

Ökad förståelse för cancercellers biologi

Under andra hälften av 1900-talet ändrades våra föreställningar om cancer radikalt. Tidigare letade man efter en enda central mekanism som kunde förklara normala cellers omvandling till tumörceller. Man ville lösa »cancers gåta». Biokemisterna med Otto Warburg i spetsen letade efter en kemisk eller metabolisk förändring, kromosomforskarna ville hitta en utslagsgivande kromosomförändring, virologerna ville upptäcka universella cancervirus, immunologerna ville lägga skulden på cancerövervakningsmekanismens sammanbrott. Alla discipliner åberopade experimentella fakta som stödde teorin. Var och en av teorierna hade ett visst fog för sig. Problemet uppstod när man försökte generalisera. Det fungerade inte. Men det blev allt klarare att alla förklaringar är delar i ett större sammanhang.

Numera ser vi cancerutvecklingen som en darwinsk evolutionsprocess. Den är visserligen en begränsad och för organismen skadlig mikroevolution som äger rum inom den somatiska vävnaden. Dock grundar den sig på naturlig selektion, i likhet med arternas evolution. Inom den cancerösa »evolutionen» innebär »survival of the fittest» att klonala och subklonala cellvarianter som är allt mindre påverkbara av organismens normala kontrollmekanismer växer över den föregående typen.

Insikten om att cancer uppstår genom en flerstegsprocess mognade fram ur två olika källor. Matematisk analys av åldersincidenskurvor visade att människans viktigaste solidtumörer uppstår genom en serie av mellan fem och sju mutationer. Histologiska och experimentalbiologiska analyser stödde denna deduktion. Den har fullt bekräftats av de senaste decenniernas molekylärbiologiska utveckling. Många gener har identifierats som efter muta-

Sammanfattat

- De allra flesta former av cancer uppstår genom en darwinsk evolution. Molekylärbiologins utveckling har lett till identifikationen av många gener fördelade på flera grupper. Tumörernas felstegsevolution grundar sig på förändringar i gener tillhörande alla dessa grupper, men dessa drabbas åtminstone delvis oberoende av varandra och utan bestämda tidsprogram. Härav följer att tumörernas eman- cipation från tillväxtkontrollen följer olika alternativa vägar och att varje tumör är en biologiskt unik individ. Generna indelas i följande grupper:
- **Onkgener** vars konstitutiva aktivering genom strukturella och/eller regulatoriska förändringar driver cellen till kontinuerlig delning.
- **Tumörsuppressorgener** som kan bromsa den illegitimt aktiverade cellcykeln. De bidrar till tumörutvecklingen genom förlustmutationer eller permanent nerreglering, exempelvis genom metylering.
- **Apoptoshämmande gener** som bidrar till tumörutvecklingen genom aktivering eller apoptosbefrämjande gener vars förlust kan befrämja de ofta starkt apoptosbenägna tumörcellernas proliferation.
- **DNA-reparationsgener** vars inaktivering motverkar den normala elimineringen av celler med cancerbefrämjande mutationer. Årftlig mutation av DNA-reparationsgener kan leda till familjära multicansersyndrom.
- **Immortaliserande gener** vars produkter motverkar det cellulära åldrandet.
- **Angiogenesbefrämjande gener** vars produkter stimulerar tumörens kärlförsörjning.
- **Gener vars strukturella eller funktionella förändringar befrämjar tumörens flykt från immunförsvaret.**

tion, deletion, funktionell aktivering eller inaktivering bidrar till tumörers utveckling och/eller progression mot ökad malignitet. De identifierade generna tillhör fyra olika »världar» (Tabell I).

Aktiverade onkgener kodar för tillväxtfaktorer som tillverkas vid fel tidpunkt eller i fel cell, eller för tillväxtfaktorreceptorer, alternativt signalöverföringsstationer, vars muterade former sänder ut signaler som driver cellen mot DNA-fördubbling (S-fas) och celledelning utan att cellen nåts av legitima tillväxtstimulerande ligander, eller för

transkriptionsfaktorer som aktiveras illegitimt i tumörer, exempelvis genom kromosomtranslokation. Sådana aktiverade transkriptionsfaktorer kan koppla på andra gener som sätter igång celledelningsmaskineriet.

