

암억제유전자

한림대학교 의과대학 이비인후과학교실

김영민

Tumor Suppressor Gene

Young Min Kim, M.D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine Hallym University

1. 서 론

인류의 숙원인 암정복의 과제는 암세포의 분자 수준의 연구를 통하여 그 발생, 증식 및 전이기전을 규명함으로써 궁극적으로 암을 예방하고 조기에 진단하며 개개 종양의 생물학적 특성에 맞는 적절한 치료가 가능하게 될 때 해결될 수 있다. 최근 암은 내인성 또는 외인성 인자들에 의한 세포내 유전자 이상의 결과로서 정상세포가 암세포로 변형되는 비정상적인 세포 성장으로 간주되고 있다. 이러한 암발생에 관여하는 유전자는 크게 두 가지로 하나는 암유전자 (oncogene)이며 이들의 과다 발현, 전좌 및 돌연변이 등에 의한 암유전자의 활성화 (activation)가 암발생에 기여하며, 다른 하나는 암억제유전자 (tumor suppressor gene)이며 이들의 결손 및 돌연변이에 의한 암억제유전자의 비활성화 (inactivation)가 암발생에 기여한다. 실제로 암은 다단계 (multistep)로 발생한다는 가설이 암역학적 연구 또는 대장암의 모델 (그림 1-1)에서 입증되는데 이때 어떤 단계에서는 종양 성장 촉진 유전자인 암유전자

의 활성화가 관여하고 어떤 단계에서는 종양 성장 억제 유전자인 암억제유전자의 비활성화가 관여하게 된다. 현재까지 연구된 두경부암의 모델 (그림 1-2)도 그림1의 대장암 모델과 이 점에 있어서 유사하다.

암세포에서 발견되는 유전자의 이상은 유전학적으로 두 가지로 하나는 우성 (dominant)으로 암유전자의 기능 획득이 이에 속하며 다른 하나는 열성 (recessive)으로 암억제유전자의 기능 소실이 이에 속한다 (표 1). 흥미스럽게도 인체 암에서는 우성으로 능동적으로 암발생에 관여하는 암유전자 보다 열성으로 수동적으로 암발생에 관여하는 암억제유전자가 더욱 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있고 (표 2), 두경부암에 있어서도 현재까지는 의미 있는 암유전자의 역할은 발견되고 있지 않은 실정 이어서 최근의 분자 생물학적 연구는 주로 암억제유전자의 존재와 그 역할 규명에 집중되고 있다. 두경부암을 비롯한 암의 치료에 있어서 전통적인 진단 및 치료 방법이 많은 기여를 한 것은 사실이지만 불행히도 환자의 생존율은 크게 변화가 없었다. 이에 암유전자나 암억제

KEY WORDS : RB1 gene · p 53 gene

Normal epithelium
 ▼ ←5q: loss of FAP gene (tumor suppressor gene)
 Hyperproliferative epithelium
 ▼
 Early adenoma
 ▼ ←12p: mutation of k-RAS gene (oncogene)
 Intermediate adenoma
 ▼ ←18q: loss of DCC gene (tumor suppressor gene)
 Late adenoma
 ▼ ←17p: loss of p53 gene (tumor suppressor gene)
 Carcinoma

Fig. 1-1. Multistep carcinogenesis in colon cancer

Tumor suppressor gene

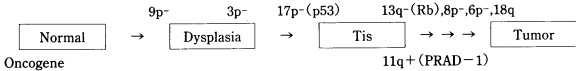


Fig. 1-2. Preliminary head & neck cancer progression model incorporating stages of clinical progression with molecular alterations.

유전자의 연구는 암의 원인과 발생과정의 근본적인 이해와 나아가서 암의 진단, 예후 인자, 궁극적으로 치료 목적에 도움이 될 것으로 여겨지고 있다.

