

## Centre de la Recherche Scientifique de Dersim et de Koçgiri

Dr Ali KILIÇ

Email : [dralikilic@yahoo.fr](mailto:dralikilic@yahoo.fr)

Paris 06-07-2009

### Robert A. Weinberg et La grande médaille de l'Académie des sciences



#### Robert A. Weinberg, PhD

**Robert Weinberg**, 67 ans, Professeur de biologie au Massachusetts Institute of Technology (MIT), est l'un des quelques scientifiques qui ont le plus contribué aux immenses progrès réalisés au cours des 30 dernières années dans notre compréhension de l'origine du cancer. Ses travaux ont grandement participé à améliorer la classification des tumeurs, le diagnostic des cancers et la mise au point de thérapies ciblées, donc plus efficaces et moins toxiques que les traitements classiques.

Après avoir démontré que le caractère tumoral d'une cellule maligne est inscrit dans son génome, Robert Weinberg a identifié en 1982 le premier oncogène humain (les oncogènes sont des gènes qui stimulent la multiplication des cellules tumorales). En clonant et en séquençant ce gène, le gène *ras*, à partir des cellules humaines d'un cancer de la vessie, il a montré l'existence chez les vertébrés de gènes, dits proto-oncogènes, qui peuvent devenir oncogènes à la suite de simples mutations ponctuelles. Il a également identifié l'oncogène *neu* (ou *ErbB2* ou *HER2*) codant un récepteur membranaire, aujourd'hui cible de traitements chez certaines femmes atteintes de cancer du sein.

En 1986, Robert Weinberg a cloné le premier gène "suppresseur de tumeur" humain, le gène *Rb* ; il a décrit les premières mutations inactivant ce gène dans le rétinoblastome. Il a aussi caractérisé le gène humain de la télomérase, une enzyme qui préserve l'extrémité des chromosomes : le maintien anormal en activité de cette enzyme dans les cellules tumorales leur confère la capacité de multiplication illimitée.

Pionnier de la cancérologie moléculaire et cellulaire, Robert Weinberg a montré en 1999, que la transformation tumorale de cellules

humaines est un processus multi-étapes, qui nécessite la perturbation d'au moins cinq voies de régulation. Au Whitehead Institute for Biomedical Research, qu'il a co-fondé au MIT, il poursuit aujourd'hui des recherches de pointe sur le pouvoir invasif des cellules tumorales et la dissémination des métastases ; avec son équipe, il a déjà découvert plusieurs facteurs jouant un rôle-clé dans cette phase.

Parmi ses nombreux titres prestigieux, il a reçu celui de Docteur *Honoris Causa* de l'Université Paris-Descartes, en décembre 2008. Au cours de sa carrière, Robert Weinberg a formé nombre de chercheurs et de médecins, et il a beaucoup œuvré pour la compréhension du cancer par le grand public.

Robert Allan Weinberg, est l'un des professeurs de recherche sur le cancer au MIT et (American Cancer Society Research Professor,) ses recherches spécialisées dans le domaine des oncogènes et sur la base du génétique des cancers. Weinberg est également affilié à l'Broad Institute et est membre fondateur du Whitehead Institute for Biomedical Research. Il est co-enseignant 7,012 (introduction de biologie) avec Eric Lander. Il est surtout connu pour ses découvertes de la première humain oncogène Ras et de la première tumeur suppressor gène Rb, qui est partiellement documentées dans Natalie Angiers livre, *Natural Obsessions*, sur son année passée dans le laboratoire de Weinberg. Il a remporté la National Medal of Science en 1997, et il est membre de l'Académie nationale américaine des Sciences. En 2007, il a reçu un doctorat honorifique en commémoration de Linnaeus de l'Université d'Uppsala. Il est membre de l'Académie royale suédoise des sciences Il est bien connu à la fois pour son éclat dans la recherche sur le cancer et pour son mentor de nombreux scientifiques éminents. Il est également l'auteur de l'ouvrage *La biologie du cancer* publiée par Garland Science.