Den normala formen av **tumörsuppressorgener** hindrar illegitim, exempelvis onkgendrivna, celledelning. Strukturell eller funktionell inaktivering av dessa gener kan bidra till tumörutvecklingen. Det finns ett stort antal kända och ett ännu större antal ofullständigt kända suppressorgener. De flesta av dem verkar genom att blocke-

Författare

GEORG KLEIN

professor, mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet, Stockholm.

Tabell I. Kända genkategorier som bidrar till tumörutvecklingen.

Gengrupp	Normal funktion	Patologisk förändring i cancer
Onkgener	Stimulerar kontrollerad celledelning	Oreglerbar aktivitet
Suppressorgener	Blockerar illegitim celledelning	Skadas eller inaktiveras i cancer
Apoptosreglerande gener	Styr programmerad celldöd	Apoptoshämmare aktiveras eller apoptosutlösande gener skadas
DNA-reparationsgener	Korrigerar felaktig kopiering och andra skador	Förlust av DNA-reparationsgener kan befrämja multicancersyndrom

Tabell II. Förmodade, ännu ej identifierade gener som kan bidra till tumörutvecklingen.

Funktion	Normal	I cancer
Cellulärt åldrande (senescens)	Efter ett visst antal celledelningar åldras cellen och dör	Odödlighet
Angiogenes	Nybildning av kärl vid behov (sår, regeneration, hypoxi)	Alla maligna tumörer utlöser kärlnybildning
Differentiering	Celldelningsaktivitet avstannar vid terminal differentiering	Terminaldifferentiering blockeras
Immunövervakning	Virustransformerade celler dödas eller hindras från att växa	Värden är immundefektiv eller cellen undflyr immunkontroll

ra någon för S-fasen väsentlig enzymatisk reaktion.

Aktiverade onkgener respektive inaktiverade suppressorgener driver inte nödvändigtvis cellerna till proliferation. Beroende på cellens aktuella program och dess mikromiljö kan den i stället utlösa programmerad celldöd, **apoptos**. Vissa suppressorgener, exempelvis p53, kan vara nödvändiga för apoptosaktivering. Deras inaktivering minskar apoptosbenägenheten och ökar sannolikheten för tumörutveckling. Det finns även »apoptosspecialiserade» gener. Hit hör bcl-2, vars mitokondriokaliserade proteinprodukt skyddar cellerna från apoptos. Dess aktivering kan befrämja tumörutvecklingen i celler som bär aktiverade onkgener. Det finns andra gener, till exempel bax eller bad, som är nödvändiga för apoptosprocessen. Deras inaktivering kan bidra till tumörutvecklingen.

DNA-reparationsgenerna representerar ytterligare en viktig grupp. När någon av dem sätts ur funktion förlorar cellerna en del av sina multipla möjligheter att korrigera DNA-skador och därmed reducera frekvensen av mutationsbärande celler varav en del kan vara precancerösa. Utslagningen av det enzymssystem som korrigerar ultraviolettframkallade DNA-skador i huden leder till xeroderma pigmentosum, som medför extrem ljuskänslighet och multipla hudcancer. Bortfallet av »mismatch repair genes» leder till det familjära cancersyndromet HNPCC (hereditary nonpolyposis colon cancer) där även andra tumörer än koloncancer uppträder. De för en minoritet av ärftliga bröstcancer ansvariga muterade BRCA1- och BRCA2-generna

verkar också genom försvagning av DNA-reparationsmekanismer.

Finns det ytterligare genvärdar som bidrar till cancerutvecklingen? Ja, med all sannolikhet. Tabell II visar en lista över ytterligare cancerfenotypiska egenskaper, vilkas i huvudsak ännu okända genetiska determinanter kan bidra till cancerutveckling och/eller progression.

Vi kan nu formulera vissa »minimikrav» för tumöruppkomsten:

- aktivering av celledelningsdrivande gen (onkgen),
- förlust av gen(er) som blockerar illegitim celledelning,
- apoptoskydd,
- immortalisering,
- kärlnybildning.