2. 암억제유전자의 역사

암억제유전자의 존재는 종양 유전자와는 달리 세포 genome에서 암억제유전자의 소실이

있을 때 비로소 알 수 있기 때문에 실험적으로 증명하기 어려워서 oncogene보다 약 10년 정도 뒤늦게 연구가 시작되었다. 그러나 최근의 gene isolation 방법 등에 힘입어 이러한 실험적 어려움이 극복이 되며 1980년대가 종양 유전자 연구의 황금기였다면 1990년대는 암억제 유전자의 연구가 추가 되고 있어 1993년 미국의 Science지는 암억제유전자 중 p53를 "Molecule of the Year"로 선정하였다.

암억제유전자의 존재의 증명은 역사적으로

Table 1. Properties of oncogene and tumor suppressor gene

Property	Oncogene	Tumor suppressor gene
Activity	Active	Inactive
Genetic type	Dominant	Recessive
Result of genetic damage	Gain of function	Loss of function
Affected allele	Single allele	Both allele
Affected gene	Mutation	Deletion
Hereditary cancer	None	Yes
Known number	100	10

Table 2. Genetic lesions in human cancer

Cancer	Oncogene	Tumor suppressor gene
Breast cancer	NEU	RB1
	MYC	11p 3p
Colon cancer	k-RAS	FAP
		DCC
		P53
Lung cancer	MYC	P53
	RAF	RB1 3p
Head & Neck cancer	11q13	P53
	RB1	3p

크게 세 가지 연구로부터 증명되었다. 첫째로, 약 25년전 Harris는 somatic cell hybridization을 이용한 실험에서 정상세포와 종양세포와 fusion시켜 만든 hybrid cell은 대부분 nontumorigenic hybrid의 성장을 초래하는 사실을 발견하여 정상세포 내에 종양 세포의 증식을 억제하는 유전 물질이 존재함을 간접적으로 증명하였다. 일부 tumorigenic hybrid cell은 정상세포에서 유래된 염색체가 한개 이상 소실되어 있는 것이 밝혀져서 이 소실된 염색체에 정상세포에서 종양세포로 변형시키는 물질이 있음을 시사한다.

두 번째로, 1971년 Alfred Knudson은 매우 드문 소아 안 종양인 retinoblastoma의 역학적 연구를 통하여 이 질환의 두 가지 형태 즉 familial type과 sporadic type 사이에 분명한 임상 역학적 차이가 있음을 보고하면서 이 retinoblastoma의 발생에는 두번의 유전적 변화가 수반된다는 소위 "two-hit theory"를 주장하였다. 즉 familial type은 first hit는 germ line, second hit는 somatic cell에서 일어나며 sporadic type은 두번 모두 somatic cell에서 발생한다고 제안하였다. 이 가설은 임상적으로, 두번 모두 somatic cell에 유전적 변화 즉 변이가 발생하는 sporadic type이 이미 출생 시에 한쪽 유전자에 변이를 가지고 출생하여 후에 한번의 somatic cell에 변이만 발생하면 종양이 발생하는 familial type보다 늦게 발생하며 빈도도 더욱 드문 것

으로 보아 간접적으로 입증할 수 있다.

세 번째로 1983년 Webster Cabene등에 의한 정교한 Karyotype분석으로 retinoblastoma모델에서 Knudson의 두번의 유전적 변이는 13번 염색체 장완 (13q14)의 결손 (deletion)으로 확인되었고 이어서 이 부위를 검출할 수 있는 anonymous DNA marker를 probe로 사용하여 종양발생 이전의 세포에서는 두개의 대립형질 (allele)의 heterozygosity를 보이나 종양세포에서는 homozygosity로 변하는 소위 "loss of heterozygosity (LOH)"를 밝혔다. 즉 특정한 종양 세포의 특이한 염색체 marker에 대하여 반복되는 LOH가 관찰되면 이 marker 인접 부위에 암억제유전자의 존재를 강력히 시사한다. 예를 들면 chromosomal 18q DNA marker는 매우 polymorphic하여 대부분의 genome에서 heterozygous한데 대장암의 70%에서 homozygous state로 발견되어 이 염색체 marker 인접 부위의 종양 억제 유전자의 존재 가능성을 시사한다. 현재 많은 암억제유전자의 locus가 이 LOH 방법으로 밝혀졌다 (표 3).