Dans ma recherche sur le Cancer et sur la douleur<sup>1</sup>, j'avais parlé de Lucien Israël, Professeur de Cancérologie de l'Université de Paris XIII dans son entretien avec Lucie Soboul, Journaliste médicale à TFI, a insisté comme les autres chercheurs, sur la biologie du Cancer” Avant de donner une idée de ce qu'est ce un cancer , et de façon dont il fonctionne et se défend, il faut dire un mot du fonctionnement normal de nos gènes.( I) Ces unités très complexes ajoute Professeur Israel,” Qui existent par milliers sur chacun de nos chromosomes, ont pour fonction en première approximation, de faire fabriquer chacune par la cellule où elles se trouvent, une protéine, et chaque protéine remplit un rôle particulier et spécifique.”(ibidem).Les spécialistes de la biologie du Cancer,<sup>2</sup> insiste dans un premier temps sur” le fonctionnement du génome normal” selon eux,” on peut dire aujourd'hui que les cancers sont des

---

<sup>1</sup> Dr Ali KILIC voir sur le cancer et sur la douleur ; 6 juin 2009 in [www.pen-kurd.org](http://www.pen-kurd.org)

<sup>2</sup> Étienne, Jeannine Josette La Biologie du cancer secondaire du foie [Texte imprimé] : étude analytique des tests hépatiques et hématologiques, leur valeur diagnostique, à propos de 241 observations **Publication** : [S.l.] : [s.n.], [1971?] **Description matérielle** : 44 f. multigr. ; 27 cm

anomalies de fonctionnement des génomes, dues soit à l'expression inappropriée d'un gène répresseur ou de plusieurs, soit à la mutation accidentelle d'un gène et donc son produit. La combinaison de ces trois mécanismes provoque par ces altérations moléculaires de certains gènes eux-mêmes ou des points de jonction entre moléculaire de certains gènes sont à la base de la totalité des cancers (2). La question qui se pose est ce savoir, comment pouvons nous expliquer le changement dialectique dans l'infini des gènes, dans la contradiction interne du fonctionnement du passage normal à la qualité du fonctionnement anormal dans "la stabilité du génome et son intégrité particulier complexe du génome"?

Sans répondre aux questions méthodologiques, Prof Israël « étudie d'abord la biologie du cancer et épidémiologie ; traitements actuels et les moyens. Mais la question du cancer n'a pas été résolue et c'est la tâche de la science. Car tout le problème est ce savoir comment une cellule normale se transforme en cellule cancéreuse ? Quelle est la nature ces cellules? Comment une cellule normale devient, cancéreuse: Comment la vie cède sa place à la mort: Contrairement à l'idée de Freud, « **Si vis vitam para mortem** » si tu veux vivre prépare-toi à mourir; - la science a des moyens pour connaître les origines du Cancer de surmonter les obstacles épistémologiques et à la manière épicurienne et lucrétienne. En effet, il y a une vérité dans le monde qui est la mort. Sur le plan philosophique et médicale deux approches relatives à la mort diversifiées.

Dans la *Préface de la Biologie des Cancers* 18 les nouvelles orientations la biologie des cancers, au sujet de l'épistémologie d'une tumeur et des nouvelles connaissances ont été posées pour permettre « de mieux comprendre la genèse de certaines tumeurs et de faire au niveau moléculaire la part de l'inné et de l'acquis: c'est le cas du trépanoblastome.

Créée début 2007 sur le site central de Paris de l'Institut Curie, l'unité Génétique et biologie des cancers se compose de 6 équipes étudiant divers aspects du développement tumoral. Deux stratégies principales sont développées au sein de l'unité : l'une consiste en l'étude directe des tumeurs malignes humaines afin de mieux comprendre leurs mécanismes physiopathologiques, l'autre stratégie utilise des modèles expérimentaux (cellules ou animaux) afin d'aborder des aspects spécifiques de l'oncogenèse. Les divers modèles et les thèmes et méthodes complémentaires des différentes équipes permettent une approche intégrée afin d'étudier les processus cellulaires et génétiques à l'origine du développement tumoral.

L'unité Génétique et biologie des cancers utilise un grand nombre de méthodes génétiques comprenant des analyses par microarray et de génotypage permettant de caractériser les tumeurs humaines, ainsi que la biologie

moléculaire, la biologie cellulaire et les approches de la transgénèse afin de créer des modèles et de les étudier.