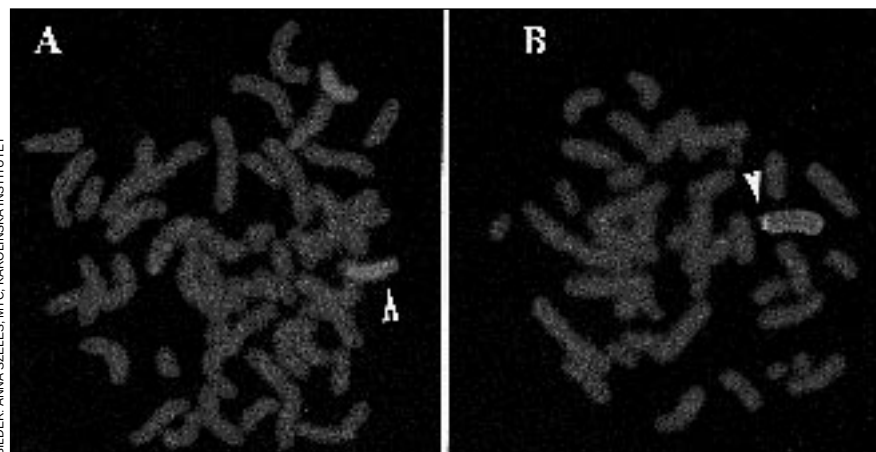
Dessa, huvudsakligen ur experimen-

tell forskning härledda, krav stämmer väl överens med de genetiska förändringar som man finner i de flesta tumörer. Weinberggruppens nyligen rapporterade försök gav ett direkt experimentellt underlag till »minimikraven» (Hahn och medarbetare, Nature 1999; 400: 464-8). De har för första gången lyckats transformera normala humana fibroblaster till maligna celler med en väl vald genkombination. Den bestod av en aktiverad onkgen (ras); en viral gen (SV40 LT) som inaktiverar de två viktigaste tumörsuppressorgenerna, Rb och p53, som normalt bromsar S-fasen (Rb) respektive utlöser apoptosdöden efter illegitim onkogenaktivering (p53); en immortaliserande gen (telomeras) som motverkar cellernas normala åldrande.

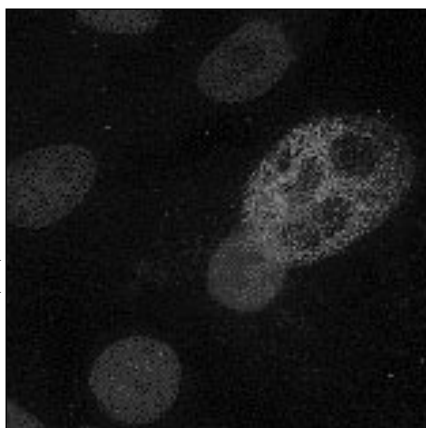
Flerstegsevolution i molekyllära termer

Var och en av de nämnda »minimikraven» kan uppfyllas genom flera alternativa mekanismer. Det finns ingen strikt ordningsföljd i vilken de olika förändringarna måste ske, även om vissa av dem kan förekomma tidigare eller oftare än andra, beroende på tumörtypen. Tagna i sin helhet visar mutationskedjorna vissa tumörtypprelaterade egenskaper, men är något olika från fall till fall. Varje enskild tumör måste därför betraktas som en unik biologisk individ.

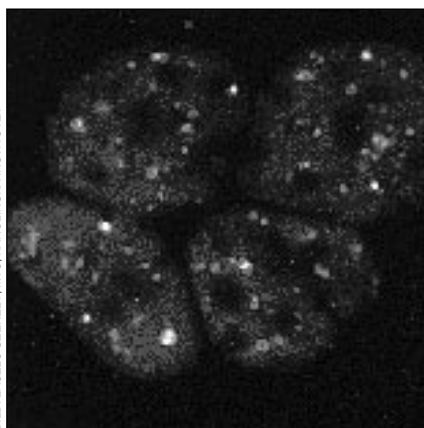
De vid en viss tumörform ofta förekommande mutationskedjorna brukar illustreras i så kallade »Vogelgram», efter Bert Vogelstein som har ritat den första kedjan för kolorektal cancer. Den utvecklas oftast från benigna polyper genom olika grader av adenom med ökande atypi till lokaliserade och senare metastaserande karcinom. Polyperna har som regel förlorat en funktionerande tumörsuppressorgens (APC) på kro-