3. 암억제유전자의 종류와 기능

1986년 Friend등에 의해 염색체 13q14에 위치하는 RB gene이 암억제유전자로서 처음으로 cloning 되었다. 그후 현재까지 암억제유전자로 밝혀진 gene으로 cloning이 이루어진 것은 모두 8개로 RB1, WT1, p53, NF1, NF2, VHL, FAP, DCC 이며, 암억제유전자로 생각되나 아직 cloning이 안 된 gene으로는 NB1, MLM1, BCNS, RCC, BRCA1 등을 들 수 있다.

이들은 세포의 성장, 축진유전자와 균형을 이루어 세포의 성장, 생존, 분화를 조절하며 이들 유전자의 이상으로 세포의 과잉 성장이 초래된다 (표 4). 이들의 종양억제 기전은 크게 세 가지로 첫째, NF1은 암유전자인 RAS의 negative control역할을 하는 유전자 산물을 encode하며 둘째, RB1, p53, WT1 gene의 유전자 산물은 DNA-binding protein으로 transcriptional factor

Table 3. Tumor suppressor genes detected through LOH

Chromosomal location	Tumor type
1p	Melanoma, MEN type 2, neuroblastoma, medullary thyroid ca, pheochromocytoma
1q	Breast ca
3p	Small cell lung ca, cervical ca, renal cell ca von Hippel-Lindau disease
5q	Colon ca
9q	Bladder ca
10q	Astrocytoma, MEN type 2
11p	Wilms tumor, breast ca, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, lung ca
11q	MEN type 1
13q	Retinoblastoma, osteosarcoma, small cell lung ca, breast ca, stomach ca, bladder ca, colon ca
17p	Small cell lung ca, colorectal ca, breast ca, osteosarcoma, squamous cell lung ca
17q	Neurofibromatosis type 1
18q	Colorectal ca
22q	Neurofibromatosis type 2, meningioma, acoustic neuroma, pheochromocytoma

의 역할을 하며 동시에 세포가 세포분열 중 G0 stage에서 G1 stage로 진행하는 것을 막는 cell cycle controller의 역할을 하는 것으로 생각된다. 셋째로 DCC gene은 cell adhesion molecule과 유사한 단백질을 encode하는 것으로 알려져 있다.

여기서는 암억제유전자의 prototype 인 RB1 과 가장 연구가 많이 이루어진 p53에 대하여 요약 하기로 한다.

RB1 gene

1) RB1 gene & p105-RB

염색체 13q14에 위치하는 암억제유전자로

180kb의 염기를 가지며 27개의 exon으로 구성되어 있다. 유전자 산물은 928개의 amino acid로 구성된 105KD의 nuclear phosphoprotein인 p105-RB protein이다. RB gene의 불활성화는 retinoblastoma이외에도 osteosarcoma, small cell lung carcinoma, bladder and breast carcinoma등에서 관찰되며 대부분이 deletion 이나 nonsense mutation에 의한 것이다. p 105-RB는 세포주기 (cell cycle)에 따라 hypophosphorylated state와 phosphorylated state로 나누어지는데 이 중 hypophosphorylated 상태의 p105-RB만이 활동형인 점이 매우 중요하다. 즉 세포주기 중 G0, G1 phase에서는 active한

Table 4. Tumor suppressor gene in human tumors

Gene	Chromosome location	Possible function
RB1	13q14	transcriptional factor
p53	17p13	transcriptional factor
WT1 (Wilms tumor)	11p13	transcriptional factor
NF1 (Neuroblastoma)	17q11	ras GAPase activator
DCC (Deleted in colon cancer)	18q21	cell adhesion molecule
FAP (Familial adenopolyposis)	5q21	?

hypophosphorylated 상태로 세포의 성장을 억제하나, G1/S boundary에서 cyclin/cdc2 kinase complex에 의하여 인산화되면 inactive한 phosphorylated 상태로 되며 다시 M/G1 boundary에서 underphosphorylated 상태로 돌아간다.

