto Y, Finger RL, Yunis J, Nowell PC, Croce CM: Cloning of the chromosomal breakpoint of neoplastic B-cells with the (14-18) chromosome translocation. Science 1984; 226: 1097-1099.
- Krajewski S, Tanaka S, Takayama S, Schibler MJ, Fenton W, Reed JC: Investigation of the subcellular distribution of the bcl-2 oncoprotein: residence in the nuclear envelope, endoplasmic reticulum, and outer mitochondrial membranes. Cancer Res 1993; 53: 4701-4714.
- Hockenberry DM, Nunez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ: Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks program cell death. Nature 1990; 348: 334-336.
- Tsujimoto Y, Croce CM: Analysis of the structure, transcripts and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphomas. Proc Natl Acad Sci 1986; 83: 5214-5218.
- Hockenberry DM, Oltvai ZN, Yin XM, Milliman CL, Korsmeyer SJ: Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. Cell 1993; 75: 241-251.
- Soubeyran P, Soubeyran I: Bcl-2 et apoptose. Ann Pathol 1995; 15:89-91.
- Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ: Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, bax, that accelerates programmed cell death. Cell 1993; 74: 609-619.
- Boise LH, Gonzalez-Garcia M, Postema CE: Bcl-x, a bcl-2 related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. Cell 1993; 74: 597-6080.

16. Korsmeyer SJ: Bcl-2: an antidote to programmed cell death. *Cancer Surv* 1992; 15: 105-118.
17. Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-456.
18. Haffner R, Oren M: Biochemical properties and biological effects of p53. *Current Opinion in Genetics and Development* 1995; 5: 84-90.
19. Lane DP: p53 guardian of the genome. *Nature* 1992; 358: 15-16.
20. Clarke AR, Purdie AC, Harrison DJ, Morris RG, Bird CC, Hopper ML, Wyllie AH: Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways. *Nature* 1993; 362: 849-852.
21. Lane DP, Crawford LV: T-antigen is bound to host protein SV40 transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-263.
22. Chang F, Syrjanen S, Tervahauta A, Syrjanen K: Tumorigenesis associated with the p53 tumour suppressor gene. *Br J Cancer* 1993; 68: 653-661.
23. Evan G, Littlewood T: The role of c-myc in cell growth. *Current Opinion in Genetics and Development*, 1993; 3: 44.
24. Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubi A, Green DR: Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by Bcl-2. *Nature* 1992; 359: 552-554.
25. Fanidi A, Harrington EA, Evan GI: Cooperative interaction between c-myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature* 1992; 359: 554-556.
26. Musarella MA: Gene mapping of ocular diseases. *Surv Ophthalmol* 1992; 36: 285-312.