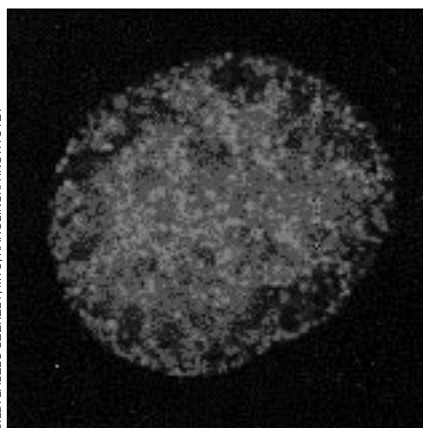
A. Translokation (vid pilen) mellan kromosom 8 (röd) och kromosom 14 (grön) i en Burkittlymfomcell. Bakgrund av övriga kromosomer blå. Translokationen placerar onkgenen c-myc från kromosom 8 bredvid en immunoglobulin, (IgH)-gen, från kromosom 14. Detta leder till stadigvarande (konstitutiv) onkgenaktivering. **B. Integrerat** Epstein Barr virus-DNA (grönt) på en X-kromosom i Burkittlymfomlinjen Namalva.



Muterat p53-protein i leiomyosarkomcell (grön).



Det av SV40-virus kodade transformerande LT-proteinet (grönt) och det cellulära PML-onkgenproteinet (rött) i en human SV40-immortaliserad keratinocytlinje (RHEK).



Retinoblastomproteinet (Rb), tumörsuppressorgenens RBs produkt. Spelar central roll vid cellcykelkontrollen. Lymfoblastoid cell (1B4).

mosom 5 som normalt bidrar till upprätthållandet av kolonslemhinnans arkitektur. Progressionen genom alltmer atypiska adenom till karcinom åtföljs av DNA-metylering, som sannolikt verkar genom funktionell nedreglering av tumörsuppressorgener. Senare finner man mutationer i en av ras-onkgenerna, vilkas normala uppgift är att överföra signaler från en legitimt aktiverad receptor till cellens DNA-syntesapparat. Muterad ras kan uppföra sig som en dominant onkgen – ungefär som en ringklocka eller ett grönt trafikljus som har hakat upp sig.

Under den fortsatta progressionen mot ökad malignitet inaktiveras båda kopiorna av de redan nämnda p53-generna på kromosom 17. Härmed blir cellen relativt resistent mot apoptosförlusten av en DCC-gen på kromosom 18. Normalt påverkar DCC cellernas inbördes relationer. Nästa steg blir ofta slutsteget till metastaserande cancer åtföljt av aneuploidi, det vill säga omfattande numeriska kromosomförändringar. I princip liknande, men till sina detaljer något annorlunda, mutationskedjor har nu även ritats för prostatacancer, bröstcancer, lungcancer, astrocytom, pankreascancer samt olika hemopoetiska tumörer. Bland de vanligaste förändringarna återfinns man aktiveringen av onkgenerna myc, ras och EGF-receptor samt förlust eller inaktivering av suppressorgenerna Rb, p16/p19 och p53.

Aktiveringsmekanismer

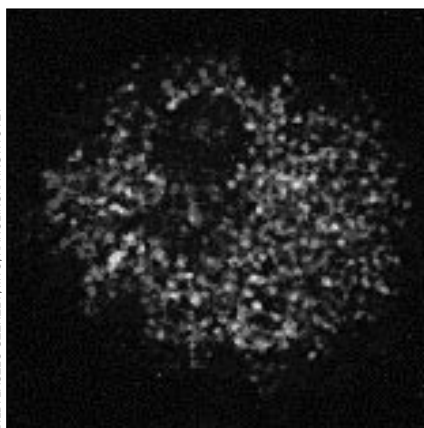
Det föreligger intressanta skillnader mellan tumörgrupperna med avseende på de vanligast förekommande onkgenaktiveringsmekanismerna. I hemopoetiska tumörer och i sarkom aktiveras onkgener ofta genom kromosomtranslokationer. De är av två principiellt olika slag. I B-cellslymfom placeras en onkgen i den omedelbara närheten av, eller rentav inom, en immunoglobu-