La grande médaille, créée en 1997, regroupe 122 fondations de l'Académie des sciences et de l'Institut de France<sup>3</sup> La grande médaille est une distinction attribuée chaque année, en alternance, dans les disciplines relevant de chacune des divisions de l'Académie, à un savant français ou étranger ayant contribué au développement de la science de façon décisive, tant par l'originalité de ses recherches personnelles que par leur rayonnement international et l'influence stimulante qu'il aura eue en créant une véritable école de recherche. Les travaux conduits auront concerné un domaine important de la recherche fondamentale et apporté un éclairage nouveau et une compréhension plus grande à la discipline abordée. Cette année la grande médaille, est attribuée par l'Académie des Sciences à Robert A. Weinberg, professeur de biologie au Massachusetts Institute of Technology (MIT) à Cambridge (États-Unis), pour l'ensemble de ses travaux qui ont révolutionné la compréhension des bases moléculaires du cancer.<sup>4</sup> Robert A. Weinberg a fait plusieurs découvertes

<sup>3</sup> Fondations de la Grande Médaille de l'Académie des sciences

Alhumbert (1817) Ancel (1908) Argut (1902) Barbier (1832) Barbier-Muret (1907) Bariot-Faynot (1923) Henri Bazin (1923) Bellion (1881) Aimé Berthé (1895) Bigot de Morogues (1834) Boileau (1882) André-C. Bonnet (1910) Bordin (1835) Charles Bouchard (1917) Jacques Bourcart (1962) Caméré (1904) Carré-Bessault (1951) assé et Fleury (1916) Cesconi (1928) Chaussier (1863) Crépet (1923) Cuvier (1839) Da Gama Machado (1852) Damoiseau (1863) Danton (1903) Debrousse (1899) Delalande-Guérineau (1872) Delesse (1883) Demolombe (1908) Léon Denis (1923) Desmazières (1855) Du Hamel de Breuil (1920) Du Moncel (1880) Eugène et Amélie Dupuis (1930) Dugate (1872) Alfred Dutens (1914) Fanny Emden (1910) Estrade-Delcros (1876) Général Ferrié (1936) Clément Félix (1917) Fonds des laboratoires (1923) Fonds des périodiques Fontannes (1883) Forestier (1914) Fourneyron (1867) Francoeur (1882) Charles Frémont (1931) Lsgot (1885) Paul Gallet (1941) Gas (1895) Gay (1873) Gegner (1868) Henry Giffard (1881) Veuve Gibou (1928) Charles-Adam Girard (1926) Girbal-Barral (1930) Godard (1862) Costantino Gorini (1939-1940) Veuve Guilhot-Driot (1925) Edmond Hébert (1891) François Hébert (1891) Helbronner-Fould (1927) Hély d'Oïssel (1895) Hirn (1889) Hughes (1893) Isbèque (1887) Antoinette Janssen (1921) Baron de Joest (1880) Paul Jousselin (1945) Kastner-Boursault (1880) Joseph Labbé (1908) La Caille (1921) Pierre Lafitte (1924) de La Fons Mélicocq (1864) de Lafontaine de Coincy (1903) Lalande (1802) Lallemand (1852) Lannelongue (1903) Baron Larrey (1896) Aimé Laussedat (1913) Henry Le Chatelier (1922) Leroy-Drouault (1930) Lonchamp (1896) Marquet (1923) Martin-Damourette (1883) Massin (1923) Mège (1869) Millet-Ronssin (1925) Montagne (1862) Charles de Mosenthal (1931) Général Muteau (1927) Ozouff (1913) Amiral Pâris (1889) Parkin (1885) Philipeaux (1888) Pierson-Perrin (1898) Gaston Planté (1889) Ployer (1922) Poirier (1929) Poncelet (1868) . de Pontecoulant (1901) Jérôme Pontii (1879) Pouchard (1924) Pourat (1876) Victor Raulin (1905) Henriette Régnier (1932) Jean Reynaud (1878) Roberge (1913) Rochat-Juliard (1944) Gustave Roux (1911) Jean de Rufz de Lavison (1912) Saintour (1887) Savigny-Letellier (1856) Schutzenberger (1948) Serres (1868) Tchihatchef (1875) Jean Thore (1863) Trappier (1922) Trémont (1847) Vaillant (1872) Benjamin Valz (1874) Henry Wilde (1897)