2) Interaction with viral oncoprotein

RB gene에 대한 관심은 p105 protein이 DNA tumor virus에 의하여 형질변환된 세포에서 여러 virus-encoded oncoproteins (adenovirus E1A, SV40 large T antigen, HPV E7)과 complex를 이루어 발견됨으로써 고조되었다. 이 viral oncoprotein은 RB protein과 결합함으로써 RB protein의 기능을 소실케 한다. 이때 오직 활동형인 underphosphorylated RB protein과 만 결합한다. 또한 이 viral oncoprotein-binding site는 인간 종양에서 발견되는 돌연변이형의 RB protein에서 거의 예외없이 변형되어 있는데 이는 RB protein이 종양억제 기능을 수행하기 위해서는 host의 cellular protein과 결합하여야만 하는데 이 cellular protein이 viral oncoprotein과 비슷한 구조를 하고 있으므로 mutant RB protein은 이 cellular protein과 결합을 할 수 없으므로 종양억제 기능을 소실하게 되는 것으로 추측된다.

3) Interaction with transcriptional factor

활동형인 underphosphorylated p105-RB는 세포주기 중 G0, G1 phase에 E2F, DRTF1과 같은 transcriptional factor와 결합된 RB protein/E2F (DRTF1) complex의 형태로 존재하는데 adenovirus E1A나 HPV E7과 같은 viral oncoprotein에 노출되면 분리되게 된다. 즉 G0, G1 phase에서는 RB protein은 transcriptional factor E2F, DRTF1의 기능을 억제시켜 S phase로 진행하게 하는 일련의 gene들의 transcription을 저지함으로써 세포 성장을 억제하는 것으로 생각된다.

4) Interaction with oncogenes

pRB는 종양억제인자인 TGF-β receptor와 암유전자인 MYC, FOS의 transcription 사이의 신호전달체계 (signaling pathway)에서 매개자의 역할을 수행하는 것으로 생각된다. 즉 mu-

tant pRB등으로 pRB 기능의 손실이 발생하면 이러한 암유전자는 TGF-β와 같은 negative regulator로부터 자유스럽게 되어 그 활동이 증가된다.

#p53 gene

1) p53 gene & protein

염색체 17p13에 위치하는 암억제유전자로 11개의 exon으로 구성되고 393개의 amino acid로 이루어진 53kD의 nuclear phosphoprotein을 합성한다. 1979년 최초로 Lane, Crawford에 의해 이 gene이 발견될 당시에는 SV40 large T oncoprotein과 결합되어 발견되어 SV40에 의해 종양을 형성한 세포에 매우 현저히 증가된 oncogene의 일종으로 여겨졌으나, 이는 mutant type의 p53 임이 밝혀지고 1989년 Finlay와 Baker에 의하여 wild type의 p53은 강력한 성장억제와 형질변환의 억제기능을 하는 것으로 밝혀졌다. mutant p53 allele은 wild p53 allele에 대하여 dominant하게 작용하여 세포 성장과 형질변환을 조장한다 (dominant negative effect).

2) Biochemical function (specific transcriptional factor)

p53는 specific DNA sequence와 binding함으로써 transcriptional factor의 역할을 하는데 이때 pRB와 마찬가지로 여러 viral oncoprotein (SV40 large T antigen, adenovirus E1B, HPV E6)과 결합하여 비활성화 된다. 역으로 p53 protein은 이러한 결합을 통하여 바이러스의 암유발 단백질을 비활성화 시켜 숙주세포가 암세포로 변성되는 것을 억제하는 작용을 한다. 그러나 p53유전자의 돌연변이형은 바이러스의 암유발 단백질을 결합을 못하게 되어 이들의 작용을 제어하지 못하게 되어 암세포로 변성되는 것을 허가하게 된다. 그 외 여러 cellular protein과 결합하여 이들의 transcription을 조절하게 된다 (표 5). 이 중 HSC 70는 p53과 결합하여 그 subunit가 oligomerization되는 것을 돕는 역할을 한다.