lingen genom ett reciprokalt byte mellan terminala fragment av två olika kromosomer. Translokationen kan ses som en olyckshändelse i samband med den normala immunoglobulingen-rearrangeringen som utgör en del i B-cellernas differentiering. Immunoglobulingenerna är ständigt påkopplade i B-celler. Följaktligen aktiveras även den juxtaponerade onkgenen som därmed undandrar sig sina normala regleringsmekanismer. Om onkgenen råkar vara en stark cellproliferationsdrivande gen, som myc, kan man få högmaligna lymfom (exempelvis Burkittlymfom), dock endast under förutsättningen att apoptosmekanismen inaktiveras, exempelvis genom mutation av p53 eller den överordnande p19 ARF-genen. Är genen endast apoptoskyddande, men inte celldelningsdrivande, som bcl-2, får man lågmaligna follikelcellslymfom.

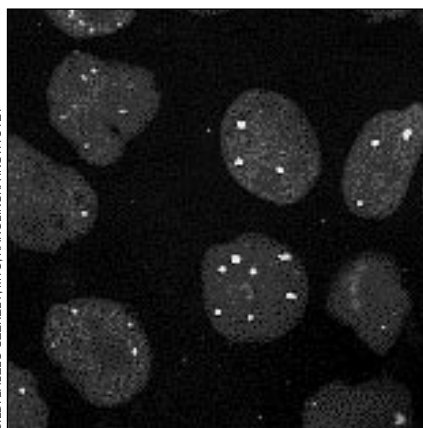
I en del av T-cellsleukemierna förekommer analoga aktiveringsprocesser, med den skillnaden att onkgenen hamnar i närheten av en T-cellsreceptor-(TCR)-gen som är ständigt aktiv i T-cel-

ler. Den befinner sig i en lika intensiv DNA-rearrangerings- och transkriptionsprocess som immunoglobulingenerna i B-celler. I de flesta akuta barnleukemier och i myeloisk leukemi förekommer en annan typ av translokation. Två gener som oftast tillhör kategorin onkgener, transkriptionsfaktorer eller utvecklings- och differentieringsreglerande gener, fuserar med varandra eller med en från funktionell synpunkt ökad gen. Den fuserade genen bildar ett nytt protein. Principiellt liknande fusioner förekommer i sarkom där fusionsproteinets beskaffenhet även är avgörande för sarkomcellernas differentieringstyp.

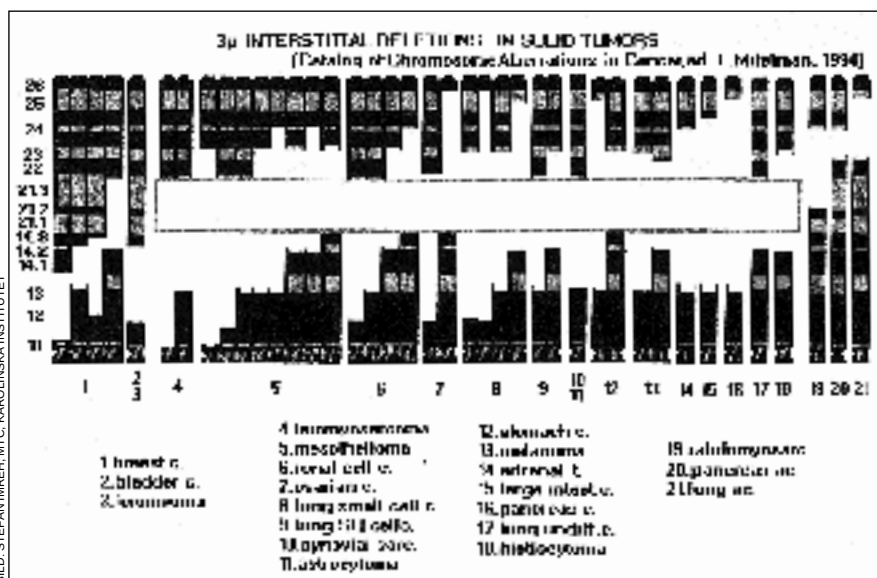
Den i kronisk myeloisk leukemi (CML) förekommande Philadelphia-(Ph1)-kromosomen bildas genom translokation mellan kromosomerna 9 och 22. Onkgenen abl på den terminala delen av kromosom 9 smälter ihop med en sekvens på kromosom 22 vars normala funktion är okänd. Den kallas rätt och slätt bcr (breakpoint cluster region). Ett nytt 210 kD stort fusionsprotein, som har ökad tyrosinkinasak-