**4** Mechanism of activation of a human oncogene Clifford J. Tabin<sup>\*</sup>, Scott M. Bradley<sup>\*</sup>, Cornelia I. Bargmann<sup>\*</sup>, Robert A. Weinberg<sup>\*</sup>, Alex G. Papageorge<sup>†</sup>, Edward M. Scolnick<sup>‡</sup>, Ravi Dhar<sup>§</sup>, Douglas R. Lowy<sup>§</sup> & Esther H. Chang<sup>§</sup>

1. <sup>\*</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Cancer Research and Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139, USA
2. <sup>†</sup>Merck Laboratories, West Point, Pennsylvania 19486, USA
3. <sup>§</sup>Laboratories of Molecular Virology and Dermatology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20205, USA
4. <sup>§</sup>Present address: Department of Pathology, Uniformed Services University for the Health Sciences, Bethesda, Maryland 20014, USA

Abstract

majeures qui ont contribué à déchiffrer les processus des dérégulations cellulaires qui conduisent à la transformation maligne des cellules. Il a montré que la cancérogenèse chimio-induite ou spontanée est associée à des mutations ponctuelles dans des gènes appelés proto-oncogènes, comme le gène *ras*, et des gènes suppresseurs de tumeurs, comme le gène *Rb*. Il a développé un protocole expérimental pour la conversion de plusieurs types cellulaires humains en cellules tumorales<sup>5</sup> et a ainsi mis en évidence que la transformation cancéreuse nécessite plusieurs étapes, au moins cinq chez l'homme. Une de ces étapes est le maintien de l'activité de la télomérase, dont il a isolé le gène chez l'homme. Ses travaux permettent de développer de nouveaux moyens diagnostiques et de nouveaux traitements plus ciblés, moins toxiques et plus efficaces. Robert A. Weinberg<sup>6</sup> s'est également préoccupé de la formation des jeunes médecins et chercheurs et de la compréhension de cette maladie par le public.

---

The oncogene of the human EJ bladder carcinoma cell lines arose via alteration of a cellular proto-oncogene. Experiments are presented that localize the genetic lesion that led to activation of the oncogene. The lesion has no effect on levels of expression of the oncogene. Instead, it affects the structure of the oncogene-encoded protein.

<sup>5</sup>Creation of human tumour cells with defined genetic elements William C. Hahn<sup>1,2,3</sup>, Christopher M. Counter<sup>4,3</sup>, Ante S. Lundberg<sup>1,2</sup>, Roderick L. Beijersbergen<sup>1</sup>, Mary W. Brooks<sup>1</sup> & Robert A. Weinberg<sup>1</sup>

1. Whitehead Institute for Biomedical Research, 9 Cambridge Center, and Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02142, USA
2. Department of Adult Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Departments of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 44 Binney Street, Boston, Massachusetts 02115, USA
3. Department of Pharmacology and Cancer Biology, Department of Radiation Oncology, Box 3813, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA
4. These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Robert A. Weinberg<sup>1</sup> Correspondence and requests for material should be addressed to R.A.W. (e-mail: [weinberg@wi.mit.edu](mailto:weinberg@wi.mit.edu)).

## Abstract

During malignant transformation, cancer cells acquire genetic mutations that override the normal mechanisms controlling cellular proliferation. Primary rodent cells are efficiently converted into tumorigenic cells by the coexpression of cooperating oncogenes<sup>1,2</sup>. However, similar experiments with human cells have consistently failed to yield tumorigenic transformants<sup>3,4,5</sup>, indicating a fundamental difference in the biology of human and rodent cells. The few reported successes in the creation of human tumour cells have depended on the use of chemical or physical agents to achieve immortalization<sup>6</sup>, the selection of rare, spontaneously arising immortalized cells<sup>7,8,9,10</sup>, or the use of an entire viral genome<sup>11</sup>. We show here that the ectopic expression of the telomerase catalytic subunit (*hTERT*)<sup>12</sup> in combination with two oncogenes (the simian virus 40 large-T oncoprotein and an oncogenic allele of *H-ras*) results in direct tumorigenic conversion of normal human epithelial and fibroblast cells. These results demonstrate that disruption of the intracellular pathways regulated by large-T, oncogenic *ras* and telomerase suffices to create a human tumor cell.