3) Biological function (cell cycle controller)

Table 5. P53 target genes

genes	functions
MDM-2	murine double minute oncogene
WAF1	wild type p53-activated fragment
BCL2/BAX	apoptosis
GADD45	growth arrest DNA damage inducible gene
HSC 70	70-kD heat shock protein
MCK	muscle creatinine kinase gene

p53은 일명 'Molecular policeman or guardian'으로 불리는데 이는 p53이 genome의 in-

tegrity를 감시하는 기능을 일컫는다. p53는 DNA repair와 programmed cell death (apoptosis)에 매우 중요한데 만일 세포의 DNA가 어떤 이유로 손상을 받으면 wild p53가 안정화되면서 생산이 증가된다. 이 축적된 p53은 여러 gene과 상호작용으로 손상된 DNA를 복구하거나 또는 복구가 실패하였을 경우에는 세포 스스로 자살을 유도하게 하는 apoptosis로 전환하여 결국 암발생을 억제한다. 이에 관여하는 중요한 gene으로, MDM-2 gene은 mouse double minute 염색체에 존재하는 on-

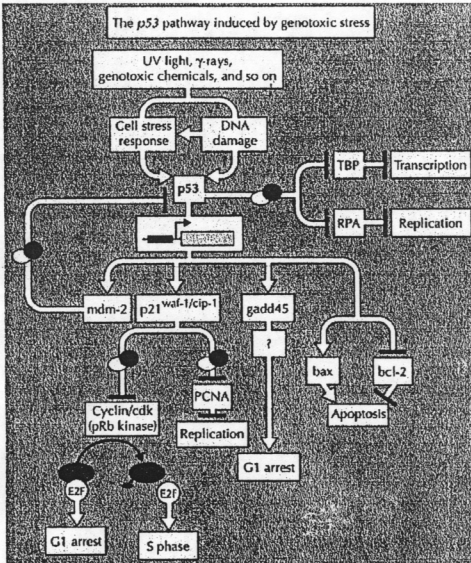


Fig. 2. Model of the p53 pathway induced by genotoxic stress.

cogene으로 사람은 염색체 12q에 존재하여 osteosarcoma에서는 염색체 12q 부위의 amplification을 보인다. p53과는 feedback loop를 형성하여 상호 antagonist로 작용하여 p53의 G1 blocker 기능을 방해한다. 또한 일명 p21로 총칭되는 WAF1, Cip1, SDI1 gene은 모두 동일한 gene으로 강력한 CDK (cyclin dependent kinase) inhibitor 인데 p53은 이들 p21을 활성화시켜서 세포주기에서 CDK/cyclin complex를 억제하여 결국 G1 arrest를 초래하여 세포로 하여금 DNA repair에 필요한 시간을 제공한다. 동시에 p21은 PCNA inhibitor로도 작용하여 DNA replication을 방해한다. BCL2 gene은 세포의 생존 (survival)을 조장하고, 반대로 BAX gene은 세포의 고사 (apoptosis)를 조장하는데 p53은 이러한 세포내 균형을 BAX쪽으로 기울게 하여 apoptosis를 초래하게 한다 (그림 2).

4) p53 mutation

p53이 사람의 종양에서 비활성화되는 기전은 크게 세 가지로 먼저 p53 gene이 위치하는 염색체 17p13부위의 deletion이나 이 gene의 rearrangement가 있고 두 번째로 전술한 viral oncoprotein과 결합하여 기능소실이 되며, p53의 antagonist인 MDM2와 같은 gene이 overexpression되어 있을 경우이며 세 번째로 가장 흔한 기전인 p53 gene의 mutation을 들 수 있다. Mutant p53은 반감기가 수 시간으로 wild p53의 20분 정도에 비하여 상당히 길며, wild type의 DNA binding과 SV40 large T antigen과의 결합을 방해한다.