Två EBV-kodade transformerande proteiner, EBNA 2 (grönt), EBNA 6 (rött) i lymfoblastoida celler.



Sträng kolokalisering av det EBV-kodade EBNA5-proteinet (grönt) och onkproteinet PML i EBV-transformerade lymfoida celler.



Ofta förekommande kromosomdeletioner på den korta armen av kromosom 3 (3p) i humantumörer.

tivitet, bildas, jämfört med det normala abl-proteinet som är 140kD stort. Den Ph1-bärande cellklonen tar över hela benmärgen. Den fungerar normalt i flera avseenden. Den bildar erythrocyter, megakaryocyter/trombocyter och hos en del av patienterna även B-lymfocyter. Endast granulocytdifferentieringen störs, men inte mera än att leukemin kan gå i remission efter kemoterapi. Under remissionen bildar den Ph1-bärande klonen även normala granulocyter. Blastkrisen utlöses av sekundära förändringar som kan följa ett flertal alternativa vägar utan att behöva beröra bcr/abl-systemet.

Den Ph1-bärande akuta leukemin (ALL) representerar en annan situation. Translokationen kan inte skiljas cytogenetiskt från den CML-associerade Ph1-kromosomen, men den skiljer sig på den molekylära nivån. Fusionsproteinet är endast 180 kD stort, beroende på en deletion i bcr-sekvensen. Den har ännu högre tyrosinkinasaktivitet. Denna translokation är inte förenlig med normal hematopoietisk differentiering. Klonen består helt av högmaligna celler. Följaktligen har påvisandet av translokationsbärande celler efter terapi en mycket allvarligare prognostisk betydelse vid ALL än vid CML.

I karcinom förekommer inga betydelsefulla translokationer. Epiteliala tumörers progression mot ökad malignitet präglas ofta av onkgenamplifikation, det vill säga en ökning av antalet genkopior från normala 2 till 10–50. Myc-familjens gener kan amplifieras i högmaligna varianter av småcellig lungcancer, onkgenerna MDM2 eller EGFR i glioblastom, myc eller HER2/neu i cervixcancer, en av rasgenerna i ventrikel- respektive kolo-

rektal cancer m.m. I bröstcancer är HER2/neu-amplifikationen ett dåligt prognostiskt tecken, men den erbjuder samtidigt nya terapeutiska angreppspunkter.

I experimentella system kan genamplifikation signalera cellens svar på någon tillväxtbegränsande faktor. Metotrexatbehandling inducerar exempelvis amplifikation av DHFR-(dihydrofolatreduktas)-genen hos såväl bakterier som leukemiceller. Den medför metotrexatresistens. Ett analogt fall inom onkgenområdet är amplifieringen av den X-kromosomlokaliserade androgenreceptorgen som förekommer i samband med övergången av hormonpåverkan till hormonoberoende prostatacancer. Den ökade receptormängden kan lättare fånga upp små mängder av det stimulerande androgenhormonet.

Amplifierade gener tappas lätt bort av cellen när det selektiva trycket upphör, till exempel genom att man slutar med metotrexatbehandlingen i det ovan givna exemplet. Amplifierade onkgeners kvarstannande i tumörceller ses därför som ett tecken på det ökade genuttryckets betydelse för tumörtillväxten.