<sup>6</sup> Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line

**Chiaho Shih\*** and **Robert A. Weinberg** Center for Cancer Research and Department of Biology Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139, USA

## Abstract

We have isolated the component of human bladder carcinoma cell DNA that is able to transform mouse fibroblasts. The oncogenic sequence was isolated initially from a lambda phage genomic library made from DNA of a transfected mouse cell carrying the human oncogene. A subcloned insert of 6.6 kb that carried transforming activity was amplified in the plasmid

L'une des préoccupations scientifiques de Robert A Weinberg est la recherche sur la biologie du cancer.<sup>7</sup> Selon le Communiqué de Presse de l'Académie des Sciences

La Grande Médaille : la plus haute distinction de l'Académie des sciences attribuée chaque année

Depuis sa création en 1997 la Grande Médaille de l'Académie des sciences est attribuée chaque année à un savant, français ou étranger, ayant contribué au développement de la science de façon décisive, tant par l'originalité de ses recherches personnelles que par leur rayonnement international et l'influence stimulante qu'il aura eue en créant une véritable école de recherche.

Cette médaille est décernée alternativement dans les disciplines de chacune des deux divisions de l'Académie : Sciences mathématiques et physiques, sciences de l'univers, et leurs applications (Division I), d'une part et

---

vector pBR322. The subcloned oncogene has been used as a sequence probe in Southern blot analyses. The oncogene appears to derive from sequences present in normal cellular DNA. Structural analysis has failed so far to reveal differences between the oncogene and its normal cellular homolog. The oncogene is unrelated to transforming sequences detected in a variety of other types of human tumor cell lines derived from colonic and lung carcinoma and from neuroblastoma. In contrast, the EJ bladder oncogene appears closely related to one that is active in the human T24 bladder carcinoma cell line. The oncogene appears to have undergone little, if any, amplification in several bladder carcinoma cell lines.

<sup>‡</sup> Present address: Department of Molecular Biology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114.

<sup>7</sup> **The Biology of Cancer Robert A. Weinberg**, Whitehead Institute for Biomedical Research, Massachusetts Institute of Technology, USA

The Biology of Cancer is a new textbook for undergraduate and graduate biology students as well as medical students studying the molecular and cellular bases of cancer. The book presents the principles of cancer biology in an organized, cogent, and in-depth manner. The clarity of writing and the lucid full-color art program make the book accessible and engaging. The information unfolds through the presentation of key experiments which give readers a sense of discovery and provide insights into the conceptual foundation underlying modern cancer biology.

The Biology of Cancer synthesizes the findings of three decades of recent cancer research and proposes a conceptual framework from which to teach about these discoveries. It provides the necessary structure, organization, and content for a course on cancer biology for advanced undergraduates and beginning doctoral students. The book is comprehensive and offers many pedagogical features to assist teaching and learning. The book includes many recent and topical references to empower the student to move directly into the primary research literature.

The text is up-to-date and provides current information on topics such as tumor stem cells and recently introduced chemotherapeutics. State-of-the-art techniques are discussed throughout. Modern biomedical research is explored, helping readers to hone their analytical abilities and to assimilate and think clearly about complex biological processes. The Biology of Cancer provides insights into many interfaces between cancer research and the fields of immunology and developmental biology.

The book is extensively illustrated with carefully chosen schematic drawings, micrographs, computer-generated models and graphs. The exceptional full-color art program contains many images from recent research literature. The pieces were chosen to support and clarify the concepts, as well as to supply additional interest.

Besides its value as a textbook, The Biology of Cancer will be a useful reference for individuals working in biomedical laboratories, and for clinicians.

Sciences chimiques, biologiques et médicales et leurs applications (Division II), d'autre part.

En 2008, la Grande Médaille avait été décernée au sein de la division I à Susan Solomon

La Grande Médaille de l'Académie des sciences sera remise à Robert Weinberg sous la Coupole de l'Institut de France lors d'une séance solennelle de remise de Prix, le mardi 13 octobre ou le mardi 24 novembre 2009.