인간의 악성종양 중 약 50%에서 p53의 somatic mutation이 발견되는데 이는 인간의 악성종양 발생기전 중 가장 흔히 발견되는 기전이다. 돌연변이의 양식은 대부분 (약 80%)이 점돌연변이 (point mutation)이며 그 외 부분적 또는 전체적 소실 (deletion), insertion, frame shift mutation등 이 있다. 점돌연변이는 한 개의 amino acid가 다른 amino acid로 치환하게 되어 결과적으로 p53단백질 구조에 변형을 초래하여 암억제유전자의 기능이 소실되는

missense mutation으로 대부분 (약 95%)의 돌연변이가 exon 5에서 exon 8사이에서 관찰되며, 특히 codon 173, 248, 273에 집중되어 있어 이 부분을 "hot spot"라 부른다. 한편 familial retinoblastoma와 같은 germline mutation은 Li-Fraumeni syndrome에서 발견된다.

p53 유전자의 돌연변이는 암의 종류와 발암 물질에 따라 그 양상에 차이가 있다. 예를 들면 폐암의 경우 흡연에 의해 유발된 경우는 guanine이 thymine으로 바뀌는 염기전환 (transversion)형이 많고 aflatoxin에 의해 유발된 간암의 경우도 cytosine이 thymine으로 바뀌는 염기전환형이 많은 반면, 비흡연자에서 발생한 폐암이나 대장암의 경우와 같이 내인성 (endogenous) 암의 경우는 guanine이 adenine으로 치환되는 염기이행 (transition)형이 많다. 이로 미루어 p53돌연변이의 양상으로 암발생이 benzo(a)pyrene이나 aflatoxin과 같은 발암물질에 의한 외인성 (exogenous)인지 내인성암 인지의 여부를 추정할 수 있으리라고 여겨진다.

두경부암에 있어서 p53 돌연변이는 대부분이 codon 238에서 248사이의 hot spot에서 발생하며 지역적으로 차이가 있는데 미국과 영국은 각각 exon 7, exon 4에서의 발생이 많고 일본과 한국의 경우는 exon 5에 주로 발견된다. 또한 돌연변이의 양상도 지역적 차이가 있는데 미국과 영국의 경우는 G-T transversion형이 많은 반면 일본의 경우는 G-A transition형이 많다. 이 G-T transversion은 전술한 흡연에 의한 폐암의 경우에 많은 것으로 미루어 이 돌연변이의 양상이 흡연의 발암물질인 benzo(a)pyrene의 유전자 족적 (footprint)으로 여겨진다.

p53 mutation의 검색방법으로는 면역조직화학법 (immunohistochemical staining), PCR-SSCP (polymerase chain reaction-single strand confirmation polymorphism), 염기서열확인법 (nucleotide sequencing)등이 있는데, 면역조직화학법은 mutant p53이 반감기가 길어 세포 내에 p53 protein이 축적되어 쉽게 검출이 가능한 점을 이용한 것으로 많은 수의 표

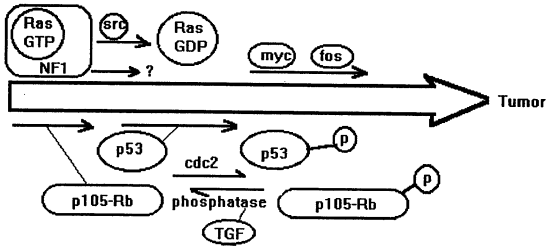


Fig. 3. A model for possible interaction between the products of oncogenes such as ras, src and myc, fos and tumor suppressor genes RB and p53.

본의 검색에 용이하나 위음성 (즉 p53의 돌연변이가 있어도 돌연변이의 양상이 nonsense mutation, frameshift mutation, deletion의 경우는 mutant protein 이 없거나 (absent), truncated, unstable protein을 형성하여 발견이 안됨) 이나 위양성 (즉 비록 염색에 양성반응이 나왔지만 nonmutant p53 protein이 생성되어 양성으로 나온 경우들로 p53단백이 바이러스의 oncoprotein과 결합하거나 heat-shock protein과 같은 세포 단백과 결합하여 안정되어 있을 때, genotoxic agent에 의하여 DNA damage가 있을 때 wild p53의 축적이 증가할 때, p53 protein의 degradation경로에 결합이 생긴 경우)이 많아서 감수성과 특이성이 60~70% 정도에 그치며 실제로 clinopathological parameter나 survival과 연관관계가 미흡하여 p53 돌연변이 검색방법으로 한계가 있으므로 PCR-SSCP방법으로 일차 검사를 시행하고, 거기에 이상이 있는 경우에 염기서열 확인법으로 최종 확인하는 것이 바람직하다고 여겨진다.