Kliniska tillämpningar

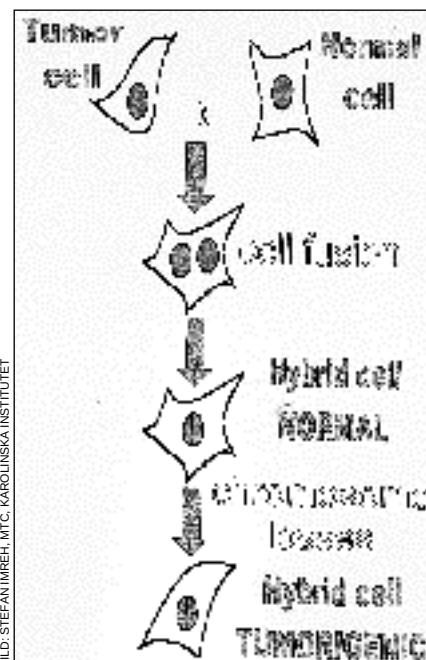
Identifieringen av de gener som deltar i en viss translokation respektive genfusion är av både diagnostisk och prognostisk betydelse. Translokationen mellan en immunoglobulinen och onkgenen bcl-1, som visade sig vara identisk med den i celldelningskontrollen deltagande kinaskomponenten cyclin D1, är till exempel karakteristisk för mantelcelllymfom, en tidigare splittad tumörkategori som nu förenas av detta kriterium. Från prognostisk syn-

punkt kan onkgenens identitet vara av stor betydelse i de redan nämnda exemplen av translokationsbärande lymfom, sarkom samt onkgenamplifikationsbärande karcinom och gliom.

Påvisandet av mikrometastaser efter avslutad terapi, med hjälp av antikroppar eller molekylära prober, har visat sig värdefullt för identifieringen av kvarvarande tumörcellshärdar och för bedömandet av recidivrisken. Tillsammans med det redan nämnda påvisandet av translokationsbärande leukemi- respektive sarkomceller med PCR-teknik erbjuder metoden, jämte detektionen av sedvanliga biokemiska tumörmarkörer som PSA, »surrogate endpoints» som bland annat är användbara i samband med prövningen av nya terapiformer.

Inom terapin kan valet av behandlingsmetod påverkas av de molekylära fynden. Identifiering av gener som deltar i translokationer vid ALL kan bli utslagsgivande för valet mellan moderat och intensiv kemoterapi respektive benmärgstransplantation. Vid akut promyelocytisk leukemi (APML) är PML-genens translokationspartner RAR-alpha-(retinoic acid receptor alpha)-genen avgörande för tumörens känslighet för RA-behandling.

Den ökade förståelsen av tumörcellers biologi har öppnat vägen för nya,



Suppression av tumorigenitet genom fusion av normala celler med tumörceller.

rationellt upplagda terapiexperiment. Många olika typer av försök är för närvarande på gång (se Ruta). Målsättningen är att bryta tumörcellernas onda cirkel, antingen genom hämning av den patologiskt aktiverade signaltransduktionskedjan eller befrämjande av apo-

Pågående terapiförsök

• Hämmning av patologiskt aktiverade signalöverföringskedjor med små peptider, antikroppar, DNA som kodar för dominantnegativa proteiner, antisense-RNA, specifika RNA-ribozymmer. Målsättningen är att identifiera små molekyler som kan hämma specifik enzymaktivitet eller interaktion mellan två proteiner. Exempel på aktuella mål: tyrosinkinas, EGF-receptor, JAK-2 kinas, muterad ras, cyklinberoende kinaser.

- Telomerasinhibitorer
- Antiangiogenes

Samma praktiska svårigheter måste bemästras som i samband med kemoterapiens utveckling.

ptos. Det är inte nödvändigt att försöka korrigera alla genetiska förändringar som uppstår under flerstegsevolutionen. Hämmning av den dominerande aktiveringskedjan och/eller induktion av apoptos kan hugga den gordiska knuten.