Dr Ali KILIC, Paris le 30 juin 2009

Bibliographie,

### **Robert A. Weinberg, PhD**

A Founding Member of Whitehead Institute, Robert A. Weinberg is a pioneer in cancer research most widely known for his discoveries of the first human oncogene—a gene that causes normal cells to form tumors—and the first tumor suppressor gene.

His lab now primarily focuses on two areas: the interactions between epithelial and stromal cells (the two major types of cells found in mammalian tissue) that produce carcinomas and the processes by which cancer cells invade and metastasize.

**Epithelial and stromal cells.** Many mammalian tissues are formed from distinct epithelial and stromal cell layers. Often, a tumor that forms in an epithelial tissue layer must recruit stromal cells in order to become a carcinoma. Weinberg's lab is exploring the molecular process by which this recruitment occurs. In addition, his lab has been investigating a signaling pathway operating within epithelial cells that enables them to release signals that stimulate blood vessel growth in nearby stromal cells.

**Invasion and metastasis.** Weinberg's lab is focusing on a small group of transcription factors—proteins that control gene expression. These proteins, which are typically involved in embryogenesis, may contribute to cancer cells' ability to disseminate to distant sites in the body where they may form metastases. Weinberg and his team are examining mechanisms by which tumors can reactivate the properties of these proteins that are active during embryonic development and exploit these transcription factors to execute various steps of the “invasion-metastasis” cascade—the sequence of steps that enables primary tumor cells to disseminate through the body and seed cancer cells. Additionally,

the scientists are studying the role of cancer stem cells—the self-renewing, tumor-seeding cells that have been found in a number of solid tumors in the past few years. In 2008, Weinberg lab investigators reported a finding that brings together these two research themes: cancer cells induced to follow one of these embryonic pathways gain many of the properties of adult stem cells.

Weinberg, who received his PhD in biology from Massachusetts Institute of Technology in 1969, has held research positions at the Weizmann Institute and the Salk Institute. In 1982, Weinberg helped found Whitehead Institute, joined the faculty as a professor of biology at MIT, and published his landmark paper "Mechanism of Activation of a Human Oncogene" in the journal *Nature*. In 1999, another major paper, "Creation of Human Tumor Cells with Defined Genetic Elements," was also published in *Nature*.

### **Selected Publications**

Mani, S.A., Guo, W., Liao, M.J., Eaton, E.N., Ayyanan, A., Zhou, A.Y., Brooks, M., Reinhard, F., Zhang, C.C., Shipitsin, M., Campbell, L.L., Polyak, K., Briskin, C., Yang, J., Weinberg, R.A. (2008). *The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells*. *Cell*, 133(4):704-15.

Ince, T.A., Richardson, A.L., Bell, G.W., Saitoh, M., Godar, S., Karnoub, A.E., Iglehart, J.D., Weinberg, R.A. (2007). *Transformation of different human breast epithelial cell types leads to distinct tumor phenotypes*. *Cancer Cell*, 12(2):160-70.

Gupta, P.B., Kuperwasser, C., Brunet, J.P., Ramaswamy, S., Kuo, W.L., Gray, J.W., Naber, S.P., Weinberg, R.A. (2005) *The melanocyte differentiation program predisposes to metastasis after neoplastic transformation*. *Nature Genetics*, 37, 1047-1054.

Yang, J., Mani, S.A., Donaher, J.L., Ramaswamy, S., Itzykson, R.A., Come, C., Savagner, P., Gitelman, I., Richardson, A., Weinberg, R.A. (2004). *Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis*. *Cell*, 117: 927-939

Hahn, W.C., Counter, C.M., Lundberg, A.S., Beijersbergen, R.L., Brooks, M.W., and Weinberg, R.A. (1999). *Creation of human tumor cells with defined genetic elements*. *Nature*, 400:464-468.

Land, H., Parada, L.F., and Weinberg, R.A. (1983). *Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes*. *Nature*, 304: 596-602.



Tabin, C.J., Bradley, S.M., Bargmann, C.I., Weinberg, R.A., Papageorge, A.G., Scolnick, E.M., Dhar, R., Lowy, D.R., and Chang, E.H. (1982). *Mechanism of activation of a human oncogene*. *Nature*, 300: 143-149

Shih, C. and Weinberg, R.A. (1982). *Isolation of a transforming sequence from*