4. 결론 및 향후전망

암 다단계 발생설 (multistage carcinogenesis)과 암이 유전적 질환이라는 인식 (cancer

is a genetic disease)은 이제 보편적으로 인정되고 있다. 암유전자의 활성화와 암억제유전자의 비활성화가 다단계에서 단독 또는 서로 상호작용하여 정상세포의 성장조절기능을 상실케하여 암발생에 이르게 되는 것으로 (그림 3) 그중 현재는 p53을 비롯한 암억제유전자에 관한 연구가 암연구의 중심과제의 하나로 되어 있다. 암억제유전자의 연구는 앞으로도 계속되어 암억제유전자의 수는 약 50여개에 이를 것으로 추정되며, 이의 연구를 통하여 종양발생 기전, 암의 진행 과 전이기전, 다른 암유전자 또는 전사인자와의 상호관계 규명으로 종양의 예방, 진단 및 치료에 상당한 발전이 이루어질 것으로 생각된다.

Glossary

- Alleles : Duplicate copies of a gene (paternal and maternal) encoding the same protein
- Heterozygosity : The state in which an individual has two slightly different copies of a given gene
- Polymorphism : Minor variations in alleles that are inherited in a Mendelian fashion and usually do not significantly alter the function

of the encoded protein

Chromosome : One of the threadlike structures in the nucleus of a cell that contain the information of heredity. Genes are arranged in linear order along the chromosomes, which are made of DNA in association with protein

Gene : The fundamental unit of heredity. A gene is a stretch of DNA that encodes the creation of a specific protein or carries out a specific function

Mutation : Any change that alters the sequence of nucleotide bases on a DNA strand

Dominant : A term applied to a gene that manifest itself when present in a single copy. In classical genetics, a dominant condition is one in which it is impossible to see an obvious difference a heterozygote, possessing only copy of certain allele, and a homozygote, possessing two copies of that allele

Recessive : A condition that is apparent only when an individual inherits the same allele from both parents; requiring two copies of certain allele to be expressed

RFLP : Restriction-fragment-length polymorphism, a variation in the size of DNA segments cut by restriction enzymes in different individuals within the same population. Molecular geneticists can use many of these variations to specify locations on genetic linkage maps

References

- 1) Bishop JM : Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 64 : 235~248, 1991
- 2) Carey TE : Genetic mechanism in the development and progression of head and neck cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 3 : 75~83, 1995
- 3) Harris CC, Holstein M : Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 329 : 1318~1327, 1993
- 4) Holstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al : P53 mutations in human cancers. *Science* 253 : 49~53, 1991
- 5) Koch WM : Molecular biology of head and neck tumors. In *Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Update 1, 2nd Ed* (ed. Cummings CW, et al), pp 35~49, 1995
- 6) Lane DP : p53, guardian of the genome. *Nature* 358 : 15~16, 1992
- 7) Lee NK : Tumor suppressor genes. *Head & Neck* 14 : 407~414, 1992
- 8) Levine AJ, Momand J, Finlay CA : The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 351 : 453~455, 1991
- 9) Marshall CJ : Tumor suppressor genes. *Cell* 64 : 313~326, 1991
- 10) Picksley SM, Lane DP : p53 and Rb : their cellular roles. *Current Opinion in Cell Biology* 6 : 853~858, 1994
- 11) Smith DL, Alonso MM : Cloning of tumor suppressor genes involved in solid tumor development. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119 : 1210~1216, 1993
- 12) Smith ML, Fornace AJ : Genomic instability and the role of p53 mutations in cancer cells. *Current Opinion in Oncology* 7 : 69~75, 1995
- 13) Watling DL, Gown AM, Coltrera MD : Overexpression of p53 in head and neck cancer. *Head & Neck* 14 : 437~444, 1992
- 14) Watson JD, Witkowski J, Gilman M, et al : Oncogenes and antioncogenes; In *Recombinant DNA* (2nd edition, New York, Scientific American Books), pp 335~363, 1992
- 15) Weinberg RA : Tumor suppressor genes. *Science* 254 : 1138~1146, 1991