Översiktsreferenser

- Behrens J. Cadherins and catenins: role in signal transduction and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 181: 15-30.
- el-Deiry WS. Regulation of p53 downstream genes. *Seminars in Cancer Biology* 1998; 8: 345-57.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Imreh S, Szekely L, Wiman KG, Klein G. Oncogenes and tumour suppressor genes. In: Peters G, Vousden K, eds. *Mechanisms of oncogene perturbation*. Oxford: Oxford University Press, 1997: 4-31.
- Ingvarsson S. Molecular genetics of breast cancer progression. *Seminars in Cancer Biology* 1999; 9: 277-88.
- Klein G. Foulds dangerous idea revisited: The multistep development of tumors 40 years later. *Advances in Cancer Research* 1997; 72: 2-23.
- Koivisto P, Kolmer M, Visakorpi T, Kallioniemi OP. Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer. *American Journal of Pathology* 1998; 152: 1-9.
- Land H, Chen AC, Morgenstern JP, Parada LF, Weinberg RA. Behavior of myc and ras oncogenes in transformation of rat embryo fibroblasts. *Molecular and Cellular Biology* 1986; 6: 1917-25.
- Mulligan G, Jacks T. The retinoblastoma gene family: cousins with overlapping interests. *Trends in Genetics* 1998; 14: 223-9.
- Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994; 372: 143.
- Ried T, Heselmeyer-Haddad K, Blegen H, Schrock E, Auer G. Genomic changes defining the genesis, progression, and malignancy potential in solid human tumors: a phenotype/genotype correlation. *Genes Chromosomes and Cancer* 1999; 25: 195-204.
- Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor

and target for therapy. *Seminars in Cancer Biology* 1999; 9: 125-38.

Selivanova G, Wiman KG. p53: a cell cycle regulator activated by DNA damage. *Advances in Cancer Research* 1995; 66: 143-80.

Weinberg RA. The action of oncogenes in the cytoplasm and nucleus. *Science* 1985; 230: 770-6.

Whyte P, Buchkovich KJ, Horowitz JM, Friend SH, Raybuck M, Weinberg RA et al. Association between an oncogene and an anti-oncogene: the adenovirus E1A proteins bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 1988; 334: 124-9.

Summary

Better understanding of the biology of cancer cells

Georg Klein

Läkartidningen 2000; 97: 3260-4.

Most forms of cancer arise through a Darwinian evolutionary process. The natural selection that ultimately leads to cancer takes place in somatic tissues although it may be triggered by inherited mutations in a small but significant minority. It favors the growth of clones and subclones that are less and less responsive to normal intra- and extracellular growth control mechanisms. The development of molecular biology has led to the identification of many genes that participate in this somatic evolution. They belong to the following groups:

- Oncogenes, constitutively activated by structural and/or regulatory changes that drive the cell to continuous proliferation;
- Tumor suppressor genes, that can inhibit the illegitimately activated cell cycle. They contribute to tumor development by loss mutations or permanent down-regulation, e.g. by methylation;
- Apoptosis inhibitory genes that can contribute to tumor development by raising the apoptotic threshold, and apoptosis promoting genes that can favor the growth of apoptosis prone tumor cells by their loss or inactivation;
- DNA repair genes whose inactivation can counteract the normal elimination of cells that carry potentially cancer promoting mutations. Inherited mutations in DNA repair genes can lead to familial cancer syndromes.
- Immortalizing genes that counteract cellular senescence;
- Angiogenesis promoting genes whose products may stimulate the vascular supply of tumors;
- Genes whose structural or functional changes may facilitate the escape of tumor cells from immune rejection;

The multi-step development of individual tumors can encompass changes in most or all of these genes. They occur independently of each other and without any fixed order or timing. Tumor emancipation from growth control can therefore proceed along various pathways. It follows that each tumor must be regarded as a biologically unique individual.

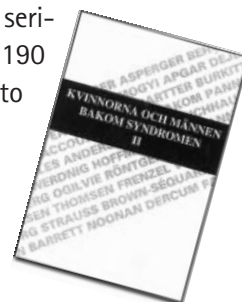
Correspondence: Georg Klein, Karolinska institutet, MTC, Box 280, SE-171 77 Sweden.

Särtryck

LÄKARTIDNINGEN

Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).



Männen och kvinnorna bakom syndromen

Beställer härmed.....ex av boken

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker